

Méthodes de médecine nucléaire

V. Garibotto (1), M. Wissmeyer (1), F. Picard (2)

1. Service de Médecine Nucléaire, Département d'Imagerie et des Sciences de l'Information Médicale, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève.

2. Unité d'EEG et d'exploration de l'épilepsie, Service de Neurologie, Département de Neurosciences Cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève.

Summary:

The molecular imaging provided by nuclear medicine methods plays a relevant role for the presurgical evaluation of patients with refractory epilepsy. These techniques help identifying the epileptic focus by localizing functional deficits, such as local changes in glucose metabolism or brain perfusion. Molecular imaging may also allow investigating specific neurotransmission systems, possibly involved in epileptogenesis, such as GABAergic, serotonergic and cholinergic systems. Furthermore, new perspectives of multimodal imaging for epilepsy are offered by technological progresses, in particular the development of a new tool, namely the hybrid PET/MRI, which allows performing MRI and a PET examination in a single session. .

These progresses will hopefully bring specific and individualized diagnostic procedures for epileptic patients.

Rôle de l'imagerie par méthodes de médecine nucléaire dans la pratique clinique en épileptologie

L'imagerie par techniques de médecine nucléaire joue depuis environ 20 ans un rôle très important dans la sélection des patients candidats à une chirurgie de l'épilepsie. Ces techniques permettent de déterminer le foyer épileptogène par la détection de défauts fonctionnels, par exemple troubles du métabolisme ou de la perfusion cérébrale, dysfonctionnement de différents types de récepteurs, etc. La valeur de ces techniques est encore plus importante chez les patients où l'imagerie structurale (IRM cérébrale) ne montre pas d'anomalie.

Les techniques utilisées en médecine nucléaire sont la tomographie par émission monophotonique (TEMP ou, en anglais, SPECT, Single-photon emission computed tomography), et la tomographie par émission de positons (TEP ou, en anglais, PET). L'analyse de la perfusion cérébrale, à l'aide du SPECT au ^{99m}Tc -HMPAO ou au ^{99m}Tc -ECD, et l'évaluation du métabolisme cérébral à l'aide du ^{18}F -Fluorodeoxyglucose (FDG) représentent les examens standard d'imagerie nucléaire dans le bilan fonctionnel avant éventuelle chirurgie de l'épilepsie.

Le SPECT de perfusion est réalisé pour « photographier » les changements de débit sanguin cérébral pendant la crise (SPECT ictal ou critique) et comparer ces modifications aux conditions de perfusion cérébrale en dehors de la crise (SPECT interictal ou intercritique). L'analyse du débit sanguin à l'état intercritique a une sensibilité limitée (environ 43%; [1]) et une précision entre 23 et 80% [2]. Pour cette raison, le SPECT intercritique est utilisé seulement comme base pour l'analyse jointe avec la perfusion cérébrale lors d'une crise épileptique. Le SPECT ictal seul montre selon des études des années 1990 une précision allant jusqu'à 90%, et jusqu'à 100% selon une méta-analyse de [2] si l'injection du radiotracteur a eu lieu dans les premières 30 secondes de la crise. Toute injection tardive diminue significativement la sensibilité et la précision de la méthode. Une analyse conjointe de la perfusion ictale et interictale sous forme d'une imagerie de soustraction, fusionnée avec l'IRM du patient (méthode SISCOM, [3,4], donne d'excellents résultats, d'autant plus qu'elle est automatisée et donc indépendante de l'observateur.

L'avantage du PET cérébral au FDG est sa sensibilité (70-90%) et précision cumulée (61%) supérieures au SPECT perfusionnel dans l'état intercritique [2], notamment chez les patients où une analyse de la perfusion cérébrale dans l'état ictal est impossible. Le but de cette méthode est d'identifier un hypométabolisme focal (diminution de captation du glucose) correspondant à la zone dysfonctionnelle à l'origine des crises épileptiques. En général, la zone d'hypométabolisme est moins étendue que l'hypoperfusion interictale, permettant donc une meilleure localisation de la zone épileptogène afin de déterminer plus précisément la zone à réséquer (qui ne sera considérée que si elle se situe dans une région non éloquent, c'est-à-dire essentiellement en dehors du cortex moteur et du langage).

Le bilan standard pratiqué à Genève dans le cadre des bilans pré-chirurgicaux de l'épilepsie comprend systématiquement un PET au FDG et quand cela est possible, selon le type de crise épileptique et leur fréquence, un SPECT ictal et interictal.

