

Imagerie des maladies neurodégénératives en pratique clinique : du morphologique au multimodal

Anne Bertrand

*Service de Neuroradiologie Diagnostique et Fonctionnelle
Equipe ARAMIS, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris*

Les troubles cognitifs

en IRM

Le contexte

- Exploration **de plus en plus précoce**
 - Troubles cognitifs mineurs
 - Plaintes cognitives
- **Examens complémentaires**
 - Imagerie morphologique (IRM)
 - Imagerie fonctionnelle (PET-FDG, scintigraphie)
 - Biomarqueurs (ponction lombaire)
 - Tests génétiques (MAPT, C9ORF72, GRN)

Diagnostic syndromique

- *Symptômes*
- *Atrophie*
- *Métabolisme/Perfusion*

Maladie d'Alzheimer

**Démence fronto-temporale
de forme comportementale**

**Aphasie progressive
primaire**

Diagnostic lésionnel

- *Autopsie*

Maladie d'Alzheimer

- Dégénérescences neurofibrillaires
- Plaques amyloïdes

**Dégénérescence lobaire
fronto-temporale**

Tauopathie
TDP 43
FUS

Diagnostic syndromique

- Symptômes
- Atrophie
- Métabolisme/Perfusion

Maladie d'Alzheimer

Démence fronto-temporale
de forme comportementale

Aphasie progressive
primaire

Diagnostic lésionnel

- Autopsie

Maladie d'Alzheimer

- Dégénérescences neurofibrillaires
- Plaques amyloïdes

Dégénérescence lobaire
fronto-temporale

Tauopathie
TDP 43
FUS

Autres

- Corps de Lewy
- Dégénérescence cortico-basale
- Grains argyrophiles
- ...

Diagnostic syndromique

- *Symptômes*
- *Atrophie*
- *Métabolisme/Perfusion*

Maladie d'Alzheimer

**Démence fronto-temporale
de forme comportementale**

**Aphasie progressive
primaire**

Diagnostic lésionnel

- *Autopsie*

Maladie d'Alzheimer

- Dégénérescences neurofibrillaires
- Plaques amyloïdes

**Dégénérescence lobaire
fronto-temporale**

Tauopathie
TDP 43
FUS

Autres

- Corps de Lewy
- Dégénérescence cortico-basale
- Grains argyrophiles
- ...

Diagnostic syndromique

- Symptômes
- Atrophie
- Métabolisme/Perfusion

Maladie d'Alzheimer

Démence fronto-temporale
de forme comportementale

Aphasie progressive
primaire

Pas de signe clinique

Diagnostic lésionnel

- Autopsie

Maladie d'Alzheimer

- Dégénérescences neurofibrillaires
- Plaques amyloïdes

Dégénérescence lobaire
fronto-temporale

Tauopathie
TDP 43
FUS

Autres

- Corps de Lewy
- Dégénérescence cortico-basale
- Grains argyrophiles
- ...

Diagnostic syndromique

- *Symptômes*
- *Atrophie*
- *Métabolisme/Perfusion*

Maladie d'Alzheimer

Démence fronto-temporale
de forme comportementale

Aphasie progressive
primaire

Diagnostic lésionnel

- *Autopsie*

Maladie d'Alzheimer

- Dégénérescences neurofibrillaires
- Plaques amyloïdes

Biomarqueurs LCR

Dégénérescence lobaire
fronto-temporale

Tauopathie
TDP 43
FUS

Mutation génétique

Autres

- Corps de Lewy
- Dégénérescence cortico-basale
- Grains argyrophiles
- ...

- Pourquoi ?
- Rassurer si c'est normal
- Poser un diagnostic
 - Thérapeutiques médicamenteuses
 - Thérapeutiques non médicamenteuses
 - Essais thérapeutiques
- Retarder la mise en institution

Troubles cognitifs : quel protocole IRM ?

– FLAIR, T2

- diagnostic différentiel
- lésions vasculaires

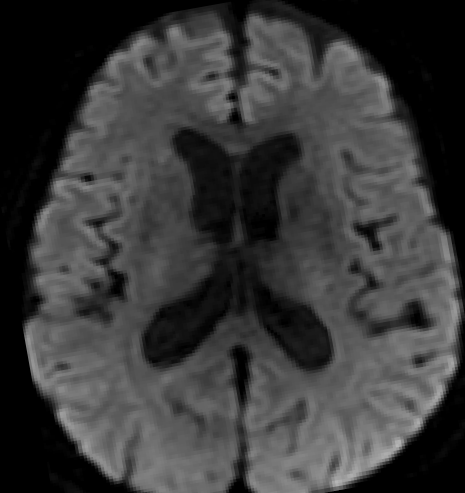
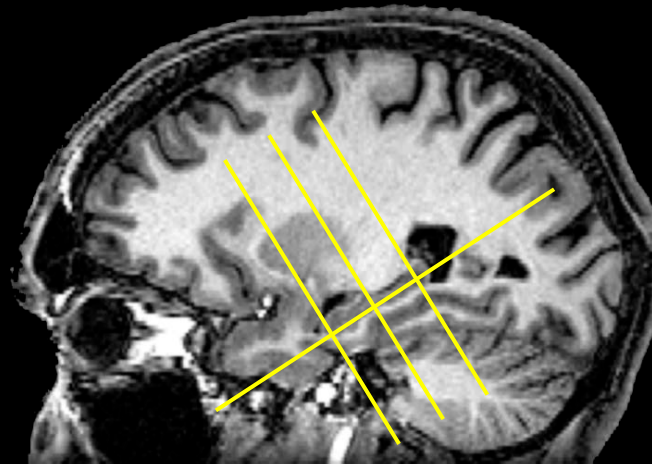
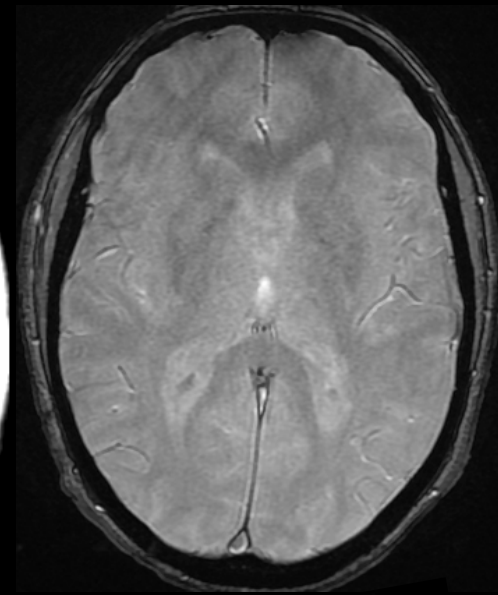
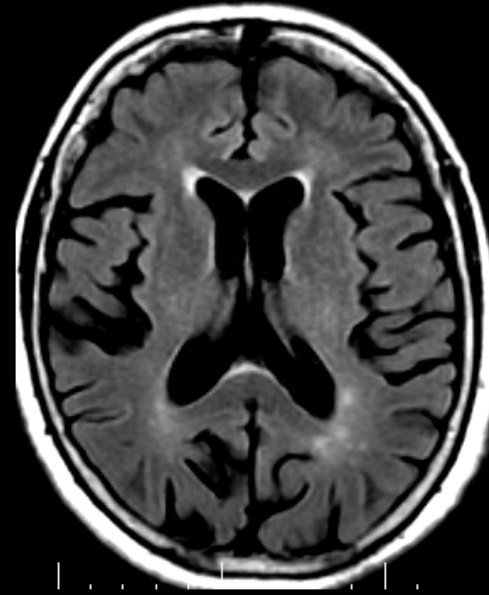
– T2*/SWI

- microhémorragies

– 3DT1

- atrophie

– diffusion



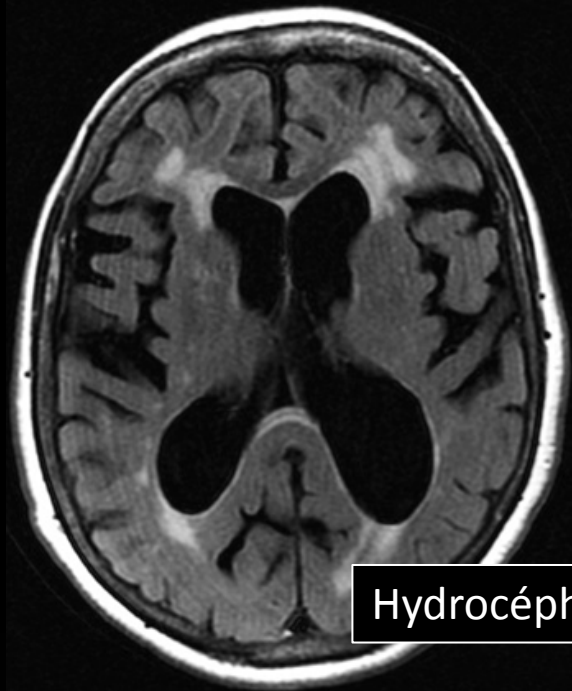
1- Rechercher un diagnostic différentiel
Troubles cognitifs :
que rechercher en imagerie ?

1- Rechercher un diagnostic différentiel

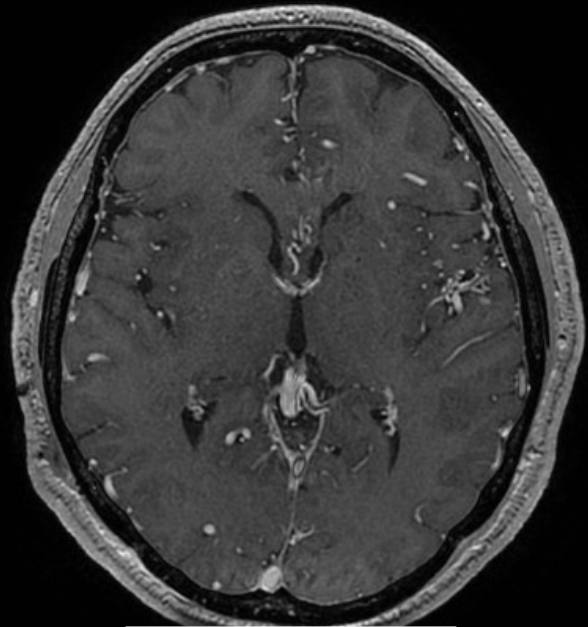
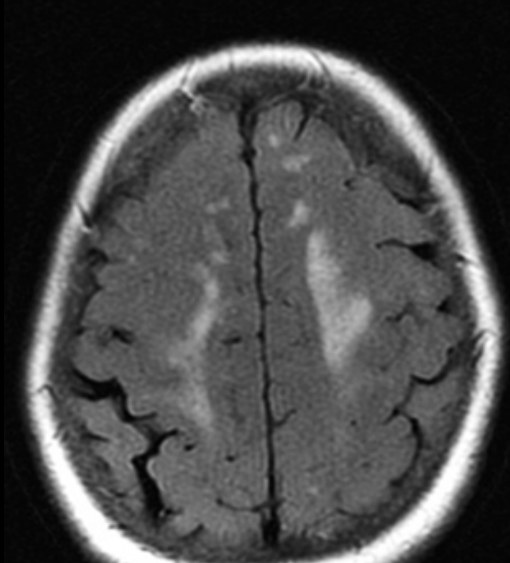
2- Quantifier l'atteinte vasculaire

3- Rechercher un pattern d'atrophie

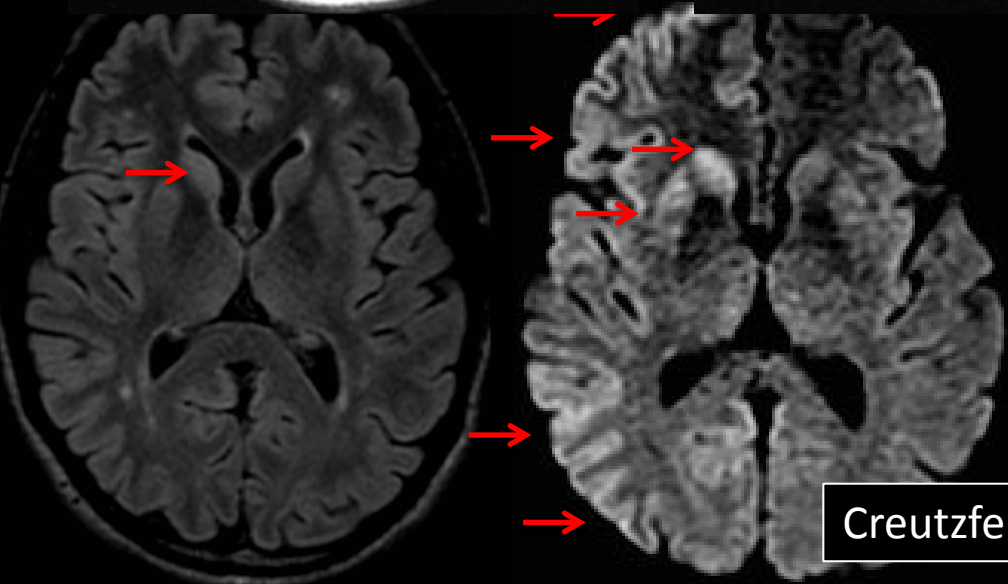
1- Rechercher un *diagnostic différentiel*



