

Université Bordeaux Segalen

Année 2010

Thèse n° 1873

THESE

pour le

DOCTORAT DE L'UNIVERSITE BORDEAUX 2

Ecole Doctorale des Sciences de la vie et de la santé

Champs disciplinaire : Neurosciences

Présentée et soutenue publiquement

Le 5 décembre 2011

Par Joachim MAZERE

Né le 20 juin 1974 à Périgueux

INTERACTIONS ACETYLCHOLINE-DOPAMINE DANS LES MALADIES NEURODEGENERATIVES : APPROCHE D'IMAGERIE MOLECULAIRE

Membres du Jury

Mr. le Professeur Bernard MULLER

Président

Mr. le Professeur Pierre BURBAUD

Examineur

Mr. Jacques EPELBAUM

Rapporteur

Mr. Luc ZIMMER

Rapporteur

Mr. le Professeur Denis GUILLOTEAU

Examineur

Mr. Willy MAYO

Directeur de thèse

AVANT-PROPOS

Je tiens à exprimer à Madame le Pr. M. Allard ma profonde gratitude. Je lui dois d'avoir inspiré ce travail de thèse et de m'avoir ensuite aidé à en poser les différentes pierres.

Qu'elle trouve ici un témoignage de ma reconnaissance.

Je tiens également à exprimer ici tout ce dont je suis redevable à Monsieur W. Mayo, qui a su orienter et diriger ce travail avec enthousiasme, patience et encouragement.

Qu'il trouve dans ce travail l'expression de mes remerciements les plus vifs.

Je tiens à remercier Monsieur J. Epelbaum ainsi que Messieurs les Pr. P. Burbaud, D. Guilloteau et L. Zimmer qui m'ont fait l'honneur d'examiner ce travail.

Qu'ils trouvent ici un témoignage de ma sincère gratitude.

Ce travail, dans ses aspects plus particulièrement radiochimiques, n'aurait pas pu se faire sans l'aide apportée par Monsieur le Pr. D. Guilloteau.

Qu'il trouve ici l'expression de toute ma reconnaissance.

Les résultats présentés dans cette thèse sont le fruit d'un travail collectif. C'est ainsi que j'ai pu profiter des compétences de Monsieur le Pr. J.F Dartigues, de Madame S. Auriacombe, de Monsieur W. Meissner et de Monsieur le Pr. F. Tison pour le diagnostic neurologique et le recrutement des patients, des compétences de Madame P. Arèse pour la réalisation des bilans neuropsychologiques, de l'aide dévouée de Monsieur O. Periot pour la mise en place des différents protocoles de recherche clinique, de l'aide technique de Monsieur T. Blandin pour la réalisation des radiomarquages, des compétences en médecine nucléaire de Monsieur le Pr. P. Fernandez et de Monsieur H. de Clermont-Gallerande, des compétences de Messieurs O. Barret et F. Lamare pour le traitement et la quantification des images, et de l'aide technique apportée par l'ensemble des manipulateurs en électroradiologie du service de médecine nucléaire de l'hôpital Pellegrin à Bordeaux.

Je les remercie et je souhaite qu'ils trouvent là un témoignage de ma reconnaissance.

Je voudrais aussi remercier tous les autres membres du laboratoire qui, de près ou de loin, m'ont apporté leur aide et leur soutien pour la réalisation de ce travail.

Qu'ils trouvent ici l'expression de mon amitié.

Je tiens finalement à remercier Monsieur le Pr. D. Ducassou, qui, en m'orientant vers une carrière hospitalo-universitaire, m'a permis d'entreprendre la réalisation de ce travail de thèse universitaire.

Qu'il trouve ici l'expression de ma sincère gratitude.

Résumé

Le rôle que pourrait jouer l'interaction des systèmes cholinergiques (ACh) et dopaminergiques (DA) semble crucial dans la physiopathologie de certaines maladies neurodégénératives, en particulier dans la démence à corps de Lewy (DCL). Ce travail de thèse se propose de valider un protocole d'imagerie moléculaire en tomographie d'émission monophotonique, consistant en un marquage de l'ACh et de la DA chez un même individu, afin de pouvoir étudier *in vivo* les interactions ACh/DA.

Après avoir mis au point chez des sujets âgés et des patients atteints de maladie d'Alzheimer une méthode d'imagerie cérébrale quantitative des neurones ACh utilisant un radioligand sélectif du transporteur vésiculaire de l'ACh, le [¹²³I]-IBVM, et basée sur une modélisation pharmacocinétique, nous avons montré le potentiel de cette méthode à mettre en évidence une atteinte différentielle des circuits ACh dans la Paralyse Supranucléaire Progressive et l'Atrophie Multisystématisée.

Dans la dernière partie de ce travail de thèse, nous avons pour la première fois réalisé un double marquage des systèmes ACh et DA dans la DCL, en utilisant, en plus du [¹²³I]-IBVM, un radioligand sélectif du transporteur de la dopamine et validé en routine clinique, le [¹²³I]-FP-CIT. En parallèle, une étude comportementale évaluant la présence d'hallucinations, de fluctuations cognitives, d'altérations des rythmes circadiens ainsi qu'un bilan des performances neuropsychologiques, ont été menés. Cette étude est actuellement en cours de réalisation. Les tous premiers résultats montrent l'existence de liens cohérents entre les données d'imagerie moléculaire et les données cliniques.

Mots clés

Acétylcholine, dopamine, maladies neurodégénératives, maladie d'Alzheimer, Paralyse Supranucléaire Progressive, Atrophie Multisystématisée, démence à corps de Lewy, imagerie moléculaire, tomographie d'émission monophotonique, modélisation pharmacocinétique, [¹²³I]-IBVM, transporteur vésiculaire de l'acétylcholine, [¹²³I]-FP-CIT, transporteur de la dopamine, hallucinations, fluctuations attentionnelles, rythmes circadiens, bilan neuropsychologique.

Intitulé et adresse de l'unité ou du laboratoire où la thèse a été préparée :
Equipe de Neuroimagerie et Cognition Humaines (Michèle Allard, Joel Swendsen), Institut des Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine, UMR CNRS 5287 (Jean-René Cazalets), Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cédex.

Acetylcholine-Dopamine Interactions in Neurodegenerative Diseases: a Molecular Imaging Approach

Abstract

The question of how acetylcholine (ACh) and dopamine (DA) could be involved together in the pathophysiology of some neurodegenerative disorders is essential, particularly in dementia with Lewy bodies (DLB). The present study aims at assessing an *in vivo* molecular imaging method of both ACh and DA brain systems using single photon emission computed tomography.

In the first part of the present study, a method based on pharmacokinetic analysis making it possible to quantify ACh neurons *in vivo*, using [¹²³I]-IBVM, a specific radioligand of vesicular acetylcholine transporter, was developed and validated in healthy subjects and Alzheimer's disease patients. Then, we showed the ability of our method to demonstrate a differential alteration of ACh pathways in Progressive Supranuclear Palsy and Multiple System Atrophy patients.

In the last part of this study, we imaged for the first time both ACh and DA systems in DLB patients, using not only [¹²³I]-IBVM, but also [¹²³I]-FP-CIT, a specific radioligand of dopamine transporter. Concomitantly, a behavioral exploration of hallucinations, fluctuating cognition and disturbances of circadian rhythms was achieved in these patients, as well as a neuropsychological examination.

This study is currently in progress. The first results show consistent links between imaging and clinical data.

Key words

Acetylcholine, dopamine, neurodegenerative diseases, Alzheimer's disease, Progressive Supranuclear Palsy, Multiple System Atrophy, Dementia with Lewy's bodies, molecular imaging, single photon emission computed tomography, pharmacokinetic based analysis, [¹²³I]-IBVM, vesicular acetylcholine transporter, [¹²³I]-FP-CIT, dopamine transporter, hallucinations, fluctuating cognition, circadian rhythms, neuropsychological examination.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE.....	12
1 INTRODUCTION	14
1.1 LE VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION	14
1.2 LE CONCEPT DE DEMENCE	15
1.3 LES DEMENCES	16
1.3.1 ETIOLOGIES DES DEMENCES	16
1.3.1.1 Les démences non dégénératives.....	17
1.3.1.2 Les démences dégénératives.....	17
1.3.2 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DES DEMENCES DEGENERATIVES (MALADIE D'ALZHEIMER, DEMENCE A CORPS DE LEWY)	17
1.3.2.1 La maladie d'Alzheimer.....	17
1.3.2.2 La démence à corps de Lewy (DCL).....	18
1.3.3 LA MALADIE D'ALZHEIMER	18
1.3.3.1 Description clinique de la pathologie.....	18
1.3.3.2 Physiopathologie.....	20
1.3.3.2.1 Neuropathologie.....	20
1.3.3.2.2 Neurochimie.....	22
1.3.3.2.2.1 Atteinte cholinergique.....	22
1.3.3.2.2.1.1 Rappels sur la neurotransmission cholinergique.....	22
1.3.3.2.2.1.1.1 Biosynthèse de l'acétylcholine et neurotransmission cholinergique.....	22
1.3.3.2.2.1.1.1.1 Biosynthèse de l'acétylcholine.....	22
1.3.3.2.2.1.1.1.2 Le transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (TVACH).....	23
1.3.3.2.2.1.1.1.3 Les récepteurs muscariniques.....	24
1.3.3.2.2.1.1.1.4 Les récepteurs nicotiniques.....	25
1.3.3.2.2.1.1.2 Les voies cholinergiques.....	26
1.3.3.2.2.1.1.2.1 Complexe du cerveau basal antérieur et complexe tegmentomésencéphalique ventral.....	26
1.3.3.2.2.1.1.2.2 Les circuits des ganglions de la base.....	28
1.3.3.2.2.1.1.2.3 Interneurons cholinergiques striataux.....	31
1.3.3.2.2.1.1.3 La classification des circuits cholinergiques cérébraux corticaux selon Mesulam ..	34
1.3.3.2.2.1.1.4 Effets corticaux de l'acétylcholine.....	35
1.3.3.2.2.1.2 Implications fonctionnelles de l'acétylcholine (mémoire, attention).....	38
1.3.3.2.2.1.2.1 Champs de la pharmacologie comportementale.....	39
1.3.3.2.2.1.2.2 Champs des neurosciences comportementales.....	39
1.3.3.2.2.1.2.3 Observations rapportées dans le vieillissement normal et dans la MA.....	41
1.3.3.2.2.1.3 Traitements à visée cholinergique dans la maladie d'Alzheimer.....	42
1.3.3.2.2.1.4 Neurochimie des systèmes cholinergiques dans la maladie d'Alzheimer.....	43
1.3.3.2.2.1.4.1 Etudes post-mortem.....	43
1.3.3.2.2.1.4.2 Etudes in vivo.....	44
1.3.4 LA DEMENCE A CORPS DE LEWY.....	45
1.3.4.1 Description clinique de la pathologie.....	45
1.3.4.2 Physiopathologie.....	46
1.3.4.2.1 Neuropathologie.....	46
1.3.4.2.1.1 α -synucléinopathie : corps de Lewy et neurites de Lewy.....	46
1.3.4.2.1.2 Neuropathologie à type de maladie d'Alzheimer dans la DCL.....	47
1.3.4.2.1.3 Corrélation avec la neuropsychologie.....	47
1.3.4.2.2 Neurochimie.....	49
1.3.4.2.2.1 Atteinte cholinergique dans la DCL.....	49
1.3.4.2.2.1.1 Implication fonctionnelle de l'ACh dans le sommeil.....	49
1.3.4.2.2.1.1.1 Rôles de l'ACh dans la physiologie du sommeil.....	49
1.3.4.2.2.1.1.2 Acétylcholine et troubles du sommeil dans les maladies neurodégénératives.....	51
1.3.4.2.2.1.2 Etudes de la neurotransmission cholinergique dans la DCL.....	53
1.3.4.2.2.1.2.1 Activité de la choline acétyltransférase (ChAT).....	53
1.3.4.2.2.1.2.2 Récepteurs muscariniques (mAChR).....	54
1.3.4.2.2.1.2.3 Récepteurs nicotiniques (nAChR).....	55
1.3.4.2.2.2 Atteinte dopaminergique dans la DCL.....	56
1.3.4.2.2.2.1 Rappels sur la neurotransmission dopaminergique.....	56
1.3.4.2.2.2.1.1 Biosynthèse/métabolisme de la dopamine et neurotransmission dopaminergique.....	56
1.3.4.2.2.2.1.1.1 Biosynthèse et métabolisme de la dopamine.....	56
1.3.4.2.2.2.1.1.2 Neurotransmission dopaminergique.....	58
1.3.4.2.2.2.1.2 Les principales voies dopaminergiques mésotélencéphaliques.....	60
1.3.4.2.2.2.1.3 Interactions de la dopamine avec les boucles cortico-sous-corticales.....	63

1.3.4.2.2.2	Implications fonctionnelles de la dopamine	65
1.3.4.2.2.2.1	Motricité	65
1.3.4.2.2.2.2	Cognition (mémoire, apprentissage).....	66
1.3.4.2.2.2.3	Récompense	68
1.3.4.2.2.3	Etudes de la neurotransmission DA dans la DCL	68
1.3.4.2.2.4	Neuroimagerie de la DCL	69
1.3.4.2.2.4.1	Imagerie par résonance magnétique morphologique.....	69
1.3.4.2.2.4.2	Imagerie scintigraphique de perfusion et du métabolisme glucidique	70
1.3.4.2.2.4.3	Imagerie du système dopaminergique en TEMP	71
1.3.4.2.2.4.4	Imagerie du système cholinergique en TEMP et TEP.....	72
1.3.4.2.3	Corrélations clinico-pathologiques	73
1.4	LES SYNDROMES PARKINSONIENS ATYPIQUES : PARALYSIE SUPRANUCLEAIRE PROGRESSIVE ET ATROPHIE MULTISYSTEMATISEE	75
1.4.1	<i>DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES</i>	75
1.4.2	<i>DESCRIPTION CLINIQUE DES DEUX PATHOLOGIES</i>	75
1.4.3	<i>PHYSIOPATHOLOGIE</i>	77
1.4.3.1	Neuropathologie	77
1.4.3.1.1	Synucléinopathie : atrophie multisystématisée	77
1.4.3.1.2	Tauopathie : paralysie supranucléaire progressive	77
1.4.3.2	Neurochimie	78
1.4.3.2.1	Atteinte cholinergique	78
1.4.3.2.1.1	Etudes post-mortem	79
1.4.3.2.1.1.1	Choline acétyl transférase (ChAT).....	79
1.4.3.2.1.1.2	Transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (TVAcH).....	79
1.4.3.2.1.1.3	Récepteurs muscariniques (mAChR) post-synaptiques	79
1.4.3.2.1.2	Etudes in vivo	79
1.4.3.2.1.2.1	Transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (TVAcH).....	79
1.4.3.2.1.2.2	Acétylcholine estérase (AChE).....	80
1.4.3.2.1.2.3	Récepteurs muscariniques (mAChR)	80
1.4.3.2.2	Atteinte dopaminergique	80
1.4.3.2.2.1	Etudes post-mortem	80
1.4.3.2.2.2	Etudes in vivo	81
1.4.3.2.2.2.1	Dopa décarboxylase	81
1.4.3.2.2.2.2	Transporteur de la dopamine (TDA).....	81
1.4.3.2.2.2.3	Récepteurs dopaminergiques D1	82
1.4.3.2.2.2.4	Récepteurs dopaminergiques D2	82
2	PROBLEMATIQUE ET HYPOTHESE DE TRAVAIL	82
2.1	PROBLEMATIQUE.....	82
2.2	HYPOTHESE DE TRAVAIL.....	84
3	PARTIE EXPERIMENTALE : ETUDE NEUROCHIMIQUE DE LA BALANCE ACETYLCHOLINE-DOPAMINE	85
3.1	LA MEDECINE NUCLEAIRE.....	85
3.2	MISE AU POINT D'UNE METHODE D'IMAGERIE DU SYSTEME ACh EN TEMP	88
3.2.1	<i>JUSTIFICATION DU CHOIX D'UNE CIBLE CHOLINERGIQUE PRE-SYNAPTIQUE</i>	89
3.2.2	<i>MISE AU POINT D'UN PROTOCOLE D'IMAGERIE PRE-SYNAPTIQUE DU SYSTEME CHOLINERGIQUE EN TEMP CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE D'ALZHEIMER</i>	91
3.2.2.1	CARACTERISTIQUES DES SUJETS	92
3.2.2.2	RADIOCHIMIE	93
3.2.2.3	ACQUISITION DES DONNEES D'IMAGERIE	95
3.2.2.3.1	Imagerie scintigraphique en TEMP	95
3.2.2.3.1.1	Analyse in vivo des interactions ligand-cible en TEMP : quantification à l'équilibre	95
3.2.2.3.1.1.1	Analyse in vitro des interactions ligand-cible	95
3.2.2.3.1.1.2	Analyse in vivo des interactions ligand-cible en imagerie scintigraphique cérébrale.....	96
3.2.2.3.1.2	Protocole d'acquisition d'images	97
3.2.2.3.2	Imagerie par résonance magnétique	98
3.2.2.4	ANALYSE DES IMAGES	98
3.2.2.4.1	Détermination du temps d'équilibre chez les sujets témoins	98
3.2.2.4.2	Comparaison voxel à voxel des images TEMP des patients et des témoins dans SPM.....	99
3.2.2.4.2.1	Pré-requis d'une analyse dans SPM : normalisation des images TEMP dans l'atlas du MNI ..	99
3.2.2.4.2.2	Comparaison statistique des images TEMP voxel à voxel dans SPM.....	100
3.2.2.4.3	Comparaison voxel à voxel des IRM des patients et des témoins dans SPM	100
3.2.2.5	RESULTATS.....	101
3.2.2.5.1	Caractéristiques des sujets.....	101

3.2.2.5.2	Courbes d'activités tissulaires des sujets témoins	101
3.2.2.5.3	Mise en évidence d'une différence d'expression du transporteur vésiculaire de l'acétylcholine entre les patients et les témoins	102
3.2.2.5.4	Comparaison voxel à voxel de la matière grise entre les patients et les témoins	104
3.2.2.6	DISCUSSION-CONCLUSION	106
3.2.3	MISE AU POINT D'UNE METHODE NON INVASIVE DE QUANTIFICATION DU TRANSPORTEUR VESICULAIRE DE L'ACETYLCHOLINE CHEZ DES SUJETS ÂGES AU MOYEN DU $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$	110
3.2.3.1	CARACTERISTIQUES DES SUJETS	111
3.2.3.1.1	RADIOCHIMIE	111
3.2.3.2	ACQUISITION DES DONNEES D'IMAGERIE	112
3.2.3.2.1	Imagerie scintigraphique en TEMP	112
3.2.3.2.2	Imagerie par résonance magnétique	112
3.2.3.3	TRAITEMENT DES DONNEES TEMP	113
3.2.3.4	COURBES D'ACTIVITES TISSULAIRES	114
3.2.3.5	MODELISATION PHARMACINETIQUE	115
3.2.3.5.1	Théorie de l'analyse par modélisation pharmacocinétique	115
3.2.3.5.1.1	But et démarche expérimentale	115
3.2.3.5.1.1.1	Analyse <i>in vivo</i> des interactions ligand-cible	115
3.2.3.5.1.1.2	Principe de la modélisation pharmacocinétique ou analyse compartimentale	116
3.2.3.5.1.1.3	Estimation des paramètres d'un modèle pharmacocinétique	116
3.2.3.5.1.1.4	Choix du modèle	117
3.2.3.5.1.2	Méthodes d'analyse pharmacocinétique	118
3.2.3.5.1.2.1	Analyse nécessitant une fonction d'entrée plasmatique	118
3.2.3.5.1.2.2	Analyse avec région de référence	119
3.2.3.5.1.2.2.1	Méthode d'analyse compartimentale	120
3.2.3.5.1.2.2.1.1	Modèle à 1 compartiment tissulaire : Simplified reference Tissue Model (SRTM)	120
3.2.3.5.1.2.2.1.2	Modèle à 2 compartiments tissulaires : Full Reference Tissue Model (FRTM)	123
3.2.3.5.1.2.2.2	Méthodes par régression linéaire et multilinéaire	124
3.2.3.5.1.2.2.2.1	Méthode de Logan par régression linéaire	124
3.2.3.5.1.2.2.2.2	Méthode par régression multi-linéaire : Multilinear Reference Tissue Model (MRTM)	125
3.2.3.5.1.2.2.3	Méthode simplifiée de calcul du BP à l'équilibre	126
3.2.3.5.2	Analyse des données	126
3.2.3.6	RESULTATS	127
3.2.3.6.1	Courbes d'activités tissulaires	127
3.2.3.6.2	Calcul des paramètres pharmacocinétiques	129
3.2.3.6.2.1	Potentiels de liaisons BP et %COV de BP	130
3.2.3.6.2.2	Calculs de R1 et %COV de R1	131
3.2.3.6.2.3	Calculs de k_2 et %COV de k_2	132
3.2.3.6.2.4	%VAR	133
3.2.3.6.2.5	Comparaison avec les résultats de Kuhl (Kuhl, Koeppe et al. 1994)	134
3.2.3.6.3	Méthode simplifiée à l'équilibre	135
3.2.3.7	DISCUSSION-CONCLUSION	137
3.2.4	ETUDE DE L'IMPACT D'UNE METHODE DE RECALAGE AFFINE ET ELASTIQUE SUR LA QUANTIFICATION DE LA FIXATION CEREBRALE DU $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$	142
3.2.4.1	CARACTERISTIQUES DES SUJETS	144
3.2.4.2	PROTOCOLE D'IMAGERIE	145
3.2.4.2.1	IRM	145
3.2.4.2.2	Imagerie TEMP	145
3.2.4.2.3	Correction d'atrophie des images 4D TEMP	146
3.2.4.3	RECALAGE DES IMAGES SUR L'ATLAS DU MNI	146
3.2.4.3.1	Comparaison de deux algorithmes de recalage basés sur un modèle affine et élastique	146
3.2.4.3.2	Recalage des données TEMP sur l'IRM standard du MNI	147
3.2.4.3.3	Evaluation de la performance du recalage	148
3.2.4.4	MODELISATION PHARMACOCINETIQUE	149
3.2.4.4.1	Calcul des courbes d'activités tissulaires	149
3.2.4.4.2	Quantification de la fixation cérébrale du $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ par modélisation pharmacocinétique	151
3.2.4.5	ANALYSE STATISTIQUE	151
3.2.4.6	RESULTATS	152
3.2.4.6.1	Evaluation des performances de recalage	152
3.2.4.6.2	Quantification de la fixation cérébrale du $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ par modélisation pharmacocinétique	155
3.2.4.7	DISCUSSION	158
3.2.4.8	CONCLUSION	163
3.2.4.9	PERSPECTIVES	163

3.2.5	<i>EVALUATION DE L'AIDE APPORTEE PAR UNE METHODE D'IMAGERIE UTILISANT L'¹²³I]-IBVM DANS LA COMPREHENSION PHYSIOPATHOLOGIQUE DE DEUX SYNDROMES PARKINSONIENS ATYPIQUES : LA PSP ET L'AMS</i>	164
3.2.5.1	CARACTERISTIQUES DES SUJETS	166
3.2.5.2	PROTOCOLE D'IMAGERIE	167
3.2.5.2.1	IRM	167
3.2.5.2.2	Imagerie TEMP	167
3.2.5.2.3	Correction d'atrophie des images 4D TEMP	168
3.2.5.3	RECALAGE DES IMAGES SUR L'ATLAS DU MNI	168
3.2.5.4	MODELISATION PHARMACOCINETIQUE	169
3.2.5.4.1	Calcul des courbes d'activités tissulaires à partir d'un atlas de ROI	169
3.2.5.4.2	Quantification de la fixation cérébrale du [¹²³ I]-IBVM par modélisation pharmacocinétique	170
3.2.5.5	ANALYSE STATISTIQUE	170
3.2.5.6	RESULTATS	171
3.2.5.6.1	Caractéristiques des sujets	171
3.2.5.6.2	Résultats d'imagerie	171
3.2.5.6.2.1	Comparaison inter-groupes de l'intégrité des circuits cholinergiques	171
3.2.5.6.2.2	Etudes de corrélations	173
3.2.5.7	DISCUSSION	176
3.2.5.8	CONCLUSION-PERSPECTIVES	179
3.3	APPROCHE MULTIMODALE DANS LA DCL : IMAGERIE DES SYSTEMES CHOLINERGIQUES ET DOPAMINERGIQUE ET APPROCHE COMPORTEMENTALE	180
3.3.1	<i>PREAMBULE : QUANTIFICATION DU VERSANT PRE-SYNAPTIQUE DE LA NEUROTRANSMISSION DOPAMINERGIQUE</i>	181
3.3.1.1	LA [¹⁸ F]-FLUORODOPA	182
3.3.1.2	IMAGERIE DU TRANSPORTEUR VESICULAIRE MONOAMINERGIQUE (TVMA)	183
3.3.1.3	RADIOLIGANDS DU TRANSPORTEUR DE LA DOPAMINE (TDA)	183
3.3.1.4	QUANTIFICATION IN VIVO DE LA FIXATION CEREBRALE DU [¹²³ I]-FP-CIT EN TEMP	186
3.3.2	<i>DOUBLE IMAGERIE IN VIVO DES SYSTEMES CHOLINERGIQUES ET DOPAMINERGIQUES DANS LA DCL</i>	189
3.3.2.1	CARACTERISTIQUES DES SUJETS	189
3.3.2.2	ETUDE COMPORTEMENTALE CHEZ LES PATIENTS	190
3.3.2.2.1	Tests du bilan neurologique : évaluation des signes cardinaux de la DCL	190
3.3.2.2.1.1	Evaluation des fluctuations cognitives : Echelle de Walker	190
3.3.2.2.1.2	Evaluation des hallucinations visuelles et des troubles du sommeil : Inventaire neuropsychiatrique	190
3.3.2.2.2	Evaluation neuropsychologique	191
3.3.2.2.2.1	Test de Benton	191
3.3.2.2.2.2	Test de Grober et Buschke : test de mémoire épisodique	191
3.3.2.2.2.3	Test de fluence verbale sémantique (Set Test d'Isaacs : test de fluidité verbale)	191
3.3.2.2.2.4	Test de discrimination visuelle (ou test des figures identiques)	192
3.3.2.2.2.5	Test des Codes de Wechsler : évaluation du raisonnement logique simple chronométré	192
3.3.2.2.3	Evaluation de l'altération des rythmes circadiens dans la DCL : actimétrie	192
3.3.2.3	PROTOCOLES D'IMAGERIE	194
3.3.2.4	RECALAGE DES IMAGES SUR L'IRM STANDARD DU MNI	195
3.3.2.5	QUANTIFICATION DES IMAGES	195
3.3.2.6	ANALYSE STATISTIQUE	196
3.3.2.7	RESULTATS	196
3.3.2.7.1	Caractéristiques démographiques des sujets	196
3.3.2.7.2	Etude comportementale	197
3.3.2.7.2.1	Bilan neurologique et neuropsychiatrique	197
3.3.2.7.2.1.1	Examen moteur	197
3.3.2.7.2.1.2	Evaluation des fluctuations de comportement dans les démences (échelle de Walker)	197
3.3.2.7.2.1.3	Inventaire neuropsychiatrique (échelle NPI)	198
3.3.2.7.2.2	Bilan neuropsychologique	198
3.3.2.7.2.3	Bilan actimétrique	200
3.3.2.7.3	Résultats d'imagerie	202
3.3.2.7.3.1	Recalages des images TEMP dans l'espace du MNI	202
3.3.2.7.3.2	Comparaison inter-groupes de l'intégrité des circuits cholinergiques	203
3.3.2.7.3.3	Comparaison inter-groupes de l'expression du transporteur de la dopamine	207
	DISCUSSION GENERALE	211
	CONCLUSION GENERALE	217
	ANNEXE 1 : CRITERES DIAGNOSTIQUES NINCDS-ADRDA DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	219

ANNEXE 2 : MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) TRADUIT EN MINI MENTAL SCORE (MMS)	220
ANNEXE 3 : ECHELLE D’EVALUATION DES FLUCTUATIONS COGNITIVES.....	221
ANNEXE 4 : INVENTAIRE NPI.....	223
LISTE DES PUBLICATIONS	224
LISTE DES ABREVIATIONS	226
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	227

INTRODUCTION GENERALE

Le vieillissement démographique est un phénomène mondial qui découle des progrès réalisés en termes de soins de santé et qui a pour conséquence une augmentation de la proportion des personnes âgées. Ces dernières peuvent vivre normalement mieux et plus longtemps. Néanmoins, ce vieillissement de la population a pour effet négatif d'augmenter le nombre de personnes atteintes de maladies neurodégénératives, souvent caractérisées au plan clinique par la présence d'une démence, accompagnée ou non d'un syndrome parkinsonien. Les progrès réalisés au cours des trente dernières années par les méthodes d'études histo-chimiques réalisées *post-mortem* chez ces patients ont permis une meilleure connaissance des dysfonctionnements neurochimiques impliqués dans les maladies neurodégénératives, offrant de nouvelles pistes thérapeutiques — malheureusement encore lacunaires — et permettant une meilleure compréhension de la relation pouvant exister entre les manifestations cliniques et la dégénérescence neuronale. Il a ainsi été montré que l'atteinte des capacités cognitives dans les maladies neurodégénératives est souvent corrélée à une perte en neurones cholinergiques (ACh) (Perry, Walker et al. 1999), tandis que les troubles moteurs caractérisant les syndromes parkinsoniens sont principalement la conséquence d'une atteinte dopaminergique (DA). Ainsi, dans la **maladie d'Alzheimer** (MA), une pathologie dans laquelle on retrouve une perte progressive de la mémoire et des troubles de l'attention, une atteinte des systèmes cholinergiques a été mise en évidence *post-mortem* dès les années 70 (Davies and Maloney 1976) et plus récemment *in vivo* (Kuhl, Minoshima et al. 1996). De plus, les seuls médicaments actuellement indiqués dans la MA et remboursés agissent en améliorant la neurotransmission ACh (www.has-sante.fr). Les atteintes motrices associées aux maladies neurodégénératives sont souvent dues à une atteinte des systèmes DA. Par exemple, dans la **maladie de Parkinson idiopathique** (MP), il existe au plan neuropathologique une perte en neurones DA dans la *substantia nigra* (SN) (Fearnley and Lees 1991) et *in vivo*, une atteinte dopaminergique a été mise en évidence (Tissingh, Booij et al. 1998). De plus, la L-dopa reste la pierre angulaire de la prise en charge des patients et le plus efficace des traitements antiparkinsoniens (www.has-sante.fr). Néanmoins, dans la MP, les troubles

moteurs peuvent aussi être accompagnés d'une démence (**démence parkinsonienne**, ou MP avec démence), ce qui amène l'hypothèse d'une atteinte conjointe des systèmes ACh et DA dans la MP avec démence, qui peut également être suggérée dans d'autres maladies neurodégénératives. En effet, dans les **syndromes parkinsoniens atypiques**, tels que la **Paralysie Supranucléaire Progressive (PSP)** et l'**Atrophie Multisystématisée (AMS)**, il existe — comme dans la MP — une atteinte de la voie DA nigrostriatale (Wenning, Ben-Shlomo et al. 1995; Williams and Lees 2009). Cependant, contrairement à la MP, l'efficacité des thérapeutiques DA sur les troubles moteurs reste faible dans la PSP (Warren, Piggott et al. 2005) et variable dans l'AMS (Flabeau, Meissner et al. 2010), suggérant pour ces deux maladies que les systèmes DA ne soient pas les seuls impliqués au plan physiopathologique. En effet, une atteinte des systèmes ACh pourrait être en relation avec certains troubles cliniques, tels que les troubles de l'équilibre et de la cognition chez les PSP (Warren, Piggott et al. 2005; Pisani, Bernardi et al. 2007) ou les apnées du sommeil chez les AMS (Gilman, Chervin et al. 2003). Cependant, dans la PSP, l'inefficacité des traitements cholinomimétiques (Warren, Piggott et al. 2005) suggère une implication complexe des systèmes ACh dans le processus physiopathologique. Dans la **démence à corps de Lewy (DCL)**, une double atteinte des systèmes ACh et DA est admise (Piggott, Marshall et al. 1999; O'Brien, Colloby et al. 2004; Francis, Perry et al. 2006). En effet, d'une part, il existe dans la DCL des troubles cognitifs pouvant entraîner une confusion avec la MA — dans laquelle il existe une atteinte ACh. Cependant, au plan pharmacologique, l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE) s'est avérée plus importante dans la DCL que dans la MA (McKeith, Mintzer et al. 2004), confirmant l'implication d'un dysfonctionnement ACh dans la DCL. D'autre part, il peut également exister dans la DCL un syndrome extrapyramidal (SEP) susceptible d'entraîner une confusion avec la MP — dans laquelle il existe une atteinte DA. A ce SEP peuvent se rajouter des troubles du sommeil et des hallucinations visuelles (McKeith, Dickson et al. 2005), ce qui soulève la question fondamentale du rôle que pourrait jouer l'interaction ACh/DA dans la DCL, et par extension dans d'autres maladies neurodégénératives dans lesquelles les systèmes ACh et DA pourraient être atteints. En effet, une meilleure compréhension de cette interaction ACh/DA

pourrait permettre d'éclairer les mécanismes physiopathologiques sous-tendants ces maladies neurodégénératives et apporterait une meilleure compréhension des degrés d'efficacité variables que l'on observe avec les traitements à visée uniquement DA ou ACh.

Récemment, de nouveaux produits radiopharmaceutiques (radioligands) ont vu le jour, permettant d'explorer *in vivo* les processus neurochimiques impliqués dans la physiopathologie des maladies neurodégénératives grâce à l'approche d'imagerie moléculaire que permettent la tomographie à émission monophotonique (TEMP) et de positons (TEP) pratiquées en médecine nucléaire (MN). **Ce travail de Thèse se propose de mettre au point un protocole d'imagerie moléculaire TEMP consistant en un marquage de l'ACh et de la DA chez un même individu, afin de pouvoir étudier *in vivo* les interactions ACh/DA dans certaines maladies neurodégénératives, et tout particulièrement dans la DCL.**

1 INTRODUCTION

1.1 LE VIEILLISSEMENT DE LA POPULATION

On estime à 35,6 millions le nombre de personnes dans le monde atteintes d'une démence en 2010 (World Alzheimer report, 2010). Ces chiffres alarmants ont conduit certains pays à considérer les démences comme une priorité de santé publique et à mettre en place des plans d'action nationaux à double objectif : apporter une aide aux malades et à leur famille et faire progresser la recherche scientifique dans les domaines thérapeutique, épidémiologique et préventif (World Alzheimer report, 2010). En France, le plan Alzheimer 2008-2012 a pour objectifs de favoriser un diagnostic plus précoce, mieux prendre en charge les malades et leurs aidants et créer dans le domaine de la recherche un climat propice aux avancées scientifiques (www.plan-Alzheimer.gouv.fr).

1.2 LE CONCEPT DE DEMENCE

Le concept de démence renvoie à une altération globale et persistante du fonctionnement cognitif, suffisamment sévère pour retentir sur la vie professionnelle, sociale et familiale du sujet. Le caractère neurodégénératif de l'affection suppose l'existence d'un processus organique désorganisant progressivement, puis détruisant les réseaux neuronaux sous-tendant les différentes modalités cognitives (Touchon and Portet 2002).

Selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé, la démence se caractérise par « une altération progressive de la mémoire et de l'idéation, suffisamment marquée pour handicaper les activités de la vie de tous les jours, apparue depuis au moins 6 mois et associée à un trouble d'au moins une des fonctions suivantes : langage, calcul, jugement, altération de la pensée abstraite, praxie, gnosie ou modification de la personnalité » (OMS 1992). Contrairement à ce que l'on observe dans la confusion mentale, autre cause fréquente d'altération globale des fonctions cognitives, l'évolution progressive et chronique vers un état le plus souvent spontanément irréversible, ainsi que l'absence de troubles marqués et persistants de la vigilance, caractérise la démence (Touchon and Portet 2002).

Les critères DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) III-R (1987) de diagnostic de démence reprennent ces notions, à savoir l'existence associée des critères suivants :

1. une altération de la mémoire à court et long terme,
2. au moins une des manifestations suivantes : altération de la pensée abstraite, altération du jugement, aphasie, apraxie, agnosie et altération de la personnalité,
3. un handicap dans les domaines professionnel, social et/ou relationnel, secondaire aux perturbations décrites en 1 et 2,
4. une altération ne survenant pas de manière exclusive au cours d'un état confusionnel aigu,
5. l'existence d'un facteur organique pouvant être étiologiquement lié à la démence ou, à défaut, l'absence de tout trouble mental non organique pouvant expliquer les symptômes (Touchon and Portet 2002).

La version du DSM IV (1994) (devenue en 2004 la DSM IV-TR après avoir subi une révision mineure) ne décrit plus la démence sous forme de critères diagnostiques mais sous forme de traits cliniques. La démence y est présentée comme :

- un syndrome caractérisé par des déficits cognitifs multiples (aphasie, agnosie, apraxie, perturbation des fonctions exécutives)
- au sein desquels les troubles de mémoire sont nécessaires et prédominants,
- restreignant l'activité du sujet par rapport à son activité antérieure.

Cette définition a l'inconvénient de ne pas être adaptée à certains types de démence où la mémoire est relativement conservée. Néanmoins, cette version du DSM IV essaie de remplacer les critères de diagnostic de démence par des critères organisés autour du concept d'étiologies. En effet, la multiplicité des étiologies et des mécanismes physiopathologiques en cause, ainsi que la variabilité des tableaux cliniques et des profils évolutifs, permettent de comprendre qu'il n'y a pas une démence mais des syndromes démentiels (Touchon and Portet 2002).

Par ailleurs, un syndrome démentiel correspond à un stade évolutif bien précis d'un processus pathologique, qui, au début de son évolution, entraîne des troubles cognitifs insuffisants pour correspondre aux critères de démence. On peut ainsi envisager, pour un même processus pathologique, l'existence de différents degrés de sévérité croissante allant du fonctionnement cognitif normal aux troubles cognitifs mineurs sans retentissement sur l'activité de la vie quotidienne, puis au syndrome démentiel caractérisé par l'existence d'un retentissement sur la vie quotidienne, dont le degré permet de classer la démence en légère, modérée ou sévère (Brion, Anderton et al. 2001; Touchon and Portet 2002).

1.3 LES DEMENCES

1.3.1 ETIOLOGIES DES DEMENCES

Deux grandes catégories de démences peuvent être définies sur le plan étiologique : les démences dégénératives et les démences non dégénératives.

1.3.1.1 Les démences non dégénératives

Les démences non dégénératives peuvent avoir plusieurs causes (neurochirurgicales, toxiques, infectieuses...), mais elles sont dominées, en matière de fréquence, par les démences vasculaires. Il est à noter qu'au processus pathogène vasculaire peut être associé un processus dégénératif : on parle alors de démence mixte. Le diagnostic de démences dégénératives passe d'abord par l'élimination des multiples causes de démences non dégénératives (Touchon and Portet 2002).

1.3.1.2 Les démences dégénératives

Les démences dégénératives sont les plus fréquentes : elles représentent 60% des démences. Chez le sujet âgé, environ 50 % des démences et 75 % des démences dégénératives sont des maladies d'Alzheimer. Parmi les autres formes de démences dégénératives, il faut isoler les démences à corps de Lewy et les démences fronto-temporales, dont les prévalences sont respectivement de l'ordre de 15 % et 10 %. Les autres démences dégénératives sont beaucoup plus rares : atrophies dégénératives focalisées (l'aphasie progressive primaire, l'apraxie progressive primaire, l'atrophie corticale postérieure), la dégénérescence corticobasale, la paralysie supranucléaire progressive, la maladie de Huntington (Touchon, Portet et al. 2003) pour ne pas toutes les citer.

1.3.2 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DES DEMENCES DEGENERATIVES (MALADIE D'ALZHEIMER, DEMENCE A CORPS DE LEWY)

1.3.2.1 La maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus fréquente des démences chez le sujet âgé puisqu'elle représente environ 50 % des démences et 75 % des démences dégénératives. L'étude Paquid, menée en Gironde et en Dordogne, a permis de retenir une prévalence globale pour la démence de 4,3 % et pour la maladie

d'Alzheimer de 3,2 %. A partir de 60 ans, il existe un accroissement exponentiel avec l'âge, avec une prévalence de 20 à 30 % à partir de 85 ans (Touchon and Portet 2002).

1.3.2.2 La démence à corps de Lewy (DCL)

La DCL est la seconde forme la plus commune de démence dégénérative après la MA. Elle représente 15 à 25 % des cas de démences chez les personnes âgées de plus de 65 ans (O'Brien, Mc Keith et al. 2006). Le terme de DCL est apparu en 1996, lors de la réunion de consortium du premier groupe de travail dirigé par Mc Keith et al. Avant cette date, plusieurs termes étaient employés pour décrire l'apparition de corps de Lewy dans un contexte de démence : maladie diffuse à corps de Lewy, variant de la MA à corps de Lewy, MP avec démence. Toutes ces formes de démence étaient reconnues comme présentant des signes cliniques et neuropathologiques communs et la question de savoir si toutes ces formes représentent la même pathologie abordée sous des perspectives différentes fait encore débat aujourd'hui (O'Brien, Mc Keith et al. 2006).

1.3.3 LA MALADIE D'ALZHEIMER

1.3.3.1 Description clinique de la pathologie

Actuellement, le terme de MA est utilisé par les cliniciens pour décrire une entité se manifestant par des troubles mnésiques d'apparition progressive ayant pour conséquence des modifications neuropsychiatriques, cognitives et comportementales perturbant la fonction sociale et les activités de vie quotidienne (Cummings 2004; Dubois, Feldman et al. 2010).

L'établissement des premiers critères permettant une description du diagnostic clinique de la MA remonte à 1983, sous l'impulsion du National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) et de l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) (McKhann, Knopman et al. 2011). Des critères consensuels furent ensuite publiés pour la première fois en 1984

(McKhann, Drachman et al. 1984), reposant sur l'examen clinique, l'évaluation neuropsychologique et sur des examens de laboratoire (cf. ANNEXE 1 : Critères diagnostiques NINCDS-ADRDA de la maladie d'Alzheimer). L'inconvénient de ces premiers critères est qu'ils ne permettaient qu'un diagnostic tardif de la maladie, aux stades V et VI, dits néocorticaux (Braak and Braak 1991). Ces critères ont récemment été révisés (McKhann, Knopman et al. 2011). Si les critères cliniques cardinaux permettant de définir la démence de type Alzheimer (DTA) restent la pierre d'angle pour pouvoir poser en pratique clinique le diagnostic de MA, plusieurs de ces critères cliniques ont été modifiés dans la dernière révision de consensus. De la même manière, le terme de DTA probable a été conservé et celui de DTA possible a été redéfini de manière plus focalisée que dans le passé. De plus, la prise en compte de certains biomarqueurs apportant une aide au diagnostic a été intégrée à cette dernière révision (McKhann, Knopman et al. 2011).

En effet, récemment, le terme de MA prodromale a été introduit par Dubois et al. (Dubois 2000; Dubois and Albert 2004). Ce terme s'applique à des patients ne présentant pas encore de démence et pour lesquels le diagnostic de MA est basé sur une évidence clinique, tel qu'un trouble de la mémoire isolé, et sur la prise en compte associée d'un biomarqueur spécifique positif. En effet, la découverte de biomarqueurs spécifiques de la maladie, telle que la possibilité de mettre en évidence les plaques amyloïdes au moyen de radioligands spécifiques utilisés en tomographie d'émission de positons (TEP), a créé de nouvelles opportunités permettant une mise en évidence plus précoce de la maladie (Dubois, Feldman et al. 2010). Le terme de MA prodromale ne doit pas être confondu avec celui de MA pré-clinique. En effet, le terme de MA prodromale s'applique à une phase symptomatique de la maladie, même très précoce, tandis que celui de MA pré-clinique correspond à un stade asymptomatique (Dubois, Feldman et al. 2010). Ce stade prodromal remplace le stade MCI (*Mild Cognitive Impairment* ou détérioration cognitive légère) qui décrivait des individus n'ayant pas de MA mais seulement un risque élevé d'en développer une (Petersen, Smith et al. 1999). L'avantage du diagnostic de MA prodromale sur celui de MCI réside sur le fait qu'il a plus de valeur pour le patient en terme de pronostic et de traitement (Dubois, Feldman et al. 2010).

D'autre part, les frontières entre les stades cliniques et pré-cliniques de la maladie seront certainement amenées à être reconsidérées dans l'avenir, compte-tenu des progrès réalisés dans la détection précoce de modifications cognitives ou

comportementales, telles qu'une diminution de la fluence verbale et des troubles de l'attention ou des fonctions exécutives (Dubois, Feldman et al. 2010). En effet, des données récentes suggèrent la possibilité de documenter la survenue d'une MA plusieurs années avant le début de la maladie, à l'aide d'investigations cliniques et/ou neuropsychologiques très précises (Amieva, Jacqmin-Gadda et al. 2005).

1.3.3.2 Physiopathologie

1.3.3.2.1 Neuropathologie

Au plan neuropathologique, les deux marqueurs permettant de poser le diagnostic de MA avec certitude sont la présence de **plaques amyloïdes** et de **dégénérescences neurofibrillaires** (DNF) (Braak and Braak 1991; Braak and Braak 1991; Massoud and Gauthier 2010).

Les plaques amyloïdes sont retrouvées dans le cortex entorhinal, l'hippocampe et les aires néocorticales (Dickson 1997; Wisniewski, Ghiso et al. 1997; Selkoe 2001). La présence de ces plaques n'est pas corrélée à la progression de la maladie et on les observe également dans le cerveau d'individus âgés normaux (Massoud and Gauthier 2010).

Les DNF se déposent de façon hiérarchique et systématique dans le cerveau des malades atteints de MA : elles apparaissent d'abord dans le cortex entorhinal puis s'étendent de façon séquentielle vers l'hippocampe, le lobe temporal, les cortex préfrontal et pariétal et éventuellement atteignent le reste des aires néocorticales (Delacourte, David et al. 1999). Leur présence est étroitement corrélée au déclin cognitif (Billingsley and Kincaid 1997; Iqbal, Alonso et al. 1998; Brion, Anderton et al. 2001; Massoud and Gauthier 2010).

L'hypothèse d'une cascade amyloïde est admise, avec comme point de départ le clivage d'un précurseur protéique dénommé APP. Trois complexes enzymatiques interviennent dans ce clivage : les complexes de l' α , β et γ -sécrétases (Selkoe 2001; Selkoe 2004). Le clivage de l'APP par les β et γ -sécrétases donne naissance à une protéine β -amyloïde insoluble (ou peptide A β) qui se dépose pour constituer les plaques amyloïdes (Massoud and Gauthier 2010).

Dans les modèles animaux de MA, les souris transgéniques surexprimant le gène de l'APP présentent des plaques amyloïdes similaires à celles que l'on observe chez des patients atteints de MA. Ces souris présentent également des déficits d'apprentissage et de mémoire à court-terme lors de la réalisation de tâches cognitives spécifiques (Hsiao, Chapman et al. 1996).

Chez l'être humain, tous les individus ayant une MA ont des dépôts anormaux de peptide A β (Hardy and Selkoe 2002). La présence du gène de l'Apolipoprotéine E4, principal facteur de risque génétique de développer une MA sporadique, est associée à une augmentation de la production de peptide A β (Corder, Saunders et al. 1993; Schmechel, Saunders et al. 1993). L'utilisation d'anticorps anti-A β chez les patients atteints de MA n'a permis d'observer qu'une amélioration clinique inconsistante à légère et une diminution de la quantité de plaques chez certains patients (Hock, Konietzko et al. 2003; Gilman, Koller et al. 2005).

Selon l'hypothèse de la cascade amyloïde, une production anormale ou un défaut d'élimination du peptide A β entraîne plusieurs effets secondaires, parmi lesquels une hyperphosphorylation de la protéine *tau* aboutissant à la formation de DNF mais également à une inflammation, une oxydation et une excitotoxicité (Mattson, Cheng et al. 1992; Harris, Hensley et al. 1995; Markesbery 1999). En effet, la protéine *tau* a normalement pour fonction de se lier aux microtubules, principaux composants du cytosquelette cellulaire, leur assurant ainsi une certaine stabilité. Néanmoins, dans la MA, la protéine tau est hyperphosphorylée, ce qui aboutit à la formation de filaments hélicoïdaux et éventuellement de DNF (Goedert 1993; Lee 1995; Trojanowski and Lee 1995), des structures capables d'interrompre le transport intraneuronal.

Bien que la chronologie d'apparition de ces deux phénomènes (dépôt de peptides A β et hyperphosphorylation de *tau*) soit controversée, les données clinicopathologiques suggèrent que les DNF pourraient médier les effets cliniques de la MA dûs au dépôt des plaques amyloïdes (Bennett, Schneider et al. 2004).

Quoi qu'il en soit, ces événements mènent à leur tour à l'activation d'une autre cascade, apoptotique cette fois, ayant pour conséquence la mort neuronale et une détérioration des processus de neurotransmission (Massoud and Gauthier 2010).

1.3.3.2.2 Neurochimie

C'est le déficit en ACh, et à un degré moindre en noradrénaline et sérotonine (non détaillés ici), qui est supposé être à l'origine des manifestations cliniques de la MA (Francis, Palmer et al. 1999; Massoud and Gauthier 2010).

1.3.3.2.2.1 Atteinte cholinergique

Les données neuropathologiques, pharmacologiques et expérimentales dont on dispose aujourd'hui suggèrent fortement que la perte progressive en neurones ACh du cerveau basal antérieur et la diminution en ACh qui en résulte dans le cortex cérébral puissent être à l'origine des troubles cognitifs observés dans certaines maladies neurodégénératives (Saper, German et al. 1985; Benarroch 2010). En effet, dans la MA mais aussi dans les maladies à corps de Lewy telles que la MP et la DCL, il existe une perte en neurones ACh du cerveau basal antérieur et les traitements par IACHÉ ont montré une efficacité certes limitée mais néanmoins mesurable (Benarroch 2010).

1.3.3.2.2.1.1 Rappels sur la neurotransmission cholinergique

1.3.3.2.2.1.1.1 Biosynthèse de l'acétylcholine et neurotransmission cholinergique

1.3.3.2.2.1.1.1.1 Biosynthèse de l'acétylcholine

L'ACh est synthétisée dans les terminaisons nerveuses à partir de la choline et de l'acétylcoenzyme A par une enzyme cytoplasmique : la choline acétyl transférase (ChAT). Le neurotransmetteur est ensuite mis en réserve dans des vésicules synaptiques. Une dépolarisation des terminaisons nerveuses pré-synaptiques conduira à un influx de calcium qui à son tour, provoquera la libération d'ACh dans la fente synaptique (Warren, Piggott et al. 2005). L'ACh libérée agira sur des récepteurs post-synaptiques muscariniques (mAChR) et nicotiques (nAChR), provoquant un effet excitateur ou inhibiteur selon le type et le sous-groupe de

récepteur concerné. Après libération par le récepteur, l'ACh sera rapidement dégradée par l'acétylcholine estérase (AChE), afin d'éviter une désensibilisation du récepteur, puis transportée vers les terminaisons présynaptiques afin d'apporter de la choline pour une nouvelle synthèse du neuromédiateur (Warren, Piggott et al. 2005).

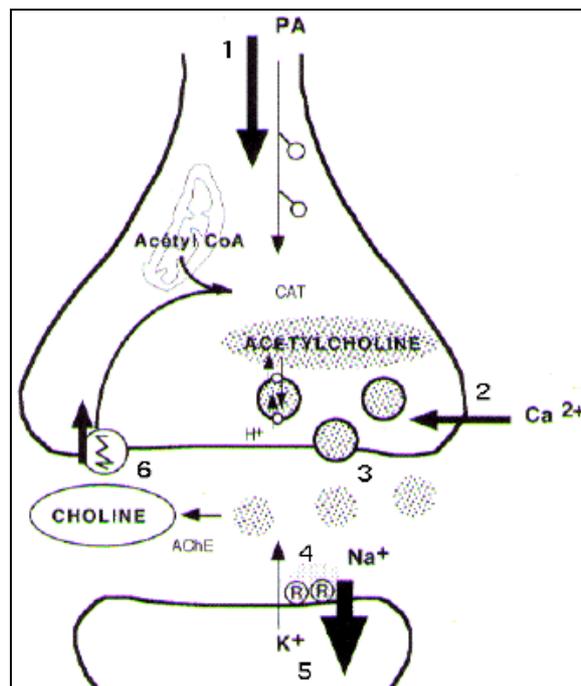


Figure 1 Biosynthèse et métabolisme de l'acétylcholine (Lechat 1982). CAT = choline acétyl transférase.

1.3.3.2.2.1.1.1.2 Le transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (TVACH)

Le TVACH est une protéine enchâssée dans la membrane des vésicules ACh présynaptiques dont le fonctionnement repose sur l'échange d'un proton intravésiculaire contre une molécule d'ACh intracytoplasmique, permettant ainsi la mise en réserve de l'ACh avant sa libération dans la fente synaptique (Bravo and Parsons 2002).

Localisation du TVACH

Chez le rat, les études immunohistochimiques ont montré une localisation du TVACH dans les corps cellulaires, les dendrites et les terminaisons nerveuses des neurones

ACh du système nerveux central (SNC) et périphérique. Pour ce qui est des corps cellulaires du SNC, le TVACh a pu être localisé au sein de nombreuses structures, notamment le cortex cérébral, le striatum, le septum médian, le noyau basal de Meynert, le complexe mésopontin. En ce qui concerne les terminaisons nerveuses, le TVACh a été localisé notamment dans le cortex cérébral, le striatum, les noyaux du cerveau basal antérieur, l'amygdale, le thalamus, l'hippocampe et les noyaux pédonculopontins et latérodorsal tegmental (Arvidsson, Riedl et al. 1997).

Autorégulation de la libération d'acétylcholine

Très récemment, une sous-unité $\alpha 7$ des nAChR à localisation présynaptique proche du TVACh a été identifiée chez le rongeur dans le cortex préfrontal, laissant supposer qu'une relation fonctionnelle entre le $\alpha 7$ nAChR et le TVACh puisse exister au niveau présynaptique, permettant ainsi une autorégulation de la libération d'ACh (Duffy, Zhou et al. 2009). On peut donc penser que la prise de traitements inhibant l'AChE pourrait avoir une influence sur l'expression du TVACh via les $\alpha 7$ nAChR. Dans le striatum, il existerait des autorécepteurs muscariniques M4 (m_4 AChR) capables de contrôler la libération vésiculaire de l'acétylcholine (Ding, Guzman et al. 2006).

1.3.3.2.2.1.1.1.3 Les récepteurs muscariniques

Ils sont divisés en 5 sous-groupes, nommés M1 à M5.

Schématiquement, les récepteurs M1 sont prédominants dans le cortex et l'hippocampe, les récepteurs M2 sont présents dans le cervelet et le tronc cérébral tandis que les récepteurs M4 sont fortement concentrés dans le striatum (Warren, Piggott et al. 2005) mais en réalité, leur répartition est disparate. Les récepteurs M3 et M5 sont quant à eux plus répandus dans le système nerveux périphérique.

Les récepteurs muscariniques sont des protéines transmembranaires couplées à des G-protéines capables de lier la guanine tri-phosphate (GTP). Après fixation de l'ACh, la fixation de GTP à la place de la guanine di-phosphate (GDP) va activer des seconds messagers. Pour les récepteurs M1, la fixation du ligand active la phospholipase C, responsable de la mobilisation du calcium intracellulaire, avec pour conséquence un effet excitateur sur la cellule nerveuse. L'effet inverse se produira

avec les récepteurs M4 et M2, dont la fixation du ligand entraînera une inhibition de l'adénylate cyclase, d'où un effet inhibiteur sur la cellule nerveuse (Bear 1997).

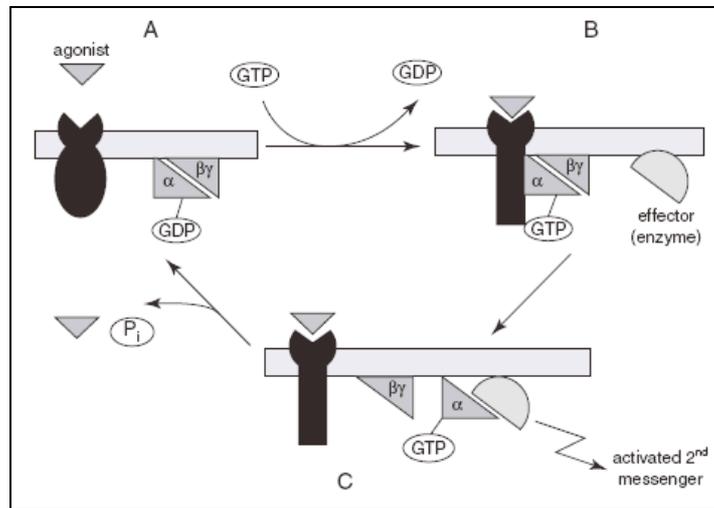


Figure 2 Protéines G et récepteurs muscariniques (Warren, Piggott et al. 2005).

En résumé,

- les récepteurs M2 sont des marqueurs des neurones présynaptiques,
- les concentrations en ChAT et ACh (et également en TVACH) reflètent l'activité de synthèse et de libération de l'ACh par les terminaisons présynaptiques
- Tandis que les récepteurs M1 et M4 sont des marqueurs du versant post-synaptique (Warren, Piggott et al. 2005).

1.3.3.2.2.1.1.1.4 Les récepteurs nicotiques

Morphologiquement et pharmacologiquement parlant, les récepteurs nicotiques diffèrent des récepteurs muscariniques. En effet, il s'agit de protéines couplées à des transporteurs ioniques transmembranaires. La réponse pharmacologique qu'ils produisent est rapide et excitatrice. Ils sont constitués de 2 sous-unités : alpha et béta, le sous-type le plus commun de récepteurs nicotiques dans le SNC étant l' $\alpha 4\beta 2$. La fixation d'ACh sur le récepteur provoquera un influx rapide de cations qui entraîneront une dépolarisation. Les récepteurs nicotiques sont largement exprimés dans le SNC, le sous-type $\alpha 4\beta 2$ étant particulièrement présent dans le striatum et la SN (Warren, Piggott et al. 2005). L'activation des récepteurs

nicotiques présynaptiques augmente la libération de plusieurs neuromédiateurs, incluant la DA (Warren, Piggott et al. 2005).

1.3.3.2.2.1.1.2 Les voies cholinergiques

Le système cholinergique central peut schématiquement être divisé en deux ensembles : l'un constitué d'**interneurones cholinergiques** situés dans des régions dotées d'une innervation DA dense, tel que le striatum, et l'autre consistant en des **neurones de projection**. Le groupe des neurones de projection se subdivise lui-même en deux sous-ensembles ou complexes : le complexe du cerveau basal antérieur et le complexe tegmentomésencéphalique (Bear 1997).

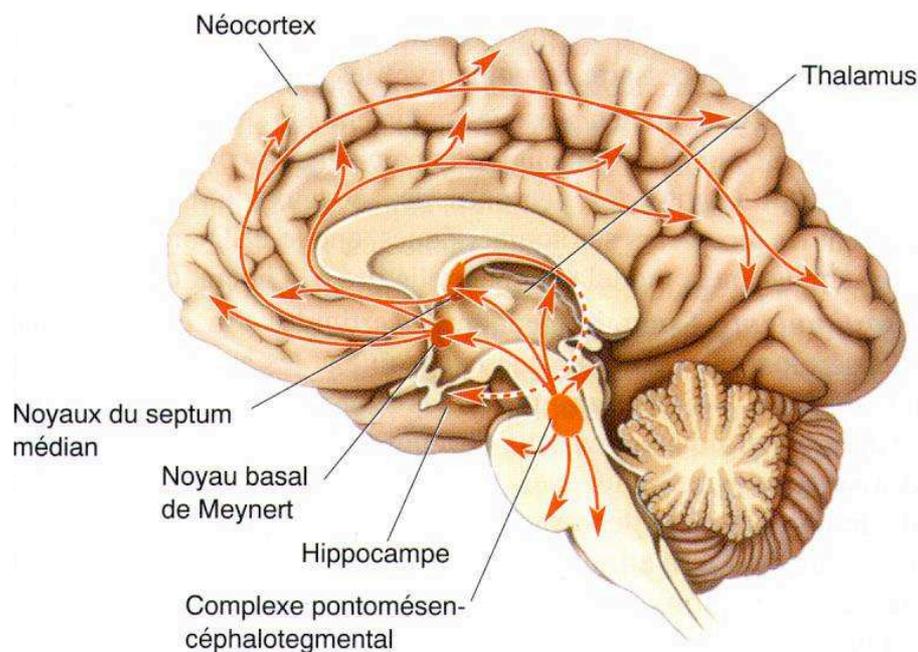


Figure 3 Complexe du cerveau basal antérieur, complexe tegmentomésencéphalique ventral (Bear 1997).

1.3.3.2.2.1.1.2.1 Complexe du cerveau basal antérieur et complexe tegmentomésencéphalique ventral

Le premier, nommé **complexe du cerveau basal antérieur**, se situe dans les régions antérieures basales du cerveau comprenant le noyau du septum médian, la

bande diagonale de Broca et le noyau basal de Meynert (NbM). Ce dernier est situé dans une aire dénommée *substantia innominata*, séparant le globus pallidus de la face ventrale du cerveau basal antérieur (Teipel, Flatz et al. 2005) (cf. figure 5). Les neurones du noyau basal de Meynert sont la principale source de projections cholinergiques en direction du cortex cérébral (Teipel, Flatz et al. 2005).

Le second, nommé **complexe tegmentomésencéphalique ventral**, à localisation postérieure, comporte plusieurs noyaux du pont et du mésencéphale : le noyau pédunculo-pontin (PPT), le noyau latérodorsal (LDT) et le noyau parabigéminale. Le PPT est localisé dans le tegmentum rostral du tronc cérébral. Il se divise en deux parties : la *pars compacta*, contenant plus de 90 % de neurones cholinergiques et la *pars dissipata*, contenant des neurones DA, adrénergiques, glutamatergiques et ACh (Pahapill and Lozano 2000). Il est connecté aux ganglions de la base, au tronc cérébral inférieur et à la moelle épinière, ce qui suggère qu'il puisse avoir une influence sur le contrôle de la motricité (Jenkinson, Nandi et al. 2009). De plus, le PPT émet également des projections vers la SN, comme cela a pu être montré chez l'homme, le singe, le rat et le chat (Jenkinson, Nandi et al. 2009). En effet, des projections ACh sont retrouvées majoritairement vers la *substantia nigra pars compacta* (SNc) où les terminaisons nerveuses effectuent de nombreux contacts avec les dendrites des cellules DA et il a été suggéré que le PPT puisse avoir un rôle modulateur sur les cellules DA du cerveau moyen (Jenkinson, Nandi et al. 2009). Le PPT projette également vers le thalamus et joue un rôle dans le déclenchement de l'activité corticale oscillatoire associée au sommeil paradoxal et à l'éveil (Jenkinson, Nandi et al. 2009).

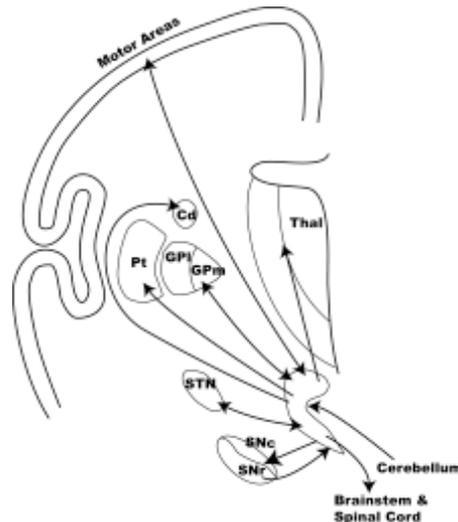


Figure 4 Les principaux circuits efférents et afférents du PPT vers les ganglions de la base et les aires motrices (Jenkinson, Nandi et al. 2009).

Cd=noyau caudé, Pt=putamen, Gpi=partie interne du globus pallidus, GPM=partie médiane du globus pallidus, Thal=thalamus, STN=noyau sous-thalamique, SNc=SN pars compacta, SNr= SN pars reticulata, cerebellum=cervelet, brainstem=tronc cérébral, spinal cord=moëlle épinière.

Les neurones ACh de ces deux complexes donnent naissance à une innervation diffuse des régions thalamiques, corticales et sous-corticales (Pisani, Bernardi et al. 2007). Ces deux groupes ont des projections convergentes vers le thalamus et le cortex orbitofrontal. Ils ont également des projections divergentes : les noyaux antérieurs projettent leurs terminaisons vers les cortex frontal, pariétal, cingulaire antérieur, médian et postérieur tandis que, comme le thalamus, le noyau pédunculo-pontin se projette vers le cortex occipital. Les projections ACh du complexe antérieur vers le cortex et le thalamus sont considérées comme essentielles pour contrôler l'attention sélective et le fait que 90% des projections allant du tronc cérébral vers le thalamus soient ACh renforce cette hypothèse, compte-tenu de l'importance jouée par le thalamus dans l'éveil conscient (Perry, Walker et al. 1999).

1.3.3.2.2.1.1.2.2 Les circuits des ganglions de la base

Le terme de ganglions de la base se réfère à un ensemble de structures cellulaires à localisation sous-corticale, en étroite connexion les unes aux autres et formant un continuum qui s'étend du télencéphale vers le tegmentum du mésencéphale, via la

partie centrale du mésencéphale. Le complexe des ganglions de la base regroupe classiquement **le striatum (noyau caudé et putamen), le globus pallidus, le noyau sous-thalamique et la SN** (Nieuwenhuys 2008).

Au cours des premières décennies du 20^{ème} siècle, le concept de deux systèmes indépendants, le système pyramidal et extra-pyramidal, tous deux convergeant vers l'appareil moteur spinal et bulbaire, a été décrit. Contrairement au système pyramidal, directement cortico-spinal, le système extra-pyramidal était supposé être formé d'un ensemble de centres dont les efférences constituaient un système descendant multi-synaptique. Les circuits striato-pallidal, pallido-réticulaire et réticulo-spinal étaient considérés comme les maillons essentiels du système extrapyramidal et son centre le plus important, le striatum, était supposé recevoir ses principales afférences du thalamus. Bien que les circuits pyramidal et extra-pyramidal existent réellement, les études expérimentales hodologiques ont par la suite montré que le striatum et les autres centres dits « extra-pyramidaux » ne sont pas inter-connectés de façon uni-directionnelle, tels les maillons d'une chaîne, mais au contraire forment un ensemble de plusieurs boucles ou circuits inter-connectés à partir desquels émergent, à différents niveaux, des systèmes efférents. Cependant, il semble que le concept de systèmes moteurs extra-pyramidal sous-cortical et pyramidal cortical ait été abandonné, du fait que le cortex, avec ses aires motrices et sensibles, projette massivement vers le complexe du striatum et que ce dernier projette, via le globus pallidus et le thalamus, vers les cortex moteur, pré-moteur et pré-frontal. Le terme de système moteur extra-pyramidal est convenable, cependant il est souvent utilisé pour désigner un ensemble de centres inter-connectés, à localisation sous-corticale qui, chez l'homme, sont impliqués dans la pathogenèse de plusieurs affections motrices, incluant des mouvements involontaires, une rigidité musculaire, une akinésie et des tremblements (Nieuwenhuys 2008).

Le concept de « ganglions de la base » a été considérablement élargi par les travaux de l'équipe de Heimer (Heimer and Wilson 1975; Heimer 1978; Heimer, Switzer et al. 1982; Nieuwenhuys 2008), qui ont avancé l'idée suivante : le noyau caudé, le putamen et le globus pallidus ne représenteraient que la partie dorsale du complexe striatal tandis que le noyau accumbens ainsi que la plus grande partie du tubercule olfactif devraient être considérés comme formant la portion ventrale du striatum. Le fait que le noyau accumbens reçoive de nombreuses afférences en provenance de l'aire tegmentale ventrale et que l'ensemble noyau caudé-putamen

reçoit des afférences similaires en provenance de la SN renforce l'idée que le noyau accumbens fasse partie du striatum ventral (Nieuwenhuys 2008). D'autre part, la partie rostrale de la substantia innominata, une structure appartenant au cerveau basal antérieur, représenterait une extension ventrale du globus pallidus (ou pallidum) (Nieuwenhuys 2008).

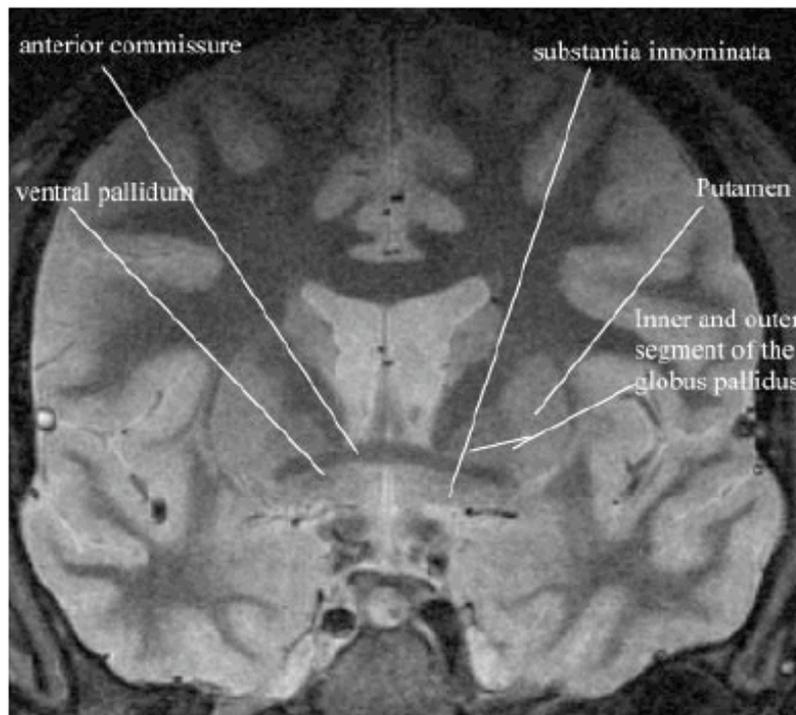


Figure 5 Les ganglions de la base : noyau caudé, putamen, globus pallidus, substantia innominata. Coupe coronale en IRM (Teipel, Flatz et al. 2005).

Cinq circuits corticaux-sous-corticaux parallèles relient les différentes aires corticales frontales aux ganglions de la base, dont le striatum, ainsi qu'aux noyaux thalamiques (Alexander, DeLong et al. 1986). **Les circuits moteurs et oculomoteurs** prennent respectivement naissance dans l'aire motrice supplémentaire et dans les régions orbitofrontales. **Les trois autres circuits sont impliqués dans des fonctions neurocomportementales.** Un blocage des projections provenant des cortex préfrontal, dorsolatéral, orbitofrontal et cingulaires médian et postérieur entraîne respectivement un dysfonctionnement exécutif, des troubles du comportement social et une démotivation (Cummings 1993). Chacun de

ces circuits frontaux-sous-corticaux est modulé par des afférences ACh (cf. Figure 6).

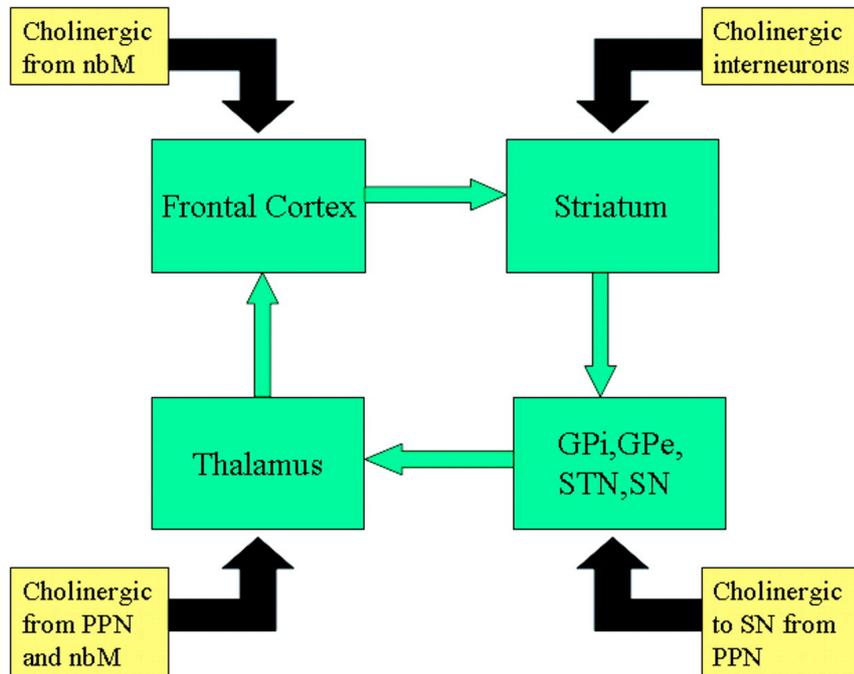


Figure 6 Circuits frontaux-sous-corticaux et afférences cholinergiques. PPN = noyau pédonculo-pontin ; GPi/e = globus pallidus interne/externe ; STN = noyau sous-thalamique ; SN = substantia nigra ; nbM = noyau basal de Meynert (Warren, Piggott et al. 2005).

1.3.3.2.2.1.1.2.3 Interneurones cholinergiques striataux

L'interaction entre la DA et l'ACh est indispensable au bon fonctionnement du striatum, pierre d'angle du « trafic » neuronal au sein des ganglions de la base (Warren, Piggott et al. 2005).

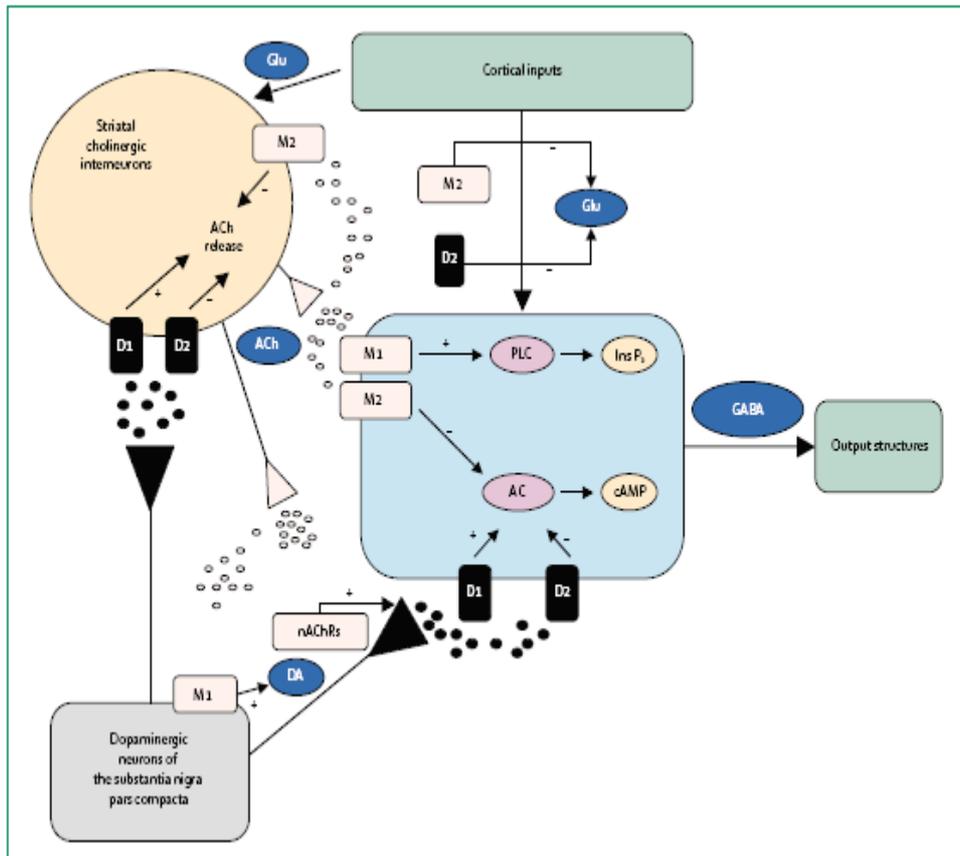


Figure 7 Organisation des réseaux neuronaux striataux (Calabresi, Picconi et al. 2006).

Dans le striatum sont présentes 4 entités neuronales : 1) les interneurones ACh striataux (corps cellulaires et terminaisons), 2) les épines des neurones GABAergiques (GABA), 3) les neurones DA en provenance de la SNc (terminaisons) et 4) les terminaisons glutamatergiques (Glu) à provenance corticales. Ces 4 groupes interagissent entre eux via la libération d'ACh et/ou de DA (Calabresi, Picconi et al. 2006).

L'ACh provenant des interneurones ACh striataux favorise la libération de dopamine (DA) en agissant :

- sur les récepteurs nicotiques présynaptiques nAChR (terminaisons)
- et sur les récepteurs muscariniques M1 (corps cellulaires) des neurones DA de la SNc.

L'ACh provenant des interneurons ACh striataux

- agit également sur les récepteurs M1 et M2 situés sur les épines des neurones GABAergiques striataux,
- réduit la libération de glutamate par les terminaisons Glu à provenance corticale en agissant sur des récepteurs M2 situés sur ces mêmes terminaisons
- et contrôle sa propre libération en agissant sur des autorécepteurs M2 situés sur les interneurons ACh striataux.

La DA provenant de la SNc

- contrôle la libération d'ACh via une interaction avec les récepteurs D1 (libération d'ACh augmentée) et D2 (libération d'ACh diminuée) exprimés par les interneurons ACh striataux
- agit également sur les récepteurs D1 et D2 situés sur les épines des neurones GABAergiques striataux
- et réduit la libération de glutamate en agissant sur les récepteurs D2 situés sur les terminaisons glutamatergiques à provenance corticale.

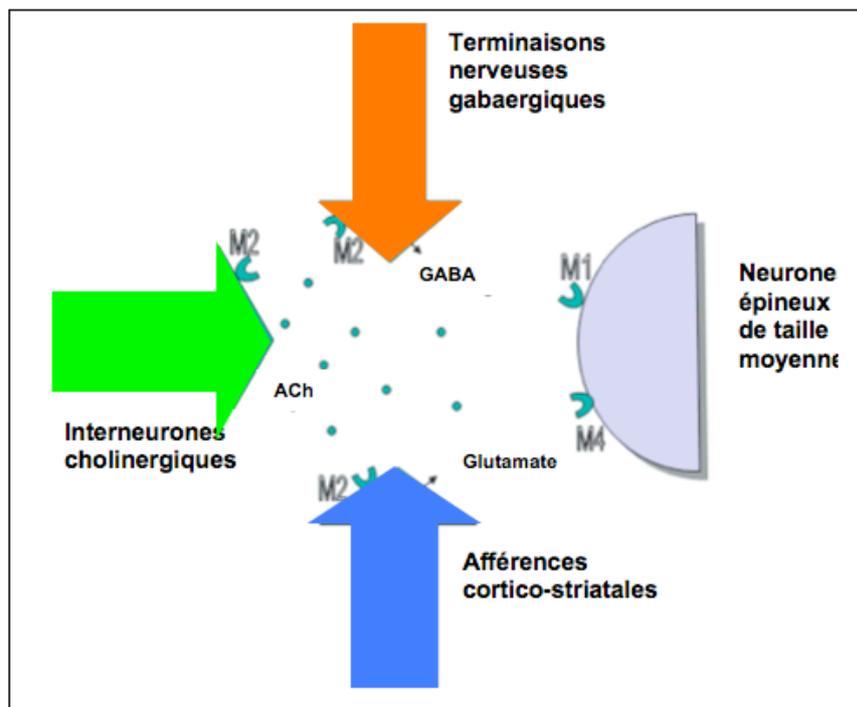


Figure 8 Figure simplifiée montrant les effets inhibiteurs pré-synaptiques qu'exercent les terminaisons nerveuses glutamatergiques et GABAergiques sur les récepteurs muscariniques (M) de l'ACh d'après Calabresi, Picconi et al. 2006.

