

Article original

Imagerie moléculaire du transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (VACH) par le [^{123}I]-5-iodobenzovézamicol dans la démence de type Alzheimer (DTA)

Molecular imaging of acetylcholine vesicular transporter (VACHT) in demented patients with Alzheimer's disease (AD) by IBVM-SPECT

F. Quetu^{a,*}, C. Prunier^a, Le Pogam^a, C. Hommet^a, G. Tamagnan^b, M. Allard^b,
D. Guilloteau^a, J. Seibyl^c, J.L. Baulieu^a

^a Service de médecine nucléaire, faculté de médecine de Tours, centre hospitalo-universitaire de Tours,
2 bis, boulevard Tonnelé, 37032 Tours cedex 1, France

^b Service de médecine nucléaire, centre hospitalo-universitaire de Bordeaux, France
^c Institute for Neurodegenerative Disorders, New Haven, CT, États-Unis

Reçu le 10 avril 2007 ; accepté le 15 décembre 2008
Disponible sur Internet le 2 avril 2009

Résumé

La DTA se caractérise par une altération précoce du système de neurotransmission cholinergique. Le 5-IBVM, analogue du vésamicol, se lie avec une haute affinité au transporteur vésiculaire de l'acétylcholine. L'exploration de cette cible moléculaire devrait permettre de faire le diagnostic précoce de DTA lors d'une plainte mnésique. Notre étude préliminaire a pour but de proposer une méthode de quantification non invasive du 5-IBVM en fonction des données de la cinétique du traceur. Le 5-IBVM a été injecté chez quatre patients de $77,2 \text{ ans} \pm 3,87$ présentant une DTA débutante (MMSE moyen de $24,2 \pm 1,02$). Les acquisitions tomoscintigraphiques (TEMP) ont été réalisées à cinq, 20, 35 et 50 minutes puis à trois, cinq et 22 heures après l'injection de 185 MBq de ^{123}I -5-IBVM. Les courbes d'activité au cours du temps étaient obtenues après recalage des images TEMP sur un masque IRM, sur lequel ont été définis manuellement des volumes d'intérêt spécifiques ($\text{RDI}_{\text{spé}}$) sur le striatum, la protubérance, le thalamus et le gyrus para-hippocampique incluant l'hippocampe et des volumes d'intérêt de référence ($\text{RDI}_{\text{réf}}$) sur le cortex frontal et occipital. À partir de la cinétique de fixation de l'IBVM, deux approches de modélisation ont été retenues : un modèle de quantification du potentiel de liaison (PL) à l'équilibre ($\text{PL} = (\text{RDI}_{\text{spé}} - \text{RDI}_{\text{réf}}) / \text{RDI}_{\text{réf}}$) et le modèle de Patlak, d'analyse graphique de traceurs à fixation irréversible (la pente donne $K_i / \text{VD}_{\text{réf}}$ où K_i est la constante d'influx et $\text{VD}_{\text{réf}}$ le volume de distribution dans la région de référence). Nous avons observé soit une inflexion, soit un plateau des courbes d'activité dans les différents RDI étudiés entre 250 et 1400 minutes, ce qui semble confirmer que le traceur est peu réversible. Les valeurs de PL à 21 heures en utilisant la région occipitale comme référence et de $K_i / \text{VD}_{\text{réf}}$ sont respectivement de $4,62 \pm 0,42$ et $0,07 \pm 0,01$. La classification des $\text{RDI}_{\text{spé}}$ est la même que celle de l'analyse compartimentale (Kuhl 1994). La méthode du PL à l'équilibre au temps tardif semble la mieux adaptée en raison des propriétés cinétiques de l'IBVM et de sa simplicité en routine clinique.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Iodobenzovézamicol ; Démence de type Alzheimer ; Système cholinergique ; TEMP ; Quantification

Abstract

Alzheimer's disease (AD) is characterized by a premature decline of cholinergic neurons. The 5-IBVM is an analogue of the vesamicol that binds to the presynaptic vesicular acetylcholine transporter (VACHT). The exploration of this target should be useful to make an early diagnosis of AD. Our first aim was to propose a method of non invasive VACHT quantification according to 5-IBVM kinetic. 5-IBVM was injected to four AD patients (age = 77 ± 3.9 years and MMSE = 24.5 ± 1.02) were included in this methodological study. The single-photon emission computed tomography (SPECT) images were obtained at five, 20, 35 and 50 minutes, at then at three, five and 22 hours after intravenous injection of 5-IBVM (185MBq). The time activity curves were obtained after SPECT images coregistration on a MRI masque. Specific volume of interest

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : f.quetu@free.fr (F. Quetu).

(SPE = SPÉcific) were manually drawn on striatum, pons, thalamus and para-hippocampic gyrus including hippocampus; reference volumes of interest (REF = REFErence) were drawn on frontal and occipital cerebral cortex. On the basis of uptake kinetic, two modelisation approaches were considered: transient equilibrium model for reversible ligand (binding potential (BP) = (SPE – REF)/REF) and Patlak graphical analysis for irreversible tracers (slope given by K_i/DV_{ref} where K_i is the influx constant and DV_{ref} is the distribution volume of the reference region). We observed an inflection or a steady state of the activity curves in the different regions studied between 250 and 1400 minutes, what seems to confirm that the tracer is little reversible. BP values obtained at 21 hours with occipital areas as reference and K_i/DV_{ref} values were respectively 4.62 ± 0.42 and 0.07 ± 0.01 . The SPE classification according to BP and K_i/DV_{ref} values were similar to the classification according to the compartmental analysis (Kuhl 1994).