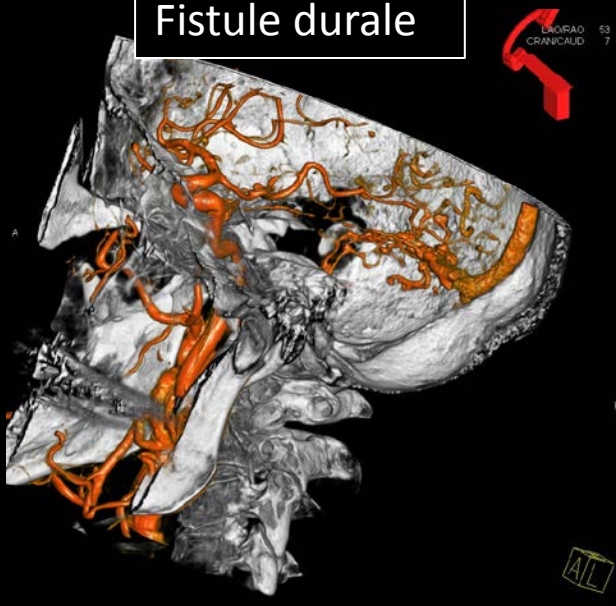
Hydrocéphalie à pression normale



Fistule durale



Creutzfeldt-Jakob

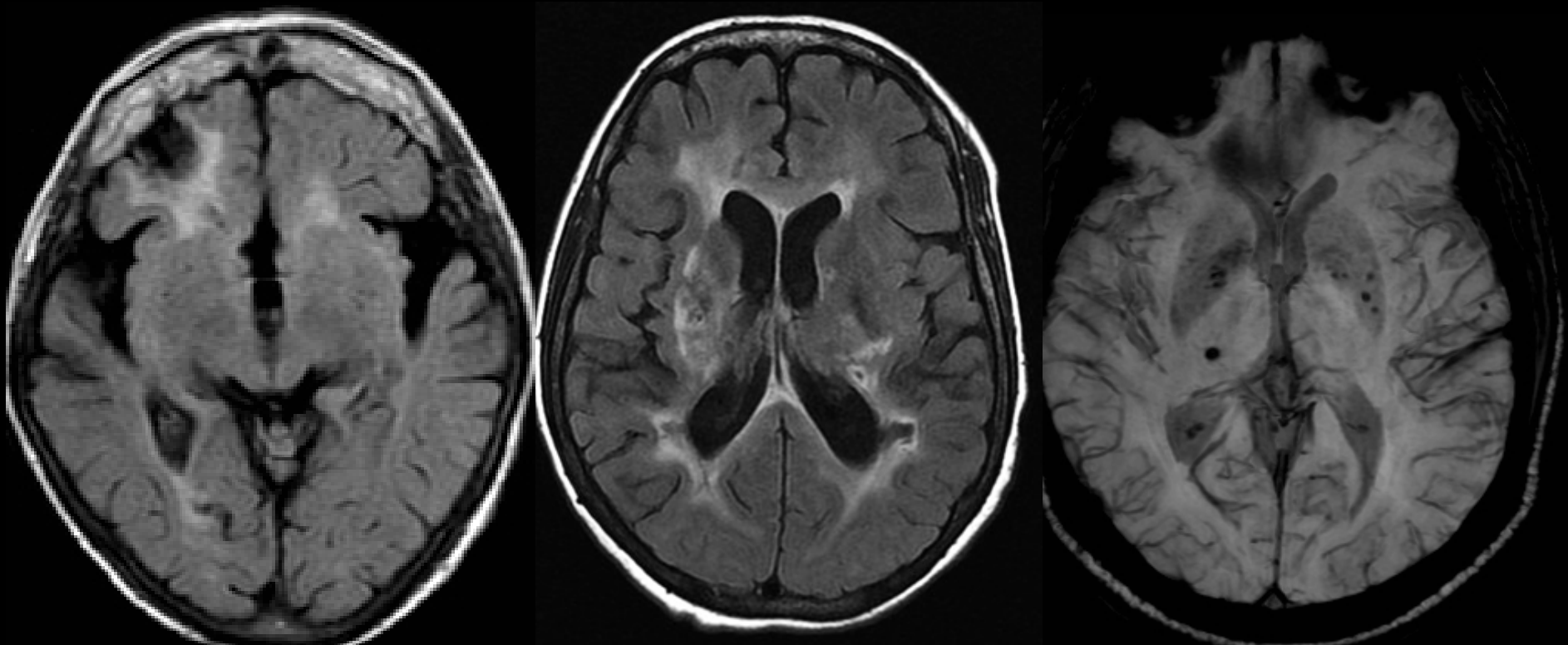


LABORATOIRE
CRANIO-RAO
53
7

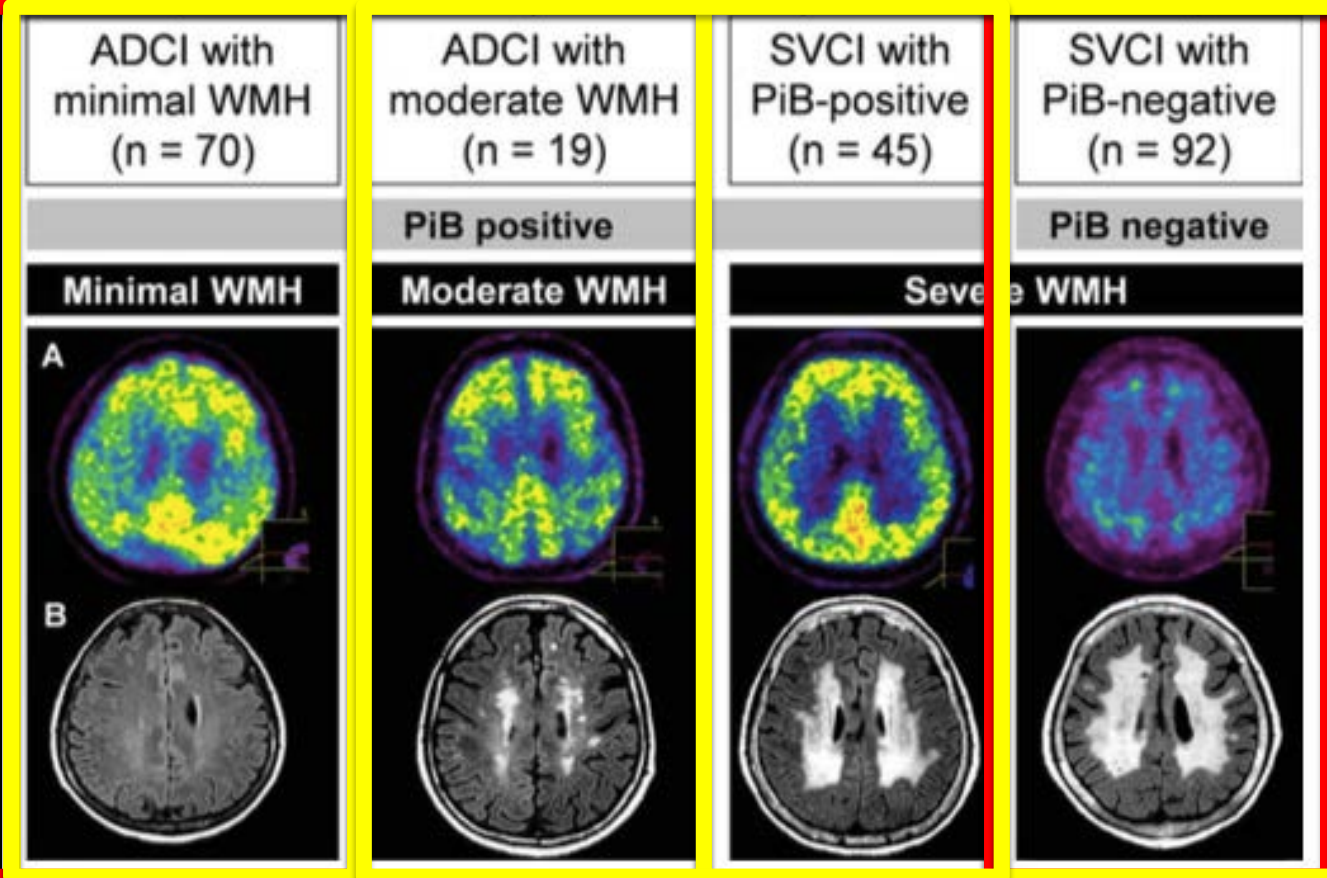
ATL

2- Quantifier *l'atteinte vasculaire*

- Séquelles d'AVC
- Leucopathie (Fazekas et Schmidt)
- Lacunes
- Microsaignements



2- Quantifier l'atteinte vasculaire



Lobar CMB :
0.1 [0–2]

Deep CMB :
0.2 [0–8]

Lobar CMB :
2.9 [0–29]

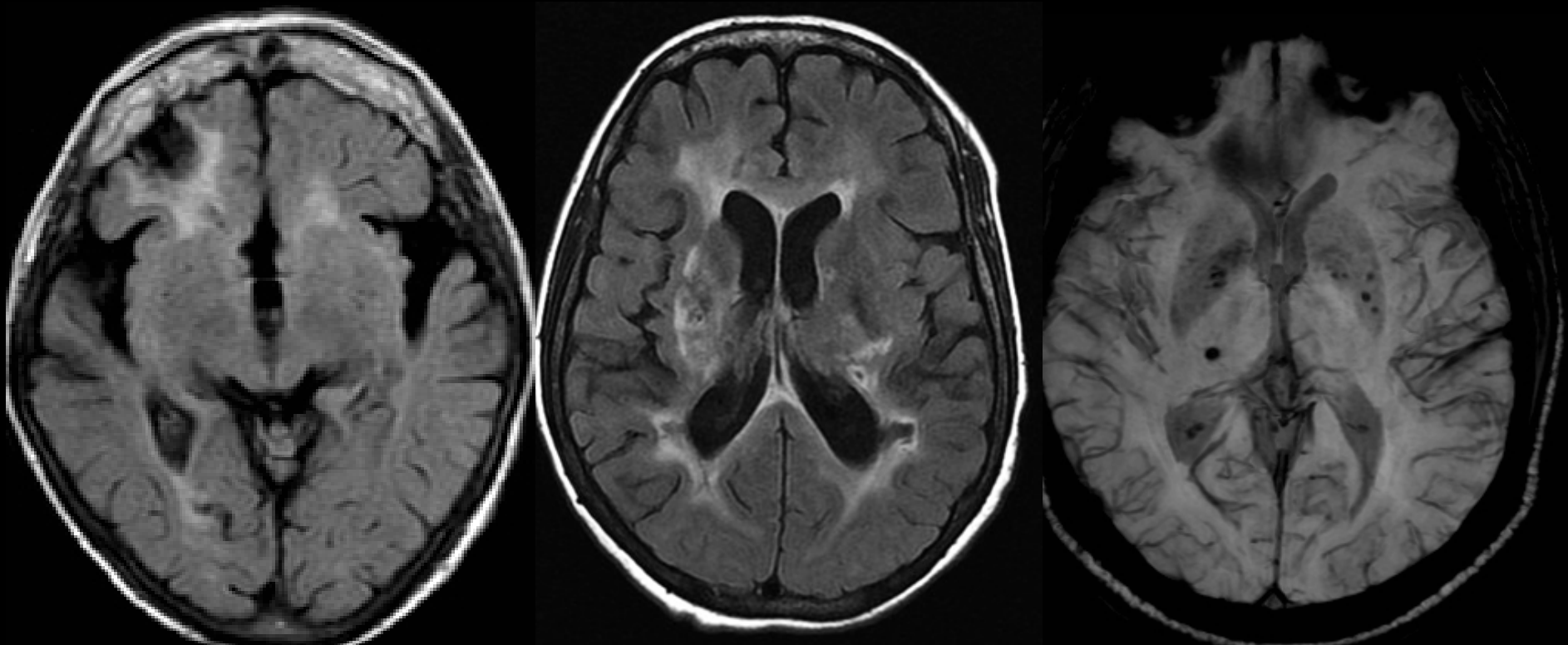
Deep CMB :
4.4 [0–28]

- SVCI with PiB-negative patients showed **both deep and lobar CMBs**
- Lacunas and WMH were related to the number of **both deep and lobar CMBs**
- **Amyloid burden** was related to the number of **lobar CMBs**

2- Quantifier *l'atteinte vasculaire*

- Séquelles d'AVC
- Leucopathie
- Lacunes
- Microsaignements **profonds et superficiels**

Park Annals Neurol 2012



Troubles cognitifs : que rechercher en imagerie ?

1- Rechercher un *diagnostic différentiel*

2- Quantifier *l'atteinte vasculaire*

3- Rechercher un *pattern d'atrophie*

Troubles cognitifs : que rechercher en imagerie ?

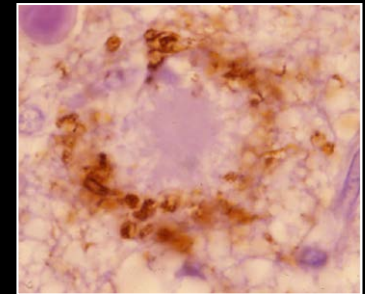
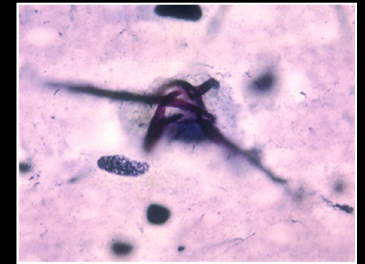
1- Rechercher un diagnostic différentiel

2- Quantifier l'atteinte vasculaire

*3- Rechercher un **pattern d'atrophie***

Maladie d'Alzheimer

- Première cause de démence dégénérative
- **2 lésions histologiques**
 - Dégénérescences neurofibrillaires
 - Plaques amyloïdes
- **Liée au vieillissement**
- Formes génétiques rares (1%)



Maladie d'Alzheimer

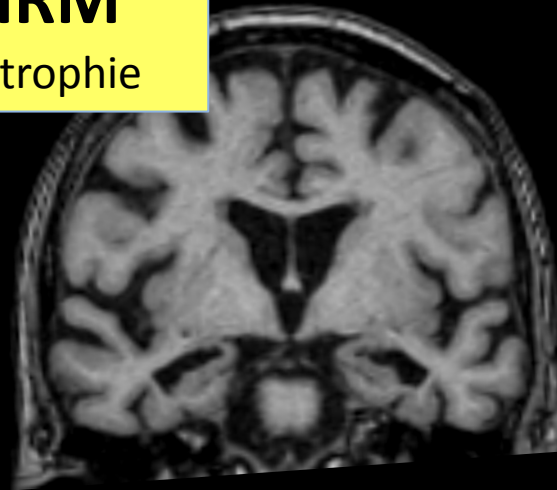
Diagnostic syndromique

Clinique

Sd amnésique
hippocampique

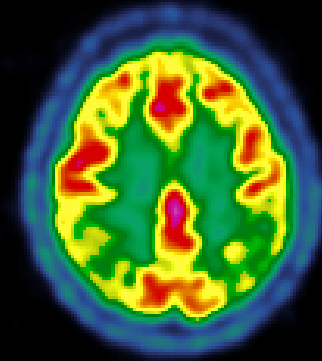
IRM

Atrophie



PET-FDG

Hypo métabolisme du
cortex associatif



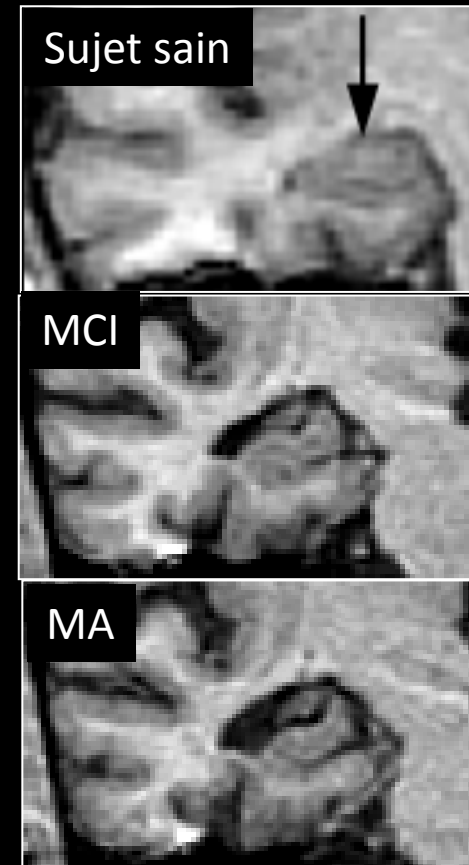
Diagnostic lésionnel

Ponction lombaire

- Baisse de l'Abeta
- Élévation de Tau et Phosphotau

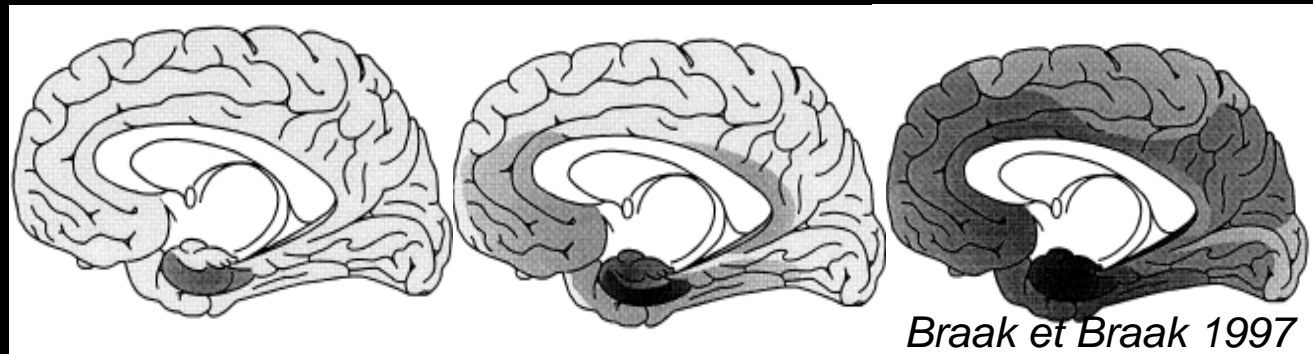
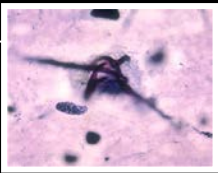
Atrophie hippocampique

- **Volume hippocampique** inférieur de 30% aux contrôles *Fouquet 2007*
- **Vitesse d'atrophie** : env. 4% par an (1% chez les contrôles) *Jack 2000*
- **Corrélié aux performances mnésiques** *Sarazin 2010*
- **Prédit la conversion** du MCI en MA *Costafreda Neuroimage 2011*



Pourquoi l'hippocampe ?

Lésions
histologiques



Topographie
de l'atrophie



Marqueur précoce

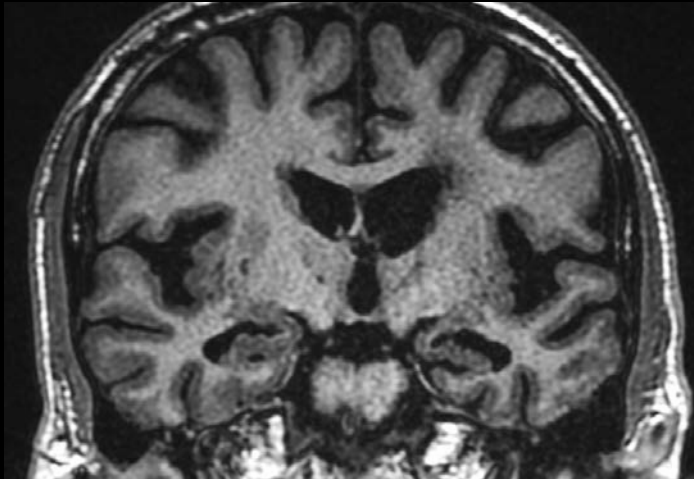
Maladie d'Alzheimer

Démence
vasculaire

Mais est-il spécifique ?