1.3.3.2.2.1.1.3 *La classification des circuits cholinergiques cérébraux corticaux selon Mesulam*

Au début des années 80, les études histochimiques utilisant des anticorps anti-ChAT ont permis de fournir une carte anatomique détaillée de l'innervation ACh du cerveau humain (Mesulam, Mufson et al. 1983). Il a ainsi pu être mis en évidence que l'innervation ACh du cortex cérébral provient de 6 groupes de neurones ACh marqués positivement en ChAT, 4 situés dans le cerveau basal antérieur (Ch1-4) et 2 situés dans le tronc cérébral (Ch5-6) (Wevers 2010).

Le circuit Ch4, dont l'origine se situe dans le NbM, constitue la principale source d'innervation du cortex, en particulier limbique, ainsi que de l'amygdale. Il représente ainsi le composant principal du système d'activation réticulaire ascendant. Dans le NbM, 80-90% des neurones magnocellulaires sont marqués positivement en ChAT (ChAT+) et en AChE (AChE+). De plus, la distribution des neurones ChAT+ suit de très près celle des neurones TVACh+. Les axones de neurones ChAT+ sont présents dans tout le cortex, avec des densités plus importantes dans les aires limbiques et para-limbiques que dans les cortex d'associations moteur et sensoriel (Wevers 2010). La présence de synapses ACh a été confirmée dans le cortex frontal, pariétal, occipital, temporal et cingulaire par les marquages du TVACh. Les aires limbiques telles que l'hippocampe et l'amygdale contiennent la plus forte densité en axones de neurones AChE+ et ChAT+, suivies par les cortex cingulaire, insulaire et entorhinal. L'innervation ACh de l'hippocampe provient de deux sources : le noyau du septum médian (ms) (Ch1) et le noyau de la bande diagonale de Broca (Ch2) (Wevers 2010).

Dans le tronc cérébral, des neurones ChAT+ et AChE+ ont été mis en évidence dans le PPT (Ch5) ainsi que dans le noyau tegmentolatéro-dorsal (Ch6). Ces deux noyaux innervent principalement le thalamus puisque des synapses ACh ont été retrouvées dans le thalamus humain antérieur et postérieur. Ils participent également aux circuits neuronaux des systèmes d'activation réticulaire et limbique, voire extrapyramidal (Wevers 2010).

Principale source d'innervation cholinergique	Principale structure cible
Cerveau basal antérieur	
Ch1 : Noyau du septum médian	Hippocampe
Ch2 : Bras vertical du noyau de la bande diagonale de Broca	Hippocampe
Ch3 : Bras horizontal du noyau de la bande diagonale de Broca	Bulbe olfactif
Ch4 : Noyau basal de Meynert	Cortex cérébral, Amygdale
Tronc cérébral	
Ch5 : Noyau pédunculo-pontin	Thalamus
Ch6 : Noyau tegmento-latérodorsal	Thalamus

Tableau 1 Les 6 circuits cholinergiques du cortex cérébral (Wevers 2010).

1.3.3.2.2.1.1.4 Effets corticaux de l'acétylcholine

Les données expérimentales issues des études *in vivo* et *in vitro* ont mis en évidence le rôle majeur joué par l'ACh sur l'excitabilité cellulaire et la synchronisation des réseaux du néocortex et de l'hippocampe (Benarroch 2010). Ces effets sont médiés par différents sous-types de nAChR et mAChR situés dans les afférences thalamo-corticales, sur les interneurons GABAergiques, les terminaisons GABAergiques et les cellules pyramidales (Hasselmo and Giocomo 2006; Lawrence 2008) (cf. Figure 9). L'ACh facilite au niveau cortical l'effet des connexions afférentes en diminuant le bruit de fond « excitateur » dû aux différentes connexions existant au sein des circuits corticaux. Cette capacité de l'ACh à augmenter le rapport signal sur bruit permet d'améliorer l'attention aux stimuli sensoriels et leur encodage par la mémoire (Hasselmo and Giocomo 2006).

La modulation cholinergique des neurones pyramidaux implique en premier lieu les mAChR M1 (Lee, Hassani et al. 2005; Hasselmo and Giocomo 2006), dont une activation tonique augmentera l'excitabilité des neurones pyramidaux corticaux, tandis qu'une activation transitoire de ces récepteurs génèrera des réponses excitatrices ou inhibitrices, selon le sous-type de neurone (Lee, Hassani et al. 2005). Une activation des mAChR M2 présynaptiques inhibera le rétrocontrôle excitateur synaptique dans les circuits corticaux (Hasselmo and Giocomo 2006). Une activation des nAChR présynaptiques augmentera la libération de L-glutamate

par les afférences thalamo-corticales dans les cortex préfrontal et sensoriels ainsi que par les afférences provenant du cortex entorhinal et du gyrus denté et dirigées vers les cellules pyramidales CA3 dans l'hippocampe (Hasselmo 2006; Hasselmo and Giocomo 2006).

Ces effets cholinergiques pourraient altérer la dynamique corticale propre aux cycles veille-sommeil. En effet, de hauts niveaux en ACh pendant la phase d'éveil permettraient l'encodage de nouvelles informations sensorielles tandis que de faibles niveaux en ACh durant le sommeil lent lèveraient l'inhibition présynaptique des circuits intracorticaux, favorisant ainsi une consolidation de la mémoire (Hasselmo and Giocomo 2006).

L'ACh exerce des effets différents selon le sous-type de neurone GABAergique sur lequel elle agit (Lawrence 2008). L'activation des mAChR M1 et des nAChR provoque une importante activation des interneurons dirigés vers les dendrites des cellules pyramidales tandis qu'une activation des mAChR M2 inhibe la libération de GABA par les cellules en paniers vers les cellules périsomatiques (Lawrence 2008).

Les effets spécifiques de l'ACh au niveau des couches de cellules corticales agissent en modulant l'amplitude des oscillations neuronales dans le néocortex et l'hippocampe (Fisahn, Yamada et al. 2002; Lawrence 2008). Ces oscillations, qui reflètent la mise en marche synchronisée des ensembles neuronaux qui créent les interactions synaptiques réciproques au sein des cellules pyramidales et des interneurons GABAergiques, jouent un rôle dans les processus cognitifs (Buzsaki 2002; Bartos, Vida et al. 2007). Par exemple, les oscillations theta (4-12 Hz) représentent l'état basal de l'hippocampe et favorisent la plasticité synaptique, incluant la potentialisation à long terme, connue comme sous-tendant les mécanismes de mémoire (Hasselmo 2006; Lawrence 2008). Les oscillations gamma (40-80 Hz), qui dépendent du réseau des cellules en paniers GABAergiques, fournissent pendant certaines tâches cognitives un mécanisme permettant l'agrégation temporelle de certains groupes de neurones éloignés les uns des autres. Les oscillations gamma jouent donc un rôle clé dans le processus sensoriel cortical et dans la conscience (Llinas and Steriade 2006; Melloni, Molina et al. 2007). Les oscillations bêta et gamma jouent un rôle prépondérant pendant l'éveil et le sommeil paradoxal, et sont particulièrement modulées par l'ACh. De nombreuses données obtenues *in vivo* et *in vitro*, surtout chez le rongeur, ont

démontré le rôle majeur joué par l'ACh sur la modulation de l'activité des neurones et des réseaux dans l'hippocampe, le cortex frontal et le cortex sensoriel primaire. Les afférences ACh en provenance du noyau du septum médian et de la bande diagonale de Broca amplifient fortement les oscillations theta dans les circuits hippocampiques par des effets différentiels exercés sur les interneurones (Hasselmo 2006; Lawrence 2008). La libération phasique d'ACh dans le cortex préfrontal est associée à la réussite de tâches spécifiques d'attention dirigée (Gulledge, Bucci et al. 2009; Sarter, Parikh et al. 2009). La modulation ACh des circuits glutamatergiques dans les cortex primaires sensoriel (Eggermann and Feldmeyer 2009) et visuel (Goard and Dan 2009; Lucas-Meunier, Monier et al. 2009) améliore les processus sensoriels en augmentant le rapport signal sur bruit.

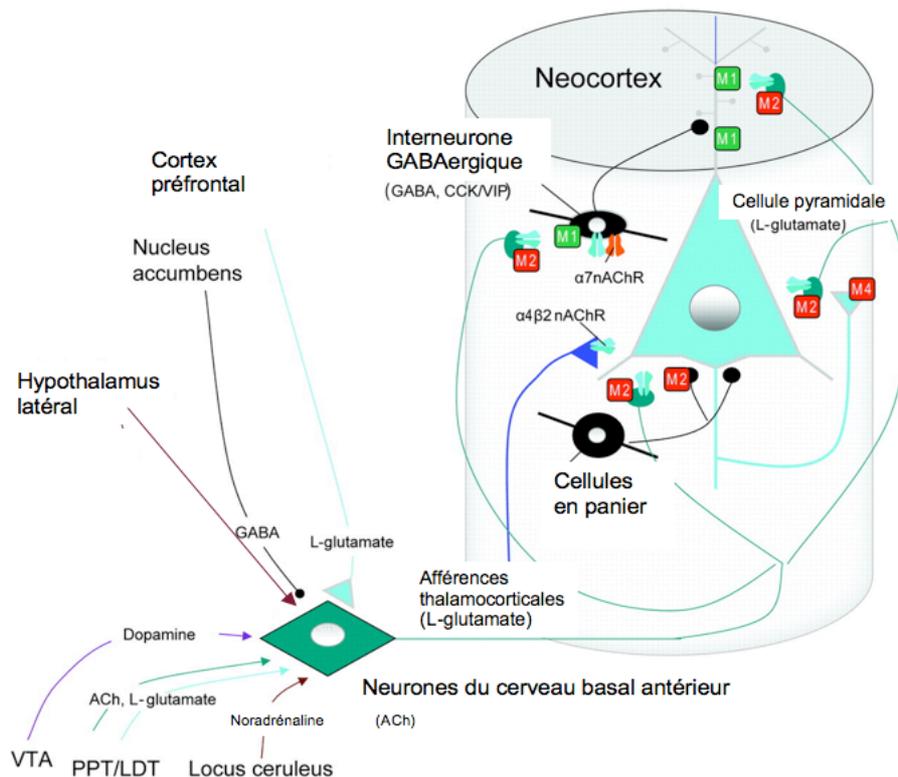


Figure 9 Effets corticaux de l'acétylcholine (d'après Benarroch 2010). VTA = aire du tegmentum ventral. LDT=noyau tegmentolatérodorsal.

1.3.3.2.2.1.2 Implications fonctionnelles de l'acétylcholine (mémoire, attention)

L'activité du système ACh est impliquée dans de nombreuses fonctions comportementales et cognitives dont nous ne donnons ici qu'une liste non-exhaustive : la succession d'états de veille et de sommeil, l'attention, la perception consciente, l'apprentissage et la mémoire (Semba 1991; Jones 1993; Sarter and Bruno 1997). *Dans ce chapitre centré sur la MA, nous détaillerons plus particulièrement le rôle joué par l'ACh dans les processus de mémoire et d'attention. L'implication de l'ACh dans les états de veille et de sommeil sera détaillée ultérieurement, lorsque nous aborderons la démence à corps de Lewy.*

Dès les années 70, les données pharmacologiques chez l'homme ont suggéré, via les effets délétères de la scopolamine sur la mémoire épisodique (Drachman and Leavitt 1974), le rôle essentiel qu'occupe l'ACh dans les processus de mémorisation de nouvelles informations sans affecter celles déjà mémorisées. Les observations rapportées chez les patients atteints par certaines maladies neurodégénératives, telle que la MA, ont confirmé ces données pharmacologiques et placé l'ACh au centre des mécanismes neurochimiques de la mémorisation. Chez l'animal, de nombreuses études ont apporté des arguments plaidant en faveur de l'implication de l'ACh corticale dans les processus attentionnels (Nieoullon 2009).

Que les fonctions cognitives soient en partie sous la dépendance de la neurotransmission cholinergique centrale est une notion qui remonte au débuts des années 60 (Blokland 1995). Bien que d'autres neurotransmetteurs puissent être impliqués dans les performances de mémoire et d'attention, le rôle central joué par le système ACh dans les processus de mémoire et d'apprentissage demeure un axe de recherche bien documenté (Hagan 1988). Depuis les premiers travaux menés en Allemagne (Deutsch 1971), qui ont étudié le rôle joué par la synapse ACh dans le stockage et la récupération de nouvelles information, plusieurs champs de recherche ont par la suite permis de consolider de façon empirique les fondations d'une « hypothèse cholinergique » dans les processus de mémoire et d'apprentissage. Ces champs de recherche ont plus particulièrement concerné la pharmacologie comportementale, les neurosciences comportementales et les observations rapportées dans le vieillissement normal et dans certaines démences telle que la MA.

1.3.3.2.2.1.2.1 *Champs de la pharmacologie comportementale*

De nombreuses études pharmacologiques ont évalué les effets des antagonistes ACh et des substances cholinomimétiques sur les performances de mémoire et d'apprentissage (Hagan 1988; Smith 1988; Molchan, Martinez et al. 1992; Blokland 1995). La scopolamine, un antagoniste des mAChR, est le médicament qui a été le plus utilisé pour induire des amnésies expérimentales chez l'homme. La première étude montrant cette propriété a été menée chez des sujets jeunes et remonte aux années 70 (Drachman and Leavitt 1974). La perte des capacités cognitives observée chez ces sujets jeunes semblait comparable à celle que l'on observe chez des sujets âgés non traités. De plus, les IChE, dont le mécanisme d'action augmente la quantité d'ACh disponible dans la fente synaptique, étaient capables dans cette étude de lever le déficit cognitif induit par la scopolamine, indiquant ainsi son origine cholinergique. D'autres médicaments ayant des effets sur la neurotransmission ACh (par exemple l'hémicholinium qui inhibe le recaptage de la choline, la pirinzépine qui antagonise les mAChR M1 et la mécamylamine, un antagoniste des nAChR) se sont avérés avoir également un effet négatif sur les performances de mémoire et d'apprentissage (Blokland 1995).

1.3.3.2.2.1.2.2 *Champs des neurosciences comportementales*

De nombreuses études visant à relier un déclin cognitif à une dénervation ACh dans certaines structures cérébrales ont été menées chez l'animal en pratiquant des lésions cérébrales spécifiques (Hagan 1988; Smith 1988; Blokland 1995). Ces études ont montré qu'une altération des performances de mémoire et d'apprentissage survient après avoir pratiqué des lésions des noyaux ou des circuits ACh. D'autres études ont observé également une altération des performances de mémoire et d'apprentissage après avoir réalisé des lésions affectant l'hippocampe, au moyen de résections effectuées dans la bande diagonale de Broca ou dans le noyau du septum médian (Mesulam, Mufson et al. 1983). Des modèles animaux avec lésions du NbM ont également été créés. Dans ces études, il a été observé une diminution de l'activité de la ChAT accompagnée d'un déficit des performances de

mémoire et d'apprentissage (Dubois, Mayo et al. 1985), s'aggravant après traitement par un antagoniste muscarinique tel que la scopolamine et s'améliorant après traitement par IChE (Smith 1988). De plus, ce déficit des performances cognitives post-lésion du NbM s'est avéré réversible après transplantation de neurones riches en ACh (Dunnett, Everitt et al. 1991), renforçant le rôle joué par l'ACh dans les déficits cognitifs observés dans ces modèles lésionnels expérimentaux (Blokland 1995).

Cependant, au début de la décennie 1990, plusieurs auteurs ont remis en cause les résultats du passé, argumentant que les amplitudes d'altération des processus cognitifs et de destruction du NbM n'étaient pas toujours corrélées (Decker and McGaugh 1991; Dunnett, Everitt et al. 1991; Fibiger 1991; Ego-Stengel 2002). D'autre part, le manque de spécificité des lésions pour les neurones cholinergiques était universellement reconnu comme un problème majeur. Peu après, la mise au point d'une immunotoxine hautement spécifique, la 192 IgG-saporine, a permis de réévaluer l'implication du NbM dans les processus d'apprentissage et de mémoire. Il est apparu que plutôt que d'avoir un rôle direct dans ces processus, l'activité du système ACh serait liée à l'évaluation par l'animal de l'importance de stimuli sensoriels et au contrôle de l'attention qui en résulte afin de permettre à l'animal de se focaliser sur des stimuli particulièrement significatifs, par exemple annonceurs de récompense (Blokland 1995; Sarter and Bruno 1997; Wenk 1997). Dans ce nouveau contexte, il semble que les déficits d'apprentissage et de mémoire ayant lieu chez les patients atteints de MA ne soient qu'imparfaitement modélisés par des lésions anatomiques ou pharmacologiques du système ACh. Cette conclusion ne remet pas en cause le rôle du système ACh dans les processus d'attention et de focalisation d'attention. L'étude des mécanismes à la base de ces fonctions physiologiques, dont les liens avec l'apprentissage et la mémoire sont d'ailleurs indéniables, reste d'un intérêt majeur (Ego-Stengel 2002).

1.3.3.2.2.1.2.3 Observations rapportées dans le vieillissement normal et dans la MA

Le vieillissement normal est caractérisé par une détérioration des fonctions mnésiques affectant la plupart des sujets dans les dernières décennies de leur vie. Une plus sévère détérioration des fonctions cognitives est observée chez les patients souffrant de la MA. Bien que la diminution de certains marqueurs ACh au cours du vieillissement normal reste controversée (Decker 1987), avec des résultats contradictoires entre les études *post-mortem* — diminution âge dépendante de l'AChE et ChAT de façon marquée dans l'hippocampe (Perry, Johnson et al. 1992) — et *in vivo* — expression du TVACh inchangée avec l'âge dans l'hippocampe et diminuée de seulement 3,7% par décennie dans le néocortex (Kuhl, Minoshima et al. 1996)—, dans la MA, une diminution de certains marqueurs ACh a formellement été montrée (Bartus, Dean et al. 1982; Kuhl, Koeppe et al. 1999; Herholz, Weisenbach et al. 2004; Herholz, Weisenbach et al. 2005). De plus, il a été montré qu'il existe une relation entre la diminution des capacités cognitives au cours de la démence sénile et les marqueurs du système ACh (Collerton 1986). Etant donné qu'aucune corrélation n'a pu être montrée entre le déclin cognitif dans la démence et d'autres systèmes de neurotransmetteurs (Palmer, Francis et al. 1987), il a couramment été admis dans le passé que le système ACh sous-tend les déficits cognitifs (Blokland 1995).

Néanmoins, étant donné la complexité des réseaux neuronaux dans le cerveau, il serait naïf de penser qu'un seul neurotransmetteur tel que l'ACh puisse réguler à lui-seul des mécanismes aussi complexes que la mémoire et l'apprentissage. Certains auteurs comme Decker et al. (Decker and McGaugh 1991) ont proposé des modèles intégratifs dans lesquels l'ACh, tout en occupant une place centrale dans les processus cognitifs, interagirait avec d'autres neurotransmetteurs tels que la noradrénaline, la sérotonine, le GABA et la DA (Blokland 1995). Cette approche est particulièrement intéressante dans le cadre de cette thèse, dont la question centrale concerne le rôle joué par l'interaction de l'ACh avec la DA dans les maladies neurodégénératives. L'implication de la DA dans les processus de mémoire et d'attention sera détaillée plus loin.

1.3.3.2.2.1.3 Traitements à visée cholinergique dans la maladie d'Alzheimer

Les études neurochimiques réalisées *post-mortem* ont montré chez des patients atteints de MA une diminution de l'activité de la ChAT dans les neurones du cerveau basal antérieur conduisant à une baisse de production d'ACh et à un dysfonctionnement ACh cortical (Whitehouse, Price et al. 1982; Massoud and Gauthier 2010). Ces études suggéraient que des thérapeutiques visant à remplacer l'ACh pourraient être bénéfiques aux patients atteints de MA. Des précurseurs de l'ACh, tels que le chlorure de choline ou la lécithine, furent alors testés en essai clinique mais abandonnés en raison de leur manque d'efficacité (Etienne, Dastoor et al. 1981; Thal, Rosen et al. 1981; Massoud and Gauthier 2010). Etant donné que les mAChR M1 sont les plus impliqués dans la médiation des effets de l'ACh sur la cognition (Wess, Eglen et al. 2007; Benarroch 2010), des agonistes M1 furent également développés pour le traitement de la MA (Langmead, Watson et al. 2008) mais abandonnés de par leurs effets indésirables (Bodick, Offen et al. 1997; Massoud and Gauthier 2010). Il a pourtant été montré dans un essai clinique de phase III que la xanomeline, un agoniste des mAChR M1/M4, améliore non seulement les fonctions cognitives de patients atteints de MA mais présente également des effets significatifs sur la détérioration comportementale (Bodick, Offen et al. 1997; Benarroch 2010).

D'autre part, les champs de la recherche clinique et expérimentale ont montré que les IChE, tels que le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, améliorent les fonctions cognitives chez des patients atteints de démence (Voisin, Reynish et al. 2004; Liepelt, Maetzler et al. 2008; Benarroch 2010). Leur mécanisme d'action repose sur une augmentation de la quantité d'ACh disponible dans la fente synaptique, résultant de l'inhibition de l'enzyme de dégradation de l'ACh, l'AChE. Cependant, l'efficacité des IChE est très variable et ces médicaments ont par ailleurs des effets indésirables non négligeables de par leurs effets sur les mAChR périphériques M2 (bradychardie) et M3 (symptômes gastrointestinaux, hypersalivation) (Conn, Jones et al. 2009; Benarroch 2010). Cependant, les trois médicaments IChE précités apportent la possibilité d'un traitement symptomatique qui améliore de façon légère, mais néanmoins détectable, les symptômes de la MA sans toutefois en modifier l'évolution (Massoud and Gauthier 2010).

1.3.3.2.2.1.4 Neurochimie des systèmes cholinergiques dans la maladie d'Alzheimer

Le rôle joué par l'altération des systèmes cholinergiques dans le développement de la MA a longtemps été débattu, d'aucuns pensant que la déplétion ACh avait un rôle causal dans la maladie alors que d'autres estimaient qu'il s'agissait d'un processus additionnel (Bartus, Dean et al. 1982; Zarow, Lyness et al. 2003; Mesulam 2004; Craig, Hong et al. 2011). Le moment d'apparition de l'altération ACh dans la MA fait aussi l'objet de débats, certains pensant qu'elle surviendrait à des stades précoces quand d'autres estiment qu'elle n'est objectivable qu'à des stades tardifs (Perry, Johnson et al. 1992; Davis, Mohs et al. 1999; Mesulam 2004; Craig, Hong et al. 2011).

1.3.3.2.2.1.4.1 *Etudes post-mortem*

Plusieurs études *post-mortem* ont montré qu'il existe chez des patients atteints de MA dans les stades débutants une diminution de la ChAT au niveau du cortex temporal (Perry, Blessed et al. 1981; Bowen, Benton et al. 1982; Craig, Hong et al. 2011). Cependant, des résultats contradictoires ont été trouvés par d'autres équipes, montrant chez des patients MCI ou à des stades débutants de la MA une ChAT préservée dans le néocortex (Davis, Mohs et al. 1999) et dans le NbM (Gilmor, Erickson et al. 1999). Gilmor et al. ont également montré que l'expression du TVACH était inchangée dans le NbM chez des patients Alzheimer aux stades débutants (Gilmor, Erickson et al. 1999). Il a même été retrouvé une activité de la ChAT augmentée dans l'hippocampe et le cortex frontal chez des MCI et inchangée chez des patients à des stades non débutants (DeKosky, Ikonovic et al. 2002), ce qui suggère l'existence de phénomènes compensatoires aux stades pré-symptomatiques de la maladie et donc une modification de la neurotransmission ACh dès le début de la maladie.

D'autres études *post-mortem* ont montré que l'AChE et la ChAT sont toutes deux réduites chez des patients Alzheimer aux stades tardifs, dans des proportions allant de 50% (Gsell, Strein et al. 1996) à 90% (Geula, Greenberg et al. 1994).

1.3.3.2.2.1.4.2 *Etudes in vivo*

Les études *in vivo* ont montré dans les stades précoces de la MA que l'activité de l'AChE est diminuée dans l'amygdale et le cortex mais préservée, voire augmentée, dans le NbM (Herholz, Weisenbach et al. 2004). Une étude a montré une baisse de l'AChE chez des patients MA avec démence légère dans les régions pariéto-temporales (Iyo, Namba et al. 1997). Dans les stades tardifs, l'expression du TVACh a été retrouvée diminuée au niveau cortical et hippocampique (Kuhl, Minoshima et al. 1996; Kuhl, Koeppe et al. 1999).

Après avoir vu l'implication de l'ACh dans les fonctions cognitives et présenté les principales anomalies ACh observées dans la MA, le chapitre suivant va s'intéresser à une autre maladie neurodégénérative — la démence à corps de Lewy (DCL)— dont les manifestations cliniques présentent des similitudes à la fois avec la MA et la MP et dont les hypothèses concernant sa physiopathologie suggèrent l'existence d'une double atteinte des systèmes ACh et DA (Piggott, Marshall et al. 1999; O'Brien, Colloby et al. 2004; Francis, Perry et al. 2006). En effet, d'une part, nous allons voir qu'il existe dans la DCL des troubles cognitifs pouvant entraîner une confusion avec la MA — dans laquelle il existe une atteinte ACh. Cependant, au plan pharmacologique, l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) s'est avérée plus importante dans la DCL que dans la MA (McKeith, Mintzer et al. 2004), confirmant l'implication d'un dysfonctionnement ACh dans la DCL. D'autre part, nous verrons qu'il peut également exister dans la DCL un syndrome extrapyramidal susceptible d'entraîner une confusion avec la MP — dans laquelle il existe une atteinte DA. A ce syndrome extrapyramidal peuvent se rajouter des troubles du sommeil et des hallucinations visuelles (McKeith, Dickson et al. 2005), ce qui soulève la question fondamentale du rôle qui pourrait être joué par une atteinte des systèmes ACh et DA dans la physiopathologie de la DCL.

1.3.4 LA DEMENCE A CORPS DE LEWY

1.3.4.1 Description clinique de la pathologie

La DCL se caractérise par un **déclin cognitif**, signe essentiel de la maladie, entraînant des déficits importants sur le plan attentionnel. Ce déclin cognitif est associé à la présence d'au moins deux des trois signes cardinaux proposés dans le rapport du 3^{ème} Consortium sur la Démence à Corps de Lewy (McKeith, Dickson et al. 2005).

Le premier critère, d'ordre neuropsychologique, concerne les **fluctuations attentionnelles** : en effet, l'intensité des déficits attentionnels varie au cours du temps, avec une récurrence allant de quelques minutes à quelques jours, les sujets alternant entre des épisodes d'inattention, de confusion et de verbalisation incohérente et des phases de lucidité et de performances correctes de tâches cognitives (McKeith, Perry et al. 1992; McKeith, Dickson et al. 2005). Cependant, ces fluctuations sont souvent délicates à appréhender et selon les études, elles sont rapportées dans 13 à 85 % des DCL (Hohl, Tiraboschi et al. 2000; McKeith, Dickson et al. 2005).

Le second critère, d'ordre neuropsychiatrique, concerne les **hallucinations visuelles** rapportées dans 33 à 65% des cas (Verghese, Crystal et al. 1999; Lopez, Hamilton et al. 2000). Ces hallucinations sont en général très détaillées et colorées et mettent en scène des êtres humains ou des animaux (McKeith, Dickson et al. 2005). Bien que le lien entre ces hallucinations et les déficits cognitifs ne soit toujours pas clairement établi (McKeith, Perry et al. 1992; Ballard, Holmes et al. 1999), leur présence précoce est liée à l'existence de nombreux corps de Lewy (Litvan, MacIntyre et al. 1998).

Le troisième critère, d'ordre neurologique, concerne l'existence d'un **syndrome extrapyramidal** (SEP) rapporté chez 25 à 50% des patients. Cependant, ce SEP n'est pas observé dans 25% des cas de DCL confirmés par l'anatomo-pathologie (McKeith, Perry et al. 1992). Ce critère soulève un double problème, car (1) sa présence rend difficile le diagnostic différentiel avec une MP avec démence — un critère temporel est généralement utilisé : on considère une MP avec démence si les

signes extrapyramidaux préexistent depuis au moins un an — et (2) son absence peut entraîner des erreurs de diagnostic (sous estimation des DCL) dans de nombreuses études prospectives (McKeith, Dickson et al. 2005).

D'autres signes suggestifs, tels que des **troubles du sommeil paradoxal** ont été récemment proposés. Ces troubles du sommeil semblent survenir précocement (jusqu'à une dizaine d'années avant la démence) et représentent un facteur de risque important (45%) dans la survenue d'une maladie neurodégénérative (McKeith, Dickson et al. 2005).

1.3.4.2 Physiopathologie

1.3.4.2.1 Neuropathologie

1.3.4.2.1.1 α -synucléinopathie : corps de Lewy et neurites de Lewy

Au plan histopathologique, les signes cardinaux de la DCL sont la présence de corps de Lewy (CL) et de neurites de Lewy (NL) (Dickson 2006).

Les CL sont des inclusions neuronales intracytoplasmiques éosinophiles de forme ronde, découvertes pour la première fois en 1912 par FH Lewy. Ces inclusions se composent de neurofilaments altérés et contiennent des protéines α -synucléines ainsi que des enzymes protéolytiques de stress telles que l'ubiquitine et parfois la β -crystalline. *Post-mortem*, la méthode de détection la plus spécifique des CL repose sur une mise en évidence immunohistochimique de la synucléine. *A contrario*, les NL sont des agrégats diffus de neurofilaments marqués par des anticorps anti-ubiquitine. Elles sont surtout présentes dans le système limbique (amygdale, formation hippocampique), le NbM et le tronc cérébral (Dickson, Schmidt et al. 1994).

Au départ, par rapprochement avec ce qui était observé dans la MP, ce sont les neurones monoaminergiques de la SN et du *locus coeruleus*, le noyau dorsal moteur ainsi que les neurones ACh du cerveau basal antérieur qui étaient supposés être les plus atteints par la présence de CL dans la DCL (Jellinger and Mizuno 2003). Cependant, les études immunohistochimiques utilisant des anticorps anti-protéines α -synucléines ont permis d'étendre ces résultats, avec des atteintes observées dans

des aires cérébrales inattendues, telles que le cortex et l'amygdale. De plus, les NL préexisteraient aux CL (Braak, Del Tredici et al. 2003).

Les NL sont plus fréquemment détectées que les CL dans les ganglions de la base ou dans le thalamus (Duda, Giasson et al. 2002). La présence de CL est commune dans l'hypothalamus antérieur et postérieur ainsi que dans la formation réticulée du tronc cérébral, tout comme dans le complexe des noyaux oculo-moteurs. Les noyaux du pont, du raphé dorsal et les noyaux sous-pédonculaires sont souvent affectés par les CL mais pas les neurones de la base pontique. Enfin, la présence de CL n'est pas décrite dans le cortex cérébelleux (Wakabayashi, Hayashi et al. 2000).

1.3.4.2.1.2 Neuropathologie à type de maladie d'Alzheimer dans la DCL

La présence d'anomalies neuropathologiques typiques d'une MA — dépôts de protéines β -amyloïdes au niveau extracellulaire (plaques séniles), mais aussi dans la paroi des vaisseaux sanguins (angiopathie amyloïde cérébrale) ainsi que la présence de DNF — est commune dans la DCL. En effet, la prévalence de la MA augmente au cours du vieillissement et les patients atteints de DCL présentent un âge généralement avancé (Dickson 2006).

1.3.4.2.1.3 Corrélation avec la neuropsychologie

Depuis la découverte d'une entité clinicopathologique appelée démence à corps de Lewy (DCL) dans les années 80 (Kosaka, Yoshimura et al. 1984; Gibb, Esiri et al. 1985; Dickson, Davies et al. 1987; Gibb, Luthert et al. 1989; Lennox, Lowe et al. 1989; Hansen, Salmon et al. 1990; Kosaka 1990; Perry, Marshall et al. 1990; Perry, Irving et al. 1990), de nombreuses recherches ont été réalisées pour tenter d'identifier des signes neuropsychologiques spécifiques de la DCL et pouvoir ainsi la distinguer de la MA (Salmon and Hamilton 2006). Ces recherches ont été orientées par les études neuropathologiques, qui ont identifié la distribution des anomalies typiques présentes dans la DCL. En effet, les patients atteints de DCL présentent une pathologie sous-corticale similaire à celle retrouvée dans la MP mais avec moins de corps de Lewy et un degré de perte neuronale plus léger dans la SN et dans certains noyaux du tronc cérébral (par exemple le *locus coeruleus* ou le noyau vagal dorsal). Il existe également une distribution corticale diffuse des corps de Lewy, qui commence par le cortex cingulaire, l'insula, l'amygdale, l'hippocampe, les cortex

entorhinal et transentorhinal, puis qui s'étend au néocortex et aux lobes temporaux, pariétaux et frontaux (Double, Halliday et al. 1996; Kosaka and Iseki 1996; Ince, Perry et al. 1998; Harding, Broe et al. 2002). Ces anomalies ont également été retrouvées dans le cortex occipital mais elles prennent généralement la forme d'une matière blanche spongiforme mélangée à de la gliose (Higuchi, Tashiro et al. 2000).

La recherche de signes neuropsychologiques permettant de distinguer DCL et MA est complexe car la majorité des patients atteints de DCL présentent de façon concomitante l'atteinte neuropathologique spécifique à la MA (plaques amyloïdes, DNF) (Khachaturian 1985; Mirra, Hart et al. 1993). Ces lésions neuropathologiques typiques d'une MA se distribuent de la même façon que dans une MA dite « pure » (Armstrong 1998, Gomez-Tortosa 2000) et affectent plusieurs des aires corticales présentant des corps de Lewy (Salmon and Hamilton 2006).

Etant donné les similitudes dans la nature et la distribution des anomalies neuropathologiques dans la DCL et dans la MA, il n'est donc pas surprenant que ces deux maladies neurodégénératives résultent en des syndromes démentiels similaires (Salmon and Hamilton 2006). Il est donc légitime d'évaluer le degré de contribution de la « maladie à corps de Lewy » dans ces deux pathologies. Une équipe (Samuel, Galasko et al. 1996) a comparé *post-mortem* les mesures neuropathologiques et la sévérité de la démence chez 14 patients atteints de DCL et 12 patients atteints de MA dite « pure ». A durée d'évolution de la maladie et score au *Mini-Mental State Examination* (MMSE, *ante-mortem*) égaux, les patients DCL présentaient moins de DNF et de plaques amyloïdes que les patients MA. D'autre part, le nombre de DNF était corrélé à la sévérité de la démence chez les sujets MA mais pas chez les DCL et le nombre de corps de Lewy était corrélé à la sévérité de la démence chez les DCL. Ces résultats furent retrouvés dans une seconde étude avec un nombre plus important de patients DCL (n=17) (Samuel, Alford et al. 1997) dans laquelle, en outre, le nombre de plaques neuritiques et la perte en activité de la ChAT étaient corrélées à la sévérité de la démence chez les DCL. Ces résultats indiquent que, dans la DCL, la neuropathologie à corps de Lewy contribue plus massivement à la sévérité de la démence que la neuropathologie de type Alzheimer (Salmon and Hamilton 2006).

1.3.4.2.2 Neurochimie

Au plan clinicopathologique, il existe dans la DCL des points communs avec la MA et la MP ainsi que des différences, telles que des fluctuations cognitives et une prévalence élevée d'hallucinations visuelles. Au plan neurochimique, dans la DCL, il serait donc *a priori* normal de retrouver des similitudes avec la MA — dans laquelle il existe une perte des neurones cholinergiques — et avec la MP — dans laquelle une perte en neurones DA est décrite — mais aussi des différences avec ces deux maladies neurodégénératives.

1.3.4.2.2.1 Atteinte cholinergique dans la DCL

Dans la DCL, outre un déclin cognitif — dans lequel l'implication fonctionnelle de l'ACh a largement été détaillée dans le précédent chapitre sur la MA —, des troubles du sommeil paradoxal sont également décrits — tout comme d'ailleurs dans d'autres maladies neurodégénératives telles que la MP et la MA. Pour cette raison, ce chapitre va particulièrement s'intéresser au rôle joué par l'ACh dans les troubles du sommeil affectant certaines maladies neurodégénératives dont la DCL.

1.3.4.2.2.1.1 Implication fonctionnelle de l'ACh dans le sommeil

L'hypothèse que l'ACh soit mise en jeu dans les phases de rêve ou de sommeil paradoxal (SP) a initialement été formulée par Jouvet et Hernandez-Péon, plus de 10 ans avant que l'hypothèse cholinergique soit envisagée dans les déficits cognitifs observés dans les maladies neurodégénératives (Hobson 1992; Perry, Walker et al. 1999).

1.3.4.2.2.1.1.1 Rôles de l'ACh dans la physiologie du sommeil

Chez l'adulte jeune, l'enregistrement polysomnographique révèle l'existence de 5 stades durant le sommeil. Pendant l'éveil avec les yeux ouverts, l'électroencéphalogramme montre principalement une activité bêta (fréquence supérieure à 13 Hz). Durant la phase d'éveil avec yeux clos, un rythme alpha

prédomine (fréquence = 8-13 Hz). **Le stade 1** est une période de transition entre l'éveil et le sommeil qui représente 5 % de la durée totale du sommeil. Un rythme theta, de fréquence diminuée (4-8 Hz), apparaît. **Le stade 2** correspond à un sommeil léger et représente environ 50 % de la durée totale du sommeil. Les stades 3 et 4 correspondent à un **sommeil lent profond** et occupent tous deux 20 % de la durée totale du sommeil. Ils correspondent à un sommeil de haute amplitude avec une onde delta de basse fréquence (0,25-4 Hz). Le stade 5, ou **sommeil paradoxal** (SP), est caractérisé par un électroencéphalogramme de bas voltage « désynchronisé » contenant des fréquences alpha, bêta et theta, des mouvements rapides des yeux et une absence de tonus musculaire. Le stade 5 représente 25 % de la durée totale du sommeil. En vieillissant, le sommeil devient plus fragmenté et léger en raison d'une augmentation du pourcentage du stade 1 et d'une diminution du pourcentage des stades 3 et 4, attribuable à une diminution du nombre et des amplitudes des ondes delta. Par contre, le stade 2 et le sommeil paradoxal restent inchangés jusqu'à un âge très avancé. A ce « dérèglement » du sommeil lié l'âge s'ajoutent d'autres facteurs pouvant altérer le sommeil, tels que la prise de médicaments ou une dégradation de l'état physique ou mental (Petit, Gagnon et al. 2004).

Un des évènements neurophysiologiques importants qui déclenchent le stade du sommeil paradoxal est la mise en activité des neurones ACh du PPT (Perry, Walker et al. 1999). En effet, la zone dorsolatérale du tegmentum mésopontin, une zone impliquée dans l'induction du sommeil paradoxal, reçoit 40 % d'innervation en provenance des neurones ACh du PPT (Perry, Walker et al. 1999). Les substances exerçant un effet excitateur sur les cellules ACh du PPT telles que carbachol ou le glutamate, déclenchent le sommeil paradoxal tandis que les IACHÉ diminuent la phase de latence du sommeil paradoxal et en augmentent la durée (Perry, Walker et al. 1999). Chez le chat, des lésions neurotoxiques de cette même région au moyen d'acide kaïnique entraînent une diminution de la durée du sommeil paradoxal, corrélée à la sévérité de la perte en neurones ACh mais pas à celle des neurones noradrénergiques (NA) (Perry, Walker et al. 1999). Les antagonistes des récepteurs muscariniques, tels que l'atropine, ou les antagonistes du TVACH, tels que le vésamicol (Salin-Pascual and Jimenez-Anguiano 1995), diminuent également l'activité du SP en augmentant la latence et/ou en diminuant la durée et l'intensité de ce dernier (Perry, Walker et al. 1999).

1.3.4.2.2.1.1.2 *Acétylcholine et troubles du sommeil dans les maladies neurodégénératives*

Dans les maladies neurodégénératives, la perte en neurones, les dégénérescences neurofibrillaires ou les corps de Lewy affectant les neurones ACh, NA et sérotoninergiques (5HT) du tronc cérébral pourraient interférer avec le SP, et par là-même contribuer à des perturbations de la perception consciente telles que les hallucinations ou les idées délirantes (Perry, Walker et al. 1999).

Dans la MA, il a été envisagé que des réductions de la durée du sommeil paradoxal puissent conduire ou contribuer à une perte progressive de la mémoire et des capacités cognitives (Christos 1993). De plus, cette diminution de la durée du sommeil paradoxal est corrélée au déclin cognitif observé dans la MA (Prinz, Vitaliano et al. 1982) et il existe à la fois des réductions de la durée et de la densité du SP, ce qui différencie la MA de la dépression. Il a cependant été rapporté un cas de SP abondant dans la MA (Bliwise, Nino-Murcia et al. 1990) ce qui indique la nécessité de distinguer l'implication des différents noyaux du tronc cérébral selon le type de trouble du SP. Les troubles du comportement pendant le SP (TCSP) correspondent à une perte d'atonie musculaire associée à des mouvements parfois violents. Dans un cas de MA, ces troubles ont été rapportés comme précédant la survenue des signes cliniques (Schenck, Bundlie et al. 1996). Dans ce cas, il y avait une perte des neurones du locus coeruleus — qui inhibent normalement les neurones ACh pédonculopontins — associée à un nombre étonnamment élevé de neurones ACh mésopontins (Perry, Walker et al. 1999).

Les troubles du SP ont été plus fréquemment rapportés dans la maladie de Parkinson que dans la maladie d'Alzheimer et incluent des diminutions de la latence et de la durée du SP ainsi que des TCSP. Une observation frappante a été faite par Schenck (Schenck, Bundlie et al. 1996) concernant le fait que les TCSP pourraient précéder de plus de 10 ans l'apparition d'un syndrome parkinsonien chez 38% des patients au sein d'un groupe de 29 patients âgés MP. Il a aussi été montré que des patients MP ayant des hallucinations présentent une diminution (3min versus 50 min) et un pourcentage de la durée (5% versus 20%) du SP significativement différents de patients MP n'ayant pas d'hallucinations (Perry, Walker et al. 1999). Les hallucinations de type hypnopompique (au réveil) ou hypnagogique (à l'endormissement) pourraient correspondre à de brèves intrusions de SP pendant un état de veille. Par conséquent, la physiopathologie des hallucinations observées

chez des patients atteints de MP ou de DCL pourrait reposer sur une base identique, mais étendue au tronc cérébral. Des TCSP ont été observés dans la DCL et associés à une perte en neurones du locus coeruleus et de la SNc. La perte neuronale dans la SN est une notion intéressante, compte-tenu de l'importance des circuits GABAergiques sensibles à la DA, qui proviennent des noyaux en sortie des ganglions de la base et qui exercent un contrôle sur les neurones ACh pédunculo-pontins (Rye 1997). Un syndrome de démence avec TCSP a récemment été identifié et pourrait représenter une forme de DCL dans laquelle les patients présentent des troubles de l'attention et de la perception plus sévères que ceux observés dans la MA (Boeve, Silber et al. 1998).

En ce qui concerne les noyaux du tronc cérébral, la perte en neurones ACh pédunculo-pontins et du tegmentum dorso-latéral demeure bien décrite dans la MP (50% en moyenne) mais beaucoup moins dans la DCL et la MA, malgré le fait que dans ces pathologies, des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) et des CL soient présents dans ces cellules (Perry, Walker et al. 1999). La perte en neurones ACh du locus coeruleus reste néanmoins plus commune et importante (70%) dans toutes ces pathologies tandis que dans la SNc, la perte en neurones est importante dans la MP, modérée dans la DCL et rare dans la MA. Dans le raphé, la perte en neurones est surtout observée dans la MP (Perry, Walker et al. 1999).

Pathologie	Anomalies décrites	Structures cholinergiques potentiellement atteintes
Maladie de Parkinson	Latence et durée du sommeil paradoxal réduites	(1) Atteinte des neurones du PPT et du NbM et/ou (2) atteinte des neurones noradrénergiques et sérotoninergiques qui inhibent les neurones ACh du PPT
	Troubles du comportement pendant le sommeil paradoxal pouvant précéder la survenue des troubles moteurs	(1) Perte des neurones ACh du PPT qui contrôlent l'atonie musculaire (projections descendantes vers la moëlle épinière) et le déclenchement du sommeil paradoxal et/ou (2) anomalies des projections afférentes (par exemple GABAergiques) à ces neurones
Démence à corps de Lewy	Troubles du comportement pendant le sommeil paradoxal	Identique à la maladie de Parkinson
Maladie d'Alzheimer	Diminution de la durée et de la densité du sommeil paradoxal, augmentation de la latence du sommeil paradoxal, troubles du comportement pendant le sommeil paradoxal	Atteinte ACh plus sélective du cerveau basal antérieur que du PPT

Tableau 2 Troubles du sommeil paradoxal dans les maladies neurodégénératives (Perry, Walker et al. 1999).

NbM = noyau basal de Meynert ; PPT = noyau pédonculopontin.

1.3.4.2.2.1.2 Etudes de la neurotransmission cholinergique dans la DCL

1.3.4.2.2.1.2.1 *Activité de la choline acétyltransférase (ChAT)*

Une notion essentielle dans la DCL est qu'il a été observé une perte en neurones ACh et une baisse d'activité de la ChAT plus profondes que dans la MA (Francis, Perry et al. 2006). Non seulement, l'activité ACh néocorticale pré-synaptique est plus atteinte que dans la MA mais il existe en plus dans la DCL — mais pas dans la MA — une atteinte ACh dans le striatum, ainsi que dans le circuit ACh ponto-thalamique (Ch5) (Francis, Perry et al. 2006).

Cette atteinte ACh est liée avec la nature des troubles observés chez les patients puisque dans certaines régions du cortex temporal, l'activité de la ChAT est plus diminuée chez des patients DCL avec que sans hallucinations visuelles. En particulier, il a été retrouvé des différences plus importantes dans les aires du cortex

temporal impliquées dans la reconnaissance visuelle (aire 36 de Brodmann) que dans le cortex pariétal, impliqué dans la représentation visuelle d'objets dans l'espace et dans l'élaboration de l'activité motrice appropriée à un stimulus visuel donné (Ballard, Johnson et al. 2002). Dans cette étude, plusieurs des patients qui manifestaient ce type de troubles étaient traités par de la L-dopa, par ailleurs avérée pourvoyeuse d'hallucinations visuelles chez certains patients atteints d'une DCL et d'une MP avec démence. Un déséquilibre au niveau de la balance ACh/DA pourrait exacerber ce type de troubles, voire en faciliter l'apparition, chez certains patients (Francis, Perry et al. 2006).

Dans le striatum, il existe une perte en neurones ACh dans la DCL que l'on ne retrouve pas dans la MP, ce qui pourrait expliquer que l'expression des troubles extra-pyramidaux dans la DCL soit moindre que dans la MP. Cependant, aucune corrélation clinicopathologique ne confirme cette hypothèse. De plus, dans la SN, qui projette vers le striatum, la perte neuronale est plus faible dans la DCL que dans la MP, ce qui peut également entraîner cette différence clinique (Francis, Perry et al. 2006).

Dans la DCL, la perte en neurones ACh dans le thalamus, en particulier dans le noyau réticulaire, est probablement le reflet d'une dégénérescence neuronale dans le PPT. Cette probable altération du Ch5 existe sans doute également dans la MP (Francis, Perry et al. 2006). Cependant, qu'elle puisse être reliée aux perturbations de la conscience et aux troubles cognitifs, plus largement décrits dans la DCL que dans la MA, est un point qui reste à établir (Francis, Perry et al. 2006).

1.3.4.2.2.1.2.2 Récepteurs muscariniques (mAChR)

Comme dans la MA, la quantité des mAChR M1 dans le cortex temporal et dans l'hippocampe de patients DCL a été retrouvée augmentée ou préservée (Shiozaki, Iseki et al. 1999; Ballard, Piggott et al. 2000; Shiozaki, Iseki et al. 2001). Cependant, contrairement à la MA, il est possible que dans la DCL, les mAChR M1 soient préservés de la cascade amyloïde, ce qui pourrait expliquer le bénéfice apporté par les IChE aux patients atteints de DCL en termes de réponse thérapeutique (McKeith, Grace et al. 2000).

1.3.4.2.2.1.2.3 Récepteurs nicotiques (nAChR)

Comme dans la MP, la quantité de nAChR dans la SN de patients DCL a été retrouvée significativement diminuée (Perry, Morris et al. 1995). Cependant, dans la MP — mais pas dans la DCL — cette perte en nAChR est expliquée en grande partie par l'atrophie. En effet, la perte neuronale dans la MP est de 70% contre 40% dans la DCL, tandis que la fixation spécifique sur les nAChR est diminuée de 70% dans ces deux pathologies. Compte-tenu du fait que le syndrome parkinsonien est supposé précéder l'apparition des troubles cognitifs dans la démence parkinsonienne (cf. description clinique de la DCL), cela suggère que dans la SN de patients atteints de DCL, à l'instar de ce qui est observé dans d'autres régions du cerveau, la perte fonctionnelle des neurones puisse précéder leur perte quantitative (Francis, Perry et al. 2006).

Comme dans la MA, les nAChR de sous-type $\alpha_4\beta_2$ dans le cortex temporal de patients DCL ont été retrouvés significativement diminués (Perry, Morris et al. 1995; Martin-Ruiz, Court et al. 2000). Cependant, dans la MA, la perte en nAChR dans le cortex temporal suit la perte de la ChAT et de l'AChE, tandis que dans la DCL, la perte en nAChR est plus faible malgré une perte en ChAT plus importante (Francis, Perry et al. 2006). Paradoxalement, contrairement à la MA, dans le gyrus parahippocampique de patients DCL, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre le nombre de CL — pourtant nombreux dans cette région — et la perte en nAChR — pourtant notée comme étant la plus importante à cet endroit. Le niveau des nAChR était en fait plus élevé chez les patients DCL que chez les Alzheimer (Francis, Perry et al. 2006). Comme dans la MA, la perte des nAChR dans le gyrus denté de patients DCL s'est avérée significative, ce qui pourrait avoir un lien avec la perte de mémoire décrite dans ces deux pathologies. Cependant, il existe chez les patients MA une atteinte des projections allant du cortex entorhinal vers le gyrus denté, ce qui peut expliquer que la sévérité des déficits mnésiques soit plus importante dans la MA que dans la DCL (Francis, Perry et al. 2006).

Comme dans la MA et dans la MP, les changements en nAChR observés dans le cortex de patients DCL concernent le sous-type $\alpha_4\beta_2$ mais pas le sous-type α_7 à localisation pré-synaptique. Le contraire est observé dans le thalamus, avec une baisse du sous-type α_7 dans le noyau réticulaire. Par contre, la diminution des nAChR $\alpha_4\beta_2$ du striatum est plus importante dans la MP que dans la DCL, en accord

avec une réduction des projections DA plus importante dans la MP que dans la DCL (Francis, Perry et al. 2006).

La réduction des nAChR de sous-type α_7 s'est avérée plus importante chez des patients DCL que chez des patients MA ou des sujets contrôles (Wonnacott 1997). Compte-tenu du rôle que ce sous-type de nAChR est supposé jouer dans la libération de glutamate, cette observation est importante dans la DCL. De plus, un déficit de ce sous-type de récepteur pourrait affecter les hallucinations décrites dans la DCL car il a été montré dans le cortex temporal (aires 20 et 36 de Brodmann) que la perte en nAChR α_7 est plus importante chez les patients DCL ayant des hallucinations que chez ceux qui n'en ont pas (Court, Martin-Ruiz et al. 2001). Bien que cette observation n'ait pas été retrouvée pour les nAChR $\alpha_4\beta_2$, des niveaux de nAChR $\alpha_4\beta_2$ différents ont été montrés entre des patients DCL et des sujets contrôles (Martin-Ruiz, Court et al. 2000). En revanche, dans le cortex temporal, il a été possible de différencier les patients DCL ayant une détérioration de la conscience (nAChR $\alpha_4\beta_2$ préservés) de ceux n'en ayant pas (Ballard, Court et al. 2002).

1.3.4.2.2 Atteinte dopaminergique dans la DCL

1.3.4.2.2.1 Rappels sur la neurotransmission dopaminergique

1.3.4.2.2.1.1 Biosynthèse/métabolisme de la dopamine et neurotransmission dopaminergique

1.3.4.2.2.1.1.1 Biosynthèse et métabolisme de la dopamine

La dopamine (DA), tout comme les autres catécholamines, est synthétisée à partir d'un amino-acide, la tyrosine, qui est incorporée dans les cellules DA après avoir traversé la barrière hématoencéphalique (Cooper, Bloom et al. 1986). La première étape dans la synthèse des catécholamines est l'hydroxylation de la tyrosine en dopa par la tyrosine hydroxylase, qui est l'enzyme limitante de cette synthèse. Dans le cytoplasme des cellules, une autre enzyme, la dopa-décarboxylase, transforme la

dopa en DA, qui sera ensuite empaquetée dans des vésicules la protégeant des enzymes responsables de son catabolisme. Le produit final de la réaction, la DA, peut entraîner un rétrocontrôle négatif en diminuant l'affinité du co-facteur de la tyrosine-hydroxylase, la ptéridine, ce qui a pour conséquence de diminuer l'activité de la tyrosine hydroxylase. Elle peut aussi agir sur des auto-récepteurs présynaptiques D₂ qui inhiberont la synthèse de DA (Honkanen 1999).

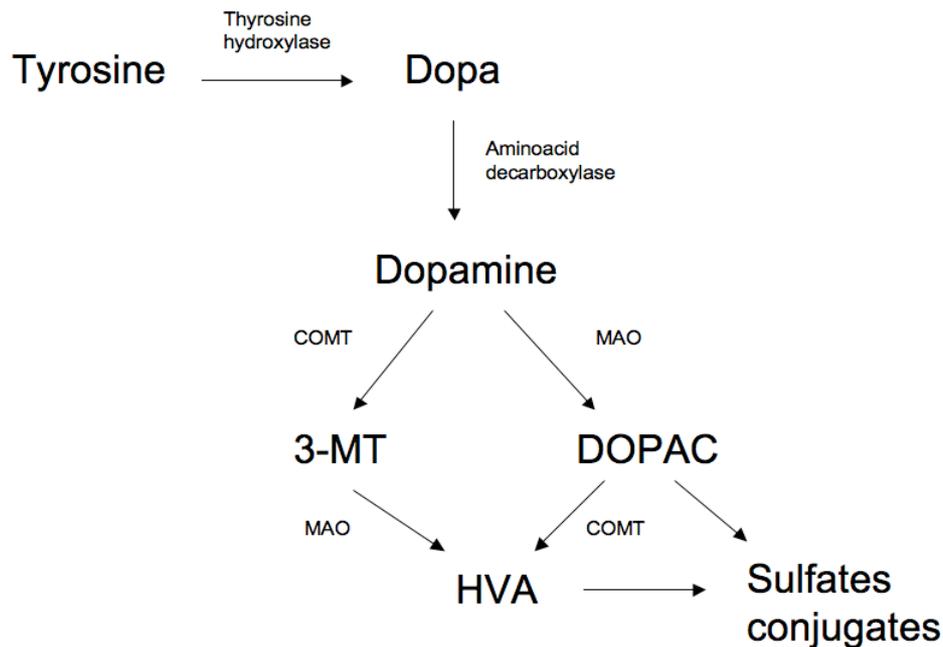


Figure 10 Présentation simplifiée de la biosynthèse de la dopamine et de ses voies métaboliques majeures.

COMT = catéchol-O-méthyltransférase, MAO = monoamine oxydase, 3-MT = 3-méthoxytyramine, HVA = acide homovanillique, DOPAC = acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (Honkanen 1999).

Dans les cellules DA, la DA cytosolique est principalement métabolisée par deux réactions successives. Premièrement, la monoamine-oxydase (MAO) transforme la DA en son aldéhyde correspondant qui peut alors servir de substrat à l'aldéhyde déshydrogénase pour produire de l'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (DOPAC). Le DOPAC sera ensuite glucuroconjugué ou transformé en acide homovanillique (HVA) par la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) (Westerink 1985; Mannisto, Ulmanen et al. 1992). Il existe une partie des MAO qui sont localisées en dehors des neurones DA, dans les cellules gliales, tandis que la COMT est toujours retrouvée dans la fente synaptique. En ce qui concerne la DA libérée dans la fente

synaptique, elle est métabolisée par la COMT en 3-méthoxytyramine (3-MT) puis oxydée par la MAO pour former du HVA (Westerink 1985; Mannisto, Ulmanen et al. 1992; Honkanen 1999).

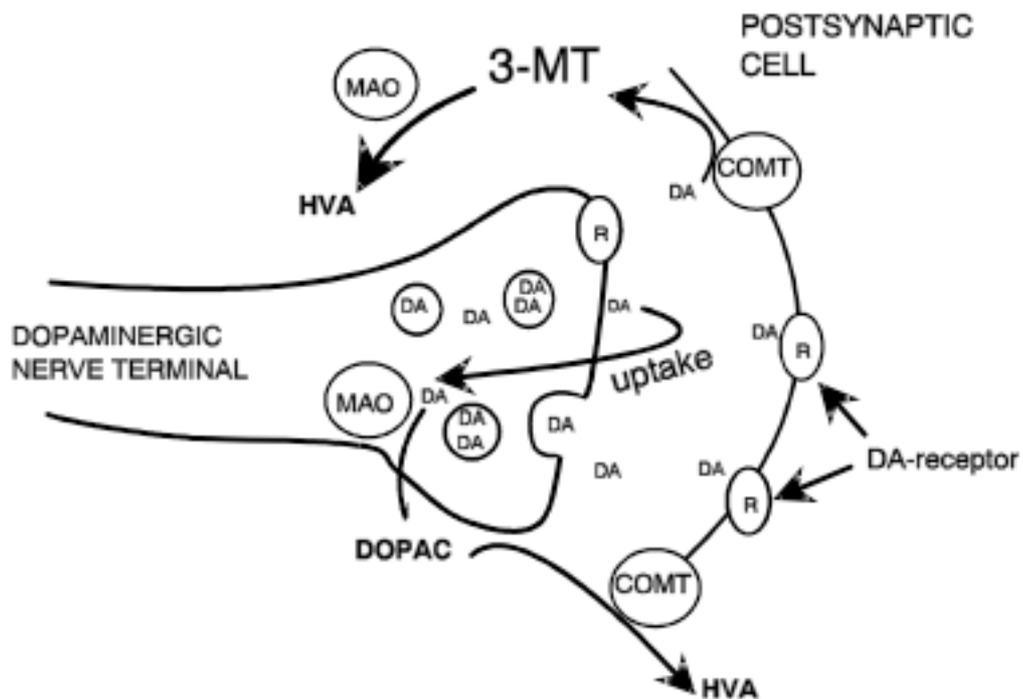


Figure 11 Métabolisme de la dopamine au sein des terminaisons nerveuses dopaminergiques et de la fente synaptique.

DA = dopamine, COMT = catéchol-O-méthyltransférase, MAO = monoamine oxydase, 3-MT = 3-méthoxytyramine, HVA = acide homovanillique, DOPAC = acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (Honkanen 1999).

1.3.4.2.2.1.1.2 Neurotransmission dopaminergique

Le transporteur de la dopamine

Il existe deux types de transporteurs de neuromédiateurs : les transporteurs vésiculaires et les transporteurs membranaires (Masson, Sagne et al. 1999). Les transporteurs membranaires permettent le transport du neuromédiateur depuis l'espace extra-cellulaire vers le cytoplasme du neurone tandis que les transporteurs vésiculaires permettent le passage du neuromédiateur du cytoplasme vers les vésicules de sécrétion. Le TVACH appartient à ce dernier type tandis que le transporteur de la dopamine (TDA) est un transporteur membranaire (Masson, Sagne et al. 1999).

Le fonctionnement du TDA est dépendant des concentrations en Na^+ extra et intracellulaire ainsi qu'en Cl^- extracellulaire (Krueger 1990; Gu, Wall et al. 1994). Il s'agit d'une protéine formée de 12 domaines transmembranaires dont les extrémités N- et C-terminales sont localisées dans le cytosol du neurone (Foster, Pananusorn et al. 2002). Cette protéine contient plusieurs sites de phosphorylations et de déphosphorylations qui sont les points clés du recaptage de la DA dans le neurone (Kitayama, Dohi et al. 1994; Zhang, Coffey et al. 1997).

La localisation anatomique et cellulaire du TDA a pu être réalisée grâce à l'utilisation d'anticorps qui ont montré que le TDA est spécifiquement localisé dans les neurones qui synthétisent la DA, ce qui en fait un marqueur de choix des neurones DA dans le système nerveux central.

Le TDA est présent à la fois à un niveau axonal et dendritique. Pour ce qui est de sa localisation axonale, on le retrouve en grande quantité dans le striatum (noyau caudé, putamen, accumbens), dans le tubercule olfactif et à un degré moindre dans l'amygdale, l'hypothalamus, l'hippocampe, certains noyaux thalamiques et le néocortex. Pour ce qui est du TDA dendritique, on le retrouvera dans la SN et à un degré moindre dans l'aire tegmentale ventrale (ATV) (Nirenberg, Vaughan et al. 1996; Nirenberg, Chan et al. 1997; Nirenberg, Chan et al. 1997).

Au plan pharmacologique, le TDA est la cible des dérivés amphétaminiques et de la cocaïne. Bien qu'ils aient des mécanismes d'action différents, ces deux types de dérivés auront pour conséquence d'augmenter les concentrations extra-cellulaires de DA. En effet, pour ce qui est des amphétamines, elles pénètrent dans le neurone DA par l'intermédiaire du TDA ou par diffusion, puis seront acheminées à bord du transporteur vésiculaire monoaminergique (TVMA) pour finalement provoquer un fonctionnement inversé du TDA et entraîner un efflux extracellulaire massif en DA. En outre, les amphétamines inhibent les MAO, ce qui contribue à diminuer le catabolisme de la DA. Le mécanisme d'action des dérivés de la cocaïne est quant à lui on ne peut plus simple : ils se lient au TDA et bloquent son fonctionnement (Chen and Reith 2000; Norregaard and Gether 2001; Gether, Andersen et al. 2006).

Les récepteurs dopaminergiques

Il existe deux groupes de récepteurs DA : les récepteurs D₁ et D₂, définis par leur couplage positif ou négatif à l'adénylate cyclase et par leur ligand. L'activation membranaire des récepteurs D₁ provoque une production d'AMP cyclique (AMPc) tandis que l'activation des récepteurs D₂ inhibe la production d'AMPc. Les récepteurs D₁ sont post-synaptiques et les D₂ sont pré- et post-synaptiques. Chacun des deux groupes est divisé en sous-types de récepteurs : il existe 2 sous-types au sein des récepteurs D₁ (D1 et D5) et 3 sous-types au sein des récepteurs D₂ (D2, D3 et D4) (Jackson and Westlind-Danielsson 1994; Honkanen 1999).

Le sous-type D1 est présent dans le striatum dorsal et ventral et également dans plusieurs régions limbiques incluant l'hypothalamus et le thalamus. Dans le striatum, le sous-type D1 est exprimé essentiellement sur les neurones GABA qui projettent vers la SN. Le sous-type D2 est présent dans les neurones GABA du striatum dorsal et ventral. Le sous-type D3 est exprimé majoritairement dans le striatum ventral, en particulier dans le noyau accumbens et dans le tubercule olfactif et minoritairement dans le striatum dorsal. Le sous-type D4 est présent dans le cortex frontal, l'hypothalamus, le cerveau médian et l'amygdale mais aussi à faibles concentrations dans le striatum. Le sous-type D5 est exprimé dans l'hippocampe et dans les noyaux thalamiques (Jackson and Westlind-Danielsson 1994; Jaber, Robinson et al. 1996; Honkanen 1999).

1.3.4.2.2.1.2 Les principales voies dopaminergiques mésotélencéphaliques

Les systèmes DA sont impliqués dans le contrôle de l'humeur, de la motivation et de la récompense. Dans la SN, les neurones DA contrôlent l'exécution des mouvements et le tonus musculaire de repos. Ce sont ces neurones qui dégénèrent dans la MP, ce qui entraîne une perte de l'influx DA (Honkanen 1999).

Les projections du système DA peuvent être séparées en 5 voies DA dont 4 sont impliquées dans le comportement. Ces 4 voies incluent les systèmes nigrostriatal, mésolimbique, mésocortical et tubéroinfundibulaire. **Le système nigrostriatal** prend naissance dans la SNc — dans laquelle sont regroupés chez le rat les corps cellulaires dopaminergiques du groupe A9 (Dahlstrom and Fuxe 1964) — pour relier les noyaux caudés et putamen, ainsi que le striatum dorsal (Björklund and Lindvall 1984; Fuxe, Agnati et al. 1985), avec un rétrocontrôle inhibiteur qui

s'exerce par le biais de l'ACh et du GABA. Ce système contrôle l'initiation et le maintien des comportements moteurs (Honkanen 1999). **Les systèmes mésolimbique et mésocortical** prennent tous deux naissance au niveau du tronc cérébral, dans l'ATV, dans laquelle sont regroupés chez le rat les corps cellulaires dopaminergiques du groupe A10 (Dahlstrom and Fuxe 1964). L'ATV est située non loin de la SN (Björklund and Lindvall 1984). **Le système mésolimbique** projette vers des structures du système limbique incluant la région ventrale du striatum, appelée aussi noyau accumbens, le tubercule olfactif, l'amygdale, l'hippocampe et l'aire septale, tous situés à proximité des noyaux caudé et putamen, ce qui amène volontiers le terme de « striatum limbique ». **Le système mésocortical** projette quant à lui vers les régions corticales, incluant le cortex pré-frontal, entorhinal et cingulaire (Björklund and Lindvall 1984; Fuxe, Agnati et al. 1985). Les cellules à l'origine de ces 2 systèmes étant entremêlées, les rétro-contrôles du système mésolimbique affecteront le système mésocortical et *vice-versa*. Ces deux systèmes semblent importants dans le déclenchement et l'entretien des comportements liés aux notions de plaisir et de but à atteindre qui peuvent mettre en jeu des fonctions cognitives comme la pensée logique.

Le circuit tubéroinfundibulaire joue un rôle prépondérant sur la régulation des hormones hypothalamiques et hypophysaires incluant la prolactine : une inhibition de l'activité DA au sein de ce circuit conduit à une augmentation de la libération de cette hormone. En situation de stress, le circuit tubéroinfundibulaire est inhibé tandis que les systèmes mésolimbique et mésocortical seront stimulés.

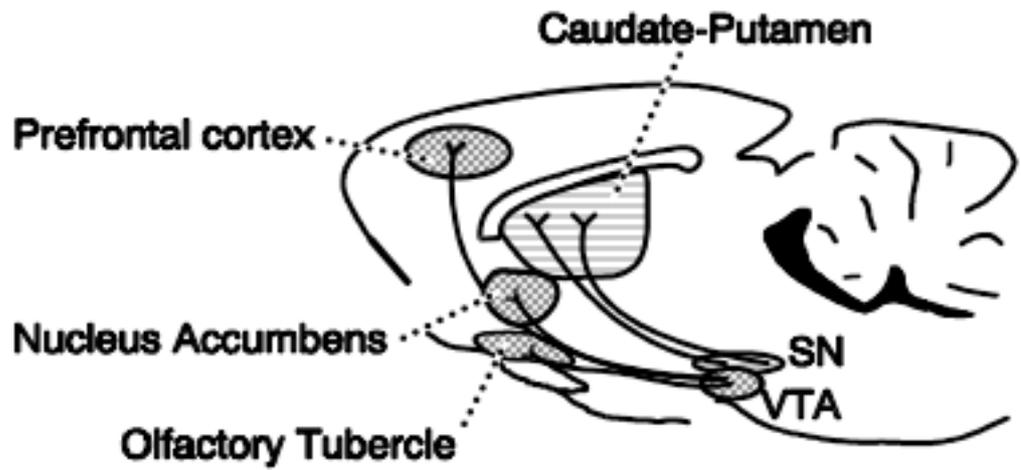


Figure 12 Schéma d'un cerveau de rat montrant les voies Da ascendantes prenant naissance dans la substantia nigra et dans l'aire tegmento-ventrale (Honkanen 1999).

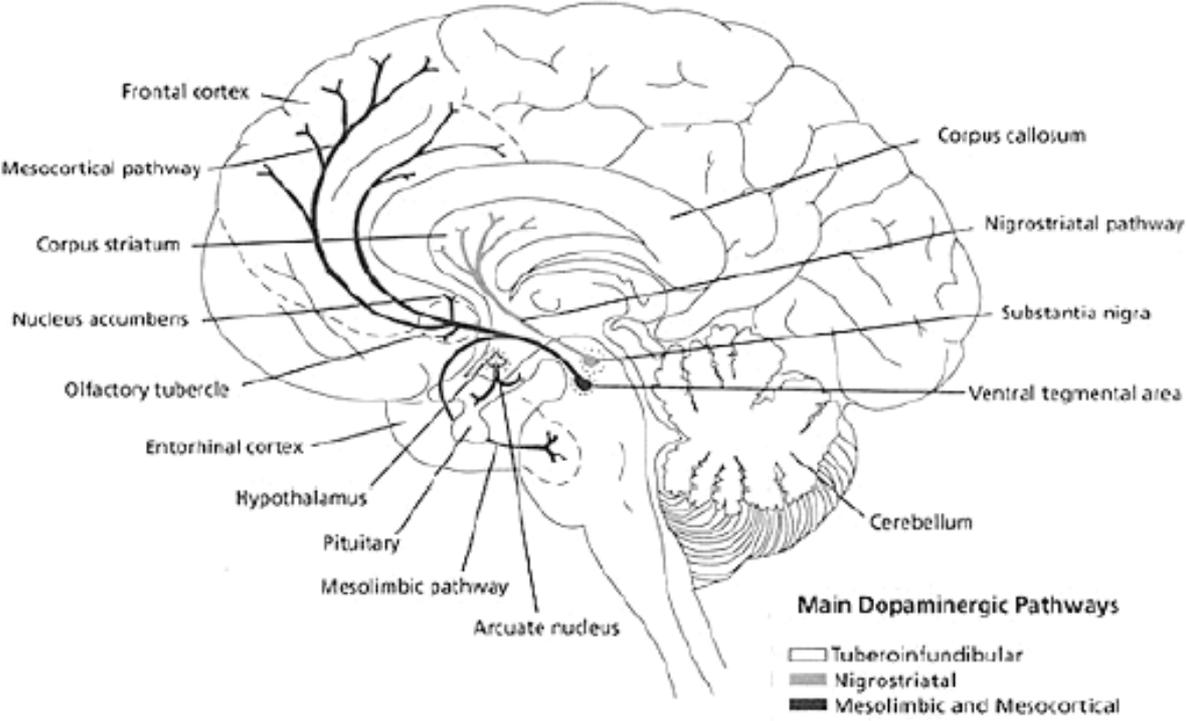


Figure 13 Schéma d'un cerveau humain montrant les voies dopaminergiques ascendantes prenant naissance dans la substantia nigra et dans l'aire tegmento-ventrale (Ziebel 2011).

1.3.4.2.2.2.1.3 *Interactions de la dopamine avec les boucles cortico-sous-corticales*

Dans le **noyau caudé et le putamen**, outre leur interaction avec les interneurons ACh (cf. 1.3.3.2.2.1.1.2.3), les neurones DA établissent des contacts avec les **afférences corticostriatales**, qui sont de nature glutamatergique (Divac, Fonnum et al. 1977; McGeer, McGeer et al. 1977). En effet, dans le striatum, la DA pourrait jouer un rôle modulateur du signal glutamatergique provenant des aires corticales (Mogenson 1987). Les neurones DA établissent également des contacts synaptiques avec les **neurones épineux de taille moyenne**, qui représentent 90% des neurones du striatum. Ces neurones épineux contiennent comme neurotransmetteurs du GABA mais aussi des enképhalines, de la substance P et de la dynorphine (Graybiel 1990; Gerfen 1992). Les neurones épineux de taille moyenne GABAergiques constituent les **efférences de la voie nigrostriatale**, qui sont impliquées dans la régulation de l'activité motrice et qui projettent vers la *substantia nigra pars reticulata* (SNr) de façon directe, ou indirecte via le globus pallidus (**voie striatopallidale**) et le noyau sous-thalamique (Jessell, Emson et al. 1978) (cf. Figure 14). La SNr, en retour, envoie des afférences vers le thalamus, qui projette lui-même vers les aires corticales innervant le striatum dorsal, bouclant ainsi la **boucle cortico-striato-pallido-thalamique** (Alexander and Crutcher 1990; Gerfen 1992). Ce circuit, qui est supposé jouer un rôle crucial dans la modulation des processus moteurs extra-pyramidaux, est altéré dans la MP, une pathologie se manifestant par des tremblements, une rigidité et des difficultés à initier des mouvements (Fuxe, Agnati et al. 1985; Carlsson and Carlsson 1990; Gerfen 1992; Honkanen 1999).

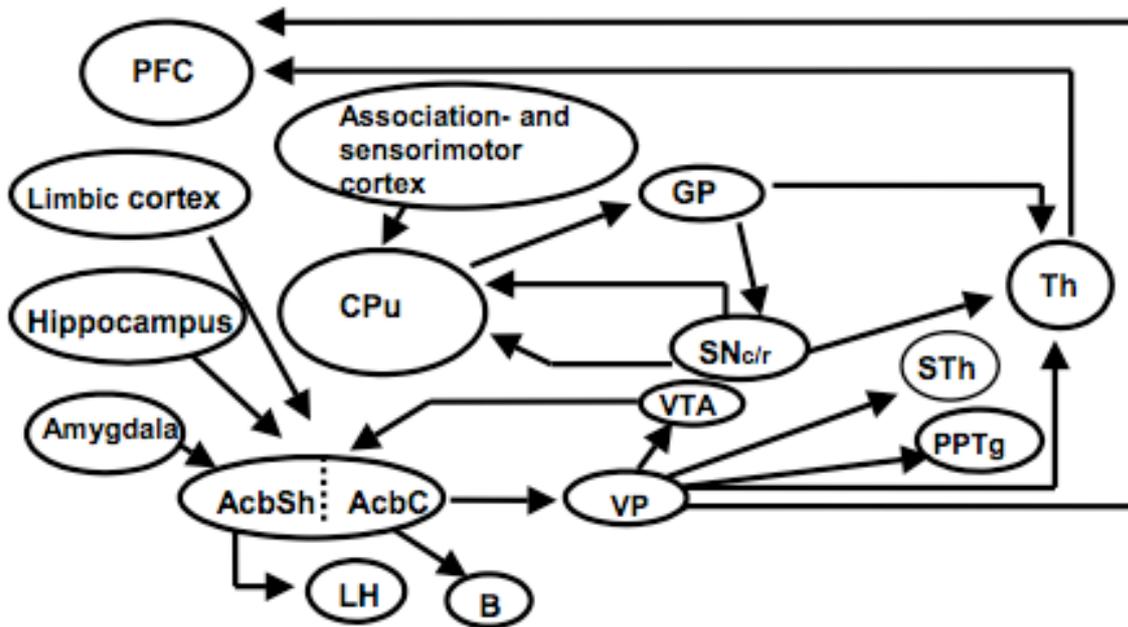


Figure 14 Représentation schématique des connexions et boucles cortico-sous-corticales interagissant avec la dopamine (Honkanen 1999).
 CPU = caudé-putamen, GP = globus pallidus, Th = thalamus, STh = noyau sous-thalamique, PPTg = noyau pédonculo-pontin, SNc = SN pars compacta, VTA = aire du tegmentum ventral, PCF = cortex préfrontal, VP = pallidum ventral, B = noyau basal de Meynert, LH = hypothalamus latéral, AcbSh = capsule externe du noyau accumbens; AcbC = cœur du noyau accumbens.

De la même façon que dans le striatum, la DA interagit avec les afférences glutamatergiques existant au sein du **noyau accumbens**, en provenance de certaines aires corticales (Heimer, Zahm et al. 1995). Une activation de ces afférences corticales induit une stimulation locomotrice qui peut être bloquée avec des antagonistes des récepteurs DA (Mogenson 1987). Cet effet glutamatergique activateur peut être renforcé par une application directe de DA dans le noyau accumbens. De plus, comme dans le striatum dorsal, la DA dans l'accumbens est supposée réguler l'information glutamatergique provenant de structures limbiques, telles que l'amygdale et l'hippocampe, et dirigée vers les noyaux moteurs via des efférences GABAergiques (Mogenson 1987). En effet, le noyau accumbens envoie des efférences GABAergiques au pallidum ventral qui, en retour, projette vers : le CPF médian, le thalamus, le PPT (qui fait partie de la région locomotrice mésencéphalique), le noyau médian sous-thalamique et la SN (cf. Figure 14). Dans le noyau accumbens, l'hyperactivité induite par la DA est supposée être causée par l'effet inhibiteur qu'elle exerce sur les neurones GABAergiques qui projettent vers le pallidum ventral. Ainsi, la libération de GABA est diminuée suite à une activation des récepteurs dopaminergiques dans le noyau accumbens (Mogenson 1987; Bourdelais

and Kalivas 1990; Inglis, Dunbar et al. 1994). Ce mécanisme pourrait désinhiber les neurones projetant vers le thalamus mediodorsal avec pour effet d'augmenter l'activité locomotrice (Pulvirenti, Swerdlow et al. 1991; Honkanen 1999). Le circuit reliant l'accumbens au PPT via le pallidum ventral (cf. Figure 14) est également impliqué dans la régulation de l'activité motrice. En effet, le **PPT** est un noyau qui pourrait (1) médier l'information en provenance du cerveau basal antérieur, dirigée vers la moelle épinière et (2) moduler l'activité motrice (Mogenson 1987; Honkanen 1999).

1.3.4.2.2.2 Implications fonctionnelles de la dopamine

1.3.4.2.2.2.1 *Motricité*

C'est dans le striatum, une région cérébrale impliquée dans les fonctions motrices, que l'on retrouve la DA à la plus grande concentration. Par conséquent, il a très tôt été suggéré que la DA puisse être impliquée dans la régulation de la fonction motrice (Carlsson 1959). De plus, il a été suggéré puis confirmé par la suite qu'un hypofonctionnement DA puisse sous-tendre les troubles moteurs de la maladie de Parkinson (Honkanen 1999).

Grâce à l'usage de substances pharmacologiques et aux expériences lésionnelles pratiquées sur l'animal, il a été montré qu'un blocage et une activation des projections nigrostriées, mésolimbiques et mésocorticales produit des effets différents au niveau de l'activité motrice spontanée ou induite par des médicaments (Pijnenburg and van Rossum 1973; Jackson, Anden et al. 1975; Kelly, Seviour et al. 1975). Une activation de la transmission DA nigrostriée au moyen d'une application locale de dopamine (Jackson, Anden et al. 1975), d'amphétamine (un agoniste indirect des récepteurs DA) ou d'apomorphine (un agoniste direct des récepteurs DA) (Kelly, Seviour et al. 1975) induit principalement des comportements stéréotypés (reniflements ou mouvements de la bouche) mais ne provoque aucun comportement de locomotion. A l'opposé, une activation sélective de la transmission DA impliquant l'accumbens augmente l'activité locomotrice sans entraîner de comportements stéréotypés (Pijnenburg and van Rossum 1973; Jackson, Anden et al. 1975; Jackson, Anden et al. 1975; Kelly, Seviour et al. 1975). De plus, le fait de pratiquer

une lésion du circuit nigrostrié abolit l'effet de l'amphétamine à type de comportement stéréotypé tandis que cela améliore l'effet à type de stimulation locomotrice. Inversement, une lésion spécifique du système mésolimbique améliore l'effet de l'amphétamine à type de comportement stéréotypé tandis que cela abolit l'effet à type de stimulation locomotrice (Kelly, Seviour et al. 1975; Honkanen 1999).