The transient equilibrium model with late acquisition seems the more suitable because IBVM kinetic and practical simplicity of performing in clinical routine.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Iodobenzovezamicol; Alzheimer's disease; Cholinergic neurons; SPECT; Quantification

1. Introduction

La démence de type Alzheimer (DTA) est la cause la plus fréquente de démence [1,2]. Son incidence et sa prévalence augmentent avec l'âge. Elle pose un véritable problème de santé publique car l'âge moyen de la population des pays développés augmente, en particulier en Europe de l'Ouest et en France. En se basant sur les dernières études françaises (étude PAQUID [1]) et italiennes [3], on estime qu'il existerait en France 769 000 personnes démentes de plus de 75 ans dont 608 000 présenteraient une DTA. L'incidence annuelle en France serait de 140 000 nouveaux cas de démence, dont 100 000 maladies d'Alzheimer.

La DTA est une affection neurodégénérative caractérisée sur le plan clinique par une atteinte des fonctions cognitives et comportementales d'installation et d'aggravation progressives. Classiquement, la DTA débute par des troubles de la mémoire, puis l'évolution conduit à une détérioration des fonctions cognitives, dite « temporopariétale », avec des troubles du langage (aphasie), une apraxie, une agnosie et des troubles du jugement [4], associés à des troubles affectifs, comportementaux et de la personnalité.

La DTA est également définie par des lésions anatomopathologiques et biochimiques. La DTA est caractérisée par la présence de plaques amyloïdes dans les couches II et III du néocortex et de l'hippocampe et de neurofilaments dans le cortex associatif temporal supérieur, frontal et pariétal. Les plaques amyloïdes renferment un fragment de protéine, la β -amyloïde (A β). Plusieurs voies de la neurotransmission sont atteintes au cours de la DTA, avec en particulier une altération des systèmes de neurotransmission cholinergique issus du noyau basal de Meynert, dont les projections vont au néocortex, au thalamus, au striatum et à l'hippocampe. Il se traduit par des déficits en acétylcholine, acétylcholinestérase et acétylcholine transférase au niveau du cortex cérébral et de l'hippocampe [5–10]. Il existe une bonne corrélation entre la sévérité de la démence, le déficit en acétylcholine transférase cortical et les lésions du noyau basal de Meynert [11,12]. Plusieurs études ont montré une diminution significative et précoce du transporteur vésiculaire de l'acétylcholine (VACH) [13,14]. Une deuxième voie importante est la voie sérotoninergique issue du noyau du raphé du cerveau moyen et qui aboutit au néocortex, au thalamus et à la formation réticulaire. La voie noradrénergique

est issue du locus ceruleus et se projette vers le néocortex, le cortex limbique et le thalamus. Enfin, les voies glutamatergiques et gabaergiques largement présentes dans le cortex sont également altérées.

La DTA est un diagnostic de probabilité qui repose sur les critères cliniques du National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) – Alzheimer Disease and Related Disorders Association (ADRDA) [15] qui s'avèrent d'une bonne sensibilité (85 à 90 %) mais qui sont assez peu spécifiques (40 à 60 %) [16,17]. Le diagnostic de certitude est anatomopathologique et consiste à mettre en évidence des lésions caractéristiques de la maladie par biopsie cérébrale : dépôts de protéines β -amyloïde, plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires (DNF). Il n'est pas envisageable en pratique clinique de réaliser des biopsies stéréotaxiques pour faire le diagnostic anatomopathologique du vivant du patient. Des recommandations pratiques ont été rédigées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) dans un rapport de février 2000 [18]. À l'issue d'une évaluation comprenant un interrogatoire (antécédents cardiovasculaires, médicaments, signes précoces et évolution principalement), un examen clinique et neurologique, une évaluation neuropsychologique, le diagnostic de DTA probable est posé sur les critères du DSM-IV [19] ainsi que sur les critères du NINCDS-ADRDA. L'intensité du déficit cognitif, côté de 0 à 30, est établie par le Mini Mental Status Examination (MMSE) dans sa version consensuelle établie par le Groupe de recherche et d'évaluations cognitives (GRECO) [20]. Ce score permet de discriminer une démence très légère (MMSE entre 24 et 30), d'une démence légère (MMSE entre 19 et 23), d'une démence modérée (MMSE entre 10 et 18) et d'une démence sévère (MMSE entre 0 et 9). On distingue un stade prédéméntiel avec troubles cognitifs mineurs, appelé « mild cognitive impairment » (MCI) amnésique. Il est évoqué devant une plainte mnésique et des tests neuropsychologiques altérés mais non pathologiques et assimilé à un état intermédiaire entre le vieillissement normal et le stade précoce de la DTA.

Aucun examen paraclinique non invasif n'est suffisamment sensible et spécifique pour faire le diagnostic de certitude de la DTA. Les examens recommandés ont pour but de rechercher une cause curable de démence, de ne pas méconnaître une autre cause de démence comme un processus expansif intracrânien et pour certains de rechercher une comorbidité. Une imagerie par

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4244737>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4244737>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)