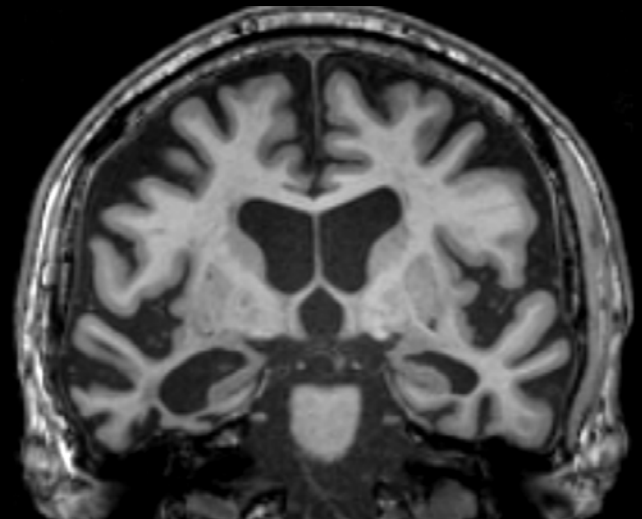
Démence fronto-temporale
comportementale

Dépression



Vieillessement
normal

Démence sémantique



Marqueur précoc

Atrophie hippocampique et maladie d'Alzheimer

Etudes cliniques

AD vs. sujets sains de
même âge

Sens > 85%

Spé > 85 %

Ballard Lancet 2011

Consultation mémoire

AD vs. sujets avec
plainte cognitive

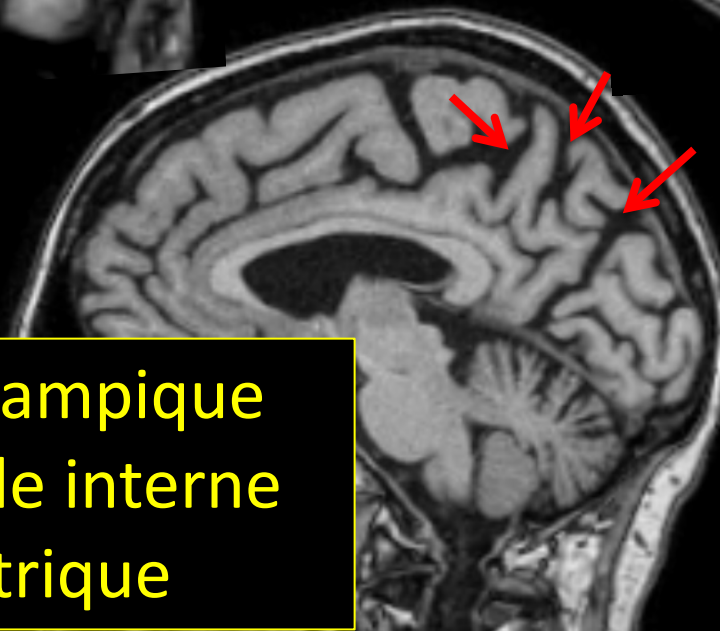
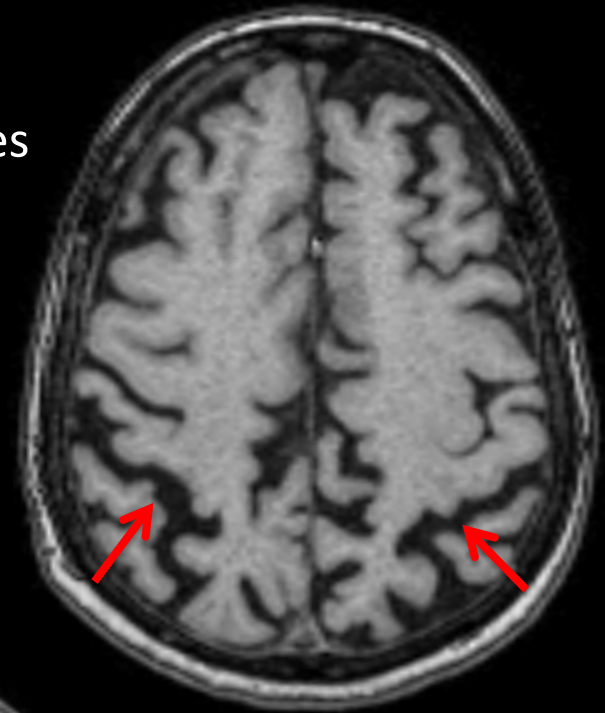
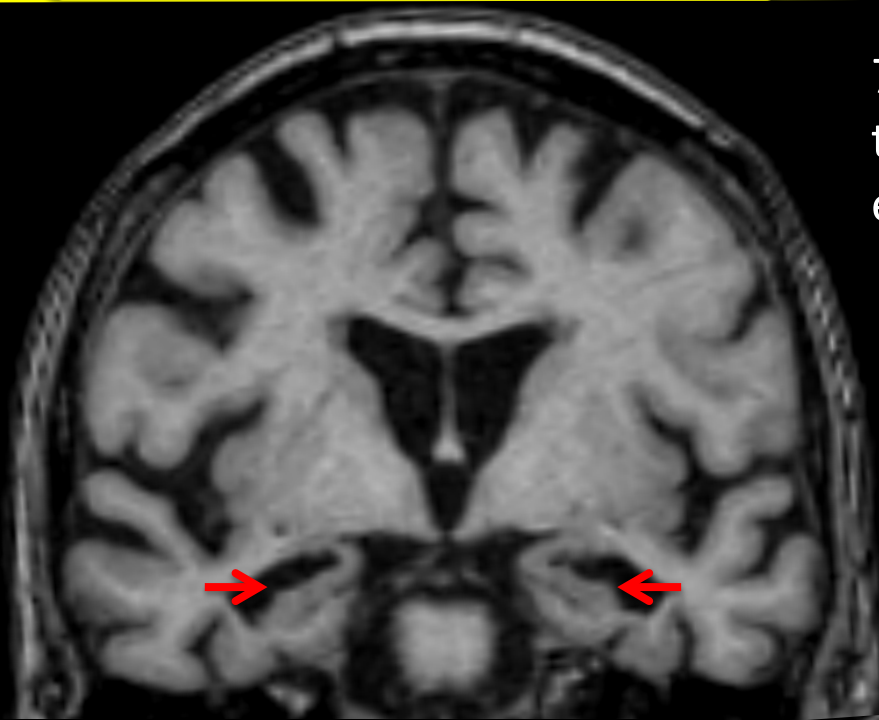
Sens > 85%

Spé 35%

Lickeman Arch Neurol 2005

Maladie d'Alzheimer

75 ans,
troubles mnésiques
et cognitifs



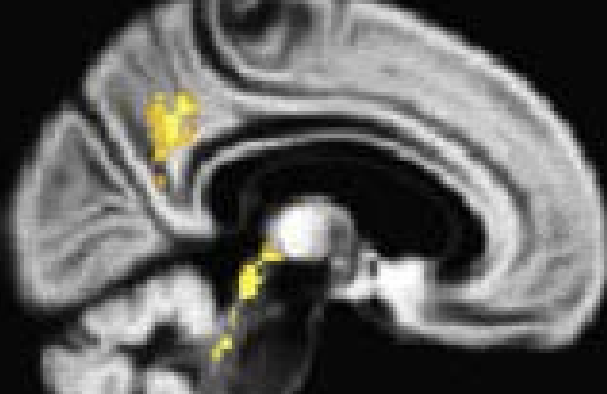
- Atrophie hippocampique
- Atrophie pariétale interne
 - Aspect symétrique

Formes jeunes (début <65 ans)

- 5% des cas
- **Troubles instrumentaux** au premier plan
- Evolution plus **rapide**
- **Faible influence de l'allèle APOEε4**
- **Atrophie postérieure > atrophie hippocampique**

Formes jeunes (début <65 ans)

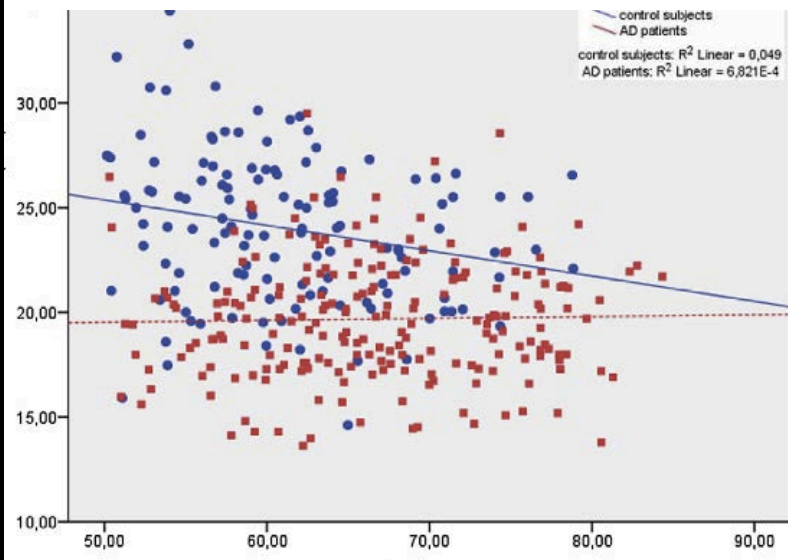
Young onset > late onset



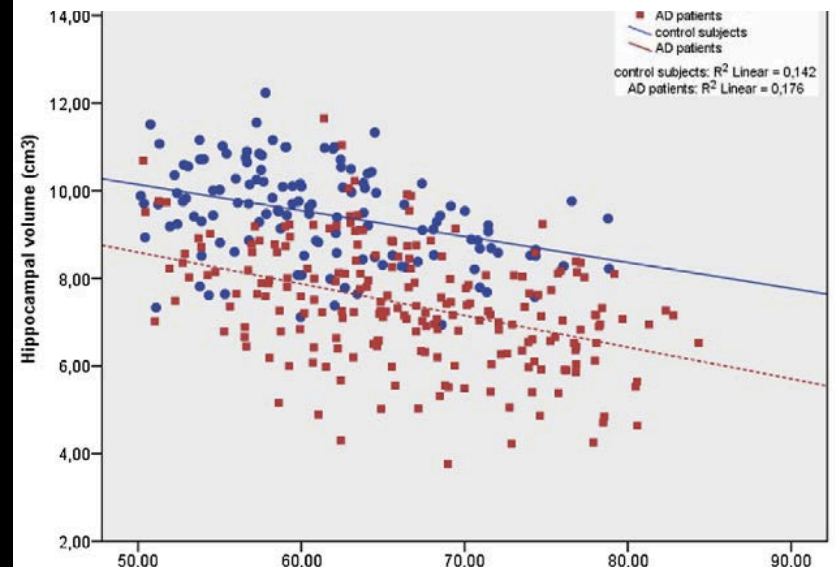
Late onset > young onset



Volume du précunéus en f° de l'âge



Volume hippocampique en f° de l'âge



Formes jeunes (début <65 ans)

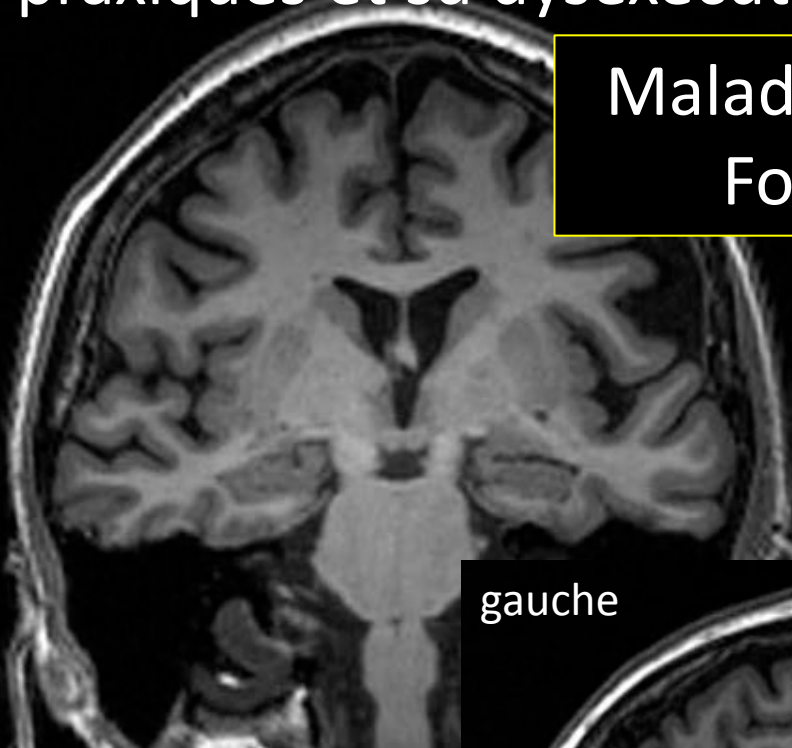
- 62 patients avec **diagnostic autopsique**
- 40 contrôles
- Scores visuels : Scheltens et Atrophie postérieure

	Younger controls	Older controls	EOAD	LOAD
No atrophy	81%	43%	24%	0%
MTA only	3%	14%	9%	46%
PA only	12%	36%	33%	18%
MTA and PA	3%	7%	33%	36%

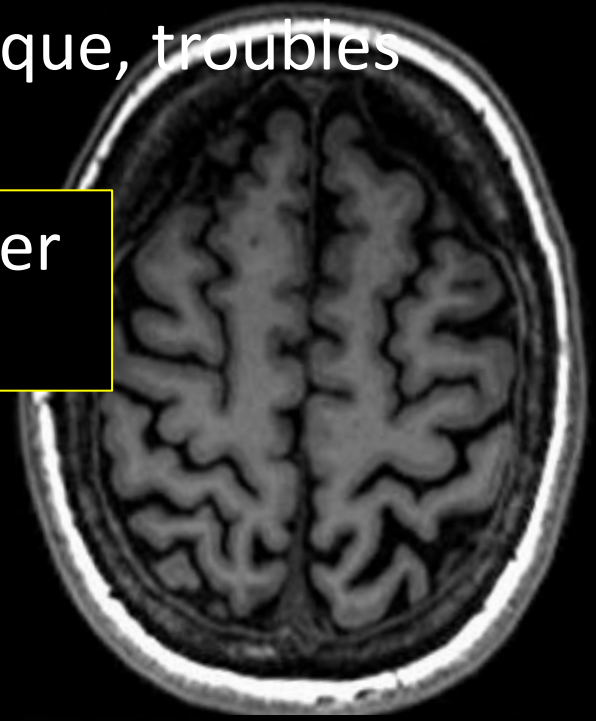
Maladie d'Alzheimer

59 ans, trouble mnésique hippocampique, troubles praxiques et sd dysexécutif

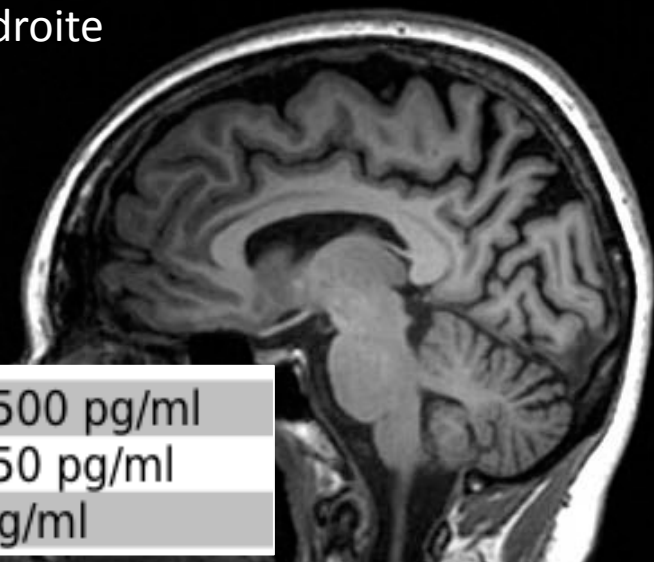
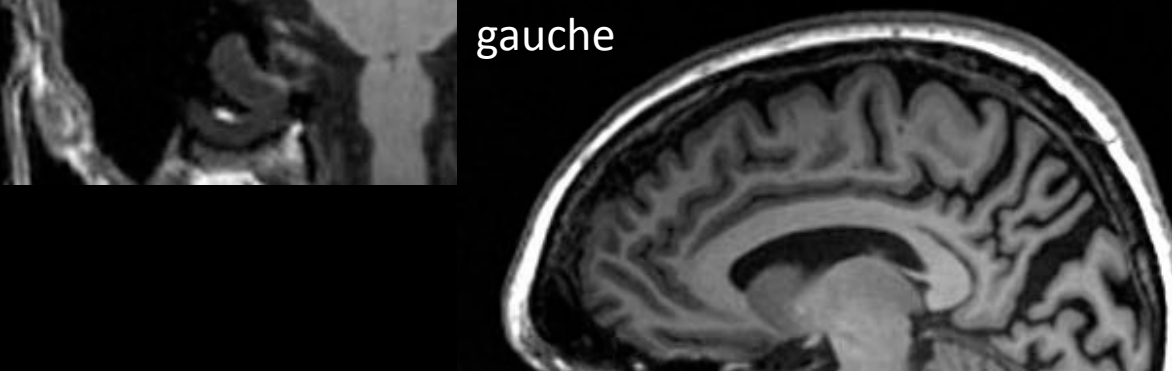
Maladie d'Alzheimer
Forme jeune



gauche



droite



ABeta42	462	500-1500 pg/ml
Protéine Tau	496	100-450 pg/ml
Protéine Tau Phosphorylée	65	<60 pg/ml