Bien que le cortex préfrontal (CPF) soit surtout impliqué dans différents processus cognitifs (Le Moal and Simon 1991), la DA dans cette région joue également un rôle sur l'activité locomotrice. En effet, chez l'animal, une atténuation du tonus DA dans le CPF résultant d'une lésion par de la 6-OH-dopamine augmente les effets excitateurs de l'amphétamine (Carter and Pycock 1980). Ces effets pourraient résulter de la désinhibition des projections afférentes glutamatergiques excitatrices en provenance du PFC et à destination du VTA et de l'accumbens (Taber and Fibiger 1995).

1.3.4.2.2.2.2 *Cognition (mémoire, apprentissage)*

Bien que l'implication de la DA soit nettement moins documentée que celle de l'ACh, plusieurs études ont montré que la DA module les performances d'apprentissage et de mémoire dans différents types de tâches cognitives (Blokland 1995).

Ainsi, le système DA mésocortical est supposé jouer un rôle prépondérant dans les processus cognitifs de par son implication au niveau des fonctions du cortex préfrontal chez le rat (Kolb 1984; Le Moal and Simon 1991) et des études ont montré un déficit des performances de mémoire et d'apprentissage après avoir pratiqué des lésions chez cet animal (Le Moal and Simon 1991). Une distinction des effets DA sur les processus d'apprentissages a été proposée selon le sous-type de récepteurs D1 ou D2 impliqué (Beninger, Hoffman et al. 1989; Nakajima 1989) : le sous-type D1 jouerait un rôle important dans le maintien de l'apprentissage en lien avec une récompense tandis que le sous-type D2 serait fonctionnellement relié au type de stimulus de récompense impliqué dans la tâche d'apprentissage.

Le rôle joué par la DA dans les performances de mémoire et d'apprentissage, tel qu'il a été évalué dans des tâches d'orientation spatiale en labyrinthes, n'est pas clair. Par exemple, il a été montré que l'administration d'un agoniste D2, le quinpirole, et d'un agoniste catécholaminergique, la D-amphétamine, entraînent chez le rat une amélioration des performances dans différents types de tâches mnésiques

effectuées en labyrinthe aquatique (Packard 1994). D'autres ont rapporté une altération de la mémoire à court-terme dans des tâches à réponse différée après administration de D-amphétamine (Bushnell and Levin 1993). Ce déficit semblait lié aux sous-types de récepteurs D2 et D3 et il a été avancé dans cette étude que la DA améliore les processus d'apprentissage mais interfère avec les processus de mémoire.

Une interprétation plus conceptuelle a été proposée sur le rôle du système DA mésotélencéphalique (Dunnett and Robbins 1992), montrant que ce système est fonctionnellement lié à la convergence d'informations en rapport avec une récompense (dans le cortex préfrontal et l'amygdale, cf. 1.3.4.2.2.2.3) et avec des stimuli visuels et des processus attentionnels (afférences néocorticales vers le striatum).

Chez l'homme, il a été montré que la DA est fortement impliquée dans les mécanismes cognitifs au cours du vieillissement (Backman, Lindenberger et al. 2010). En effet, il existe une perte striatale en biomarqueurs DA qui commence à l'âge adulte et qui s'accroît en vieillissant (Kaasinen, Viljman et al. 2000). De plus, il existe un lien entre une modulation DA et une variabilité cognitive intra-individuelle augmentée dans certaines maladies neurodégénératives telles que la MP (Burton, Strauss et al. 2006).

Le lien entre une modulation DA et des fluctuations cognitives a été montré lors d'une étude chez le sujet adulte d'âge moyen dans laquelle la variabilité du temps de réaction en mémoire épisodique a été mise en relation avec la fixation de DA endogène sur ses récepteurs D2 dans des régions striatales et extra-striatales (cortex cingulaire antérieur, cortex frontal, hippocampe). Aucune relation n'a été montrée entre la liaison de la DA sur les récepteurs D2 striataux et les fluctuations cognitives. Par contre, la liaison de la DA sur les récepteurs D2 s'est révélée négativement corrélée à un niveau important de fluctuations cognitives dans les régions extra-striatales, suggérant qu'une disponibilité diminuée en DA puisse participer à un comportement cognitif plus fluctuant (MacDonald, Cervenka et al. 2009).

Les effets de l'âge sur la libération de DA ont également été étudiés durant la réalisation d'une tâche cognitive. Une étude a mesuré la liaison d'un ligand exogène aux récepteurs D1 – particulièrement impliqués dans les fonctions exécutives et dans

la mémoire de travail – chez des adultes jeunes et vieux durant la réalisation d'un test d'interférence multi-source. Dans le groupe de sujets jeunes, la liaison du ligand exogène s'est avérée diminuée dans les compartiments sensorimoteur, associatif et limbique du striatum, reflétant une libération accrue en DA exogène dans ces trois compartiments. Chez le groupe de sujets âgés, aucune différence de liaison du ligand n'a été observée entre l'état de repos et le moment où le test a été réalisé, suggérant une réactivité diminuée en termes de libération de DA endogène chez le sujet âgé face à un challenge cognitif (Karlsson, Nyberg et al. 2009).

1.3.4.2.2.2.3 Récompense

De nombreuses études menées ces dernières décennies ont montré le rôle joué par la DA dans les circuits cérébraux impliqués dans le phénomène de récompense (Wise and Rompre 1989). Ces circuits sont supposés médier les effets de récompense/renforcement de différents stimuli (Robbins and Everitt 1996) qui exercent un contrôle sur le comportement. Le système DA mésolimbique, en particulier les neurones DA de l'accumbens, constituerait un circuit commun à travers lequel les différents stimuli impliqués dans les effets récompense/renforcement pourraient médier leurs effets sur le comportement (Wise and Rompre 1989; Honkanen 1999).

1.3.4.2.2.2.3 Etudes de la neurotransmission DA dans la DCL

Dans la DCL et dans la MP, une perte neuronale médio-latérale au sein de la SN semble correspondre aux signes cliniques d'ordre neuropsychiatrique et moteur respectivement observés dans ces deux pathologies. Dans la DCL et dans la MP, cette perte neuronale est corrélée à la présence de CL et/ou de NL. Cependant, dans la MP, la perte neuronale est plus asymétrique que dans la DCL, ce qui explique que région médiale de la SN soit moins atteinte dans la MP (Ransmayr, Seppi et al. 2001).

Ceci est en accord avec les études d'imagerie *in vivo* en TEMP, où il a été montré que la fixation du [¹²³I]-FP-CIT (ou [¹²³I]-ioflupane), un radioligand spécifique du TDA, est non seulement différente entre la DCL et la MA, mais aussi — quoi que de manière plus subtile — entre la DCL et la MP. Pour cette raison, des efforts

restent encore à accomplir pour que le [¹²³I]-FP-CIT puisse permettre de faire le diagnostic différentiel entre ces deux pathologies (O'Brien, Colloby et al. 2004; Walker, Costa et al. 2004).

Les différences d'activités DA entre la MP et la DCL sont d'une grande importance en raison des distinctions qui existent entre ces deux pathologies en termes de réponse thérapeutique à la L-dopa (McKeith, Galasko et al. 1996) et aux neuroleptiques (Ballard, Grace et al. 1998). En effet, contrairement aux patients atteints de MP, certains patients DCL répondent mal à la L-dopa et peuvent manifester une réaction d'hypersensibilité sévère aux traitements par neuroleptiques, ce qui suggère qu'il puisse exister des différences au niveau de l'activité DA entre ces deux pathologies. Il a été montré que les récepteurs D2 sont significativement réduits (17%) dans le putamen caudal chez des patients DCL comparativement à des sujets contrôles et à des patients parkinsoniens (Piggott, Marshall et al. 1999). Chez les patients MP, il a été montré une augmentation des récepteurs D2 dans le putamen rostral (71%). De plus, comparativement à des patients parkinsoniens, il a été montré dans la DCL, ainsi que dans des cas de MA concomitantes à une DCL, une augmentation des plaques séniles dans le striatum (Duda, Giasson et al. 2002). Ces différences pourraient fournir un début d'explication au fait que les patients DCL répondent mal à la L-dopa et développent des réactions lors des traitements par neuroleptiques. De plus, les récepteurs D2 pourraient représenter un outil idéal d'aide au diagnostic différentiel entre la DCL et la MA (Walker, Costa et al. 1997).

1.3.4.2.2.2.4 Neuroimagerie de la DCL

1.3.4.2.2.2.4.1 *Imagerie par résonance magnétique morphologique*

Bien que les mesures d'atrophie aient montré que les degrés d'élargissement des ventricules cérébraux sont proches dans la DCL et la MA (Barber, Ballard et al. 2000), la principale différence structurale observée en IRM dans la DCL — tout comme d'ailleurs dans la MP avec démence —, comparativement à la MA, est l'existence d'une préservation de l'hippocampe et des lobes temporaux médians (Hashimoto, Kitagaki et al. 1998; Harvey, Hughes et al. 1999; Barber, Ballard et al. 2000; O'Brien and Colloby 2006). Il existe dans la DCL un taux d'atrophie au cours du temps similaire à celui observé dans la MA (1,5-2 % / an) (O'Brien, Paling et al.

2001) et, comparativement à des sujets sains, les atteintes lésionnelles de la matière blanche sont augmentées dans la DCL comme dans la MA (Barber, Scheltens et al. 1999). Néanmoins, les effets des atteintes lésionnelles sur les fonctions cognitives des sujets DCL restent à déterminer, alors que dans la MA, ces lésions sont supposées contribuer à la sévérité de la détérioration cognitive (O'Brien and Colloby 2006). De plus, dans le putamen, une réduction volumique de 12 % a été observée dans la DCL mais pas dans la MA (Cousins, Burton et al. 2003), probablement en lien avec une pathologie striatale plus importante dans la DCL que dans la MA et dans la MP (O'Brien and Colloby 2006). Aucune différence structurale n'a pu être démontrée en IRM entre la DCL et la MP avec démence (O'Brien and Colloby 2006).

1.3.4.2.2.4.2 Imagerie scintigraphique de perfusion et du métabolisme glucidique

Comme dans la MA, une hypoperfusion pariétale prononcée et bilatérale, associée à des anomalies de perfusion variables dans les lobes temporaux et frontaux, a pu être mise en évidence chez des patients DCL en TEMP utilisant un traceur de la perfusion cérébrale, le [^{99m}Tc]-HMPAO technétié (Donnemiller, Heilmann et al. 1997; Varma, Talbot et al. 1997; Defebvre, Leduc et al. 1999; Ishii, Yamaji et al. 1999; Lobotesis, Fenwick et al. 2001; Minoshima, Foster et al. 2001; O'Brien and Colloby 2006). Une hypoperfusion, plus étendue que chez des MA appariés en âge et en sévérité de démence, a même été retrouvée dans l'aire 7 de Brodmann — une aire en rapport avec les fonctions visuo-spatiales (Colloby, Fenwick et al. 2002) chez des patients DCL. Dans cette région, une anomalie de perfusion pourrait être en lien avec les détériorations visuo-spatiales que l'on observe de façon prononcée dans la DCL (O'Brien and Colloby 2006).

Contrairement à la MA, une hypoperfusion en TEMP ainsi qu'un hypométabolisme glucidique en TEP ont été très nettement retrouvés dans le cortex occipital de patients DCL (Donnemiller, Heilmann et al. 1997; Ishii, Yamaji et al. 1999; Lobotesis, Fenwick et al. 2001; Colloby, Fenwick et al. 2002). L'hypométabolisme semble affecter en premier lieu le cortex visuel ainsi que les aires d'association visuelle (aires 17 et 19 de Broadmann) mais son lien avec la survenue d'hallucinations visuelles fait débat entre certains groupes (Lobotesis, Fenwick et al. 2001; Minoshima, Foster et al. 2001). A l'opposé, la perfusion du lobe temporal est préservée dans la DCL (O'Brien and Colloby 2006).

Ces anomalies de perfusion et de métabolisme observées dans la DCL semblent similaires dans la MP avec démence (O'Brien and Colloby 2006). Une difficulté est de dire lesquelles de ces anomalies sont en lien avec une détérioration fonctionnelle et lesquelles avec une atrophie. Pour cette raison, une étude (Firbank, Colloby et al. 2003) a comparé des images de perfusion avec des IRM chez des patients MA, DCL et MP avec et sans démence, à la recherche de régions montrant une hypoperfusion mais exemptes d'atrophie. Chez les patients MA, ces régions étaient à localisation pariétale et moyenne, incluant le cortex cingulaire postérieur ainsi que le precuneus. A l'opposé, chez les patients atteints de MP avec démence et de DCL, ces régions étaient à localisation plus postérieures et supérieures, comprenant les régions pariétales latérales inférieures ainsi que le precuneus. Compte-tenu de l'implication de ces régions dans les processus visuels, les auteurs de cette étude ont suggéré que ces hypoperfusions soient probablement en lien avec les détériorations visuo-spatiales observées dans la DCL et la MP avec démence (O'Brien and Colloby 2006).

1.3.4.2.2.4.3 Imagerie du système dopaminergique en TEMP

En TEMP, dans la MP, plusieurs études ont utilisé des ligands du TDA marqués par de l'iode 123, tel que le [¹²³I]-FP-CIT, pour mesurer l'expression de ce transporteur dans le striatum. Grâce à des méthodes visuelles ou semi-quantitatives, des réductions significatives de la fixation de ces ligands, comparativement à des sujets témoins, ont été montrées dans cette région (Walker, Costa et al. 2002; O'Brien, Colloby et al. 2004). Le point fort des études qui portaient sur des cas de MP aux stades précoces est que l'on retrouvait une atteinte bilatérale malgré une unilatéralité du trouble clinique (Tissingh, Booij et al. 1998), montrant ainsi que grâce à l'imagerie, des anomalies peuvent être détectées longtemps avant de provoquer une manifestation clinique (O'Brien and Colloby 2006). L'imagerie TEMP des récepteurs D2 post-synaptiques a également été pratiquée dans la MP, au moyen de ligands tels que le [¹²³I]-iodobenzamide dont la fixation s'est avérée normale (Brucke, Podreka et al. 1991) ou augmentée (Laulumaa, Kuikka et al. 1993), suggérant que dans la MP, seule une dénervation DA présynaptique puisse exister, au moins dans les premiers stades de la maladie (O'Brien and Colloby 2006). Le point fort de l'imagerie pré-synaptique du TDA est qu'elle a permis avec succès de faire le

diagnostic différentiel entre une MP et un tremblement essentiel, cependant, il est important de garder à l'esprit que des anomalies similaires de l'expression du TDA sont retrouvées dans d'autres syndromes parkinsoniens tels que la paralysie supranucléaire progressive (PSP), l'atrophie multisystématisée (AMS) et la dégénérescence corticobasale (O'Brien and Colloby 2006).

Une étude, comparant 27 patients DCL, 19 patients MP, 17 patients MA et 16 sujets témoins, a montré une diminution significative du [¹²³I]-FP-CIT dans le noyau caudé et le putamen et a permis de différencier d'un côté, les DCL et les MP, et de l'autre les témoins et les MA (Walker, Costa et al. 2002). Une autre étude, utilisant le même radioligand, a comparé 33 sujets témoins, 34 patients MA, 23 patients DCL, 38 patients MP sans démence et 36 MP avec démence (O'Brien, Colloby et al. 2004). Une diminution significative de la fixation du [¹²³I]-FP-CIT a été trouvée dans le noyau caudé ainsi que dans les putamen antérieurs et postérieurs chez les DCL comparativement aux témoins et aux MA. L'amplitude de la perte en TDA chez les DCL était similaire à celle observée chez les MP sans démence mais avec un gradient de perte rostro-caudale plus faible, tandis que la perte la plus importante dans les trois régions était retrouvée chez les MP avec démence. En termes de précision diagnostique, une analyse visuelle par région d'intérêt (ROI) a permis de faire la distinction entre DCL et MA mais pas entre DCL, MP avec démence et MP sans démence.

L'imagerie des récepteurs D2 post-synaptiques au moyen du [¹²³I]-iodobenzamide a montré dans la DCL une fixation du radioligand plus faible que dans la MA et que chez des sujets témoins mais néanmoins non significative (Walker, Costa et al. 1997).

1.3.4.2.2.4.4 *Imagerie du système cholinergique en TEMP et TEP*

L'imagerie du système ACh reste peu pratiquée dans la DCL, alors qu'elle pourrait sûrement permettre de mettre en évidence des dysfonctionnements ACh à des stades pré-symptomatiques.

Post-mortem, des activités diminuées en AChE ont été montrées à la fois dans la MA et la DCL (Perry, Perry et al. 1980). *In vivo*, l'imagerie de l'AChE a été réalisée en TEP dans la MP avec et sans démence, la MA et chez des sujets témoins (Bohnen, Kaufer et al. 2003). Les niveaux d'activité les plus bas ont été

retrouvés dans la MP avec démence, suivie de la MP sans démence, puis de la MA et enfin chez les témoins.

L'imagerie du TVACH a montré des différences significatives entre des patients Alzheimer et des témoins et entre des patients MP avec démence et des patients MP sans démence mais dans cette étude, les cas de DCL n'ont pas été spécifiquement examinés (Kuhl, Minoshima et al. 1996).

La TEMP au [¹²³I]-QNB a montré que la densité en mAChR M1 et M4 est augmentée dans le lobe occipital de patients atteints de DCL et de MP avec démence comparativement à des sujets contrôles (Colloby, Pakrasi et al. 2006).

1.3.4.2.3 *Corrélations clinicopathologiques*

Bien que les substrats neuropathologiques des différentes manifestations cliniques de la DCL n'aient pas été déterminés avec certitude, il existe des hypothèses quant à l'existence de différentes corrélations clinicopathologiques.

Concernant le **syndrome démentiel**, Il est fortement suspecté qu'un dysfonctionnement ACh cortical puisse jouer un rôle central dans la détérioration cognitive observée dans la DCL. Ceci est d'autant plus vrai que ce dysfonctionnement ACh est plus important et plus profond que dans la MA (Dickson, Davies et al. 1987). Bien qu'il y ait une perte en neurones DA dans la DCL (Langlais, Thal et al. 1993), le rôle que pourrait jouer la dénervation DA striatale — si tant est qu'elle existe — dans la détérioration cognitive n'est pas clair puisque le système DA le plus communément impliqué dans les dysfonctionnements cognitifs est le système mésolimbique. D'autre part, de nombreuses études suggèrent que la densité et la distribution des CL et NL corrélerent avec le dysfonctionnement cognitif (Lennox, Lowe et al. 1989; Samuel, Galasko et al. 1996; Harding and Halliday 2001). En particulier, la densité des NL dans des structures du lobe temporal médian, telles que l'amygdale, a pu être corrélée avec la démence (Churchyard and Lees 1997).

La meilleure corrélation pathologique avec le **SEP** est la perte neuronale dans la SNc. En effet, la sévérité de cette perte neuronale a pu être corrélée avec des déficits DA observés dans le striatum et avec la sévérité des troubles extrapyramidaux. D'autre part, il est reconnu que dans la plupart des cas de DCL, il existe une pathologie neuritique d'apparition progressive dans le striatum, dont la

corrélation avec la sévérité du SEP fait débat mais qui pourrait expliquer la diminution progressive de réponse aux traitement par L-dopa (Apaydin, Ahlskog et al. 2002).

Les **hallucinations visuelles** dans la DCL pourrait être liées à la présence de CL dans le lobe temporal median, en particulier l'amygdale (Harding, Broe et al. 2002). D'autre part, il a été montré en imagerie fonctionnelle de perfusion une hypoperfusion du lobe occipital qui n'est pas retrouvée dans la MA (Albin, Minoshima et al. 1996) et dont l'implication dans les troubles visuospatiaux reste à démontrer (Dickson 2006).

Quant aux **fluctuations cognitives** et aux **troubles du sommeil**, ils pourraient être en relation avec une atteinte du core isodendritique (Boeve, Silber et al. 2004) qui se rapporte au groupe des noyaux du tronc cérébral et du cerveau basal antérieur qui, bien que dotés de très peu d'afférences, disposent de projections efférentes très ramifiées dans le cortex. Ce groupe de noyaux fait partie du système réticulé activateur et inclut le *locus coeruleus*, les noyaux du raphé et le NbM. Tous sont vulnérables à la pathologie des CL, tout comme les noyaux hypothalamiques, qui jouent également un rôle dans la régulation du sommeil (Dickson 2006).

Nous venons de voir que les hypothèses concernant la physiopathologie de la DCL suggèrent l'importance capitale du rôle joué par une double atteinte des systèmes ACh et DA. A contrario, nous allons voir dans le chapitre suivant que dans d'autres maladies neurodégénératives, en particulier l'AMS et la PSP, le rôle joué par une atteinte de la balance ACh et DA reste méconnu. En effet, si les hypothèses concernant leur physiopathologie suggèrent une altération des systèmes DA, l'hypothèse d'un dysfonctionnement ACh reste à ce jour peu étudiée et mal comprise.

1.4 LES SYNDROMES PARKINSONIENS ATYPIQUES : *Paralysie Supranucléaire Progressive et Atrophie Multisystématisée*

1.4.1 DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

L'atrophie multisystématisée (AMS) est une affection neurodégénérative sporadique de l'adulte, d'évolution progressive et de pronostic sévère. Elle est responsable du syndrome parkinsonien atypique le plus fréquent (Damon-Perriere, Tison et al. 2010). Elle est beaucoup plus rare que la MP : selon les séries neuropathologiques, il y aurait environ 1 MSA pour 10 à 20 MP et elle représenterait 5 à 10 % des syndromes parkinsoniens (Schrag, Ben-Shlomo et al. 1999; Tison, Yekhlef et al. 2000). Sa prévalence est estimée à 2-5 cas pour 100000 habitants et son incidence à 0,6 cas pour 100000 habitants et par an (Schrag, Kingsley et al. 1998; Chrysostome, Tison et al. 2004). Elle débute le plus souvent dans la 6^{ème} décennie, quelle que soit la forme et il existe une légère prédominance masculine (1,2-1,9) (Chrysostome, Tison et al. 2004).

La PSP représenterait 4 à 6% des syndromes parkinsoniens et survient en général dans la 6^{ème} décennie. Sa prévalence a été estimée aux USA à 1,39 pour 100000 habitants et son incidence est estimée à 0,3-1 cas pour 100000 habitant et par an (Nath and Burn 2000).

1.4.2 DESCRIPTION CLINIQUE DES DEUX PATHOLOGIES

La paralysie supranucléaire progressive (PSP) et l'atrophie multisystématisée (AMS) sont deux syndromes parkinsoniens atypiques d'évolution progressive qui, comme la MP, sont caractérisés par une perte en neurones DA dans la SN mais qui, au plan clinique, présentent des différences avec cette maladie.

En effet, dans la PSP, la perte en neurones DA dans la SN sous-tend l'apparition des troubles moteurs à type de bradykinésie, d'instabilité posturale, de rigidité axiale et de dystonie (Williams and Lees 2009). Néanmoins, ces troubles moteurs ne sont pas améliorés par les traitements DA (Williams and Lees 2009) ce qui soulève la question d'une hypothèse non DA dans la PSP, d'autant plus qu'une

détérioration cognitive est également décrite dans cette maladie (Litvan and Hutton 1998), suggérant qu'un dysfonctionnement ACh puisse être impliqué dans la physiopathologie de ce syndrome parkinsonien. La forme classique et la plus commune de PSP est celle initialement décrite par Richardson, encore appelée syndrome de Steele-Richardson-Olszewski. Cette forme de PSP est caractérisée par des troubles moteurs d'apparition insidieuse — à type de chutes, d'instabilité posturale, de troubles de l'équilibre et des mouvements oculaires verticaux — et par un syndrome dysexécutif (Richardson 1963; Steele, Richardson et al. 1964; Litvan, Agid et al. 1996; Williams, de Silva et al. 2005; Williams, Holton et al. 2007). Un autre phénotype clinique de PSP, dénommée PSP-P, a récemment été identifié : il s'agit d'une forme dans laquelle les troubles moteurs de type parkinsonien sont d'apparition précoce. Contrairement à la forme classique, la réponse thérapeutique à la lévodopa est d'emblée modérée dans la PSP-P et les chutes ainsi que la paralysie oculaire — quand elle existe — sont d'apparition tardive (Williams, de Silva et al. 2005).

L'AMS est une affection neurodégénérative ayant des répercussions plus sévères que la MP sur la qualité de vie des malades (Tison, Yekhlef et al. 2002; Schrag, Geser et al. 2006). Elle est caractérisée par l'association, dans des proportions variables, de troubles moteurs de type parkinsonien répondant mal aux thérapeutiques DA (Vidal, Vidailhet et al. 2008), d'un dysfonctionnement cérébelleux, de troubles du système nerveux autonome et de troubles du sommeil pouvant inclure des apnées obstructives (McNicholas, Rutherford et al. 1983; Munschauer, Loh et al. 1990) et des troubles du SP (Plazzi, Corsini et al. 1997). Conformément aux critères cliniques qui font consensus dans l'AMS (Gilman, Low et al. 1999), les patients ayant une prédominance de troubles moteurs parkinsoniens sont classés dans le phénotype AMS-P tandis que ceux ayant des signes cliniques de type cérébelleux sont étiquetés AMS-C. Dans la population occidentale, l'AMS-P représente 75 à 80 % des cas et l'AMS-C, 20 à 25 % des cas (Wenning, Ben Shlomo et al. 1994; Wenning, Tison et al. 1997). Au Japon, à l'inverse, l'AMS-C prédomine (2/3 des cas) (Saito, Matsuoka et al. 1994; Watanabe, Saito et al. 2002; Krim and Tison 2006).

1.4.3 PHYSIOPATHOLOGIE

1.4.3.1 Neuropathologie

1.4.3.1.1 *Synucléinopathie : atrophie multisystématisée*

L'AMS est caractérisée par la combinaison d'une atteinte du système nigro-strié et du système olivo-ponto-cérébelleux. Cette atteinte correspond à la fois à une atrophie et une gliose. En effet, au plan neuropathologique, l'AMS est caractérisée par une aggrégation anormale d'alpha-synucéline au niveau des oligo-dendrocytes qui pourrait être le facteur déclenchant de la perte neuronale décrite dans plusieurs régions cérébrales (Wenning, Stefanova et al. 2008; Flabeau, Meissner et al. 2010; Jellinger and Lantos 2010) dont notamment le putamen, le globus pallidus, le tronc cérébral, le cervelet, les colonnes latérales de la moelle et la SN (Spokes, Bannister et al. 1979; Fearnley and Lees 1990; Payoux 2002). L'étendue des lésions dégénératives et leur hétérogénéité expliquent la variabilité de la présentation clinique associant des syndromes extrapyramidaux, pyramidaux et cérébelleux ainsi que des troubles végétatifs (dysautonomie tensionnelle et des troubles vésico-sphinctériens) (Wenning, Ben Shlomo et al. 1994; Wenning, Ben-Shlomo et al. 1995; Payoux 2002). Par rapport aux atteintes neuropathologiques observées dans la MP, l'AMS se distingue par une extension plus importante des lésions au niveau de la SNc et concerne principalement la partie latéro-médiale avec une atteinte à la fois des fibres nigro-putaminales et nigro-caudées. Le putamen est bien plus touché que dans la MP, notamment sa région dorso-latérale (Wenning, Ben-Shlomo et al. 1995; Payoux 2002).

1.4.3.1.2 *Tauopathie : paralysie supranucléaire progressive*

Les principales caractéristiques neuropathologiques dans la PSP sont une perte neuronale importante, une prolifération gliale et des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) (Lantos 1994; Payoux 2002).

L'atrophie cérébrale est globalement peu marquée à l'examen macroscopique. Toutefois, certaines régions comme le mésencéphale au niveau des colliculi supérieurs peuvent être le siège d'une atrophie significative avec dilatation de l'aqueduc de Sylvius, s'associant à une dépigmentation de la SN et du *locus coeruleus*. Au niveau cortical, l'atrophie est en règle générale symétrique, à prédominance frontale (Macia and Viallet 2006).

Les DNF sont présentes dans plus de 80% des cas dans le pallidum, le noyau sous-thalamique et la SN. Dans plus de 50% des cas, on les retrouve dans la substance grise périaqueducale, le *locus coeruleus*, le NbM, les noyaux du pont et le noyau dentelé. Dans au moins 50% des cas, elles sont réputées rares ou absentes dans le claustrum, le striatum, le complexe olivaire, le thalamus, le noyau rouge et le noyau cunéiforme alors que leur densité se révèle variable dans le colliculus supérieur, le PPT, les noyaux oculomoteurs et la moelle épinière. Au niveau cortical, la présence de DNF est bien établie dans la PSP mais leur densité reste bien en deçà de ce qui est vu dans la MA : elles prédominent dans les couches V et VI de l'isocortex au niveaux frontal, rolandique et temporal (Macia and Viallet 2006).

1.4.3.2 Neurochimie

1.4.3.2.1 Atteinte cholinergique

Bien que certains signes cliniques puissent être en rapport avec un hypofonctionnement cholinergique dans la PSP et l'AMS, la compréhension des fondements d'une hypothèse ACh dans ces deux pathologies reste complexe au vu des résultats, parfois contradictoires, des différentes études neurochimiques, réalisées *post-mortem* et *in vivo*. De plus, dans la PSP, les tentatives d'essais thérapeutiques utilisant des traitements à visée ACh se sont avérées décevantes (Warren, Piggott et al. 2005).

1.4.3.2.1.1 Etudes post-mortem

1.4.3.2.1.1.1 Choline acétyl transférase (ChAT)

Dans la PSP, au niveau cortical, il a été montré une diminution de la ChAT dans le cortex frontal (Ruberg, Javoy-Agid et al. 1985; Suzuki, Desmond et al. 2002) et le cerveau moyen (Suzuki, Desmond et al. 2002). Au niveau sous-cortical, la ChAT a été trouvée normale (Kish, Chang et al. 1985) ou diminuée significativement (Ruberg, Javoy-Agid et al. 1985) et non significativement (Suzuki, Desmond et al. 2002) dans le striatum, diminuée dans l'accumbens (Ruberg, Javoy-Agid et al. 1985) et diminuée dans la *substantia innominata* (Ruberg, Javoy-Agid et al. 1985), plus précisément dans le NbM (Kish, Chang et al. 1985).

Dans l'AMS, une étude réalisée chez 11 patients ayant des troubles subjectifs du sommeil — dont 9 avaient une atteinte nigro-striatale prédominante et 2, une atrophie olivo-ponto-cérébelleuse — a montré au niveau sous-cortical une perte en neurones ACh dans le PPT et le noyau tegmentolatérodorsal (Schmeichel, Buchhalter et al. 2008).

1.4.3.2.1.1.2 Transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (TVACH)

Dans la PSP, au niveau sous-cortical, l'expression du TVACH a été trouvée diminuée dans le striatum et normale dans la SN et le globus pallidus ; au niveau cortical, l'expression du TVACH a été trouvée normale (Suzuki, Desmond et al. 2002).

1.4.3.2.1.1.3 Récepteurs muscariniques (mAChR) post-synaptiques

Dans la PSP, les mAChR post-synaptiques ont été trouvés inchangés tant au niveau cortical que sous-cortical (Ruberg, Javoy-Agid et al. 1985).

1.4.3.2.1.2 Etudes in vivo

1.4.3.2.1.2.1 Transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (TVACH)

Dans l'AMS, il a été montré *in vivo* en TEMP que l'expression du TVACH dans le thalamus est inversement corrélée à la sévérité du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) (Gilman, Chervin et al. 2003), ce qui est un résultat intéressant

au regard de la physiologie du Ch5. En effet, conformément à la classification de Mesulam, le thalamus reçoit des projections ACh en provenance du PPT (Wevers 2010), une structure qui a été décrite comme pouvant jouer un rôle dans la physiopathologie des SAOS et des troubles du sommeil paradoxal (Rye 1997).

1.4.3.2.1.2.2 Acétylcholine estérase (AChE)

Dans l'AMS, les études TEP utilisant le [¹¹C]-MP4A, un radioligand spécifique de l'AChE, ont montré que l'activité de l'AChE est, au niveau sous-cortical, diminuée non seulement dans le thalamus et le cervelet (Hirano, Shinotoh et al. 2008; Gilman, Koeppe et al. 2010) mais aussi dans le pont et le striatum (Gilman, Koeppe et al. 2010). Au niveau cortical, l'AChE a été trouvée diminuée chez 13 patients présentant une AMS-P (Gilman, Koeppe et al. 2010).

Dans la PSP, au niveau sous-cortical, l'AChE a été trouvée profondément diminuée dans le thalamus (Shinotoh, Namba et al. 1999; Gilman, Koeppe et al. 2010; Hirano, Shinotoh et al. 2010) mais inchangée (Shinotoh, Namba et al. 1999) ou diminuée de façon marginale (Hirano, Shinotoh et al. 2010) dans le cortex. Une étude récente a reproduit ces résultats et, de plus, a montré au niveau sous-cortical, une AChE diminuée dans le striatum, le pont et le cervelet (Gilman, Koeppe et al. 2010).

1.4.3.2.1.2.3 Récepteurs muscariniques (mAChR)

En TEP, dans la PSP, les mAChR post-synaptiques ont été trouvés inchangés chez 7 patients PSP ayant une démence comparativement à des sujets témoins, à la fois au niveau cortical et sous-cortical (striatum) (Asahina, Suhara et al. 1998).

1.4.3.2.2 Atteinte dopaminergique

1.4.3.2.2.1 Etudes post-mortem

Dans l'AMS, les études en autoradiographie montrent une destruction marquée des neurones du putamen dorso-latéral avec une perte concomitante des récepteurs D2

post-synaptiques et des sites pré-synaptiques de recapture de la DA (Churchyard, Donnan et al. 1993; Payoux 2002). Cette combinaison dans des proportions variables — au début comme au cours de la maladie — de dégénérescence neuronale à la fois nigro-striatale et des neurones porteurs des récepteurs D2 explique en partie la diversité de la sensibilité à la L-dopa dans l'AMS (Payoux 2002).

Dans la PSP, l'autoradiographie a montré une perte des neurones DA dans la SNc d'environ 60%, particulièrement dans sa partie médio-latérale (Lantos 1994), une perte des sites pré-synaptiques de recaptage de la DA d'environ 80% (Landwehrmeyer and Palacios 1994) et des lésions du striatum prédominantes sur la tête du noyau caudé et le putamen d'environ 40% avec une diminution de la densité des récepteurs D2 (Lantos 1994). D'un point de vue biochimique, la carence en DA du striatum est d'environ 75 à 86% et prédomine dans le noyau caudé (Landwehrmeyer and Palacios 1994; Payoux 2002).

1.4.3.2.2 Etudes in vivo

1.4.3.2.2.1 Dopa décarboxylase

Dans la PSP, les études en TEP ont confirmé la perte des projections nigro-striées, avec une fixation de [¹⁸F]-fluorodopa diminuée dans le noyau caudé et le putamen (Brooks 1994).

1.4.3.2.2.2 Transporteur de la dopamine (TDA)

Dans la PSP, les études TEMP réalisées avec des radioligands spécifiques du TDA ont montré une diminution de ce transporteur dans le striatum, à la fois dans le noyau caudé et le putamen, contrairement à la MP où la dénervation nigro-caudée est plus modérée (Brucke, Asenbaum et al. 1997; Payoux 2002).

De même dans l'AMS, l'atteinte des neurones nigro-striés peut être plus importante que dans la MP au niveau des noyaux caudés. Néanmoins, cette perte de TDA apparaît hétérogène d'un patient à l'autre, plus encore dans l'AMS que dans la PSP (Brucke, Asenbaum et al. 1997; Payoux 2002). Il semble donc actuellement difficile d'utiliser les radioligands du TDA pour faire le diagnostic différentiel entre MP

et PSP ou AMS et entre PSP et AMS (Payoux 2002). Une double imagerie DA et ACh pourrait peut-être permettre d'apporter une aide à ces diagnostics différentiels.

1.4.3.2.2.3 Récepteurs dopaminergiques D1

Dans l'AMS, il existe une perte des récepteurs D1 portés par les neurones striataux qui projettent vers le globus pallidus interne et la SNr (Shinotoh, Hirayama et al. 1993; Payoux 2002).

Dans la PSP, il n'a pas été montré d'altération des récepteurs D1 (Landwehrmeyer and Palacios 1994) et une étude en TEP l'a démontré, permettant de faire le diagnostic différentiel avec l'AMS (Shinotoh, Hirayama et al. 1993; Payoux 2002).

1.4.3.2.2.4 Récepteurs dopaminergiques D2

Dans les premières années d'évolution, la distinction entre MP et AMS de type dégénérescence nigro-striée est difficile à établir car ces deux maladies sont souvent caractérisées par un SEP sans autre signe neurologique ni démence. La réponse au traitement DA est équivoque et les troubles vésico-sphinctériens ainsi que l'hypotension orthostatique sont encore souvent modérés. Il a été montré en TEMP, au moyen du [¹²³I]-iodobenzamide, qu'il existe une diminution de la densité des récepteurs D2 souvent importante, particulièrement dans le putamen, quelle que soit la forme clinique d'AMS mais qu'elle est hétérogène et variable d'un patient à l'autre, avec environ 27% des patients ayant une fixation normale (Schulz, Klockgether et al. 1994; Payoux 2002).

2 PROBLEMATIQUE ET HYPOTHESE DE TRAVAIL

2.1 Problématique

A ce jour, les travaux sur la neurochimie *in vivo* des maladies neurodégénératives se sont essentiellement centrés sur un seul neurotransmetteur à la fois, cependant, nous l'avons vu, l'activité synergique ou antagoniste de plusieurs systèmes de

neurotransmission pourrait être au cœur de la physiopathologie de nombreuses maladies neurodégénératives.

Ainsi, dans les maladies neurodégénératives mettant en jeu une atteinte des systèmes de neurotransmission ACh et DA, il est nécessaire d'étudier l'interaction de ces deux neurotransmetteurs afin de mieux comprendre le rôle joué par la balance ACh/DA dans le processus physiopathologique de ces maladies et la raison pour laquelle il existe dans ces pathologies une variabilité de la réponse thérapeutique aux traitements à visée DA ou ACh. A ce titre, la DCL est l'exemple typique de maladie neurodégénérative dans laquelle le rôle joué par la balance ACh/DA semble crucial.

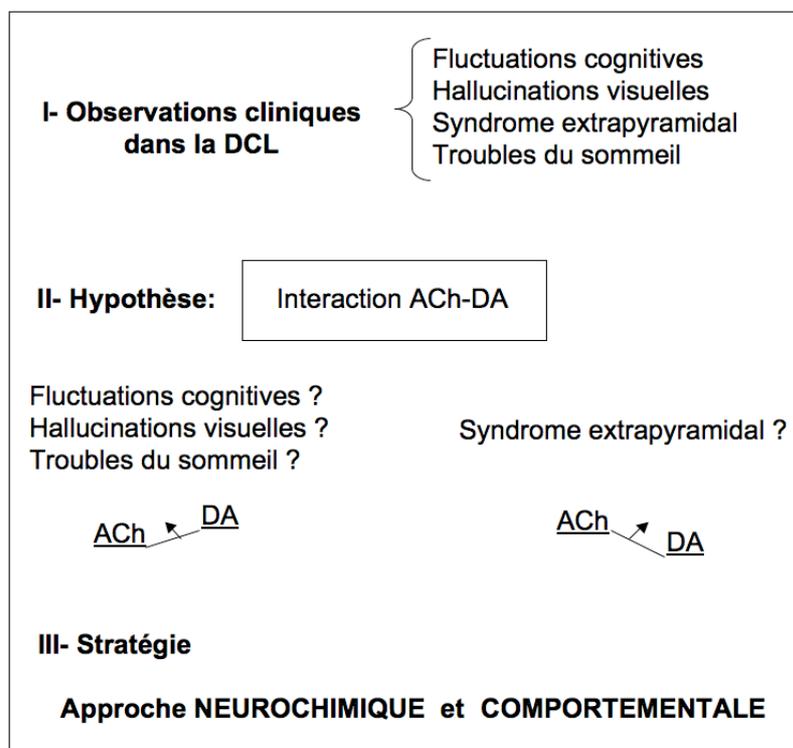


Figure 15 Hypothèse de l'altération ACh-DA dans la démence à corps de Lewy.

En effet, la littérature suggère qu'il existe une hétérogénéité clinique dans la DCL, dont les points cardinaux sont des fluctuations cognitives, des hallucinations visuelles, un syndrome extrapyramidal et des troubles du sommeil (McKeith, Dickson et al. 2005). A partir de cette observation, une hypothèse serait qu'il puisse exister dans la DCL une altération de la balance ACh-DA ayant des répercussions comportementales, qui pourrait ainsi sous-tendre l'existence de sous-types cliniques.

Afin de vérifier cette hypothèse, il est nécessaire d'adopter une **approche neurochimique *in vivo***, dans laquelle il est possible d'utiliser une méthode d'imagerie moléculaire pré-synaptique afin de mesurer les marqueurs de la neurotransmission ACh et DA. De plus, les données obtenues par cette approche neurochimique devront être mises en relation avec les données issues d'une **approche comportementale**, regroupant à la fois un bilan neuropsychologique centré sur le dysfonctionnement exécutif, des test neurologiques évaluant les signes cardinaux de la DCL et une évaluation de l'alternance des rythmes veille-sommeil chez ces patients.

2.2 Hypothèse de travail

L'étude des interactions ACh/DA passe par une approche neurochimique qui nécessite de valider une méthode d'imagerie moléculaire présynaptique des systèmes ACh et DA dans les maladies neurodégénératives.

Pour cela, nous adopterons une approche d'imagerie moléculaire *in vivo*. Nous développerons et validerons une méthode d'imagerie moléculaire présynaptique des systèmes ACh et DA dont les étapes de mises au point seront les suivantes :

1) réaliser l'imagerie des systèmes ACh dans une maladie neurodégénérative caractérisée au plan neurochimique principalement par une atteinte sélective des systèmes ACh : la MA

2) réaliser l'imagerie des systèmes ACh dans deux maladies neurodégénératives pour lesquelles les systèmes ACh et DA sont tous deux atteints : la PSP et l'AMS

3) réaliser une double imagerie des systèmes ACh et DA dans une maladie neurodégénérative dont les hypothèses concernant sa physiopathologie suggèrent un rôle crucial des interactions ACh/DA : la DCL. Dans cette pathologie, nous rechercherons s'il existe un lien entre l'hétérogénéité neurochimique observée en imagerie et l'hétérogénéité des données comportementales.

3 PARTIE EXPERIMENTALE : ETUDE NEUROCHIMIQUE DE LA BALANCE ACETYLCHOLINE-DOPAMINE

Grâce au développement récent de produits radiopharmaceutiques (radioligands) spécifiques de certaines cibles neurochimiques et grâce à la neuroimagerie moléculaire fonctionnelle pratiquée *in vivo* par TEMP, il serait possible de quantifier chez un patient, à partir d'images scintigraphiques, un dysfonctionnement neurochimique en mesurant la liaison d'un radioligand à une cible spécifique.

Cette partie expérimentale se divisera en deux parties :

- la mise au point d'une méthode d'imagerie du système ACh en TEMP
 - dans une maladie neurodégénérative caractérisée au plan neurochimique principalement par une atteinte sélective des systèmes ACh : **la MA** ;
 - dans deux maladies neurodégénératives pour lesquelles les systèmes ACh et DA sont tous deux atteints : **la PSP et l'AMS** ;
- la réalisation d'une double imagerie des systèmes ACh et DA dans une maladie neurodégénérative dont les hypothèses concernant sa physiopathologie suggèrent un rôle crucial des interactions ACh/DA : **la DCL**.

Avant d'aborder la partie expérimentale, il semble opportun de présenter les grands principes de la technique d'imagerie scintigraphique pratiquée in vivo en Médecine Nucléaire, technique que nous allons utiliser dans ce travail de thèse.

3.1 LA MEDECINE NUCLEAIRE

L'application diagnostique de la médecine nucléaire (MN) consiste à injecter à un patient un médicament radiopharmaceutique (MRP) émetteur de rayonnements ionisants et à visualiser sur une image, obtenue au moyen d'une caméra de détection, le site de fixation du produit injecté. Grâce au mode d'action pluriel des MRP utilisés — actif (ligand d'un récepteur ou d'un transporteur, anticorps, substance capable de s'incorporer à une voie métabolique...) ou passif (diffusion en imagerie de perfusion cérébrale, blocage dans des capillaires en imagerie de perfusion pulmonaire, séquestration cellulaire...) —, la MN trouve ses applications diagnostiques dans l'exploration fonctionnelle de différents systèmes et organes :

système nerveux central, cardiovasculaire, sanguin et hématopoïétique, endocrinien, fonctions digestive, rénale, hépatique, pulmonaire, cardiaque...

En MN, la détection du rayonnement émis par le MRP au moyen d'une caméra permet l'obtention d'une image scintigraphique. Il existe deux techniques d'imagerie scintigraphique : la TEMP et la TEP. En TEMP, on utilise des émetteurs de rayonnements principalement gamma (mais aussi X à un degré moindre) dont la période physique (T_{phys}) va de quelques heures à plusieurs jours. Ainsi, l'iode 123 (^{123}I), qui sera utilisé dans la partie expérimentale de cette thèse, a une $T_{\text{phys}} = 13,2$ h et émet une énergie gamma maximale (E_{max}) = 159 KeV, tandis que le technétium 99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), employé dans 70% des examens effectués en en MN, a une $T_{\text{phys}} = 6$ h et une $E_{\text{max}} = 140$ KeV. En TEP, on utilise des émetteurs de rayonnements béta plus (ou positons) ayant des périodes physiques pouvant être très courtes. Par exemple, le fluor 18 (^{18}F) et le carbone 11 (^{11}C) ont une $T_{\text{phys}} = 110$ et 20 min respectivement. Après émission, le positon a pour caractéristique d'être ralenti dans la matière, il ne sortira donc pas du corps du patient à qui le MRP a été injecté et ne pourra donc pas être directement détecté. Néanmoins, en fin de parcours, ce positon s'annihile avec un électron de la matière pour donner naissance à deux photons de 511 KeV, émis en coïncidence (à 180° l'un de l'autre) et dont les propriétés extrêmement pénétrantes leur permettent de sortir du corps du patient et d'être ainsi détectés. Ce mode de détection original confère à la TEP des capacités résolutive supérieures à celles de la TEMP. En revanche, du fait d' E_{max} plus élevées et de T_{phys} plus courtes, les contraintes radiopharmaceutiques liées à la radioprotection et à la rapidité de préparation et de contrôles des MRP seront plus importantes en TEP qu'en TEMP.

Bien que développée pour la première fois au cours de la décennie 1970 (Ter-Pogossian, Phelps et al. 1975), ce n'est qu'au cours des dix dernières années que le développement de la TEP s'est généralisé à une application en routine clinique dans la plupart des centres, complétant ainsi les possibilités offertes par la TEMP, technique d'imagerie initialement la plus répandue dans les services de médecine nucléaire. La tendance est actuellement aux caméras hybrides (Schillaci 2005), équipées simultanément d'une couronne de détection (TEP), ou de plusieurs têtes de détecteurs (TEMP), et d'un tomodynamomètre à rayons X (TDM ou scanner). Cette double modalité d'imagerie TEP/TDM ou TEMP/TDM offre la possibilité, au cours d'un seul examen, d'une imagerie à la fois fonctionnelle (la scintigraphie) et anatomique (scanner). Les deux images obtenues peuvent être recalées l'une sur

l'autre grâce à des logiciels informatiques de fusion d'images, permettant ainsi une meilleure localisation du site de fixation du radioligand et offrant une meilleure précision diagnostique, notamment pour l'imagerie des tumeurs (Schillaci 2005). Le TDM peut également être utilisé pour corriger les images scintigraphiques de l'atténuation des photons et/ou du rayonnement diffusé (Schillaci 2005). Comme nous le verrons dans la partie expérimentale de cette thèse, il est parfois nécessaire dans les études de neuroimagerie pratiquées en recherche clinique d'utiliser une troisième modalité d'imagerie, l'imagerie par résonance magnétique (IRM), afin d'obtenir des volumes d'intérêt permettant une quantification de la fixation cérébrale du radioligand et/ou de corriger les images scintigraphiques de l'atrophie cérébrale.

Si le MRP utilisé en MN pour la réalisation des examens peut parfois être constitué d'un radioisotope seul, il est très fréquemment constitué d'un vecteur (ligand, anticorps, peptide...) associé à un radioisotope et dans ce cas, résulte d'une réaction de radiomarquage, simple à réaliser dans le cas de MRP ayant une autorisation de mise sur le marché et utilisés en routine clinique. En effet, les procédures les plus communément employées à ce jour pour la préparation des radiopharmaceutiques marqués au ^{99m}Tc dans les services de MN sont basées sur la réduction d'ions pertechnétates ($^{99m}\text{TcO}_4^-$) par des ions stanneux en présence de groupements complexants (Comet and Vidal 1998). En revanche, le radiomarquage peut s'avérer plus long et complexe lorsque l'on s'intéresse à des MRP expérimentaux utilisés en recherche clinique, pouvant notamment mettre en jeu des réactions de substitution nucléophile ou électrophile pour les marquages à l'iode radioactif (Comet and Vidal 1998), comme nous le verrons dans la partie expérimentale de cette thèse. De plus, les exigences émanant de l'Agence française de Sécurité Sanitaire (AFSSAPS), relatives à la qualité et au protocole de marquage du MRP expérimental utilisé en recherche clinique, sont très strictes et imposent notamment de tester le produit sur l'animal et d'effectuer de nombreux contrôles sur le produit fini avant de pouvoir l'utiliser chez l'homme. Enfin, l'essor que connaît actuellement la recherche clinique en TEP au niveau de certains centres nationaux, dont Bordeaux, impose de nouvelles contraintes radiopharmaceutiques, liées à la radioprotection et à la rapidité de préparation et de contrôles des MRP, nécessitant d'automatiser la synthèse radiochimique des MRP grâce à l'utilisation de modules de synthèse spécifiques disposés dans des cellules blindées adaptées.

Nous concluons ce chapitre en rappelant que le paysage de la MN s'est profondément modifié depuis une dizaine d'années et que cette transformation est liée au développement conjoint de ses trois axes de base : l'équipement d'imagerie, la radiochimie et la recherche clinique.

3.2 MISE AU POINT D'UNE METHODE D'IMAGERIE DU SYSTEME ACh EN TEMP

Cette première partie sera consacrée à la mise au point d'une méthode d'imagerie d'un marqueur pré-synaptique de la neurotransmission ACh, le transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (TVACH). Elle se déroulera en quatre étapes :

- 1) une étape de mise au point d'un protocole d'imagerie TEMP du système ACh chez des patients : radiomarquage et contrôle qualité du produit radiopharmaceutique et méthode d'acquisition des images scintigraphiques avec validation chez des patients atteints de MA ;

-2) une étape de mise au point chez des sujets âgés d'une méthode de quantification des images par modélisation pharmacocinétique ;

-3) une étape de mise au point d'une méthode de contourage de régions d'intérêt en TEMP chez des sujets présentant une atrophie cérébrale, après recalage des images scintigraphiques sur l'IRM standard d'un sujet jeune, avec validation chez des sujets âgés et des patients atteints d'AMS ;

-4) une étape de validation de cette méthode d'imagerie TEMP (recalage et modélisation pharmacocinétique) chez des patients atteints de PSP et d'AMS.

En préambule, nous verrons pour quelles raisons, dans cette approche neurochimique des dysfonctionnements ACh *in vivo*, notre choix s'est porté sur la quantification d'une cible pré-synaptique, le TVACH.

3.2.1 JUSTIFICATION DU CHOIX D'UNE CIBLE CHOLINERGIQUE PRE-SYNAPTIQUE

Les cibles permettant d'étudier le fonctionnement ACh sont multiples : nAChR, mAChR, AChE et TVACh. Le choix existe donc entre une imagerie de cibles situées à un niveau pré- ou post-synaptique. Cependant, l'interprétation au niveau post-synaptique est complexe en raison de la multiplicité des récepteurs existants et de la plus ou moins grande sélectivité des ligands. De plus, il existe des phénomènes d'adaptation capables de pallier le manque de production d'ACh, tel que le phénomène d'«up regulation» dans lequel les récepteurs post-synaptiques sont capables d'être exprimés en plus grand nombre et avec une plus grande affinité pour leur ligand. Au niveau présynaptique, ces phénomènes sont moins fréquents et le TVACh est donc un marqueur de choix pour réaliser la quantification d'une interaction ligand-cible.

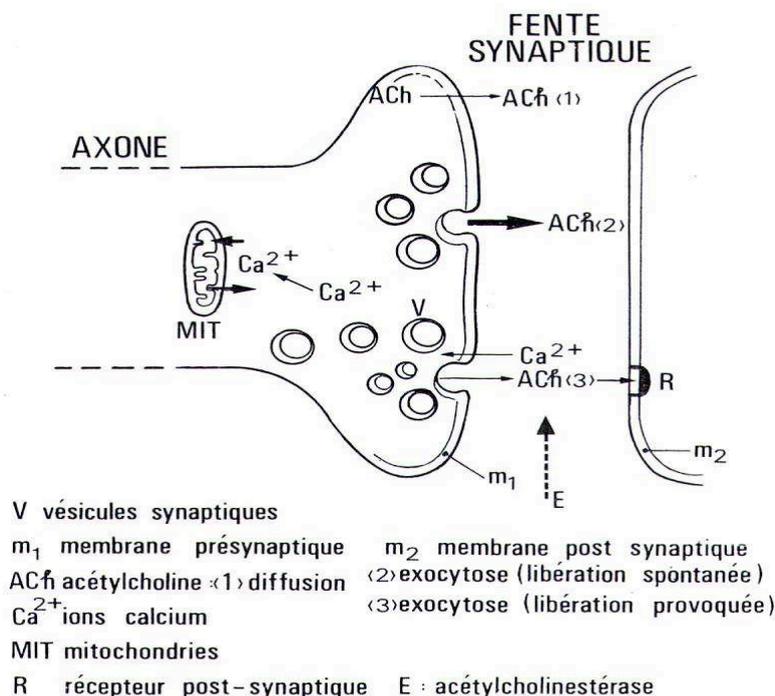


Figure 16 Fente synaptique cholinergique (Lechat 1982).

En outre, un des sites allostériques du TVACh, présent au niveau des terminaisons ACh, fait l'objet d'une fixation de très haute affinité par une molécule synthétique, le vésamicol (ou trans-2-(4-phenylpipéridino)cyclohexanol) (Sorger, Schliebs et al.

2000). Plusieurs analogues du vésamicol ont alors été synthétisés, tous avec une affinité pour le TVACH supérieure ou égale à celle du vésamicol. Disposant ainsi de vecteurs suffisamment spécifiques de la cible à étudier, on a pu en faire des outils permettant de pratiquer l'imagerie du système cholinergique et de ses dysfonctionnements en les marquant avec des isotopes à période physique courte utilisés en TEMP, tel que l'iode 123, ou encore avec des isotopes émetteurs de positons comme le fluor 18 ou le carbone 11, utilisés en TEP (Sorger, Schliebs et al. 2000). Un analogue de synthèse du vésamicol, le benzovésamicol (BVM), présente une affinité pour le TVACH supérieure ou égale à celle du vésamicol. Il est possible de l'utiliser, grâce aux techniques d'imagerie de la MN *in vivo*, pour pratiquer l'imagerie du système ACh et de ses dysfonctionnements, en le marquant avec de l'iode 123, un radioélément émetteur gamma de période physique courte utilisé en TEMP. Le radioligand obtenu après radio-marquage est l' [¹²³I]-IBVM.

Il a été montré *ex-vivo* que dans des régions cérébrales riches en ACh, l' [¹²³I]-IBVM se fixe sélectivement et avec une haute affinité sur le TVACH et que cette fixation est saturable, donc spécifique, avec un excellent rapport (signal spécifique / signal non spécifique) (Altar and Marien 1988; Zea-Ponce, Mavel et al. 2005). *In vivo*, il a été montré que la distribution régionale de l' [¹²³I]-IBVM dans le cerveau humain suit de très près la distribution physiologique cérébrale des systèmes ACh, suggérant que ce radioligand pouvait être un excellent marqueur des neurones ACh chez certains patients (Kuhl, Koeppe et al. 1994). D'autres études ont montré que dans la MA, les variations d'expression du TVACH évoluent de façon similaire et avec la même amplitude que d'autres marqueurs ACh protéiques, en particulier la ChAT (Kuhl, Minoshima et al. 1996; Kuhl, Koeppe et al. 1999). Ceci renforce l'intérêt d'utiliser l' [¹²³I]-IBVM en tant que radioligand afin de réaliser l'imagerie *in vivo* des altérations ACh dans certaines maladies neurodégénératives, telles que la MA ou la DCL.

3.2.2 MISE AU POINT D'UN PROTOCOLE D'IMAGERIE PRE-SYNAPTIQUE DU SYSTEME CHOLINERGIQUE EN TEMP CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE D'ALZHEIMER

Dans cette première étape, nos efforts se sont centrés sur la mise au point d'une méthode de radiomarquage et de contrôle de la qualité du [¹²³I]-IBVM utilisables en routine clinique, ainsi que sur la mise au point d'un protocole d'imagerie TEMP adapté aux caractéristiques pharmacocinétiques de ce produit radiopharmaceutique. En outre, il nous a semblé opportun, avant d'étudier les interactions ACh-DA dans une maladie neurodégénérative telle que la DCL caractérisée par une atteinte de ces deux systèmes de neurotransmission, de valider cette technique d'imagerie du système ACh dans une pathologie neurodégénérative principalement caractérisée, au plan neurochimique, par une atteinte ACh : la MA.

En effet, la MA est caractérisée par une perte progressive de la plupart des fonctions cognitives. Dans l'étude Paquid, qui a permis un suivi longitudinal de plus de 4000 personnes âgées, il a été suggéré que les processus d'attention, incluant les aspects attentionnels de la mémoire, soient parmi les premiers atteints au cours de l'évolution de la maladie (Fabrigoule, Rouch et al. 1998; Amieva, Rouch-Leroyer et al. 2000). De plus, il est maintenant admis que l'ACh joue un rôle crucial dans les processus de mémoire et d'attention (Perry, Walker et al. 1999). En effet, il a été montré *in vivo* au moyen du [¹²³I]-IBVM que dans les stades modérés de MA, la diminution des terminaisons ACh existe mais reste faible, principalement dans le cortex temporal et dans l'hippocampe et surtout chez les patients dont le début de la maladie se manifeste précocément (Kuhl, Minoshima et al. 1996). Dans une étude menée en TEP et en TEMP chez des patients MA dans les stades légers à modérés, ces mêmes auteurs ont respectivement montré, grâce au [¹¹C]-PMP et au [¹²³I]-IBVM, une AChE diminuée de 30% et des terminaisons ACh diminuées de 40% dans toutes les régions étudiées (Kuhl, Koeppe et al. 1999). Dans une étude réalisée en TEP, Herholz et al. ont montré, chez des patients aux stades de MA légers à modérés, une AChE diminuée dans le cortex cérébral et l'amygdale et inchangée dans le NbM (Herholz, Weisenbach et al. 2004; Herholz, Weisenbach et al. 2005). Ces résultats sont en accord avec les données *post-mortem* indiquant que l'AChE et la ChAT sont toutes deux réduites, chez des patients MA aux stades tardifs, dans des proportions allant de 50% (Gsell, Strein et al. 1996) à 90% (Geula, Greenberg et

al. 1994). L'ensemble de ces résultats suggère que, dans les stades tardifs de MA, la dégénérescence ACh suit la détérioration fonctionnelle corticale. En effet, les patients inclus dans ces études avaient un score au MiniMental State Examination (MMSE) inférieur à 19 (Kuhl, Koeppe et al. 1999; Herholz, Bauer et al. 2000; DeKosky, Ikonovic et al. 2002; Herholz, Weisenbach et al. 2004). Compte-tenu du fait que l'on ne dispose que de très peu de données sur le fonctionnement ACh dans les stades précoces de la MA, nous avons inclus dans cette étude des patients atteints par la maladie à des stades précoces et ayant tous un MMSE supérieur à 21.

3.2.2.1 CARACTERISTIQUES DES SUJETS

Cette étude est le fruit d'une collaboration menée entre les services de médecine MN du CHU de Bordeaux (M. Allard), de MN du CHU de Tours (D. Guilloteau, C. Prunier, C. Hommet) et du CMRR du CHU de Bordeaux (J.F. Dartigue, S. Auriacombe). Elle a porté sur 16 personnes qui ont toutes donné leur consentement lors de leur inclusion : 8 patients MA ($80 \pm 6,8$ ans ; 5 femmes et 3 hommes) et 8 sujets témoins ($73,8 \pm 3,1$ ans ; 6 femmes, 2 hommes) exempts de tout trouble neuropsychiatrique.

Avant de bénéficier d'une imagerie scintigraphique, chaque personne a fait l'objet d'un test d'exploration des fonctions cognitives, le MMSE (Folstein, Folstein et al. 1975) (scores moyens montrés dans la table 1). Ce test ne permet pas de faire un diagnostic étiologique. Il explore les fonctions cognitives, à partir d'un questionnaire (cf. ANNEXE 2 : Mini Mental State Examination (MMSE) traduit en Mini mental Score (MMS)).

Le diagnostic de MA a été posé par un neurologue (J.F. Dartigues, S. Auriacombe, C. Hommet) selon les critères du NINCDS-ADRDA (McKhann, Drachman et al. 1984).

Cette étude a été conduite après avoir reçu l'approbation du Comité de Protection des Personnes du CHU de Bordeaux et obtenu de la part de l'AFSSAPS l'autorisation d'utiliser le médicament radiopharmaceutique expérimental [^{123}I]-IBVM à des fins de recherche clinique.

	Témoins	MA	Valeur de p
n	8	8	
Rapport (M:F)	2:6	3:5	Ns
Age	74.5 ± 3.46	80 ± 6.78	Ns
MMSE (max 30)	28.25 ± 1.28	23.75 ± 1.58	< 0.001

Tableau 3 Données démographiques et neuropsychologiques des sujets explorés au moyen du [^{123}I]-IBVM (Mazere, Prunier et al. 2008).

Les valeurs sont exprimées sous la forme de moyennes ± deviation standard ; MMSE = Mini-Mental State Examination.

3.2.2.2 RADIOCHIMIE

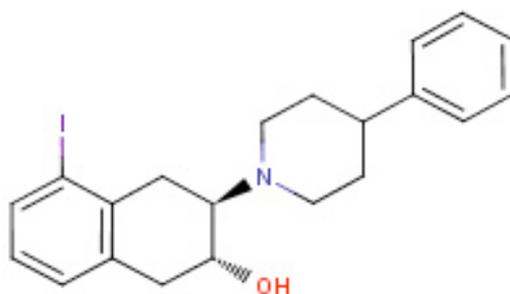


Figure 17 Formule du (-) [^{123}I]-5-IBVM.

Le [^{123}I]-5-IBVM (cf. Figure 17) est du benzovésamicol marqué par de l'iode 123, un radioélément émetteur de rayonnements gamma. Le [^{123}I]-5-IBVM, présente une haute affinité pour le TVACH et il a déjà été utilisé dans des études d'imagerie TEMP (Kuhl, Koeppe et al. 1994; Kuhl, Minoshima et al. 1996). La haute activité spécifique de ce traceur permet d'utiliser des doses ne présentant pas d'activité pharmacologique.

Le précurseur stannylé du [^{123}I]-BVM, le (-)-(5)-tributylétain-benzovésamicol, nous a été fourni par l'équipe du Pr. D. Guilloteau (INSERM U619, Tours), qui a

assuré la synthèse chimique de ce précurseur (Van Dort, Jung et al. 1993). Le marquage de ce précurseur par de l'iode 123 (Jung, Van Dort et al. 1990; Jung, Frey et al. 1996) et les contrôles qualité qu'il est nécessaire de réaliser avant de pouvoir injecter ce produit radiopharmaceutique à l'homme ont été réalisés dans le service de MN du CHU de Bordeaux (8 témoins, 5 patients) et dans le service de MN de Tours (3 patients).

Le mécanisme réactionnel mis en jeu dans ce marquage est une substitution électrophile aromatique qui nécessite d'utiliser l'iode 123 sous la forme d'un cation iodonium $^{123}\text{I}^+$. Or, l'iode 123 commercialisé se présente sous la forme d'iodure de sodium $\text{Na}^{+123}\text{I}^-$, il est donc indispensable pour le transformer en cation iodonium d'utiliser un oxydant, la chloramine T. La réaction se fait en milieu acide (acide éthanolique sulfurique) et elle est interrompue par une base, l'ammoniaque.

Le produit de la réaction est isolé par Chromatographie Liquide Haute Pression (CLHP), au moyen d'une colonne C18-B DAISO ODS (30) 2x30mm-5 μm et d'une phase mobile constituée de 50% d'acétate d'ammonium 0,1 M et de 50% d'éthanol à 95%. Cette purification permet d'éliminer la part d'iode 123 libre ayant échappé au marquage du précurseur. L'éluat contenant le ^{123}I -IBVM est caractérisé par un temps de rétention de 12 minutes environ.

Cet éluat subit ensuite une étape de concentration destinée à éliminer les solvants de la phase mobile utilisée pour la CLHP. Cela nécessite de déposer l'éluat contenant l' ^{123}I -IBVM sur une colonne Sep Pak® « C18 Waters », puis d'y faire passer 120 ml d'eau pour préparation injectable et finalement de décrocher la fraction de ^{123}I -IBVM au moyen d'éthanol injectable et de chlorure de sodium.

Le produit obtenu est la forme lévogyre de l'IBVM, substituée en position 5 par un atome d'iode 123, soit le (-) ^{123}I -5-IBVM. Ce positionnement de l'atome d'iode sur la molécule a son importance en terme de tropisme vis à vis des terminaisons nerveuses impliquées dans la transmission cholinergique. En effet, une étude réalisée chez le rat au moyen de 5 isomères de l'IBVM (^{123}I 4'-, 5-, 6-, 7-, et 8-IBVM) a mis en évidence que le ^{123}I -5-IBVM (tout comme le 6-IBVM à un degré moindre) est l'isomère ayant le plus d'affinité pour les terminaisons nerveuses cholinergiques du striatum, de l'hippocampe, du cortex, de l'hypothalamus et du cervelet (Jung, Frey et al. 1996). De plus, c'est également l'isomère qui présente le plus d'affinité et de sélectivité pour le TVACH (Jung, Frey et al. 1996).

Des contrôles de la qualité du produit marqué doivent être effectués, afin de vérifier l'aspect limpide et incolore du produit et de s'assurer que le pH soit compris entre 5 et 8. La pureté radiochimique est également contrôlée, au moyen d'une colonne C18 Phenomenex ULTRACARB ODS (30) 250x3,20mm-5µm, afin de vérifier que le pourcentage de produit marqué soit supérieur ou égal à 90 %. De même pour la pureté optique : on vérifie au moyen d'une colonne chirale DAICEL OD 0,46X25 cm que le pourcentage de la forme lévogyre soit supérieur ou égal à 95 %. Après concentration sur SEP-PACK et avant injection, le produit est filtré au moyen d'un filtre de diamètre 0,22µm et l'absence d'endotoxines est vérifiée au moyen de l'appareil ENDOSAFE® (Charles River).

L'activité moyenne injectée a été de 196 ± 41 MBq pour l'ensemble des sujets. Afin de protéger la glande thyroïde de chaque sujet, 400 mg de perchlorate de potassium ont été administrés à chaque sujet 30 minutes avant l'injection du radioligand.

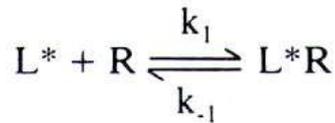
3.2.2.3 ACQUISITION DES DONNEES D'IMAGERIE

3.2.2.3.1 *Imagerie scintigraphique en TEMP*

3.2.2.3.1.1 Analyse in vivo des interactions ligand-cible en TEMP : quantification à l'équilibre

3.2.2.3.1.1.1 Analyse in vitro des interactions ligand-cible

La quantification *in vitro* est la plupart du temps réalisée sur des coupes de tissus riches en récepteurs ou transporteurs considérés. Ces coupes sont mises en présence d'un milieu dont la concentration en ligand est contrôlée. L'équation qui suit représente l'interaction – régie par la loi d'action de masse – d'un ligand radiomarqué avec une population homogène de sites récepteurs libres (Delforge 1996).



Équation 1 Equation d'interaction ligand-récepteur.

Les constantes k_1 (ou k_{on}) et k_{-1} (ou k_{off}) sont respectivement les constantes d'association et de dissociation et le rapport k_1 / k_{-1} définit la constante d'affinité K_a du ligand pour le type de cible étudiée. L'inverse de ce rapport définit la constante de dissociation à l'équilibre du complexe ligand-cible, notée K_d (Delforge 1996). *In vitro*, la quantité de radioligand est constante, si bien que l'association du radioligand à sa cible peut atteindre un état d'équilibre vrai, définissable comme étant le moment où les constantes d'association et de dissociation du ligand avec sa cible sont égales.

3.2.2.3.1.1.2 Analyse *in vivo* des interactions ligand-cible en imagerie scintigraphique cérébrale

In vivo, la quantification des interactions ligand-cible en TEMP se fait au moyen d'un radioligand marqué à dose traceuse, ce qui signifie que l'occupation par ce radioligand des sites de fixation au niveau des cibles est négligeable (moins de 5%) et qu'elle ne perturbe pas le système biologique (Gallezot 2006).

Dans la plupart des études *in vivo*, contrairement aux études *in vitro*, le système biologique n'atteint pas un véritable état d'équilibre. En effet, *in vivo*, les radioligands sont naturellement éliminés ou métabolisés au niveau périphérique, ce qui provoque une décroissance naturelle de la concentration du radioligand libre dans le compartiment vasculaire (Gallezot 2006). La possibilité d'atteindre un état d'équilibre est néanmoins souhaitable, car cela permet d'utiliser des méthodes plus simples. Pour compenser cette absence d'équilibre véritable *in vivo*, d'autres notions d'équilibre, le plus souvent partiel et approché, ont été introduites pour décrire différentes conditions atteintes plus facilement *in vivo*, et pour lesquelles des méthodes de quantification spécifiques peuvent être utilisées (Gallezot 2006).

De plus, *in vivo*, il est impossible de mesurer séparément les concentrations de radioligand libre et lié à sa cible, donc impossible de contrôler la concentration en ligand libre comme c'est le cas *in vitro*. Cela signifie que le signal mesuré en

imagerie scintigraphique dans une région d'intérêt (ROI) donnée correspond à une concentration totale en radioligand (notée C_T), qui englobe à la fois :

- une fraction de radioligand lié de manière spécifique à sa cible (notée C_S)
- une fraction de radioligand lié sur des sites de fixation non spécifique (notée C_{NS})
- et une fraction libre plasmatique (notée C_F , pour « free »).

C_T peut donc s'exprimer de la façon suivante :

$$C_T = C_S + C_{NS} + C_F$$

Parmi les méthodes de quantification en imagerie scintigraphique cérébrale, il en existe une dite simplifiée, qui consiste à identifier une région cérébrale de référence (RR), dans laquelle la présence de sites de fixation spécifiques à ce radioligand serait très faible, voire nulle. Dans cette région, C_T est obligatoirement plus faible que dans les autres régions explorées, et s'exprime comme suit :

$$C_T = C_{NS} + C_F$$

En faisant l'hypothèse qu'au temps d'équilibre d'association du ligand à sa cible, C_{NS} et C_F sont identiques dans toutes les régions cérébrales, et connaissant C_T dans toutes les régions cérébrales explorées, il est alors possible de calculer C_S à l'équilibre dans une ROI donnée , en procédant comme suit :

$$C_S(\text{ROI}) = C_T(\text{ROI}) - C_T(\text{RR})$$

3.2.2.3.1.2 Protocole d'acquisition d'images

L'imagerie TEMP a été réalisée au moyen d'une caméra deux têtes SOPHA MEDICAL DST équipée de collimateurs « fan-beam ».

Chez les témoins, un protocole d'acquisition d'images dynamique a été réalisé, afin de déterminer le temps auquel la cinétique d'association du ligand à sa cible a atteint son état d'équilibre, c'est à dire le temps auquel, dans le compartiment de fixation spécifique, les taux d'influx et d'efflux du radioligand sont identiques. L'acquisition (64 projections à 360° sur une matrice de 128x128) a été réalisée à 4

temps différents, sur une période de 6h, et se compose de 17 séries : 8 séries de 4 mn à t=0h post-injection (p.i.), 3 séries de 12 mn à t=1h p.i., 3 séries de 12 mn à t=3h p.i. et 3 séries de 12 mn à t=6h.

Chez les patients, seulement 3 séries d'acquisition d'image (128 projections à 360° sur une matrice de 128x128), d'une durée de 42 mn chacune, ont été acquises à t=0h, t=1h et t=6h p.i..

Pour les témoins et les patients, les projections avant reconstruction ont été filtrées avec un filtre Butterworth (ordre 5, seuil limite de fréquence =0,25 cycles par pixel) par une méthode de rétroprojection filtrée avec un filtre rampe et une taille de voxels de 3,4x3,4x3,4 mm³.

Après reconstruction, les images ont été transférées dans le logiciel d'imagerie paramétrique statistique SPM (www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) afin d'y être traitées selon une analyse statistique voxel à voxel.

3.2.2.3.2 Imagerie par résonance magnétique

Afin de pouvoir recalibrer les images TEMP sur l'atlas (=IRM standard) de l'institut neurologique de Montréal (MNI) et de permettre une identification des structures anatomiques cérébrales, chaque sujet a bénéficié d'images IRM 3D pondérées en T1 acquises par résonance magnétique sur une machine de 1,5 T Gyroscan ACS NT Power track 6000 (Philips Medical System, Best, Pays-bas). Les paramètres d'acquisition de ces images IRM ont été les suivants : TR/TE = 274/25 ms; matrice = 256x256x228, épaisseur de coupe = 1mm ; champs de vue=256mm.

3.2.2.4 ANALYSE DES IMAGES

3.2.2.4.1 Détermination du temps d'équilibre chez les sujets témoins

Les images dynamiques scintigraphiques des témoins ont été traitées dans le logiciel PMOD® (www.pmod.com). Pour chacun des 4 temps d'acquisition, les images individuelles de chaque sujet ont été sommées séparément. Ces 4 images sommées ont été ré-alignées entre elles grâce à une information mutuelle

normalisée puis sommées. L'image sommée finale a été recalée sur l'IRM en utilisant une information mutuelle normalisée et la transformation ainsi déterminée a été appliquée pour chaque individu à chacune des 17 séries d'acquisition d'images. Une ROI comprenant la somme des noyaux caudés et du putamen à droite et à gauche — une région dans laquelle il a été montré que la fixation spécifique du [^{123}I]-IBVM est la plus importante — et une région de référence comprenant le cortex occipital — une région dans laquelle il a été montré que la fixation spécifique du [^{123}I]-IBVM est la plus faible (Jung, Frey et al. 1996)— ont été dessinées manuellement sur l'IRM de chaque sujet et appliquées sur l'image TEMP recalée sur ce même IRM, dans le but d'obtenir des courbes d'activité tissulaire (CAT) dans ces deux régions cérébrales. En faisant l'hypothèse que les C_{NS} et C_{F} en [^{123}I]-IBVM sont identiques dans toutes les régions cérébrales, le temps d'équilibre peut être estimé comme étant le temps auquel la différence entre la courbe d'activité tissulaire dans le striatum et la courbe d'activité tissulaire dans la région de référence sera la plus grande.

3.2.2.4.2 Comparaison voxel à voxel des images TEMP des patients et des témoins dans SPM

Une analyse statistique voxel à voxel a été réalisée sur les images TEMP acquises au temps d'équilibre, au moyen du logiciel SPM2 dans la version MATLAB 7.1.0. installée sur PC sous Linux.

3.2.2.4.2.1 Pré-requis d'une analyse dans SPM : normalisation des images TEMP dans l'atlas du MNI

Pour chaque sujet, avant toute analyse statistique dans SPM, les images TEMP ont été traitées de la façon suivante : 1) elles ont été recalées sur l'IRM ; 2) puis l'IRM a été recalé sur l'atlas du MNI (proche de l'espace défini par Talairach et Tournoux) selon une méthode de transformation affine à 12 degrés de liberté, suivie d'une déformation non linéaire locale ; 3) l'image TEMP est recalée sur l'IRM du MNI selon la transformation définie à l'étape 2) ; 4) elle est lissée grâce à un filtre gaussien 3D FWHM de 10 mm.

Puis, pour réduire la variabilité de fixation inter-individuelle en [¹²³I]-IBVM due aux conditions expérimentales différentes entre les centres de Tours et Bordeaux, les images TEMP ainsi recalées et lissées ont été corrigées de l'activité injectée et de la durée d'acquisition d'images.

3.2.2.4.2 Comparaison statistique des images TEMP voxel à voxel dans SPM

Une comparaison des images TEMP des patients et des témoins a été réalisée dans SPM, en utilisant un test-t pour comparaison de 2 groupes, avec un seuil de significativité p non corrigé des comparaisons multiples $\leq 0,001$ et un nombre minimum de voxels par cluster = 100. Des cartes statistiques paramétriques ont résulté de cette analyse, nous permettant d'obtenir les coordonnées MNI des clusters de voxels dans lesquels il existe une différence significative entre les 2 groupes. Ces coordonnées ont ensuite été converties dans l'espace de Talairach (Tzourio-Mazoyer, Landeau et al. 2002).

3.2.2.4.3 Comparaison voxel à voxel des IRM des patients et des témoins dans SPM

L'existence d'une atrophie inter-groupes a été recherchée en effectuant une analyse statistique voxel à voxel des IRM dans SPM. Dans cette optique, les IRM des patients et des témoins ont été recalés sur l'IRM standard du MNI selon une transformation non linéaire, puis segmentés en cartes de matière grise et blanches. Une modulation des cartes de gris a été effectuée afin de minimiser les déformations dues au recalage non linéaire, puis ces images de gris ont été filtrées au moyen d'un filtre gaussien de 8 mm. Finalement, la différence d'atrophie a pu être appréciée entre les 2 groupes grâce à un test-t après avoir appliqué un masque de gris.

3.2.2.5 RESULTATS

3.2.2.5.1 *Caractéristiques des sujets*

Le Tableau 3 résume les données démographiques et neuropsychologiques des populations de cette étude.

Les patients et les témoins ne diffèrent pas significativement en âge (Mann-Whitney, $U=14,50$, $U'=49,50$, ns).

Malgré des valeurs de scores MMSE distribuées entre 21 et 30, une différence significative a été retrouvée entre les patients et les témoins (Mann-Whitney, $U=0,50$, $U'=63,50$, $p=0,0008$), avec des valeurs moyennes au MMSE significativement plus basses pour les patients ($23,75\pm 1,58$) que pour les témoins ($28,25\pm 1,28$).

3.2.2.5.2 *Courbes d'activités tissulaires des sujets témoins*

La Figure 18 montre chez un des sujets témoins la fixation en [^{123}I]-IBVM aux temps d'acquisition de 0h, 1h, 3h et 6h p.i..

La Figure 19 montre les courbes d'activité tissulaire dans le striatum et dans le cortex occipital ainsi que la différence « striatum-occipital » qui, selon l'hypothèse préalablement énoncée (C_F et C_{NS} identiques dans toutes les régions cérébrales explorées), correspond à une courbe d'activité spécifique dans la région du striatum. Sur cette courbe, le temps d'équilibre est supposé être atteint 6h après l'injection. Par conséquent, la comparaison statistique voxel à voxel des images des patients et des témoins a été réalisée à partir des images acquises à $t=6h$.