A Genève, grâce à la collaboration étroite de cliniciens neurologues, des médecins experts en radiologie et médecine nucléaire et des physiciens et ingénieurs, nous avons pu affiner nos techniques d'analyse des images et améliorer leur performance diagnostique [5]. Dans notre pratique clinique, les deux modalités sont toujours analysées non seulement de façon visuelle, mais aussi en utilisant des techniques d'analyse quantitative grâce à des logiciels dédiés.

En particulier, pour l'imagerie PET au FDG l'analyse visuelle est systématiquement associée à une analyse conjointe des images PET avec les images morphologiques de l'imagerie par résonance magnétique (MRI en anglais), grâce à une fusion des deux modalités. Plusieurs études ont montré que la fusion des images PET et MRI permet d'améliorer la détection de petites modifications du métabolisme ou de la structure anatomique [6].

Nous réalisons aussi, pour les patients adultes, une analyse de comparaison avec une base de données normales de référence, qui augmente la sensibilité pour identifier des altérations subtiles [7] (Figure 1).

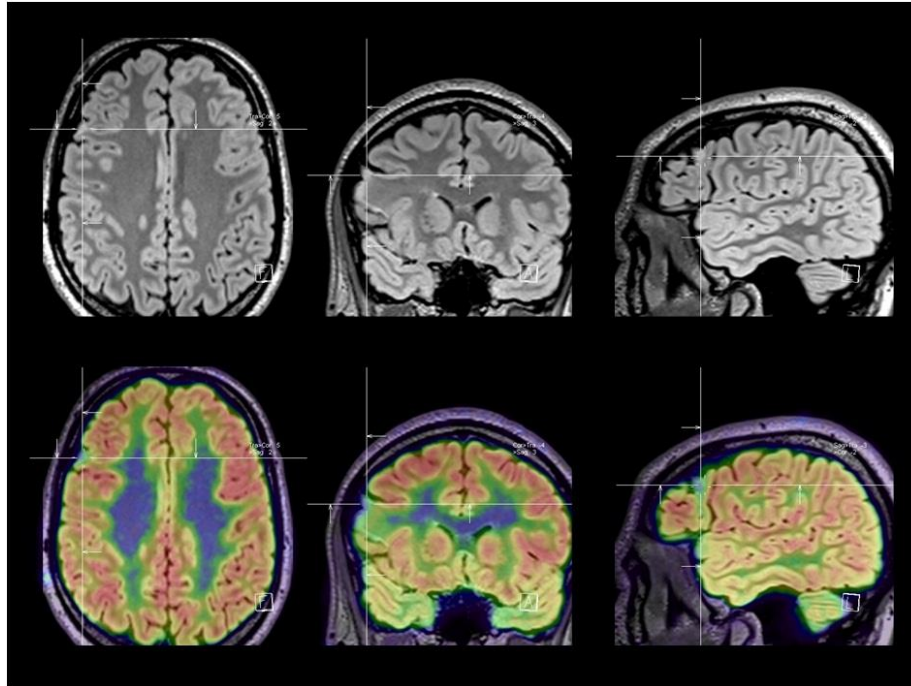


Figure 1 : Images de fusion MRI et PET au FDG d'une dysplasie corticale focale hypométabolique (indiquée par la cible).

L'imagerie SPECT ictale et interictale est analysée en utilisant une technique de soustraction digitale et de fusion avec la MRI, le SISCOM (Subtraction Ictal SPECT CO-registered to MRI) pour quantifier de façon précise les modifications de perfusion cérébrale au moment de la crise épileptique (Figure 2).

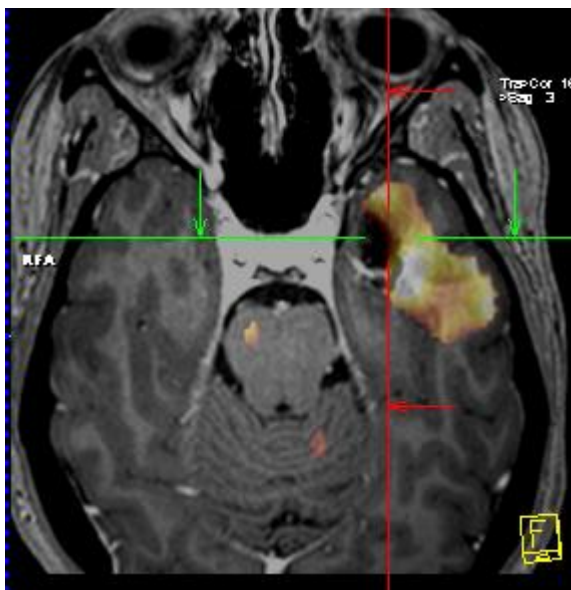


Figure 2 : Résultat de l'analyse de soustraction SPECT ictal – SPECT interictal qui montre une augmentation de la perfusion cérébrale pendant la crise en regard de la lésion (cavernome) visible sur la MRI.