Formes jeunes (début <65 ans)

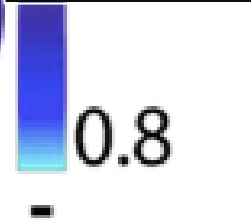
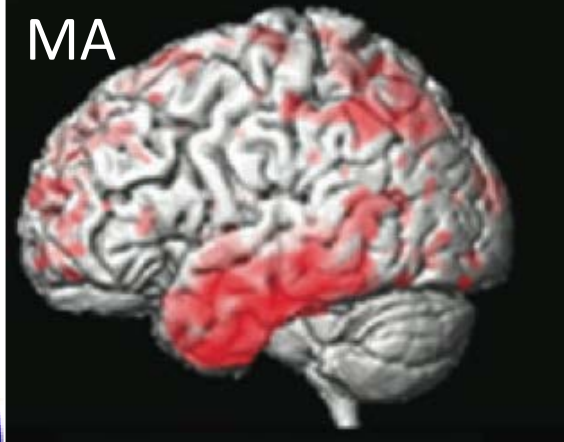
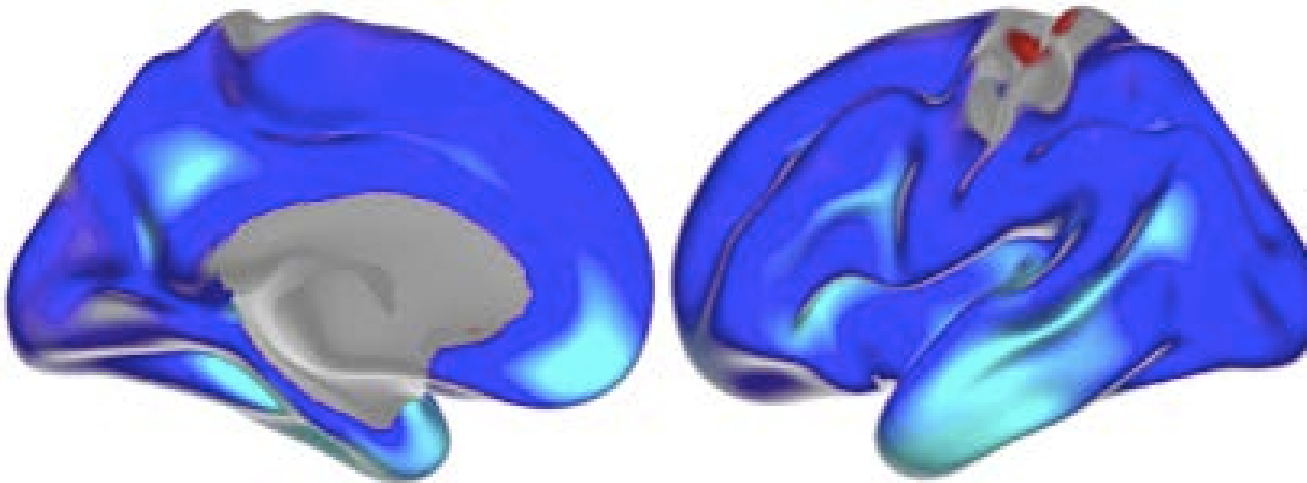
- 62 patients avec **diagnostic autopsique**
- 40 contrôles
- Scores visuels : Scheltens et Atrophie postérieure

	Younger controls	Older controls	EOAD	LOAD
No atrophy	81%	43%	24%	0%
MTA only	3%	14%	9%	46%
PA only	12%	36%	33%	18%
MTA and PA	3%	7%	33%	36%

MA vs. **vieillessement normal**

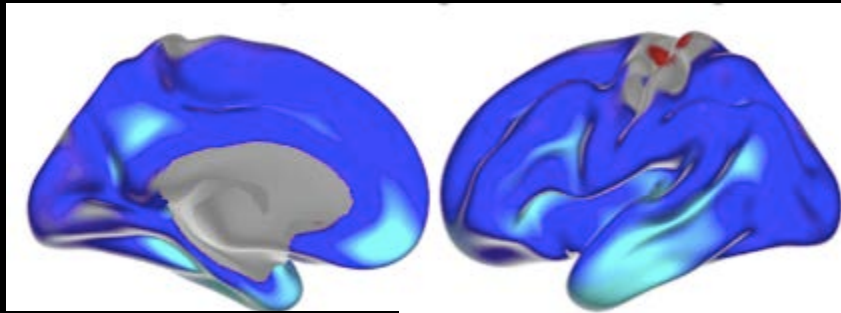
- 132 sujets sains de 55 à 91 ans
- IRM à 0 et 1 an

Annual percentage cortical change



*Fjell
J Neurosci
2013*

MA vs. vieillissement normal



3 years
healthy

3 years
clinically stable

3 years
memory
stable

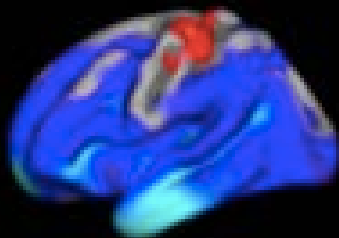
APOE neg
& Abeta neg

n = 132

n = 79

n = 42

n = 37

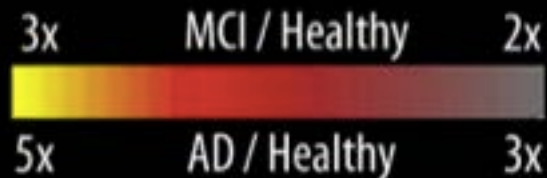
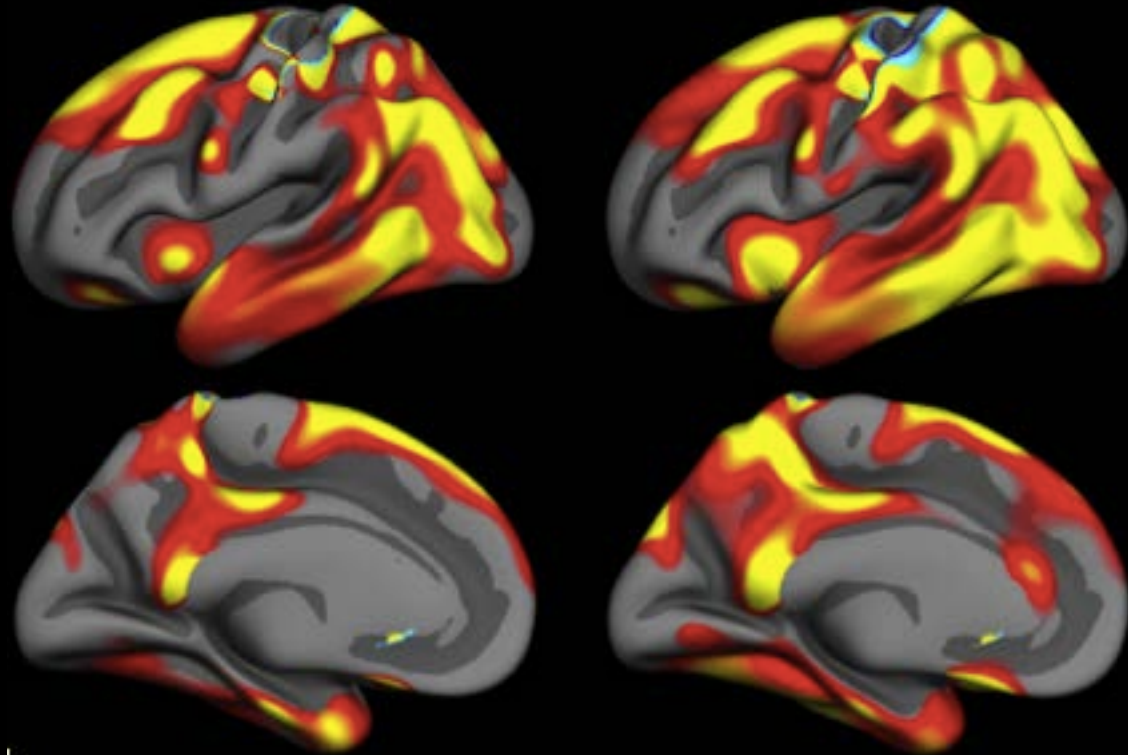


MA vs. vieillissement normal

Vitesse d'atrophie moins élevée au cours du vieillissement normal qu'au cours de la maladie d'Alzheimer

MCI/ healthy ratio

AD/ healthy ratio



Dégénérescences lobaires fronto-temporales

- Deuxième cause de démence dégénérative
- **Type de dépôt protéique variable**
 - Taupathie
 - TDP-43
 - FUS
- **Patients jeunes (50-70 ans)**
- **Formes génétiques fréquentes**
 - MAPT (taupathie)
 - C9ORF72, PGRN (TDP-43)

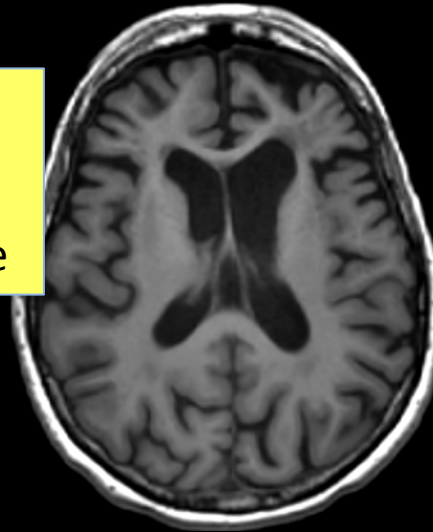
Diagnostic syndromique
Forme comportementale

Clinique

Sd frontal

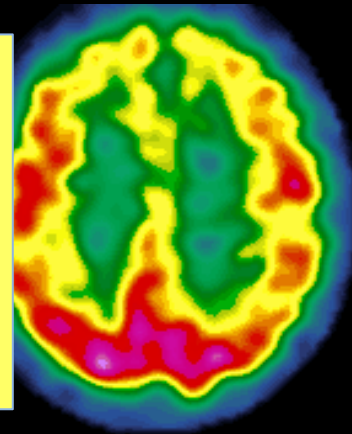
IRM

Atrophie
antérieure



PET-FDG

Hypo
métabolisme
antérieur



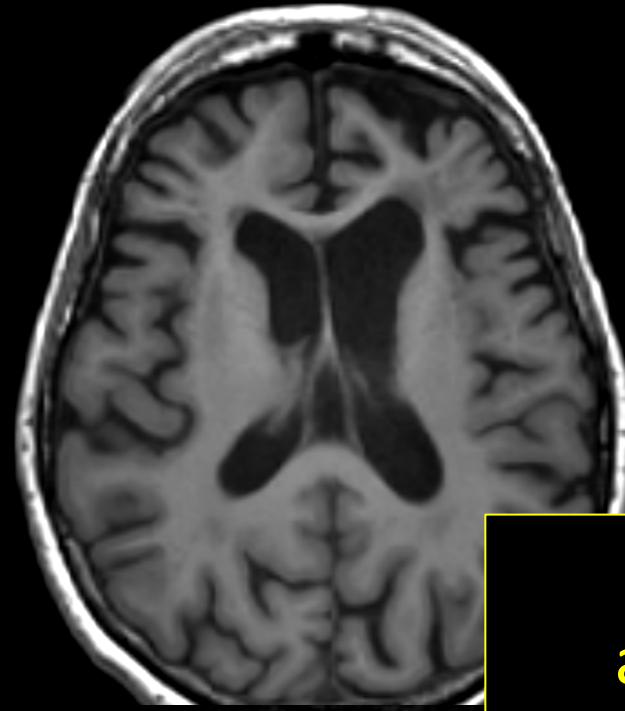
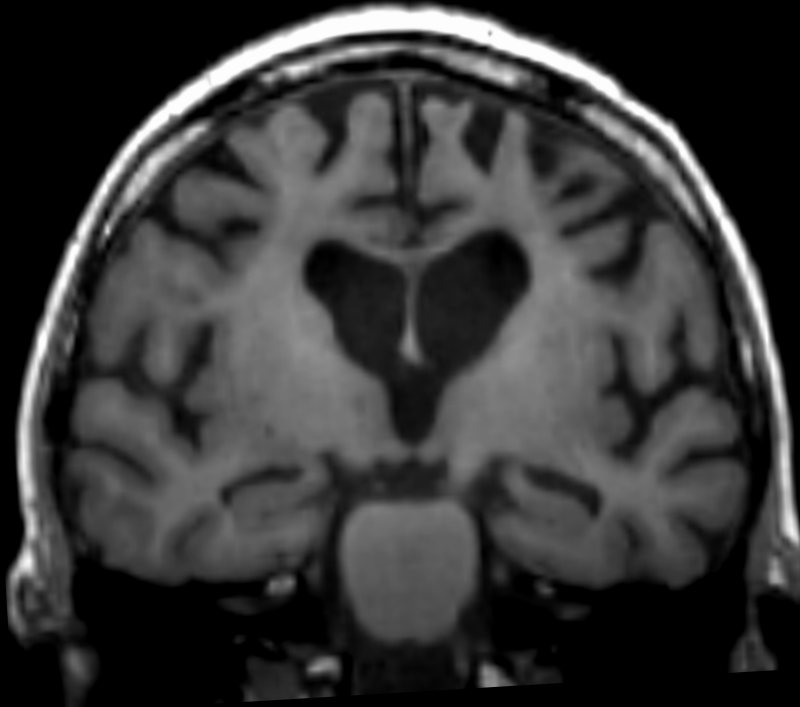
Diagnostic lésionnel

Génétique

- C9ORF72
- GRN
- MAPT

Maladie d'Alzheimer

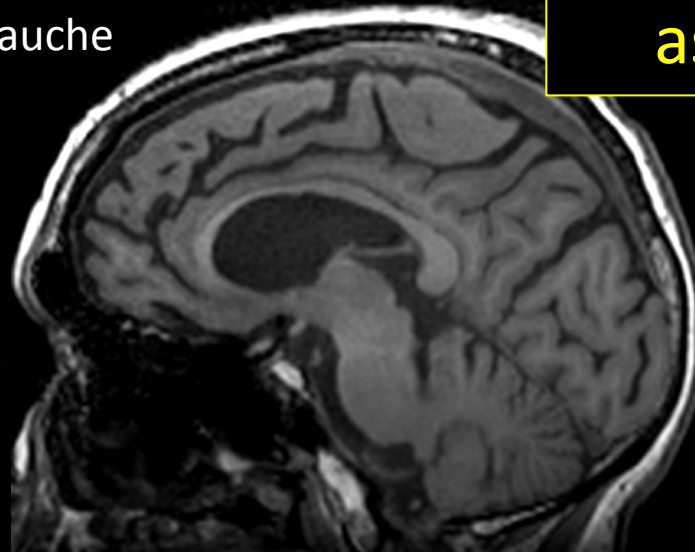
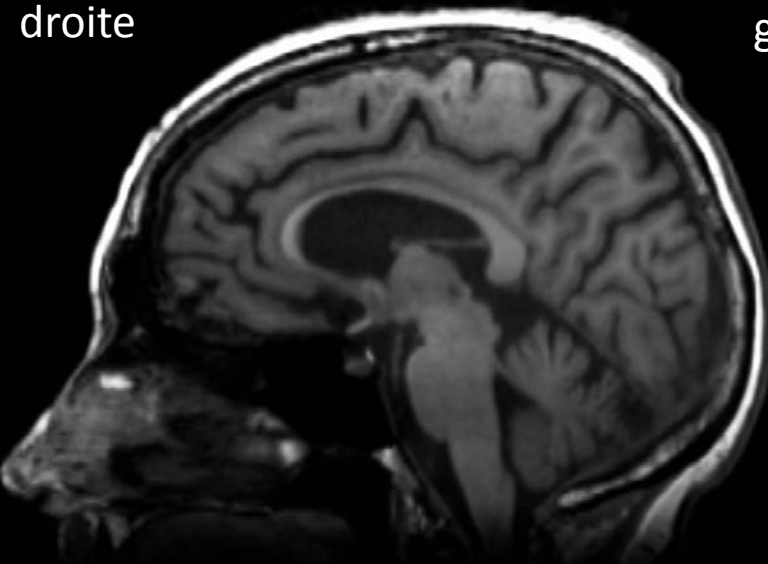
DLFT