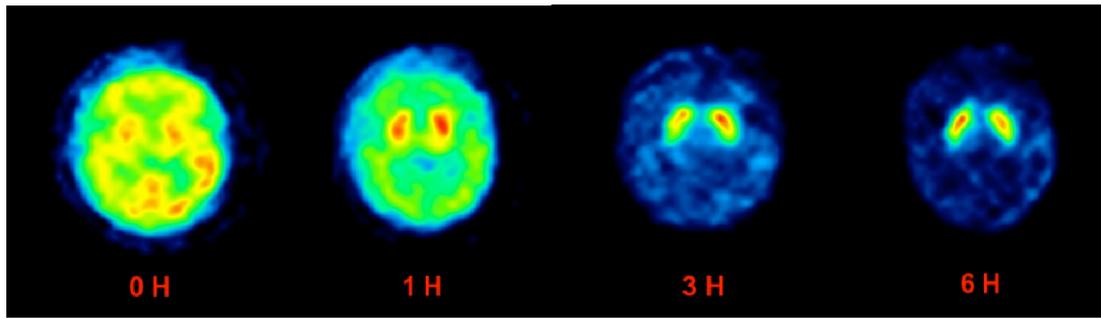


Figure 18 Coupes transverses représentatives des images TEMP sommées, obtenues aux temps d'acquisition de 0h, 1h, 3h and 6h post-injection, pour l'un des sujets témoins (Mazere, Prunier et al. 2008).

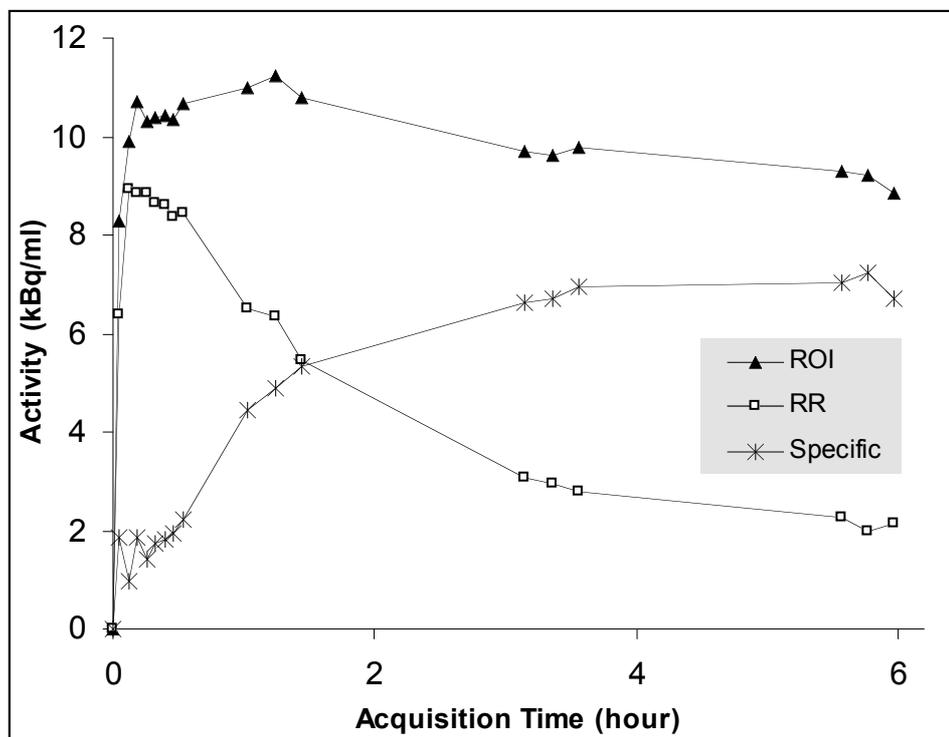


Figure 19 Exemple de courbes d'activité tissulaire obtenues dans une region d'intérêt (ROI) (le striatum) et dans la region de référence (RR) (region occipitale) et d'une courbe de fixation spécifique du radioligand (specific), obtenues pour l'un des sujets témoins (Mazere, Prunier et al. 2008). La courbe de fixation spécifique atteint un maximum à t=6h après l'injection du radioligand.

3.2.2.5.3 Mise en évidence d'une différence d'expression du transporteur vésiculaire de l'acétylcholine entre les patients et les témoins

La Figure 20 montre les régions dans lesquelles la fixation du $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ diffère significativement chez les patients comparativement aux témoins.

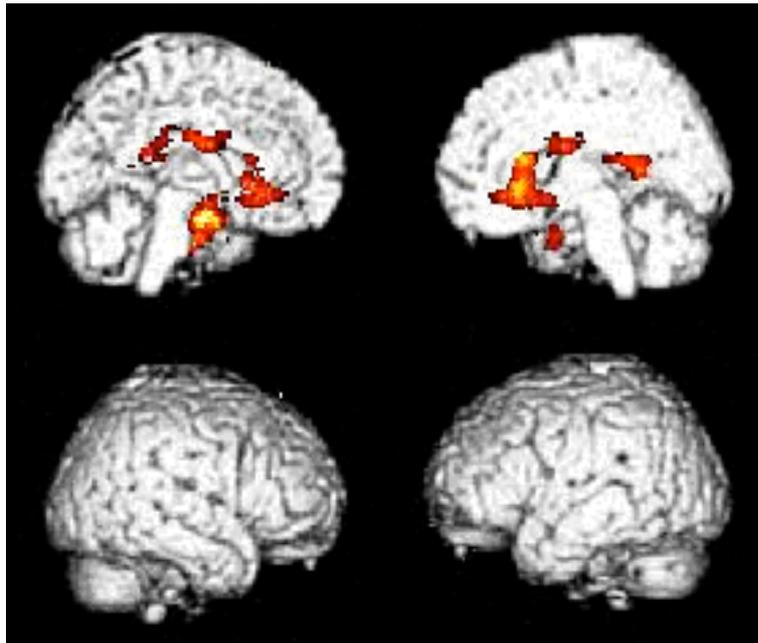


Figure 20 Cartes statistiques obtenues avec SPM2 montrant les clusters de voxels dans lesquels il existe une diminution significative de la fixation du [¹²³I]-IBVM chez les patients Alzheimer comparativement aux témoins ($p < 0,01$, non corrigé des comparaisons multiples, $k > 100$) (Mazere, Prunier et al. 2008).

Le Tableau 4 dresse la liste des clusters de voxels les plus significatifs en terme de localisation, avec le nombre de voxels par cluster, les scores au test-t et les pourcentages de diminution de fixation en [¹²³I]-IBVM chez les patients comparativement aux témoins. Une diminution de fixation du [¹²³I]-IBVM a été observée dans les cortex cingulaires antérieur avec une extension vers le noyau caudé (61,8%), puis médian (50,6 %) et postérieur (55,2%) ainsi qu'au niveau du complexe amygdalo-para-hippocampique (47,3-50,2 %).

Location	k	t	%	Talairach coordinates					
				Left hemisphere			Right hemisphere		
				x	y	z	x	y	z
Anterior cingulum	829	4,04	61,8				1	18	-5
Caudate							11	16	11
Medial cingulum	125	3,48	50,6	-3	-17	22			
Posterior cingulum	251	3,68	55,2	4	-34	10			
Left parahippocampal Amygdaloïd complex	848	3,84	50,2	-13	-9	-15			
Right parahippocampal Amygdaloïd complex	171	3,52	47,3				4	8	-25

Tableau 4 Localisation des clusters dans lesquels la fixation en [¹²³I]-IBVM est significativement diminuée chez les patients Alzheimer comparativement aux témoins (Mazere, Prunier et al. 2008). Ce tableau dresse la liste des résultats observés chez les patients Alzheimer en termes de localisation, nombre de voxels (k), scores au test-t, pourcentage de diminution de matière grise et coordonnées dans l'espace de Talairach, comparativement aux sujets témoins appariés en âge. La localisation repose sur les coordonnées stéréotaxiques (Talairach and Tournoux 1988) après conversion des coordonnées MNI en coordonnées de Talairach. Ces coordonnées se réfèrent à la localisation de la valeur maximale du score obtenu au test-t dans une structure anatomique donnée. Les distances sont calculées par rapport à la ligne intercommissurale (AC-PC) dans les directions horizontales (x), antéro-postérieures (y) et verticales (z). Ce tableau ne donne que la liste des clusters incluant un minimum de 100 voxels.

Lors des analyses dans SPM, aucune augmentation de fixation en [¹²³I]-IBVM n'a été retrouvée dans quelque région que ce soit chez les patients comparativement aux témoins.

3.2.2.5.4 Comparaison voxel à voxel de la matière grise entre les patients et les témoins

La diminution concomitante de la densité en matière grise et de la fixation du [¹²³I]-IBVM chez les patients comparativement aux témoins est montrée sur la Figure 21 et dans le Tableau 5.

Des pertes significatives en matière grise ont été trouvées dans le gyrus fusiforme gauche (36,9%), dans le cortex temporal bilatéral moyen et dans l'hippocampe (28,8%), dans l'insula (37,2-34,6%) et dans le cervelet (22,3-24,1%).

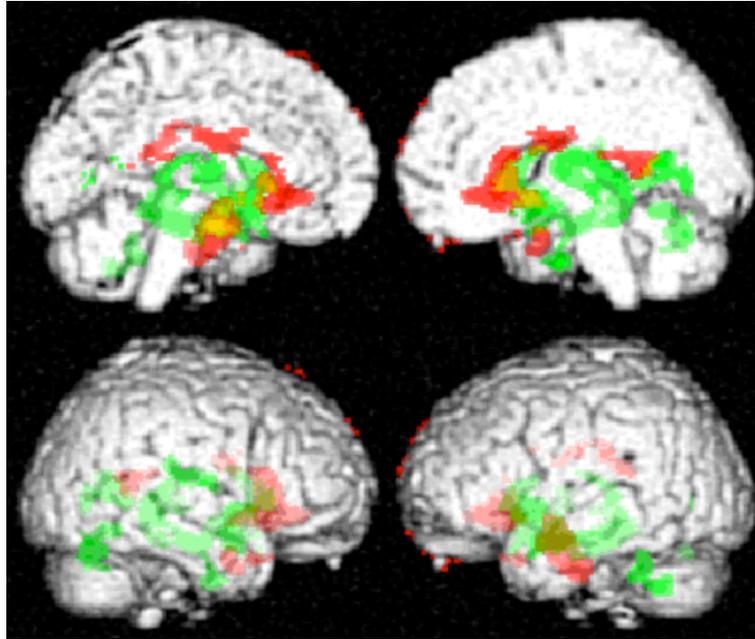


Figure 21 Cartes statistiques obtenues avec SPM2 montrant en vert les clusters de voxels dans lesquels il existe une diminution significative de la densité en matière grise chez les patients Alzheimer comparativement aux témoins ($p < 0,01$, non corrigé des comparaisons multiples, $k > 100$) et en rouge les clusters de voxels dans lesquels il existe une diminution significative de la fixation du $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ chez les patients Alzheimer comparativement aux témoins ($p < 0,01$, non corrigé des comparaisons multiples, $k > 100$). En jaune sont représentés les clusters de voxels (aire parahippocampique) dans lesquels il existe un chevauchement entre la réduction de matière grise et la diminution de fixation en $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ (Mazere, Prunier et al. 2008).

Location	k	t	%	Talairach coordinates					
				Left hemisphere			Right hemisphere		
				x	y	z	x	y	z
Left fusiform									
Left middle temporal	995	4,87		-31	4	-20			
Left hippocampus			36,9						
Right middle temporal	1796	9,04					20	-11	-36
Right hippocampus			28,8						
Left insula	139	4,33	34,6	34	-1	-16	45	-30	12
Right insula	201	3,40	32,7						
Left cerebelum	151	3,46	24,1	-41	-58	-40			
Right cerebelum	335	4,42	22,3				24	-62	-11

Tableau 5 Résultats de l'analyse SPM comparant la densité de matière grise entre les patients Alzheimer et les témoins (Mazere, Prunier et al. 2008). Ce tableau dresse la liste des résultats observés chez les patients Alzheimer en termes de localisation, nombre de voxels (k), scores au test-t, pourcentage de diminution de la fixation du [¹²³I]-IBVM et coordonnées dans l'espace de Talairach, comparativement aux sujets témoins appariés en âge. La localisation repose sur les coordonnées stéréotaxiques (Talairach and Tournoux 1988) après conversion des coordonnées MNI en coordonnées de Talairach. Ces coordonnées se réfèrent à la localisation de la valeur maximale du score obtenu au test-t dans une structure anatomique donnée. Les distances sont calculées par rapport à la ligne intercommissurale (AC-PC) dans les directions horizontales (x), antéro-postérieures (y) et verticales (z). Ce tableau ne donne que la liste des clusters incluant un minimum de 100 voxels.

3.2.2.6 DISCUSSION-CONCLUSION

Dans cette première étape, nous avons réalisé la mise au point d'une méthode d'imagerie du système ACh en TEMP dans une maladie neurodégénérative caractérisée au plan neurochimique principalement par une atteinte sélective des systèmes ACh : la MA.

Le radiomarquage et les contrôles qualité du [¹²³I]-IBVM ont pu être réalisés avec succès, dans un intervalle de temps qui, bien que long (environ 3,5h), reste

compatible avec une injection aux patients en milieu-fin de matinée, suivie d'acquisitions d'images réalisées ici jusqu'à 6h après l'injection.

Les images TEMP obtenues chez les patients MA montrent que l' $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ est un radioligand qui permet de mettre en évidence une atteinte pré-synaptique du système ACh chez des patients pour lesquels l'existence d'un dysfonctionnement ACh est admise au plan neurochimique, compte-tenu du fait que (1) ces patients sont caractérisés par une perte progressive de la mémoire (Fabrigoule, Rouch et al. 1998; Amieva, Rouch-Leroyer et al. 2000) et que (2) l'ACh joue un rôle crucial dans les processus de mémoire et d'attention (Perry, Walker et al. 1999).

Comme le montre la Figure 18, les images précoces obtenues chez les témoins s'apparentent à des images de perfusion cérébrale mais à partir de $t=1\text{h p.i.}$, l'activité domine dans le striatum vraisemblablement en raison d'un nombre d'interneurones ACh élevé dans cette région (Perry, Walker et al. 1999). D'autre part, sur la Figure 19, la CAT de fixation spécifique striatale montre chez les témoins que le temps d'équilibre est atteint aux environs de $t=6\text{h p.i.}$. Ces résultats sont proches de ceux retrouvés par Kuhl et al. qui ont montré que la fixation du $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ sur le TVACh atteint un équilibre entre $t=4\text{h}$ et $t=24\text{h p.i.}$ (Kuhl, Koeppe et al. 1994). De plus, nos résultats montrent que chez les sujets témoins, la biodistribution du $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ est conforme à la neuroanatomie de l'ACh décrite dans les études *post-mortem* (Selden, Gitelman et al. 1998) et *in vivo* (Kuhl, Koeppe et al. 1994; Kuhl, Minoshima et al. 1996; Kuhl, Koeppe et al. 1999; Herholz, Bauer et al. 2000; Herholz, Weisenbach et al. 2004). En raison de la petite taille des noyaux ACh et du caractère diffus des projections ACh cérébrales, les CAT montrent dans les temps précoces des valeurs bruitées ne permettant pas de calculer avec précision certains paramètres pharmacocinétiques de transfert tel que k_3 . Par conséquent, nous avons réalisé une comparaison inter-groupes des images obtenues à $t=6\text{h}$, un temps supposé proche de l'équilibre, grâce à une analyse de tout le cerveau, voxel à voxel, en utilisant le logiciel SPM. Cette méthode a l'avantage d'être sans *a priori* sur les régions cérébrales explorées. Afin de réduire la variabilité inter-sujets de fixation en $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$, les images ont été corrigées de l'activité injectée et de la durée d'acquisition pour chaque sujet. Nos résultats montrent pour la première fois, chez des patients atteints de MA dans les stades débutants, une atteinte ACh dans des régions incluant le complexe amygdalo-parahippocampique et les cortex cingulaires antérieur, médian et postérieur proches du circuit ACh médian décrit *post-mortem*

dans le cerveau humain et qui inclut les cortex cingulaires antérieurs, médians et postérieurs (Selden, Gitelman et al. 1998). Nous avons recherché chez les patients, comparativement aux témoins et grâce à une analyse voxel à voxel morphométrique des IRM, les zones cérébrales atrophiées, afin de vérifier si ces zones sont co-localisées avec celles montrant une hypofixation du [¹²³I]-IBVM. Nous avons trouvé une atrophie dans le cortex temporal médian, proche de l'aire hippocampique, ainsi que dans le cortex insulaire périsylvien et le cervelet (cf. Tableau 5). Ces résultats sont conformes aux données des études IRM montrant chez des patients MA dans des stades légers à modérés une atrophie de la matière grise préférentiellement localisée dans les aires hippocampiques et entorhinales (Frisoni, Pievani et al. 2007). Ces résultats sont également en accord avec les études histopathologiques qui ont montré que l'hippocampe et le cortex entorhinal sont les régions prioritairement affectées par les DNF au cours du développement de la MA (Braak and Braak 1997; Braak and Braak 1998; Delacourte, David et al. 1999). Nos résultats d'imagerie scintigraphique montrent chez les patients l'existence d'un déficit ACh dans des régions différentes de celle présentant une atrophie marquée — à l'exception toutefois de la région hippocampique (cf. Figure 21) —, ce qui indique que globalement, ce déficit ACh n'est pas imputable à une atrophie cérébrale aspécifique. Nos résultats montrent une perte en neurones ACh dans l'aire parahippocampique de patients atteints de la MA dans des stades débutants, ce qui complète les résultats retrouvés chez des patients à des stades plus tardifs de la maladie dans les régions corticales et du cerveau basal antérieur. En effet, le score au MMSE des patients inclus dans notre étude est plus élevé (23.75 ± 1.58 ; étendue des scores : 21–26) que dans les autres études où le score au MMSE était inférieur à 19 (Kuhl, Koeppe et al. 1999; Herholz, Bauer et al. 2000; DeKosky, Ikonovic et al. 2002; Herholz, Weisenbach et al. 2004). Nos résultats sont en accord avec ceux des études *post-mortem* ayant montré une perte neuronale dans les noyaux ACh du cerveau basal antérieur (Geula, Greenberg et al. 1994; Gsell, Strein et al. 1996; Cullen and Halliday 1998) mais pas avec ceux de Gilmore et al. qui ont montré chez des patients MA dans les stades débutants ainsi que chez des patients présentant une détérioration cognitive légère (MCI, pour *Mild Cognitive Impairment*) une réduction non significative de la ChAT et du TVACH dans le NbM (Gilmore, Erickson et al. 1999). De plus, Dekosky et al. ont retrouvé une activité de la ChAT augmentée dans l'hippocampe et le cortex frontal chez des MCI et inchangée chez des patients

MA à des stades légers (DeKosky, Ikonovic et al. 2002), suggérant l'existence de phénomènes compensatoires aux stades pré-symptomatiques de la maladie. A l'opposé, les études *in vivo* ont montré une atteinte ACh au niveau du cerveau basal antérieur, dans des régions riches en terminaisons ACh comme l'hippocampe et les aires corticales, chez des patients MA aux stades débutants (Herholz, Weisenbach et al. 2004) et tardifs (Kuhl, Minoshima et al. 1996; Kuhl, Koeppe et al. 1999). De plus, des études réalisées en IRM chez des patients MA ont pu faire le lien entre l'existence d'une atrophie dans la *substantia innominata* et une perte ou une dégénérescence en neurones ACh dans cette même région (Hanyu, Asano et al. 2002; Hanyu, Tanaka et al. 2002; Teipel, Flatz et al. 2005). Globalement, les résultats de ces études *in vivo* suggérant une atteinte des neurones ACh du cerveau basal antérieur et nos résultats, montrant une atteinte ACh préférentielle dans les noyaux du cerveau basal antérieur et dans le cortex cingulaire, indiquent qu'il existe une atteinte du circuit ACh médian chez les patients atteints de MA dans les stades débutants.

La méthode de quantification de la fixation du [¹²³I]-IBVM qui a été utilisée dans cette première étape est une méthode de calcul simplifiée, réalisée à l'équilibre. Elle ne permet pas d'accéder à des paramètres de quantification tenant compte des variations physiologiques liées à la pathologie, tels que le potentiel de liaison (BP, pour *binding potential*) ou le coefficient de perfusion R1. Les méthodes de choix permettant d'accéder à ces paramètres consistent à modéliser de façon mathématique la pharmacocinétique du radioligand en utilisant une acquisition dynamique complète d'images tissulaires et une fonction d'entrée plasmatique. La fonction d'entrée plasmatique correspond à la fraction de radioligand plasmatique libre et non métabolisée. L'obtention d'une fonction d'entrée plasmatique nécessite de réaliser des prélèvements artériels, une tâche qui peut s'avérer délicate chez des patients atteints de maladies neurodégénératives. Il est néanmoins possible de s'affranchir de ces prélèvements artériels et d'utiliser une méthode de modélisation pharmacocinétique non invasive dans laquelle la fonction d'entrée plasmatique est remplacée par une région tissulaire de référence.

D'autre part, la méthode de quantification que nous avons utilisée dans cette première étape est sans *a priori* sur le choix des régions cérébrales explorées puisqu'elle utilise une comparaison inter-groupes voxel à voxel dans SPM d'images scintigraphiques. Or, dans l'optique de mettre en évidence une altération de la

balance ACh-DA dans les maladies neurodégénératives, il sera nécessaire de pouvoir calculer un rapport de fixation entre le [¹²³I]-IBVM et le radioligand sélectif du système DA dans des ROI cérébrales spécifiques à la neurophysiologie de ces deux systèmes de neurotransmission. Compte-tenu du fait qu'une délimitation manuelle présenterait l'inconvénient d'être non seulement fastidieuse et peu aisée à réaliser dans certaines régions sous-corticales, mais aussi opérateur-dépendante, il apparaît nécessaire de pouvoir délimiter ces ROI de façon automatisée.

*Pour ces raisons, la deuxième étape de ce travail de thèse va consister à mettre au point et à valider chez des sujets âgés une **méthode non invasive** de quantification du TVACh par **modélisation pharmacocinétique**, utilisant une région de référence, au moyen du [¹²³I]-IBVM, dans des **ROI délimitées de façon automatisée**.*

3.2.3 MISE AU POINT D'UNE METHODE NON INVASIVE DE QUANTIFICATION DU TRANSPORTEUR VESICULAIRE DE L'ACETYLCHOLINE CHEZ DES SUJETS ÂGÉS AU MOYEN DU [¹²³I]-IBVM

Dans la première étape de ce travail, nous avons mis au point et validé chez des patients MA une méthode de radiomarquage, de contrôle qualité et d'imagerie du système ACh pré-synaptique au moyen du [¹²³I]-IBVM.

Dans une deuxième étape, notre objectif va être d'améliorer cette méthode d'imagerie du TVACh, en évaluant chez des sujets sains la faisabilité d'une imagerie par modélisation pharmacocinétique non invasive, ce qui permettrait de s'affranchir de l'obtention d'une fonction d'entrée plasmatique et donc de la nécessité d'effectuer des prélèvements artériels.

Dans ce but, trois méthodes d'analyse pharmacocinétique non invasives seront analysées dans cette étape :

- une méthode d'analyse compartimentale dans laquelle nous avons testé un modèle à 1 compartiment tissulaire (1CT ; *Simplified Reference Tissue Model* = SRTM) et un modèle à 2 compartiment tissulaires (2CT ; *Full Reference Tissue Model* = FRTM);

- une méthode graphique, dans laquelle nous avons testé un modèle linéaire (Logan) et un modèle multi-linéaire (*Multilinear Reference Tissue Model* = MRTM) ;
- une méthode simplifiée de calcul du BP à l'équilibre.

Pour chaque méthode, nous nous référerons aux seuls travaux publiés à ce jour par Kuhl et al., dans lesquels une quantification du TVACH au moyen du [¹²³I]-IBVM a été réalisée chez des sujets sains après obtention d'une fonction d'entrée plasmatique (Kuhl, Koeppe et al. 1994).

3.2.3.1 CARACTERISTIQUES DES SUJETS

Cette étude a porté sur 6 sujets âgés (75±4 ans), exempts de tout trouble neuropsychiatrique et sélectionnés sur la base d'un interrogatoire réalisé par un neuropsychologue. Avant de signer un formulaire de consentement éclairé, chaque sujet a été informé qu'il était libre de se retirer à tout moment de l'étude. Cette étude a été conduite après avoir reçu l'approbation du Comité de Protection des Personnes du CHU de Bordeaux et obtenu de la part de l'AFSSAPS l'autorisation d'utiliser le médicament radiopharmaceutique expérimental [¹²³I]-IBVM à des fins de recherche clinique.

3.2.3.1.1 RADIOCHIMIE

L' [¹²³I]-IBVM a été préparé par radio-iodation oxydative d'un précurseur stannylé, le (-)-(5)-tributylétain-benzovésamicol (Van Dort, Jung et al. 1993), lui-même obtenu à partir de (-)-(5)- [¹²⁷I]-IBVM (Jung, Van Dort et al. 1990).

Le produit de la réaction a été isolé par CLHP, au moyen d'une colonne C18-B DAISO ODS (30) 2x30mm-5µm et d'une phase mobile constituée de 50% d'acétate d'ammonium 0,1 M et de 50% d'éthanol à 95%.

Cet éluat a ensuite subi une étape de concentration destinée à éliminer les solvants de la phase mobile utilisée pour la CLHP, au moyen d'une colonne Sep Pak® « C18 Waters ». Après lavage par de l'eau pour préparation injectable, l' [¹²³I]-IBVM a été

élué de la colonne au moyen de 1ml d'éthanol injectable à 95% et 9 ml de chlorure de sodium.

Des contrôles de la qualité du produit marqué ont été effectués, afin de vérifier l'aspect limpide et incolore du produit et de s'assurer que le pH soit compris entre 5 et 8. La pureté radiochimique a également été contrôlée, au moyen d'une colonne C18 Phenomenex ULTRACARB ODS (30) 250x3,20mm-5µm, afin de vérifier que le pourcentage de produit marqué soit supérieur ou égal à 90 %. De même pour la pureté optique : il a été vérifié au moyen d'une colonne chirale DAICEL OD 0,46X25 cm que le pourcentage de la forme lévogyre soit supérieur ou égal à 95 %. Après concentration sur SEP-PACK et avant injection, le produit a été filtré au moyen d'un filtre de diamètre 0,22µm et l'absence d'endotoxines a été vérifiée au moyen de l'appareil ENDOSAFE® (Charles River).

L'activité injectée moyenne d'[¹²³I]-BVM a été de 233±33 MBq pour l'ensemble des sujets. Afin de protéger la glande thyroïde de chaque participant, 400 mg de perchlorate de potassium ont été administrés à chaque sujet 30 minutes avant l'injection du radioligand.

3.2.3.2 ACQUISITION DES DONNEES D'IMAGERIE

3.2.3.2.1 *Imagerie scintigraphique en TEMP*

L'imagerie TEMP a été réalisée au moyen d'une caméra deux têtes SOPHA MEDICAL DST, équipée de collimateurs à très haute résolution.

Un protocole d'acquisition dynamique d'images a été réalisé sur une période de 6h, composé de 17 séries (64 projections à 360° sur une matrice de 64x64) : 8 séries de 4 mn à t=0 post-injection (p.i.), 3 séries de 12 mn à t=1h p.i., 3 séries de 12 mn à t=3h p.i. et 3 séries de 12 mn à t=6h.

3.2.3.2.2 *Imagerie par résonance magnétique*

Afin de permettre une identification des structures anatomiques cérébrales et de pouvoir recalculer les images TEMP sur l'atlas de l'institut neurologique de Montréal (=

atlas MNI = IRM moyen obtenu à partir d'images IRM pondérées en T1 de sujets jeunes) (Evans, Collins et al. 1993), chaque sujet a bénéficié d'images IRM 3D pondérées en T1 acquises par résonance magnétique sur une machine de 1,5 T Gyroscan ACS NT Power track 6000 (Philips Medical System, Best, Pays-bas). Les paramètres d'acquisition de ces images IRM ont été les suivants : séquence avec gradient d'écho, TR/TE = 7,11/3,49 ms; matrice = 256×256×228, angle de rotation = 8°, taille de voxel=1mm³.

3.2.3.3 TRAITEMENT DES DONNEES TEMP

Avant reconstruction, les projections ont été filtrées avec un filtre Butterworth (ordre 5, seuil limite de fréquence =0,25 cycles par pixel). Elles ont ensuite été reconstruites par une méthode de rétroprojection filtrée avec un filtre rampe et une taille de voxels de 6,8x6,8x6,8mm³. Une correction d'atténuation a été réalisée selon la méthode de Chang, en utilisant un algorithme d'ordre 1, au sein d'une ellipse déterminée autour du crâne à partir des images IRM. Un coefficient d'atténuation = 0,115/cm² a été utilisé lors de cette correction, conformément aux recommandations du fabricant, permettant également une correction du diffusé.

Après reconstruction, les images ont été transférées dans le logiciel PMOD® (www.pmod.com) afin d'y être traitées et analysées. Pour chaque sujet, les 17 séries d'images TEMP ont été réalignées et recalées sur l'image IRM de la façon suivante :

- 1) pour chacun des 4 temps d'acquisition, les images TEMP de chaque sujet ont été sommées séparément ;
- 2) les images sommées correspondant aux temps 1h, 3h et 6h ont été réalignées sur les images sommées correspondant aux temps 0h, 1h et 3h respectivement, selon une méthode d'information mutuelle normalisée (Studholme, Hill et al. 1999) ;
- 3) les transformations déterminées aux étapes précédentes ont été combinées et toutes les images ont été alignées sur celle de t=0h, puis à nouveau sommées ;
- 4) l'image finale sommée a été recalée sur l'IRM selon la méthode d'information mutuelle normalisée ;
- 5) pour chacune des 17 séries, la transformation combinant le réalignement et le recalage sur l'IRM a été calculée puis appliquée ;

-6) la précision du recalage a été validée visuellement en superposant chacune des 17 séries sur l'IRM ;

-7) les 17 séries ont alors été rassemblées afin d'obtenir une image TEMP [^{123}I]-IBVM de tout le cerveau en 4D (3 dimensions spatiales + 1 dimension temporelle), recalée sur l'image IRM.

Puis, l'image IRM de chaque sujet a été recalé sur l'atlas du MNI, selon une méthode de transformation affine à 12 degrés de liberté, suivie d'une déformation non linéaire locale. Finalement, l'image TEMP 4D de chaque sujet obtenue à l'étape 7) a été recalée sur l'atlas du MNI selon la transformation ainsi déterminée.

3.2.3.4 COURBES D'ACTIVITES TISSULAIRES

Afin de pouvoir calculer, grâce à une analyse par modélisation pharmacocinétique, un BP en [^{123}I]-IBVM dans des régions cérébrales exprimant le TVACH, il est nécessaire de disposer de CAT en [^{123}I]-IBVM dans ces mêmes régions.

Pour chaque sujet, ces courbes peuvent être extraites à partir de l'image 4D TEMP, à condition de pouvoir délimiter sur cette image, qui globalise tout le cerveau, les volumes correspondant à chacune des régions d'intérêt. Dans cette optique, nous avons utilisé quelques-unes des régions de l'atlas du MNI (disponibles dans PMOD®), qui résultent d'une méthode de labellisation anatomique automatisée (AAL, pour *Anatomical Automatic Labeling*) de l'IRM du MNI (Tzourio-Mazoyer, Landeau et al. 2002). Nous avons ainsi pu construire un atlas sélectif en rassemblant des régions connues pour exprimer le TVACH (Kuhl, Koeppe et al. 1994) : le striatum, les cortex frontal, pariétal, temporal et occipital, l'hippocampe, le thalamus, l'hémisphère cérébelleux et le vermis. Nous avons ensuite appliqué cet atlas sur l'image TEMP 4D de chaque sujet préalablement recalée dans l'espace du MNI, afin d'obtenir dans chaque ROI et à chaque temps d'acquisition les activités moyennes en [^{123}I]-IBVM et ainsi créer les CAT de chacune des ROI.

3.2.3.5 MODELISATION PHARMACINETIQUE

3.2.3.5.1 *Théorie de l'analyse par modélisation pharmacocinétique*

Les méthodes d'analyse par modélisation pharmacocinétique permettent de quantifier *in vivo*, au moyen de radioligands, des neurorécepteurs ou neurotransporteurs, dès lors que l'on dispose de CAT. Ces méthodes se divisent classiquement en trois grandes familles :

- 1) les méthodes d'analyse compartimentale, qui fournissent des informations quantitatives sur la cible (neurorécepteur, neurotransporteur) d'un ligand donné, grâce au calcul de constantes pharmacocinétiques qui caractérisent le transfert de ce ligand entre le compartiment plasmatique, cérébral et sa cible (Slifstein and Laruelle 2001) ;
- 2) les méthodes dites linéaires ou graphiques, qui s'affranchissent de toute hypothèse sur le nombre de compartiments et transforment les données en de nouvelles variables à partir desquelles des paramètres d'intérêt seront calculés par régression linéaire ou multi-linéaire (Logan, Fowler et al. 1990; Patlak, Blasberg et al. 1993; Ichise, Ballinger et al. 1996) ;
- 3) les méthodes à l'équilibre, qui permettent de calculer des paramètres pharmacocinétiques en se basant sur la distribution tissulaire d'une activité à l'équilibre, lorsque les constantes d'association et de dissociation du ligand avec sa cible sont égales (Farde, Eriksson et al. 1989; Ito, Hietala et al. 1998).

3.2.3.5.1.1 **But et démarche expérimentale**

3.2.3.5.1.1.1 Analyse *in vivo* des interactions ligand–cible

In vivo, il est impossible de mesurer séparément les concentrations de radioligand libre et de radioligand lié à sa cible et donc impossible de contrôler la concentration en radioligand libre comme c'est le cas *in vitro*. Cette séparation n'est possible que de manière théorique, en utilisant un modèle mathématique cinétique qui simule

quantitativement les diverses étapes suivies par le radioligand entre la circulation sanguine et son interaction avec les sites récepteurs (Delforge 1996).

3.2.3.5.1.1.2 Principe de la modélisation pharmacocinétique ou analyse compartimentale

Le but de l'analyse compartimentale est donc de proposer un modèle mathématique décrivant au mieux la cinétique d'un ligand dans l'organisme et son interaction avec des sites tissulaires de liaison spécifiques et/ou non spécifiques. Ce modèle se présente sous forme d'un assemblage d'espaces (ou de compartiments) dans lesquels le radioligand se dilue (par exemple un espace « libre » dans le plasma et un espace « lié à la cible » au niveau tissulaire). La modélisation *in vivo* des interactions ligand-cible nécessite au moins l'introduction de deux étapes : d'une part le passage du ligand marqué et injecté par voie intra-veineuse de la circulation sanguine vers le tissu et d'autre part la cinétique d'association et de dissociation de cette molécule avec les sites récepteurs.

Il convient donc en premier lieu de postuler qu'un modèle bi- ou tri-compartimental décrit la pharmacocinétique du radioligand *in vivo*. A ce modèle correspond une équation mathématique qui exprime l'évolution de l'activité tissulaire en fonction de l'activité plasmatique et des paramètres pharmacocinétiques du modèle. Comme il est *a priori* difficile de choisir le modèle *ad hoc*, il faut initier l'expérimentation en partant de plusieurs modèles différents (deux, trois compartiments) et procéder à la détermination des paramètres pharmacocinétiques de manière itérative.

3.2.3.5.1.1.3 Estimation des paramètres d'un modèle pharmacocinétique

Une fois le modèle de départ choisi, les paramètres pharmacocinétiques du modèle seront calculés à partir de deux types de données expérimentales :

- un premier type de données : une fonction d'entrée plasmatique (courbe d'activité plasmatique du radioligand libre non métabolisé) ou une courbe d'activité dans une région dite de référence, dans laquelle la fixation spécifique du radioligand est connue comme étant très faible, voire nulle ;

- un deuxième type de données : des images scintigraphiques dynamiques obtenues par TEMP dans une ROI tissulaire (cinétique tissulaire expérimentale).

En effet, à partir de la fonction d'entrée (premier type de données), et en choisissant des valeurs de départ pour les paramètres pharmacocinétiques du modèle, il est possible de calculer dans une ROI donnée une courbe d'évolution tissulaire du radioligand, dite théorique ou simulée. Les paramètres du modèle sont ensuite modifiés afin de minimiser la distance entre cette courbe simulée et la courbe d'évolution tissulaire expérimentale (deuxième type de donnée). Cet ajustement (encore appelé *fitting*) s'effectue de manière itérative et la distance entre les deux courbes peut être estimée à l'aide d'un critère statistique, le plus souvent le critère des moindres carrés pondérés (Gallezot 2006). Le procédé itératif s'arrête lorsque cette distance est minimale. La fiabilité des paramètres pharmacocinétiques finaux du modèle sera vérifiée en calculant pour chacun une estimation de l'erreur standard que l'on obtiendrait en répétant les expériences (grâce à la matrice de covariance ou la méthode de Monte Carlo) (Gallezot 2006) (cf. Figure 22).

3.2.3.5.1.1.4 Choix du modèle

Pour chaque modèle mathématique considéré, la procédure d'ajustement décrite précédemment est effectuée et les résultats des différents modèles sont comparés. Le choix du modèle qui décrit le mieux les données expérimentales peut se faire en ayant recours au critère d'Akaike (noté AIC « Akaike Information Criterion ») :

$$\begin{aligned} \text{AIC} &= n \ln(\chi^2) + 2K && \text{si } n/K \text{ est grand } (>40) \\ &= n \ln(\chi^2) + 2K + [2K(K+1)]/(n-K+1) && \text{dans le cas contraire.} \end{aligned}$$

K est le nombre de paramètres à estimer dans le modèle et n, le nombre de données expérimentales. Le meilleur modèle sera celui ayant le plus faible AIC (Gallezot 2006) (Akaike 1974).

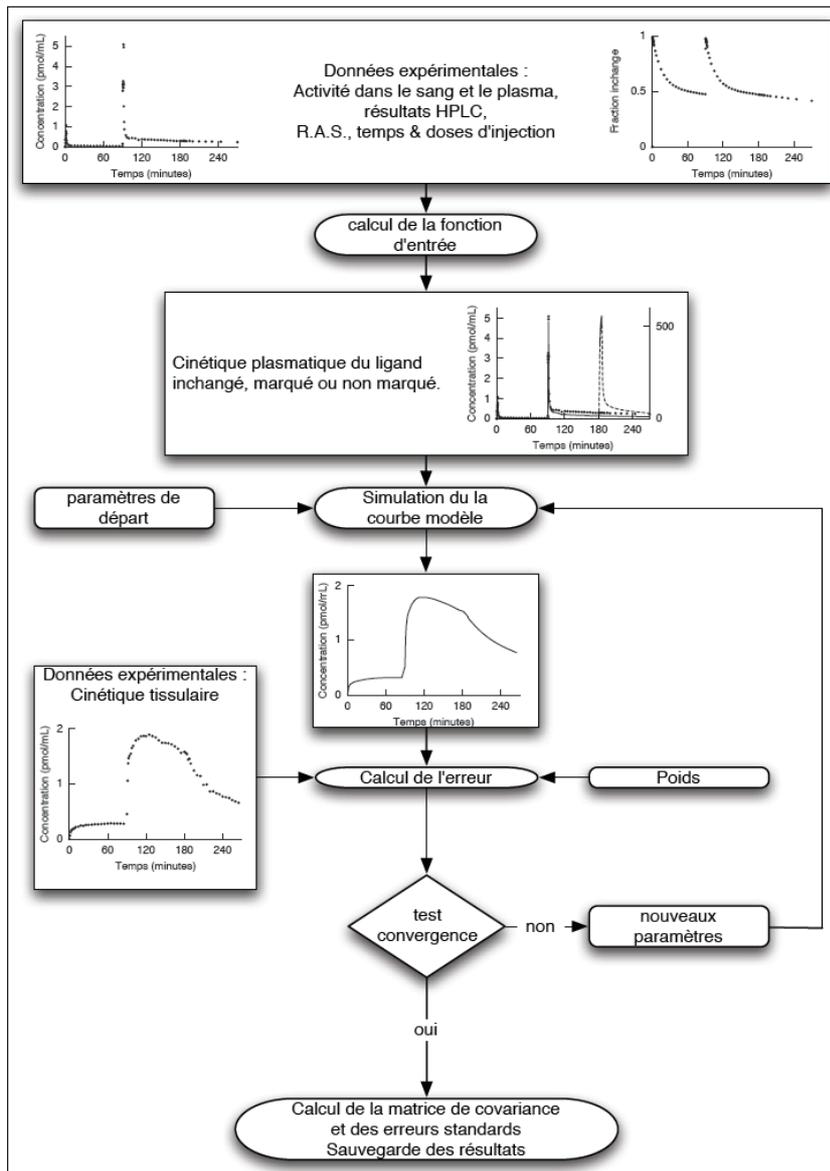


Figure 22 Récapitulatif de la procédure d'estimation des paramètres d'un modèle pharmacocinétique (Gallezot 2006).

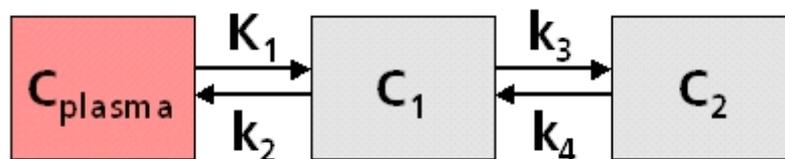
3.2.3.5.1.2 Méthodes d'analyse pharmacocinétique

3.2.3.5.1.2.1 Analyse nécessitant une fonction d'entrée plasmatique

La fonction d'entrée plasmatique correspond à la fraction libre et non métabolisée de radioligand plasmatique, calculée à partir de prélèvements sanguins artériels ou

veineux artérialisés. En effet, seul le radioligand non métabolisé est capable de se lier aux cibles intra-cérébrales.

Le schéma qui suit représente un modèle à 3 compartiments, dans lequel le compartiment C_{plasma} correspond à la fonction d'entrée plasmatique, tandis que le premier compartiment tissulaire (C_1) correspond aux fractions libre et liée de manière non spécifique et le second (C_2), à la fraction liée de manière spécifique.



$$\frac{\partial C_1(t)}{\partial t} = K_1 C_{\text{plasma}}(t) - (k_2 + k_3) C_1(t) + k_4 C_2(t)$$

$$\frac{\partial C_2(t)}{\partial t} = k_3 C_1(t) - k_4 C_2(t)$$

Figure 23 Exemple de modèle à trois compartiments avec fonction d'entrée plasmatique :
 C_1 : concentration tissulaire comportant la fraction de radioligand liée de manière non spécifique (NS) et la fraction libre interstitielle (F)
 C_2 : concentration tissulaire comportant la fraction liée de manière spécifique (S)
 K_1, k_2, k_3, k_4 : constantes de transfert

3.2.3.5.1.2.2 Analyse avec région de référence

Il est possible dans certains cas d'avoir recours à une analyse non invasive – et donc moins contraignante d'un point de vue pratique – lorsqu'une région de fixation non spécifique, dite « de référence », est connue et exploitable en termes de quantification au niveau de l'organe à étudier. En effet, dans cette méthode, la combinaison de deux « sous » modèles – un correspondant à la fixation tissulaire dans la ROI et un autre à la fixation au niveau d'une région tissulaire de référence, connue comme ne faisant pas l'objet d'une fixation spécifique – permet *in fine*, d'obtenir un modèle « global » (Figure 24) dont l'équation ne tient plus compte de la concentration plasmatique de radioligand libre non métabolisé.

3.2.3.5.1.2.2.1 Méthode d'analyse compartimentale

3.2.3.5.1.2.2.1.1 Modèle à 1 compartiment tissulaire : Simplified reference Tissue Model (SRTM)

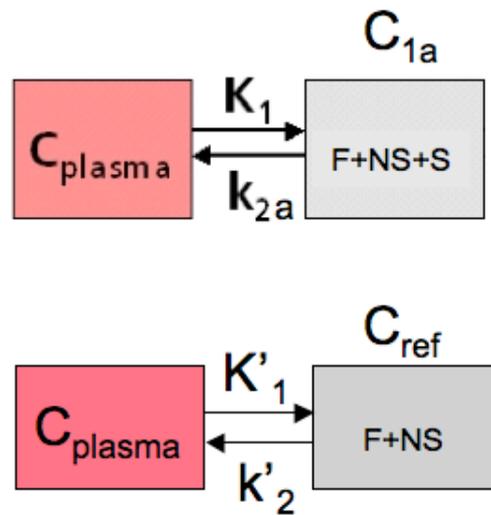


Figure 24 Exemple de modèle à 1 compartiment tissulaire avec région de référence (Lammertsma and Hume 1996).

Le schéma de la Figure 24 correspond au modèle de Lammertsma simplifié (deux compartiments : un plasmatique et un tissulaire, avec région de référence), encore appelé *Simplified Reference Tissue Model* (SRTM) (Lammertsma and Hume 1996). Le SRTM est une simplification du *Full Reference Tissue Model* (FRTM), un modèle à 2 compartiments tissulaires dont la représentation est donnée dans la Figure 25.

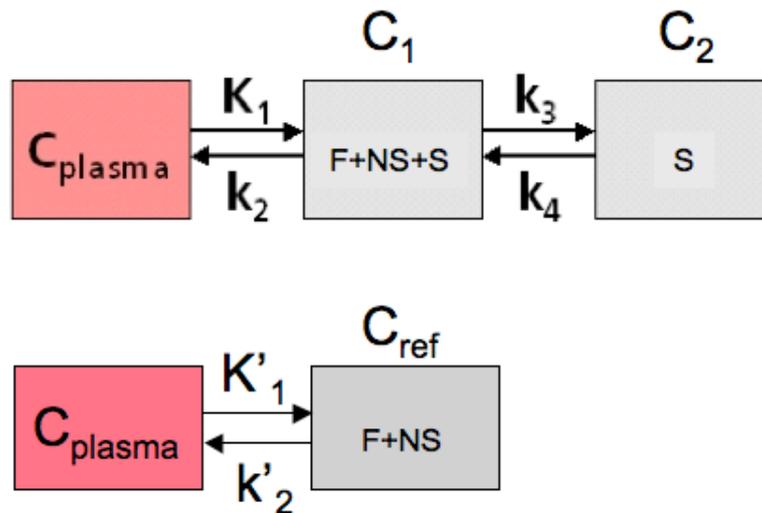


Figure 25 Exemple de modèle à 2 compartiments tissulaires avec région de référence (FRTM) (Lammertsma and Hume 1996).

Dans le SRTM, les compartiments C_1 et C_2 du FRTM sont regroupés en un seul compartiment (noté C_{1a} sur la Figure 24) qui comprend donc à la fois C_F , C_S et C_{NS} (cf. 3.2.2.3.1.1). Ce compartiment correspond, en termes de quantification, à une seule région tissulaire. Le compartiment C_1 (noté C_{ref} sur la Figure 24) correspond à une région de référence tissulaire et comprend seulement C_F et C_{NS} .

En considérant que :

V_{ND} = volume de distribution du ligand libre et fixé de façon non spécifique dans le compartiment C_1

V'_{ND} = volume de distribution du ligand libre et fixé de façon non spécifique dans le compartiment de référence

C_{ND} = concentration de ligand libre et fixé de façon non spécifique ($= C_F + C_{NS}$) dans le compartiment C_1

C'_{ND} = concentration de ligand libre et fixé de façon non spécifique ($= C_F + C_{NS}$) dans le compartiment de référence

V_T = volume total de ligand dans le compartiment d'intérêt avec sites de fixation spécifique $= V_{\text{ND}} + V_S$

C_T = concentration totale de ligand dans le compartiment d'intérêt avec sites de fixation spécifique $= C_{\text{ND}} + C_S$

on a à l'équilibre :

$$V_{ND} = C_{ND} / C_p = K_1 / k_2$$

$$V'_{ND} = C'_{ND} / C_p = K'_1 / k'_2$$

En faisant l'hypothèse que $V'_{ND}=V_{ND}$, l'équation mathématique générale exprimant la concentration de ligand dans la région riche en sites de fixation spécifique (C_{rich}) en fonction :

- de la concentration de ligand dans la région de référence (C_{ref}),
- et des paramètres pharmacocinétiques k_2 , R_1 et BP, avec :

$$R_1 = K_1 / K'_1$$

$$k_{2a} = k_2 / (1 + k_3 / k_4) = k_2 / (1 + BP)$$

BP = *binding potential* = potentiel de liaison

= k_3 / k_4 dans le cas d'un modèle tri-compartimental

= B'_{max} / K_d

est la suivante :

$$C_T(t) = R_1 C'_{ND}(t) + [k_2 - R_1 k_2 / (1 + BP)] C'_{ND}(t) \times \exp[-k_2 t / (1 + BP)] \quad (1)$$

Le paramètre BP exprime la propension d'un ligand à se lier aux cibles dans le tissu. Dans un modèle tri-compartimental (cf. Figure 23), il est défini à l'équilibre comme le rapport entre les concentrations de ligand dans le compartiment spécifique et dans le compartiment non spécifique + libre (Gallezot 2006).

B'_{max} représente la quantité totale des sites de liaison accessibles au ligand (Gallezot 2006).

K_d est la constante de dissociation à l'équilibre (Gallezot 2006).

Dans le cas du **SRTM**, l'équation (1) peut aussi s'écrire de la façon suivante :

$$C_T(t) = R_1 C'_{ND}(t) + R_1 [k'_2 - k_{2a}] C'_{ND}(t) \times \exp[-k_{2a} t] \quad (2)$$

où R_1 , k_{2a} , k'_2 sont les 3 paramètres d'intérêt qui peuvent être déterminés dans chaque ROI par une méthode de *fitting* linéaire des moindres carrés (cf. 3.2.3.5.1.1.3 Estimation des paramètres d'un modèle pharmacocinétique) appliquée sur les CAT régionales $C_T(t)$ en utilisant l'algorithme de Marquardt (Marquardt 1963).

En raison d'un bruit de fond important, une détermination précise des paramètres est difficile à réaliser, en particulier dans les ROI où le BP est très faible, ceci d'autant plus lorsque l'on travaille en imagerie TEMP. Cependant, étant donné que la même région de référence est utilisée, k'_2 devrait être identique dans toutes les régions. Par conséquent, afin d'améliorer la stabilité des paramètres, le BP peut être déterminé en utilisant le modèle simplifié avec région de référence **SRTM2**, dans lequel une approche en 2 étapes est de mise (Wu and Carson 2002) :

k'_2 est calculé par *fitting* de la courbe dans une ROI avec très fort BP (par exemple, dans le cas du $[^{123}\text{I}]\text{IBVM}$: le striatum, qui est riche en TVACH) ; puis toutes les courbes d'activités tissulaires sont fittées pour le calcul de R_1 et k_{2a} , après avoir fixé k'_2 avec la valeur trouvée en 1).

Le BP peut alors être calculé de la façon suivante :

$$\text{BP} = R_1 k'_2 / k_{2a} - 1$$

3.2.3.5.1.2.2.1.2 Modèle à 2 compartiments tissulaires : *Full Reference Tissue Model* (FRTM)

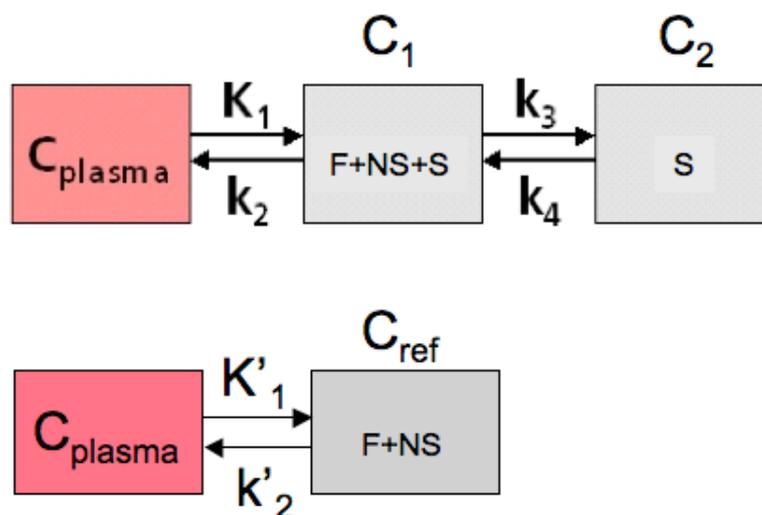


Figure 26 Exemple de modèle à 2 compartiments tissulaires avec région de référence (FRTM) (Lammertsma and Hume 1996).

Il s'agit d'un modèle de Lammertsma dans lequel les régions avec fixation spécifique sont décrites par un modèle à 2 compartiments tissulaires et la région de référence, par un modèle à 1 compartiment tissulaire.

En faisant l'hypothèse que $V'_{ND}=V_{ND}$, l'équation mathématique exprimant la concentration totale de ligand dans la région d'intérêt riche en sites de fixation spécifique (C_T), en fonction

- de la concentration de ligand libre et fixée de façon non spécifique dans la région de référence (C'_{ND})

- et des paramètres pharmacocinétiques R_1 , a , b , c et d ,
est la suivante :

$$C_T(t) = R_1 \left(C'_{NS+F}(t) + aC'_{NS+F}(t) \otimes e^{-ct} + bC'_{NS+F}(t) \otimes e^{-dt} \right)$$

Équation 2 Equation du modèle FRTM.

où $R_1 = K_1 / K'_1$ et a , b , c et d sont fonction des 4 paramètres inconnus R_1 , BP , k_2 et K_3 . Ces 4 paramètres peuvent être déterminés dans chaque ROI par *fitting* (cf. 3.2.3.5.1.1.3 Estimation des paramètres d'un modèle pharmacocinétique) selon la méthode d'ajustement non linéaire des moindres carrés, à effectuer sur les courbes d'activités tissulaires régionales en utilisant l'algorithme de Marquardt (Marquardt 1963).

3.2.3.5.1.2.2.2 Méthodes par régression linéaire et multilinéaire

3.2.3.5.1.2.2.2.1 Méthode de Logan par régression linéaire

Il s'agit d'une méthode graphique qui ne fait aucune hypothèse sur le nombre de compartiments du modèle. Elle permet l'estimation du volume total de distribution tissulaire du radioligand, appelé VD. Le principe est d'appliquer une transformation aux données expérimentales afin d'obtenir une courbe permettant d'estimer le VD par une simple régression linéaire (Gallezot 2006). L'équation de la droite (Équation 3), dans le cas de la méthode de Logan par région de référence, est la suivante (Logan, Fowler et al. 1996) :

$$\int_0^t C_T(\tau) d\tau / C_T(t) = DVR \left(\int_0^t C'_{NS+F}(\tau) d\tau + C'_{NS+F}(t)/k'_2 \right) / C_T(t) + int'$$

Équation 3 Equation de la droite obtenue selon la méthode de Logan par région de référence.

- $C_T(t)$ correspond à la concentration du radioligand dans une région riche en récepteurs (= compartiment C)

- $C'_{NS+F}(t)$ correspond à la concentration du radioligand dans une région de référence (= compartiment C')

- DVR = pente de la droite = VD dans C / VD dans C' = 1 + BP.

3.2.3.5.1.2.2.2 Méthode par régression multi-linéaire : *Multilinear Reference Tissue Model* (MRTM)

Ce modèle est caractérisé par l'Équation 4 (Ichise, Liow et al. 2003), valide après un temps d'équilibre noté t^* lorsque le paramètre b (cf. Équation 3) devient constant.

$$C_T(t) = -\frac{V_T}{V'_{NS+F} b} \left(\int_0^t C'_{NS+F}(\tau) d\tau + C'_{NS+F}(t)/k'_2 \right) + \frac{1}{b} \int_0^t C_T(\tau) d\tau$$

Équation 4 Equation caractéristique de la méthode par régression multilinéaire MRTM.

Comme dans la méthode de Logan, aucune hypothèse n'est faite sur le nombre de compartiments du modèle, mais pour les ligands ayant une cinétique tissulaire dans un seul compartiment, cette équation est correcte à partir de $t^*=0$. A cet instant, on obtient :

$$k_{2a} = -1 / b$$

$$R_1 = (-V_T / V'_{ND} b) / (1 / b)$$

Comme avec SRTM, une variante plus robuste de MRTM, appelée MRTM2 (Ichise, Liow et al. 2003), peut être utilisée avec une approche en 2 étapes :

- k'_2 est calculé par *fitting* de la courbe dans une ROI avec très fort BP (par exemple, dans le cas du [123 I]IBVM : le striatum, qui est riche en TVACH) ;

-puis une régression multilinéaire de l'équation (6) pour toutes les régions, au moyen d'un ajustement par décomposition en valeurs singulières, avec k'_2 fixé à la valeur

préalablement définie, permet d'obtenir deux coefficients de régression. Finalement, le BP peut être calculé de la façon suivante :

$$BP = -(-V_T b / V'_{ND} b + 1) = V_T / V'_{ND} - 1$$

3.2.3.5.1.2.2.3 Méthode simplifiée de calcul du BP à l'équilibre

Le temps d'équilibre est obtenu lorsque la fixation spécifique du ligand a atteint son maximum, c'est à dire lorsque $dC_S/dt=0$ (Farde, Eriksson et al. 1989; Ito, Hietala et al. 1998). En faisant l'hypothèse que $C'_{ND} = C_{ND}$ (une hypothèse plus juste que $V'_{ND}=V_{ND}$ qui n'est que partiellement vraie), il vient :

$$BP = k_3 / k_4 = C_S / C'_{ND} = (C_T - C_{ND}) / C'_{ND} = (C_T / C'_{ND}) - 1$$

3.2.3.5.2 Analyse des données

Dans ce travail, afin de quantifier la fixation cérébrale du [123 I]-IBVM, nous avons utilisé et comparé plusieurs modèles pharmacocinétiques utilisant une région de référence : FRTM, SRTM, SRTM2, Logan, MRTM, MRTM2, ainsi qu'une méthode simplifiée à l'équilibre. Le cortex occipital a été choisi comme région de référence. En effet, dans cette structure il a été montré que les niveaux de ChAT dans les études *post-mortem* (McGeer PL 1980; Araujo, Lapchak et al. 1988) et la fixation spécifique de [123 I]-IBVM dans une étude *in vivo* (Kuhl, Koeppe et al. 1994) sont très faibles. Pour chacun des modèles FRTM, SRTM et MRTM2, nous avons calculé, après ajustement dans PMOD® des données théoriques aux données expérimentales, les paramètres pharmacocinétiques **BP**, **R₁** et **k₂** du [123 I]-IBVM dans chaque ROI.

Les précisions d'ajustement pour FRTM et SRTM2 ont été comparées en utilisant le critère d'Akaike, noté **AIC**, en gardant en mémoire que l'ajustement est d'autant meilleur et le modèle cinétique d'autant plus approprié que la valeur de l'AIC est faible.

Les modèles FRTM et SRTM2 ont été résolus dans PMOD® selon la méthode

d'ajustement non linéaire des moindres carrés utilisant l'algorithme de Marquardt, qui fournit une information sur la matrice de covariance. Le modèle MRTM2 a été résolu dans PMOD® au moyen d'un ajustement par déconvolution en valeurs singulières, qui fournit également cette matrice de covariance. Par conséquent, pour ces trois méthodes, PMOD® nous a fourni, pour chaque paramètre pharmacocinétique calculé, un pourcentage de COV, noté **%COV**, renseignant sur la précision de calcul du paramètre.

De plus, la dispersion intra-groupe pour la valeur de chaque paramètre, notée **%VAR**, a également été calculée. Sa formule est donnée ci-dessous.

$$\%VAR = (\text{déviation standard} / \text{moyenne}) \times 100$$

3.2.3.6 RESULTATS

3.2.3.6.1 Courbes d'activités tissulaires

La Figure 27 montre, dans un souci de clarté, les CAT obtenues pour un sujet âgé dans quelques ROI, ainsi que la différence « striatum – occipital », qui, selon l'hypothèse que $C'_{ND} = C_{ND}$, représente la courbe de fixation spécifique du [123 I]-IBVM dans le striatum. Dans toutes les régions, la fixation a atteint un maximum dans les 30 min p.i. et a été retrouvée la plus importante dans le striatum, intermédiaire dans le thalamus, l'hippocampe et le cervelet et faible dans les régions corticales. La fixation la plus faible a été retrouvée dans le cortex occipital, choisi comme étant notre région de référence. Dans le striatum, le modèle à 1CT SRTM2 a permis d'obtenir une courbe théorique d'ajustement (tirets) confondue avec celle obtenue avec le modèle à 2CT FRTM (pointillés) et, sur le plan statistique, la précision de l'ajustement n'a pas été significativement améliorée en utilisant FRTM comparativement à SRTM2 (AIC = 56 ± 13 pour FRTM et AIC = 54 ± 12 pour SRTM2, p non significatif avec un test-t pour échantillons appariés).

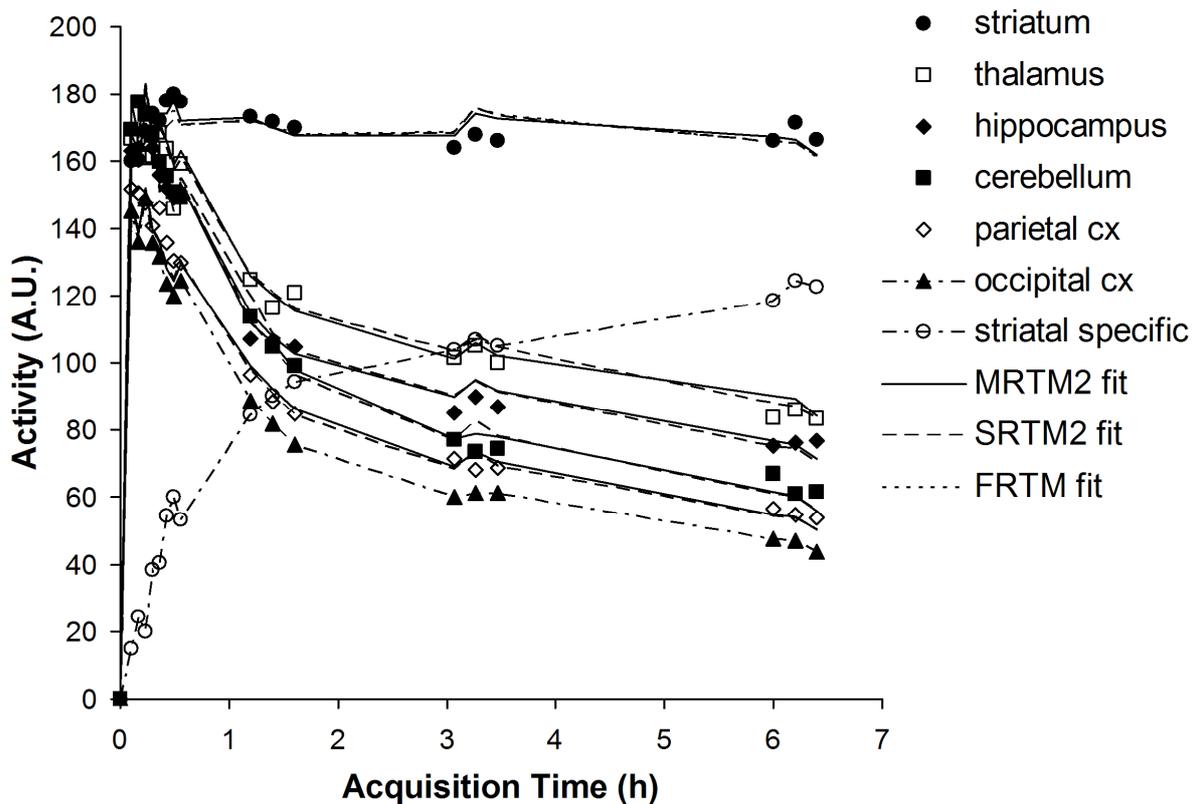


Figure 27 Courbes d'activités tissulaires obtenues dans quelques régions cérébrales et courbe de fixation spécifique striatale obtenues chez un sujet âgé (Barret, Mazere et al. 2008). Les symboles correspondent aux valeurs mesurées expérimentalement. Les lignes pleines, en tirets et en pointillés correspondent aux valeurs théoriques obtenues dans le striatum après ajustement avec, respectivement, les modèles MRTM2, SRTM2 et FRTM. Il est important de remarquer que les lignes en tirets (SRTM2, modèle à 1 compartiment tissulaire) et en pointillés (FRTM, modèle à 2 compartiments tissulaires) sont confondues dans le striatum.

La Figure 28 montre la représentation graphique de Logan pour quelques régions cérébrales, dans laquelle 3 groupes peuvent être distingués :

- striatum, thalamus,
- hippocampe,
- et cortex frontal, pariétal, temporal.

Il est important de remarquer que dans chaque région, la représentation graphique est linéaire dès le premier couple de valeurs, c'est à dire dès $t^* = 0$.

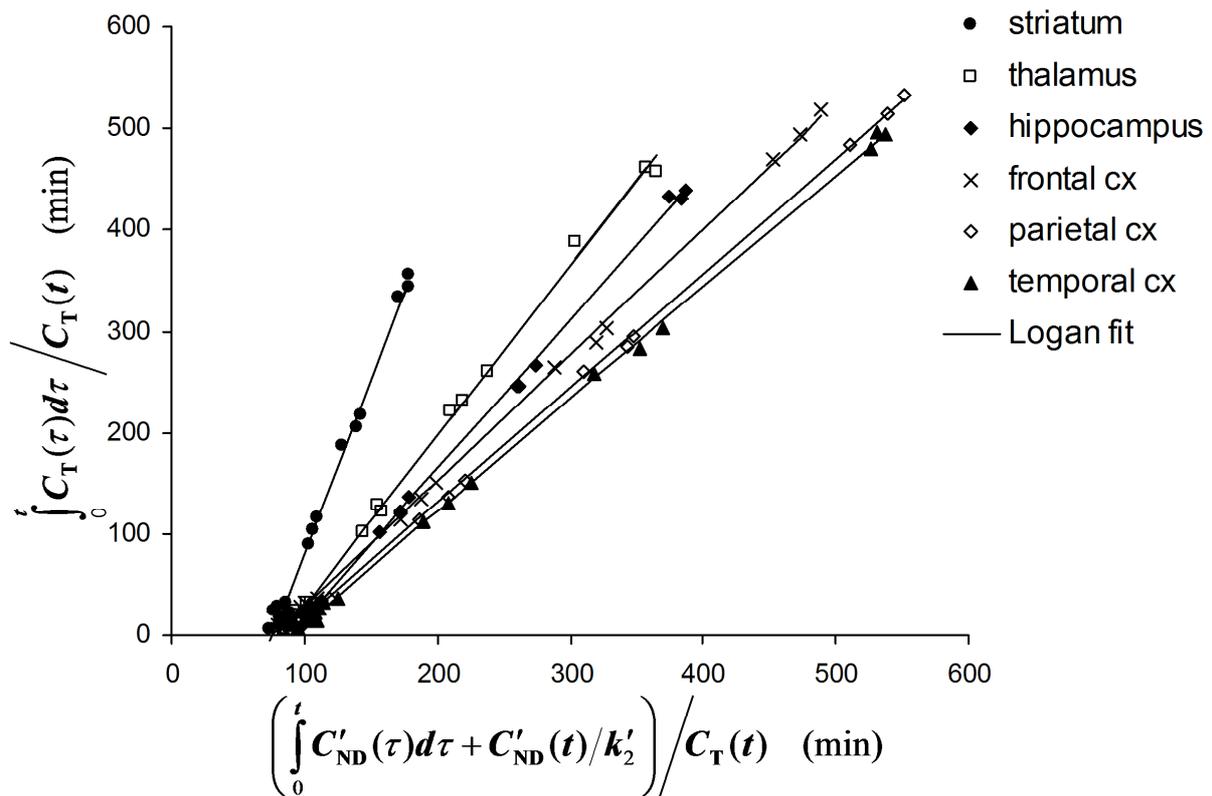


Figure 28 Représentation graphique de Logan pour quelques régions cérébrales, dans laquelle la pente de la droite correspond au volume de distribution (Barret, Mazere et al. 2008).

3.2.3.6.2 Calcul des paramètres pharmacocinétiques

Les Tableau 6, Tableau 7 et Tableau 8 montrent respectivement les valeurs de BP, R_1 et k_2 calculées pour les modèles FRTM, SRTM2, MRTM2 et de Logan.

Pour FRTM, k_3 n'est pas présenté car ce paramètre a atteint des valeurs aberrantes pour certains sujets et certaines régions, dont le striatum. Pour les autres paramètres, les résultats sont seulement montrés dans le striatum car, pour quelques sujets, ces paramètres ont dans les autres régions atteint des valeurs aberrantes ou à fort %COV.

Pour MRTM2, l'équation multi-linéaire a pu être validée dès le premier couple de données, c'est à dire dès $t^* = 0$, et R_1 et k_2 ont pu être estimés d'après les équations indiquées ci-dessous.

$$k_{2a} = k_2 / (1 + k_3 / k_4) = k_2 / (1 + BP)$$

$$R_1 = (-V_T / V'_{ND} b) / (1 / b)$$

Comme cela a déjà été mentionné, SRTM2 et MRTM2 reposent sur une estimation préalable de k'_2 dans le striatum en utilisant respectivement SRTM et MRTM. La valeur de k'_2 a également été calculée dans le striatum en utilisant FRTM, d'après la formule $k'_2 = k_2 / R_1$, afin de valider SRTM2 et/ou MRTM2 et vérifier s'il existe une dépendance inter-méthode dans le calcul de k'_2 . Les valeurs moyennes de k'_2 obtenues avec FRTM, MRTM et SRTM ont été respectivement égales à $0,0130 \pm 0,0024$, $0,0118 \pm 0,0024$ et $0,0117 \pm 0,0023$, et une ANOVA n'a révélé aucune différence significative entre ces 3 valeurs ($F_{2,10} = 3,85$, p non significatif) et par conséquent, aucune dépendance inter-méthode significative.

3.2.3.6.2.1 Potentiels de liaisons BP et %COV de BP

Les valeurs de BP calculées approchent 2,2 dans le striatum et varient entre environ 0,7 dans le thalamus et environ 0,2 dans le cortex (Tableau 6).

	FRTM		SRTM2		MRTM2		LOGAN
	BP_{ND}	BP_{ND} COV (%)	BP_{ND}	BP_{ND} COV (%)	BP_{ND}	BP_{ND} COV (%)	BP_{ND}
Striatum	2.10 ± 0.26	10.1 ± 4.7	2.20 ± 0.28	5.2 ± 2.5	2.18 ± 0.25	3.3 ± 1.2	2.19 ± 0.27
Thalamus	NA	NA	0.72 ± 0.06	9.9 ± 3.2	0.73 ± 0.05	2.9 ± 1.0	0.72 ± 0.05
Hippocampus	NA	NA	0.51 ± 0.04	8.1 ± 2.0	0.50 ± 0.05	3.5 ± 1.4	0.51 ± 0.05
Cere. Vermis	NA	NA	0.45 ± 0.04	13.3 ± 4.7	0.46 ± 0.06	3.1 ± 1.1	0.47 ± 0.07
Cerebellum	NA	NA	0.35 ± 0.05	10.8 ± 5.1	0.35 ± 0.05	3.3 ± 1.2	0.36 ± 0.05
Frontal cx	NA	NA	0.25 ± 0.07	10.5 ± 5.0	0.25 ± 0.07	5.2 ± 3.9	0.25 ± 0.07
Temporal cx	NA	NA	0.18 ± 0.05	15.9 ± 12.6	0.18 ± 0.06	6.8 ± 3.3	0.18 ± 0.06
Parietal cx	NA	NA	0.17 ± 0.07	19.8 ± 18.4	0.18 ± 0.06	6.4 ± 3.0	0.18 ± 0.06

Tableau 6 Potentiels de liaison déterminés avec FRTM, SRTM2, MRTM2 et Logan (Barret, Mazere et al. 2008).

FRTM, full reference tissue model ; MRTM, multilinear reference tissue model ; SRTM, simplified reference tissue model.

Moyennes \pm écart-type des BP calculés chez 6 sujets âgés sains.

Pour le BP calculé dans le striatum, aucune différence significative n'a été retrouvée entre FRTM, SRTM, MRTM2 et Logan (ANOVA, $F_{3,15}=2,38$, p non

significatif) ni entre SRTM2, MRTM2 et Logan dans les autres régions (ANOVA, $F_{2,94} = 0,89$, p non significatif).

Dans le striatum, le %COV du BP a été trouvé significativement plus élevé (ANOVA, $F_{2,10}=13,24$, $p<0,05$) avec FRTM ($10,1\pm 4,7\%$) qu'avec SRTM2 ($5,2\pm 2,5\%$) ou MRTM2 ($3,3\pm 1,2\%$). Globalement, dans toutes les autres régions, le %COV du BP a été trouvé significativement plus élevé ($F_{1,47}=40,93$, $p<0,001$) avec SRTM2 ($11,7\pm 9,0\%$) qu'avec MRTM2 ($4,3\pm 2,6\%$). Il est important de remarquer que le %COV du BP augmente lorsque le BP diminue et varie de 5,2% dans le striatum à 19,8% dans les régions pariétales pour SRTM2 et de 3% dans le striatum à 6-7% dans les régions corticales pour MRTM2.

3.2.3.6.2.2 Calculs de R1 et %COV de R1

Des mesures répétées d'ANOVA pour R_1 entre FRTM, SRTM2 et MRTM2 dans le striatum ont montré une différence significative ($F_{2,10}=13,26$, $p<0,05$) et des tests *post-hoc* ont montré que R_1 est significativement plus élevé ($+4,0\%$, $p<0,05$) avec FRTM qu'avec SRTM2 ou MRTM2. Des tests t pour échantillons appariés entre SRTM2 et MRTM2 ont montré dans toutes les régions une différence de 0,3% ($t_{47}=4,68$, $p<0,001$).

Un test t pour échantillons appariés a comparé le %COV de R_1 entre SRTM2 et MRTM2 dans toutes les régions et a montré qu'il est significativement le plus élevé ($+45\%$, $F_{1,47}=19,13$, $p<0,001$) avec SRTM2 ($1,9\pm 1,0\%$) qu'avec MRTM2 ($1,3\pm 0,1\%$).

	FRTM		SRTM2		MRTM2	
	R_1	R_1 COV (%)	R_1	R_1 COV (%)	R_1	R_1 COV (%)
Striatum	1.26 ± 0.08	5.3 ± 3.1	1.21 ± 0.09	2.0 ± 1.1	1.21 ± 0.10	1.5 ± 0.1
Thalamus	NA	NA	1.18 ± 0.11	2.7 ± 0.9	1.18 ± 0.11	1.4 ± 0.1
Hippocampus	NA	NA	1.09 ± 0.10	1.8 ± 0.4	1.08 ± 0.10	1.3 ± 0.1
Cere. Vermis	NA	NA	1.28 ± 0.13	2.7 ± 0.8	1.27 ± 0.13	1.3 ± 0.1
Cerebellum	NA	NA	1.37 ± 0.10	1.9 ± 1.2	1.37 ± 0.10	1.2 ± 0.1
Frontal cx	NA	NA	1.20 ± 0.15	1.3 ± 0.6	1.20 ± 0.15	1.3 ± 0.1
Temporal cx	NA	NA	1.08 ± 0.09	1.4 ± 1.1	1.08 ± 0.09	1.3 ± 0.1
Parietal cx	NA	NA	1.15 ± 0.11	1.5 ± 0.7	1.15 ± 0.11	1.2 ± 0.1

Tableau 7 Paramètre pharmacocinétique R_1 déterminé avec FRTM, SRTM2 et MRTM2 (Barret, Mazere et al. 2008).

FRTM, full reference tissue model ; MRTM, multilinear reference tissue model ; SRTM, simplified reference tissue model.

Moyennes ± écart-type des R_1 calculés chez 6 sujets âgés sains.

3.2.3.6.2.3 Calculs de k_2 et %COV de k_2

Des mesures répétées d'ANOVA pour k_2 entre FRTM, SRTM2 et MRTM2 dans le striatum ont montré une différence non significative ($F_{2,10}=3,74$, $p>0,05$) et entre SRTM2 et MRTM2 dans toutes les régions ont montré que k_2 est significativement plus élevé (+1,1%, $F_{1,47}=4,90$, $p<0,05$) avec SRTM2 ($0,0143\pm 0,0036$ mn⁻¹) qu'avec MRTM2 ($0,0141\pm 0,0034$ mn⁻¹).

Des mesures répétées d'ANOVA entre les régions pour k_2 n'ont pas montré de différence significative à la fois avec SRTM2 ($F_{7,47}=0,56$, $p>0,05$) et MRTM2 ($F_{7,47}=0,62$, $p>0,05$).

Le %COV de k_2 dans le striatum est égal à 23,4%±7,3% avec FRTM, ce qui indique que k_2 ne peut pas être calculé de façon fiable avec cette méthode, et il est significativement plus élevé ($F_{2,10}=48,22$, $p<0,001$) qu'avec SRTM2 (4,7%±2,2%) ou MRTM2 (3,5%±0,8%). Il varie de 3% dans les cortex frontal, temporal et pariétal à 5,6% dans le thalamus et dans le vermis pour SRTM2 et d'environ 2% dans les régions corticales à 3,5% dans le striatum pour MRTM2, et un test t pour échantillons appariés a montré qu'il est significativement plus élevé (+85%, $F_{1,47}=43,14$, $p<0,001$) avec SRTM2 (4,0%±2,0%) qu'avec MRTM2 (2,2%±0,6%).

	FRTM		SRTM2		MRTM2	
	k_2 (min ⁻¹)	k_2 COV (%)	k_2 (min ⁻¹)	k_2 COV (%)	k_2 (min ⁻¹)	k_2 COV (%)
Striatum	0.0164 ± 0.0033	23.4 ± 7.3	0.0144 ± 0.0037	4.7 ± 2.2	0.0142 ± 0.0033	3.5 ± 0.8
Thalamus	NA	NA	0.0141 ± 0.0038	5.6 ± 1.8	0.0139 ± 0.0034	2.3 ± 0.4
Hippocampus	NA	NA	0.0130 ± 0.0035	3.7 ± 0.8	0.0128 ± 0.0032	2.2 ± 0.4
Cere. Vermis	NA	NA	0.0152 ± 0.0039	5.6 ± 1.8	0.0150 ± 0.0036	2.0 ± 0.3
Cerebellum	NA	NA	0.0163 ± 0.0041	3.9 ± 2.3	0.0161 ± 0.0037	1.8 ± 0.2
Frontal cx	NA	NA	0.0145 ± 0.0043	2.7 ± 1.1	0.0143 ± 0.0040	1.9 ± 0.2
Temporal cx	NA	NA	0.0129 ± 0.0035	2.9 ± 2.2	0.0128 ± 0.0032	1.9 ± 0.2
Parietal cx	NA	NA	0.0137 ± 0.0033	3.1 ± 1.4	0.0136 ± 0.0031	1.8 ± 0.2

Tableau 8 Paramètre pharmacocinétique k_2 déterminé avec FRTM, SRTM2 et MRTM2 (Barret, Mazere et al. 2008).

FRTM, full reference tissue model ; MRTM, multilinear reference tissue model ; SRTM, simplified reference tissue model.

Moyennes ± écart-type des k_2 calculés chez 6 sujets âgés sains.

3.2.3.6.2.4 %VAR

Avec SRTM2, MRTM2 et la méthode de Logan, on observe des %VAR de BP qui augmentent lorsque les valeurs de BP diminuent et qui varient d'environ 7% pour le thalamus à environ 35% pour le cortex pariétal. Dans le striatum, le %VAR est environ égal à 12% (12,9%, 11,6% et 12,1% pour SRTM2, MRTM2 et Logan, respectivement). Des mesures répétées d'ANOVA n'ont pas montré de différence significative entre ces 3 méthodes ($F_{2,14}=0,11$, $p>0,05$).

Pour R_1 et k_2 , un %VAR similaire a été trouvé à travers toutes les régions cérébrales, avec un %VAR de R_1 moyen = 9,3%±1,5% pour à la fois SRTM2 et MRTM2, et un %VAR de k_2 moyen = 26,4%±1,8% et 24,5%±1,7% pour SRTM2 et MRTM2 respectivement.

Un test t pour échantillons appariés n'a pas montré de différence entre SRTM2 et MRTM2 pour le %VAR de R_1 ($t_7=0,17$, $p>0,05$) et a montré un %VAR de k_2 (+7,4%, $t_7=13,4$, $P<0,05$) plus élevé avec SRTM2 qu'avec MRTM2.

3.2.3.6.2.5 Comparaison avec les résultats de Kuhl (Kuhl, Koeppe et al. 1994)

Une étude de corrélation a été réalisée entre les valeurs de BP calculées avec MRTM2, SRTM2 et Logan et les valeurs de l'index de liaison k_3 déterminées par l'étude de Kuhl et al (Kuhl, Koeppe et al. 1994), dans laquelle un modèle à 2CT avec fonction d'entrée plasmatique avait été utilisé pour obtenir les paramètres pharmacocinétiques. Une très bonne corrélation a été trouvée pour les trois méthodes : $r=0,99$, $P<0,001$. Afin de s'assurer que cette forte corrélation ne soit pas due à l'existence de points trop influents dans le striatum, car éloignés les uns des autres, (Figure 29 A) (valeur d'influence = 0,84 et distance de Cook = 34 (Cook 1979)), les coefficients de corrélation ont été recalculés après exclusion de ces points (Figure 29 B à D). Une fois cette correction effectuée, une forte corrélation s'est avérée persister : $r=0,95$, $P<0,001$; $r=0,95$, $P<0,001$ et $r=0,94$, $P<0,005$, respectivement. Un ordre de grandeur des valeurs de BP estimées dans chaque région avec chacune des méthodes est le suivant : BP striatum > BP thalamus > BP hippocampe > BP vermis > BP cervelet > BP cortex frontal > BP cortex temporal > BP cortex pariétal (cf. Tableau 6). Cet ordre de grandeur est proche de celui trouvé dans l'étude de Kuhl (Kuhl, Koeppe et al. 1994) : BP striatum > BP thalamus > BP hippocampe > BP vermis > BP cortex temporal > BP cervelet > BP cortex pariétal > BP cortex frontal.

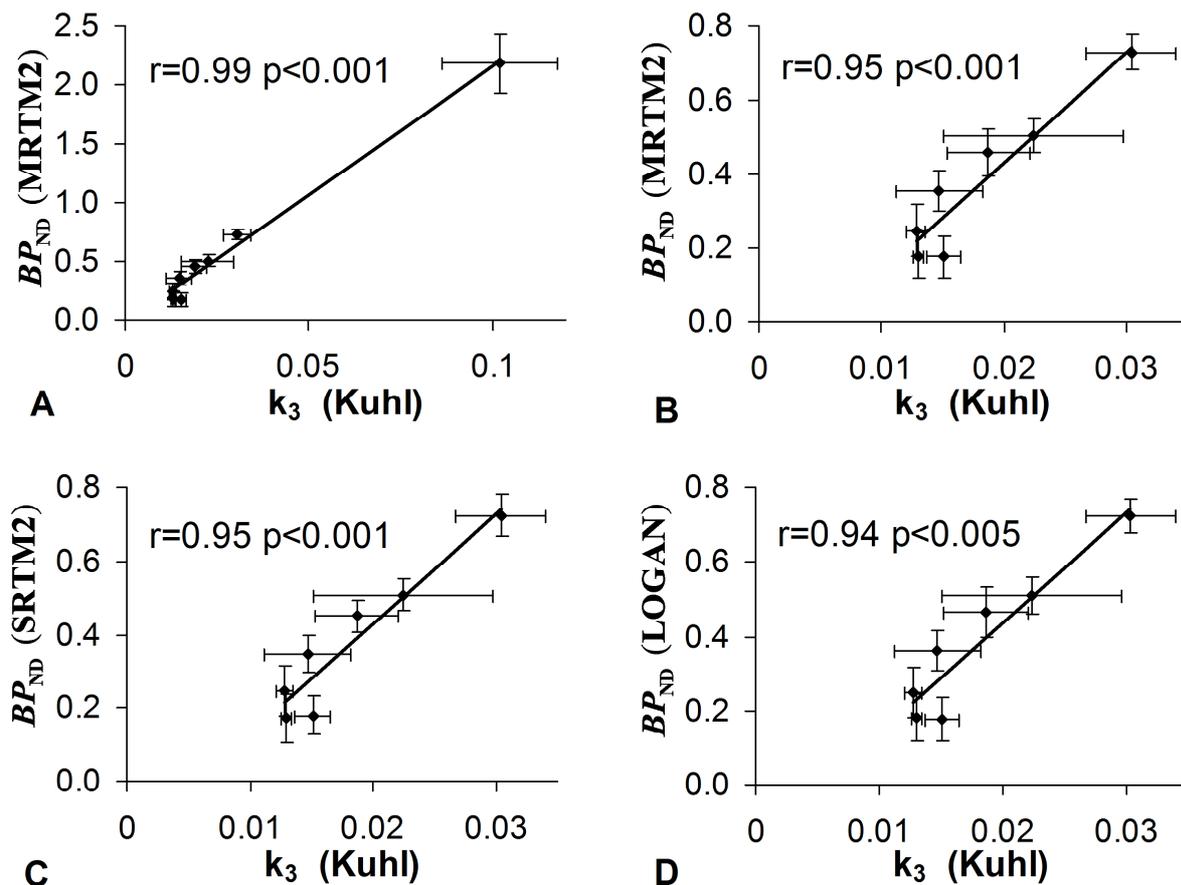


Figure 29 Corrélation entre les valeurs de BP estimées avec MRTM2 (A et B), SRTM2 (C) et Logan (D) et l'index de liaison k_3 déterminé par Kuhl et al (1994) (Barret, Mazere et al. 2008).

Aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre le paramètre R_1 estimé avec SRTM2 et MRTM2 et R_1 déterminé par Kuhl et al (Kuhl, Koeppe et al. 1994) ($r=0,69$, $P>0,05$ et $r=0,70$, $p>0,05$, respectivement) ni entre k_2 déterminé par Kuhl et al (Kuhl, Koeppe et al. 1994) et k_2 calculé avec les modèles SRTM2 et MRTM2.

3.2.3.6.3 Méthode simplifiée à l'équilibre

Comme on peut le voir sur la Figure 27, le temps d'équilibre n'est pas tout à fait atteint dans le striatum 6h après l'injection et le temps d'équilibre n'a donc pas pu être déterminé. Néanmoins, afin d'évaluer la faisabilité d'une méthode de quantification simplifiée, le BP a été calculé dans le striatum à différents temps à partir des courbes ajustées, en utilisant l'équation qui suit.

$$BP = k_3 / k_4 = C_S / C'_{ND} = (C_T - C_{ND}) / C'_{ND} = (C_T / C'_{ND}) - 1$$

Les valeurs de BP calculées ont été les suivantes : $2,23 \pm 0,11$, $2,35 \pm 0,13$ et $2,47 \pm 0,15$ à 5, 5,5 et 6h après l'injection respectivement. Une corrélation significative a été trouvée ($p < 0,05$) entre la méthode à l'équilibre et FRTM, SRTM2, MRTM2 et Logan, augmentant respectivement de 0,6, 0,62, 0,66 et 0,70 à $t=5h$ après l'injection à 0,76, 0,78, 0,82 et 0,84 à $t=6h$ après l'injection, respectivement. La Figure 30 montre les BP de chaque sujet estimés avec les différentes méthodes. La méthode à l'équilibre, appliquée à $t=6h$ après l'injection, donne des résultats de BP systématiquement plus élevés (test t pour des échantillons appariés, $p < 0,05$) dans des proportions de 17%, 12%, 13%, 13% comparativement à FRTM, SRTM2, MRTM2 et Logan respectivement. Cependant, elle permet d'obtenir les %VAR de BP les plus faibles, avec des valeurs de 6,2% comparé à 12,2%, 12,9%, 11,6% et 12,1% pour FRTM, SRTM2, MRTM2 et Logan respectivement.

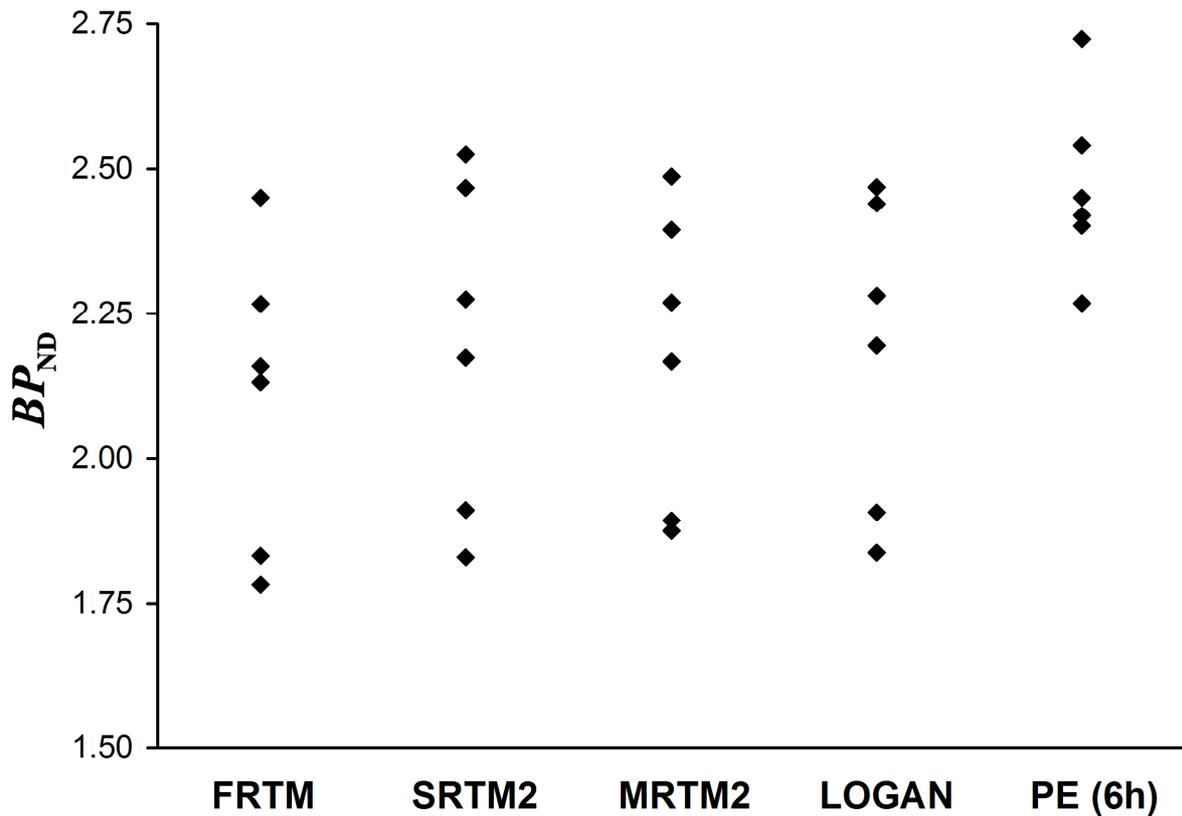


Figure 30 BP calculé dans le striatum avec FRTM, SRTM2, MRTM2, Logan et la méthode à l'équilibre, pour les 6 sujets âgés et sains (Barret, Mazere et al. 2008).

3.2.3.7 DISCUSSION-CONCLUSION

Le [¹²³I]-IBVM a déjà été utilisé dans le passé chez des patients atteints de maladies neurodégénératives (Kuhl, Koeppe et al. 1994) mais sa quantification reposait sur une analyse pharmacocinétique utilisant une fonction d'entrée plasmatique artérielle. Le point le plus important dans l'étude que nous avons réalisée a par conséquent été de montrer qu'il est possible d'avoir recours à des méthodes de quantification non invasives afin d'obtenir des estimations fiables de paramètres de liaison sur le TVACH à partir de CAT du [¹²³I]-IBVM. Le fait que le temps d'équilibre soit obtenu au-delà de 6h après l'injection est un facteur limitant pour une utilisation du BVM en TEP, du fait des périodes physiques courtes caractérisant les radio-isotopes utilisés

dans cette technique d'imagerie. En revanche, l' $[^{123}\text{I}]$ -IBVM semble être un radioligand prometteur pour réaliser en TEMP une quantification fiable et précise du système ACh dans les maladies neurodégénératives.

La distribution cérébrale du $[^{123}\text{I}]$ -IBVM observée dans ce travail — avec une fixation intense dans le striatum, intermédiaire dans le thalamus, l'hippocampe et le cervelet et faible dans les régions corticales — est conforme aux résultats des études précédentes ayant montré que la fixation dans le cerveau humain du $[^{123}\text{I}]$ -IBVM se localise dans des régions connues pour être riches en fibres ACh (McGeer PL 1980; Bird, Stranahan et al. 1983; Araujo, Lapchak et al. 1988; Kuhl, Koeppe et al. 1994). La fixation la plus faible a été retrouvée dans le cortex occipital, qui par conséquent a été choisi comme région de référence afin d'estimer la fixation non spécifique du $[^{123}\text{I}]$ -IBVM.

La méthode FRTM utilisant un modèle à 2CT n'a pas permis d'obtenir de bons ajustements dans toutes les régions explorées et chez tous les sujets. Ce problème de mauvaise convergence avec FRTM, déjà rapporté par le passé (Lammertsma and Hume 1996), conduit à des %COV élevés ou des valeurs de paramètres incompatibles d'un point de vue physiologique. De plus, cette méthode, bien que n'ayant pas permis d'accéder au paramètre k_3 , a permis d'obtenir des estimations précises du BP. En effet, la difficulté d'obtenir au moyen d'un modèle à 2CT des valeurs stables et précises dans toutes les régions pour k_3 et k_4 , malgré une valeur de rapport entre ces deux paramètres relativement stable ($\text{BP} = k_3/k_4$), a été rapportée dans plusieurs études (Koeppe, Holthoff et al. 1991; Hume, Myers et al. 1992; Carson, Channing et al. 1993; Laruelle, Baldwin et al. 1994; Lammertsma and Hume 1996; Gunn, Sargent et al. 1998). Une explication possible repose sur la difficulté de dissocier les compartiments non spécifique et spécifique, du fait d'un équilibre rapide s'effectuant entre ces deux compartiments, comme nous le montre la Figure 27, où les courbes d'ajustement des modèles à 2CT et 1CT sont confondues dans le striatum. L'existence de cet équilibre rapide a conduit Koeppe et al. (1991) et Lammertsma et al. (1996) à proposer une cinétique à 1CT pour les radioligands TEP $[^{11}\text{C}]$ -flumazenil et $[^{11}\text{C}]$ -raclopride respectivement, ce qui semble être la méthode de choix pour l' $[^{123}\text{I}]$ -IBVM. En effet, aucune différence significative n'a été montrée entre les analyses cinétiques des courbes tissulaires du $[^{123}\text{I}]$ -IBVM utilisant un modèle à 1CT et 2CT, comme en attestent les mesures répétées d'ANOVA et les

tests t pour échantillons appariés menés respectivement sur les BP et les AIC. Ceci indique donc que pour quantifier la fixation cérébrale du [^{123}I]-IBVM, un simple modèle à 1CT est plus approprié qu'un modèle plus complexe à 2CT, étant donné les résultats identiques obtenus dans le striatum avec ces deux modèles et compte-tenu du fait que le modèle SRTM2 à 1CT fournit, de manière générale, un %COV significativement plus faible et converge dans toutes les régions cérébrales explorées. De plus, la méthode SRTM2 à 1CT dispose d'une plus grande stabilité lui permettant d'ajuster des données même si elles sont affectées par un bruit de fond élevé. Pour cette raison, cette méthode trouve toute sa place en TEMP (Lammertsma and Hume 1996). D'autre part, les méthodes de Logan et MRTM2, bien que ne faisant aucune hypothèse sur le nombre de compartiments sous-tendant le modèle, montrent un $t^* = 0$, de règle pour les ligands ayant une cinétique à 1CT. Cette observation renforce donc l'idée qu'un modèle à 1CT soit approprié pour quantifier la fixation cérébrale du [^{123}I]-IBVM.

Une bonne corrélation a été trouvée, pour le BP, entre les méthodes SRTM2, MRTM2 et Logan et les résultats trouvés par Kuhl et al. (1994). Néanmoins, aucune corrélation significative n'a pu être retrouvée pour les coefficients R_1 et k_2 . En effet, Kuhl et al. ont calculé des valeurs de V_{ND} dans plusieurs régions et ont montré que ces valeurs variaient entre les régions, ce qui est en contradiction avec l'hypothèse faite dans les modèles avec région de référence — à savoir que $V'_{\text{ND}} = V_{\text{ND}}$ dans toutes les régions explorées — et qui pourrait expliquer l'absence de corrélation pour R_1 et k_2 . Parmi les régions explorées, Kuhl et al. ont trouvé des V_{ND} plus élevés dans le striatum que dans les régions corticales. Selon eux, un V_{ND} plus élevé dans le striatum, où la fixation de l' [^{123}I]-IBVM est la plus importante, pouvait être expliqué par une incapacité de leur modèle cinétique à dissocier complètement le compartiment spécifique de celui à fixation non spécifique. De plus, leurs résultats montrent une forte corrélation ($r=0,73$, $p<0,05$) entre le coefficient de clairance plasmatique k_2 et l'index de fixation aux sites spécifiques k_3 , donc entre V_{ND} et k_3 , ce qui suggère fortement l'incapacité de leur modèle à dissocier le compartiment spécifique de celui à fixation non spécifique. Les résultats quelque peu en contradiction avec ceux de Kuhl et al. (Kuhl, Koeppe et al. 1994), que nous avons observés sur les ordres de grandeur des BP dans les régions à faible fixation, pourraient en partie être expliqués par cet effet. En outre, la perte de précision

d'estimation que nous avons pu observer sur les faibles BP (%COV plus élevés) ainsi qu'une différence quant à la délimitation anatomique des ROI, pourraient également expliquer ces résultats contradictoires.

Puisque le temps d'équilibre n'a pas été complètement atteint, il est contestable de vouloir utiliser la méthode simplifiée à l'équilibre pour calculer un BP. Néanmoins, cette méthode a été appliquée et plusieurs points méritent d'être discutés. *Primo*, une corrélation significative a été trouvée entre cette méthode simplifiée et les autres méthodes d'analyse cinétique, et la force de cette corrélation augmente avec le temps auquel la méthode simplifiée est appliquée. Il pourrait alors être opportun d'étendre les temps d'acquisition au-delà de 6h. *Secundo*, cette méthode donne des valeurs systématiquement plus élevées que les autres méthodes d'analyse et cet effet tend à s'accroître avec le temps d'acquisition (données non montrées). Par conséquent, on peut s'attendre à une surestimation des valeurs de BP avec cette méthode à l'équilibre. En effet, bien que les aires sous les courbes C_{ND} et C'_{ND} soient identiques en raison de l'hypothèse $V_{ND} = V'_{ND}$, les cinétiques des deux courbes sont différentes et le temps auquel elles diffèrent le plus de C_T (c'est à dire le temps où la fixation spécifique est maximum) ainsi que l'amplitude de cette différence ne sont en général pas identiques, ce qui entraîne une surestimation du BP (Carson, Channing et al. 1993). Enfin, il faut préciser que cette méthode simplifiée a toutefois donné les %VAR les plus faibles et qu'en cela, elle pourrait être utile à l'obtention d'un index de fixation utile dans la quantification du $[^{123}I]$ -IBVM. Par conséquent, bien que théoriquement contestable, cette méthode ne doit pas être écartée et mériterait d'être testée sur une plus grande population de volontaires et de patients, si possible à des temps légèrement plus tardifs.

Aucune différence significative n'a été observée, dans quelque région cérébrale que ce soit, entre SRTM2, MRTM2 et Logan quant au calcul du BP. Une différence a été trouvée entre SRTM2 et MRTM2 pour le calcul de R_1 et k_2 mais elle s'est avérée très faible, 0,3% et 1,1% respectivement. Aucune différence n'a été trouvée en ce qui concerne le %VAR de BP entre SRTM2, MRTM2 et Logan, ce qui indique que ces trois méthodes devraient faire preuve d'une sensibilité équivalente dans la détection de variations de BP entre un groupe de patients et un groupe de témoins. Cependant, les %COV de BP, R_1 et k_2 se sont avérés significativement plus faibles avec MRTM2 qu'avec SRTM2, ce qui plaide en faveur d'une meilleure stabilité pour MRTM2. Par conséquent, nous pouvons en déduire que MRTM2 est le modèle de

choix pour quantifier la fixation cérébrale du [^{123}I]-IBVM, étant donné qu'il donne des résultats similaires à SRTM2 en termes de détermination de paramètres de liaison au TVACh, tout en faisant preuve de %COV plus faibles, donc d'une meilleure stabilité. De plus, MRTM2 est plus intéressant que le modèle de Logan en cela qu'il permet d'accéder au calcul de R1, un paramètre permettant de mesurer une perfusion cérébrale relative. En effet, ce paramètre est d'un grand intérêt chez des patients atteints de démence, étant donné que la perfusion temporo-pariétale est plus affectée dans les stades débutant de la MA et qu'il a été postulé dans la DCL qu'une augmentation de la perfusion striatale puisse être un mécanisme compensatoire en réponse à la dénervation DA nigrostriatale (Burn 2006).

Le modèle MRTM2 prend en compte les différences de perfusion entre les ROI et la région de référence, ce qui permet d'estimer avec ce modèle une fixation cérébrale d' [^{123}I]-IBVM indépendamment du débit sanguin. Cependant, il faut noter qu'avec ce modèle, la fixation cérébrale de l' [^{123}I]-IBVM sera affectée par l'atrophie. En effet, en raison d'un effet de volume partiel plus important dans des régions atrophiées, l'atrophie entraîne une sous-estimation de K_1 mais pas de k_2 et l'hypothèse $V_{\text{ND}} = V'_{\text{ND}}$ dans toutes les régions cérébrales n'est alors plus vérifiée. La méthode simplifiée à l'équilibre sera également affectée par l'atrophie mais contrairement à MRTM2, elle sera également affectée par les variations inter-régionales de débit sanguin cérébral puisque le BP calculé avec cette méthode s'est avéré débit-dépendant (Hume, Myers et al. 1992; Ginovart, Wilson et al. 2001). Par conséquent, avec cette méthode de calcul simplifiée à l'équilibre, il faudra également tenir compte des altérations régionales de débits sanguins propres à la pathologie étudiée car dans le cas contraire, les variations de BP mesurées ne reflèteront pas que des changements de fixation sur le TVACh.

En conclusion, nous avons montré dans cette deuxième étape que la méthode d'analyse utilisant le modèle MRTM2 est la méthode de choix pour mesurer *in vivo* la fixation cérébrale du [^{123}I]-IBVM, en s'affranchissant de la nécessité de réaliser des prélèvements artériels. Pour cette raison, en vue d'étudier l'interaction ACh-DA dans les maladies neurodégénératives caractérisées par une altération de ces deux systèmes de neurotransmission, nous avons choisi d'utiliser cette méthode d'analyse pour pouvoir quantifier l'atteinte des systèmes ACh dans ces pathologies.

Cependant, nous avons vu que la fixation cérébrale de l' [^{123}I]-IBVM quantifiée avec cette méthode est potentiellement affectée par le phénomène d'atrophie, dont la localisation cérébrale, visible en IRM, va être spécifique au type de maladies neurodégénératives étudiées. Il est par conséquent primordial de pouvoir corriger de l'atrophie les images TEMP avant de les quantifier au moyen de la méthode MRTM2.

D'autre part, nous avons vu l'importance du rôle joué par le recalage des images TEMP sur l'IRM standard du MNI. Ce recalage se fait en plusieurs étapes, dont une qui consiste à recalculer l'IRM du sujet sur l'atlas du MNI. En cas d'atrophie sévère, ce recalage sera d'autant plus difficile à réaliser et son manque de précision pourra conduire à une quantification cérébrale de la fixation en [^{123}I]-IBVM erronée dans certaines régions.

L'étape suivante de ce travail de thèse va donc consister à comparer deux méthodes de recalage appliquées sur deux populations différentes : un groupe de sujets âgés et un groupe de patients atteints d'AMS et présentant une atrophie cérébrale objectivée en IRM. Au cours de cette étape, une correction d'atrophie sera appliquée sur les images TEMP, et nous vérifierons sur les deux populations si les résultats de la quantification cérébrale du [^{123}I]-IBVM diffèrent selon la méthode de recalage employée.

3.2.4 ETUDE DE L'IMPACT D'UNE METHODE DE RECALAGE AFFINE ET ELASTIQUE SUR LA QUANTIFICATION DE LA FIXATION CEREBRALE DU [^{123}I]-IBVM

La variabilité interindividuelle de l'anatomie cérébrale, en particulier celle rencontrée au cours du vieillissement normal ou dans les maladies neurodégénératives, est un obstacle majeur dans l'analyse des images fonctionnelles en MN, surtout lorsque cette analyse nécessite le choix d'un atlas afin de pouvoir mener une quantification multi-régionale sur un grand nombre d'individus (Toga and Thompson 2001; Brett, Johnsrude et al. 2002). Le choix de l'atlas dans une étude de groupe est crucial car il est susceptible d'affecter la localisation des régions fonctionnelles et, par conséquent, la statistique de fixation régionale du radioligand après modélisation pharmacocinétique (Gispert, Pascau et al. 2003). Bien que l'image anatomique de l'un des sujets du groupe puisse être choisie comme atlas de référence, l'image

moyenne résultant d'un groupe de sujets semble être la méthode de choix (Guimond, Meunier et al. 2000). En effet, à ce jour, la segmentation entièrement automatisée des régions anatomiques du cerveau humain reste difficile à mettre en oeuvre et la définition des structures anatomiques sur un atlas au moyen d'un algorithme de segmentation manuelle ou semi-automatisée présente les inconvénients d'une variabilité intra- ou inter-opérateur. Afin de pallier ces limites, il est possible d'utiliser l'atlas du MNI, obtenu à partir d'images IRM T1 réalisées sur un groupe de 305 volontaires sains jeunes (âge=23,4±4,1 ans) (Mazziotta, Toga et al. 1995; Mazziotta, Toga et al. 2001), à condition que les participants de l'étude puissent bénéficier, en plus de l'examen de MN, d'une imagerie par résonance magnétique. Après recalage de l'IRM de chaque sujet sur l'IRM du MNI, les ROI prédéfinies de l'atlas du MNI peuvent alors être appliquées sur les images dynamiques TEMP de chaque sujet, permettant ainsi d'obtenir des CAT et de réaliser des mesures quantitatives de la fixation du radioligand dans chacune de ces régions.

L'étape précédente de ce travail de thèse nous a permis de valider chez des sujets âgés une méthode de quantification des neurones ACh dans différentes régions cérébrales, basée sur le calcul d'un paramètre de liaison du [¹²³I]-IBVM sur le TVACh, le BP, au moyen d'une méthode d'analyse cinétique. Dans cette étude fonctionnelle de MN, les CAT ont été obtenues après (i) recalage de l'IRM de chaque sujet sur l'atlas du MNI, selon une transformation affine à 12 degrés de liberté suivie d'une déformation non linéaire locale (ii) puis recalage de l'image TEMP 4D de chaque sujet sur l'atlas du MNI selon la transformation ainsi déterminée (Barret, Mazere et al. 2008). Or, le recalage d'un IRM de patient atteint de maladie neurodegenerative sur l'IRM standard d'un sujet jeune tel que celui du MNI peut être délicat à réaliser en raison d'une éventuelle atrophie cérébrale globale ou localisée observée à la fois sur l'IRM et l'image TEMP du patient. Il en va de même chez des sujets âgés, dont la différence d'âge avec un sujet jeune peut également induire des différences morphologiques et rendre le recalage difficile au niveau des 3 compartiments cérébraux : substance grise, blanche et liquide céphalorachidien. D'autre part, *in vivo*, une diminution de la fonction ACh a été montrée en TEP, notamment au niveau cortical, dans des maladies neurodégénératives telles que la MA (Herholz, Weisenbach et al. 2004) et l'AMS (Gilman, Koeppe et al. 2010). Or, nous avons vu dans le chapitre 3.2.3 que, chez des sujets âgés, le signal mesuré en TEMP au moyen du [¹²³I]-IBVM dans les régions corticales — qui reçoivent des

projections neuronales diffuses en provenance du NbM (Mesulam, Mufson et al. 1983; Wevers 2010) — est très faible (Barret, Mazere et al. 2008) et par conséquent, d'autant plus difficile à quantifier avec précision si le recalage est incorrect. Ce résultat renforce l'importance jouée par le choix de la méthode de recalage à utiliser dans ce travail de thèse, dont la finalité, rappelons-le, consiste à mettre au point une méthode d'étude des interactions ACh-DA dans les régions corticales et sous-corticales de patients atteints de maladies neurodégénératives.

Dans le travail suivant, nous avons (1) comparé, chez un groupe de sujets âgés et chez un groupe de patients atteints d'AMS, deux méthodes de recalage basées respectivement sur un algorithme de transformation affine et élastique et (2) évalué l'impact de ces méthodes sur la quantification de la fixation cérébrale du [^{123}I]-IBVM. Dans cette étude, nous avons également mis au point une méthode permettant de corriger de l'atrophie les images 4D TEMP avant leur quantification par modélisation pharmacocinétique.

3.2.4.1 CARACTERISTIQUES DES SUJETS

Cette étude a porté sur 19 participants ayant tous donné leur consentement écrit pour participer à l'étude : un groupe de 10 sujets âgés volontaires sains (moyenne d'âge = $66,50 \pm 3,92$ ans ; 3 hommes, 7 femmes) exempts de tout trouble neuropsychiatrique et un groupe de 9 patients atteints d'AMS (moyenne d'âge = $63 \pm 5,24$ ans ; 8 hommes, 1 femme). Ces derniers ont été recrutés au niveau du Centre Français de Référence pour l'AMS (service de Neurologie, Hôpital du Haut-Lévêque, PESSAC). Le diagnostic d'AMS a été posé par un neurologue (W. Meissner, service de Neurologie, Hôpital du Haut-Lévêque, Pessac), conformément aux critères de consensus (Gilman, Low et al. 1999). Cette étude a été conduite après avoir reçu l'approbation du Comité de Protection des Personnes du CHU de Bordeaux et obtenu de la part de l'AFSSAPS l'autorisation d'utiliser le médicament radiopharmaceutique expérimental [^{123}I]-IBVM à des fins de recherche clinique.

3.2.4.2 PROTOCOLE D'IMAGERIE

3.2.4.2.1 IRM

Chaque sujet a bénéficié d'un IRM 3DT1 haute resolution, utilisé ultérieurement pour le recalage des données d'imagerie TEMP et pour appliquer sur ces images une correction d'atrophie. Toutes les données d'IRM ont été acquises sur une machine 1,5T Gyroscan ACS NT Power track 6000 (Philips Medical System, Best, Pays-bas) utilisant les paramètres suivants : séquence 3DT1 TFE, TR/TE=7,1/3,5 ms, angle de bascule =8, matrice=256x256x228, taille de voxel=1mm³.

3.2.4.2.2 Imagerie TEMP

L'imagerie TEMP a été réalisée sur une caméra TEMP couplée à un tomodensitomètre (TDM) SYMBIA T2 (Siemens, Erlanger, Allemagne), équipée de collimateurs à haute resolution pour les basse énergies. Afin de réduire la captation radio-iodée par la glande thyroïde, il a été administré à chaque participant 400mg de perchlorate de potassium *per os* 30 min avant et 24H après l'injection du [¹²³I]-IBVM, par ailleurs préparé et contrôlé conformément aux procédures décrites dans le chapitre 3.2.2.2. Après avoir injecté à l'ensemble des participants une activité moyenne en [¹²³I]-IBVM de 252,87±35,22 MBq, une acquisition dynamique comprenant 13 séries d'images (64 projections à 360° sur une matrice de 64x64) a été réalisée à 5 temps différents sur une période de 8h : 5x6mn à t=0h p.i., 2x15mn à t=1h p.i., 2x15 mn à t=2,5h p.i., 2x15 mn à t=4,5h p.i. et 2x15mn à t=7h p.i.. Les projections ont été filtrées avec un filtre Butterworth (order 5 ; seuil de fréquence =0,25 cycles/pixel) avant reconstruction par rétroprojection filtrée au moyen d'un filtre rampe (matrice de 64x64 et taille de voxels de 6,8x6,8x6,8 mm³). Une correction d'atténuation a été réalisée en utilisant l'image scanner acquise grâce au TDM. Toutes les images reconstruites ont été transférées dans un logiciel développé dans notre laboratoire, permettant de réaligner chaque série d'images et de les corriger de la décroissance radioactive et du temps de durée d'acquisition. Toutes les series d'images ont été réalignées ensemble ainsi qu'avec le scanner acquis à t=0h de façon rigide, afin de permettre un positionnement identique et constant du cerveau de chaque sujet tout au long de l'acquisition des images. De cette façon, une image 4D TEMP de la fixation cérébrale du [¹²³I]-IBVM a pu être obtenue pour chaque sujet.

3.2.4.2.3 Correction d'atrophie des images 4D TEMP

Afin de tenir compte de l'atrophie sur les images 4D TEMP recalées sur l'atlas du MNI et pouvoir retirer de ces images tout signal présent dans les régions du liquide céphalo-rachidien et du crâne, nous avons suivi la méthode 2S (*Two Segments*) de Giovacchini (Giovacchini, Lerner et al. 2004). Cette méthode consiste, pour un sujet donné, à appliquer voxel à voxel sur l'image 4D TEMP un masque binaire, composé seulement de tissus cérébral — donc matière grise et blanche — ou de liquide céphalo-rachidien, préalablement obtenu par segmentation de l'IRM de ce même sujet, permettant ainsi d'exclure de l'image TEMP tout voxel présent en dehors de la matière grise et blanche, donc tout signal présent dans les régions du liquide céphalo-rachidien et du crâne. La segmentation de l'IRM a été réalisée en utilisant le logiciel SPM5 et le masque qui en résulte (tissus cérébral d'une part et liquide céphalo-rachidien d'autre part), une fois appliqué sur les images cérébrales fonctionnelles acquises en MN, permet une correction d'atrophie suffisante chez des patients atteints de maladies neurodégénératives (Meltzer, Kinahan et al. 1999).

3.2.4.3 RECALAGE DES IMAGES SUR L'ATLAS DU MNI

3.2.4.3.1 Comparaison de deux algorithmes de recalage basés sur un modèle affine et élastique

Dans ce travail, le recalage des images basé sur une transformation affine a été réalisé grâce à l'outil "Fusion" du logiciel PMOD® (<http://www.pmod.com>), permettant un recalage caractérisé par 12 degrés de liberté : 3 translations, 3 rotations, 3 dilatations et 3 cisaillements. Grâce à une approche multi-résolution menée conjointement à une méthode d'optimisation locale (Studholme, Hill et al. 1996), le recalage affine a pour but de minimiser l'information mutuelle normalisée. Une interpolation tri-linéaire a été utilisée pour obtenir l'image transformée.

Le logiciel FSL® (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>) a été utilisé pour réaliser le recalage des images basé sur une transformation élastique, qui repose sur l'utilisation de fonctions B-spline. Le recalage élastique a été amorcé par une première étape de recalage affine. Une interpolation B-spline a permis d'obtenir une fonction continue des valeurs discrètes des images, permettant ainsi de tenir compte de toutes les déformations locales. L'espace entre les noeuds de contrôle a été fixé à

10mm dans les 3 dimensions. Le recalage peut être formulé comme étant une procédure d'optimisation qui minimise la somme des moindres carrés afin de trouver les meilleurs paramètres de transformation. Cette optimisation utilise une modification de la méthode de Newton-Gauss, proposée par Levenberg-Marquardt.

3.2.4.3.2 Recalage des données TEMP sur l'IRM standard du MNI

Les images anatomiques de chaque sujet, TDM et IRM, acquises pendant le protocole d'imagerie, ont été utilisées pour recalibrer les images dynamiques TEMP sur l'IRM standard du MNI et les ROI qui lui sont associées. Le protocole d'acquisition et de traitement des images est détaillé sur la Figure 31 et peut se décomposer principalement en trois étapes :

- 1) Les images TDM et IRM ont été recalées l'une sur l'autre en utilisant une transformation rigide (3 translations et 3 rotations), suffisante pour deux images provenant d'un même sujet. Les paramètres de cette transformation rigide ont ensuite été appliqués aux images TEMP pour permettre leur recalage sur l'IRM du sujet.
- 2) Les images IRM de chaque sujet ont été segmentées afin de pouvoir en extraire le crâne et le liquide céphalo-rachidien et ne préserver que les voxels correspondant à la matière grise et blanche. Ce procédé a été nécessaire afin d'obtenir une image présentant une information anatomique identique à celle du MNI, qui est dépourvue du crâne et du liquide céphalo-rachidien.
- 3) Finalement, l'IRM sans crâne de chaque sujet a été recalé sur l'IRM pondéré en T1 du MNI, en utilisant à la fois les méthodes de recalage affine (logiciel PMOD) et élastique (logiciel FSL). La transformation résultante a été appliquée à l'image 4D TEMP de chaque sujet préalablement recalée sur l'IRM. Cette image dynamique TEMP, ainsi recalée sur le MNI, a ensuite été corrigée de l'atrophie selon la méthode précédemment décrite.

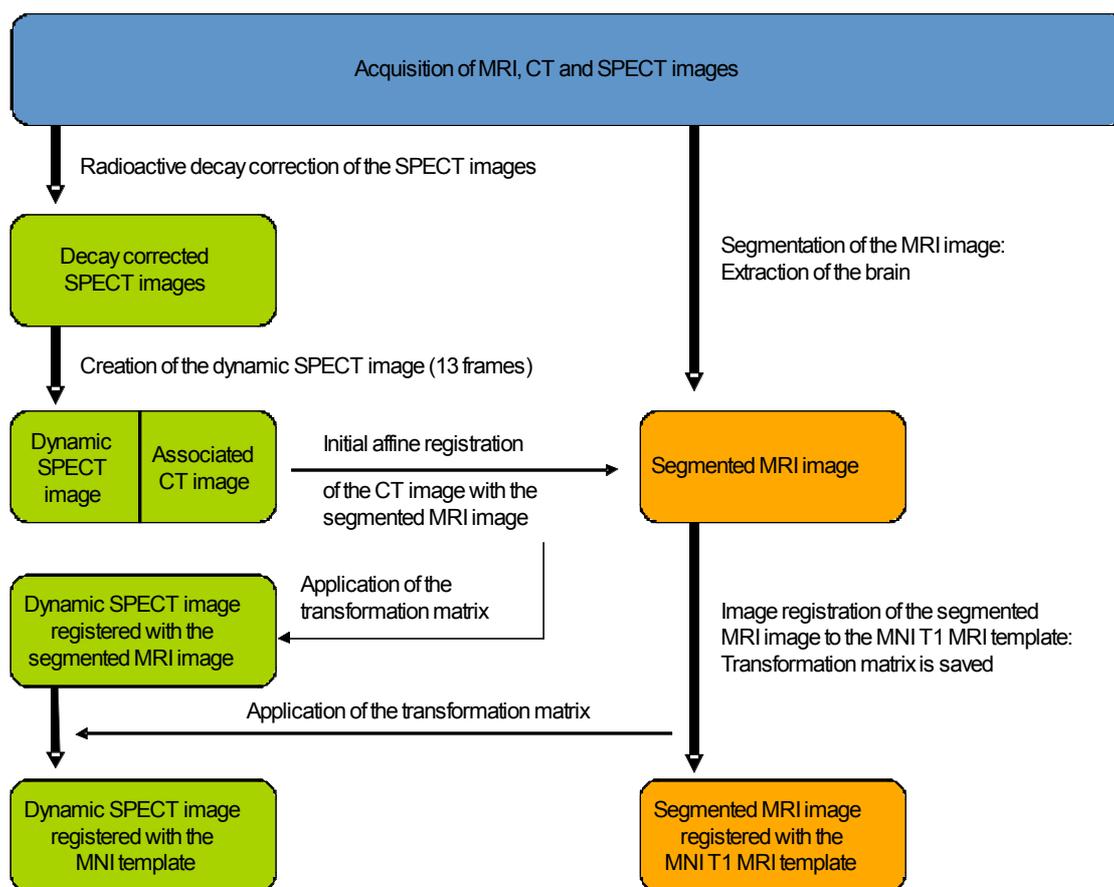


Figure 31 Représentation schématique du protocole de recalage des images IRM et TEMP/TDM [¹²³I]-IBVM.

3.2.4.3.3 Evaluation de la performance du recalage

Afin de vérifier quantitativement les performances du recalage, le ratio de corrélation a été choisi pour mesurer voxel à voxel, pour chacune des méthodes de recalage, la similarité entre l'IRM du MNI et l'IRM du sujet. Ce rapport de corrélation s'exprime de la façon suivante :

$$\eta(Y|X) = 1 - \frac{\text{var}[Y - E(Y|X)]}{\text{var}[Y]}$$

Équation 5 Ratio de corrélation mesurant la dépendance fonctionnelle existant entre 2 images X et Y.

où *var* représente la variance et *E* correspond à l'espérance mathématique. Le ratio de corrélation, η , mesure la dépendance fonctionnelle existant entre les deux images

comparées X et Y. Ici, l'image X correspond à l'IRM du MNI et l'image Y correspond à l'IRM du sujet.

De plus, afin de vérifier la capacité des deux méthodes à tenir compte localement de l'atrophie des sujets, nous avons effectué une vérification régionale, en comparant les volumes des ROI calculés avec chaque méthode de recalage. En effet, lors de l'étape d'obtention des courbes d'activités tissulaires, les ROI associées au MNI sont appliquées sur l'image 4D TEMP, préalablement recalée sur le MNI et corrigée de l'atrophie. Lors de cette opération, les voxels dans lesquels l'activité est nulle sont retirés, ce qui permet de recalculer le volume de chaque ROI, ainsi corrigé de l'atrophie. En considérant qu'un meilleur recalage :

- 1) permet un meilleur positionnement de l'image 4D TEMP sur le MNI, donc
- 2) réduit le nombre de voxels correspondant à du signal dans le LCR, donc
- 3) augmente le volumes des ROI,

nous avons recherché au moyen d'un test statistique quelle méthode de recalage fournit les volumes les plus importants.

3.2.4.4 MODELISATION PHARMACOCINETIQUE

Pour chaque sujet, l'image dynamique TEMP corrigée de l'atrophie et recalée sur le MNI a été transférée dans le logiciel PMOD® afin d'en extraire des CAT.

3.2.4.4.1 *Calcul des courbes d'activités tissulaires*

Il existe dans l'espace du MNI un atlas résultant d'une segmentation et labellisation de cet IRM standard selon la méthode AAL (Tzourio-Mazoyer, Landeau et al. 2002), qui contient des ROI pré-segmentées et labellisées, ayant donc des volumes standardisés (cf. 3.2.3.4). Nous avons rassemblé quelques-unes de ces ROI standardisées, afin de nous constituer un atlas plus sélectif, constitué dans chaque hémisphère cérébral des régions suivantes : striatum, cortex occipital, cortex frontal, cortex pariétal, cortex temporal, cortex antérieur, médian et postérieur, thalamus et cervelet (cf. Figure 32).

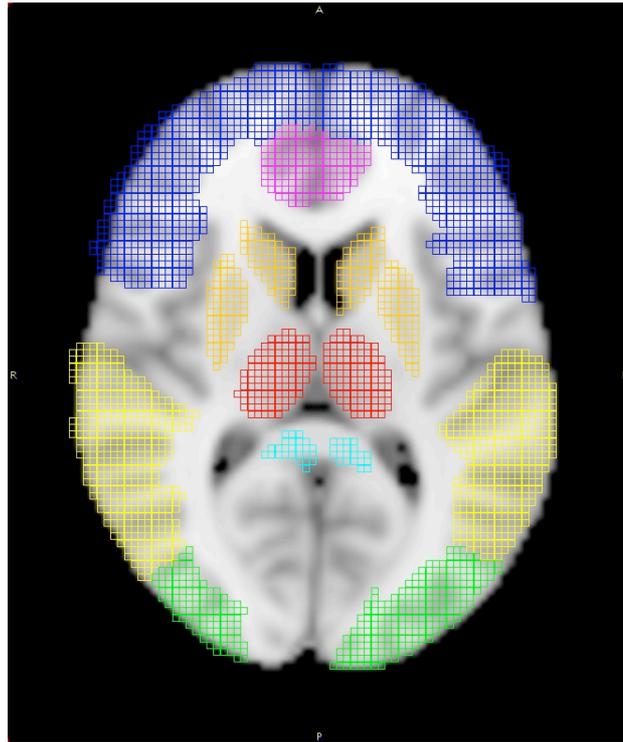


Figure 32 Exemple d'une coupe transversale extraite de l'IRM T1 du MNI, alignée avec quelques-unes des ROI constitutives de notre atlas (bleu = cortex frontal, orange = striatum, jaune = cortex temporal, vert = cortex occipital, rouge = thalamus, rose = cortex cingulaire antérieur, bleu turquoise = cortex cingulaire postérieur).

Le logiciel PMOD (outil "PXMOD") a été utilisé pour appliquer notre atlas sur chacune des séries d'images corrigées de l'atrophie et préalablement recalées dans le MNI. Une fois cette opération effectuée, et après avoir rejeté dans chaque image les voxels ayant une activité nulle, l'outil PXMOD permet de calculer les concentrations moyennes dans chaque ROI, qui après correction de la décroissance radioactive et représentation temporelle, deviennent des CAT. Précisons que pour chaque sujet, le rejet des voxels ayant un signal nul dans les régions contenant du liquide céphalorachidien permet de calculer un nouveau volume corrigé de l'atrophie pour chacune des régions cérébrales explorées.

3.2.4.4.2 Quantification de la fixation cérébrale du [¹²³I]-IBVM par modélisation pharmacocinétique

Dans le chapitre 3.2.3, nous avons montré que pour quantifier la fixation cérébrale du [¹²³I]-IBVM, la méthode d'analyse multilinéaire MRTM2 (Multilinear Reference Tissue Model 2) permet d'obtenir la meilleure corrélation entre nos résultats, obtenus de façon non invasive après avoir choisi le cortex occipital comme région de référence (Barret, Mazere et al. 2008), et les résultats obtenus de manière invasive à partir d'une fonction d'entrée plasmatique (Kuhl, Koeppe et al. 1994). Par conséquent, MRTM2 est la méthode de choix pour quantifier la fixation cérébrale du [¹²³I]-IBVM par modélisation pharmacocinétique. Avec le modèle MRTM2, une approche en 2 étapes est de mise : 1) calcul de la constante de transfert k'_2 en se plaçant dans une région à BP élevé (striatum) puis 2) ajustement de toutes les courbes d'activités tissulaires par multi-régression linéaire pour le calcul de R_1 et k_{2a} , après avoir fixé k'_2 avec la valeur trouvée en 1), ce qui conduit finalement au calcul dans chaque ROI du BP ainsi que du coefficient de détermination R^2 , un paramètre renseignant sur la qualité de l'ajustement pharmacocinétique.

3.2.4.5 ANALYSE STATISTIQUE

Toutes les données, exprimées sous la forme de moyenne \pm écart-type, ont été comparées au moyen d'un test-t de Student pour échantillons appariés. Des corrélations ont été recherchées entre les valeurs de R^2 calculées à partir des images dynamiques TEMP recalées sur le MNI selon la méthode affine et élastique au moyen d'un test de corrélation de Pearson. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel STATISTICA, version 9 de Statsoft® (<http://www.statsoft.com>). Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

3.2.4.6 RESULTATS

3.2.4.6.1 *Evaluation des performances de recalage*

La Figure 33 montre une comparaison représentative entre l'IRM T1 du MNI et l'IRM de l'un des sujets âgés et souligne la différence morphologique existant entre les deux images.

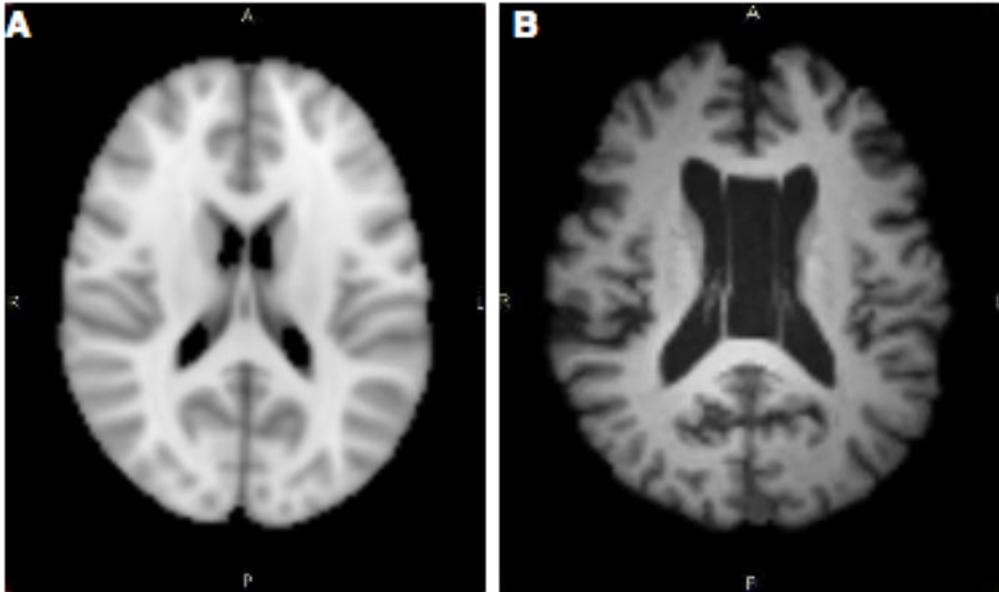


Figure 33 Exemple représentatif de la différence morphologique existant entre l'IRM T1 du MNI (A) et l'IRM d'un sujet âgé (B). Il est important de remarquer la différence morphologique observée entre les deux images au niveau des ventricules cérébraux, principalement due à la différence d'âge entre les sujets dont résulte l'IRM du MNI et les sujets âgés explorés dans cette étude.

Evaluation quantitative du recalage de l'IRM sur le MNI

Le Tableau 9 montre les mesures de similarités mesurées voxel à voxel grâce au calcul du ratio de corrélation entre les images IRM du MNI et IRM du sujet, recalées l'une sur l'autre avec les méthodes affine et élastique.

Pour les sujets âgés, le ratio de corrélation moyen a augmenté de $0,65 \pm 0,02$ en recalage affine à $0,91 \pm 0,01$ en recalage élastique ($p < 0,0001$). Pour les patients AMS, le ratio de corrélation moyen a augmenté de $0,58 \pm 0,02$ en recalage affine à $0,84 \pm 0,08$ en recalage élastique ($p < 0,0001$). Une comparaison statistique effectuée entre les deux groupes de sujets montre une différence significative avec les deux

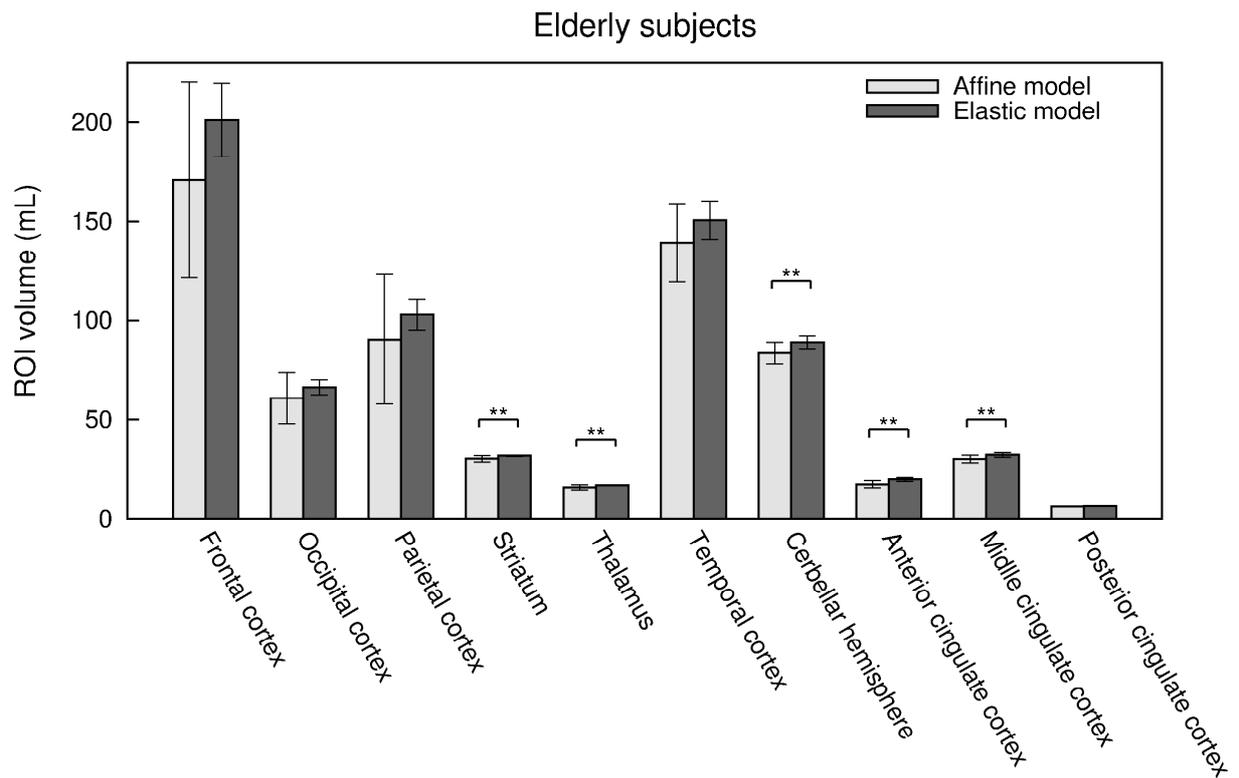
méthodes de recalage, avec une valeur de p plus basse en affine ($p=0,0003$) qu'en élastique ($p=0,0014$).

La Figure 34 montre les volumes des ROI obtenus lors de l'étape de calcul des CAT, après avoir rejeté les voxels dans lesquels l'activité est nulle. Pour les deux groupes de sujets, le volume des régions cérébrales explorées augmente lorsque l'on passe de la méthode de recalage affine à la méthode élastique ($p<0,03$ dans 9 sur 10 ROI chez les patients AMS, ainsi que dans le striatum, le thalamus, le cervelet et les cortex cingulaires antérieurs et médians chez les sujets âgés), reflétant un meilleur positionnement de l'IRM de chaque sujet sur l'IRM du MNI avec la méthode de recalage élastique.

Ratio de corrélation	Modèle affine	Modèle élastique	
Sujets âgés	1	0,645	0,889
	2	0,659	0,910
	3	0,612	0,899
	4	0,653	0,904
	5	0,641	0,906
	6	0,622	0,906
	7	0,642	0,946
	8	0,667	0,908
	9	0,689	0,921
	10	0,657	0,914
	Moyenne \pm écart-type	0,65 \pm 0,02	0,91 \pm 0,01
Patients AMS	1	0,552	0,826
	2	0,614	0,907
	3	0,599	0,874
	4	0,598	0,874
	5	0,561	0,849
	6	0,571	0,877
	7	0,576	0,648
	8	0,590	0,896
	9	0,591	0,846
	Moyenne \pm écart-type	0,58 \pm 0,02	0,84 \pm 0,08

Tableau 9 Valeurs de similarités (ratios de corrélation) calculées dans les deux groupes entre l'IRM T1 du MNI et l'IRM de chaque sujet pour les méthodes de recalage affine et élastique.

A



B

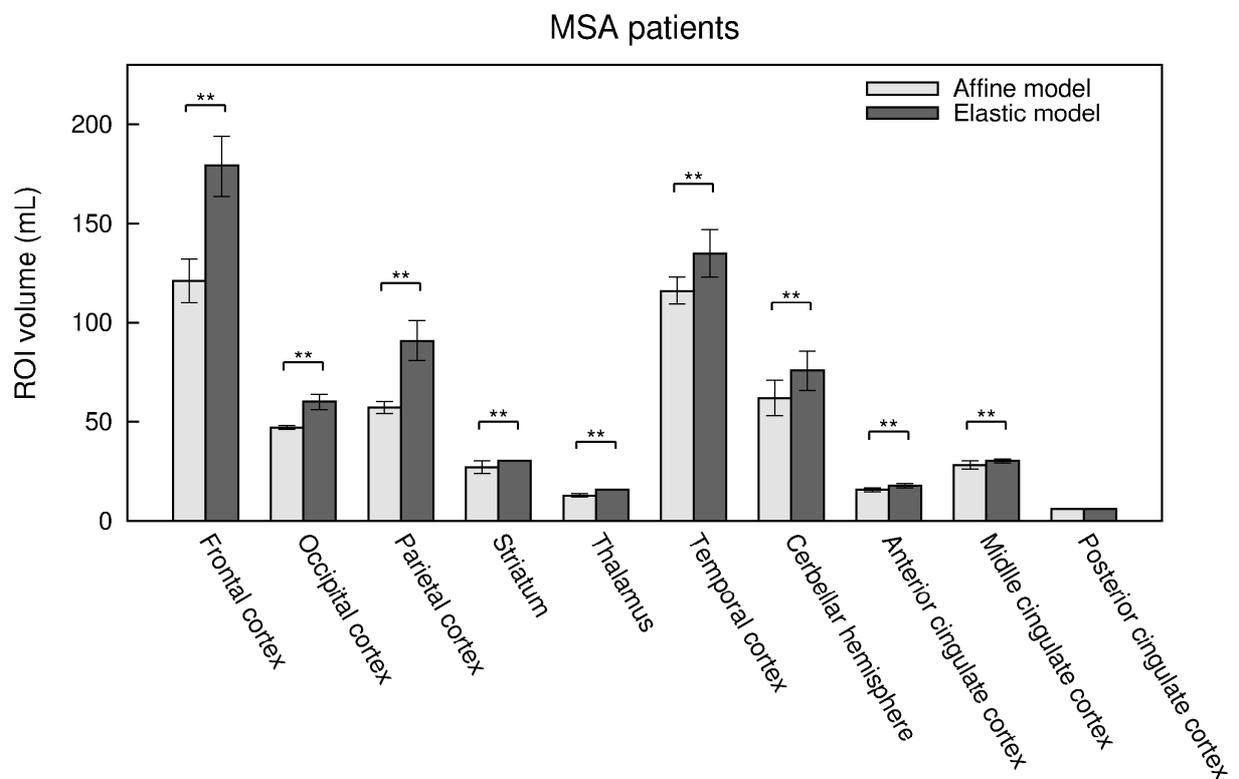


Figure 34 Comparaison des volumes corrigés de l'atrophie pour chaque ROI (moyenne \pm écart-type) calculés en utilisant à la fois le recalage affine et élastique pour (A) le groupe des sujets âgés (elderly subjects) et (B) le groupe des patients AMS (MSA patients).

3.2.4.6.2 Quantification de la fixation cérébrale du [¹²³I]-IBVM par modélisation pharmacocinétique

La Figure 35 montre l'impact que peut avoir l'utilisation d'une méthode affine ou élastique sur le recalage de l'IRM d'un sujet âgé sur l'IRM du MNI, et donc sur le positionnement des ROI associées au MNI sur l'image dynamique TEMP recalée et corrigée de l'atrophie. Pour le premier sujet âgé (1^{ère} rangée en haut de la figure, sujet n°9 dans le Tableau 9), la taille du cerveau est plus petite que celle de l'IRM du MNI. Par conséquent, pour les régions pariétales, frontales, occipitales et temporales, la fixation du radioligand sur les images TEMP obtenues avec le modèle affine n'est présente que dans la moitié du volume de la région, tandis que le recalage élastique permet de compenser cette différence morphologique entre le cerveau du MNI et celui du sujet âgé. De la même façon, pour le second sujet âgé, qui présente une atrophie cérébrale (2^{ème} rangée sur la figure, sujet n°8 dans le Tableau 9), le modèle élastique tient compte de la différence de taille des ventricules cérébraux existant entre ce sujet âgé et un sujet jeune type MNI.

Les courbes d'activités tissulaires obtenues en utilisant à la fois un recalage affine et élastique ont été ajustées en utilisant le modèle cinétique MRTM2, fournissant ainsi une valeur de BP calculée dans chaque ROI ainsi que le coefficient de détermination R². Une forte corrélation a été trouvée entre les valeurs de R² obtenues avec le recalage élastique et celles obtenues avec le recalage affine, quel que soit le groupe étudié ($R = 0,93$, $p < 0,00001$ pour les sujets âgés, Figure 36 A, et $R = 0,91$, $p < 0,00001$ pour les patients AMS, Figure 36 B), ce qui signifie qu'aucune différence en termes de qualité d'ajustement pharmacocinétique n'a été trouvée quel que soit le modèle utilisé pour recalcr les images TEMP sur l'IRM du MNI.

Le Tableau 10 montre les valeurs moyennes de BP calculées pour les deux groupes de sujets (sujets âgés et patients AMS). Pour le groupe de sujets âgés, les valeurs moyennes de BP sont très proches dans toutes les ROI pour les 2 méthodes de recalage. A l'opposé, pour les patients AMS, les valeurs de BP obtenues soit avec la méthode de recalage affine, soit avec l'élastique, diffèrent significativement dans quelques ROI. En effet, une diminution significative dans le cortex pariétal (de $0,13 \pm 0,05$ à $0,09 \pm 0,04$, $p < 0,02$) et des augmentations significatives dans les cortex cingulaires antérieur (de $0,18 \pm 0,07$ à $0,22 \pm 0,06$, $p < 0,05$) et médian (de $0,16 \pm 0,05$ à $0,20 \pm 0,07$, $p < 0,05$) ont été observées respectivement entre la méthode affine et

élastique. Une différence encore plus significative a été observée dans le cortex temporal où le BP a augmenté de $0,12 \pm 0,04$ (méthode affine) à $0,14 \pm 0,04$ (méthode élastique) ($p < 0,005$).

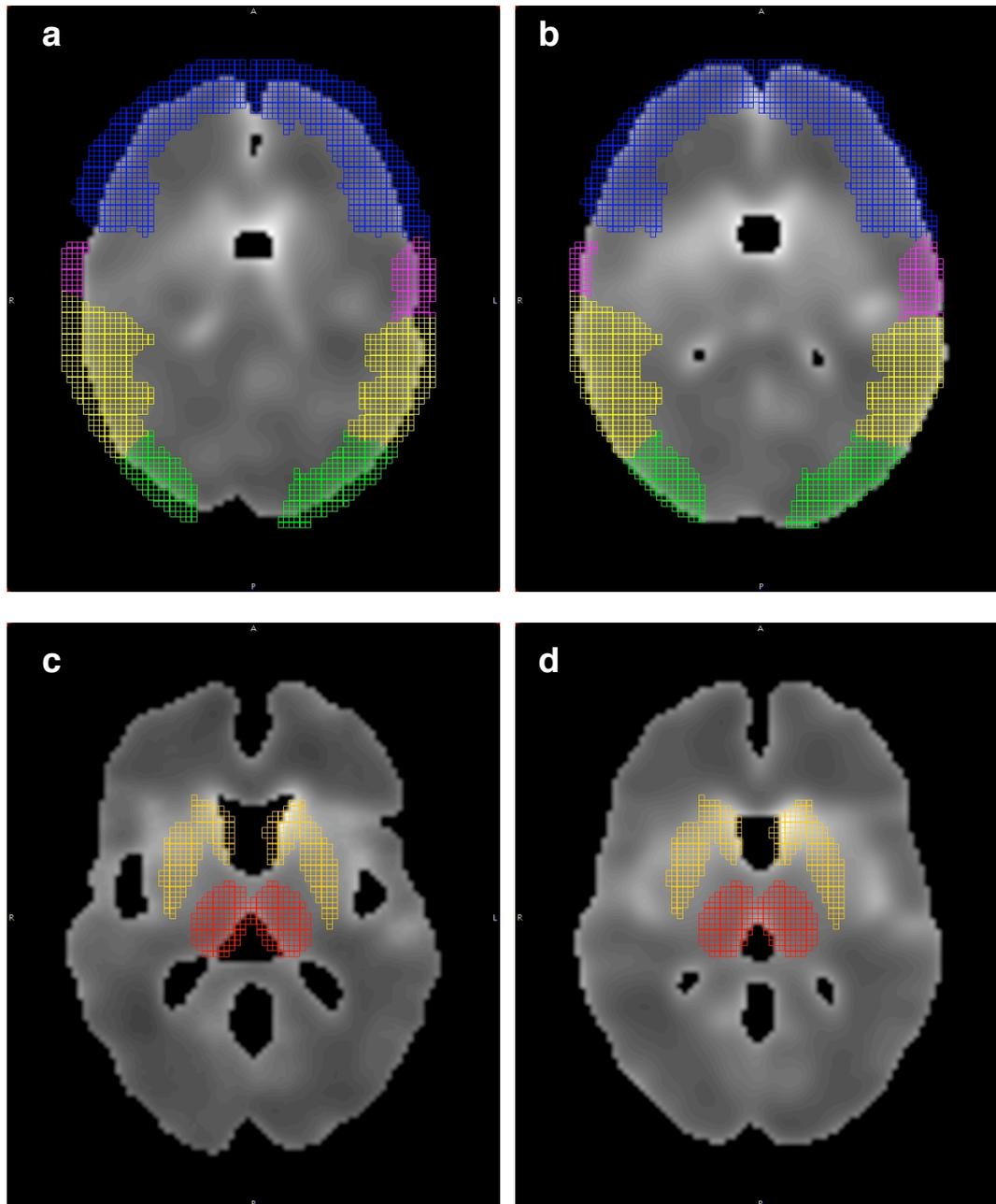
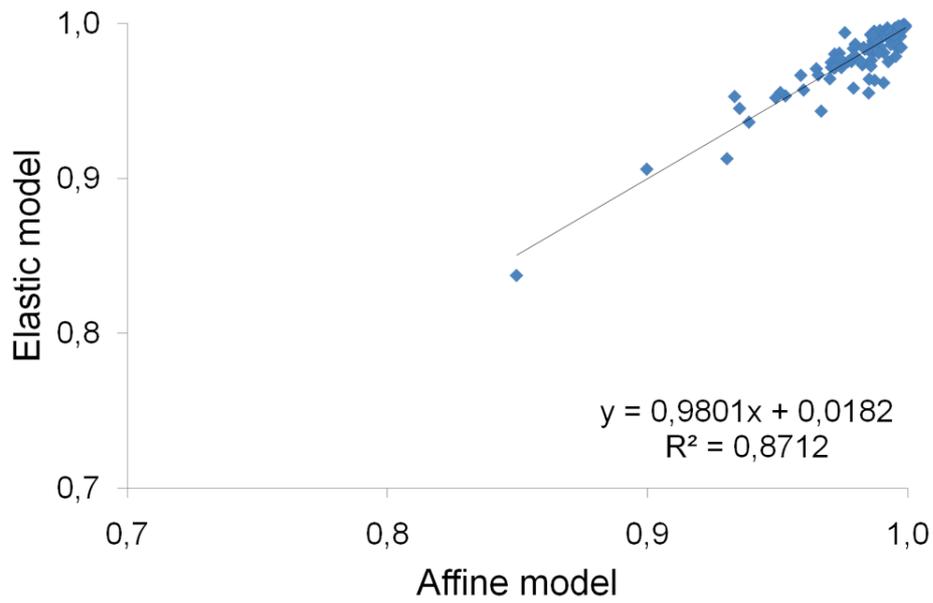


Figure 35 Exemple d'images dynamiques corrigées de l'atrophie et recalées sur l'IRM du MNI pour deux sujets âgés (un sujet par rangée), selon les méthodes affine à gauche et élastique à droite. Les ROI du MNI ont été appliquées sur ces images afin de souligner la différence de recalage existant au niveau des régions temporales, occipitales, frontales et pariétales pour le premier sujet âgé (images a et b), ainsi qu'au niveau du striatum et du thalamus pour le second sujet âgé (images c et d).

A



B

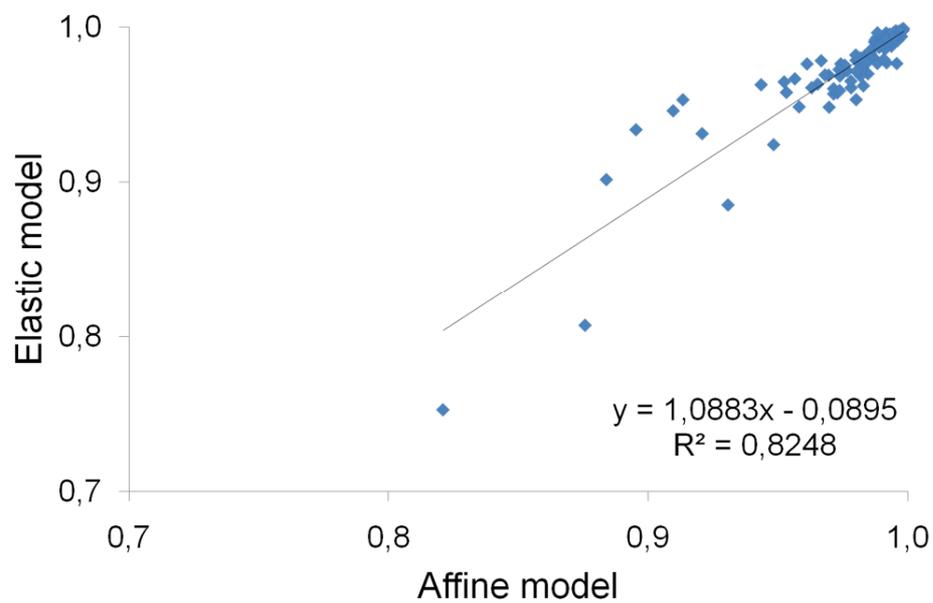


Figure 36 Représentation graphique chez les sujets âgés (A) et chez les patients AMS (B) du coefficient de détermination R^2 , un paramètre exprimant la qualité de l'ajustement pharmacocinétique, obtenu avec les méthodes de recalage affine et élastique.

Binding potential (moyenne ± écart-type)		Modèle affine	Modèle élastique	p
Sujets âgés	Cortex frontal	0,05 ± 0,15	0,08 ± 0,06	ns
	Cortex pariétal	0,06 ± 0,15	0,09 ± 0,05	ns
	Striatum	1,69 ± 0,68	1,5 ± 0,46	ns
	Thalamus	0,5 ± 0,23	0,4 ± 0,12	ns
	Cortex temporal	0,09 ± 0,05	0,1 ± 0,06	ns
	Cervelet	0,21 ± 0,11	0,2 ± 0,08	ns
	Cortex cingulaire antérieur	0,23 ± 0,09	0,24 ± 0,07	ns
	Cortex cingulaire médian	0,23 ± 0,19	0,2 ± 0,07	ns
	Cortex cingulaire postérieur	0,11 ± 0,22	0,07 ± 0,08	ns
Patients AMS	Cortex frontal	0,12 ± 0,05	0,1 ± 0,06	ns
	Cortex pariétal	0,13 ± 0,05	0,09 ± 0,04	0,0127
	Striatum	1,33 ± 0,19	1,31 ± 0,21	ns
	Thalamus	0,33 ± 0,07	0,32 ± 0,07	ns
	Cortex temporal	0,12 ± 0,04	0,14 ± 0,04	0,0025
	Cervelet	0,14 ± 0,14	0,19 ± 0,12	ns
	Cortex cingulaire antérieur	0,18 ± 0,07	0,22 ± 0,06	0,0301
	Cortex cingulaire médian	0,16 ± 0,05	0,2 ± 0,07	0,0225
	Cortex cingulaire postérieur	0,08 ± 0,07	0,1 ± 0,09	ns

Tableau 10 Valeurs de BP calculées au moyen du modèle cinétique MRTM2, à partir des images TEMP corrigées de l'atrophie et recalées sur l'IRM du MNI selon les méthodes affines et élastiques.

3.2.4.7 DISCUSSION

Dans cette troisième étape de mise au point d'une méthode de quantification des neurones ACh au moyen du [123 I]-IBVM, nous avons recherché jusqu'à quel niveau il est possible d'améliorer la quantification de la fixation cérébrale de ce radioligand, en comparant deux méthodes automatisées de recalage d'images, dans lesquelles l'IRM de chaque sujet est recalé sur un cerveau standard de sujet jeune, l'IRM du MNI. En effet, ce type de référentiel présente l'avantage d'être accompagné d'un atlas de ROI facilement applicable sur nos images scintigraphiques. Néanmoins, il a pour inconvénient de limiter la précision de notre méthode de quantification, en raison de la différence morphologique existant entre l'IRM du MNI — obtenu à partir de sujets jeunes (305 volontaires, âge = 23,4±4,1 ans) — et l'IRM, potentiellement atrophié, d'un sujet âgé, *a fortiori* s'il est atteint d'une maladie neurodégénérative. En effet, les études réalisées en IRM sur de grandes cohortes de volontaires sains ont montré l'existence d'une atrophie significative chez les personnes âgées de plus de 60 ans comparativement aux volontaires sains jeunes (Resnick, Goldszal et al. 2000). De plus, l'atrophie cérébrale n'est pas uniforme mais affecte préférentiellement les régions antérieures (Resnick, Pham et al. 2003), pouvant

conduire à des recalages imprécis entre les IRM de sujets âgés et un IRM moyen provenant de sujets jeunes. Les sujets âgés inclus dans cette étude présentaient une atrophie normale pour leur âge ($66,50 \pm 3,92$ ans en moyenne) (Ashburner, Csernansky et al. 2003). Outre l'atrophie liée à l'âge, les maladies neurodégénératives peuvent induire une atrophie se localisant dans d'autres régions cérébrales, corticales et/ou sous-corticales, ce qui peut avoir des conséquences néfastes lors du traitement des images fonctionnelles en MN et conduire, selon les régions, à une sur- ou sous-estimation de la fixation des radioligands. Dans l'AMS, il a été montré que la perte en matière grise et blanche affecte préférentiellement le cervelet, le cerveau moyen dorsal, le putamen ainsi que plusieurs régions corticales incluant l'insula et la matière blanche dans le gyrus pré-central (Minnerop, Specht et al. 2007; Focke, Helms et al. 2011). Les 9 patients atteints d'AMS ($63 \pm 5,24$ ans en moyenne) inclus dans cette étude sont, par conséquent, susceptibles d'être affectés par une atrophie dans des régions proches de celles-ci.

Lors de la deuxième étape de mise au point de ce travail de thèse (chapitre 3.2.3), nous avons montré qu'il est préférable d'utiliser une méthode d'analyse pharmacocinétique pour quantifier en TEMP la fixation cérébrale du [^{123}I]-IBVM (Barret, Mazere et al. 2008). Ce type d'analyse requiert une identification très précise des régions cérébrales explorées et l'utilisation d'un atlas, associé à un ensemble de régions pré-définies, reste la méthode de choix car elle permet une excellente reproductibilité inter-opérateurs et donc une estimation précise des paramètres pharmacocinétiques qui résultent de l'analyse quantitative. De plus, l'utilisation d'un atlas associé à des ROI pré-définies est incontournable dans les études portant sur de grandes cohortes de patients, pour lesquelles une délimitation manuelle des régions cérébrales serait extrêmement fastidieuse. Par conséquent, l'IRM du MNI pondéré en T1 a été utilisé dans ce travail, afin de pouvoir recalibrer les images de chaque sujet dans un référentiel commun et quantifier la fixation du [^{123}I]-IBVM dans plusieurs régions cérébrales. Deux modèles de recalage, affine et élastique, ont été évalués dans ce travail. Le modèle affine est un modèle permettant une transformation d'image au moyen d'une déformation globale à 12 degrés de liberté (3 rotations, 3 translations, 3 dilatations, 3 cisaillements), tandis que le modèle élastique, avec une représentation continue des images basée sur l'utilisation de fonctions B-spline, est capable de transformer l'image en réalisant des déformations locales. L'exactitude et la fiabilité du positionnement des régions cérébrales utilisées

pour effectuer la modélisation pharmacocinétique dépendent de la précision du recalage des images anatomiques de chaque sujet sur l'IRM du MNI. La correction d'atrophie réalisée grâce à la segmentation des images IRM selon la méthode de Giovacchini permet d'éliminer les voxels situés en dehors des matières grise et blanche. De ce fait, plus les volumes des régions seront importants, meilleur sera le recalage entre l'IRM du sujet exploré et l'IRM du MNI, donc meilleur sera le recalage entre l'image TEMP corrigée de l'atrophie et l'IRM du MNI. Pour les sujets de cette étude présentant une atrophie cérébrale significative, le modèle affine ne permet pas de tenir compte des défauts de recalage pouvant exister de façon localisée, alors que le modèle élastique, visuellement, prouve le contraire (cf. l'exemple des deux sujets âgés sur la Figure 35). De plus, l'évaluation quantitative des performances de recalage des deux algorithmes (cf. la comparaison des similarités Tableau 9 et la comparaison des volumes de chaque ROI Figure 34) a démontré la supériorité du modèle élastique sur le modèle affine quant à l'aptitude à tenir compte d'une atrophie liée à l'âge (valeur de similarité de $0,91\pm 0,01$ contre $0,65\pm 0,02$ ($p<0,0001$) et augmentation moyenne du volume des ROI de $8,82\pm 5,51$ ml lorsque l'on passe d'un recalage affine à élastique) où liée à une maladie neurodégénérative (valeur de similarité de $0,84\pm 0,08$ contre $0,58\pm 0,02$ ($p<0,0001$) et augmentation moyenne du volume des ROI de $22,59\pm 18,55$ ml lorsque l'on passe d'un recalage affine à élastique). De plus, la comparaison des similarités entre les deux groupes de sujets montre que le modèle élastique est plus robuste que le modèle affine pour tous les sujets étudiés, avec un ratio de corrélation moyen diminuant de 10,8% à 7,7% en recalage affine et élastique respectivement (Tableau 9). De même, la variation moyenne des volumes des ROI entre les deux groupes de sujets diminue de 20,8% après recalage affine à 9,9% après recalage élastique (cf. Figure 34). La variabilité inter-sujets, plus grande en recalage élastique que affine — et que l'on retrouve dans les régions corticales périphériques (cortex frontal, pariétal et temporal) —, pourrait être le reflet d'une atrophie plus importante dans ces régions corticales à gros volume, comparé aux régions corticales à localisation plus médiane tels que le cortex cingulaire ou aux régions sous-corticales telles que le thalamus ou le striatum. Etant donné l'implication des déficits ACh corticaux dans l'atteinte des fonctions cognitives au cours de certaines maladies neurodégénératives, nos résultats soulignent le rôle crucial joué par la méthode de recalage d'images dans ce travail de thèse, dont la finalité est de mieux comprendre l'altération conjointe des systèmes de

neurotransmission ACh et DA dans certaines maladies neurodégénératives telles que la DCL. Par conséquent, à l'échelle des deux groupes de sujets, nos résultats montrent que la méthode de recalage élastique est plus performante que la méthode affine, et cette différence de performance est encore plus exacerbée lorsque l'on considère le seul groupe des patients AMS. Cette observation, associée au fait que des différences significatives de BP n'ont été retrouvées que dans le groupe de patients AMS (Tableau 10), renforce la supériorité du modèle élastique pour réaliser un recalage d'images anatomiques et fonctionnelles sur un cerveau standard. Son utilisation devrait donc être privilégiée lors de la quantification *in vivo* des neurones ACh au moyen du [¹²³I]-IBVM.