Atrophie
antérieure
asymétrique

droite

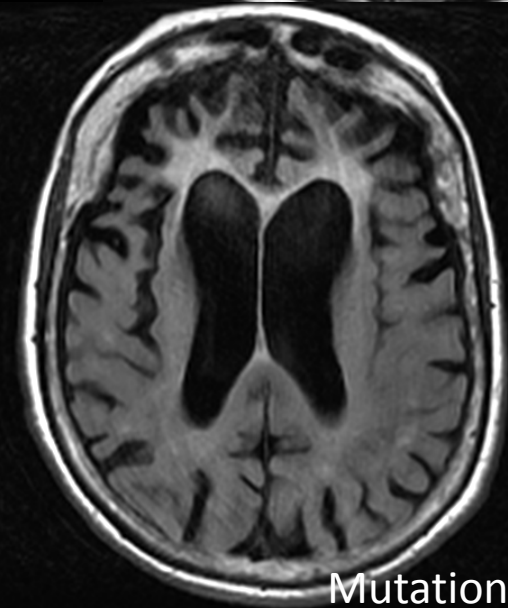
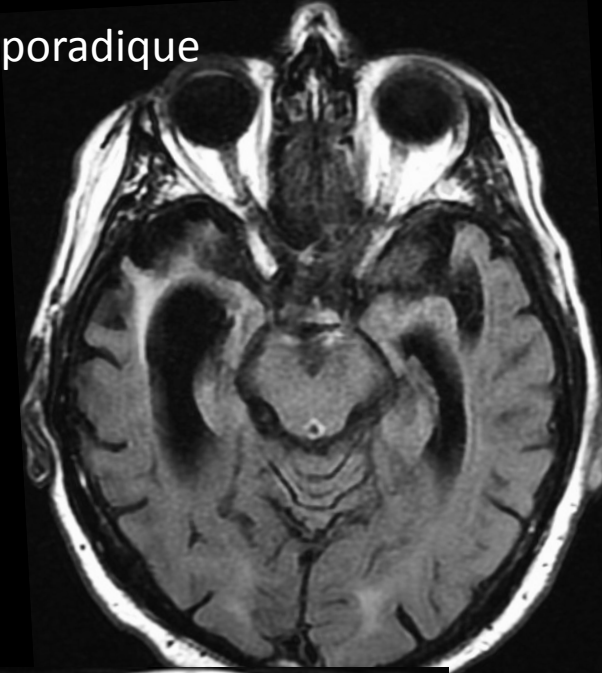
gauche



Leucopathie associée aux zones d'atrophie

- Formes sporadiques : **fréquent (50%)**
- Mutation C9ORF72 : rare (10%)
- Mutation GRN : fréquent (40%) et parfois **très sévère**

DFT sporadique



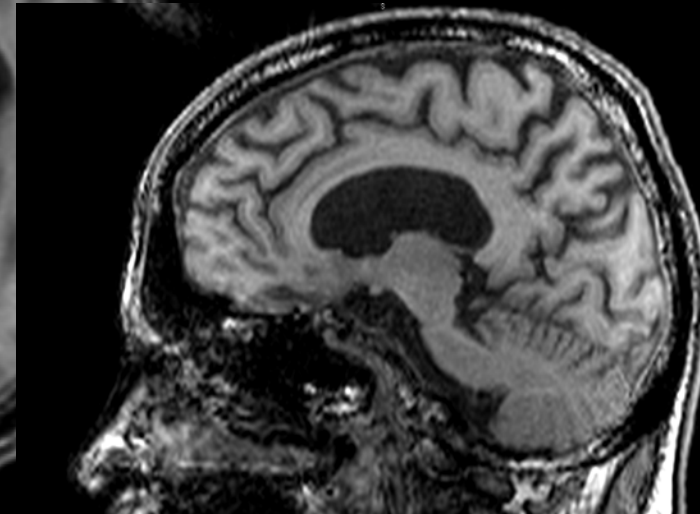
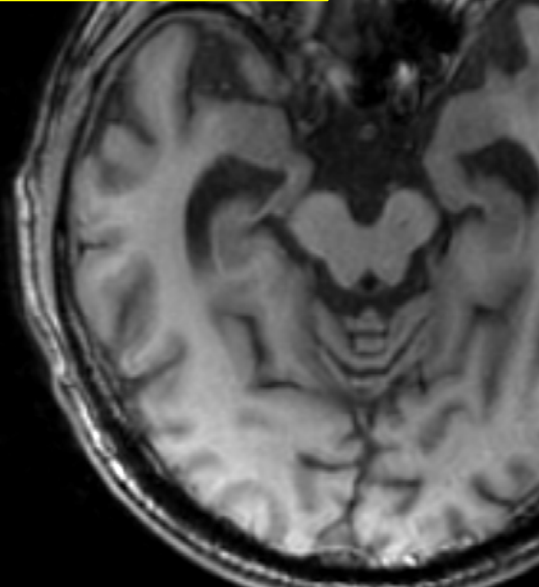
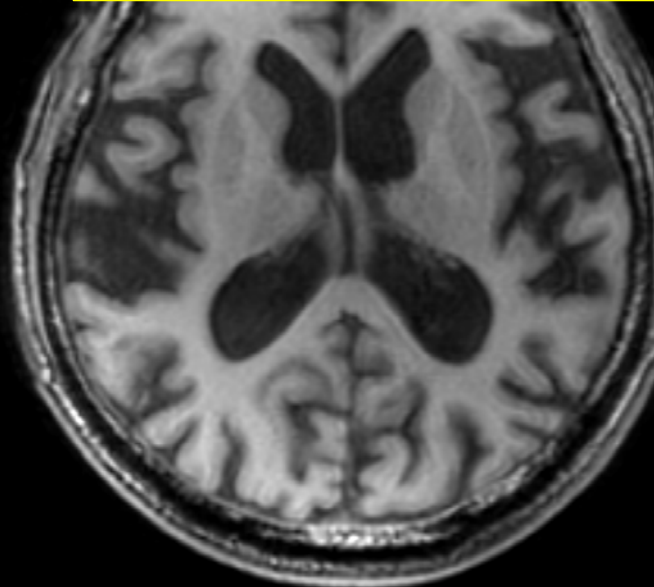
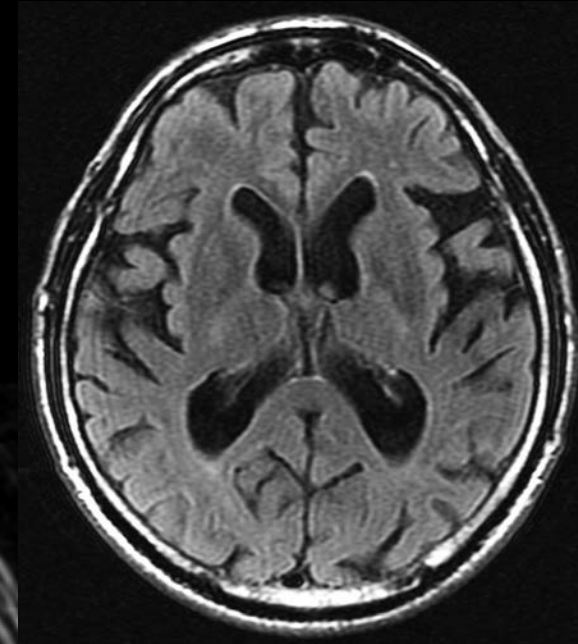
Mutation GRN

H 69 ans

Syndrome frontal depuis 1 an

DFT avec mutation **C9ORF72**

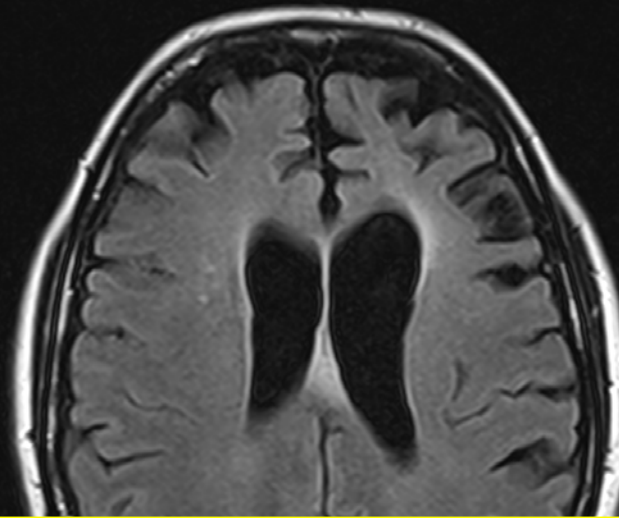
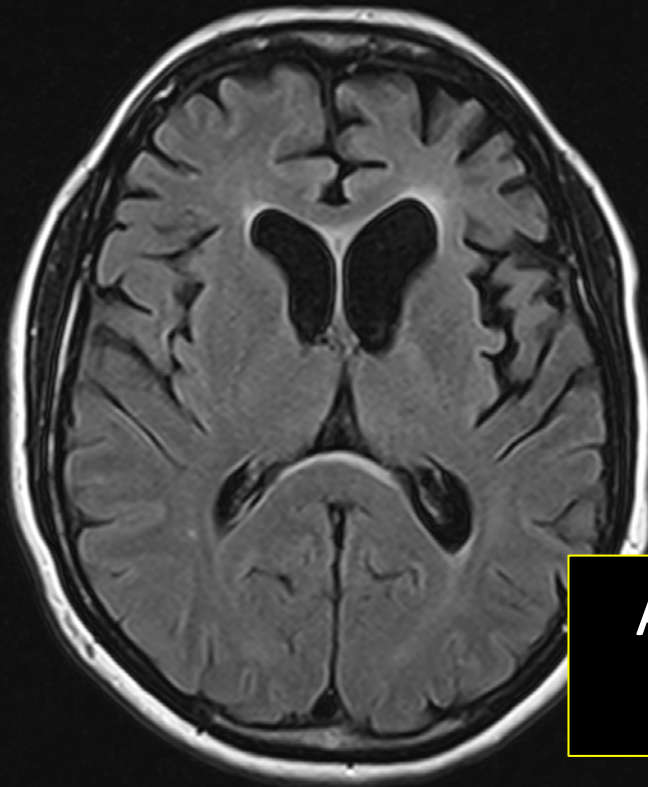
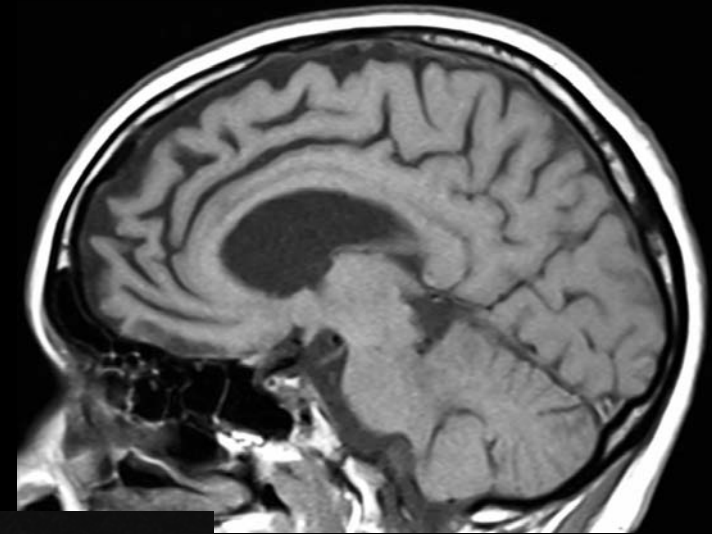
Atrophie **diffuse**
et symétrique
Peu de leucopathie



F 52 ans

Troubles comportementaux
depuis 1 an

Mutation **GRN**



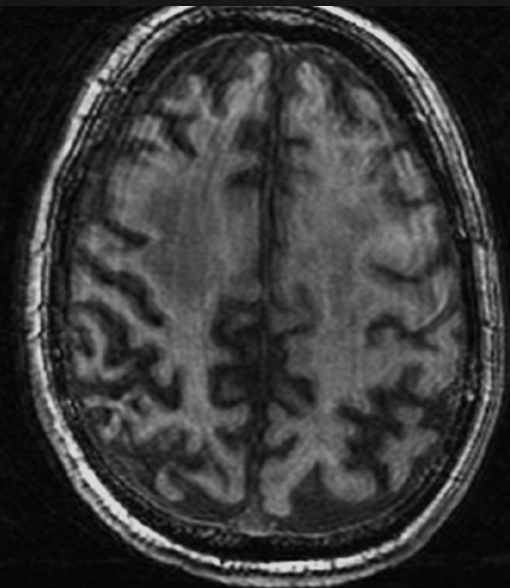
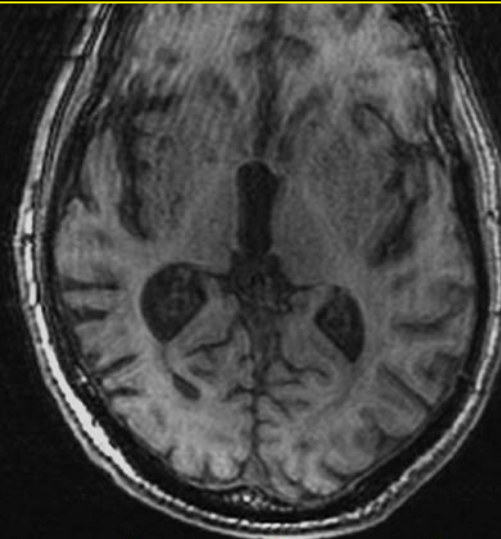
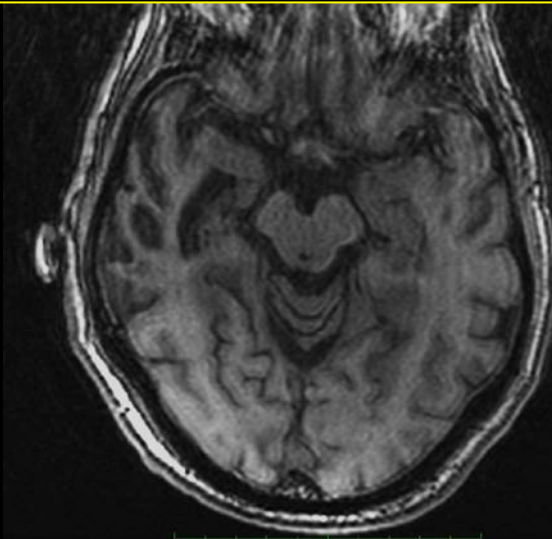
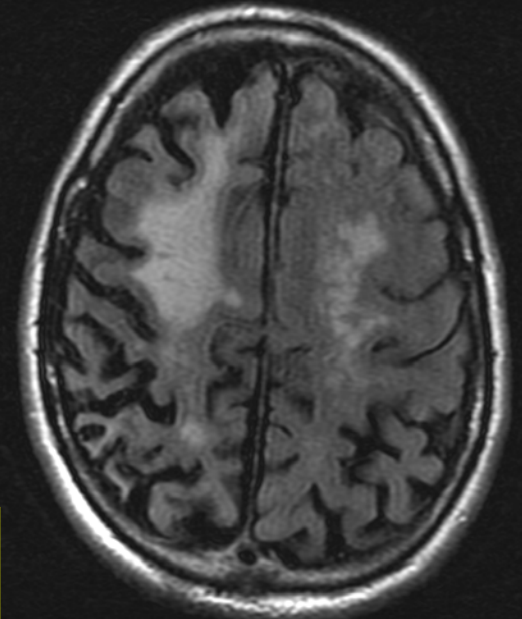
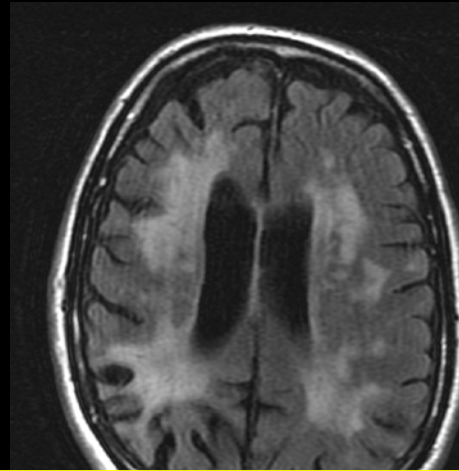
Atrophie **asymétrique, hémisphérique**
Leucopathie fréquente

H 66 ans

Syndrome frontal
depuis 3 ans

Mutation **GRN**

Atrophie **asymétrique, hémisphérique**
Leucopathie fréquente



Aphasies progressives primaires

- Formes plus rares de démence dégénérative
- **Troubles du langage** au premier plan
- **3 formes cliniques**
 - Sémantique
 - Non fluente
 - logopénique