En terme de qualité d'ajustement pharmacocinétique, aucune différence significative n'a été mise en évidence quel que soit le modèle de recalage utilisé, comme le montrent les deux corrélations significatives obtenues pour le coefficient de détermination R² sur la Figure 36. De plus, conformément aux résultats de Kuhl et al. (Kuhl, Koeppe et al. 1994), nos résultats montrent une distribution cérébrale du [¹²³I]-IBVM conforme à la répartition et à la densité des sites ACh dans le cerveau humain (McGeer PL 1980; Bird, Stranahan et al. 1983; Araujo, Lapchak et al. 1988). En effet, quel que soit la méthode de recalage utilisée, nous observons une fixation en [¹²³I]-IBVM élevée dans le striatum, intermédiaire dans le thalamus, et faible dans les régions corticales (cf. tableau Tableau 10). Tous ces résultats démontrent que, chez les sujets sains et les patients AMS, aucune des deux méthodes de recalage n'affecte la précision des paramètres cinétiques de liaison tels que le BP, calculés par ajustement pharmacocinétique des CAT. Par conséquent, les différences significatives observées au niveau des BP chez les patients AMS entre les modèles affine et élastique ne peuvent résulter que d'une localisation significativement différente des ROI associées à l'atlas du MNI sur l'image dynamique recalée et corrigée de l'atrophie. En effet, les valeurs de BP se sont avérées inchangées chez les sujets âgés, quelle que soit la méthode de recalage utilisée, tandis que chez les patients AMS, des différences significatives ont été observées dans quatre régions corticales : pariétale, temporale, cingulaire antérieure et médiane (cf. tableau Tableau 10). Néanmoins, les valeurs de BP s'avèrent significativement diminuées dans le cortex pariétal et significativement augmentées dans les cortex temporal et cingulaire antérieur et médian, lorsque l'on utilise le recalage élastique comparé à l'anne. Ces différences inter-régionales dans les variations de BP selon le modèle

de recalage sont très probablement en lien avec les différences significatives de volumes observées pour ces mêmes régions, ainsi que pour la région occipitale (cf. Figure 34). En effet, la région occipitale correspond à notre région de référence pour l'estimation du compartiment correspondant à une fixation non spécifique (notée ND, pour *non displaceable*). Cette région de référence est nécessaire pour le calcul du BP avec la méthode cinétique MRTM2 (Barret, Mazere et al. 2008). Au temps d'équilibre, le BP s'exprime de la façon suivante :

$$BP = C_T / C'_{ND} - 1$$

où C_T est la CAT dans une ROI donnée riche en sites de fixation spécifique et où C'_{ND} est la CAT dans la région de référence (Barret, Mazere et al. 2008). Dans la région de référence, compte-tenu de la rareté des sites de fixation spécifique, l'approximation $C_T = C'_{ND}$ peut être faite. Par conséquent, des changements de volumes affectant à la fois les ROI et les régions de référence, lorsque l'on passe d'un modèle de recalage affine à élastique, pourraient conduire à des changements concernant à la fois C'_{ND} and C_T , entraînant des BP soit augmentés, soit diminués. A titre d'exemple, les C_T calculées à $t=7h$ p.i. (un temps proche du temps d'équilibre (Barret, Mazere et al. 2008)) dans les cortex temporal, occipital et pariétal ont respectivement varié de $3,34 \pm 0,67$, $2,91 \pm 0,56$ et $3,32 \pm 0,72$ KBq/cc avec le recalage affine à $3,28 \pm 0,63$, $2,78 \pm 0,54$ et $3,10 \pm 0,67$ KBq/cc respectivement avec le recalage élastique tandis que les BP calculés dans les cortex temporal et pariétal à $t=7h$ ont varié respectivement de $0,15 \pm 0,08$ et $0,14 \pm 0,09$ avec le recalage affine à respectivement $0,18 \pm 0,06$ et $0,11 \pm 0,06$ avec le recalage élastique. Ces résultats renforcent le rôle prépondérant que joue chacune des méthodes d'analyse dans des régions où les terminaisons neuronales ACh sont diffuses, telles que les régions corticales. Ces résultats confirment que, en termes de modélisation pharmacocinétique, l'utilisation des méthodes de recalage affine et élastique chez des sujets âgés n'affecte que les sujets ayant une atrophie prononcée, tels que les patients AMS, et n'a des conséquences que sur les BP calculés dans les régions les plus touchées par l'atrophie, telles que les régions corticales. Finalement, la comparaison des similarités ayant prouvé que la méthode de recalage élastique était quantitativement meilleure que l'affine, nous pouvons penser que les valeurs de BP mesurées pour les patients AMS au moyen d'un recalage élastique sont les plus proches de la réalité.

3.2.4.8 CONCLUSION

Dans cette troisième étape de mise au point d'une méthode de quantification *in vivo* des neurones ACh au moyen du [¹²³I]-IBVM, nous avons montré l'impact que peut avoir le choix de la méthode de recalage des images anatomiques et fonctionnelles sur la quantification de la fixation cérébrale du radioligand chez des patients atteints par une maladie neurodégénérative. Nos résultats prouvent que 1) comparé au modèle affine, le modèle élastique utilisé pour le recalage de l'IRM d'un sujet sur l'IRM du MNI permet, à la fois chez des sujets âgés et chez des patients, une meilleure localisation des ROI associées au MNI sur l'image dynamique TEMP de chaque sujet ; 2) chez des patients atteints d'une maladie neurodégénérative, le choix du modèle de recalage affecte les valeurs de BP calculées par modélisation pharmacocinétique dans les régions corticales. Ces résultats montrent que le modèle utilisé pour le recalage d'images anatomiques sur un cerveau de référence et l'atlas qui lui est associé joue un rôle déterminant sur la quantification de l'intégrité neuronale. De plus, ces résultats montrent que le modèle élastique permet le meilleur recalage d'images en vue d'étudier la neurotransmission ACh chez des patients atteints de maladies neurodégénératives.

3.2.4.9 PERSPECTIVES

Une méthode de quantification *in vivo* des neurones ACh pré-synaptique entièrement automatisée a ainsi pu être développée avec succès dans les chapitres 3.2.3 et 3.2.4 de cette thèse. Cette méthode permet d'obtenir rapidement des CAT corrigées de l'atrophie prêtes à être ajustées par modélisation pharmacocinétique et de calculer dans chaque région cérébrale un paramètre proportionnel à la liaison du [¹²³I]-IBVM sur le TVACh, le BP.

L'objectif final de ce travail de thèse sera de mettre à profit cette méthode afin d'étudier, au moyen d'une double imagerie, les interactions de l'ACh et de la DA dans la DCL, une maladie neurodégénérative dont les hypothèses concernant sa physiopathologie suggèrent le rôle crucial joué par un dysfonctionnement de ces deux neurotransmetteurs. Au préalable, nous allons, dans l'étape suivante, appliquer

cette méthode à deux maladies neurodégénératives, la PSP et l'AMS, dans lesquelles, à côté d'une atteinte DA bien documentée, l'hypothèse d'un dysfonctionnement ACh existe mais — contrairement à la DCL — demeure encore mal comprise. Cette avant-dernière étape servira de banc d'essai pour cette méthode, qui nous permettra d'évaluer l'aide qu'elle pourrait apporter à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-tendant certaines maladies neurodégénératives telles que la DCL, dans laquelle le rôle joué par les interactions ACh-DA est crucial.

3.2.5 EVALUATION DE L'AIDE APPORTEE PAR UNE METHODE D'IMAGERIE UTILISANT L' [¹²³I]-IBVM DANS LA COMPREHENSION PHYSIOPATHOLOGIQUE DE DEUX SYNDROMES PARKINSONIENS ATYPIQUES : LA PSP ET L'AMS

La Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP) et l'Atrophie Multisystématisée (AMS) sont deux syndromes parkinsoniens atypiques d'évolution progressive qui, comme dans la maladie de Parkinson idiopathique (MP), sont caractérisés par une perte en neurones DA dans la SNc mais qui, au plan clinique, en diffèrent par certains aspects. Bien que certains arguments plaident en faveur d'un hypofonctionnement ACh, la compréhension des fondements d'une hypothèse ACh dans la PSP et l'AMS reste complexe, en raison des résultats parfois contradictoires retrouvés *post-mortem* et *in vivo* dans ces deux pathologies.

La PSP est une maladie neurodégénérative dans laquelle il existe à la fois des déficits moteurs et cognitifs (Williams and Lees 2009). Comme dans la MP, le processus neurodégénératif dans la PSP comporte une perte en neurones DA dans la SNc qui sous-tend l'apparition de troubles moteurs à type de bradykinésie, rigidité axiale, instabilité posturale et de dystonie (Williams and Lees 2009). Néanmoins, contrairement à la MP, les troubles moteurs dans la PSP ne sont pas améliorés par les traitements DA, ce qui a soulevé la question d'une hypothèse non DA dans la PSP (Williams and Lees 2009). En effet, les études *post-mortem* ont montré qu'il existe dans cette maladie une atteinte différentielle des structures ACh cérébrales aux niveaux pré- et post-synaptiques (Kish, Chang et al. 1985; Ruberg, Javoy-Agid et al. 1985; Suzuki, Desmond et al. 2002). De plus, les études *in vivo* ont montré une

diminution de l'activité de l'AChE dans les régions corticales et sous-corticales (Gilman, Koeppe et al. 2010), tandis que les récepteurs muscariniques semblent préservés (Asahina, Suhara et al. 1998). Cependant, les essais thérapeutiques utilisant des IChE ont échoué dans cette maladie, suggérant que l'implication d'une altération du système ACh dans la physiopathologie de la PSP puisse être complexe. En effet, à ce jour, la contribution respective des déficits ACh aux niveaux pré- et post-synaptiques reste méconnue dans cette maladie.

L'AMS est une affection neurodégénérative ayant des répercussions plus sévères que la MP sur la qualité de vie des malades (Tison, Yekhlef et al. 2002; Schrag, Geser et al. 2006). Elle est caractérisée par l'association, dans des proportions variables, de troubles moteurs de type parkinsonien répondant mal aux thérapeutiques DA (Vidal, Vidailhet et al. 2008), d'un dysfonctionnement cérébelleux, de troubles du système nerveux autonome et de troubles du sommeil pouvant inclure un syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS) (McNicholas, Rutherford et al. 1983; Munschauer, Loh et al. 1990) et des troubles du SP (Plazzi, Corsini et al. 1997). Il a été montré *post-mortem* dans l'AMS une perte sous-corticale en neurones ACh dans les noyaux du pont (Schmeichel, Buchhalter et al. 2008) tandis que *in vivo*, il a été montré que l'expression du TVCh dans le thalamus est inversement corrélée à la sévérité du SAOS et que l'activité de l'AChE est diminuée dans les régions corticales (Gilman, Koeppe et al. 2010) et sous corticales (Hirano, Shinotoh et al. 2008; Gilman, Koeppe et al. 2010).

Une méthode de quantification *in vivo* des neurones ACh pré-synaptiques au moyen du [¹²³I]-IBVM a été développée avec succès au cours des étapes 3.2.2, 3.2.3 et 3.2.4 de cette thèse. Afin d'évaluer l'aide pouvant être apportée par cette méthode dans la compréhension physiopathologique de certaines maladies neurodégénératives, nous proposons ici d'utiliser cette méthode dans la PSP et l'AMS, afin de mieux comprendre les fondements sous-tendant l'hypothèse d'une altération ACh dans ces deux pathologies. Dans ce but, nous avons utilisé cette méthode pour évaluer, comparativement à des sujets témoins, l'intégrité des trois principaux circuits ACh cérébraux : le Ch1 (septo-hippocampique), le Ch4 (innominato-cortical) et le Ch5 (ponto-thalamique) (Wevers 2010) dans la PSP et l'AMS.

3.2.5.1 CARACTERISTIQUES DES SUJETS

Cette étude a porté sur 31 participants ayant tous donné leur consentement écrit pour participer à l'étude : un groupe de 12 sujets âgés volontaires sains (moyenne d'âge=69,75±4,73 ans ; 3 hommes, 9 femmes) exempts de tout trouble neuropsychiatrique, un groupe de 10 patients PSP (moyenne d'âge=70,20±4,10 ans ; 5 femmes, 5 hommes) et un groupe de 9 patients atteints d'AMS (moyenne d'âge=63±5.24 ans ; 8 hommes, 1 femme).

Les diagnostics de PSP et d'AMS ont été posés par un neurologue (W. Meissner, service de Neurologie, Hôpital du Haut-Lévêque, Pessac). Parmi les 10 PSP, 6 patients présentaient un syndrome de Richardson selon les critères NINDS-SPSP (Litvan, Agid et al. 1996) et 4 patients présentaient un phénotype clinique de type PSP-P avec une réponse modérée au traitement par L-dopa, conformément à la description récente de ce sous-type clinique par Williams and Lees (2009) (Williams and Lees 2009). Au moment de leur inclusion dans l'étude, tous les patients PSP avaient une paralysie des mouvements oculaires verticaux accompagnée de chutes fréquentes. Parmi les 9 patients AMS, 6 présentaient la forme AMS-C et 3, la forme AMS-P, conformément aux critères de consensus (Gilman, Low et al. 1999).

Cette étude a été conduite après avoir reçu l'approbation du Comité de Protection des Personnes du CHU de Bordeaux et obtenu de la part de l'AFSSAPS l'autorisation d'utiliser le médicament radiopharmaceutique expérimental [¹²³I]-IBVM à des fins de recherche clinique.

3.2.5.2 PROTOCOLE D'IMAGERIE

3.2.5.2.1 *IRM*

Chaque sujet a bénéficié d'une imagerie IRM 3DT1 haute résolution, utilisée ultérieurement pour le recalage des données d'imagerie TEMP et pour appliquer sur ces images une correction d'atrophie. Toutes les données d'IRM ont été acquises sur une machine 1,5T Gyroscan ACS NT Power track 6000 (Philips Medical System, Best, Pays-bas), utilisant les paramètres suivants : séquence 3DT1 TFE, TR/TE=7,1/3,5ms, angle de bascule=8, matrice=256x256x228, taille de voxel=1mm³.

3.2.5.2.2 *Imagerie TEMP*

L'imagerie TEMP a été réalisée sur une caméra TEMP couplée à un tomodensitomètre (TDM) SYMBIA T2 (Siemens, Erlanger, Allemagne), équipée de collimateurs à haute résolution pour les basse énergies. Afin de réduire la captation radio-iodée par la glande thyroïde, il a été administré à chaque participant 400mg de perchlorate de potassium per os 30 min avant et 24h après l'injection du [¹²³I]-IBVM — par ailleurs préparé et contrôlé conformément aux procédures décrites dans le chapitre 3.2.2.2. Après avoir injecté à l'ensemble des participants une activité moyenne en [¹²³I]-IBVM de 252,87±35,22 MBq, une acquisition dynamique comprenant 13 séries d'images (64 projections à 360° sur une matrice de 64x64) a été réalisée à 5 temps différents sur une période de 7h : 5x6mn à t=0h p.i., 2x15mn à t=1h p.i., 2x15mn à t=2,5h p.i., 2x15mn à t=4,5h p.i. et 2x15mn à t=7h p.i.. Les projections ont été filtrées avec un filtre Butterworth (order 5 ; seuil de fréquence =0,25 cycles/pixel) avant reconstruction sur une matrice de 64x64 par rétroprojection filtrée au moyen d'un filtre rampe et d'une taille de voxels de 6,8x6,8x6,8 mm³. Une correction d'atténuation a été réalisée en utilisant l'image TDM. Toutes les images reconstruites ont été transférées dans un logiciel développé dans notre laboratoire, permettant de réaligner chaque série d'images et de les corriger de la décroissance radioactive et du temps de durée d'acquisition. Toutes les séries d'images ont été réalignées ensemble ainsi qu'avec le TDM acquis à t=0h de façon rigide, afin de permettre un positionnement identique et constant du cerveau de chaque sujet tout au long de l'acquisition des images. De cette façon, une image 4D TEMP de la fixation cérébrale du [¹²³I]-IBVM a pu être obtenue pour chaque sujet.

3.2.5.2.3 Correction d'atrophie des images 4D TEMP

Afin de tenir compte de l'atrophie sur les images 4D TEMP recalées sur l'atlas du MNI et pouvoir retirer de ces images tout signal présent dans les régions du liquide céphalo-rachidien et du crâne, nous avons appliqué la méthode 2S (cf. chapitre 3.2.4) de Giovacchini (Giovacchini, Lerner et al. 2004).

3.2.5.3 RECALAGE DES IMAGES SUR L'ATLAS DU MNI

Les images anatomiques de chaque sujet, TDM et IRM, acquises pendant le protocole d'imagerie, ont été utilisées pour recalibrer les images dynamiques TEMP sur l'atlas du MNI et les ROIs qui lui sont associées. Le protocole d'acquisition et de traitement des images peut se décomposer en trois étapes principales :

- 1) Les images TDM et IRM ont été recalées l'une sur l'autre en utilisant une transformation rigide (3 translations et 3 rotations), suffisante pour deux images provenant d'un même sujet. Les paramètres de cette transformation rigide ont ensuite été appliqués aux images TEMP pour permettre leur recalage sur l'IRM du sujet.
- 2) Les images IRM de chaque sujet ont été segmentées afin de pouvoir en extraire le crâne et le liquide céphalo-rachidien et ne préserver que les voxels correspondant à la matière grise et blanche. Ce procédé a été nécessaire pour obtenir une image présentant une information anatomique identique à celle du MNI, qui est dépourvue du crâne et du liquide céphalo-rachidien.
- 3) Finalement, l'IRM sans crâne de chaque sujet a été recalé sur l'atlas du MNI, en utilisant la méthode de recalage élastique (logiciel FSL) détaillée dans le chapitre 3.2.4. La transformation résultante a été appliquée à l'image 4D TEMP de chaque sujet préalablement recalée sur l'IRM. Cette image dynamique TEMP, ainsi recalée sur le MNI, a ensuite été corrigée de l'atrophie selon la méthode précédemment décrite.

3.2.5.4 MODELISATION PHARMACOCINETIQUE

Pour chaque sujet, l'image dynamique TEMP corrigée de l'atrophie et recalée sur le MNI a été transférée dans le logiciel PMOD® afin d'en extraire des CAT.

3.2.5.4.1 *Calcul des courbes d'activités tissulaires à partir d'un atlas de ROI*

Nous avons rassemblé quelques-unes des ROI standardisées de l'atlas du MNI (cf. chapitres 3.2.3 et 3.2.4), afin de nous constituer un atlas comportant les régions du striatum et des 3 principaux circuits ACh anatomiques, à savoir : (1) pour le Ch1, le noyau du septum médian et l'hippocampe ; (2) pour le Ch4, le NbM ainsi que les cortex frontal, pariétal, temporal, cingulaires antérieur, médian et postérieur et occipital ; (3) pour le Ch5, le thalamus et le PPT. Les coordonnées (x, y et z) du NbM, du noyau du septum médian et du PPT ont été trouvées dans l'atlas 152 de l'IRM pondéré en T1 du MNI du logiciel FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk>). Nous avons créé autour de chaque noyau ACh des régions constituées respectivement pour le NbM, le PPT et le noyau du septum médian de 2×15^3 , 2×9^3 and 2×9^3 voxels.

Le logiciel PMOD® (outil "PXMOD") a été utilisé pour appliquer notre atlas sur chacune des séries d'images corrigées de l'atrophie et préalablement recalées dans le MNI. Une fois cette opération effectuée, et après avoir rejeté dans chaque image les voxels ayant une activité nulle, l'outil "PXMOD" nous a permis de calculer les concentrations moyennes en [123 I]-IBVM dans chaque ROI, qui après correction de la décroissance radioactive et représentation temporelle, sont devenues des CAT.

3.2.5.4.2 Quantification de la fixation cérébrale du [¹²³I]-IBVM par modélisation pharmacocinétique

Dans chacune des ROI de notre atlas, nous avons calculé au moyen du logiciel PMOD® un BP en utilisant la méthode non invasive basée sur l'utilisation du modèle de régression multi-linéaire MRTM2 et détaillée dans le chapitre 3.2.3. Avec ce modèle, une approche en 2 étapes est de mise : 1) calcul de la constante de transfert k'_2 en se plaçant dans une région à BP élevé (striatum) puis 2) ajustement de toutes les CAT par multi-régression linéaire pour le calcul de R_1 et k_{2a} , après avoir fixé k'_2 avec la valeur trouvée en 1), ce qui conduit finalement au calcul du BP dans chaque ROI.

3.2.5.5 ANALYSE STATISTIQUE

Le test non paramétrique d'analyse de variances de Kruskal Wallis a été utilisé pour rechercher une différence significative entre les 3 groupes en termes de données démographiques et de valeurs de BP dans chaque ROI. Pour les comparaisons *post-hoc* de chaque paire de groupes, un test U non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé. Pour chaque groupe, des corrélations ont été recherchées au moyen d'un test de corrélation de Spearman entre les valeurs de BP calculées dans chaque ROI et, respectivement, l'âge et la durée de la maladie. Des corrélations ont également été recherchées entre les valeurs de BP mesurées 1) dans le NbM et les régions corticales, 2) dans le noyau du septum médian et l'hippocampe et 3) dans le PPT et le thalamus. Tous les tests statistiques ont été réalisés en utilisant la version 9 du logiciel STATISTICA de Statsoft® (<http://www.statsoft.com>). Une valeur de $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

3.2.5.6 RESULTATS

3.2.5.6.1 Caractéristiques des sujets

Les patients AMS ($63 \pm 4,10$ ans) sont significativement plus jeunes que les sujets témoins ($69,75 \pm 4,73$ ans) et que les PSP ($70,20 \pm 4,10$ ans) ($p < 0,01$ et $p < 0,05$ respectivement). Le rapport homme-femme est plus élevé chez les AMS (8/1) que chez les témoins (3/9) et les PSP (5/5) (Tableau 11).

	Témoins	PSP	AMS
n	12	10	9
ratio (H:F)	3/9	5/5	8/1
âge	$69,75 \pm 4,73$	$70,20 \pm 4,10$	$63 \pm 4,10^{c,p}$

Tableau 11 Données démographiques des patients PSP et AMS (moyennes \pm écart-types).
Différence vs témoins : ^c $p < 0,01$
Différence vs PSP : ^p $p < 0,05$

3.2.5.6.2 Résultats d'imagerie

3.2.5.6.2.1 Comparaison inter-groupes de l'intégrité des circuits cholinergiques

Le Tableau 12 montre que dans le striatum et le Ch1, les BP ont été retrouvés identiques dans les 3 groupes.

Dans le Ch4, les valeurs de BP mesurées chez les PSP ont été retrouvées significativement plus basses dans le cortex cingulaire antérieur ($p < 0,02$) que chez les témoins. Aucune différence significative n'a été trouvée chez les AMS comparé aux témoins.

Dans le Ch5, comparé aux témoins, les valeurs de BP mesurées chez les PSP ont été trouvées significativement plus basses dans le thalamus ($p < 0,02$), tandis

que chez les AMS, les valeurs de BP ont été retrouvées significativement diminuées à la fois dans le PPT et le thalamus ($p < 0,005$ and $p < 0,02$, respectivement).

	Témoins (n=12)	PSP (n=10)	AMS (n=9)
Circuit innomino-cortical			
<i>NbM</i>	0,74 (0,29)	0,57 (0,36)	0,81 (0,41)
<i>Cortex frontal</i>	0,12 (0,04)	0,08 (0,11)	0,08 (0,09)
<i>Cortex parietal</i>	0,11 (0,05)	0,10 (0,08)	0,11 (0,03)
<i>Cortex temporal</i>	0,11 (0,04)	0,08 (0,07) ^m	0,13 (0,05)
<i>Cortex cingulaire antérieur</i>	0,25 (0,06)	0,14 (0,14) ^{c*}	0,21 (0,09)
<i>Cortex cingulaire médian</i>	0,20 (0,10)	0,17 (0,06)	0,21 (0,03)
<i>Cortex cingulaire postérieur</i>	0,10 (0,05)	0,10 (0,06)	0,08 (0,11)
Circuit septo-hippocampique			
<i>Noyau du septum médian</i>	0,92 (0,30)	0,80 (0,29)	0,93 (0,42)
<i>Hippocampe</i>	0,27 (0,09)	0,28 (0,14)	0,31 (0,09)
Circuit ponto-thalamique			
<i>PPT</i>	0,26 (0,12)	0,15 (0,16)	0,14 (0,06) ^{c**}
<i>Thalamus</i>	0,46 (0,16)	0,20 (0,21) ^{c*}	0,35 (0,10) ^{c*}
Striatum	1,34 (0,66)	1,21 (0,61)	1,34 (0,23)

Tableau 12 Valeurs de BP obtenues dans les 3 principaux circuits cholinergiques cérébraux ainsi que dans le striatum pour les témoins, les PSP et les AMS (valeurs médianes (interquartile)).

Abréviations: NbM = noyau basal de Meynert ; PPT = noyau pédonculopontin

BP significativement diminué vs controls : ^{c*} $p < 0,02$

BP significativement diminué vs controls : ^{c**} $p < 0,005$

BP significativement diminué vs MSA : ^m $p < 0,05$

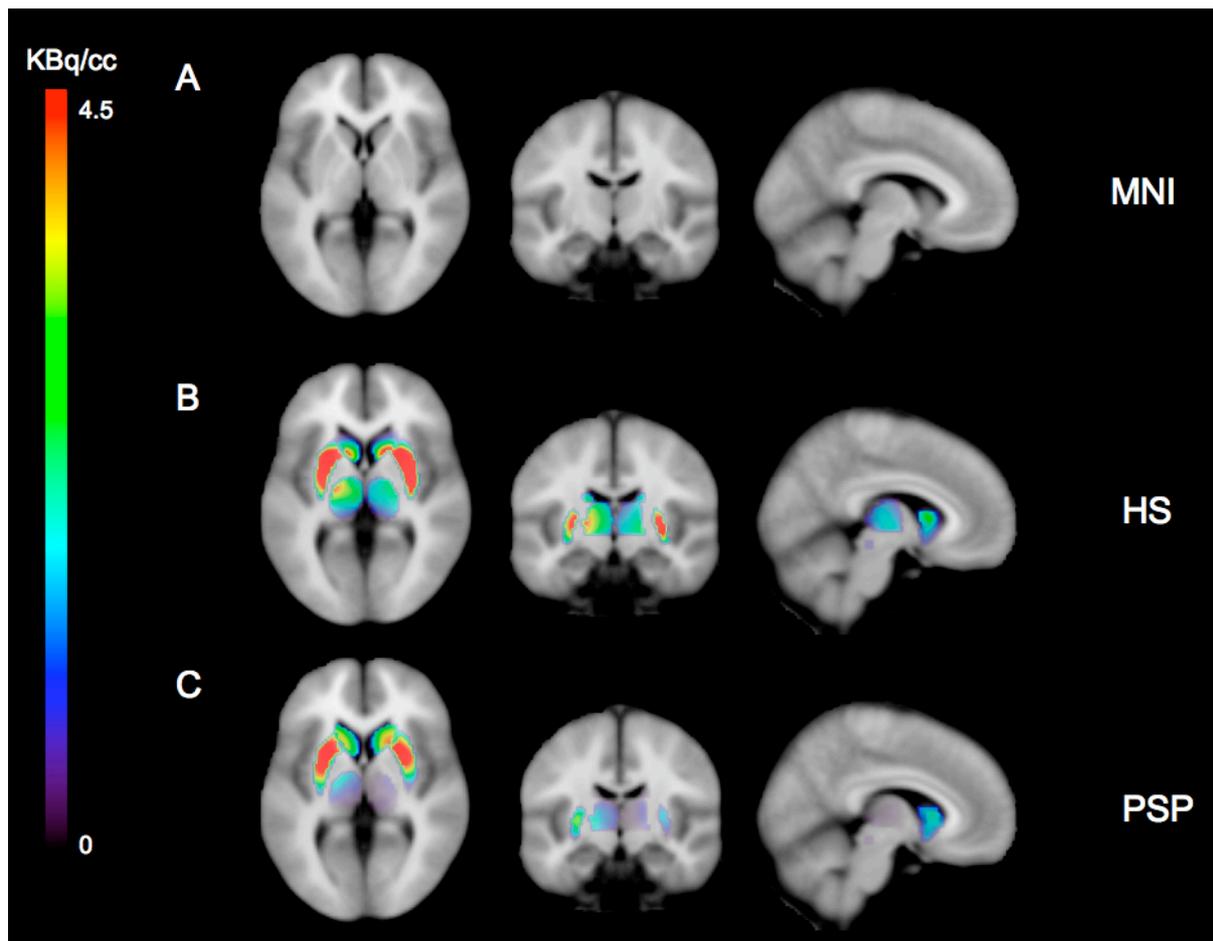


Figure 37 Images représentatives obtenues en TEMP pour un sujet témoin, un patient PSP et un patient AMS.

IRM standard du MNI (rangée A) et exemple représentatif d'images acquises à $t=7h$ post-injection pour un sujet témoin (rangée B), un patient PSP (rangée C) et un patient AMS (rangée D).

Pour chaque rangée, les trois images de gauche à droite montrent des coupes transversales, coronales et sagittales respectivement. La liaison spécifique du $[^{123}I]$ -IBVM dans les régions du striatum, du thalamus et du PPT a été extraite des images TEMP et est présentée recalée (B, C, D) sur l'IRM standard pondéré T1 du MNI. Il est important de remarquer qu'à la fois chez les patients PSP et AMS, la liaison spécifique est visuellement plus faible dans le thalamus et le PPT que chez les sujets témoins.

3.2.5.6.2.2 Etudes de corrélations

L'âge n'est pas corrélé avec les valeurs de BP quelles que soient les ROI et les groupes de sujets, ce qui suggère que la différence d'âge observée entre les groupes n'affecte pas les valeurs de BP.

Une corrélation significative a été trouvée chez les PSP seulement entre les valeurs de BP mesurées dans le PPT et les valeurs de BP mesurées dans le thalamus ($\rho=0,81$, $p<0,005$), reflétant probablement une altération du circuit cholinergique Ch5 (Figure 38).

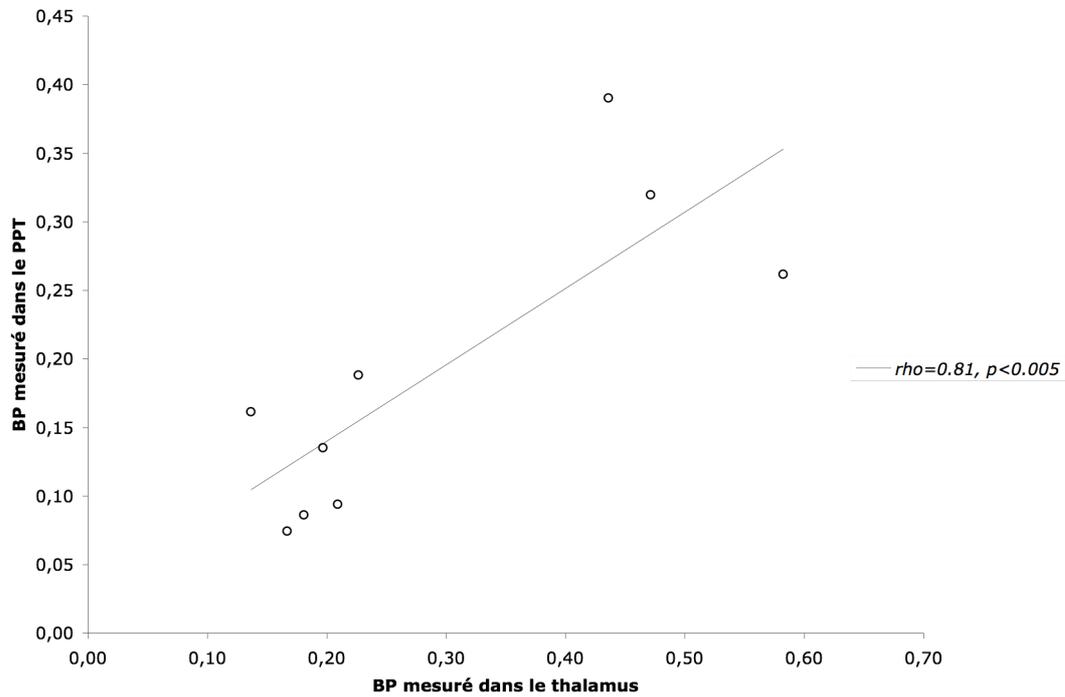


Figure 38 Valeurs de BP mesurées dans le thalamus exprimées en fonction des valeurs de BP mesurées dans le PPT chez les patients PSP.
 Figure représentant les valeurs de potentiels de liaison mesurées dans le thalamus et le PPT chez 10 patients atteints de PSP. Les valeurs dans le thalamus sont exprimées en fonction des valeurs dans le PPT.

De plus, dans le Ch5, les valeurs de BP chez les PSP ont été retrouvées inversement corrélées avec la durée d'évolution de la maladie (Figure 39 A et B).

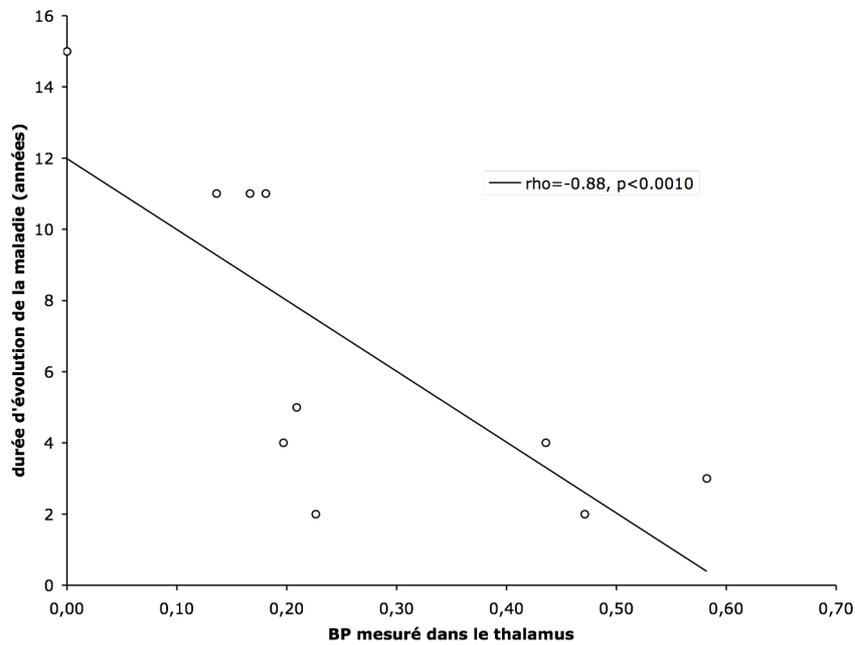
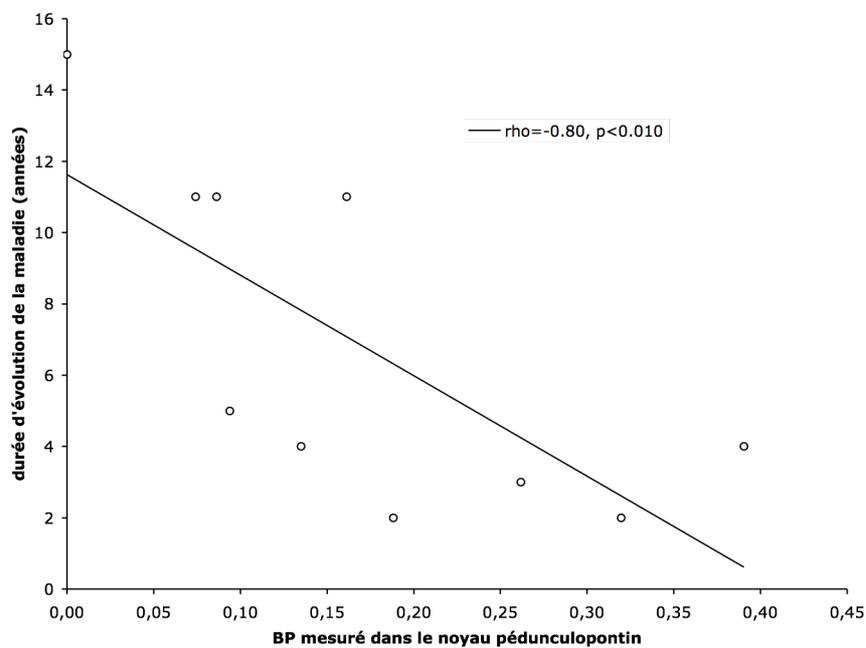
A**B**

Figure 39 Figure représentant les valeurs de potentiels de liaison (BP) mesurées dans (A) le thalamus et (B) le noyau pédonculopontin (PPT) exprimées en fonction de l'évolution de la durée de la maladie chez 10 patients atteints de Paralyse Supranucléaire Progressive (PSP).

3.2.5.7 DISCUSSION

Le résultat principal de cette étude est que notre méthode de quantification *in vivo* des neurones ACh au moyen du [¹²³I]-IBVM permet de mettre en évidence une atteinte différentielle des circuits ACh dans la PSP et l'AMS, avec une nette altération du circuit cholinergique Ch5 (ponto-thalamique) retrouvée dans ces deux pathologies, tandis que le circuit Ch4 (innominate-cortical) n'est que légèrement touché dans la PSP et que le circuit Ch1 (septo-hippocampique) ainsi que le striatum sont tous deux préservés dans la PSP et l'AMS.

Chez les patients PSP, l'expression du TVACh au niveau du circuit Ch5 a été trouvée significativement diminuée dans la région du thalamus, qui correspond à l'aire de projection du PPT. Une baisse non significative de l'expression du TVACh a été trouvée dans le PPT (Tableau 12), une structure de petite taille dans laquelle une quantification des neurones ACh reste à ce jour difficile (Gilman, Koeppe et al. 2003). Cependant, la corrélation ponto-thalamique positive retrouvée entre les valeurs de BP mesurées dans le PPT et le thalamus (Figure 38) est un argument permettant d'avancer que notre méthode offre une précision suffisante pour pouvoir mesurer l'expression du TVACh dans un noyau de si petite taille. De plus, cette corrélation ponto-thalamique suggère fortement qu'il puisse exister une altération touchant à la fois les corps cellulaires et les terminaisons ACh. Compte-tenu de la corrélation négative retrouvée entre les valeurs de BP mesurées à la fois dans le PPT et le thalamus et la durée d'évolution de la maladie (Figure 39) la perte en neurones ACh dans le circuit Ch5 semble progresser tout au long du processus neurodégénératif dans la PSP, et ceci indépendamment du phénotype clinique. Globalement, nos résultats confirment et complètent les données récentes obtenues au cours des études TEP (Shinotoh, Namba et al. 1999; Gilman, Koeppe et al. 2010; Hirano, Shinotoh et al. 2010), montrant toutes une diminution d'activité de l'AChE dans le thalamus chez des patients PSP, comparativement à des témoins. Cette diminution d'activité de l'AChE dans le thalamus est supposée refléter une perte des projections ACh ascendantes provenant du PPT (Gilman, Koeppe et al. 2010; Hirano, Shinotoh et al. 2010) et pourrait ainsi expliquer certains signes cliniques caractéristiques de la PSP (Hirano, Shinotoh et al. 2010). En effet, le PPT est une structure impliquée dans la coordination de l'équilibre, de la posture et du contrôle des mouvements oculaires

et de l'attention (Tagliavini, Pilleri et al. 1984; Shinotoh, Namba et al. 1999; Jenkinson, Nandi et al. 2009). Chez les patients AMS, nos résultats montrent que l'expression du TVACh dans le Ch5 est significativement diminuée à la fois dans le thalamus et le PPT, confirmant et complétant les résultats de Gilman et al. (2003). En effet, ces derniers ont montré *in vivo* que la fixation du [¹²³I]-IBVM est significativement réduite dans le thalamus et qu'elle est inversement corrélée à la sévérité des SAOS dans l'AMS (Gilman, Chervin et al. 2003), suggérant qu'une dénervation ponto-thalamique pourrait contribuer aux SAOS dans cette pathologie. Nos résultats sont également en accord avec les données *post-mortem* qui ont montré l'existence d'une perte en neurones ACh dans le PPT et le noyau latérodorsal chez des patients AMS ayant des TCSP (Schmeichel, Buchhalter et al. 2008).

Chez les patients PSP, nos résultats montrent que l'expression du TVACh au niveau du circuit Ch4 est légèrement diminuée dans le cortex cingulaire antérieur alors qu'elle est inchangée dans le NbM et le Ch1 (Tableau 12), ce qui est en accord avec les résultats des autres études *in vivo* ayant montré que les circuits Ch4 et Ch1 ne sont que faiblement affectés dans la PSP. En effet, l'activité de l'AChE a été retrouvée inchangée (Shinotoh, Namba et al. 1999) ou légèrement diminuée (Hirano, Shinotoh et al. 2010) dans les régions corticales et une distribution normale en récepteurs muscariniques a été observée chez des patients PSP avec démence (Asahina, Suhara et al. 1998). En dépit de résultats parfois légèrement contradictoires, les études *post-mortem* mettent en évidence des altérations ACh seulement mineures dans la PSP et en cela, se rapprochent de nos observations (Kish, Chang et al. 1985; Ruberg, Javoy-Agid et al. 1985; Suzuki, Desmond et al. 2002). En effet, dans le NbM, les études *post-mortem* ont montré une perte en neurones ACh variable dans la PSP et moins sévère que dans la MP et la MA (Tagliavini, Pilleri et al. 1984; Ruberg, Javoy-Agid et al. 1985; Hirano, Shinotoh et al. 2010). Une autre étude *post-mortem* a montré que l'expression corticale et hippocampique du TVACh est inchangée chez des patients PSP ayant un déclin des fonctions cognitives (Suzuki, Desmond et al. 2002). Nos observations dans les circuits Ch1 et Ch4 concernant la PSP sont par conséquent conformes aux résultats des études *post-mortem* et *in vivo*. Chez les patients AMS, nous observons une absence de dénervation ACh au niveau des circuits Ch4 et Ch1, conforme aux données récentes obtenues en TEP dans une étude montrant une activité cérébrale

en AChE normale chez des patients présentant le phénotype clinique d'AMS-C (Hirano, Shinotoh et al. 2008). A l'opposé, une activité corticale diminuée en AChE a été montrée en TEP chez des patients AMS-P (Gilman, Koeppe et al. 2010). Deux hypothèses pourraient expliquer cette apparente contradiction. *Primo*, une différence au niveau des marqueurs cholinergiques étudiés : contrairement à la ChAT, dont la distribution cérébrale est similaire à celle du TVACh (Erickson, Varoqui et al. 1994; Kuhl, Minoshima et al. 1996), il semblerait qu'il puisse exister des régions cérébrales dans lesquelles l'activité de l'AChE ne soit pas corrélée à l'expression du TVACh. En effet, il a été montré que l'activité de l'AChE s'exerce non seulement au sein des neurones ACh mais aussi cholinocéptifs, qui ne sont pas tous cholinergiques et qui sont retrouvés dans presque toutes les régions du cerveau (Giacobini 2000). De plus, *post-mortem*, il a été retrouvé chez des sujets normaux des rapports d'activités entre les régions cortex/cervelet/noyau caudé de 1/1,1/14 pour la ChAT (Bird, Stranahan et al. 1983; Kuhl, Koeppe et al. 1999) et de 1/12/54,7 pour l'AChE (Atack, Perry et al. 1986; Kuhl, Koeppe et al. 1999). *Secundo*, une différence d'ordre clinique : la présence des 2 sous-types d'AMS-C et -P dans notre étude pourrait se traduire par une dégénérescence ACh hétérogène susceptible de masquer un déficit spécifique dans les circuits du Ch4 et Ch1. Bien que cette seconde hypothèse ne puisse être exclue, la différence en termes de marqueurs ACh doit nous pousser à interpréter avec précaution la contradiction entre nos résultats dans les Ch4 et Ch1 et les observations de Gilman et al. (2010).

Nos résultats, montrant que l'expression du TVACh dans le striatum est inchangée chez les patients PSP comparativement aux témoins (Tableau 12), sont difficiles à interpréter au regard des résultats contradictoires retrouvés dans les études *post-mortem* (Kish, Chang et al. 1985; Ruberg, Javoy-Agid et al. 1985; Suzuki, Desmond et al. 2002). En effet, une étude *post-mortem* a montré que l'expression striatale du TVACh est significativement diminuée dans la PSP (Suzuki, Desmond et al. 2002) mais le nombre de patients présentant une forme de PSP dite classique était plus élevé dans cette étude (n=10) que dans la notre (n=6). De plus, il est possible que l'hétérogénéité clinique de notre groupe de patients PSP (6 patients avec une PSP classique et 4 patients avec une PSP-P) puisse masquer l'existence d'un déficit ACh spécifique dans la région du striatum. Des résultats contradictoires ont également été rapportés concernant l'activité

striatale de la ChAT dans la PSP, avec une diminution significative retrouvée dans une étude (Ruberg, Javoy-Agid et al. 1985) mais absente dans deux autres études (Kish, Chang et al. 1985; Suzuki, Desmond et al. 2002). Enfin, l'expression striatale des récepteurs muscariniques post-synaptiques a été retrouvée inchangée *in vitro* (Ruberg, Javoy-Agid et al. 1985) et *in vivo* (Asahina, Suhara et al. 1998) dans la PSP. Comme chez les PSP, notre étude montre chez les AMS que l'expression du TVACh dans le striatum est inchangée comparativement aux témoins. Ce résultat n'a pas pu être comparé aux données TEP publiées par Hirano et al. (2008), qui, bien qu'ayant exploré l'activité de l'AChE *in vivo* dans l'AMS-C (Hirano, Shinotoh et al. 2008), n'ont pas pu mesurer l'activité de cette enzyme dans le striatum en raison de limites inhérentes à leur méthode de quantification. Cet obstacle semble avoir été levé par Gilman et al. (2010), qui ont montré une activité striatale diminuée en AChE chez des patients AMS-P (Gilman, Koeppe et al. 2010). Là encore, l'hétérogénéité clinique au sein de notre de groupe de patients AMS ainsi que la dissimilarité des marqueurs ACh explorés rendent difficiles la comparaison et l'interprétation qui peuvent être faites entre nos résultats, montrant un TVACh normal dans le striatum, et les observations de Gilman et al. (2010) montrant une AChE diminuée dans cette région.

3.2.5.8 CONCLUSION-PERSPECTIVES

Cette étude pilote, portant sur la PSP et l'AMS, a servi de banc d'essai afin d'évaluer le potentiel de notre méthode à quantifier un dysfonctionnement ACh dans des maladies neurodégénératives dont les hypothèses physiopathologiques suggèrent l'implication d'altérations DA et ACh conjointes. A côté d'une atteinte DA bien documentée, la compréhension des fondements d'une hypothèse ACh dans la PSP et l'AMS reste à ce jour complexe. Dans cette étude, notre méthode a permis de montrer que le Ch5 est le circuit ACh le plus altéré dans la PSP et l'AMS tandis que le Ch4 n'est que partiellement atteint dans la PSP. De plus, la corrélation ponto-thalamique positive retrouvée dans le groupe des PSP suggère que notre méthode offre une précision suffisante pour pouvoir mesurer l'expression du TVACh dans des

structures de petite taille telles que le PPT. Par conséquent, il s'agit là de résultats très prometteurs confirmant que notre méthode a toute sa place dans une approche de double imagerie moléculaire des systèmes ACh et DA, afin d'étudier les interactions ACh-DA dans certaines maladies neurodégénératives et la DCL en particulier.

Aussi, dans la dernière partie expérimentale de cette thèse, nous allons, dans une approche de double marquage *in vivo* de l'ACh et de la DA, associer cette méthode d'imagerie du TVACH à une méthode d'imagerie du TDA, afin d'explorer une maladie neurodégénérative dont les hypothèses concernant sa physiopathologie suggèrent un rôle crucial des interactions de l'ACh et de la DA : **la Démence à Corps de Lewy.**

3.3 APPROCHE MULTIMODALE DANS LA DCL : IMAGERIE DES SYSTEMES CHOLINERGIQUES ET DOPAMINERGIQUE ET APPROCHE COMPORTEMENTALE

Les observations faites au cours des investigations neurochimiques *post-mortem* (Pimlott, Piggott et al. 2006) suggèrent qu'une altération des systèmes ACh puisse jouer un rôle crucial dans la physiopathologie de la DCL, en particulier dans le déclin cognitif général, les fluctuations des performances attentionnelles et les troubles du sommeil qui sont rapportés dans cette maladie (Perry, Walker et al. 1999; Perry and Perry 2004). *In vivo*, il a été montré en TEMP une augmentation des mAChR post-synaptiques dans le cortex occipital de patients atteints de DCL, qui pourrait être associée aux troubles visuo-spatiaux, voire aux hallucinations visuelles, fréquemment décrits dans cette maladie (Colloby, Pakrasi et al. 2006). D'un point de vue pharmacologique, l'implication des systèmes ACh dans la DCL est confirmée par l'efficacité des IChE, reconnue plus importante que dans la MA (Mc Keith et al., 2004).

Concernant les systèmes DA, l'imagerie *in vivo* pré-synaptique du TDA, réalisée en TEMP au moyen du produit radiopharmaceutique [¹²³I]-β-CIT, a montré une diminution de la fixation striatale de ce radioligand, différente de celle observée chez des patients atteints de MP (Ransmayr, Seppi et al. 2001) ou de MA (Donnemiller, Heilmann et al. 1997). Etant donné la difficulté d'utilisation de ce

marqueur (imagerie obtenue 24h après l'injection), il a été remplacé par le [¹²³I]-FP-β-CIT (ou [¹²³I]-FP-CIT), encore appelé [¹²³I]-ioflupane (DATSCAN®), qui possède à la fois une meilleure affinité pour le TDA et une cinétique rapide (imagerie possible à t=3-6h post-injection). L'utilisation du [¹²³I]-FP-CIT a permis de confirmer l'atteinte DA pré-synaptique chez des patients DCL et MP par rapport à des patients MA et des témoins (Walker, Costa et al. 2002; O'Brien, Colloby et al. 2004).

A ce jour, les investigations neurochimiques réalisées *in vivo* dans la DCL n'ont donc porté que sur un seul neurotransmetteur à la fois. Dans la dernière étape de cette thèse, nous allons étudier *in vivo*, dans la DCL et comparativement à des sujets témoins, simultanément les versants pré-synaptiques de la neurotransmission ACh et DA, en quantifiant en TEMP la fixation des radioligands suivants :

- le [¹²³I]-IBVM, qui a une affinité élevée pour le TVACh et dont la fixation peut être quantifiée au moyen de la méthode non-invasive mise au point et validée dans la partie 3.2 de cette thèse ;
- le [¹²³I]-FP-CIT, qui a une bonne affinité pour le TDA et qui est, nous le verrons, couramment utilisé en MN.

Ces données d'imagerie seront mises en relation avec les données cliniques (syndrome extra-pyramidal, hallucinations visuelles, fluctuations cognitives) et avec les résultats d'une étude des rythmes circadiens et d'un examen neuropsychologique qui seront réalisés pour chaque patient. Cette quantification devrait permettre :

- de préciser la nature des interactions ACh/DA, notamment en relation avec la présence ou non d'un syndrome extra-pyramidal ;
- d'évaluer l'implication du système ACh dans les fluctuations attentionnelles, les hallucinations et les altérations du rythme circadien.

3.3.1 PREAMBULE : QUANTIFICATION DU VERSANT PRE-SYNAPTIQUE DE LA NEUROTRANSMISSION DOPAMINERGIQUE

Dans la MP, et par extension dans les autres syndromes parkinsoniens tels que la DCL, le processus neurodégénératif touche en premier lieu le versant pré-synaptique (Brooks, Frey et al. 2003; Ziebel 2011). Dans les syndromes parkinsoniens, l'intégrité du versant pré-synaptique de la neurotransmission DA peut être évaluée *in vivo* de 3 façons (Brooks, Frey et al. 2003; Ziebel 2011) :

- (1) en TEP, en évaluant le processus de captation de la L-dopa et son métabolisme en DA, au moyen de la [¹⁸F]-fluorodopa ;
- (2) en TEP, en évaluant l'empaquetage vésiculaire synaptique de la DA via le transporteur vésiculaire monoaminergique (TVMA), au moyen de [¹¹C]- ou de [¹⁸F]-dihydrotétrabénazine ;
- (3) en TEMP et TEP, en évaluant le recaptage intra-axonal de la DA via le TDA, au moyen de radioligands se fixant sur ce transporteur.

3.3.1.1 LA [¹⁸F]-FLUORODOPA

La [¹⁸F]-fluorodopa est un radioligand TEP dont la première synthèse date de la fin de la décennie 1970 (Garnett, Firnau et al. 1978) et qui a largement été utilisé dans la MP (Ziebel 2011). L'accumulation de fluor 18 dans le striatum durant une imagerie TEP au moyen de [¹⁸F]-fluorodopa résulte de la captation de la [¹⁸F]-fluorodopa dans la membrane pré-synaptique, suivie de son métabolisme en [¹⁸F]-fluorodopamine via la dopa-décarboxylase et de l'empaquetage de la [¹⁸F]-fluorodopamine dans les vésicules synaptiques via le TVMA. Bien que la reproductibilité d'un examen TEP au moyen de [¹⁸F]-fluorodopa soit élevée et du même ordre que celle obtenue avec les radioligands du TDA (Vingerhoets, Schulzer et al. 1996), l'inconvénient de la [¹⁸F]-fluorodopa est qu'elle ne reflète pas uniquement la synthèse de la DA. En effet, dans le striatum, ce radioligand est également capté, métabolisé et empaqueté dans d'autres neurones monoaminergiques (Brown, Taylor et al. 1999) et chez l'homme, il donne naissance à un métabolite fluoré (Luxen, Guillaume et al. 1992). De plus, il semble que la [¹⁸F]-fluorodopa ne soit pas un biomarqueur optimal de la MP puisque des études menées sur des modèles animaux de MP (Zigmond, Abercrombie et al. 1990) et *in vivo* chez l'homme ont montré qu'il existe dans les phases débutantes de la MP un phénomène compensatoire de régulation « à la hausse » de la synthèse et de la libération synaptique de la DA, contrairement au TDA qui, lui, est régulé « à la baisse » (Tedroff, Ekesbo et al. 1999; Lee, Samii et al. 2000; Fernandez, Friedman et al. 2001; Ziebel 2011). Ce phénomène de régulation à la hausse observé avec la [¹⁸F]-fluorodopa dans les phases débutantes de la MP, et par extension des autres

syndromes parkinsoniens, est par conséquent susceptible de rendre difficile l'interprétation des données scientifiques.

3.3.1.2 IMAGERIE DU TRANSPORTEUR VESICULAIRE MONOAMINERGIQUE (TVMA)

Le manque de sélectivité pour les neurones DA semble également être un problème rencontré avec les radioligands qui se lient sur le TVMA. En effet, ce transporteur ATP-dépendant permet non seulement l'emballage de la DA mais aussi de la noradrénaline et de la sérotonine. Par conséquent, l'imagerie du TVMA fournit une mesure quantitative de l'ensemble de ces 3 types de neurones (Frey, Koeppe et al. 2001). De plus, des études ont montré que, contrairement au TDA, il n'y aurait pas de régulation à la baisse du TVMA, ce qui rendrait ce dernier moins sensible pour pouvoir diagnostiquer *de novo* une MP (Tedroff, Ekesbo et al. 1999; Kilbourn, Kuszpit et al. 2000; Lee, Samii et al. 2000; Fernandez, Friedman et al. 2001; Frey, Koeppe et al. 2001; Ziebel 2011).

3.3.1.3 RADIOLIGANDS DU TRANSPORTEUR DE LA DOPAMINE (TDA)

Le TDA est une protéine membranaire exprimée exclusivement au niveau des neurones DA, qui agit en recaptant la DA libérée dans la fente synaptique, permettant ainsi de réguler l'amplitude et la durée du signal induit lors de la neurotransmission DA (Bannon 2005; Varrone and Halldin 2010).

Il existe plusieurs radio-ligands TEMP et TEP permettant de réaliser l'imagerie cérébrale du TDA. La [¹¹C]-cocaïne fut le premier radioligand utilisé (Fowler, Volkow et al. 1989) et par la suite, plusieurs autres radioligands dérivés de la cocaïne ont été développés et testés pour l'imagerie TEP ou TEMP.

Grâce à l'introduction du 2-béta-carbométhoxy-3-béta-(4-iodophényl)tropane ([¹²³I]-β-CIT) (Neumeyer, Wang et al. 1991), l'imagerie du TDA est devenue une méthode utilisable en routine clinique, permettant de consolider le diagnostic des syndromes parkinsoniens. Néanmoins, le [¹²³I]-β-CIT présente l'inconvénient d'avoir une affinité pour le TDA et pour le transporteur de la sérotonine (SERT). En effet, le

SERT est retrouvé dans le raphé et dans les régions cérébrales innervées en sérotonine par ce noyau, telles que notamment le thalamus, le cortex frontal mais aussi le striatum (Siegel, Agranoff et al. 1989; Ginovart, Wilson et al. 2001; Ichise, Liow et al. 2003). De plus, le [^{123}I]- β -CIT présente l'inconvénient d'avoir une cinétique de fixation lente, ce qui nécessite une imagerie tardive réalisée 24h après son injection (Ziebel 2011).

Quelques années plus tard, le 2-bétab-carbométhoxy-3 béta-(4-iodophényl)-N-(3-fluoropropyl)nortropane (FP- β -CIT ou FP-CIT) a pu être synthétisé (Neumeyer, Wang et al. 1994), et sa distribution cérébrale ainsi que sa dosimétrie ont été réalisées chez le volontaire sain en 1998 (Booij, Busemann Sokole et al. 1998). Le [^{123}I]-FP-CIT dispose d'une sélectivité pour le TDA versus le SERT meilleure que celle du [^{123}I]- β -CIT (Ziebel 2011). De plus, le [^{123}I]-FP-CIT dispose d'une cinétique plus rapide, avec un pic d'activité striatale obtenu 148 mn après injection IV et une acquisition d'image pouvant être réalisée jusqu'à 3h après l'injection. Par conséquent, l'avantage de ce radioligand est qu'il ne nécessite pas l'hospitalisation des patients (Abi-Dargham, Gandelman et al. 1996).

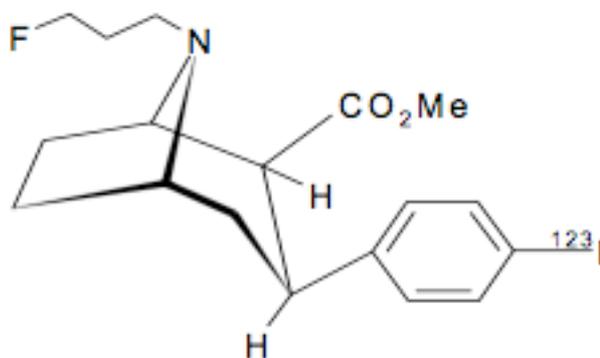


Figure 40 Structure chimique du [^{123}I]-FP-CIT.

Un autre radioligand se fixant sur le TDA, le [^{123}I]-N-(3-iodoprop-2E-enyl)-2-bétab-carbométhoxy-3béta-(4-méthylphényl), nommé PE2I, a pu être synthétisé (Emond, Garreau et al. 1997) et sa dosimétrie chez l'homme a été publiée en 1998 (Kuikka, Baulieu et al. 1998). *In vitro*, le PE2I a 30 fois plus d'affinité pour le TDA que pour le SERT (cf. Tableau 13) et dispose d'une cinétique plus rapide que celle du [^{123}I]-FP-CIT, avec un pic d'activité striatale obtenu entre 30 et 60 min après l'injection IV. D'autre part, le PE2I peut aussi être fluoré (Fluor 18) (Schou, Steiger et al. 2009) ou carboné (Carbone 11) (DeLorenzo, Kumar et al. 2009) afin d'être utilisé en TEP,

mais des métabolites fluorés et carbonés susceptibles de traverser la barrière hémato-encéphalique ont été mis en évidence après injection de ce radiotracer chez l'homme (Ziebel 2011), ce qui n'a pas été observé avec le FP-CIT et le PE2I radio-marqués par de l'iode 123 (Seibyl, Marek et al. 1998).

Ligand	Ki TDA (nM) [3H]-GBR-I 2935	Ki T5HT (nM) [3H]-paroxétine	rapport T5HT sur TDA
[123I]-β-CIT*	27	3	0,1
[123I]-FP-CIT**	3,5	9,7	2,8
123I]-PE2I	17	500	29,4

Tableau 13 Affinités de liaison (ki) des inhibiteurs [³H]-GBR-I 2935 et [³H]-paroxétine au TDA et au SERT, mesurées sur des homogénats de cerveau de rat (Ziebel 2011).

In vitro, la sélectivité pour le TDA versus le SERT est environ 10 fois plus importante pour le [¹²³I]-PE2I que pour le [¹²³I]-FP-CIT et environ 30 fois plus importante pour le [¹²³I]-FP-CIT que pour le [¹²³I]-β-CIT.

* d'après (Abi-Dargham, Gandelman et al. 1996)

** d'après (Emond, Garreau et al. 1997)

Malgré des propriétés convenables pour une utilisation chez l'homme, le [¹²³I]-PE2I ne dispose pas à ce jour d'autorisation de mise sur le marché. En revanche, le [¹²³I]-FP-CIT est un produit radiopharmaceutique qui a obtenu une autorisation de mise sur le marché (spécialité DATSCAN®) au début de la décennie 2000 (Ziebel 2011). Il est utilisable en MN pour examiner en TEMP l'intégrité des neurones DA nigrostriataux. En effet, le [¹²³I]-FP-CIT est indiqué pour la détection d'une perte de terminaisons neuronales DA fonctionnelles dans le striatum de patients présentant un syndrome parkinsonien cliniquement douteux, afin d'aider au diagnostic différentiel entre un tremblement essentiel et un tremblement extrapyramidal dans les syndromes parkinsoniens suivants : MP, AMS et PSP. Cependant, à lui seul, le [¹²³I]-FP-CIT ne permet pas le diagnostic différentiel entre ces trois syndromes parkinsoniens (Booij, Hemelaar et al. 1999; Benamer, Patterson et al. 2000; Scherfler, Schwarz et al. 2007; Vlaar, van Kroonenburgh et al. 2007; Darcourt, Booij et al. 2009). Récemment, le [¹²³I]-FP-CIT a bénéficié d'un élargissement de ses indications pour aider au diagnostic différentiel entre une MA et une DCL probable (O'Brien, Colloby et al. 2004; McKeith, O'Brien et al. 2007; Walker, Jaros et al. 2007; Darcourt, Booij et al. 2009). Parmi les précautions d'emploi de cette spécialité, nous retiendrons qu'il est nécessaire de protéger la thyroïde en administrant, par exemple,

200 mg de perchlorate de sodium donnés au moins 5 min avant l'injection (Darcourt, Booij et al. 2009). En revanche, il n'est pas nécessaire que le patient interrompe son éventuel traitement anti-parkinsonien (L-dopa, agonistes DA, antagonistes des récepteurs du NMDA, IMAO-B, inhibiteurs de la COMT) (Darcourt, Booij et al. 2009), comme l'indique le Tableau 14.

Classe médicamenteuse	Dénomination commune internationale	Effet
Cocaïne		Diminution possible de la fixation du [123I]-FP-β-CIT
Amphétamines	d-Amphétamine, methamphétamine, methylphénidate	Diminution possible de la fixation du [123I]-FP-β-CIT
Stimulants du SNC	Phentermine ou éphédrines	Diminution possible de la fixation du [123I]-FP-β-CIT
Modafinil		Diminution possible de la fixation du [123I]-FP-β-CIT
Antidépresseurs	Mazindol, bupropion, radafaxine	Diminution possible de la fixation du [123I]-FP-β-CIT
Agonistes adrénergiques	Phényléphrine ou noradrénaline	Augmentation possible de la fixation du [123I]-FP-β-CIT, surtout à fortes doses en perfusion
Médicaments anticholinergiques		La benztrapine peut provoquer une diminution possible de la fixation du [123I]-FP-β-CIT Autres anticholinergiques : augmentation possible de la fixation du [123I]-FP-β-CIT, sans affecter la quantification visuelle
Opioides	Fentanyl	Diminution possible de la fixation du [123I]-FP-β-CIT
Anesthésiques	Kétamine, PCP, isoflurane	Diminution possible de la fixation du [123I]-FP-β-CIT, surtout lors des études SPECT sur le petit animal, bien que la kétamine et le PCP soient parfois utilisées de façon illicite

Tableau 14 Médicaments pouvant avoir un effet significatif sur l'analyse quantitative et visuelle de la fixation du [¹²³I]-FP-CIT en TEMP (Booij and Kemp 2008; Darcourt, Booij et al. 2009).

3.3.1.4 QUANTIFICATION IN VIVO DE LA FIXATION CERVEBRALE DU [¹²³I]-FP-CIT EN TEMP

Avec le [¹²³I]-FP-CIT, un délai d'attente de 3-6 heures est nécessaire (Darcourt, Booij et al. 2009) avant de pouvoir débuter l'acquisition des images qui durent environ 30 minutes (Farid, Volpe-Gillot et al. 2011). La quantification des images peut être

effectuée sans fonction d'entrée plasmatique, en calculant le rapport de la liaison spécifique sur la liaison non spécifique (BR, pour *binding ratio*) du radioligand (Darcourt, Booij et al. 2009), qui s'exprime de la façon suivante :

$$BR = C_S / C'_{ND} = (C_T - C_{ND}) / C'_{ND} = (C_T / C'_{ND}) - 1$$

où C_T = concentration totale de ligand dans le compartiment d'intérêt avec sites de fixation spécifique = $C_{ND} + C_S$

C_S = concentration spécifique en ligand dans le compartiment d'intérêt ;

C_{ND} = concentration de ligand libre et fixé de façon non spécifique dans le compartiment d'intérêt ;

C'_{ND} = concentration de ligand libre et fixé de façon non spécifique dans le compartiment de référence (cf. 3.2.3.5.1.2.2.1).

En faisant l'hypothèse que $C'_{ND} = C_{ND}$, il vient :

$$BR = C_S / C_{ND} = (C_T - C_{ND}) / C_{ND} = (C_T / C_{ND}) - 1$$

Il est utile de préciser que ce rapport équivaut au BP « vrai » lorsque l'état d'équilibre est atteint, c'est à dire lorsque la fixation spécifique du ligand a atteint son maximum, soit lorsque $dC_S/dt=0$ (cf. 3.2.3) (Farde, Eriksson et al. 1989; Ito, Hietala et al. 1998). Or, lors d'une scintigraphie au $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT}$, l'acquisition des images est généralement réalisée entre la 3^{ème} et 4^{ème} heure après une simple injection IV en bolus, non suivie d'une perfusion continue, ce qui dans ces conditions signifie que l'état d'équilibre n'est jamais rigoureusement atteint au moment de l'acquisition d'images. Par conséquent, le BR ne doit pas être confondu avec le BP « vrai » (Ziebell, Holm-Hansen et al. 2010). Généralement, la région occipitale ou le cervelet sont choisies comme région de référence pour calculer le BR du $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT}$ (Darcourt, Booij et al. 2009).

A ce jour, la plupart des études réalisées *in vivo* dans les syndromes parkinsoniens avec le $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT}$ se sont essentiellement focalisées sur une quantification du TDA dans le striatum. A notre connaissance, à l'exception de quelques études (Seibyl, Marek et al. 1998; Ziebell, Holm-Hansen et al. 2010) qui se sont intéressées à la fixation non spécifique du $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT}$ sur le SERT dans le

thalamus, aucune étude n'a tenté de quantifier l'expression du TDA dans certaines régions extra-striatales, notamment le cortex frontal. Une innervation DA en provenance de l'ATV est pourtant décrite dans cette région (Fuxe, Agnati et al. 1985) et il a par ailleurs été montré *post-mortem* que le [125 I]-FP-CIT se fixe dans certaines régions néocorticales (Figure 41)(John 2011).

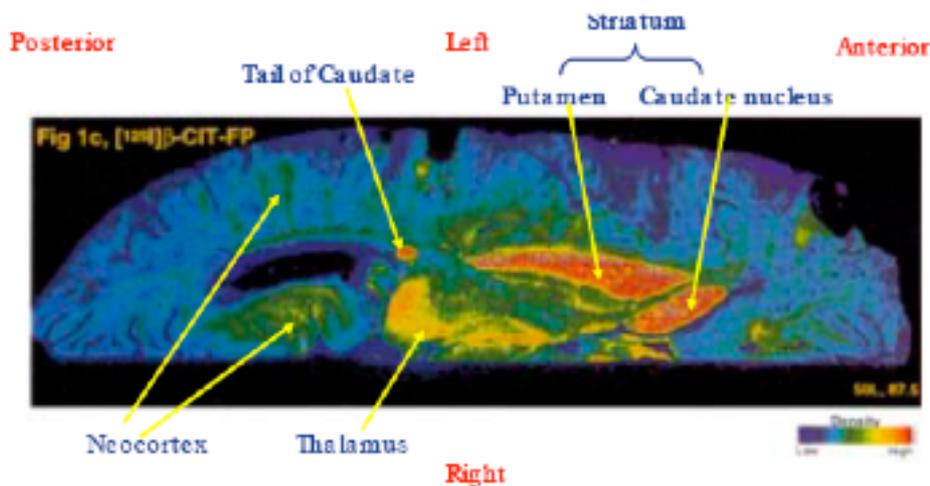


Figure 41 Etude post-mortem chez un patient MP de la fixation striatale et extra-striatale du [125 I]-FP-CIT (John 2011).

Cependant, il est probable que la non sélectivité du [123 I]-FP-CIT soit un obstacle à une quantification *in vivo* du TDA au niveau néocortical, du fait de la présence simultanée du SERT dans cette région. En effet, il a été montré que le citalopram, un inhibiteur du SERT, utilisé à une concentration de $1\mu\text{M}$, provoque une diminution de fixation du [125 I]-FP-CIT marquée dans le thalamus et le néocortex mais faible dans le striatum (John 2011). Ceci indique que la fixation du FP-CIT dans le thalamus et le cortex est essentiellement due à une fixation sur le SERT (John 2011). D'autre part, la densité du TDA est bien plus faible dans les régions extra-striatales et néocorticales que dans le striatum et celle du SERT est modérément élevée dans des régions telles que l'hypothalamus, le thalamus et l'hippocampe, alors qu'elle est faible dans les régions néocorticales (John 2011). Par conséquent, au vu de ces données et compte-tenu des densités régionales relatives en TDA et SERT, le [123 I]-FP-CIT, avec une bonne affinité et une certaine sélectivité pour le TDA, est un radioligand qui devrait permettre de mettre en évidence un degré de contraste élevé

entre les régions riches et pauvres en TDA. Pour cette raison, il semble que le [¹²³I]-FP-CIT soit un radioligand approprié pour marquer la densité neuronale DA fonctionnelle dans le striatum (John 2011) mais que cette propriété soit limitée dans les régions extra-striatales.

En étant conscient de cette limite, dans la dernière étape de cette thèse, nous avons utilisé le [¹²³I]-FP-CIT, conjointement au [¹²³I]-IBVM, afin de réaliser un double marquage des systèmes ACh et DA in vivo chez des patients atteints de DCL. Chez ces patients, nous avons en particulier recherché s'il est possible de mettre en évidence, à la fois au niveau cortical et sous-cortical, un dysfonctionnement des systèmes ACh et DA.

3.3.2 DOUBLE IMAGERIE IN VIVO DES SYSTEMES CHOLINERGIQUES ET DOPAMINERGIQUES DANS LA DCL

3.3.2.1 CARACTERISTIQUES DES SUJETS

Cette étude a débuté le 28 mai 2009. A ce jour, elle a porté sur 10 participants ayant tous donné leur consentement écrit pour participer à l'étude : un groupe de 5 sujets âgés volontaires sains (moyenne d'âge=75,6±2,41 ans ; 1 hommes, 4 femmes) exempts de tout trouble neuropsychiatrique et un groupe de 5 patients DCL (moyenne d'âge=72,8±6,53 ; 3 femmes, 2 hommes) dont le diagnostic a été posé par un neurologue.

Cette étude a été conduite après avoir reçu l'approbation du Comité de Protection des Personnes du CHU de Bordeaux et obtenu de la part de l'AFSSAPS l'autorisation d'utiliser le médicament radiopharmaceutique expérimental [¹²³I]-IBVM à des fins de recherche clinique.

3.3.2.2 ETUDE COMPORTEMENTALE CHEZ LES PATIENTS

Dans l'optique de mettre en relation les données d'imagerie avec des données neuropsychologiques, cliniques et de sommeil, une étude comportementale, incluant les investigations suivantes, a été réalisée.

3.3.2.2.1 Tests du bilan neurologique : évaluation des signes cardinaux de la DCL

Au cours du bilan neurologique, la présence ou l'absence d'un syndrome extra-pyramidal a été déterminée grâce à l'échelle UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) (Fahn S and Elton RL 1987), l'évaluation des fluctuations cognitives s'est appuyée sur l'échelle de Walker et l'évaluation des hallucinations visuelles et des troubles du sommeil a utilisé l'échelle de la NPI (*Neuropsychiatric Inventory*).

3.3.2.2.1.1 Evaluation des fluctuations cognitives : Echelle de Walker

Le but de ce test est d'évaluer les fluctuations de comportement dans les démences. L'échelle d'évaluation de la fluctuation de jour comprend 7 items relatifs au comportement confusionnel. Les scores de chaque item sont additionnés pour donner un résultat global variant de 0 à 21 (cf. ANNEXE 3 : Echelle d'évaluation des fluctuations cognitives) (Walker, Ayre et al. 2000).

3.3.2.2.1.2 Evaluation des hallucinations visuelles et des troubles du sommeil : Inventaire neuropsychiatrique

L'objectif du Bilan Neuropsychiatrique (*Neuropsychiatric Inventory* : NPI) est d'obtenir des informations sur la présence, la gravité et le retentissement des troubles du comportement chez des patients atteints d'affections cérébrales. Le NPI permet d'évaluer 12 types de comportements différents, parmi lesquels les hallucinations et les troubles du sommeil. La présence de chaque trouble du comportement est évaluée par une question. Si le sujet ne présente pas le trouble, il faut répondre par non ou cocher « absence » et passer à l'item suivant. Si le patient présente le trouble, il faut évaluer sa fréquence et sa sévérité. Il est aussi demandé d'évaluer le

retentissement, c'est-à-dire à quel point ce comportement est éprouvant pour le patient (cf. ANNEXE 4 : Inventaire NPI) (Cummings, Mega et al. 1994).

3.3.2.2.2 *Evaluation neuropsychologique*

Un bilan neuropsychologique plus particulièrement centré sur le dysfonctionnement exécutif a été réalisé, comportant l'évaluation du MMSE (Mini Mental State Examination, cf. partie 3.2.2) (Folstein, Folstein et al. 1975), le test de Benton, le test de Grober et Bushke (immédiat et différé), le Test d'Isaac, le test de discrimination visuelle et le test des codes de Wechsler.

3.3.2.2.2.1 Test de Benton

Ce test de rétention permet la mesure d'un aspect non verbal de l'intelligence, mais est également particulièrement sensible aux atteintes cérébrales car les résultats dépendent à la fois des fonctions de rétention et des fonctions d'organisation perceptive (Benton 1982).

3.3.2.2.2.2 Test de Grober et Buschke : test de mémoire épisodique

Il s'agit d'un test qui permet de contrôler l'encodage et le rappel des informations par des indices sémantiques. Cette épreuve permet d'évaluer différents processus mnésiques tels que le stockage, la récupération et la consolidation (Grober, Buschke et al. 1988).

3.3.2.2.2.3 Test de fluence verbale sémantique (Set Test d'Isaacs : test de fluidité verbale)

Il s'agit d'une épreuve pendant laquelle, en une minute, la personne doit citer le plus possible de mots appartenant à des catégories : couleurs, animaux, villes, fruits. Trois rappels seront distingués : les rappels à 15 s, 30 s et 60 s (Isaacs and Kennie 1973).

3.3.2.2.4 Test de discrimination visuelle (ou test des figures identiques)

Ce test a pour objectif de tester les capacités d'un sujet à identifier, parmi un choix multiple de stimuli, celui strictement identique à un stimulus cible.

3.3.2.2.5 Test des Codes de Wechsler : évaluation du raisonnement logique simple chronométré

Il s'agit d'une évaluation du raisonnement logique simple chronométré. Le score maximum est de 100 points. Le nombre d'erreurs et d'omissions est également comptabilisé (Wechsler 1981).

3.3.2.3 *Evaluation de l'altération des rythmes circadiens dans la DCL : actimétrie*

Les troubles du sommeil semblent être un critère prédictif de la survenue d'une DCL. Il est donc fondamental, dans le cadre de cette recherche, d'étudier et d'analyser les altérations du cycle veille/sommeil et plus généralement le rythme circadien d'activité, encore appelé nyctéméral ou journalier, qui est un rythme biologique dont la période est de 24H. En effet, le rythme biologique est la variation périodique ou cyclique d'une fonction particulière. Il est représenté mathématiquement par une fonction sinusoïdale et les rythmes biologiques peuvent être classés en fonction de leur période.

Pour appréhender ces paramètres, nous avons utilisé une technique peu invasive basée sur l'actimétrie. Les sujets ont porté au poignet un actimètre (actiwatch AW7[®], Cambridge Neurotechnology Ltd) qui est un petit appareil similaire à une montre et qui enregistre tous les mouvements. Il contient un capteur sensible à l'accélération des mouvements (accéléromètre piézo-électrique qui enregistre 32 fois par seconde la valeur de l'accélération) et un microprocesseur capable de stocker les données enregistrées. Un logiciel adapté permet de récupérer les données et d'analyser le rythme circadien d'activité, grâce à l'obtention d'un actogramme, ainsi que différents paramètres du sommeil (fragmentation du sommeil, réveils nocturnes...).

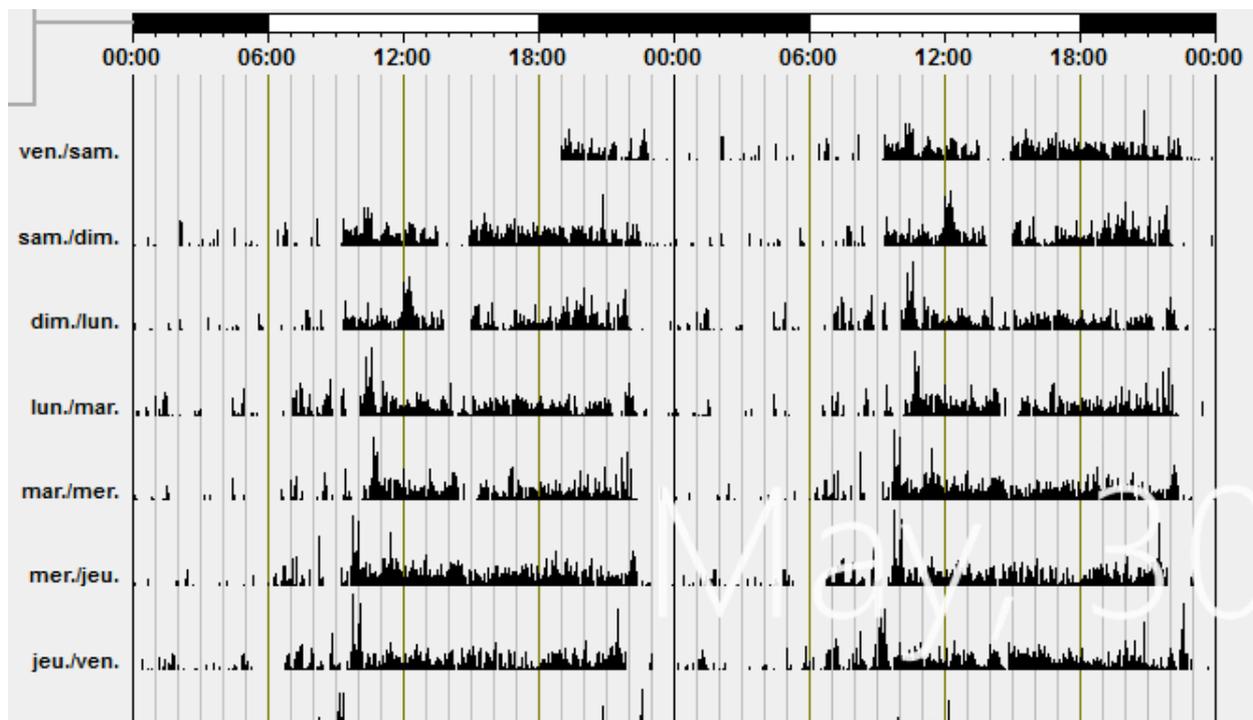


Figure 42 Exemple d'actogramme.