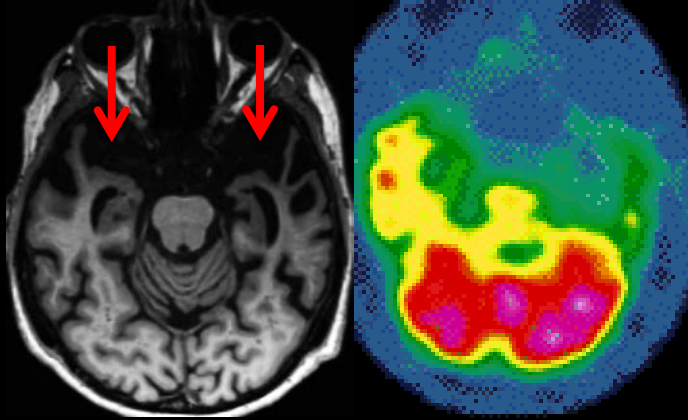
Maladie d'Alzheimer

DLFT

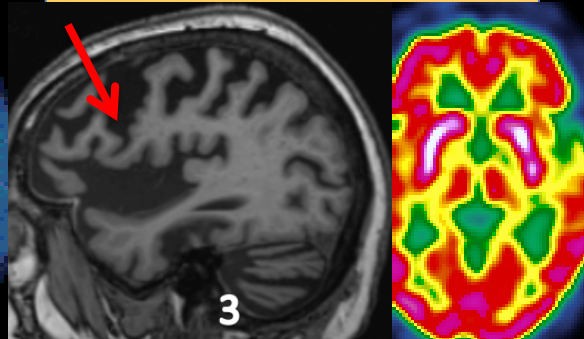
APP

Diagnostic syndromique

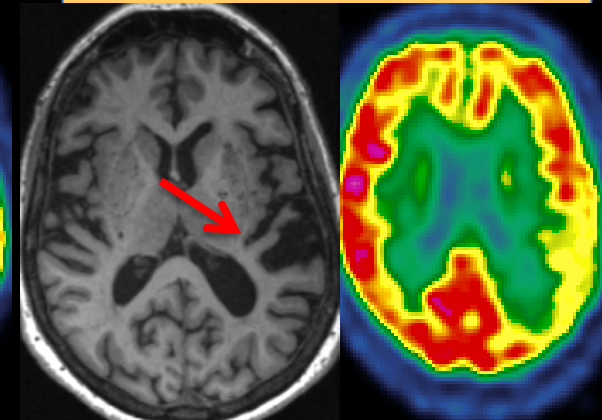
Forme sémantique
Perte du sens des mots



Forme non fluente
Apraxie de la parole



Forme logopénique
Manque du mot



Diagnostic lésionnel

DLFT TDP43

DLFT tau

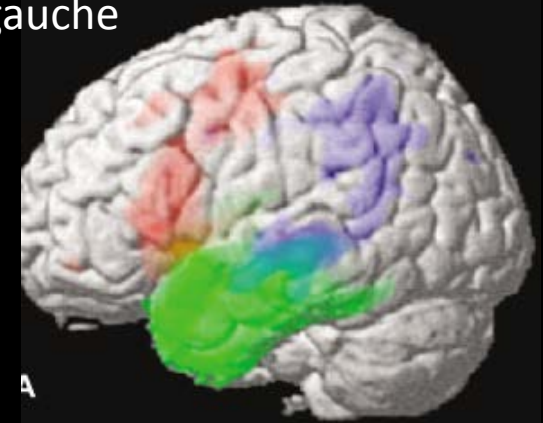
Maladie d'Alzheimer

- **Démence sémantique**
- **Aphasie progressive logopénique**
- **Aphasie progressive non-fluente**

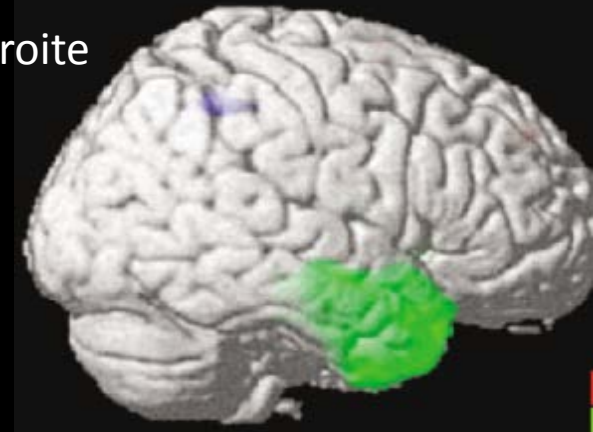
- 3 niveaux diagnostiques :
 - Clinical
 - Imaging-supported
 - Definite pathology

- Intérêt à l'échelle individuelle ?

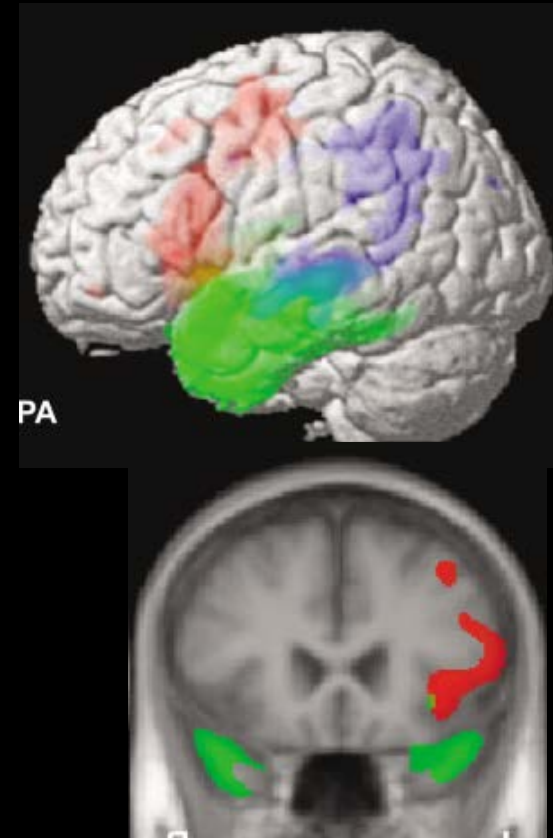
gauche



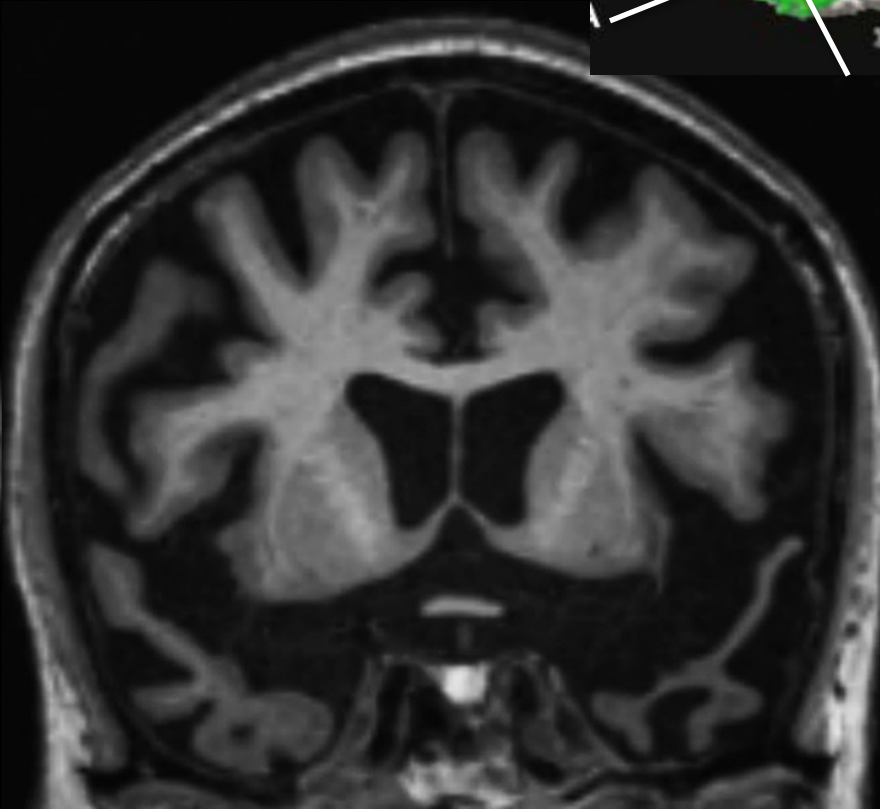
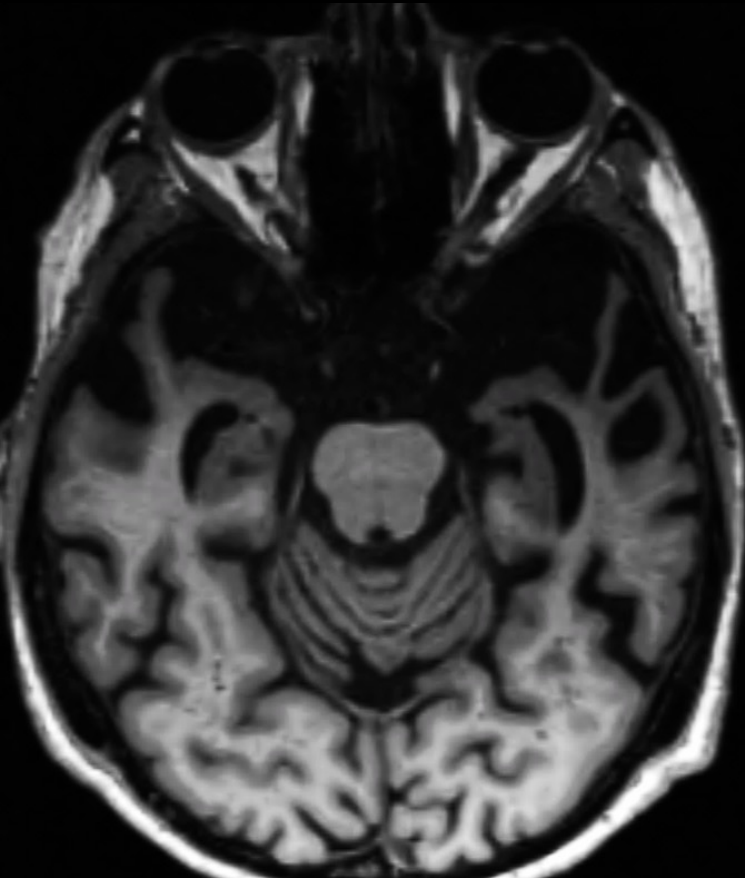
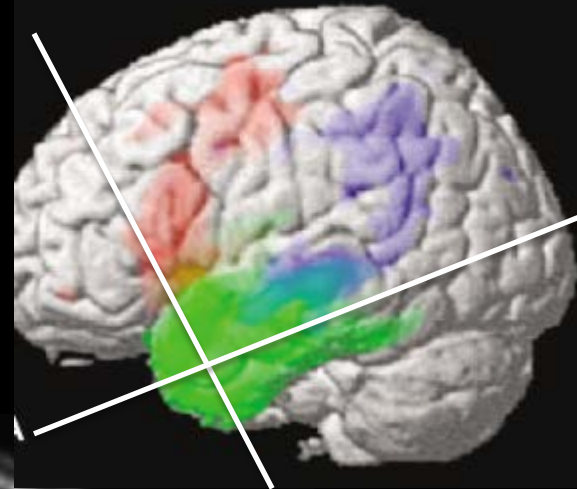
droite



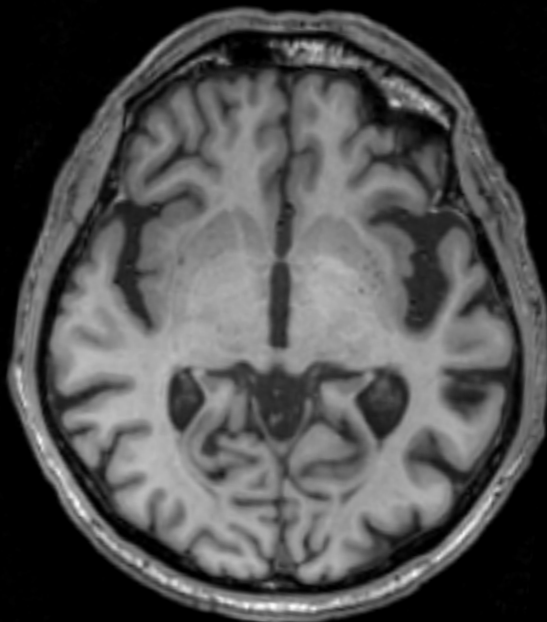
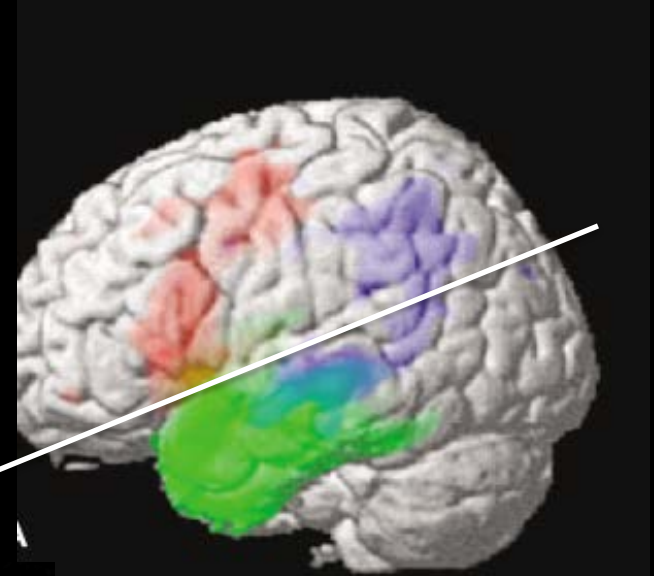
- PHRC CAPP
 - 55 patients avec aphasie progressive primaire
 - 33 formes **sémantiques**
 - 13 formes **logopéniques**
 - 9 formes **non fluentes**
- Diagnostic “radiologique” de la variante par 2 lecteurs



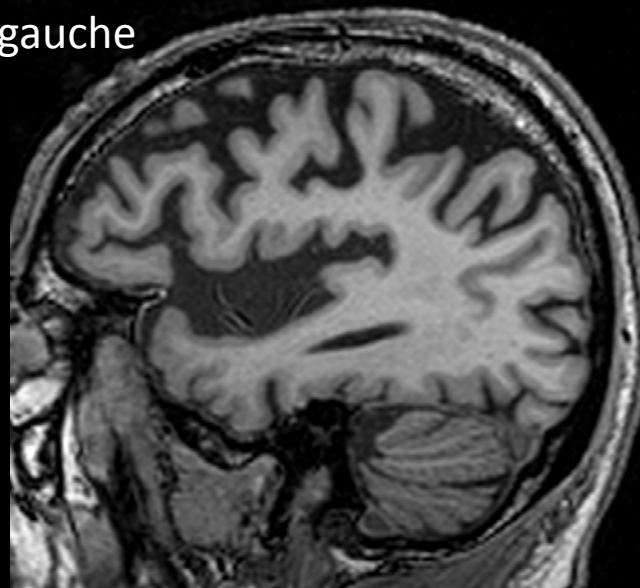
- Formes **sémantiques** (n=33)
 - Sensibilité 100%
 - Spécificité 50-80%



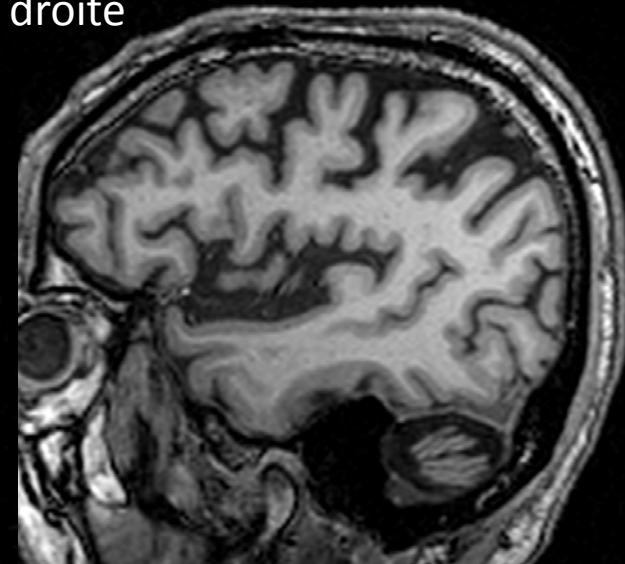
- Formes **non fluentes** (n=9)
 - Sensibilité 40-55 %
 - Spécificité 90-100%