Grâce à l'actimétrie, il est possible de réaliser une analyse non paramétrique du rythme circadien, c'est à dire qu'au lieu d'ajuster sur une sinusoïde, des paramètres vont être calculés par période de 24H. Il sera possible d'analyser la séquence des 5 heures les moins actives (L5) et celle des 10 heures les plus actives (M10) (Eus J.W. San Someren, Dick F. Swaab et al. 1999) et de calculer les paramètres suivants :

- la stabilité inter-jours (IS) : cette variable quantifie le degré de ressemblance du profil d'activité entre les différents jours. Un individu qui aura des horaires « rigides », qui se lève toujours à peu près à la même heure, aura un IS élevé. L'IS varie théoriquement entre 0 et 1, avec une norme autour de 0,6 et c'est une variable sensible dans certaines pathologies telles que la MA (Hatfield, Herbert et al. 2004).
- La variabilité intra-jours (IV) : cette variable quantifie le degré de fragmentation des périodes de repos (sommeil) ou d'activité (éveil). Un individu normal présente une période d'activité stable et une période d'inactivité toutes les 24h. Dans certaines conditions pathologiques, ces périodes sont fragmentées (siestes, éveils nocturnes).

L'IV varie théoriquement entre 0 et 2, la norme est <1 et les fortes valeurs indiquent une fragmentation élevée.

- L'amplitude relative (RA) : cette variable quantifie la différence entre le degré d'activité et d'inactivité. L'amplitude est calculée comme la différence entre la séquence des 5 heures les moins actives (L5 = nadir) et la séquence des 10 heures les plus actives (M10 = pic d'activité). L'amplitude relative est une correction qui divise l'amplitude par (L5 + M10), elle varie de 0 à 1. La norme est >0.8 .

Dans notre étude, chaque sujet a porté un actimètre pendant l'intervalle entre les deux scintigraphies ($[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ et $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT}$), soit environ 15 jours. Ces actimètres sont étanches et peuvent être portés en permanence.

3.3.2.3 PROTOCOLES D'IMAGERIE

Les protocoles d'imagerie réalisés dans cette dernière étape sont strictement identiques à ceux qui ont été détaillés dans l'étape 3.2.5 :

- Chaque sujet a bénéficié d'un IRM 3DT1, utilisé ultérieurement pour le recalage des données d'imagerie $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ et $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT}$ et pour appliquer sur ces images une correction d'atrophie.

- Les imageries $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ et $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT}$ ont été réalisées sur une caméra TEMP SYMBIA T2 (Siemens, Erlanger, Allemagne), équipée de collimateurs à haute résolution pour les basse énergies et couplée à un TDM, après injection à l'ensemble des participants d'une activité moyenne de $238,47 \pm 5,31$ MBq de $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ et de $182,25 \pm 5,77$ MBq de $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT}$. L'acquisition des données d'imagerie $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT}$ a été réalisée à $t=3\text{h p.i.}$, en mode *step and shoot* : 64 projections de 30s chacune à 360° sur une matrice de 128×128 . Les projections ont été reconstruites de manière itérative en utilisant un filtre OSEM 2D sur une matrice de 128×128 et une taille de voxels de $3,9 \times 3,9 \times 3,9$ mm³. Une correction d'atténuation a été réalisée en utilisant l'image scanner acquise grâce au TDM.

- Afin de tenir compte de l'atrophie sur les images 4D TEMP recalées sur l'atlas du MNI et de pouvoir retirer de ces images tout signal présent dans les régions du liquide céphalo-rachidien et du crâne, nous avons appliqué la méthode 2S (cf. chapitre 3.2.4) de Giovacchini (Giovacchini, Lerner et al. 2004).

3.3.2.4 RECALAGE DES IMAGES SUR L'IRM STANDARD DU MNI

La méthode de recalage utilisée dans cette dernière étape afin de recalibrer l'IRM de chaque sujet sur l'IRM standard du MNI et d'appliquer cette transformation aux images 4D TEMP est strictement identique à la méthode de recalage élastique détaillée dans les étapes 3.2.4 et 3.2.5.

3.3.2.5 QUANTIFICATION DES IMAGES

La quantification de la fixation cérébrale du [¹²³I]-IBVM a été réalisée par modélisation pharmacocinétique, en utilisant le modèle de régression multi-linéaire MRTM2 dans le logiciel PMOD[®], conformément à la méthode détaillée dans les étapes 3.2.4 et 3.2.5. A partir des images 4D TEMP corrigées de l'atrophie et préalablement recalées dans le MNI, le BP du [¹²³I]-IBVM a été calculé dans les régions du striatum (noyaux caudés droit et gauche et putamen droit et gauche) et des 3 principaux circuits ACh anatomiques du Ch1 (noyau du septum médian et hippocampe), du Ch4 (NbM ainsi que cortex frontal, pariétal, temporal et cingulaire antérieur, médian et postérieur) et du Ch5 (thalamus et PPT).

A partir des images 4D TEMP acquises à t= 3h p.i. corrigées de l'atrophie et préalablement recalées dans le MNI, la quantification de la fixation cérébrale du [¹²³I]-FP-CIT a été réalisée en choisissant la région occipitale comme région de référence (Darcourt, Booij et al. 2009) et en calculant le rapport de liaison spécifique/non spécifique (BR) dans les régions suivantes :

- régions corticales : cortex frontal, orbito-frontal inférieur, olfactif ;
- régions sous-corticales : noyaux caudés droit et gauche, putamen droit et gauche, thalamus et pallidum. Le BR a été calculé de la façon suivante :

$$BR = C_S / C'_{ND} = (C_T - C'_{ND}) / C'_{ND} = (C_T / C'_{ND}) - 1$$

3.3.2.6 ANALYSE STATISTIQUE

Compte-tenu du faible nombre de sujets inclus à ce jour dans les deux groupes, aucune comparaison statistique n'a été effectuée dans cette étude. Les résultats ont été présentés de manière individuelle pour chaque patient, comparativement aux sujets témoins.

3.3.2.7 RESULTATS

3.3.2.7.1 *Caractéristiques démographiques des sujets*

Les caractéristiques démographiques des patients DCL et des sujets témoins sont présentées dans le Tableau 15. Les patients DCL (n=5 ; 72,8±6,53 ans) ne diffèrent pas des sujets témoins (n=5 ; 75,6±2,41 ans) en terme d'âge. Le rapport homme/femme est plus élevé chez les DCL (8/1) que chez les témoins (3/9).

	Sujets témoins	Patients DCL
n	5	5
ratio (H:F)	1/4	2/3
âge	75,6±2,41	72,8±6,53

Tableau 15 Données démographiques des sujets témoins et des patients DCL (moyennes ± écart-types).

3.3.2.7.2 Etude comportementale

3.3.2.7.2.1 Bilan neurologique et neuropsychiatrique

3.3.2.7.2.1.1 Examen moteur

Tous les patients ont fait l'objet d'un examen moteur mais un seul patient (01 R-D) a fait l'objet d'un examen détaillé selon l'échelle UPDRS. Les résultats de l'examen moteur (Tableau 16) montrent que tous les patients présentent un syndrome extrapyramidal marqué, à l'exception d'un sujet qui présente un syndrome extrapyramidal discret.

Code patient DCL	Syndrome extrapyramidal
01 R-D	X
04 M-M	X
05 J-G	X discret
15 J-V	X
18 C-P	X

Tableau 16 Résultats de l'examen moteur réalisé sur les patients DCL.

3.3.2.7.2.1.2 Evaluation des fluctuations de comportement dans les démences (échelle de Walker)

Sur les 5 patients DCL, 4 ont fait l'objet d'une recherche de fluctuations attentionnelles au moyen de l'échelle de Walker. Parmi eux, 2 patients ont présenté un score élevé (7), avec des fluctuations d'attention de 25 à 75 % pour l'un et des problèmes d'attention pour l'autre. Un 3ème patient a présenté des fluctuations d'attention plus modérées (25% pour un score de 5) (Tableau 17).

Code patient DCL	Fluctuations attentionnelles	Score total
01 R-D	NA	NA
04 M-M	fluctuations attention 25 à 75% dans la journée	7
05 J-G	problèmes d'attention dans la journée	7
15 J-V	0	3
18 C-P	fluctuations attention 25 % de la journée	5

Tableau 17 Résultats de l'évaluation des fluctuations attentionnelles (échelle de Walker) réalisée chez les patients DCL. Le score total est noté sur 21.

3.3.2.7.2.1.3 Inventaire neuropsychiatrique (échelle NPI)

Sur les 5 patients DCL, 4 ont fait l'objet d'un inventaire neuropsychiatrique au moyen de l'échelle NPI. Parmi eux, un patient a présenté des hallucinations à fréquence, sévérité et retentissement sur l'aidant élevés (4/3/4 respectivement) ainsi que des idées délirantes à fréquence faible mais à sévérité et retentissement sur l'aidant élevés. Trois patients ont présenté des troubles du sommeil, dont un à fréquence élevée et sévérité modérée (4 et 2 respectivement) et 2 à fréquence faible (1). D'autres troubles ont été retrouvés, à type d'apathie (4 patients/4, dont 2 à fréquence élevée), d'anxiété (3 patients/4, dont 2 à fréquence élevée \geq à 3) et de dépression (3 patients/4, à fréquence \leq à 2). Ont également été retrouvées de façon plus marginale des troubles à type de désinhibition (1 patient/4, fréquence égale à 2) et d'irritabilité (1 patient/4, fréquence égale à 2) (Tableau 18).

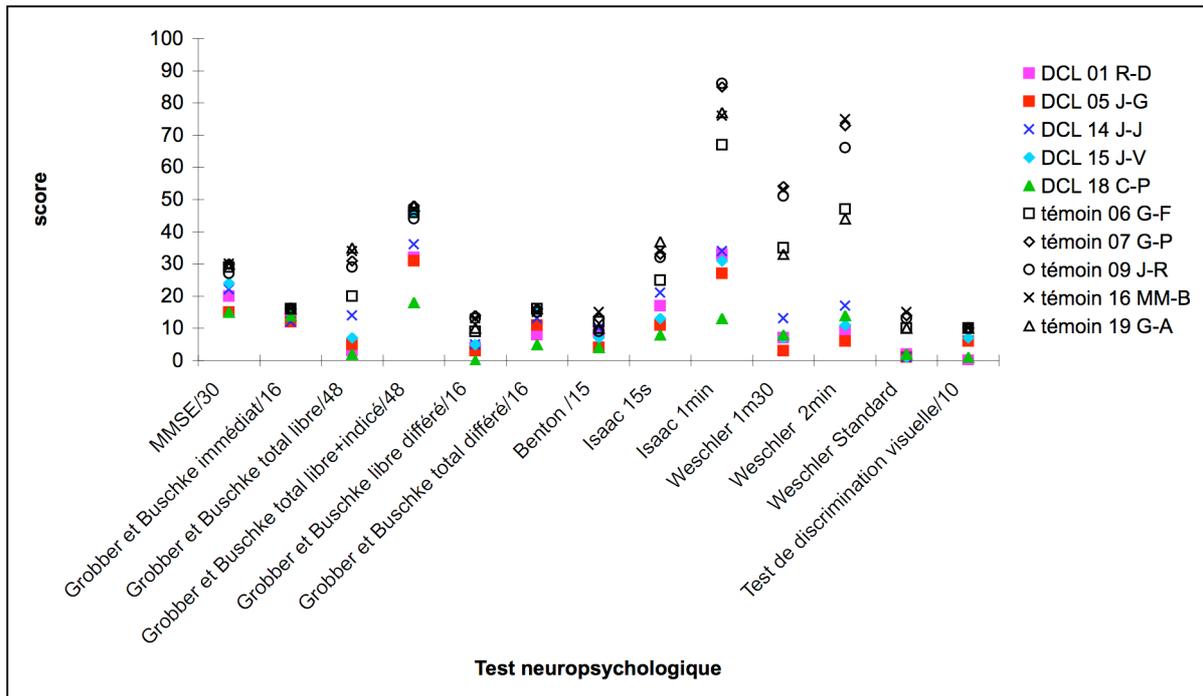
Code patient DCL	Hallucinations			Troubles du sommeil			Autres troubles	
	Fréquence	Sévérité	Retentissement	Fréquence	Sévérité	Retentissement		
01 R-D	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	
04 M-M	0	0	0	1	2	0	anxiété 4/1/2 désinhibition 2/2/1	
05 J-G	4	3	4	1	1	1	apathie 4/2/0 anxiété 3/1/1 délire 1/3/4 dépression 1/1/2	
15 J-V	0	0	0	4	2	0	apathie 2/2/2 anxiété 4/2/2 dépression 2/1/2 irritabilité 2/1/2	
18 C-P	0	0	0	0	0	0	apathie 1/1/0 anxiété 3/2/2 dépression 2/1/1	

Tableau 18 Scores retrouvés lors de l'inventaire neuropsychiatrique (échelle NPI) réalisé sur les patients DCL. La fréquence est notée sur 4. La sévérité est notée sur 3. Le retentissement sur un aidant est noté sur 5.

3.3.2.7.2.2 Bilan neuropsychologique

La Figure 43 montre que les scores obtenus pour les patients DCL sont plus faibles que les scores obtenus pour l'ensemble des sujets témoins, avec une nette diminution observée pour les tests de Grober et Buschke total, Isaac 15 et 60 s et Weschler 1mn30 et 2mn.

A



B

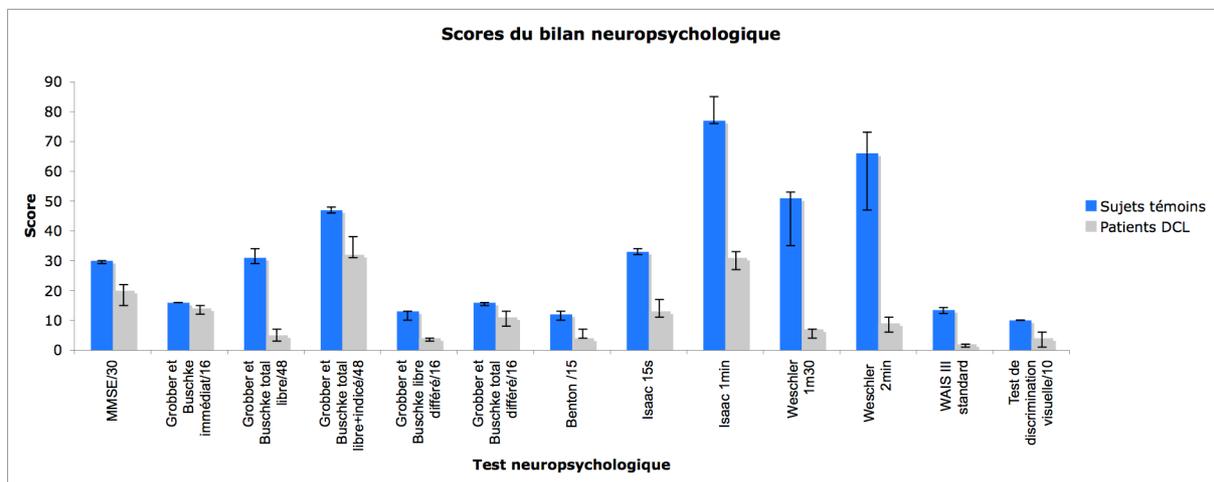


Figure 43 Valeurs individuelles (A) et histogramme représentant les médianes (médiane, 25èmes et 75èmes percentiles)(B) des scores réalisés par les sujets témoins et les patients DCL aux différents tests neuropsychologiques.

3.3.2.7.2.3 Bilan actimétrique

Le Tableau 19 décrit les différentes variables du rythme circadien mesurées en actimétrie chez les patients et les témoins. L'amplitude relative est supérieure à la valeur normale de 0,8 chez tous les témoins et chez 3 patients (01 R-D, 04 M-M, 18 C-P). Elle est inférieure à la valeur normale de 0,8 chez 2 patients (15 J-V et 18 C-P). La valeur moyenne de la stabilité inter-jours (IS) des témoins est proche de la valeur normale de 0,6, malgré des valeurs individuelles proches de 0,6 pour seulement 2 témoins. Deux patients (15 J-V et 05 J-G) présentent des valeurs d'IS très en-dessous de 0,6 et 1 patient (18 C-P) présente une valeur d'IS au-dessus de 0,6. Les valeurs de variabilité intra-jours (IV) sont inférieures à la norme de 0,8 chez 4 témoins. Un seul patient présente une valeur d'IV en dessous de 0,8 et tous les autres ont des valeurs supérieures à 1, ce qui indique une fragmentation élevée des périodes d'inactivité.

SUJET	Amplitude relative d'activité	L5 (nadir)	début L5	M10 (pic)	début M10	IS (stabilité du rythme)	IV (fragmentation)
Patients							
01 R-D	0,931	572	0:00	15972	7:00	0,676	0,654
04 M-M	0,913	396	22:00	8704	9:00	0,591	1,017
05 J-G	0,366	5466	1:00	11780	9:00	0,214	1,011
15 J-V	0,623	1165	22:00	5020	9:00	0,413	1,267
18 C-P	0,879	839	1:00	12979	9:00	0,716	1,201
moyenne	0,74	1687,60		10891,00		0,52	1,03
sem	0,11	953,48		1873,74		0,09	0,11
Témoins							
06 G-F	0,916	735	2:00	16674	10:00	0,583	0,693
07 G-P	0,939	437	0:00	13909	8:00	0,719	0,712
09 J-R	0,938	750	0:00	23568	8:00	0,687	0,65
10 J-S	0,873	835	1:00	12277	10:00	0,511	0,945
19 G-A	0,955	548	23:00	23941	7:00	0,735	0,678
moyenne	0,92	661,00		18073,80		0,65	0,74
sem	0,01	73,01		2424,03		0,04	0,05
		<i>0,886±0,04</i>				<i>0,58±0,03</i>	<i>0,816±0,04</i>

Tableau 19 Valeurs individuelles de l'amplitude relative (norme > 0,8), de la séquence des 5 heures les moins actives (L5), de la séquence des 10 heures les plus actives (M10), de la stabilité inter-jours (IS, norme autour de 0,6), de la variabilité intra-jours (IV, norme < 1). La moyenne et l'erreur standard à la moyenne (sem) ont également été calculées dans chaque groupe. Les valeurs normales (moyenne ± sem) de l'amplitude relative, de l'IS et de l'IV déterminées chez 19 sujets témoins (Hatfield, Herbert et al. 2004) sont indiquées en italiques.

A titre d'exemple, la Figure 44 montre l'actogramme d'un sujet témoin et d'un patient DCL. On remarquera une diminution très nette des périodes d'inactivité chez le patient comparativement au témoin.

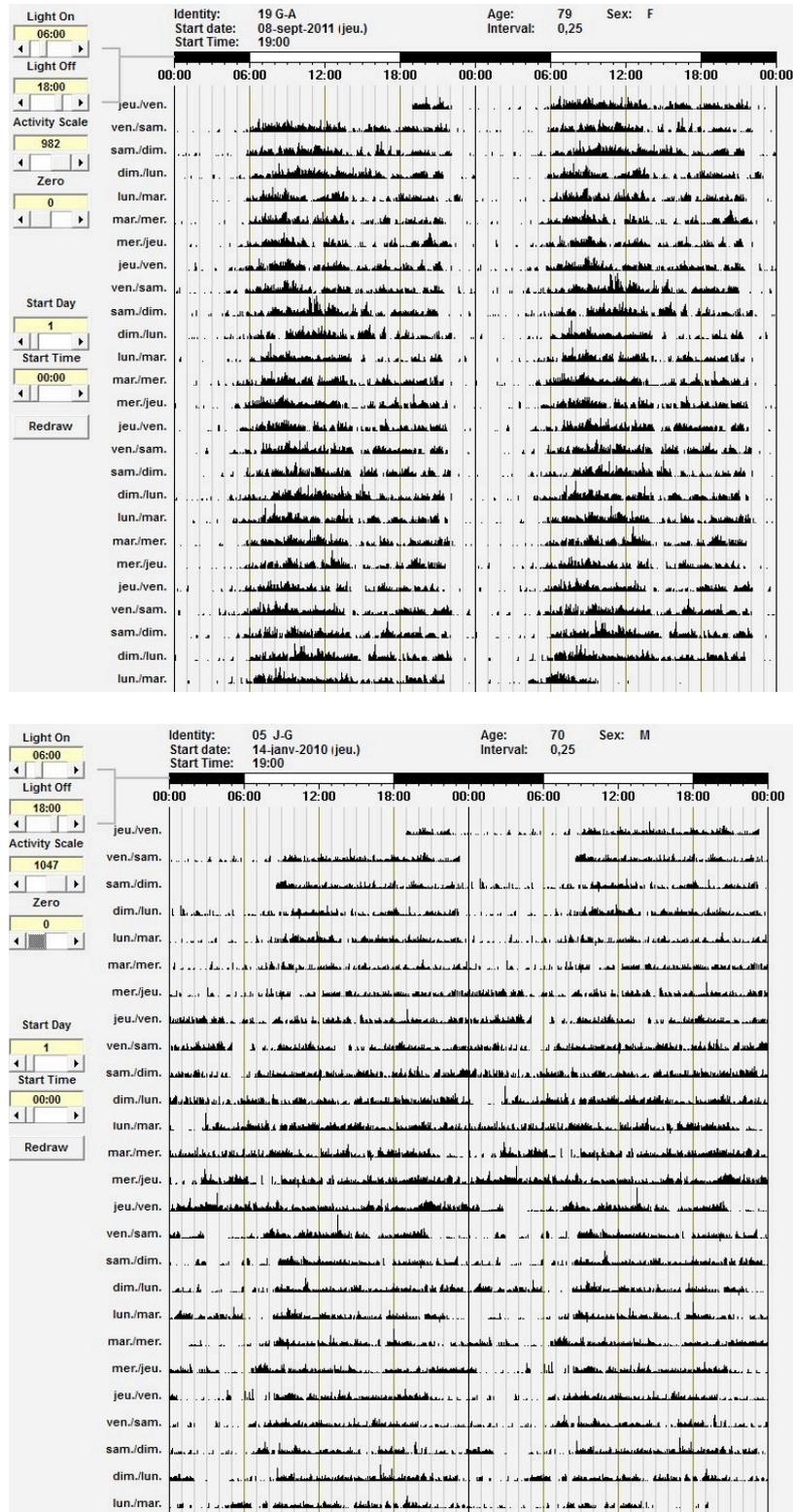


Figure 44 Exemples d'actogrammes obtenus chez un témoin (19 G-A, en haut) et chez un patient DCL (05 J-G, en bas).

3.3.2.7.3 Résultats d'imagerie

3.3.2.7.3.1 Recalages des images TEMP dans l'espace du MNI

Pour le groupe de témoins, le recalage des images TEMP [^{123}I]-IBVM et [^{123}I]-FP-CIT sur l'atlas du MNI a pu être réalisé avec succès. En revanche, parmi les 5 patients DCL, 2 sujets ayant une atrophie corticale particulièrement marquée n'ont pas pu faire l'objet d'un recalage TEMP vers MNI suffisamment performant (Figure 45). Par conséquent, la quantification des images TEMP [^{123}I]-IBVM et [^{123}I]-FP-CIT n'a pas pu être réalisée pour ces deux patients.

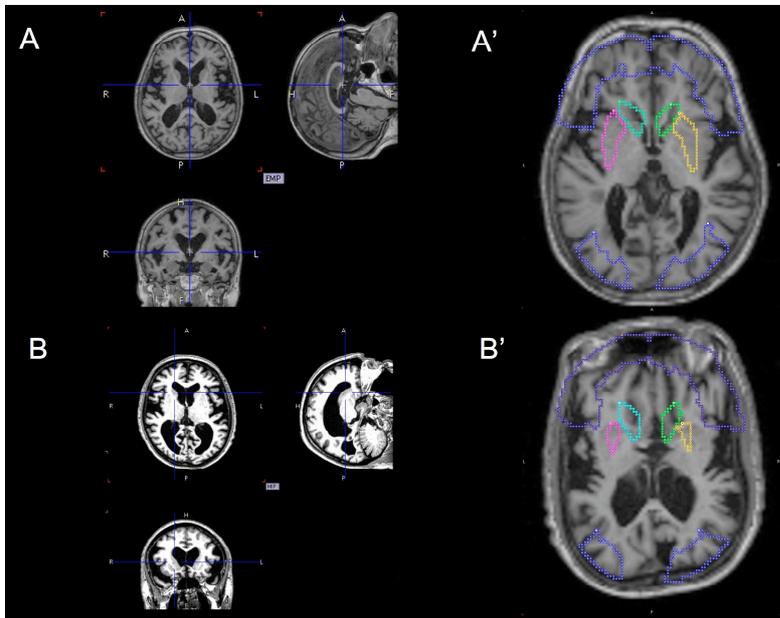


Figure 45 IRM de deux patients DCL présentant une atrophie marquée dans les régions corticales (A et B) et pour lesquels la normalisation dans l'espace du MNI a conduit à des erreurs de recalage des régions corticales et striatales (A' et B') ainsi qu'à une déformation de l'IRM du patient (B').

3.3.2.7.3.2 Comparaison inter-groupes de l'intégrité des circuits cholinergiques

Chez un patient DCL (15 J-V), les images TEMP non corrigées de l'atrophie acquises au moyen du $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ à $t=7\text{h}$ ont montré une nette diminution de la fixation du radioligand dans la région striatale comparativement à un sujet témoin (Figure 46).

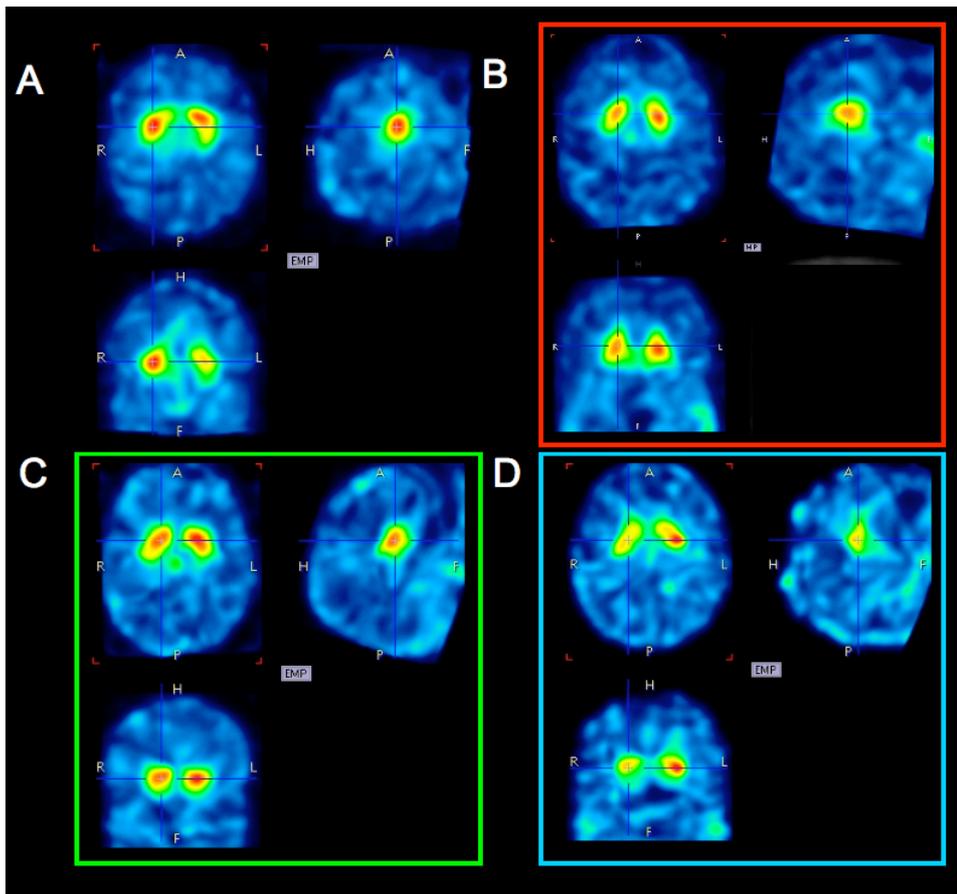


Figure 46 Images TEMP de fixation cérébrale totale (spécifique+non spécifique+fraction libre) du $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ acquises à $t=7\text{h}$ p.i. chez un sujet témoin (19 G-A en A) et chez 3 patients DCL (05 J-G en B, 18 C-P en C et 15 J-V en D). Comparativement au témoin, on remarquera une nette diminution de la fixation du radioligand dans la région du striatum pour 15 J-V. Les couleurs des cadres correspondent aux couleurs utilisées pour chaque patient sur les figures montrant les représentations graphiques des BP en $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ et des BR en $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT}$.

Afin de pouvoir disposer d'un échantillon de témoins qui soit plus représentatif des valeurs normales de l'expression du TVACH chez des sujets âgés, nous avons regroupé les 5 témoins de cette étude avec 7 des témoins déjà explorés au moyen du [^{123}I]-IBVM dans la partie 3.2.5. Dans les régions corticales (Figure 47), sur 3 patients DCL exploitables en termes de quantification de l'expression du TVACH, 2 patients (05 J-G et 18 C-P) ont présenté des valeurs de BP situées en-dessous des témoins dans les régions du cortex frontal, pariétal, temporal, cingulaire médian et postérieur. Un patient (15 J-V) a présenté des valeurs de BP se situant au même niveau que les témoins (cortex temporal et cingulaire antérieur) ou au-dessus (cortex frontal, pariétal, cingulaire médian et postérieur). Enfin, dans le cortex cingulaire, un patient (05 J-G) présente une valeur de BP située très au-dessus des témoins.

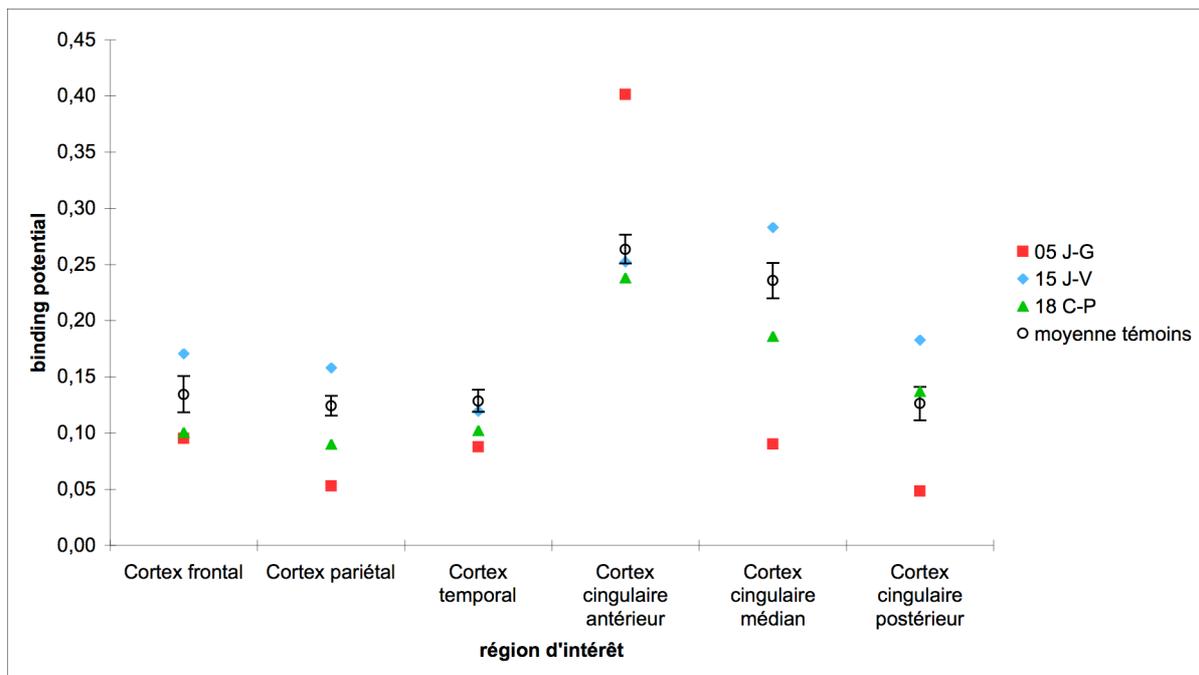


Figure 47 Représentation graphique des valeurs de BP en [^{123}I]-IBVM calculées dans les régions corticales chez 12 sujets témoins (valeurs représentées sous la forme de moyenne \pm erreur standard à la moyenne) et chez les patients DCL.

Dans les régions sous-corticales (hors noyaux caudés et putamens) (Figure 48), deux patients DCL (05 J-G et 15 J-V) présentent des valeurs situées en-dessous des témoins dans les régions de l'hippocampe (05 J-G), du thalamus (15 J-V), du PPT (15 J-V), du NbM (05 J-G) et du PPT (05 J-G). Trois patients DCL présentent des valeurs situées au même niveau que les témoins dans les régions de l'hippocampe (15 J-V), du thalamus (05 J-G et 18 C-P) et du cervelet (18 C-P). Trois patients DCL présentent des valeurs situées au-dessus des témoins dans les régions de l'hippocampe (18 C-P), du cervelet (05 J-G et 15 J-V), du PPT (05 J-G et 18 C-P), du NbM (18 C-P) et du septum médian (18 C-P).

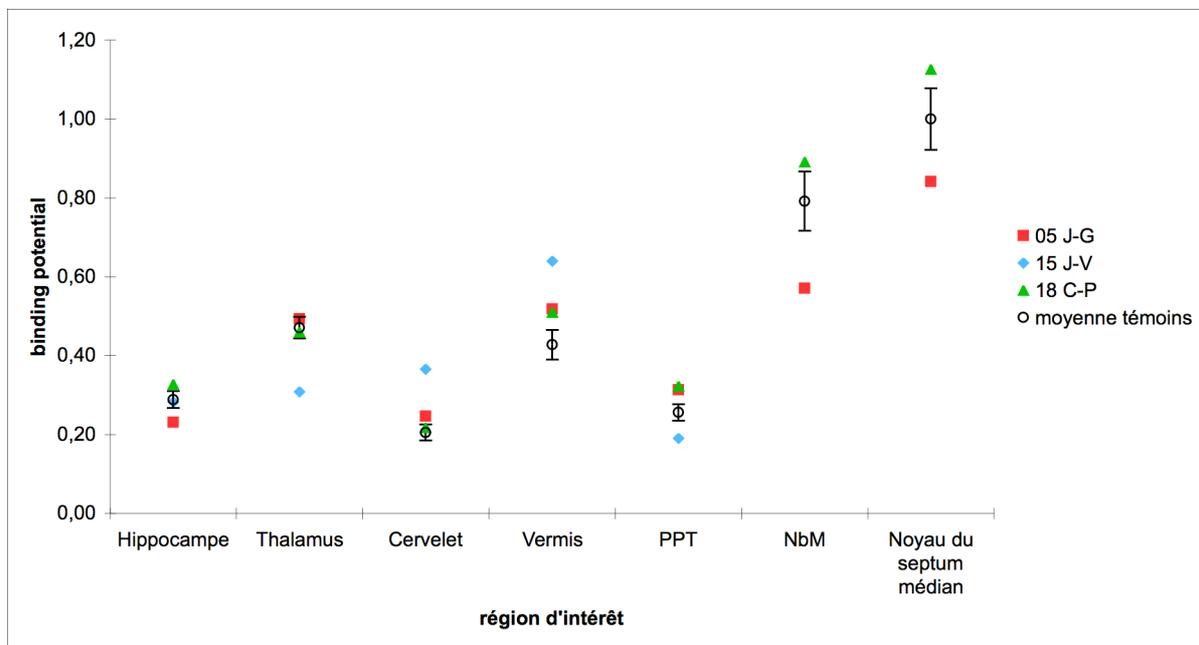


Figure 48 Représentation graphique des valeurs de BP du $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ calculées dans les régions sous-corticales (hors caudé et putamen) chez 12 sujets témoins (valeurs représentées sous la forme de $\text{moyenne} \pm \text{erreur standard à la moyenne}$) et chez les patients DCL.

Dans les régions putamino-caudales (Figure 49), trois patients DCL présentent des valeurs situées en-dessous des témoins dans les régions du caudé gauche (15 J-V et 18 C-P), du caudé droit (15 J-V), du putamen gauche (05 J-G et 15 J-V) et du putamen droit (05 J-G et 15 J-V). Deux patients DCL présentent des valeurs situées au même niveau que les témoins dans les régions du noyau caudé droit (05 J-G et 18 C-P), du putamen gauche (18 C-P) et du putamen droit (18 C-P). Enfin, un patient DCL présente des valeurs situées au-dessus des témoins dans la région du noyau caudé gauche.

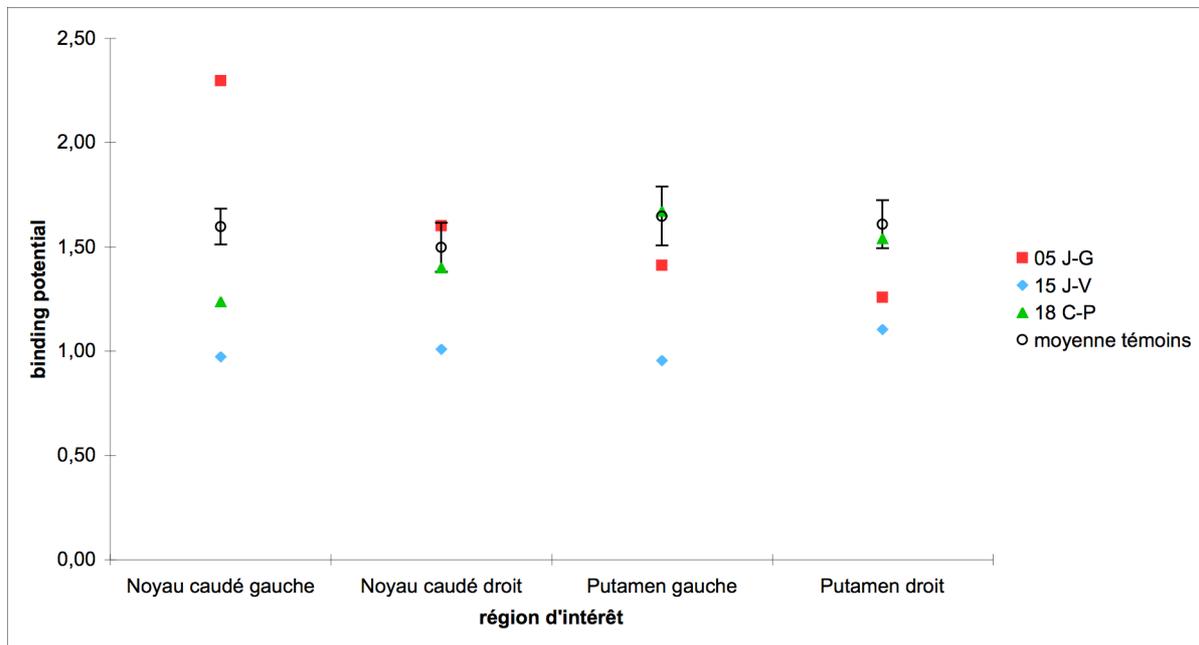


Figure 49 Représentation graphique des valeurs de BP du $[^{123}\text{I}]\text{-IBVM}$ calculées dans les régions putamino-caudales chez 12 sujets témoins (valeurs représentées sous la forme de moyenne \pm erreur standard à la moyenne) et chez les patients DCL.

3.3.2.7.3.3 Comparaison inter-groupes de l'expression du transporteur de la dopamine

Pour les 3 patients DCL, les images cérébrales TEMP non corrigées de l'atrophie obtenues au moyen du [^{123}I]-FP-CIT ont montré une assymétrie de fixation dans les régions caudales et une diminution de fixation dans les régions putaminales, comparativement à un sujet témoin (Figure 50).

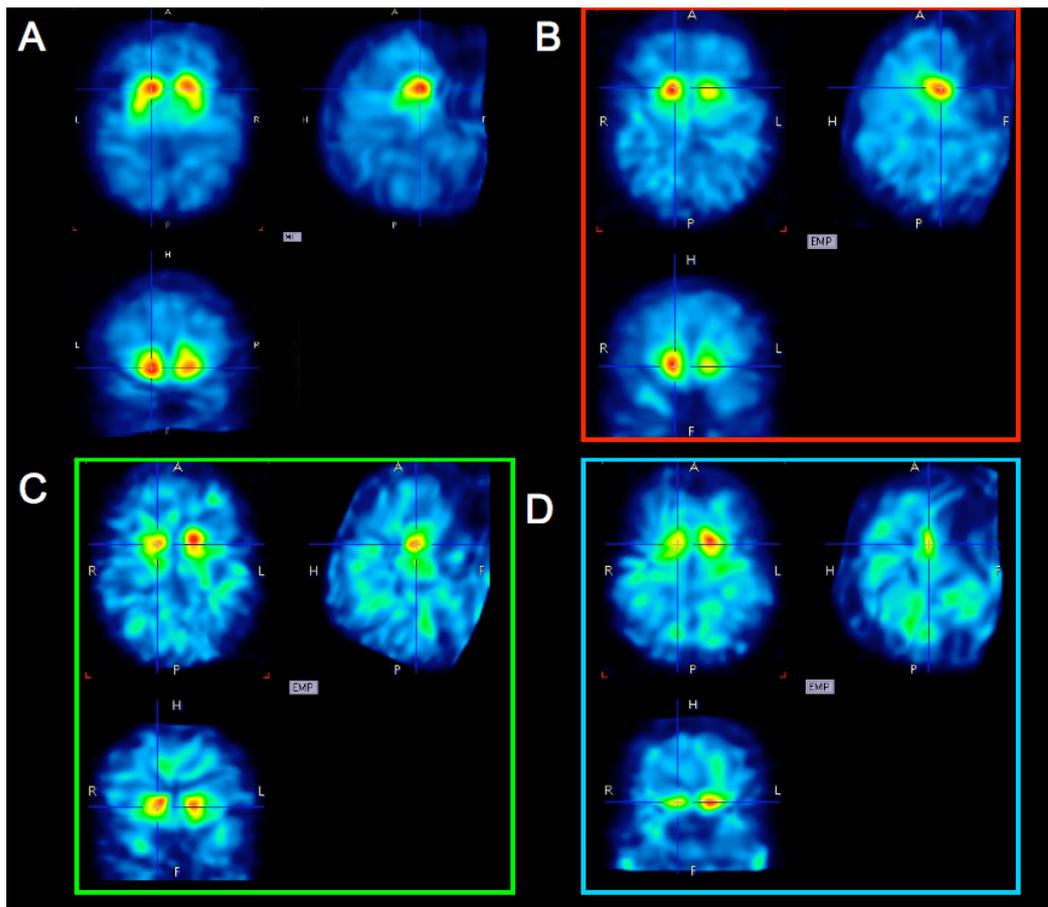


Figure 50 Images TEMP de fixation cérébrale totale (spécifique+non spécifique+fraction libre) du [^{123}I]-FP-CIT obtenues chez un sujet témoin (19 G-A en A) et chez 3 patients DCL (05 J-G en B, 18 C-P en C et 15 J-V en D). Il est à noter une dissymétrie de la fixation caudale chez les patients comparativement au témoin. Les couleurs des cadres correspondent aux couleurs utilisées pour chaque patient sur les figures montrant les représentations graphiques des BP en [^{123}I]-IBVM et des BR en [^{123}I]-FP-CIT.

Dans les régions corticales (Figure 51), si l'on considère le cortex frontal dans sa globalité, les valeurs de BR obtenues pour les 3 patients DCL sont très serrées mais ne se détachent que très faiblement des témoins (1 seul témoin/5). Il en est de même dans le cortex orbitofrontal inférieur, avec des valeurs de BR obtenues pour les 3 patients DCL très serrées mais qui néanmoins se détachent nettement de 2 témoins/5. Une différence plus nette est observable dans le cortex olfactif, où les 3 patients DCL présentent des valeurs de BR plus espacées entre elles mais toutes situées en-dessous de celles des 5 sujets témoins.

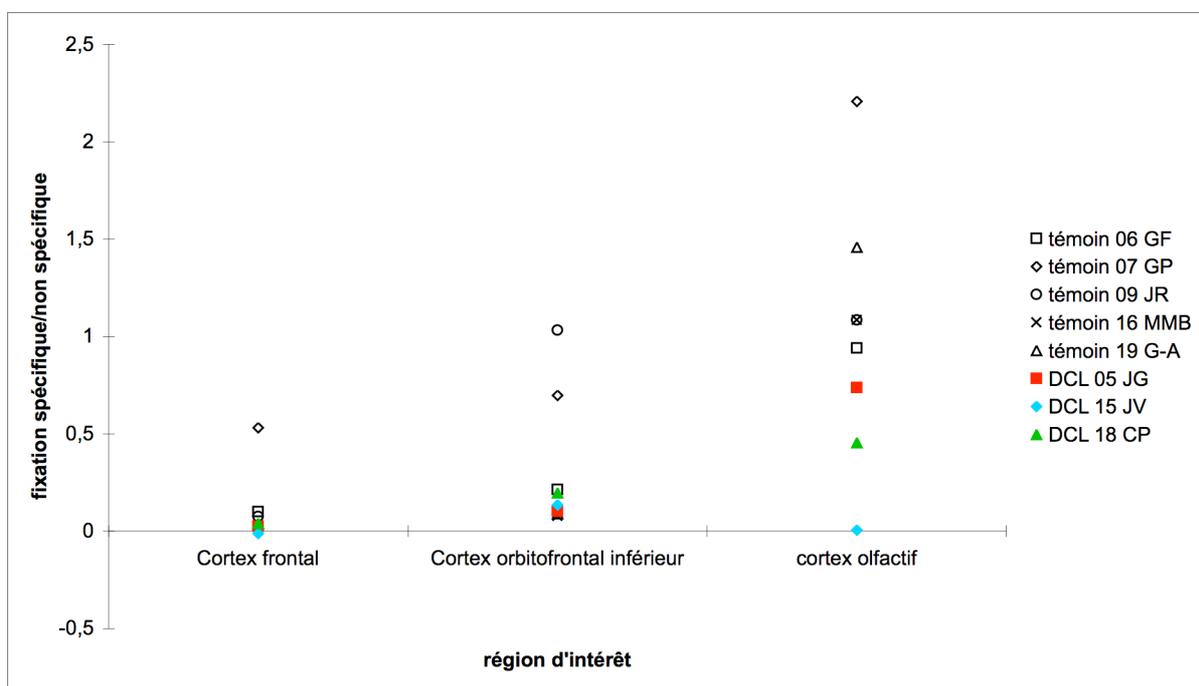


Figure 51 Représentation graphique des BR du $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT}$, calculés après correction d'atrophie, dans les régions corticales chez les sujets témoins et les patients DCL.

Dans les régions sous-corticales (hors noyaux caudés et putamen) (Figure 52), les valeurs de BR obtenues pour les 3 patients DCL dans le thalamus sont très serrées et situées juste en-dessous de celles des témoins. Une différence plus importante est observable dans le pallidum où les valeurs de BR obtenues pour les 3 patients DCL sont plus espacées entre elles mais sont toutes situées nettement en-dessous de celles des 5 témoins.

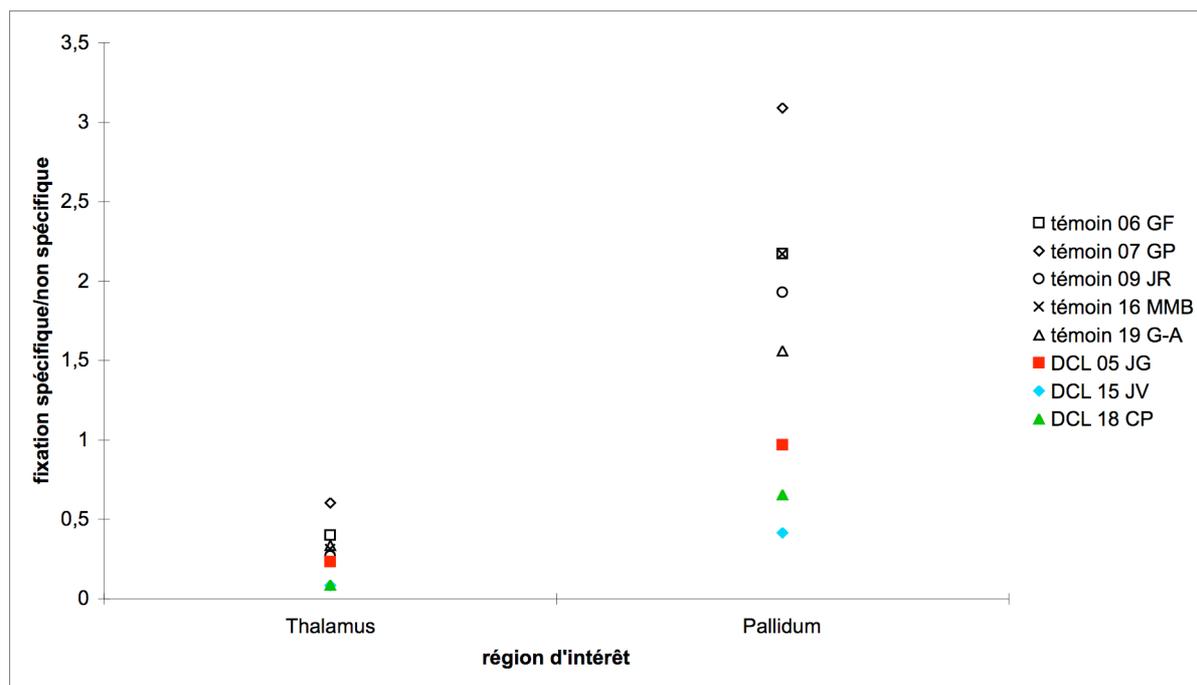


Figure 52 Représentation graphique des BR du $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT}$, calculés après correction d'atrophie, dans les régions sous-corticales du thalamus et du pallidum, chez les sujets témoins et les patients DCL.

Dans les régions putamino-caudales droites et gauches (Figure 53), bien que 05 J-G soit le patient le plus proche des témoins, les valeurs de BR obtenues pour les 3 patients DCL sont toutes situées en-dessous de celles des 5 témoins.

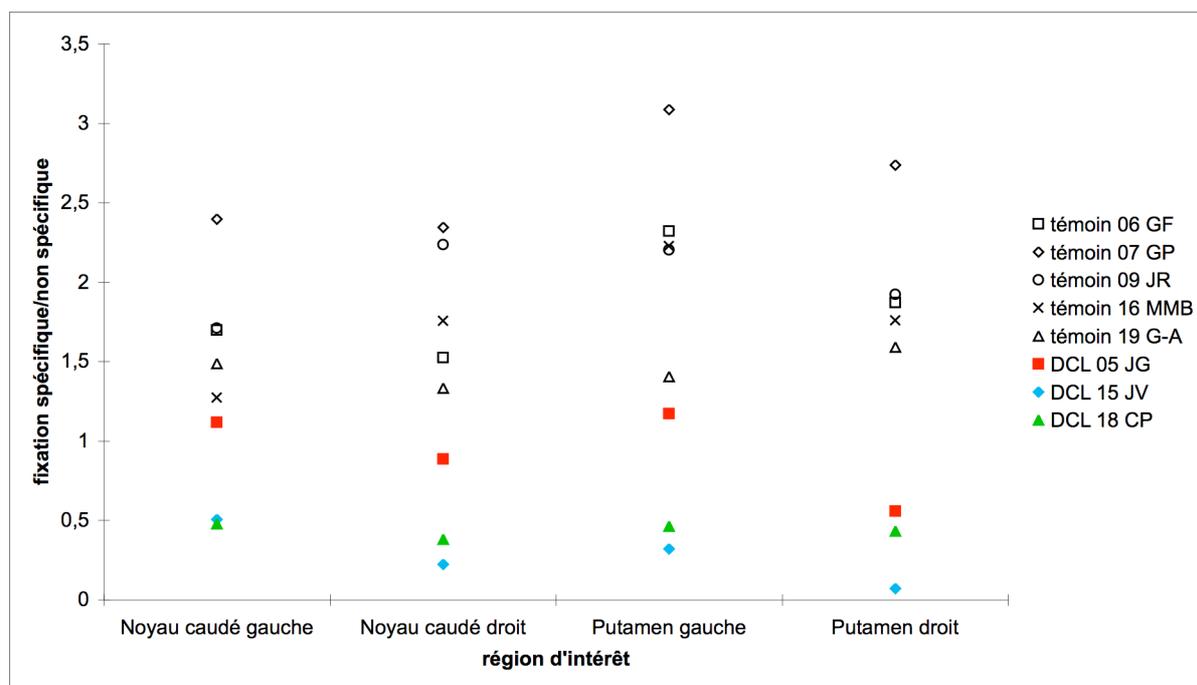


Figure 53 Représentation graphique des BR du $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT}$, calculés après correction d'atrophie dans les régions putamino-caudales, chez les sujets témoins et les patients DCL.

DISCUSSION GENERALE

Dans la DCL, une double atteinte des systèmes ACh et DA est admise (Piggott, Marshall et al. 1999; O'Brien, Colloby et al. 2004; Francis, Perry et al. 2006) mais à ce jour, aucune étude n'a tenté d'étudier *in vivo* et simultanément ces deux systèmes de neurotransmission. Dans l'optique de mieux comprendre de quelle manière l'ACh et la DA interagissent dans la DCL, l'objectif de ce travail de thèse a été de mettre au point un protocole d'imagerie permettant d'étudier simultanément *in vivo* la neurotransmission DA et ACh. Dans la DCL, il semble raisonnable de faire l'hypothèse que le processus neurodégénératif affecte en premier lieu le versant pré-synaptique, à l'instar de ce qui a été montré dans la MP (Brooks, Frey et al. 2003; Ziebel 2011). Nous nous sommes donc intéressés de façon élective aux versants pré-synaptiques des neurotransmissions DA et ACh et dans ce sens, notre objectif a été de développer une méthode d'imagerie moléculaire permettant d'explorer *in vivo* en TEMP simultanément deux transporteurs pré-synaptiques, le TVACh et le TDA. Si le [¹²³I]-FP-CIT est un produit radiopharmaceutique sélectif du TDA, disposant d'une autorisation de mise sur le marché et utilisable en MN pour la détection d'une perte de terminaisons neuronales DA dans le striatum de patients présentant un syndrome parkinsonien cliniquement douteux, il n'existe à ce jour aucun produit radiopharmaceutique validé en routine clinique permettant d'explorer une perte des terminaisons neuronales ACh dans les maladies neurodégénératives. Pour cette raison, notre *modus operandi* s'est articulé en deux parties : (1) mettre au point et valider, en quatre étapes, une méthode d'imagerie TEMP utilisant un produit radiopharmaceutique expérimental spécifique du TVACh, le [¹²³I]-IBVM et (2) appliquer cette méthode dans la DCL, conjointement à une imagerie TEMP au moyen d'un produit radiopharmaceutique validé en routine clinique et disposant d'une bonne affinité et sélectivité pour le TDA, le [¹²³I]-FP-CIT.

Dans la première partie de ce travail, une première étape a consisté à mettre au point une méthode d'imagerie du système ACh en TEMP, en utilisant le [¹²³I]-IBVM dans une maladie neurodégénérative caractérisée, au plan neurochimique, principalement par une atteinte des systèmes ACh : la MA. Dans ce travail, les patients, appariés en âge et sexe à des volontaires sains, étaient atteints de MA dans les stades débutants. Le radiomarquage et les contrôles qualité du [¹²³I]-IBVM

ont pu être réalisés avec succès, dans un intervalle de temps compatible avec une injection aux sujets, suivie d'acquisitions d'images réalisées jusqu'à 6h après l'injection. En effet, chez les sujets sains, nos résultats ont montré (1) que la fixation du [123 I]-IBVM sur le TVACH atteint un état d'équilibre situé aux environs de t=6h p.i., conforme aux résultats de Kuhl et al. ayant montré un temps d'équilibre du [123 I]-IBVM situé entre t=4h et t=24h p.i. (Kuhl, Koeppe et al. 1994) et (2) que la biodistribution du [123 I]-IBVM est en accord avec la neuroanatomie de l'ACh décrite dans les études *post-mortem* (Selden, Gitelman et al. 1998) et *in vivo* (Kuhl, Koeppe et al. 1994; Kuhl, Minoshima et al. 1996; Kuhl, Koeppe et al. 1999; Herholz, Bauer et al. 2000; Herholz, Weisenbach et al. 2004). Grâce à une méthode de quantification simplifiée, dite « à l'équilibre », appliquée aux images TEMP ainsi obtenues à t=6h p.i., nos résultats ont montré pour la première fois qu'il existe dans les stades précoces de la MA une atteinte ACh dans des régions incluant le complexe amygdalo-parahippocampique et les cortex cingulaires antérieur, médian et postérieur. De façon plus générale, ces résultats ont montré que le [123 I]-IBVM est un radioligand qui permet de mettre en évidence une atteinte pré-synaptique du système ACh chez des patients pour lesquels l'existence d'un dysfonctionnement ACh est admise au plan neurochimique. Par conséquent, le [123 I]-IBVM peut être utilisé dans la DCL, une maladie neurodégénérative dans laquelle, à l'instar de la MA, une altération des systèmes ACh est admise.

Dans une deuxième étape, notre objectif a été d'améliorer cette méthode d'imagerie du TVACH, en évaluant chez des sujets sains la faisabilité d'une imagerie par modélisation pharmacocinétique non invasive. Nous avons pu montrer que la méthode d'analyse utilisant le modèle MRTM2 est la méthode de choix pour mesurer *in vivo* la fixation cérébrale du [123 I]-IBVM, en s'affranchissant de la nécessité de réaliser des prélèvements artériels. En effet, cette méthode permet d'obtenir des estimations fiables de certains paramètres de liaison sur le TVACH, tels que le BP, à partir de CAT du [123 I]-IBVM. Elle pourra par conséquent être employée dans la DCL. Cependant, nous avons vu qu'avec cette méthode, la fixation cérébrale du [123 I]-IBVM est potentiellement affectée par le phénomène d'atrophie, commun dans certaines maladies neurodégénératives telles que la DCL. Il est par conséquent primordial de pouvoir corriger de l'atrophie les images TEMP avant de les quantifier au moyen de la méthode MRTM2. D'autre part, afin de pouvoir réaliser une

quantification de la fixation du [^{123}I]-IBVM dans plusieurs régions cérébrales tout en s'affranchissant d'une segmentation manuelle et fastidieuse des IRM de chaque patient, nous avons recalé les images TEMP sur un IRM standard, associé à un atlas de plusieurs ROI, l'atlas du MNI. Ce recalage se fait en plusieurs étapes, dont une — cruciale — qui consiste à recaler l'IRM du sujet sur l'atlas MNI. Or, l'atlas du MNI est obtenu obtenu à partir d'images IRM T1 réalisées sur un groupe de 305 volontaires sains jeunes (âge=23.4±4.1 ans) (Mazziotta, Toga et al. 1995; Mazziotta, Toga et al. 2001). Par conséquent, chez les patients pouvant présenter une atrophie sévère, ce recalage pourra être difficile à réaliser et son manque de précision pourra conduire, dans certaines régions, à une quantification erronée de la fixation en [^{123}I]-IBVM.

Afin d'éviter cet écueil, nous avons, dans la troisième étape de cette thèse, comparé deux méthodes de recalage d'images IRM basées respectivement sur un algorithme de transformation élastique et affine. Nous avons testé ces méthodes sur deux populations distinctes : des sujets âgés d'une part et des patients atteints d'AMS qui présentaient une atrophie cérébrale objectivée en IRM d'autre part. Ces deux populations ont bénéficié d'une imagerie TEMP après injection du [^{123}I]-IBVM. Après avoir appliqué aux images TEMP une correction d'atrophie, nous avons vérifié sur les deux populations si les résultats de la quantification cérébrale du [^{123}I]-IBVM différaient selon la méthode de recalage employée. Nos résultats ont prouvé que (1) comparé au modèle affine, le modèle élastique utilisé pour le recalage de l'IRM d'un sujet sur l'atlas du MNI permet, à la fois chez des sujets âgés et chez des patients, une meilleure localisation des ROI associées au MNI sur l'image dynamique TEMP de chaque sujet ; (2) chez des patients atteints d'une maladie neurodégénérative telle que l'AMS, le choix du modèle de recalage affecte les valeurs de BP calculées par modélisation pharmacocinétique dans les régions corticales. Ces résultats montrent que le modèle utilisé pour le recalage d'images anatomiques sur un cerveau de référence et l'atlas qui lui est associé joue un rôle déterminant sur la quantification de l'intégrité en neurones ACh. De plus, ces résultats montrent que le modèle élastique permet le meilleur recalage d'images en vue d'étudier la neurotransmission ACh chez des patients atteints de maladies neurodégénératives telles que la DCL.

Une méthode de quantification *in vivo* des neurones ACh entièrement automatisée a ainsi pu être développée avec succès au cours de ces 3 étapes de

mise au point. Cette méthode permet d'obtenir rapidement des CAT corrigées de l'atrophie prêtes à être ajustées par modélisation pharmacocinétique et de calculer dans chaque région cérébrale un paramètre proportionnel à la liaison du [¹²³I]-IBVM sur le TVACh, le BP. Avant de mettre à profit cette méthode afin d'étudier, au moyen d'une double imagerie, les interactions de l'ACh et de la DA dans la DCL, nous avons, dans une 4^{ème} et dernière étape de mise au point, appliqué cette méthode à deux maladies neurodégénératives, la PSP et l'AMS, dans lesquelles, à côté d'une atteinte DA bien documentée, l'hypothèse d'un dysfonctionnement ACh existe mais — contrairement à la DCL — demeure encore mal comprise. Dans cette dernière étape, l'objectif a été d'évaluer l'aide que pourrait apporter notre méthode à une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-tendants certaines maladies neurodégénératives caractérisées par une double atteinte des systèmes ACh et DA. Dans ce but, nous avons utilisé cette méthode pour évaluer, comparativement à des sujets témoins, l'intégrité des trois principaux circuits ACh cérébraux : le Ch1 (septo-hippocampique), le Ch4 (innominato-cortical) et le Ch5 (ponto-thalamique) dans la PSP et l'AMS. Dans cette étude, notre méthode a permis de mettre en évidence une atteinte différentielle des circuits ACh dans la PSP et l'AMS, avec une nette altération du circuit Ch5 retrouvée dans ces deux pathologies, tandis que le circuit Ch4 n'est que légèrement touché dans la PSP et que le circuit Ch1 ainsi que le striatum sont tous deux préservés dans la PSP et l'AMS. De plus, une corrélation ponto-thalamique positive a été retrouvée dans le groupe des PSP, suggérant que notre méthode offre une précision suffisante pour pouvoir mesurer l'expression du TVACh dans des structures de petite taille telles que le PPT. Par conséquent, ces résultats très prometteurs ont permis de confirmer que notre méthode a toute sa place dans une approche de double imagerie moléculaire des systèmes ACh et DA, afin d'étudier les interactions ACh-DA dans certaines maladies neurodégénératives, en particulier la DCL.

Dans la deuxième partie de cette thèse, nous avons, dans une approche de double marquage *in vivo* de l'ACh et de la DA, associé cette méthode d'imagerie du TVACh à une méthode d'imagerie du TDA utilisant le [¹²³I]-FP-CIT, afin d'étudier les interactions de l'ACh et de la DA dans la DCL. Compte-tenu du faible nombre de patients et de témoins inclus à ce jour (n=5 dans les deux groupes mais seulement 3 patients DCL exploitables en termes d'exploration neurochimique ACh et DA), les

résultats qui sont présentés dans ce travail de thèse ne sont pour l'instant que préliminaires et cette étude se poursuit, afin de rechercher notamment s'il existe une corrélation entre une atteinte des systèmes ACh et DA et les données cliniques (neuropsychologie, actimétrie). Pour l'heure, sur le plan clinique, tous les patients présentent un SEP (Tableau 16) mais un patient se démarque des autres en présentant un SEP qualifié de « discret » par les neurologues (05 J-G). Ce résultat est en accord avec les données d'imagerie des terminaisons DA qui montrent que ce patient présente, dans le striatum, les valeurs de BR en [¹²³I]-FP-CIT les plus hautes au sein du groupe (Figure 53) et donc la dénervation DA nigro-striatale la plus faible. Il est également intéressant de noter que ce patient est le moins atteint en termes de dénervation ACh dans les noyaux caudés gauche et droit (Figure 49), suggérant que, dans le striatum, le degré d'atteinte DA puisse suivre le degré d'atteinte ACh dans la DCL. D'autre part, il est intéressant d'observer qu'au plan comportemental, ce même patient a présenté le score de fluctuations attentionnelles le plus important au sein du groupe (Tableau 17) et qu'il est également le seul à avoir manifesté des hallucinations et des idées délirantes (Tableau 18). Il s'agit d'un résultat important au regard de ce qui est observé en imagerie ACh chez ce patient, qui présente les valeurs de BP en [¹²³I]-IBVM les plus basses dans les régions corticales, à l'exception du cortex cingulaire antérieur (Figure 47), suggérant l'existence d'une dynamique du système ACh et de possibles phénomènes compensatoires dans certaines régions corticales. De plus, ce patient présente les valeurs de BP en [¹²³I]-IBVM les plus basses dans les régions sou-corticales du NbM, du septum médian et de l'hippocampe, suggérant une atteinte des circuits ACh septo-hippocampique (Ch1) et innominate-cortical (Ch4). Le cas de 15 J-V est aussi très intéressant dans la mesure où il s'agit d'un patient ne présentant ni fluctuations attentionnelles, ni hallucination, et pour lequel les valeurs de BP en [¹²³I]-IBVM sont situées au même niveau ou plus haut que celles des témoins dans toutes les régions corticales. Néanmoins, il s'agit du seul patient présentant des troubles du sommeil à l'inventaire du NPI (Tableau 18), ce qui est un résultat pertinent au regard des valeurs de BP en [¹²³I]-IBVM observées en dessous des valeurs des témoins dans les régions du PPT et du thalamus (Figure 48), suggérant une altération du circuit Ch5 chez ce patient qui pourrait expliquer la présence de troubles du sommeil. Enfin, on remarquera que l'exemple de ce patient, qui présente les valeurs de BR en [¹²³I]-FP-CIT et de BP en [¹²³I]-IBVM les plus basses dans les régions putamino-caudales, suggère là-encore

que le degré d'atteinte DA puisse suivre un même degré d'atteinte ACh dans la DCL. Nous terminerons cette discussion en considérant le cas de 18 C-P qui ne présente ni hallucination, ni idées délirantes au NPI, mais qui présente des fluctuations attentionnelles plus faibles que 05 J-G. Il s'agit d'un résultat pertinent au regard des valeurs de BP en [¹²³I]-IBVM qui sont retrouvées en dessous de celles des témoins, mais moins diminuées que celles de 05 J-G, dans toutes les régions corticales à l'exception du cortex cingulaire postérieur (Figure 47). Par contre, on constate pour ce patient des degrés d'atteinte ACh et DA différents dans les régions putamino-caudales, avec des valeurs de BR en [¹²³I]-FP-CIT basses alors que les valeurs de BP en [¹²³I]-IBVM ne sont que faiblement diminuées, voire normales.

CONCLUSION GENERALE

Ce travail de thèse a permis de développer et de valider *in vivo* en TEMP une méthode d'imagerie moléculaire pré-synaptique des systèmes ACh et DA, dans l'optique de mieux comprendre de quelle manière ces deux neurotransmetteurs interagissent dans certaines maladies neurodégénératives telles que la DCL.

Après avoir mis au point chez des sujets âgés et des patients atteints de MA une méthode d'imagerie cérébrale quantitative des neurones ACh utilisant un radioligand sélectif du TVACh, le [¹²³I]-IBVM, nous avons montré le potentiel de cette méthode à mettre en évidence l'existence d'un déficit ACh dans la PSP et l'AMS, deux maladies neurodégénératives pour lesquelles, à côté d'une atteinte DA admise, les hypothèses physiopathologiques suggèrent l'implication d'un dysfonctionnement ACh encore mal compris à ce jour. Ce résultat a permis de confirmer que notre méthode est utilisable dans une approche de double imagerie moléculaire des systèmes ACh et DA, appliquée à une maladie neurodégénérative dont les hypothèses suggèrent un rôle crucial des interactions ACh-DA : la DCL.

Dans la dernière partie de ce travail de thèse, nous avons pour la première fois réalisé un double marquage des systèmes ACh et DA dans la DCL, en utilisant, en plus du [¹²³I]-IBVM, un radioligand spécifique du TDA et validé en routine clinique, le [¹²³I]-FP-CIT. En parallèle, une étude comportementale évaluant la présence d'hallucinations, de fluctuations cognitives, d'altérations du rythme circadien ainsi qu'un bilan des performances neuropsychologiques ont été menés. Cette étude est actuellement en cours de réalisation. Les premiers résultats, obtenus chez seulement 3 patients, montrent qu'il existe, selon les régions explorées, des valeurs en ACh et DA se démarquant à la hausse ou à la baisse de celles des témoins. D'autre part, les données comportementales montrent qu'il existe chez ces patients une hétérogénéité en termes de manifestations cliniques et d'altérations des rythmes circadiens. Chez un patient présentant de façon marquée des hallucinations et des idées délirantes, il a été observé une baisse du BP en [¹²³I]-IBVM dans certaines régions corticales et dans le NbM, suggérant une atteinte du circuit Ch4. Chez un autre patient se plaignant de troubles du sommeil, une baisse du BP en [¹²³I]-IBVM a été observée simultanément dans le PPT et le thalamus, suggérant une atteinte du circuit Ch5. Au plan moteur, le seul patient présentant un SEP discret est également

celui dont les valeurs striatales du BR en [¹²³I]-FP-CIT, bien que situées en-dessous, sont les plus proches de celles des témoins.

Par conséquent, il s'agit là de résultats très prometteurs et dans la suite de ce travail, l'évaluation du rapport DA/ACh dans les différentes régions cérébrales explorées nous permettra d'apprécier l'implication respective de chacun des systèmes dans la pathologie et de préciser s'il existe des phénomènes compensatoires qui traduiraient *in vivo* une dynamique de ces deux systèmes. De plus, afin de mieux comprendre l'implication et les rôles respectifs de l'ACh et de la DA dans les fluctuations attentionnelles, les hallucinations et les troubles cognitifs, ces données d'imagerie seront mises en relation avec les données cliniques (hallucinations visuelles, fluctuations cognitives) et avec les résultats de l'examen neuropsychologique. Il restera à étudier également le rôle des interactions de ces deux systèmes en relation avec la présence ou non d'un syndrome extra-pyramidal. Enfin, d'un point de vue méthodologique, afin de s'affranchir des problèmes de recalage rencontrés chez les patients présentant une atrophie cérébrale marquée, il nous faudra en toute logique renoncer à utiliser l'atlas du MNI et privilégier, pour chaque patient, des méthodes automatiques de segmentation et de labellisation de l'image IRM native.

ANNEXE 1 : Critères diagnostiques NINCDS-ADRDA de la maladie d'Alzheimer

(McKhann, Drachman et al. 1984)

I. Critères de diagnostic clinique de MA probable

- démence établie à l'examen clinique
- déficit dans au moins 2 domaines des fonctions cognitives
- aggravation progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives
- pas d'altération de la conscience
- début entre 40 et 90 ans, le plus souvent après 65 ans
- absence de cause systémique ou d'autres affections cérébrales pouvant être rendues responsables des troubles

II. Elements en faveur du diagnostic de MA probable

- détérioration progressive des fonctions spécifiques : langage (aphasie), habiletés motrices (apraxie), perception (agnosie)
- perturbation des activités quotidiennes et du comportement
- notion familiale de troubles similaires
- normalité des examens paracliniques : LCR normal, EEG normal ou non spécifique, atrophie cérébrale au CT scan

III. Autres aspects cliniques compatibles avec le diagnostic de MA probable

- plateaux dans la progression de la maladie
- association de symptômes de dépression, insomnie, incontinence, hallucinations, accès d'agitation verbale ou comportementale, troubles sexuels, perte de poids
- autres symptômes neurologiques chez certains patients, en particulier en phase évoluée de la maladie (hypertonie, myoclonies, troubles de la marche)

IV. Aspects rendant improbable le diagnostic de MA

- début soudain
- signes neurologiques focaux tels que : hémiplégie, déficit sensitif, altération du champs visuel, incoordination, survenant en début d'évolution
- crises comitiales et troubles de la marche survenant très tôt dans l'évolution de la maladie

V. Diagnostic clinique de MA possible

- sur la base d'un syndrome démentiel et en l'absence d'autres troubles neurologiques, psychiatriques ou systémiques suffisants pour causer la démence, lorsque le mode de début, la présentation et l'aspect évolutif sont atypiques
- en présence d'une autre affection systémique ou neurologique suffisante pour causer la démence, mais considérée comme n'étant pas la cause de la démence
- lorsqu'un déficit cognitif isolé et sévère s'aggrave progressivement en l'absence d'autre cause identifiable

VI. Critères diagnostiques de MA certaine

- les critères de MA probable et
- la preuve histopathologique obtenue par biopsie ou autopsie

ANNEXE 2 : Mini Mental State Examination (MMSE) traduit en Mini mental Score (MMS)

(Folstein, Folstein et al. 1975)

Test	Question ou instruction	cotation	Nombre maximum de points	
Orientation dans le temps	Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? (jour mois année) Si incomplet demander : - année ; saison ; mois ; jour du mois ; jour de la semaine	5 points si date complète ou 1 point par bonne réponse à chaque question	5	
Orientation dans l'espace	Demander : - nom du cabinet - de la ville - du département - de la région - étage	1 point par bonne réponse	5	
Répéter 3 mots	Cigare, fleur, porte (ou citron, clé, ballon)	1 point par mot répété correctement au premier essai	3	
Soustraction de 7	Compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois	1 point par soustraction exacte (arrêter au bout de 5)	5	Retenir uniquement le meilleur des deux score
Si le patient n'obtient pas 5 à l'épreuve de la soustraction	Epeler MONDE à l'envers	1 point par lettre correctement inversée	5	
Répéter les 3 mots	Cigare, fleur, porte (ou citron, clé, ballon)	1 point par mot	3	
Nommer un objet	Montrer un crayon, une montre et demander au patient de nommer ces objets sans les prendre en main	1 point par réponse exacte	2	
Répéter une phrase	Répéter la phrase "Pas de MAIS, de SI, ni de ET"	1 point si la réponse est entièrement correcte	1	
Obéir à un ordre en 3 temps	Prenez mon papier dans la main droite, pliez-le en deux, jetez-le par terre	1 point par item correctement exécuté	3	
Lire et suivre une instruction	Tendre une feuille de papier sur laquelle est écrit "fermez les yeux" et demander au patient de faire ce qui est marqué	1 point si l'ordre est exécuté	1	
Ecrire une phrase	Voulez-vous m'écrire une phrase entière.	1 point si la phrase comporte un sujet et un verbe	1	
Reproduire un dessin	Montrer au patient un dessin de 2 pentagones qui se recoupent sur 2 côtés et lui demander de recopier	1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur 2 côtés différents	1	
TOTAL maximum 30 points				

Les fonctions cognitives sont altérées si le score est inférieur à

- 19** pour les patients ayant bénéficié de **0 à 4** ans de scolarité ;
- 23** pour les patients ayant bénéficié de **5 à 8** ans de scolarité ;
- 27** pour les patients ayant bénéficié de **9 à 12** ans de scolarité ;
- 29** pour les patients ayant le **baccalauréat**.

- Comment évaluez-vous le niveau de conscience du patient aujourd'hui ?

Alerte (normal)	0
Léthargique (sommolence/éveil)	1
Stupéfait (difficulté à l'éveil)	2

7. Communication

- Comment le patient comprend-il ce que vous lui dites (vous pouvez utiliser la parole, l'écriture ou les gestes) ?

Comprend quasiment tout	0
Comprend une partie	1
Ne comprend quasiment rien	2
- Comment communique le patient (par la parole, l'écriture ou les gestes) ?

Suffisamment bien pour se faire comprendre à chaque fois	0
Se fait comprendre quelquefois ou avec difficultés	1
Peut rarement ou jamais être compris	2

ANNEXE 4 : Inventaire NPI

(Cummings, Mega et al. 1994)

Pour chaque item, entourer le nombre correspondant (fréquence, sévérité, et retentissement sur aidant. Si un item ne peut être évalué, ou si le clinicien pense que les réponses données sont invalides, la section concernée doit être cotée «NA»					
Symptômes	N/A	Absent	Fréquence	Sévérité	Retentissement sur aidant
1. Délire	9	0	1 2 3 4	1 2 3	0 1 2 3 4 5
2. Hallucinations	9	0	1 2 3 4	1 2 3	0 1 2 3 4 5
3. Agitation	9	0	1 2 3 4	1 2 3	0 1 2 3 4 5
4. Dépression	9	0	1 2 3 4	1 2 3	0 1 2 3 4 5
5. Anxiété	9	0	1 2 3 4	1 2 3	0 1 2 3 4 5
6. Exaltation / Euphorie	9	0	1 2 3 4	1 2 3	0 1 2 3 4 5
7. Apathie	9	0	1 2 3 4	1 2 3	0 1 2 3 4 5
8. Désinhibition	9	0	1 2 3 4	1 2 3	0 1 2 3 4 5
9. Irritabilité / Labilité	9	0	1 2 3 4	1 2 3	0 1 2 3 4 5
10. Comportement moteur aberrant	9	0	1 2 3 4	1 2 3	0 1 2 3 4 5
11. Troubles du sommeil	9	0	1 2 3 4	1 2 3	0 1 2 3 4 5
12. Modification appétit, comportement alimentaire	9	0	1 2 3 4	1 2 3	0 1 2 3 4 5

Inventaire NPI

Score Fréquence

1 = Occasionnel - moins d'une fois par semaine ; 2 = Parfois - environ une fois par semaine ; 3 = Fréquent - plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours ; 4 = Très fréquent - tous les jours ou continu

Score Sévérité

1 = Léger - peu de retentissement ; 2 = Modéré - retentissement mais action aidant ; 3 = Sévère - très perturbant insensible à action aidant

Score Retentissement sur aidant

0 = Pas de retentissement ; 1 = Minime ; 2 = Léger ; 3 = Modéré ; 4 = Modérément sévère ; 5 = Très sévère ou extrême

LISTE DES PUBLICATIONS

Les travaux publiés dans cette thèse ont fait l'objet de publications dans les journaux à comité de lecture suivants :

- Mazère J, Prunier C, Barret O, Guyot M, Hommet C, Guilloteau D, Dartigues JF, Auriacombe S, Fabrigoule C, Allard M. In vivo SPECT imaging of vesicular acetylcholine transporter using [¹²³I]-IBVM in early Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2008 Mar 1;40(1):280-8.
- Barret O, Mazère J, Seibyl J, Allard M. Comparison of noninvasive quantification methods of in vivo vesicular acetylcholine transporter using [¹²³I]-IBVM SPECT imaging. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008 Sep; 28(9):1624-34.