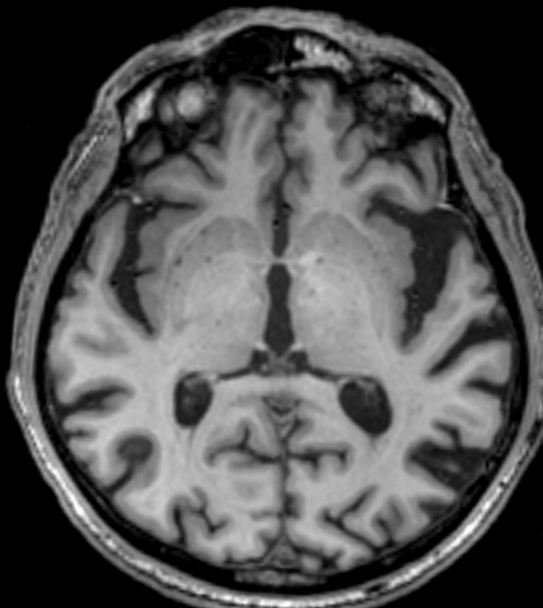
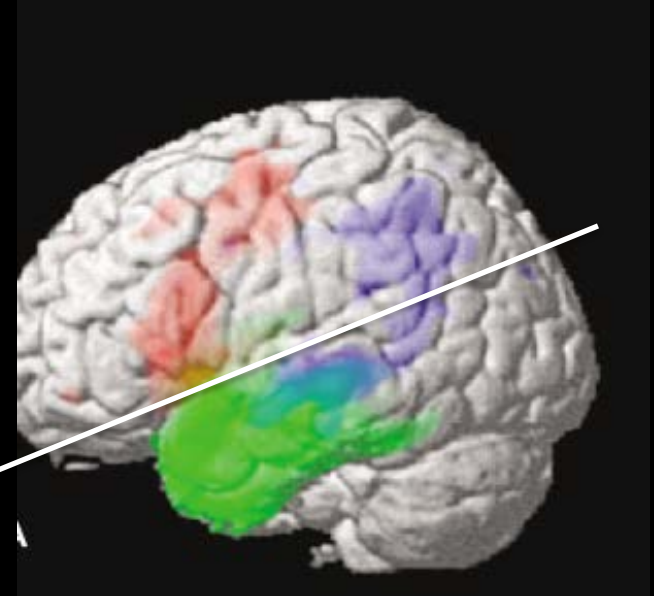
gauche



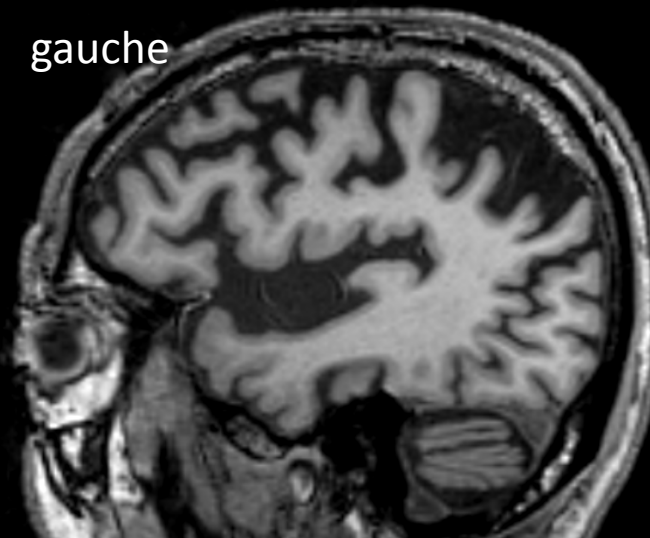
droite



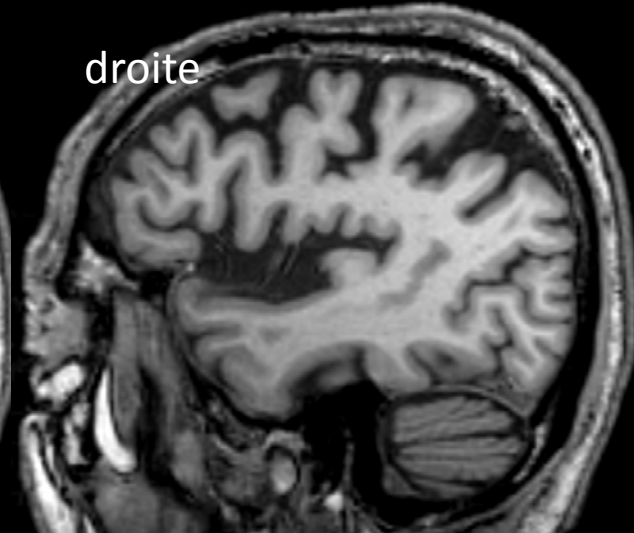
- Formes **non fluentes** (n=9)
 - Sensibilité 40-55 %
 - Spécificité 90-100%



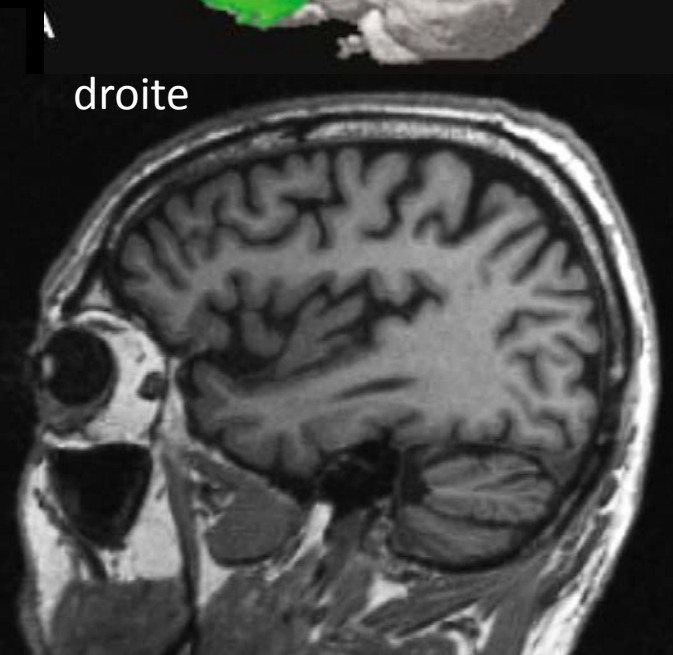
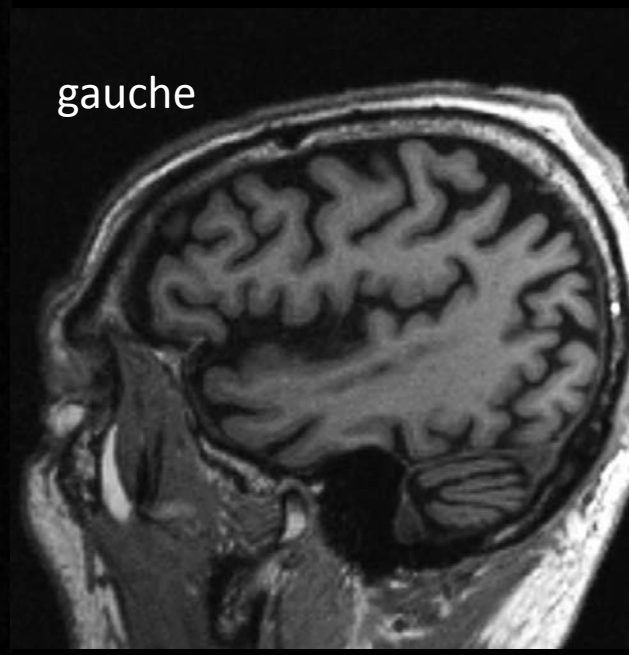
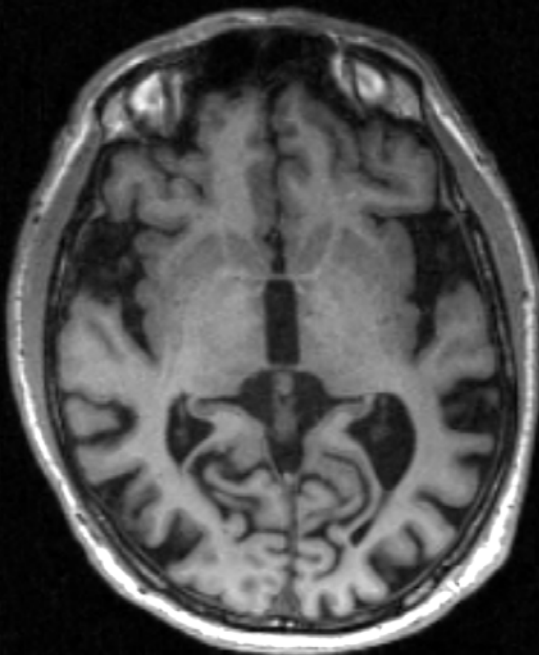
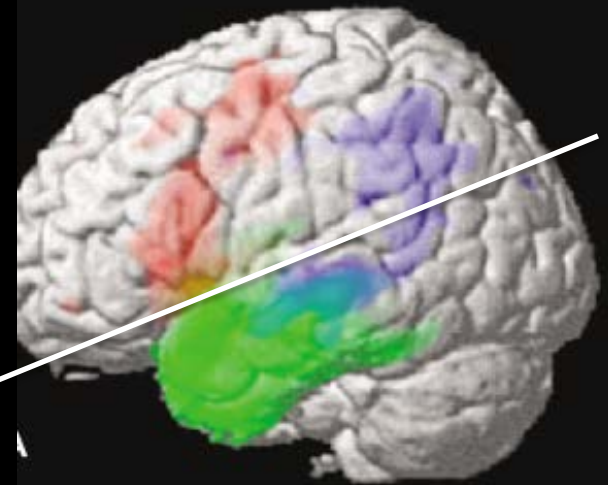
gauche



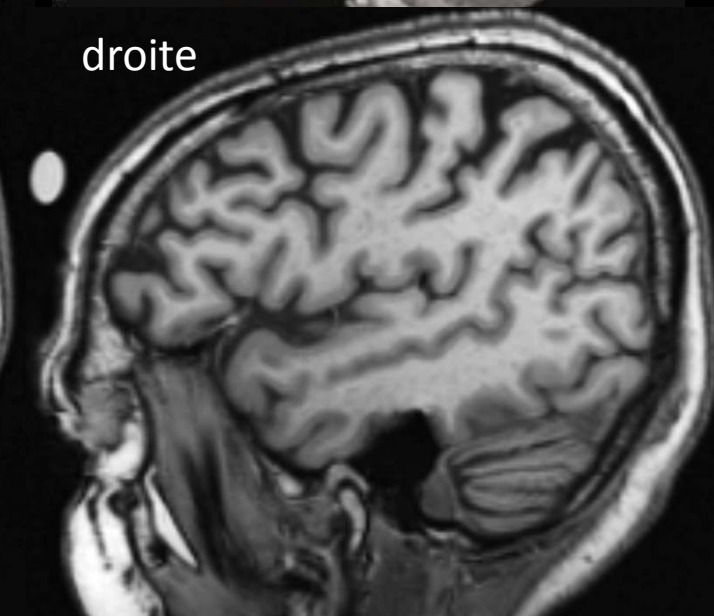
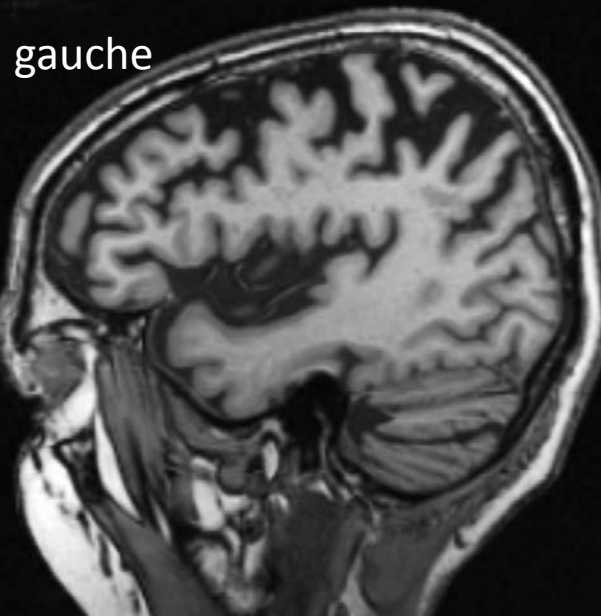
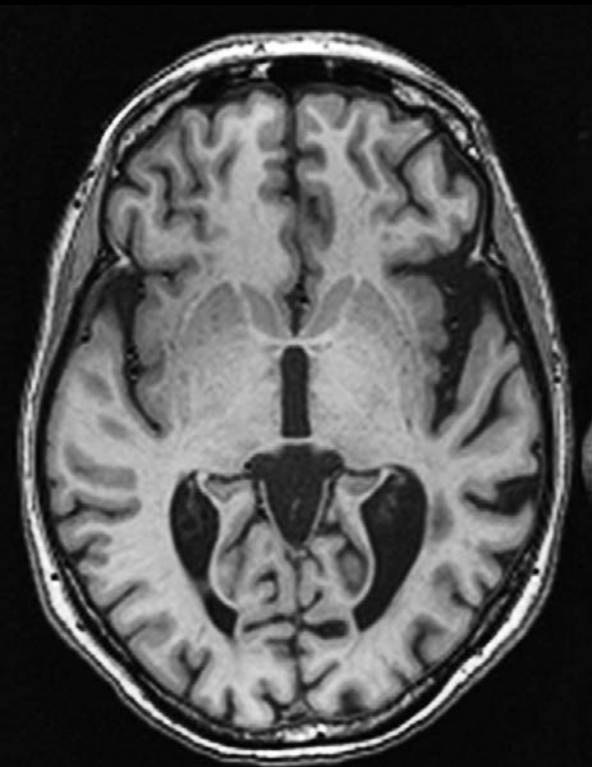
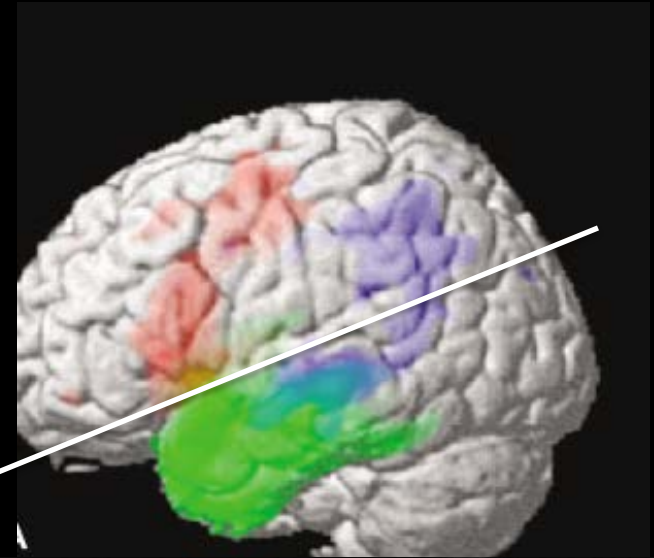
droite