Deux articles sont en cours de révision/soumission :

- Lamare F, Mazere J, Mayo W, Attila M, De Clermont-Gallerande H, Meissner W, Fernandez P, Allard M. Improvement of in vivo quantification of [¹²³I]-IBVM in SPECT/CT imaging using anatomical image to brain atlas non-rigid registration (soumis à *J Cereb blood Flow Metab*, en révision).
- Mazère J, Meissner W, Mayo W, Sibon I, Lamare F, Guilloteau D, Tison F, Allard M. In vivo SPECT imaging of presynaptic vesicular acetylcholine transporter with [¹²³I]-IBVM in Progressive supranuclear palsy (soumis).

Ces travaux ont aussi été présentés sous forme de communication orale :

- dans un congrès international :

World Molecular Imaging Congress, Nice, France, 2008 : Mazère J, Barret O, Sibon I, Meissner W, Tison F, Allard M. In vivo SPECT Imaging of Vesicular Acetylcholine Transporter using [¹²³I]-IBVM in Neurodegenerative Diseases.

- et dans un congrès national :

9ème réunion Francophone sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés, Nice, France, 2007 : Mazère J, Prunier C, Fabrigoule C, Dartigues JF, Auriacombe S, Hommet C, Guilloteau D, Allard M. Hypoactivité du Système Cholinergique chez les Patients atteints de la Maladie d'Alzheimer dans les Stades Précoces.

Enfin, ces travaux ont été présentés sous forme de communications affichées dans différents congrès internationaux :

- *Organization for Human Brain Mapping, Quebec, Canada, 2011* : Mazère J, Meissner W, Sibon I, Mayo W, lamare F, Guilloteau D, Tison F, Allard M. In vivo thalamo-pontine cholinergic alteration in Progressive Supranuclear Palsy.
- *Organization for Human Brain Mapping, Barcelone, Espagne, 2010* : Mazère J, Meissner W, Periot O, Sibon I, Mayo W, Barret O, Guilloteau D, Tison F, Allard M. Cholinergic impairment in Progressive supranuclear palsy and Multiple System Atrophy: a molecular and structural imaging study.
- *8ème Congrès Annuel de l'Association Européenne de Médecine Nucléaire, Munich, Allemagne, 2008* : Mazère J, Barret O, Dartigues JF, Sibon I, Meissner W, Allard M. In vivo SPECT Imaging of Vesicular Acetylcholine Transporter using [123I]-IBVM in Neurodegenerative Diseases.

LISTE DES ABREVIATIONS

ACh	acétylcholine
AChE	acétylcholine estérase
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AMS	Atrophie Multisystématisée
ATV	aire du tegmentum ventral
BP	<i>binding potential</i>
BR	<i>binding ratio</i>
CAT	courbe d'activité tissulaire
ChAT	choline acétyltransférase
CL	corps de Lewy
CLHP	chromatographie liquide haute pression
DA	dopamine
DCL	Démence à Corps de Lewy
DNF	dégénérescence neurofibrillaire
E_{max}	énergie maximale émise par un radioisotope
IACHÉ	inhibiteur de l'acétylcholine estérase
KeV	kilo-électron-volt
MA	Maladie d'Alzheimer
mAChR M1	récepteurs muscariniques de type 1
mAChR M2	récepteurs muscariniques de type 2
MN	Médecine Nucléaire
MNI	Institut Neurologique de Montréal
Modèle à 1CT	modèle à un compartiment tissulaire
Modèle à 2CT	modèle à deux compartiments tissulaires
MP	Maladie de Parkinson
nAChR	récepteurs nicotiniques
NbM	noyau basal de Meynert
NL	neurites de Lewy
PPT	noyau pédunculo pontin
PSP	Paralysie Supranucléaire Progressive
ROI	région d'intérêt
SEP	syndrome extrapyramidal
SN	<i>substantia nigra</i>
SNc	<i>substantia nigra pars compacta</i>
SNr	<i>substantia nigra pars reticulata</i>
SP	sommeil paradoxal
TCSP	troubles du comportement pendant le sommeil paradoxal
TDA	transporteur de la dopamine
TDM	tomodensitomètre ou scanner
TEMP	tomographie d'émission monophotonique
TEP	tomographie d'émission de positons
T_{phys}	période physique
TVACH	transporteur vésiculaire de l'acétylcholine
TVMA	transporteur vésiculaire monoaminergique

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abi-Dargham, A., M. S. Gandelman, et al. (1996). "SPECT imaging of dopamine transporters in human brain with iodine-123-fluoroalkyl analogs of beta-CIT." J Nucl Med **37**(7): 1129-1133.
- Akaike, H. (1974). A new look at the statistical model identification. . IEEE Trans Automat Contr **19** 716–723.
- Albin, R. L., S. Minoshima, et al. (1996). "Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease." Neurology **47**(2): 462-466.
- Alexander, G. E. and M. D. Crutcher (1990). "Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing." Trends Neurosci **13**(7): 266-271.
- Alexander, G. E., M. R. DeLong, et al. (1986). "Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex." Annu Rev Neurosci **9**: 357-381.
- Altar, C. and M. Marien (1988). "[3H]-Vesamicol binding in brain: autoradiographic distribution, pharmacology, and effects of cholinergic lesions." Synapse **2**: 486–493
- Amieva, H., H. Jacqmin-Gadda, et al. (2005). "The 9 year cognitive decline before dementia of the Alzheimer type: a prospective population-based study." Brain **128**(Pt 5): 1093-1101.
- Amieva, H., I. Rouch-Leroyer, et al. (2000). "Deterioration of controlled processes in the preclinical phase of dementia: a confirmatory analysis." Dement Geriatr Cogn Disord **11**(1): 46-52.
- Apaydin, H., J. E. Ahlskog, et al. (2002). "Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response." Arch Neurol **59**(1): 102-112.
- Araujo, D. M., P. A. Lapchak, et al. (1988). "Differential alteration of various cholinergic markers in cortical and subcortical regions of human brain in Alzheimer's disease." J Neurochem **50**(6): 1914-1923.
- Arvidsson, U., M. Riedl, et al. (1997). "Vesicular acetylcholine transporter (VAChT) protein: a novel and unique marker for cholinergic neurons in the central and peripheral nervous systems." J Comp Neurol **378**(4): 454-467.
- Asahina, M., T. Suhara, et al. (1998). "Brain muscarinic receptors in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease: a positron emission tomographic study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **65**(2): 155-163.
- Ashburner, J., J. G. Csernansky, et al. (2003). "Computer-assisted imaging to assess brain structure in healthy and diseased brains." Lancet Neurol **2**(2): 79-88.
- Atack, J. R., E. K. Perry, et al. (1986). "Molecular forms of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in the aged human central nervous system." J Neurochem **47**(1): 263-277.
- Backman, L., U. Lindenberger, et al. (2010). "Linking cognitive aging to alterations in dopamine neurotransmitter functioning: recent data and future avenues." Neurosci Biobehav Rev **34**(5): 670-677.
- Ballard, C., J. Grace, et al. (1998). "Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease." Lancet **351**(9108): 1032-1033.
- Ballard, C., C. Holmes, et al. (1999). "Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease." Am J Psychiatry **156**(7): 1039-1045.
- Ballard, C., M. Johnson, et al. (2002). "A positive association between 5HT re-uptake binding sites and depression in dementia with Lewy bodies." J Affect Disord **69**(1-3): 219-223.

- Ballard, C., M. Piggott, et al. (2000). "Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies." Ann Neurol **48**(6): 868-876.
- Ballard, C. G., J. A. Court, et al. (2002). "Disturbances of consciousness in dementia with Lewy bodies associated with alteration in nicotinic receptor binding in the temporal cortex." Conscious Cogn **11**(3): 461-474.
- Bannon, M. J. (2005). "The dopamine transporter: role in neurotoxicity and human disease." Toxicol Appl Pharmacol **204**(3): 355-360.
- Barber, R., C. Ballard, et al. (2000). "MRI volumetric study of dementia with Lewy bodies: a comparison with AD and vascular dementia." Neurology **54**(6): 1304-1309.
- Barber, R., P. Scheltens, et al. (1999). "White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging." J Neurol Neurosurg Psychiatry **67**(1): 66-72.
- Barret, O., J. Mazere, et al. (2008). "Comparison of noninvasive quantification methods of in vivo vesicular acetylcholine transporter using [123I]-IBVM SPECT imaging." J Cereb Blood Flow Metab **28**(9): 1624-1634.
- Bartos, M., I. Vida, et al. (2007). "Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks." Nat Rev Neurosci **8**(1): 45-56.
- Bartus, R. T., R. L. Dean, 3rd, et al. (1982). "The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction." Science **217**(4558): 408-414.
- Bear, M., B.W. Connors and M. A. Paradiso (1997). Neurosciences - A la découverte du cerveau. Paris.
- Benamer, T. S., J. Patterson, et al. (2000). "Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group." Mov Disord **15**(3): 503-510.
- Benarroch, E. E. (2010). "Acetylcholine in the cerebral cortex: effects and clinical implications." Neurology **75**(7): 659-665.
- Beninger, R. J., D. C. Hoffman, et al. (1989). "Receptor subtype-specific dopaminergic agents and conditioned behavior." Neurosci Biobehav Rev **13**(2-3): 113-122.
- Bennett, D. A., J. A. Schneider, et al. (2004). "Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function." Arch Neurol **61**(3): 378-384.
- Benton, A. (1982). Test de rétention visuelle, Paris : les éditions du centre de la psychologie appliquée.
- Billingsley, M. L. and R. L. Kincaid (1997). "Regulated phosphorylation and dephosphorylation of tau protein: effects on microtubule interaction, intracellular trafficking and neurodegeneration." Biochem J **323** (Pt 3): 577-591.
- Bird, T. D., S. Stranahan, et al. (1983). "Alzheimer's disease: choline acetyltransferase activity in brain tissue from clinical and pathological subgroups." Ann Neurol **14**(3): 284-293.
- Björklund, A. and O. Lindvall (1984). Dopamine-containing system in the CNS. Classical transmitters in the CNS, Part I (Handbook of chemical neuroanatomy). Amsterdam, Elsevier: 55-122.
- Bliwise, D. L., G. Nino-Murcia, et al. (1990). "Abundant REM sleep in a patient with Alzheimer's disease." Neurology **40**(8): 1281-1284.
- Blokland, A. (1995). "Acetylcholine: a neurotransmitter for learning and memory?" Brain Res Brain Res Rev **21**(3): 285-300.
- Bodick, N. C., W. W. Offen, et al. (1997). "Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease." Arch Neurol **54**(4): 465-473.

- Boeve, B. F., M. H. Silber, et al. (2004). "REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies." *J Geriatr Psychiatry Neurol* **17**(3): 146-157.
- Boeve, B. F., M. H. Silber, et al. (1998). "REM sleep behavior disorder and degenerative dementia: an association likely reflecting Lewy body disease." *Neurology* **51**(2): 363-370.
- Bohnen, N. I., D. I. Kaufer, et al. (2003). "Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study." *Arch Neurol* **60**(12): 1745-1748.
- Booij, J., E. Busemann Sokole, et al. (1998). "Human biodistribution and dosimetry of [¹²³I]FP-CIT: a potent radioligand for imaging of dopamine transporters." *Eur J Nucl Med* **25**(1): 24-30.
- Booij, J., T. G. Hemelaar, et al. (1999). "One-day protocol for imaging of the nigrostriatal dopaminergic pathway in Parkinson's disease by [¹²³I]FPCIT SPECT." *J Nucl Med* **40**(5): 753-761.
- Booij, J. and P. Kemp (2008). "Dopamine transporter imaging with [(123)I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs." *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **35**(2): 424-438.
- Bourdelaïs, A. and P. W. Kalivas (1990). "Amphetamine lowers extracellular GABA concentration in the ventral pallidum." *Brain Res* **516**(1): 132-136.
- Bowen, D. M., J. S. Benton, et al. (1982). "Choline acetyltransferase activity and histopathology of frontal neocortex from biopsies of demented patients." *J Neurol Sci* **57**(2-3): 191-202.
- Braak, H. and E. Braak (1991). "Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections." *Brain Pathol* **1**(3): 213-216.
- Braak, H. and E. Braak (1991). "Neuropathological staging of Alzheimer-related changes." *Acta Neuropathol* **82**(4): 239-259.
- Braak, H. and E. Braak (1997). "Diagnostic criteria for neuropathologic assessment of Alzheimer's disease." *Neurobiol Aging* **18**(4 Suppl): S85-88.
- Braak, H. and E. Braak (1998). "Evolution of neuronal changes in the course of Alzheimer's disease." *J Neural Transm Suppl* **53**: 127-140.
- Braak, H., K. Del Tredici, et al. (2003). "Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease." *Neurobiol Aging* **24**(2): 197-211.
- Bravo, D. and S. M. Parsons (2002). "Microscopic kinetics and structure-function analysis in the vesicular acetylcholine transporter." *Neurochem Int* **41**(5): 285-289.
- Brett, M., I. S. Johnsrude, et al. (2002). "The problem of functional localization in the human brain." *Nat Rev Neurosci* **3**(3): 243-249.
- Brion, J. P., B. H. Anderton, et al. (2001). "Neurofibrillary tangles and tau phosphorylation." *Biochem Soc Symp*(67): 81-88.
- Brooks, D. J. (1994). "PET studies in progressive supranuclear palsy." *J Neural Transm Suppl* **42**: 119-134.
- Brooks, D. J., K. A. Frey, et al. (2003). "Assessment of neuroimaging techniques as biomarkers of the progression of Parkinson's disease." *Exp Neurol* **184 Suppl 1**: S68-79.
- Brown, W. D., M. D. Taylor, et al. (1999). "FluoroDOPA PET shows the nondopaminergic as well as dopaminergic destinations of levodopa." *Neurology* **53**(6): 1212-1218.
- Brucke, T., S. Asenbaum, et al. (1997). "Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [¹²³I] beta-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy." *J Neural Transm Suppl* **50**: 9-24.
- Brucke, T., I. Podreka, et al. (1991). "Dopamine D2 receptor imaging with SPECT: studies in different neuropsychiatric disorders." *J Cereb Blood Flow Metab* **11**(2): 220-228.

- Burn, D. J. (2006). "Cortical Lewy body disease and Parkinson's disease dementia." Curr Opin Neurol **19**(6): 572-579.
- Burton, C. L., E. Strauss, et al. (2006). "Intraindividual variability as a marker of neurological dysfunction: a comparison of Alzheimer's disease and Parkinson's disease." J Clin Exp Neuropsychol **28**(1): 67-83.
- Bushnell, P. J. and E. D. Levin (1993). "Effects of dopaminergic drugs on working and reference memory in rats." Pharmacol Biochem Behav **45**(4): 765-776.
- Buzsaki, G. (2002). "Theta oscillations in the hippocampus." Neuron **33**(3): 325-340.
- Calabresi, P., B. Picconi, et al. (2006). "A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance." Lancet Neurol **5**(11): 974-983.
- Carlsson, A. (1959). "The occurrence, distribution and physiological role of catecholamines in the nervous system." Pharmacol Rev **11**(2, Part 2): 490-493.
- Carlsson, M. and A. Carlsson (1990). "Interactions between glutamatergic and monoaminergic systems within the basal ganglia--implications for schizophrenia and Parkinson's disease." Trends Neurosci **13**(7): 272-276.
- Carson, R. E., M. A. Channing, et al. (1993). "Comparison of bolus and infusion methods for receptor quantitation: application to [18F]cyclofoxy and positron emission tomography." J Cereb Blood Flow Metab **13**(1): 24-42.
- Carter, C. J. and C. J. Pycock (1980). "Behavioural and biochemical effects of dopamine and noradrenaline depletion within the medial prefrontal cortex of the rat." Brain Res **192**(1): 163-176.
- Chen, N. and M. E. Reith (2000). "Structure and function of the dopamine transporter." Eur J Pharmacol **405**(1-3): 329-339.
- Christos, G. A. (1993). "Is Alzheimer's disease related to a deficit or malfunction of rapid eye movement (REM) sleep?" Med Hypotheses **41**(5): 435-439.
- Chrysostome, V., F. Tison, et al. (2004). "Epidemiology of multiple system atrophy: a prevalence and pilot risk factor study in Aquitaine, France." Neuroepidemiology **23**(4): 201-208.
- Churchyard, A., G. A. Donnan, et al. (1993). "Dopa resistance in multiple-system atrophy: loss of postsynaptic D2 receptors." Ann Neurol **34**(2): 219-226.
- Churchyard, A. and A. J. Lees (1997). "The relationship between dementia and direct involvement of the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease." Neurology **49**(6): 1570-1576.
- Collerton, D. (1986). "Cholinergic function and intellectual decline in Alzheimer's disease." Neuroscience **19**(1): 1-28.
- Colloby, S. J., J. D. Fenwick, et al. (2002). "A comparison of (99m)Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping." Eur J Nucl Med Mol Imaging **29**(5): 615-622.
- Colloby, S. J., S. Pakrasi, et al. (2006). "In vivo SPECT imaging of muscarinic acetylcholine receptors using (R,R) 123I-QNB in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia." Neuroimage **33**(2): 423-429.
- Comet, M. and M. Vidal (1998). Radiopharmaceutiques : chimie des radiotraceurs et applications biologiques., Presses Universitaires de Grenoble.
- Conn, P. J., C. K. Jones, et al. (2009). "Subtype-selective allosteric modulators of muscarinic receptors for the treatment of CNS disorders." Trends Pharmacol Sci **30**(3): 148-155.
- Cook, R. (1979). "Influential observations in linear regression. ." J Amer Stat Ass **74**: 169-174
- Cooper, j. R., F. E. Bloom, et al. (1986). The biochemical basis of neuropharmacology. New-York.

- Corder, E. H., A. M. Saunders, et al. (1993). "Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families." Science **261**(5123): 921-923.
- Court, J., C. Martin-Ruiz, et al. (2001). "Nicotinic receptor abnormalities in Alzheimer's disease." Biol Psychiatry **49**(3): 175-184.
- Cousins, D. A., E. J. Burton, et al. (2003). "Atrophy of the putamen in dementia with Lewy bodies but not Alzheimer's disease: an MRI study." Neurology **61**(9): 1191-1195.
- Craig, L. A., N. S. Hong, et al. (2011). "Revisiting the cholinergic hypothesis in the development of Alzheimer's disease." Neurosci Biobehav Rev **35**(6): 1397-1409.
- Cullen, K. M. and G. M. Halliday (1998). "Neurofibrillary degeneration and cell loss in the nucleus basalis in comparison to cortical Alzheimer pathology." Neurobiol Aging **19**(4): 297-306.
- Cummings, J. L. (1993). "Frontal-subcortical circuits and human behavior." Arch Neurol **50**(8): 873-880.
- Cummings, J. L. (2004). "Alzheimer's disease." N Engl J Med **351**(1): 56-67.
- Cummings, J. L., M. Mega, et al. (1994). "The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia." Neurology **44**(12): 2308-2314.
- Dahlstrom, A. and K. Fuxe (1964). "Evidence for the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system. I. demonstration of monoamines in cell bodies of brain stem neurons." Acta. Physiol. Scand. **62**(232): 1-55.
- Damon-Perriere, N., F. Tison, et al. (2010). "[Multiple system atrophy]." Psychol Neuropsychiatr Vieil **8**(3): 179-191.
- Darcourt, J., J. Booij, et al. (2009). "EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using 123I-labeled dopamine transporter ligands, version 2." eur J Nucl Med Mol imaging.
- Davies, P. and A. J. Maloney (1976). "Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease." Lancet **2**(8000): 1403.
- Davis, K. L., R. C. Mohs, et al. (1999). "Cholinergic markers in elderly patients with early signs of Alzheimer disease." Jama **281**(15): 1401-1406.
- Decker, M. W. (1987). "The effects of aging on hippocampal and cortical projections of the forebrain cholinergic system." Brain Res **434**(4): 423-438.
- Decker, M. W. and J. L. McGaugh (1991). "The role of interactions between the cholinergic system and other neuromodulatory systems in learning and memory." Synapse **7**(2): 151-168.
- Defebvre, L. J., V. Leduc, et al. (1999). "Technetium HMPAO SPECT study in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease and idiopathic Parkinson's disease." J Nucl Med **40**(6): 956-962.
- DeKosky, S. T., M. D. Ikonovic, et al. (2002). "Upregulation of choline acetyltransferase activity in hippocampus and frontal cortex of elderly subjects with mild cognitive impairment." Ann Neurol **51**(2): 145-155.
- Delacourte, A., J. P. David, et al. (1999). "The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease." Neurology **52**(6): 1158-1165.
- Delforge, J. (1996). "Mesure in vivo de la concentration de récepteurs pour la modélisation des interactions ligand-récepteur." Immunoanal Biol Spéc **11**: 152-160.
- Delforge, J.-D. (1996). "Mesure in vivo de la concentration de récepteurs pour la modélisation des interactions ligand-récepteur." Immunoanal Biol Spéc **11**: p. 152-160.
- DeLorenzo, C., J. S. Kumar, et al. (2009). "Modeling considerations for in vivo quantification of the dopamine transporter using [(11)C]PE2I and positron emission tomography." J Cereb Blood Flow Metab **29**(7): 1332-1345.
- Deutsch, J. A. (1971). "The cholinergic synapse and the site of memory." Science **174**(11): 788-794.

- Dickson, D. W. (1997). "The pathogenesis of senile plaques." J Neuropathol Exp Neurol **56**(4): 321-339.
- Dickson, D. W. (2006). Neuropathology and pathogenesis of dementia with Lewy bodies. Dementia with Lewy bodies. T. a. Francis. London and New-York.
- Dickson, D. W., P. Davies, et al. (1987). "Diffuse Lewy body disease. Neuropathological and biochemical studies of six patients." Acta Neuropathol **75**(1): 8-15.
- Dickson, D. W., M. L. Schmidt, et al. (1994). "Immunoreactivity profile of hippocampal CA2/3 neurites in diffuse Lewy body disease." Acta Neuropathol **87**(3): 269-276.
- Ding, J., J. N. Guzman, et al. (2006). "RGS4-dependent attenuation of M4 autoreceptor function in striatal cholinergic interneurons following dopamine depletion." Nat Neurosci **9**(6): 832-842.
- Divac, I., F. Fonnum, et al. (1977). "High affinity uptake of glutamate in terminals of corticostriatal axons." Nature **266**(5600): 377-378.
- Donnemiller, E., J. Heilmann, et al. (1997). "Brain perfusion scintigraphy with 99mTc-HMPAO or 99mTc-ECD and 123I-beta-CIT single-photon emission tomography in dementia of the Alzheimer-type and diffuse Lewy body disease." Eur.J.Nucl.Med. **24**(3): 320-325.
- Donnemiller, E., J. Heilmann, et al. (1997). "Brain perfusion scintigraphy with 99mTc-HMPAO or 99mTc-ECD and 123I-beta-CIT single-photon emission tomography in dementia of the Alzheimer-type and diffuse Lewy body disease." Eur J Nucl Med **24**(3): 320-325.
- Double, K. L., G. M. Halliday, et al. (1996). "Regional brain atrophy in idiopathic parkinson's disease and diffuse Lewy body disease." Dementia **7**(6): 304-313.
- Drachman, D. A. and J. Leavitt (1974). "Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging?" Arch Neurol **30**(2): 113-121.
- Dubois, B. (2000). "'Prodromal Alzheimer's disease': a more useful concept than mild cognitive impairment?" Curr Opin Neurol **13**(4): 367-369.
- Dubois, B. and M. L. Albert (2004). "Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease?" Lancet Neurol **3**(4): 246-248.
- Dubois, B., H. H. Feldman, et al. (2010). "Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon." Lancet Neurol **9**(11): 1118-1127.
- Dubois, B., W. Mayo, et al. (1985). "Profound disturbances of spontaneous and learned behaviors following lesions of the nucleus basalis magnocellularis in the rat." Brain Res **338**(2): 249-258.
- Duda, J. E., B. I. Giasson, et al. (2002). "Novel antibodies to synuclein show abundant striatal pathology in Lewy body diseases." Ann Neurol **52**(2): 205-210.
- Duffy, A. M., P. Zhou, et al. (2009). "Spatial and intracellular relationships between the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor and the vesicular acetylcholine transporter in the prefrontal cortex of rat and mouse." Neuroscience **161**(4): 1091-1103.
- Dunnett, S. B., B. J. Everitt, et al. (1991). "The basal forebrain-cortical cholinergic system: interpreting the functional consequences of excitotoxic lesions." Trends Neurosci **14**(11): 494-501.
- Dunnett, S. B. and T. W. Robbins (1992). "The functional role of mesotelencephalic dopamine systems." Biol Rev Camb Philos Soc **67**(4): 491-518.
- Eggermann, E. and D. Feldmeyer (2009). "Cholinergic filtering in the recurrent excitatory microcircuit of cortical layer 4." Proc Natl Acad Sci U S A **106**(28): 11753-11758.
- Ego-Stengel, V. (2002). Neuromodulation et Plasticité des Propriétés Fonctionnelles des neurones Corticaux: Etude dans les Cortex Primaires Visuel et Somatosensoriel. UNIC, Institut Alfred Fessard, CNRS. Gif-sur-Yvette, Paris VI.

- Emond, P., L. Garreau, et al. (1997). "Synthesis and ligand binding of nortropine derivatives: N-substituted 2beta-carbomethoxy-3beta-(4'-iodophenyl)nortropine and N-(3-iodoprop-(2E)-enyl)-2beta-carbomethoxy-3beta-(3',4'-disubstituted phenyl)nortropine. New high-affinity and selective compounds for the dopamine transporter." J Med Chem **40**(9): 1366-1372.
- Erickson, J. D., H. Varoqui, et al. (1994). "Functional identification of a vesicular acetylcholine transporter and its expression from a "cholinergic" gene locus." J Biol Chem **269**(35): 21929-21932.
- Etienne, P., D. Dastoor, et al. (1981). "Alzheimer disease: lack of effect of lecithin treatment for 3 months." Neurology **31**(12): 1552-1554.
- Eus J.W. San Someren, Dick F. Swaab, et al. (1999). "Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of non parametric methods." Chronobiology **16**(4): 505-518.
- Evans, A., D. Collins, et al. (1993). 3Dstatistical neuroanatomical models from 305 MRI volumes. Proc IEEE NSS/MIC Conf : 1813–1817
- Fabrigoule, C., I. Rouch, et al. (1998). "Cognitive process in preclinical phase of dementia." Brain **121 (Pt 1)**: 135-141.
- Fahn S and Elton RL (1987). Unified Parkinson's Disease Rating Scale. Recent Developments in Parkinson's Disease. Fahn S, Marsden CD, Calne DB and G. M. Florham Park, NJ Macmillan: 153-163.
- Farde, L., L. Eriksson, et al. (1989). "Kinetic analysis of central [11C]raclopride binding to D2-dopamine receptors studied by PET--a comparison to the equilibrium analysis." J Cereb Blood Flow Metab **9**(5): 696-708.
- Farid, K., L. Volpe-Gillot, et al. (2011). "Scintigraphie cérébrale et démence à corps de Lewy." Presse Med.
- Fearnley, J. M. and A. J. Lees (1990). "Striatonigral degeneration. A clinicopathological study." Brain **113 (Pt 6)**: 1823-1842.
- Fearnley, J. M. and A. J. Lees (1991). "Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity." Brain **114 (Pt 5)**: 2283-2301.
- Fernandez, H. H., J. H. Friedman, et al. (2001). "Is altropine SPECT more sensitive to fluoroDOPA PET for detecting early Parkinson's disease?" Med Sci Monit **7**(6): 1339-1343.
- Fibiger, H. C. (1991). "Cholinergic mechanisms in learning, memory and dementia: a review of recent evidence." Trends Neurosci **14**(6): 220-223.
- Firbank, M. J., S. J. Colloby, et al. (2003). "Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia." Neuroimage **20**(2): 1309-1319.
- Fisahn, A., M. Yamada, et al. (2002). "Muscarinic induction of hippocampal gamma oscillations requires coupling of the M1 receptor to two mixed cation currents." Neuron **33**(4): 615-624.
- Flabeau, O., W. G. Meissner, et al. (2010). "Multiple system atrophy: current and future approaches to management." Ther Adv Neurol Disord **3**(4): 249-263.
- Focke, N. K., G. Helms, et al. (2011). "Individual voxel-based subtype prediction can differentiate progressive supranuclear palsy from idiopathic parkinson syndrome and healthy controls." Hum Brain Mapp.
- Folstein, M. F., S. E. Folstein, et al. (1975). "'Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." J Psychiatr Res **12**(3): 189-198.
- Foster, J. D., B. Pananusorn, et al. (2002). "Dopamine transporters are phosphorylated on N-terminal serines in rat striatum." J Biol Chem **277**(28): 25178-25186.

- Fowler, J. S., N. D. Volkow, et al. (1989). "Mapping cocaine binding sites in human and baboon brain in vivo." Synapse **4**(4): 371-377.
- Francis, P. T., A. M. Palmer, et al. (1999). "The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress." J Neurol Neurosurg Psychiatry **66**(2): 137-147.
- Francis, P. T., E. K. Perry, et al. (2006). Neurochemical pathology of dementia with Lewy bodies. Dementia with Lewy bodies. T. a. Francis. London and New-York.
- Frey, K. A., R. A. Koeppe, et al. (2001). "Imaging the vesicular monoamine transporter." Adv Neurol **86**: 237-247.
- Frisoni, G. B., M. Pievani, et al. (2007). "The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease." Brain **130**(Pt 3): 720-730.
- Fuxe, K., L. F. Agnati, et al. (1985). Dopaminergic system in the brain and pituitary. The dopaminergic system (Basic and clinical aspects of neuroscience). E. Fluckiger, E. E. Muller and M. O. Thorner. Berlin, Springer-Verlag: 11-25.
- Gallezot, J. (2006). Quantification in vivo des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine cérébraux par tomographie d'émission de positons. Paris. Paris, Paris VI.
- Gallezot, J.-D. (2006). Quantification in vivo des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine cérébraux par tomographie d'émission de positons. Paris, Paris VI.
- Garnett, E. S., G. Firnau, et al. (1978). "[18F]fluoro-dopa, an analogue of dopa, and its use in direct external measurements of storage, degradation, and turnover of intracerebral dopamine." Proc Natl Acad Sci U S A **75**(1): 464-467.
- Gerfen, C. R. (1992). "The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization." Trends Neurosci **15**(4): 133-139.
- Gether, U., P. H. Andersen, et al. (2006). "Neurotransmitter transporters: molecular function of important drug targets." Trends Pharmacol Sci **27**(7): 375-383.
- Geula, C., B. D. Greenberg, et al. (1994). "Cholinesterase activity in the plaques, tangles and angiopathy of Alzheimer's disease does not emanate from amyloid." Brain Res **644**(2): 327-330.
- Giacobini, E. (2000). Cholinesterases and cholinesterase inhibitors. London, Martin Dunitz Ltd 2000.
- Gibb, W., M. Esiri, et al. (1985). "Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia)." Brain **110**: 1131-1153.
- Gibb, W. R., P. J. Luthert, et al. (1989). "Cortical Lewy body dementia: clinical features and classification." J Neurol Neurosurg Psychiatry **52**(2): 185-192.
- Gilman, S., R. D. Chervin, et al. (2003). "Obstructive sleep apnea is related to a thalamic cholinergic deficit in MSA." Neurology **61**(1): 35-39.
- Gilman, S., R. A. Koeppe, et al. (2003). "REM sleep behavior disorder is related to striatal monoaminergic deficit in MSA." Neurology **61**(1): 29-34.
- Gilman, S., R. A. Koeppe, et al. (2010). "Cerebral cortical and subcortical cholinergic deficits in parkinsonian syndromes." Neurology **74**(18): 1416-1423.
- Gilman, S., M. Koller, et al. (2005). "Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial." Neurology **64**(9): 1553-1562.
- Gilman, S., P. A. Low, et al. (1999). "Consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy." J Neurol Sci **163**(1): 94-98.
- Gilmor, M. L., J. D. Erickson, et al. (1999). "Preservation of nucleus basalis neurons containing choline acetyltransferase and the vesicular acetylcholine transporter in the elderly with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease." J Comp Neurol **411**(4): 693-704.
- Ginovart, N., A. A. Wilson, et al. (2001). "Positron emission tomography quantification of [(11)C]-DASB binding to the human serotonin transporter: modeling strategies." J Cereb Blood Flow Metab **21**(11): 1342-1353.

- Giovacchini, G., A. Lerner, et al. (2004). "Brain incorporation of ¹¹C-arachidonic acid, blood volume, and blood flow in healthy aging: a study with partial-volume correction." J Nucl Med **45**(9): 1471-1479.
- Gispert, J. D., J. Pascau, et al. (2003). "Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans." Neuroimage **19**(3): 601-612.
- Goard, M. and Y. Dan (2009). "Basal forebrain activation enhances cortical coding of natural scenes." Nat Neurosci **12**(11): 1444-1449.
- Goedert, M. (1993). "Tau protein and the neurofibrillary pathology of Alzheimer's disease." Trends Neurosci **16**(11): 460-465.
- Graybiel, A. M. (1990). "Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia." Trends Neurosci **13**(7): 244-254.
- Grober, E., H. Buschke, et al. (1988). "Screening for dementia by memory testing." Neurology **38**(6): 900-903.
- Gsell, W., I. Strein, et al. (1996). "The neurochemistry of Alzheimer type, vascular type and mixed type dementias compared." J Neural Transm Suppl **47**: 73-101.
- Gu, H., S. C. Wall, et al. (1994). "Stable expression of biogenic amine transporters reveals differences in inhibitor sensitivity, kinetics, and ion dependence." J Biol Chem **269**(10): 7124-7130.
- Guimond, A., J. Meunier, et al. (2000). "Average brain models: a convergence study." Comput Vis Imag Und **77**: 192-210.
- Gulledge, A. T., D. J. Bucci, et al. (2009). "M1 receptors mediate cholinergic modulation of excitability in neocortical pyramidal neurons." J Neurosci **29**(31): 9888-9902.
- Gunn, R. N., P. A. Sargent, et al. (1998). "Tracer kinetic modeling of the 5-HT_{1A} receptor ligand [carbonyl-¹¹C]WAY-100635 for PET." Neuroimage **8**(4): 426-440.
- Hagan, J. J. a. M., R.G.M (1988). The cholinergic hypothesis of memory: a review of animal experiments. Handbook of Psychopharmacology. New-York: 237-305.
- Hansen, L., D. Salmon, et al. (1990). "The Lewy body variant of Alzheimer's disease: a clinical and pathologic entity." Neurology **40**(1): 1-8.
- Hanyu, H., T. Asano, et al. (2002). "MR analysis of the substantia innominata in normal aging, Alzheimer disease, and other types of dementia." AJNR Am J Neuroradiol **23**(1): 27-32.
- Hanyu, H., Y. Tanaka, et al. (2002). "Atrophy of the substantia innominata on magnetic resonance imaging and response to donepezil treatment in Alzheimer's disease." Neurosci Lett **319**(1): 33-36.
- Harding, A. J., G. A. Broe, et al. (2002). "Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe." Brain **125**(Pt 2): 391-403.
- Harding, A. J. and G. M. Halliday (2001). "Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia." Acta Neuropathol **102**(4): 355-363.
- Hardy, J. and D. J. Selkoe (2002). "The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics." Science **297**(5580): 353-356.
- Harris, M. E., K. Hensley, et al. (1995). "Direct evidence of oxidative injury produced by the Alzheimer's beta-amyloid peptide (1-40) in cultured hippocampal neurons." Exp Neurol **131**(2): 193-202.
- Harvey, G. T., J. Hughes, et al. (1999). "Magnetic resonance imaging differences between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a pilot study." Psychol Med **29**(1): 181-187.
- Hashimoto, M., H. Kitagaki, et al. (1998). "Medial temporal and whole-brain atrophy in dementia with Lewy bodies: a volumetric MRI study." Neurology **51**(2): 357-362.
- Hasselmo, M. E. (2006). "The role of acetylcholine in learning and memory." Curr Opin Neurobiol **16**(6): 710-715.

- Hasselmo, M. E. and L. M. Giocomo (2006). "Cholinergic modulation of cortical function." J Mol Neurosci **30**(1-2): 133-135.
- Hatfield, C. F., J. Herbert, et al. (2004). "Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia." Brain **127**(Pt 5): 1061-1074.
- Heimer, L. (1978). The olfactory cortex and the ventral striatum. Limbic mechanisms: the continuing evolution of the limbic system concept. K. E. Livingston and O. Hornykiewicz. New-York, Plenum: 95-187.
- Heimer, L., R. D. Switzer, et al. (1982). "Ventral striatum and ventral pallidum. Components of the motor system?" Trends Neurosci **5**: 83-87.
- Heimer, L. and R. D. Wilson (1975). The subcortical projections of the allocortex: similarities in the neural associations of the hippocampus, the piriform cortex and the neocortex. Golgi Centennial Symposium proceedings. M. Santini. New-York, Raven: 177-193.
- Heimer, L., D. S. Zahm, et al. (1995). Basal ganglia. The rat nervous system. P. G. San Diego, New-York, Boston, London, Sydney, Tokyo, Toronto, Academic Press.
- Herholz, K., B. Bauer, et al. (2000). "In-vivo measurements of regional acetylcholine esterase activity in degenerative dementia: comparison with blood flow and glucose metabolism." J Neural Transm **107**(12): 1457-1468.
- Herholz, K., S. Weisenbach, et al. (2005). "Cerebral acetylcholine esterase activity in mild cognitive impairment." Neuroreport **16**(13): 1431-1434.
- Herholz, K., S. Weisenbach, et al. (2004). "In vivo study of acetylcholine esterase in basal forebrain, amygdala, and cortex in mild to moderate Alzheimer disease." Neuroimage **21**(1): 136-143.
- Higuchi, M., M. Tashiro, et al. (2000). "Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies." Exp Neurol **162**(2): 247-256.
- Hirano, S., H. Shinotoh, et al. (2008). "PET study of brain acetylcholinesterase in cerebellar degenerative disorders." Mov Disord **23**(8): 1154-1160.
- Hirano, S., H. Shinotoh, et al. (2010). "Cholinergic imaging in corticobasal syndrome, progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia." Brain **133**(Pt 7): 2058-2068.
- Hobson, J. A. (1992). "Sleep and dreaming: induction and mediation of REM sleep by cholinergic mechanisms." Curr Opin Neurobiol **2**(6): 759-763.
- Hock, C., U. Konietzko, et al. (2003). "Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease." Neuron **38**(4): 547-554.
- Hohl, U., P. Tiraboschi, et al. (2000). "Diagnostic accuracy of dementia with Lewy bodies." Arch Neurol **57**(3): 347-351.
- Honkanen, A. (1999). Modulation of brain dopaminergic neurotransmission in alcohol-preferring rats by alcohol and opioids. Division of Pharmacology and Toxicology, Department of Pharmacy, University of Helsinki. Helsinki, Faculty of Science
- Hsiao, K., P. Chapman, et al. (1996). "Correlative memory deficits, A β elevation, and amyloid plaques in transgenic mice." Science **274**(5284): 99-102.
- Hume, S., R. Myers, et al. (1992). "Quantitation of carbon-11-labeled raclopride in rat striatum using positron emission tomography." Synapse **12**: 47-54.
- Ichise, M., J. R. Ballinger, et al. (1996). "Noninvasive quantification of dopamine D2 receptors with iodine-123-IBF SPECT." J Nucl Med **37**(3): 513-520.
- Ichise, M., J. S. Liow, et al. (2003). "Linearized reference tissue parametric imaging methods: application to [11 C]DASB positron emission tomography studies of the serotonin transporter in human brain." J Cereb Blood Flow Metab **23**(9): 1096-1112.

- Ince, P. G., E. K. Perry, et al. (1998). "Dementia with Lewy bodies. A distinct non-Alzheimer dementia syndrome?" Brain Pathol **8**(2): 299-324.
- Inglis, W. L., J. S. Dunbar, et al. (1994). "Outflow from the nucleus accumbens to the pedunculopontine tegmental nucleus: a dissociation between locomotor activity and the acquisition of responding for conditioned reinforcement stimulated by d-amphetamine." Neuroscience **62**(1): 51-64.
- Iqbal, K., A. C. Alonso, et al. (1998). "Mechanisms of neurofibrillary degeneration and the formation of neurofibrillary tangles." J Neural Transm Suppl **53**: 169-180.
- Isaacs, B. and A. T. Kennie (1973). "The Set test as an aid to the detection of dementia in old people." Br J Psychiatry **123**(575): 467-470.
- Ishii, K., S. Yamaji, et al. (1999). "Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD." Neurology **53**(2): 413-416.
- Ito, H., J. Hietala, et al. (1998). "Comparison of the transient equilibrium and continuous infusion method for quantitative PET analysis of [¹¹C]raclopride binding." J Cereb Blood Flow Metab **18**(9): 941-950.
- Iyo, M., H. Namba, et al. (1997). "Measurement of acetylcholinesterase by positron emission tomography in the brains of healthy controls and patients with Alzheimer's disease." Lancet **349**(9068): 1805-1809.
- Jaber, M., S. W. Robinson, et al. (1996). "Dopamine receptors and brain function." Neuropharmacology **35**(11): 1503-1519.
- Jackson, D. M., N. E. Anden, et al. (1975). "A functional effect of dopamine in the nucleus accumbens and in some other dopamine-rich parts of the rat brain." Psychopharmacologia **45**(2): 139-149.
- Jackson, D. M., N. E. Anden, et al. (1975). "The effect of long-term penfluridol treatment on the sensitivity of the dopamine receptors in the nucleus accumbens and in the corpus striatum." Psychopharmacologia **45**(2): 151-155.
- Jackson, D. M. and A. Westlind-Danielsson (1994). "Dopamine receptors: molecular biology, biochemistry and behavioural aspects." Pharmacol Ther **64**(2): 291-370.
- Jellinger, K. A. and P. L. Lantos (2010). "Papp-Lantos inclusions and the pathogenesis of multiple system atrophy: an update." Acta Neuropathol **119**(6): 657-667.
- Jellinger, K. A. and Y. Mizuno (2003). Parkinson's disease. Neurodegeneration: the Molecular Pathology of Dementia of Dementia and Movement Disorders. D. Dickson, ed., ISN Neuropath Press: Basel, : 159-187.
- Jenkinson, N., D. Nandi, et al. (2009). "Anatomy, physiology, and pathophysiology of the pedunculopontine nucleus." Mov Disord **24**(3): 319-328.
- Jessell, T. M., P. C. Emson, et al. (1978). "Topographic projections of substance P and GABA pathways in the striato- and pallido-nigral system: a biochemical and immunohistochemical study." Brain Res **152**(3): 487-498.
- John, C. S. (2011). DaTscan: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review.
- Jones, B. E. (1993). "The organization of central cholinergic systems and their functional importance in sleep-waking states." Prog Brain Res **98**: 61-71.
- Jung, Y. W., K. A. Frey, et al. (1996). "Vesamicol receptor mapping of brain cholinergic neurons with radioiodine-labeled positional isomers of benzovesamicol." J Med Chem **39**(17): 3331-3342.
- Jung, Y. W., M. E. Van Dort, et al. (1990). "A radiotracer for mapping cholinergic neurons of the brain." J Med Chem **33**(8): 2065-2068.
- Kaasinen, V., H. Vilkmann, et al. (2000). "Age-related dopamine D2/D3 receptor loss in extrastriatal regions of the human brain." Neurobiol Aging **21**(5): 683-688.
- Karlsson, S., L. Nyberg, et al. (2009). "Modulation of striatal dopamine D1 binding by cognitive processing." Neuroimage **48**(2): 398-404.

- Kelly, P. H., P. W. Seviour, et al. (1975). "Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens septi and corpus striatum." Brain Res **94**(3): 507-522.
- Khachaturian, Z. S. (1985). "Diagnosis of Alzheimer's disease." Arch Neurol **42**(11): 1097-1105.
- Kilbourn, M. R., K. Kuszpit, et al. (2000). "Rapid and differential losses of in vivo dopamine transporter (DAT) and vesicular monoamine transporter (VMAT2) radioligand binding in MPTP-treated mice." Synapse **35**(4): 250-255.
- Kish, S. J., L. J. Chang, et al. (1985). "Progressive supranuclear palsy: relationship between extrapyramidal disturbances, dementia, and brain neurotransmitter markers." Ann Neurol **18**(5): 530-536.
- Kitayama, S., T. Dohi, et al. (1994). "Phorbol esters alter functions of the expressed dopamine transporter." Eur J Pharmacol **268**(2): 115-119.
- Koepp, R. A., V. A. Holthoff, et al. (1991). "Compartmental analysis of [11C]flumazenil kinetics for the estimation of ligand transport rate and receptor distribution using positron emission tomography." J Cereb Blood Flow Metab **11**(5): 735-744.
- Kolb, B. (1984). "Functions of the frontal cortex of the rat: a comparative review." Brain Res **320**(1): 65-98.
- Kosaka, K. (1990). "Diffuse Lewy body disease in Japan." J Neurol **237**(3): 197-204.
- Kosaka, K. and E. Iseki (1996). "Dementia with Lewy bodies." Curr Opin Neurol **9**(4): 271-275.
- Kosaka, K., M. Yoshimura, et al. (1984). "Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease?" Clin Neuropathol **3**(5): 185-192.
- Krim, E. and F. Tison (2006). L'atrophie multisystématisée. Les syndromes parkinsoniens atypiques et secondaires. E.-M. SAS. Paris, Tison, F.
- Krueger, B. K. (1990). "Kinetics and block of dopamine uptake in synaptosomes from rat caudate nucleus." J Neurochem **55**(1): 260-267.
- Kuhl, D. E., R. A. Koeppe, et al. (1994). "In vivo mapping of cholinergic neurons in the human brain using SPECT and IBVM." J Nucl Med **35**(3): 405-410.
- Kuhl, D. E., R. A. Koeppe, et al. (1999). "In vivo mapping of cerebral acetylcholinesterase activity in aging and Alzheimer's disease." Neurology **52**(4): 691-699.
- Kuhl, D. E., S. Minoshima, et al. (1996). "In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease." Ann Neurol **40**(3): 399-410.
- Kuikka, J. T., J. L. Baulieu, et al. (1998). "Pharmacokinetics and dosimetry of iodine-123 labelled PE2I in humans, a radioligand for dopamine transporter imaging." Eur J Nucl Med **25**(5): 531-534.
- Lammertsma, A. A. and S. P. Hume (1996). "Simplified reference tissue model for PET receptor studies." Neuroimage **4**(3 Pt 1): 153-158.
- Landwehrmeyer, B. and J. M. Palacios (1994). "Alterations of neurotransmitter receptors and neurotransmitter transporters in progressive supranuclear palsy." J Neural Transm Suppl **42**: 229-246.
- Langlais, P. J., L. Thal, et al. (1993). "Neurotransmitters in basal ganglia and cortex of Alzheimer's disease with and without Lewy bodies." Neurology **43**(10): 1927-1934.
- Langmead, C. J., J. Watson, et al. (2008). "Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets." Pharmacol Ther **117**(2): 232-243.
- Lantos, P. L. (1994). "The neuropathology of progressive supranuclear palsy." J Neural Transm Suppl **42**: 137-152.

- Laruelle, M., R. M. Baldwin, et al. (1994). "SPECT quantification of [123I]iomazenil binding to benzodiazepine receptors in nonhuman primates: I. Kinetic modeling of single bolus experiments." *J Cereb Blood Flow Metab* **14**(3): 439-452.
- Laulumaa, V., J. T. Kuikka, et al. (1993). "Imaging of D2 dopamine receptors of patients with Parkinson's disease using single photon emission computed tomography and iodobenzamide I 123." *Arch Neurol* **50**(5): 509-512.
- Lawrence, J. J. (2008). "Cholinergic control of GABA release: emerging parallels between neocortex and hippocampus." *Trends Neurosci* **31**(7): 317-327.
- Le Moal, M. and H. Simon (1991). "Mesocorticolimbic dopaminergic network: functional and regulatory roles." *Physiol Rev* **71**(1): 155-234.
- Lechat, P. (1982). *Abrégés de Pharmacologie Médicale*. Paris, Masson.
- Lee, C. S., A. Samii, et al. (2000). "In vivo positron emission tomographic evidence for compensatory changes in presynaptic dopaminergic nerve terminals in Parkinson's disease." *Ann Neurol* **47**(4): 493-503.
- Lee, M. G., O. K. Hassani, et al. (2005). "Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep." *J Neurosci* **25**(17): 4365-4369.
- Lee, V. M. (1995). "Disruption of the cytoskeleton in Alzheimer's disease." *Curr Opin Neurobiol* **5**(5): 663-668.
- Lennox, G., J. Lowe, et al. (1989). "Diffuse Lewy body disease: correlative neuropathology using anti-ubiquitin immunocytochemistry." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **52**(11): 1236-1247.
- Liepelt, I., W. Maetzler, et al. (2008). "[Treatment for dementia in parkinsonian syndromes. Efficacy of cholinesterase inhibitors]." *Nervenarzt* **79**(1): 36-39, 42-36.
- Litvan, I., Y. Agid, et al. (1996). "Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop." *Neurology* **47**(1): 1-9.
- Litvan, I. and M. Hutton (1998). "Clinical and genetic aspects of progressive supranuclear palsy." *J Geriatr Psychiatry Neurol* **11**(2): 107-114.
- Litvan, I., A. MacIntyre, et al. (1998). "Accuracy of the clinical diagnoses of Lewy body disease, Parkinson disease, and dementia with Lewy bodies: a clinicopathologic study." *Arch Neurol* **55**(7): 969-978.
- Llinas, R. R. and M. Steriade (2006). "Bursting of thalamic neurons and states of vigilance." *J Neurophysiol* **95**(6): 3297-3308.
- Lobotesis, K., J. D. Fenwick, et al. (2001). "Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD." *Neurology* **56**(5): 643-649.
- Logan, J., J. S. Fowler, et al. (1996). "Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data." *J Cereb Blood Flow Metab* **16**(5): 834-840.
- Logan, J., J. S. Fowler, et al. (1990). "Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [N-11C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects." *J Cereb Blood Flow Metab* **10**(5): 740-747.
- Lopez, O. L., R. L. Hamilton, et al. (2000). "Severity of cognitive impairment and the clinical diagnosis of AD with Lewy bodies." *Neurology* **54**(9): 1780-1787.
- Lucas-Meunier, E., C. Monier, et al. (2009). "Involvement of nicotinic and muscarinic receptors in the endogenous cholinergic modulation of the balance between excitation and inhibition in the young rat visual cortex." *Cereb Cortex* **19**(10): 2411-2427.
- Luxen, A., M. Guillaume, et al. (1992). "Production of 6-[18F]fluoro-L-dopa and its metabolism in vivo--a critical review." *Int J Rad Appl Instrum B* **19**(2): 149-158.
- MacDonald, S. W., S. Cervenka, et al. (2009). "Extrastriatal dopamine D2 receptor binding modulates intraindividual variability in episodic recognition and executive functioning." *Neuropsychologia* **47**(11): 2299-2304.

- Macia, F. and F. Viallet (2006). Paralyse supranucléaire progressive. Les syndromes parkinsoniens atypiques et secondaires. E.-M. SAS. Paris, Tison, F.
- Mannisto, P. T., I. Ulmanen, et al. (1992). "Characteristics of catechol O-methyl-transferase (COMT) and properties of selective COMT inhibitors." Prog Drug Res **39**: 291-350.
- Markesbery, W. R. (1999). "The role of oxidative stress in Alzheimer disease." Arch Neurol **56**(12): 1449-1452.
- Marquardt, D. (1963). "An algorithm for least-squares estimation on non-linear parameters. ." J Soc Ind Appl Math **11**: 431-441.
- Martin-Ruiz, C., J. Court, et al. (2000). "Nicotinic receptors in dementia of Alzheimer, Lewy body and vascular types." Acta Neurol Scand Suppl **176**: 34-41.
- Masson, J., C. Sagne, et al. (1999). "Neurotransmitter transporters in the central nervous system." Pharmacol Rev **51**(3): 439-464.
- Massoud, F. and S. Gauthier (2010). "Update on the pharmacological treatment of Alzheimer's disease." Curr Neuropharmacol **8**(1): 69-80.
- Mattson, M. P., B. Cheng, et al. (1992). "beta-Amyloid peptides destabilize calcium homeostasis and render human cortical neurons vulnerable to excitotoxicity." J Neurosci **12**(2): 376-389.
- Mazere, J., C. Prunier, et al. (2008). "In vivo SPECT imaging of vesicular acetylcholine transporter using [(123)I]-IBVM in early Alzheimer's disease." Neuroimage **40**(1): 280-288.
- Mazziotta, J., A. Toga, et al. (2001). "A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM)." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **356**(1412): 1293-1322.
- Mazziotta, J. C., A. W. Toga, et al. (1995). "A probabilistic atlas of the human brain: theory and rationale for its development. The International Consortium for Brain Mapping (ICBM)." Neuroimage **2**(2): 89-101.
- McGeer PL, E. S., McGeer EG (1980). Molecular neurobiology of the mammalian brain. New York, Plenum Press.
- McGeer, P. L., E. G. McGeer, et al. (1977). "A glutamatergic corticostriatal path?" Brain Res **128**(2): 369-373.
- McKeith, I., J. Mintzer, et al. (2004). "Dementia with Lewy bodies." Lancet Neurol **3**(1): 19-28.
- McKeith, I., J. O'Brien, et al. (2007). "Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study." Lancet Neurol **6**(4): 305-313.
- McKeith, I. G., D. W. Dickson, et al. (2005). "Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium." Neurology **65**(12): 1863-1872.
- McKeith, I. G., D. Galasko, et al. (1996). "Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop." Neurology **47**(5): 1113-1124.
- McKeith, I. G., J. B. Grace, et al. (2000). "Rivastigmine in the treatment of dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open trial." Int J Geriatr Psychiatry **15**(5): 387-392.
- McKeith, I. G., R. H. Perry, et al. (1992). "Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT)." Psychol Med **22**(4): 911-922.
- McKhann, G., D. Drachman, et al. (1984). "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease." Neurology **34**(7): 939-944.
- McKhann, G. M., D. S. Knopman, et al. (2011). "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 **7**(3): 263-269.
- McNicholas, W. T., R. Rutherford, et al. (1983). "Abnormal respiratory pattern generation during sleep in patients with autonomic dysfunction." Am Rev Respir Dis **128**(3): 429-433.
- Melloni, L., C. Molina, et al. (2007). "Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception." J Neurosci **27**(11): 2858-2865.
- Meltzer, C. C., P. E. Kinahan, et al. (1999). "Comparative evaluation of MR-based partial-volume correction schemes for PET." J Nucl Med **40**(12): 2053-2065.
- Mesulam, M. (2004). "The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show?" Learn Mem **11**(1): 43-49.
- Mesulam, M. M., E. J. Mufson, et al. (1983). "Central cholinergic pathways in the rat: an overview based on an alternative nomenclature (Ch1-Ch6)." Neuroscience **10**(4): 1185-1201.
- Minnerop, M., K. Specht, et al. (2007). "Voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry in multiple system atrophy-a comparison between clinical subtypes and correlations with clinical parameters." Neuroimage **36**(4): 1086-1095.
- Minoshima, S., N. L. Foster, et al. (2001). "Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation." Ann Neurol **50**(3): 358-365.
- Mirra, S. S., M. N. Hart, et al. (1993). "Making the diagnosis of Alzheimer's disease. A primer for practicing pathologists." Arch Pathol Lab Med **117**(2): 132-144.
- Mogenson, G. J. (1987). Limbic-motor integration Progress in Psychobiology and physiological psychology.
- Mogenson, G. J. (1987). Limbic-motor integration Progress in Psychobiology and physiological psychology.
- Molchan, S. E., R. A. Martinez, et al. (1992). "Increased cognitive sensitivity to scopolamine with age and a perspective on the scopolamine model." Brain Res Brain Res Rev **17**(3): 215-226.
- Munschauer, F. E., L. Loh, et al. (1990). "Abnormal respiration and sudden death during sleep in multiple system atrophy with autonomic failure." Neurology **40**(4): 677-679.
- Nakajima, S. (1989). "Subtypes of dopamine receptors involved in the mechanism of reinforcement." Neurosci Biobehav Rev **13**(2-3): 123-128.
- Nath, U. and D. J. Burn (2000). "The epidemiology of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome)." Parkinsonism Relat Disord **6**(3): 145-153.
- Neumeyer, J. L., S. Wang, et al. (1994). "N-omega-fluoroalkyl analogs of (1R)-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)-tropane (beta-CIT): radiotracers for positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging of dopamine transporters." J Med Chem **37**(11): 1558-1561.
- Neumeyer, J. L., S. Y. Wang, et al. (1991). "[¹²³I]-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)tropane: high-affinity SPECT radiotracer of monoamine reuptake sites in brain." J Med Chem **34**(10): 3144-3146.
- Nieouillon, A. (2009). "Troubles du sommeil et activité cholinergique : implications potentielles pour la consolidation mnésique." Ann Gérontol **2**(2): 73-78.
- Nieuwenhuys, V., Van Huijzen (2008). Telencephalon: Basal Ganglia. The Human Central Nervous System. Springer, Steinkopff. **Fourth Edition**.
- Nirenberg, M. J., J. Chan, et al. (1997). "The dopamine transporter: comparative ultrastructure of dopaminergic axons in limbic and motor compartments of the nucleus accumbens." J Neurosci **17**(18): 6899-6907.

- Nirenberg, M. J., J. Chan, et al. (1997). "Immunogold localization of the dopamine transporter: an ultrastructural study of the rat ventral tegmental area." J Neurosci **17**(14): 5255-5262.
- Nirenberg, M. J., R. A. Vaughan, et al. (1996). "The dopamine transporter is localized to dendritic and axonal plasma membranes of nigrostriatal dopaminergic neurons." J Neurosci **16**(2): 436-447.
- Norregaard, L. and U. Gether (2001). "The monoamine neurotransmitter transporters: structure, conformational changes and molecular gating." Curr Opin Drug Discov Devel **4**(5): 591-601.
- O'Brien, J. and S. Colloby (2006). Neuroimaging. Dementia with Lewy bodies. T. a. Francis. London and New-York.
- O'Brien, J., I. Mc Keith, et al. (2006). Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia. Oxon, Taylor and Francis.
- O'Brien, J. T., S. Colloby, et al. (2004). "Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies." Arch.Neurol. **61**(6): 919-925.
- O'Brien, J. T., S. Colloby, et al. (2004). "Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies." Arch Neurol **61**(6): 919-925.
- O'Brien, J. T., S. Paling, et al. (2001). "Progressive brain atrophy on serial MRI in dementia with Lewy bodies, AD, and vascular dementia." Neurology **56**(10): 1386-1388.
- OMS (1992). Classification internationale des troubles mentaux et du comportement : descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. Genève, Organisation Mondiale de la Santé.
- Packard, M. G. a. M. G., J.L. (1994). "Quinpirole and D-amphetamine administration posttraining enhances memory on spatial on spatial and cued discriminations in water maze." Psychobiology **22**: 54-60.
- Pahapill, P. A. and A. M. Lozano (2000). "The pedunculopontine nucleus and Parkinson's disease." Brain **123 (Pt 9)**: 1767-1783.
- Palmer, A. M., P. T. Francis, et al. (1987). "Catecholaminergic neurones assessed ante-mortem in Alzheimer's disease." Brain Res **414**(2): 365-375.
- Patlak, C., R. Blasberg, et al. (1993). "Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. ." J Cereb Blood Flow Metab **3**: 1-7
- Payoux, P. (2002). "Tomoscintigraphie et neurotransmission dopaminergique : apport dans l'exploration des syndromes extrapyramidaux." Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique **26**(11): 636-647.
- Perry, E., M. Walker, et al. (1999). "Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness?" Trends Neurosci. **22**(6): 273-280.
- Perry, E., M. Walker, et al. (1999). "Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness?" Trends Neurosci **22**(6): 273-280.
- Perry, E. K., G. Blessed, et al. (1981). "Neurochemical activities in human temporal lobe related to aging and Alzheimer-type changes." Neurobiol Aging **2**(4): 251-256.
- Perry, E. K., M. Johnson, et al. (1992). "Convergent cholinergic activities in aging and Alzheimer's disease." Neurobiol Aging **13**(3): 393-400.
- Perry, E. K., E. Marshall, et al. (1990). "Cholinergic and dopaminergic activities in senile dementia of Lewy body type." Alzheimer Dis Assoc Disord **4**(2): 87-95.
- Perry, E. K., C. M. Morris, et al. (1995). "Alteration in nicotine binding sites in Parkinson's disease, Lewy body dementia and Alzheimer's disease: possible index of early neuropathology." Neuroscience **64**(2): 385-395.

- Perry, E. K. and R. H. Perry (2004). "Neurochemistry of consciousness: cholinergic pathologies in the human brain." Prog. Brain Res. **145**: 287-299.
- Perry, E. K., R. H. Perry, et al. (1980). "Coenzyme A-acetylating enzymes in Alzheimer's disease: possible cholinergic 'compartment' of pyruvate dehydrogenase." Neurosci Lett **18**(1): 105-110.
- Perry, R. H., D. Irving, et al. (1990). "Senile dementia of Lewy body type. A clinically and neuropathologically distinct form of Lewy body dementia in the elderly." J Neurol Sci **95**(2): 119-139.
- Petersen, R. C., G. E. Smith, et al. (1999). "Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome." Arch Neurol **56**(3): 303-308.
- Petit, D., J. F. Gagnon, et al. (2004). "Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders." J Psychosom Res **56**(5): 487-496.
- Piggott, M. A., E. F. Marshall, et al. (1999). "Dopaminergic activities in the human striatum: rostrocaudal gradients of uptake sites and of D1 and D2 but not of D3 receptor binding or dopamine." Neuroscience **90**(2): 433-445.
- Pijnenburg, A. J. and J. M. van Rossum (1973). "Letter: Stimulation of locomotor activity following injection of dopamine into the nucleus accumbens." J Pharm Pharmacol **25**(12): 1003-1005.
- Pimlott, S. L., M. Piggott, et al. (2006). "Thalamic nicotinic receptors implicated in disturbed consciousness in dementia with Lewy bodies." Neurobiol Dis **21**(1): 50-56.
- Pisani, A., G. Bernardi, et al. (2007). "Re-emergence of striatal cholinergic interneurons in movement disorders." Trends Neurosci **30**(10): 545-553.
- Plazzi, G., R. Corsini, et al. (1997). "REM sleep behavior disorders in multiple system atrophy." Neurology **48**(4): 1094-1097.
- Prinz, P. N., P. P. Vitaliano, et al. (1982). "Sleep, EEG and mental function changes in senile dementia of the Alzheimer's type." Neurobiol Aging **3**(4): 361-370.
- Pulvirenti, L., N. R. Swerdlow, et al. (1991). The role of limbic-pallidal circuitry in the activating and reinforcing properties of psychostimulant drugs. The mesolimbic dopamine system: from motivation to action. S.-K. J. Willner P. Chichester, New-York, Brisbane, Toronto, Singapore, John Wiley and Sons: 131-140.
- Ransmayr, G., K. Seppi, et al. (2001). "Striatal dopamine transporter function in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease." Eur. J. Nucl. Med. **28**(10): 1523-1528.
- Ransmayr, G., K. Seppi, et al. (2001). "Striatal dopamine transporter function in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease." Eur J Nucl Med **28**(10): 1523-1528.
- Resnick, S. M., A. F. Goldszal, et al. (2000). "One-year age changes in MRI brain volumes in older adults." Cereb Cortex **10**(5): 464-472.
- Resnick, S. M., D. L. Pham, et al. (2003). "Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain." J Neurosci **23**(8): 3295-3301.
- Richardson, J. C. S., J.C. Olszewski J. (1963). "Supranuclear opthalmoplegia, pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia." Trans Am Neurol Assoc **8**: 25-29.
- Robbins, T. W. and B. J. Everitt (1996). "Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation." Curr Opin Neurobiol **6**(2): 228-236.
- Ruberg, M., F. Javoy-Agid, et al. (1985). "Dopaminergic and cholinergic lesions in progressive supranuclear palsy." Ann Neurol **18**(5): 523-529.
- Rye, D. B. (1997). "Contributions of the pedunculopontine region to normal and altered REM sleep." Sleep **20**(9): 757-788.
- Saito, Y., Y. Matsuoka, et al. (1994). "Survival of patients with multiple system atrophy." Intern Med **33**(6): 321-325.

- Salin-Pascual, R. J. and A. Jimenez-Anguiano (1995). "Vesamicol, an acetylcholine uptake blocker in presynaptic vesicles, suppresses rapid eye movement (REM) sleep in the rat." Psychopharmacology (Berl) **121**(4): 485-487.
- Salmon, D. and J. Hamilton (2006). Neuropsychological features of dementia with Lewy bodies. Dementia with Lewy bodies. T. a. Francis. London and New-York.
- Samuel, W., M. Alford, et al. (1997). "Dementia with Lewy bodies versus pure Alzheimer disease: differences in cognition, neuropathology, cholinergic dysfunction, and synapse density." J Neuropathol Exp Neurol **56**(5): 499-508.
- Samuel, W., D. Galasko, et al. (1996). "Neocortical lewy body counts correlate with dementia in the Lewy body variant of Alzheimer's disease." J Neuropathol Exp Neurol **55**(1): 44-52.
- Saper, C. B., D. C. German, et al. (1985). "Neuronal pathology in the nucleus basalis and associated cell groups in senile dementia of the Alzheimer's type: possible role in cell loss." Neurology **35**(8): 1089-1095.
- Sarter, M. and J. P. Bruno (1997). "Cognitive functions of cortical acetylcholine: toward a unifying hypothesis." Brain Res Brain Res Rev **23**(1-2): 28-46.
- Sarter, M., V. Parikh, et al. (2009). "Phasic acetylcholine release and the volume transmission hypothesis: time to move on." Nat Rev Neurosci **10**(5): 383-390.
- Schenck, C. H., S. R. Bundlie, et al. (1996). "Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder." Neurology **46**(2): 388-393.
- Scherfler, C., J. Schwarz, et al. (2007). "Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism." Mov Disord **22**(9): 1229-1238.
- Schillaci, O. (2005). "Hybrid SPECT/CT: a new era for SPECT imaging?" Eur J Nucl Med Mol Imaging **32**(5): 521-524.
- Schmechel, D. E., A. M. Saunders, et al. (1993). "Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease." Proc Natl Acad Sci U S A **90**(20): 9649-9653.
- Schmeichel, A. M., L. C. Buchhalter, et al. (2008). "Mesopontine cholinergic neuron involvement in Lewy body dementia and multiple system atrophy." Neurology **70**(5): 368-373.
- Schou, M., C. Steiger, et al. (2009). "Synthesis, radiolabeling and preliminary in vivo evaluation of [¹⁸F]FE-PE2I, a new probe for the dopamine transporter." Bioorg Med Chem Lett **19**(16): 4843-4845.
- Schrag, A., Y. Ben-Shlomo, et al. (1999). "Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study." Lancet **354**(9192): 1771-1775.
- Schrag, A., F. Geser, et al. (2006). "Health-related quality of life in multiple system atrophy." Mov Disord **21**(6): 809-815.
- Schrag, A., D. Kingsley, et al. (1998). "Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **65**(1): 65-71.
- Schulz, J. B., T. Klockgether, et al. (1994). "Multiple system atrophy: natural history, MRI morphology, and dopamine receptor imaging with ¹²³I-BZM-SPECT." J Neurol Neurosurg Psychiatry **57**(9): 1047-1056.
- Seibyl, J. P., K. Marek, et al. (1998). "Iodine-123-beta-CIT and iodine-123-FPCIT SPECT measurement of dopamine transporters in healthy subjects and Parkinson's patients." J Nucl Med **39**(9): 1500-1508.
- Selden, N. R., D. R. Gitelman, et al. (1998). "Trajectories of cholinergic pathways within the cerebral hemispheres of the human brain." Brain **121** (Pt 12): 2249-2257.
- Selkoe, D. J. (2001). "Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy." Physiol Rev **81**(2): 741-766.

- Selkoe, D. J. (2004). "Alzheimer disease: mechanistic understanding predicts novel therapies." Ann Intern Med **140**(8): 627-638.
- Semba, K. (1991). The cholinergic basal forebrain: a critical role in cortical arousal. The basal Forebrain. T. C. N. e. al. New-York, Plenum Press: 197-217.
- Shinotoh, H., K. Hirayama, et al. (1993). "Dopamine D1 and D2 receptors in Parkinson's disease and striatonigral degeneration determined by PET." Adv Neurol **60**: 488-493.
- Shinotoh, H., H. Namba, et al. (1999). "Positron emission tomographic measurement of acetylcholinesterase activity reveals differential loss of ascending cholinergic systems in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy." Ann Neurol **46**(1): 62-69.
- Shiozaki, K., E. Iseki, et al. (2001). "Distribution of m1 muscarinic acetylcholine receptors in the hippocampus of patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies-an immunohistochemical study." J Neurol Sci **193**(1): 23-28.
- Shiozaki, K., E. Iseki, et al. (1999). "Alterations of muscarinic acetylcholine receptor subtypes in diffuse lewy body disease: relation to Alzheimer's disease." J Neurol Neurosurg Psychiatry **67**(2): 209-213.
- Siegel, G., b. Agranoff, et al. (1989). Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects. New york, Raven Press.
- Slifstein, M. and M. Laruelle (2001). "Models and methods for derivation of in vivo neuroreceptor parameters with PET and SPECT reversible radiotracers." Nucl Med Biol **28**(5): 595-608.
- Smith, G. (1988). "Animal models of Alzheimer's disease: experimental cholinergic denervation." Brain Res **472**(2): 103-118.
- Sorger, D., R. Schliebs, et al. (2000). "In vivo [125I]-iodobenzovesamicol binding reflects cortical cholinergic deficiency induced by specific immunolesion of rat basal forebrain cholinergic system." Nucl Med Biol **27**(1): 23-31.
- Spokes, E. G., R. Bannister, et al. (1979). "Multiple system atrophy with autonomic failure: clinical, histological and neurochemical observations on four cases." J Neurol Sci **43**(1): 59-82.
- Steele, J. C., J. C. Richardson, et al. (1964). "Progressive Supranuclear Palsy. A Heterogeneous Degeneration Involving the Brain Stem, Basal Ganglia and Cerebellum with Vertical Gaze and Pseudobulbar Palsy, Nuchal Dystonia and Dementia." Arch Neurol **10**: 333-359.
- Studholme, C., D. Hill, et al. (1999). "An overlap invariant entropy measure of 3D medical image alignment. ." Pattern Recognition **32**: 71-86.
- Studholme, C., D. L. Hill, et al. (1996). "Automated 3-D registration of MR and CT images of the head." Med Image Anal **1**(2): 163-175.
- Suzuki, M., T. J. Desmond, et al. (2002). "Cholinergic vesicular transporters in progressive supranuclear palsy." Neurology **58**(7): 1013-1018.
- Taber, M. T. and H. C. Fibiger (1995). "Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat: modulation by metabotropic glutamate receptors." J Neurosci **15**(5 Pt 2): 3896-3904.
- Tagliavini, F., G. Pilleri, et al. (1984). "The basal nucleus of Meynert in patients with progressive supranuclear palsy." Neurosci Lett **44**(1): 37-42.
- Talairach, J. and P. Tournoux (1988). Co-planar Stereotactic Atlas of the Human Brain. . Stuttgart, NY., Thieme.
- Tedroff, J., A. Ekesbo, et al. (1999). "Regulation of dopaminergic activity in early Parkinson's disease." Ann Neurol **46**(3): 359-365.
- Teipel, S. J., W. H. Flatz, et al. (2005). "Measurement of basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease using MRI." Brain **128**(Pt 11): 2626-2644.

- Ter-Pogossian, M. M., M. E. Phelps, et al. (1975). "A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT)." Radiology **114**(1): 89-98.
- Thal, L. J., W. Rosen, et al. (1981). "Choline chloride fails to improve cognition of Alzheimer's disease." Neurobiol Aging **2**(3): 205-208.
- Tison, F., F. Yekhlef, et al. (2002). "Parkinsonism in multiple system atrophy: natural history, severity (UPDRS-III), and disability assessment compared with Parkinson's disease." Mov Disord **17**(4): 701-709.
- Tison, F., F. Yekhlef, et al. (2000). "Prevalence of multiple system atrophy." Lancet **355**(9202): 495-496.
- Tissingh, G., J. Booij, et al. (1998). "Iodine-123-N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)tropane SPECT in healthy controls and early-stage, drug-naive Parkinson's disease." J Nucl Med **39**(7): 1143-1148.
- Toga, A. W. and P. M. Thompson (2001). "The role of image registration in brain mapping." Image Vis Comput **19**(1-2): 3-24.
- Touchon, J. and F. Portet (2002). "La maladie d'Alzheimer". Consulter, Prescrire, 3ème édition
Le quotidien du Médecin. Masson. Paris.
- Touchon, J., F. Portet, et al. (2003). "Intérêt de la neuroimagerie fonctionnelle dans le diagnostic des démences dégénératives." Médecine Nucléaire-Imagerie fonctionnelle et métabolique supplément au n°9.
- Trojanowski, J. Q. and V. M. Lee (1995). "Phosphorylation of paired helical filament tau in Alzheimer's disease neurofibrillary lesions: focusing on phosphatases." FASEB J **9**(15): 1570-1576.
- Tzourio-Mazoyer, N., B. Landeau, et al. (2002). "Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain." Neuroimage **15**(1): 273-289.
- Van Dort, M. E., Y. W. Jung, et al. (1993). "Synthesis of the 123I- and 125I-labeled cholinergic nerve marker (-)-5-iodobenzovesamicol." Nucl Med Biol **20**(8): 929-937.
- Varma, A. R., P. R. Talbot, et al. (1997). "A 99mTc-HMPAO single-photon emission computed tomography study of Lewy body disease." J Neurol **244**(6): 349-359.
- Varrone, A. and C. Halldin (2010). "Molecular imaging of the dopamine transporter." J Nucl Med **51**(9): 1331-1334.
- Vergheze, J., H. A. Crystal, et al. (1999). "Validity of clinical criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies." Neurology **53**(9): 1974-1982.
- Vidal, J. S., M. Vidailhet, et al. (2008). "Risk factors of multiple system atrophy: a case-control study in French patients." Mov Disord **23**(6): 797-803.
- Vingerhoets, F. J., M. Schulzer, et al. (1996). "Reproducibility and discriminating ability of fluorine-18-6-fluoro-L-Dopa PET in Parkinson's disease." J Nucl Med **37**(3): 421-426.
- Vlaar, A. M., M. J. van Kroonenburgh, et al. (2007). "Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes." BMC Neurol **7**: 27.
- Voisin, T., E. Reynish, et al. (2004). "What are the treatment options for patients with severe Alzheimer's disease?" CNS Drugs **18**(9): 575-583.
- Wakabayashi, K., S. Hayashi, et al. (2000). "NACP/alpha-synuclein-positive filamentous inclusions in astrocytes and oligodendrocytes of Parkinson's disease brains." Acta Neuropathol **99**(1): 14-20.
- Walker, M., G. Ayre, et al. (2000). "The clinical assessment of fluctuation and the one day fluctuation assessment scale. Two methods to assess fluctuating confusion in dementia." Br J Psychiatry **177**: 252-256.

- Walker, Z., D. C. Costa, et al. (1997). "Dementia with lewy bodies: a study of post-synaptic dopaminergic receptors with iodine-123 iodobenzamide single-photon emission tomography." *Eur J Nucl Med* **24**(6): 609-614.
- Walker, Z., D. C. Costa, et al. (2004). "Striatal dopamine transporter in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease: a comparison." *Neurology* **62**(9): 1568-1572.
- Walker, Z., D. C. Costa, et al. (2002). "Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **73**(2): 134-140.
- Walker, Z., D. C. Costa, et al. (2002). "Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **73**(2): 134-140.
- Walker, Z., E. Jaros, et al. (2007). "Dementia with Lewy bodies: a comparison of clinical diagnosis, FP-CIT single photon emission computed tomography imaging and autopsy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78**(11): 1176-1181.
- Warren, N. M., M. A. Piggott, et al. (2005). "Cholinergic systems in progressive supranuclear palsy." *Brain* **128**(Pt 2): 239-249.
- Watanabe, H., Y. Saito, et al. (2002). "Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients." *Brain* **125**(Pt 5): 1070-1083.
- Wechsler, D. (1981). *Wechsler Adult Intelligence Scale Manual*. New-York.
- Wenk, G. L. (1997). "The nucleus basalis magnocellularis cholinergic system: one hundred years of progress." *Neurobiol Learn Mem* **67**(2): 85-95.
- Wenning, G. K., Y. Ben Shlomo, et al. (1994). "Clinical features and natural history of multiple system atrophy. An analysis of 100 cases." *Brain* **117** (Pt 4): 835-845.
- Wenning, G. K., Y. Ben-Shlomo, et al. (1995). "Clinicopathological study of 35 cases of multiple system atrophy." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **58**(2): 160-166.
- Wenning, G. K., N. Stefanova, et al. (2008). "Multiple system atrophy: a primary oligodendroglialopathy." *Ann Neurol* **64**(3): 239-246.
- Wenning, G. K., F. Tison, et al. (1997). "Multiple system atrophy: a review of 203 pathologically proven cases." *Mov Disord* **12**(2): 133-147.
- Wess, J., R. M. Eglén, et al. (2007). "Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development." *Nat Rev Drug Discov* **6**(9): 721-733.
- Westerink, B. H. (1985). "Sequence and significance of dopamine metabolism in the rat brain." *Neurochem Int* **7**(2): 221-227.
- Wevers, A. (2010). "Localisation of pre- and postsynaptic cholinergic markers in the human brain." *Behavioural Brain Research* doi:10.1016/j.bbr.2010.02.025
- Whitehouse, P. J., D. L. Price, et al. (1982). "Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain." *Science* **215**(4537): 1237-1239.
- Williams, D. R., R. de Silva, et al. (2005). "Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy: Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism." *Brain* **128**(Pt 6): 1247-1258.
- Williams, D. R., J. L. Holton, et al. (2007). "Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome." *Brain* **130**(Pt 6): 1566-1576.
- Williams, D. R. and A. J. Lees (2009). "Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges." *Lancet Neurol* **8**(3): 270-279.
- Wise, R. A. and P. P. Rompre (1989). "Brain dopamine and reward." *Annu Rev Psychol* **40**: 191-225.
- Wisniewski, T., J. Ghiso, et al. (1997). "Biology of A beta amyloid in Alzheimer's disease." *Neurobiol Dis* **4**(5): 313-328.
- Wonnacott, S. (1997). "Presynaptic nicotinic ACh receptors." *Trends Neurosci* **20**(2): 92-98.

- Wu, Y. and R. E. Carson (2002). "Noise reduction in the simplified reference tissue model for neuroreceptor functional imaging." J Cereb Blood Flow Metab **22**(12): 1440-1452.
- Zarow, C., S. A. Lyness, et al. (2003). "Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson diseases." Arch Neurol **60**(3): 337-341.
- Zea-Ponce, Y., S. Mavel, et al. (2005). "Synthesis and in vitro evaluation of new benzovesamicol analogues as potential imaging probes for the vesicular acetylcholine transporter." Bioorg Med Chem **13**(3): 745-753.
- Zhang, L., L. L. Coffey, et al. (1997). "Regulation of the functional activity of the human dopamine transporter by protein kinase C." Biochem Pharmacol **53**(5): 677-688.
- Ziebel, M. (2011). "Evaluation of the superselective radioligand PE2I for imaging of the dopamine transporter in SPECT." Dan Med Bull **58**(5): **B4279**.
- Ziebell, M., S. Holm-Hansen, et al. (2010). "Serotonin transporters in dopamine transporter imaging: a head-to-head comparison of dopamine transporter SPECT radioligands 123I-FP-CIT and 123I-PE2I." J Nucl Med **51**(12): 1885-1891.
- Zigmond, M. J., E. D. Abercrombie, et al. (1990). "Compensations after lesions of central dopaminergic neurons: some clinical and basic implications." Trends Neurosci **13**(7): 290-296.