- Formes **logopéniques** (n=13)
 - Sensibilité 50-60%
 - Spécificité 90-100%



- Formes **logopéniques** (n=13)
 - Sensibilité 50-60%
 - Spécificité 90-100%



Messages à emporter à la maison

1. La description des pattern d'atrophie doit répondre à une **question du clinicien**

3 years
memory
stable

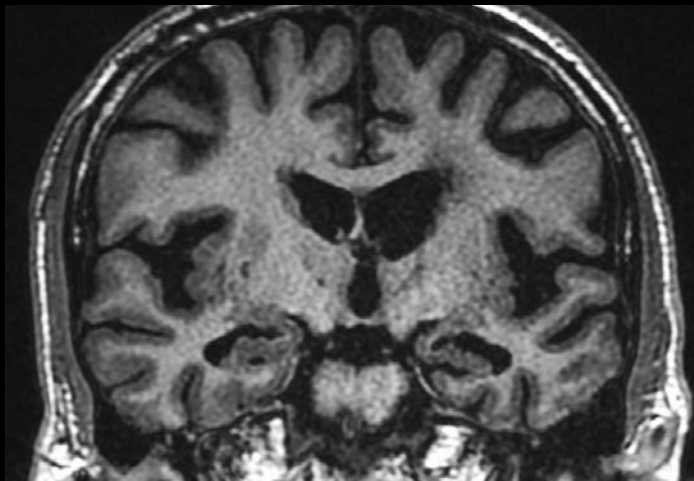
n = 42



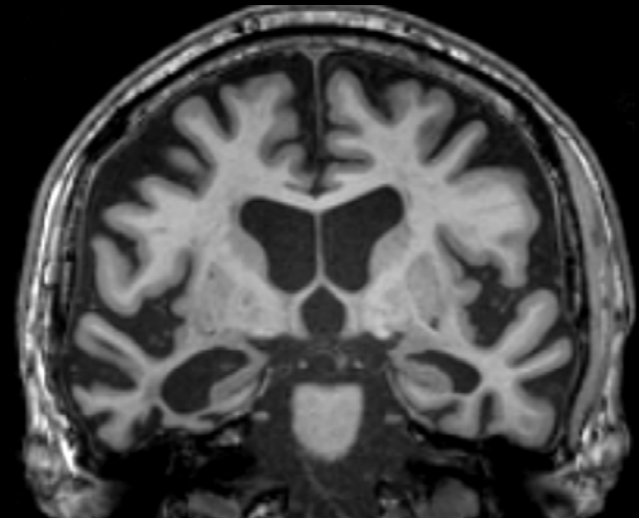
Messages à emporter à la maison

2. L'atrophie hippocampique n'est pas spécifique de la maladie d'Alzheimer

Démence fronto-temporale
comportementale



Démence sémantique

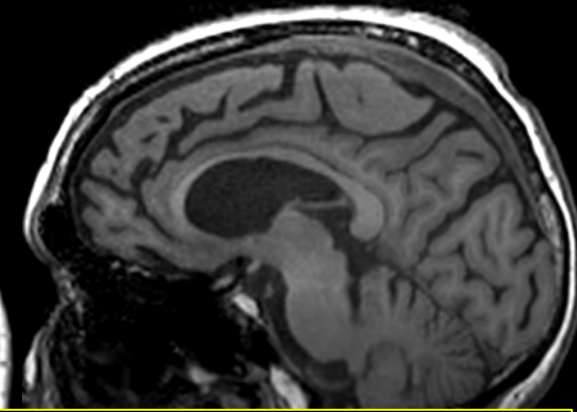
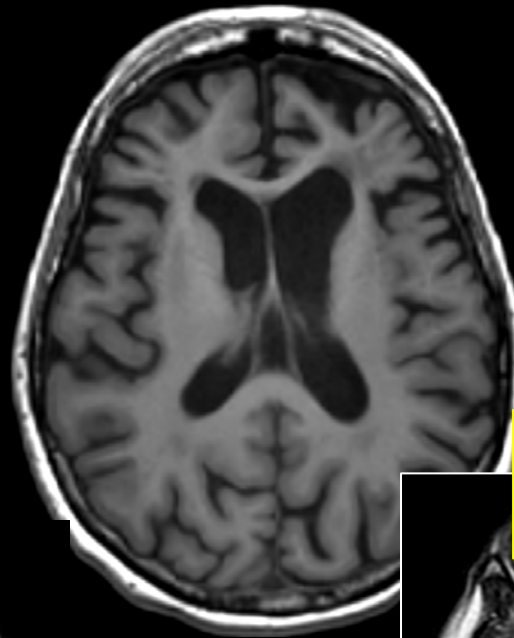
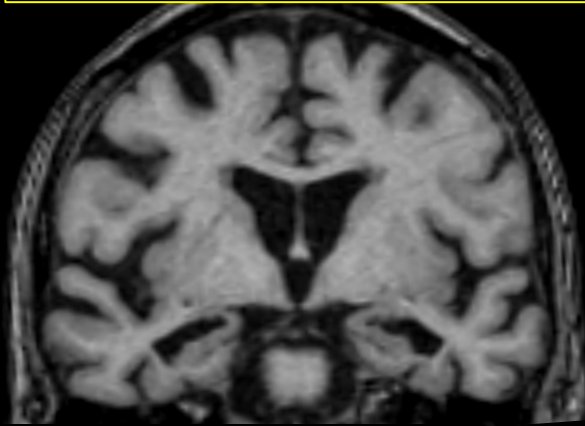


Messages à emporter à la maison

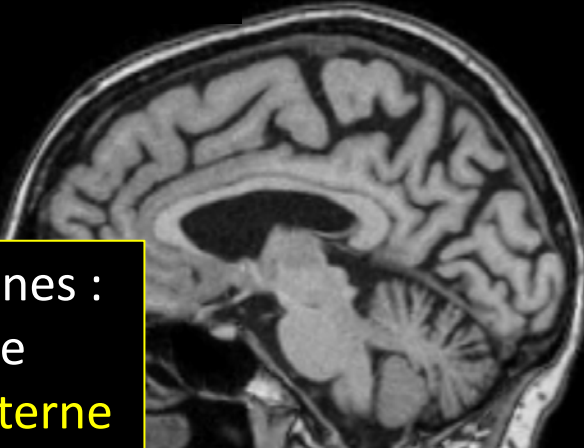
Maladie d'Alzheimer

Atrophie **hippocampique**
Atrophie **pariétale interne**
Aspect **symétrique**

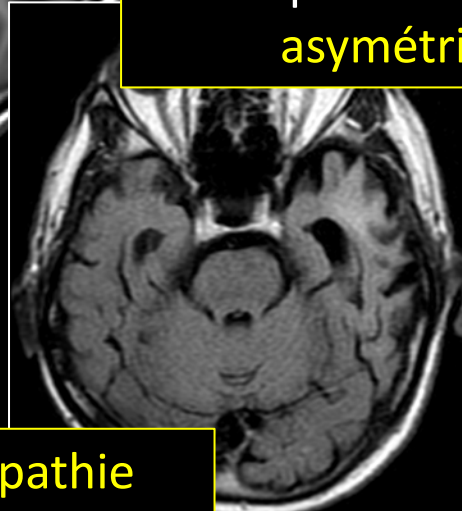
Démence fronto temporale
comportementale



Atrophie **antérieure**
asymétrique



Formes jeunes :
Atrophie
pariétale interne

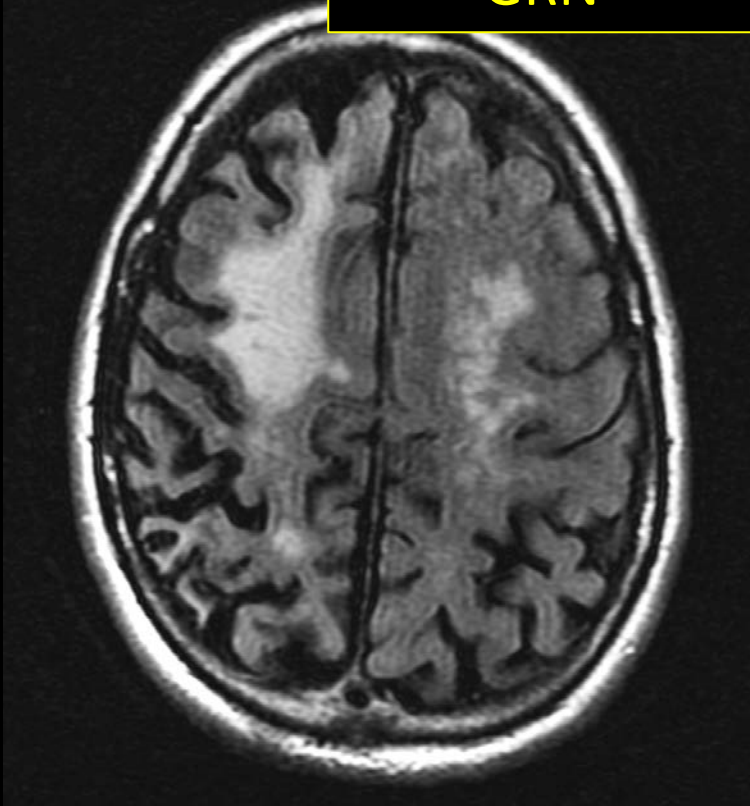


Leucopathie

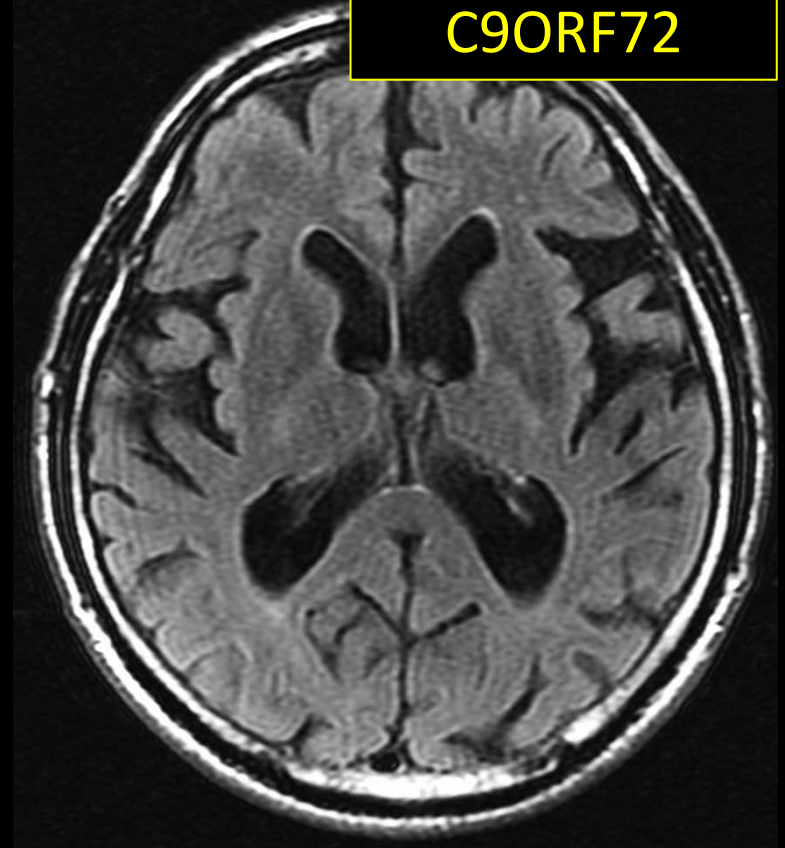
Messages à emporter à la maison

DFT génétiques (contexte familial)

GRN



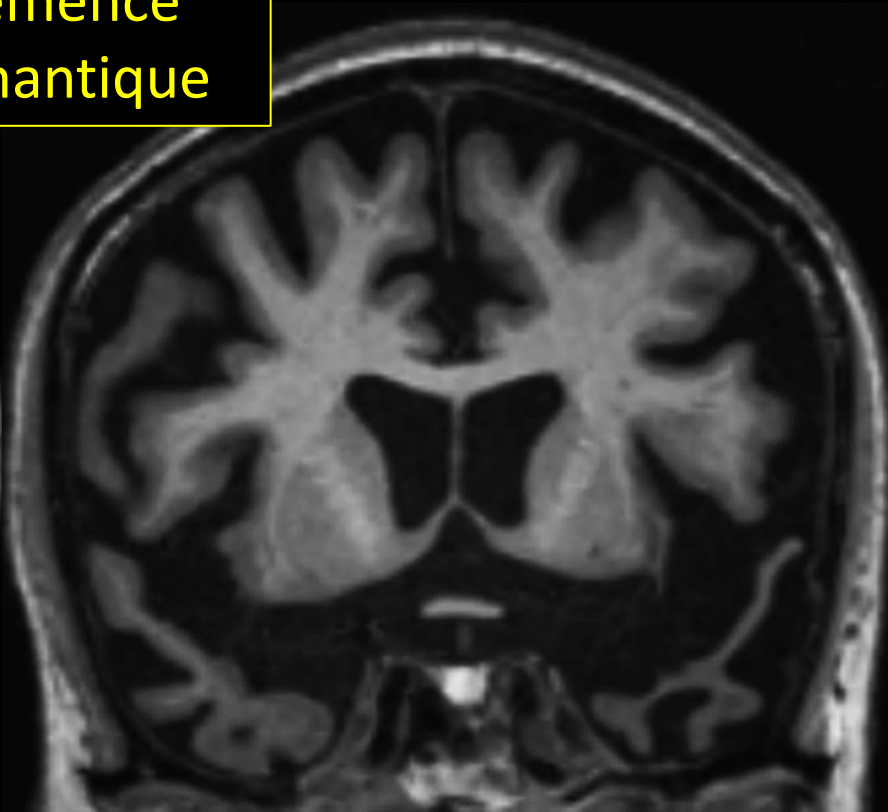
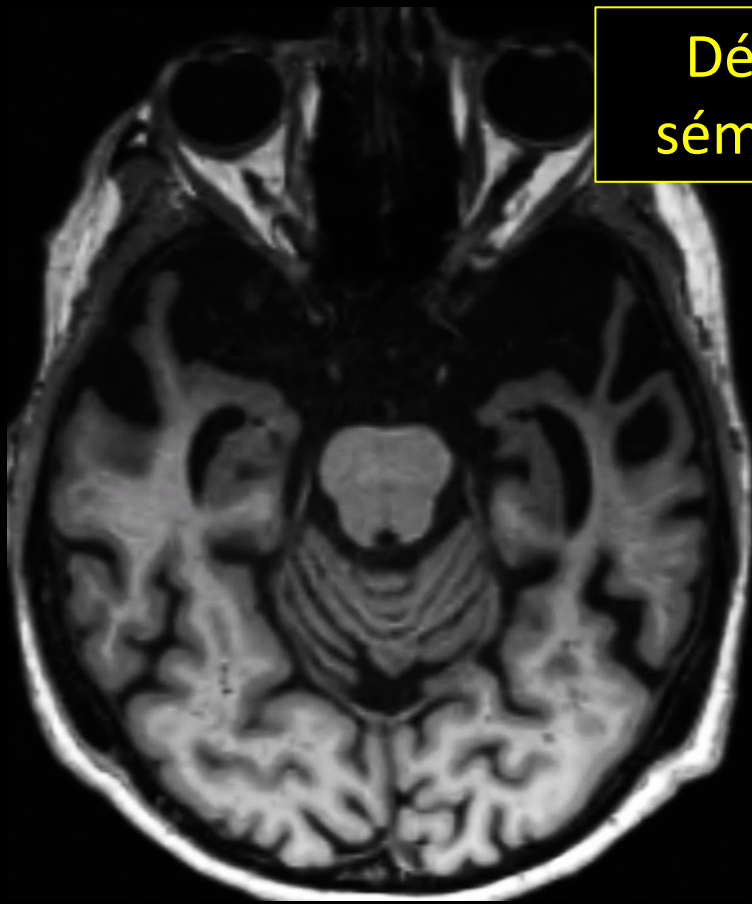
C9ORF72



Messages à emporter à la maison

Aphasie progressive primaire

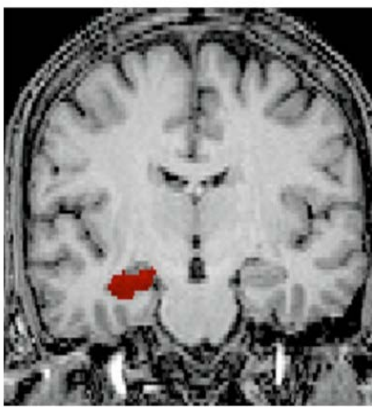
Démence
sémantique



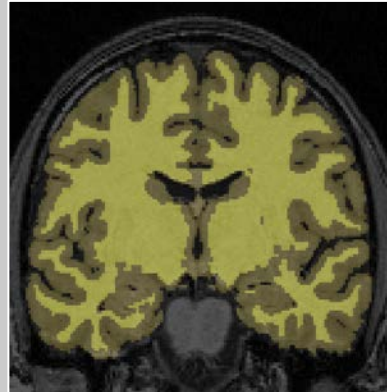
perspectives

IRM Substance grise

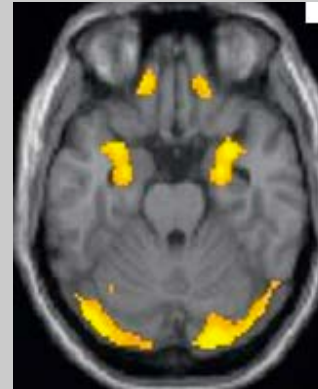
Volume hippocampique



Volumétrie globale

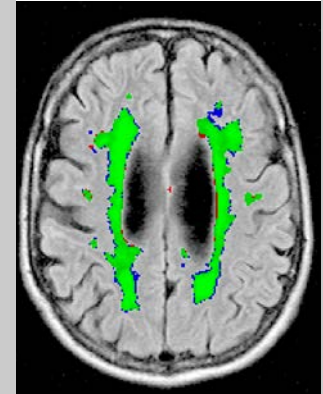


Atrophie locale



IRM Substance blanche

Hypersignaux de la substance blanche



Remerciements

- Sophie Gerber et Eimad Shotar, pour leur relecture critique
- Le service de Neuroradiologie Diagnostique et Fonctionnelle de la Pitié-Salpêtrière
- Marc Teichmann
- Isabelle Leber
- Paola Carropo
- Stéphane Epelbaum