Les méthodes de médecine nucléaire dans la recherche clinique

Les techniques de médecine nucléaire, et notamment le PET, permettent de visualiser d'autres phénomènes potentiellement importants dans l'investigation des épilepsies, tels que les anomalies de neurotransmission qui sous-tendent l'hyperexcitabilité neuronale [8]. Cette approche est basée sur l'utilisation de radiotraceurs spécifiques pour différents systèmes de transmission des neurones, en particulier des systèmes d'inhibition ou de modulation qui contrôlent l'excitabilité neuronale, tels que le système GABAergique, le système sérotoninergique et le système cholinergique.

A l'heure actuelle les études PET utilisant ces nouveaux traceurs sont limitées à des applications de recherche, mais les résultats obtenus, très prometteurs, pourront vraisemblablement motiver l'application routinière dans la pratique clinique.

Dans ce chapitre, nous décrivons plus en détail trois exemples d'application de techniques SPECT et PET pour étudier des mécanismes à la base des phénomènes épileptiques, notamment l'investigation du système GABAergique, sérotoninergique et cholinergique.

Le système GABAergique

Le GABA (Gamma-Amino-Butyrate) est un neurotransmetteur inhibiteur. Sa cible principale sont les récepteurs GABA-A centraux, situés essentiellement dans le système limbique. Pour l'imagerie fonctionnelle nucléaire qui vise à révéler une altération des récepteurs GABAergiques, deux techniques sont à disposition : le SPECT utilisant le ^{123}I -Iomazenil et le PET utilisant le ^{11}C -Flumazenil ou ^{18}F -Ethylflumazenil. Etant développé en Suisse au sein du PSI à Villigen [9], le ^{123}I -Iomazenil possède l'avantage d'une demi-vie suffisamment longue (13.2 h) pour être transporté sur de plus longues distances avec potentiellement une utilisation large en clinique. Le désavantage par rapport au PET est la résolution spatiale limitée (environ 1 cm pour le SPECT par rapport à environ 5 mm pour le PET). De l'autre côté, les traceurs PET nécessitent une production « sur mesure », avec possibilité de transport et donc utilisation plutôt restreinte en raison de leur courte demi-vie (env. 20 minutes pour le ^{11}C -Flumazenil et env. 2 heures pour le ^{18}F -Ethylflumazenil).

En terme d'efficacité, le ^{123}I -Iomazenil montre respectivement une sensibilité et une spécificité de 90% et 80% pour la zone épileptogène [10] notamment au niveau temporal, avec amélioration au niveau du cortex si l'on applique une correction de l'effet du volume partiel (PVE) [11].

Si l'on compare les différentes méthodes PET pour déterminer la zone épileptogène, l'évaluation des récepteurs GABAergiques est plus efficace que l'analyse du métabolisme du glucose, avec une précision diagnostique comparable pour le ^{11}C -Flumazenil et le ^{18}F -Ethylflumazenil d'environ 87% [2,12] versus 61% pour le PET au FDG. Actuellement, ces méthodes ne sont pas disponibles en Suisse pour des raisons logistiques et de remboursement.

Le système sérotoninergique

La sérotonine est un neurotransmetteur produit au niveau de noyaux cérébraux profonds, appelés « nuclei du raphe », ensuite transmise à la totalité du cerveau grâce à des projections diffuses. Plusieurs études dans des modèles animaux ont suggéré que la sérotonine joue un rôle inhibiteur sur les décharges épileptiques, et que les zones de tissu épileptogène ont une innervation sérotoninergique augmentée. La sérotonine est produite à partir de l'acide aminé L-tryptophane.

Plusieurs données supportent la validité d'un traceur marqué avec le carbone-11, le ^{11}C -alpha-methyl-tryptophane (AMT), qui permet de mesurer la synthèse de la sérotonine, pour l'évaluation de différentes formes d'épilepsie [13,14], en particulier les épilepsies entrant dans le cadre d'une sclérose tubéreuse de Bourneville, et les épilepsies liées à une dysplasie corticale. Plusieurs études ont démontré en particulier l'utilité diagnostique du PET utilisant l'AMT pour détecter le tuber épileptogène chez les patients souffrant de sclérose tubéreuse de Bourneville (souvent des enfants) [8]. En Suisse, cette technologie n'est actuellement pas disponible.

D'autres traceurs PET qui permettent de visualiser des récepteurs spécifiques pour la sérotonine ont montré de bons résultats pour la localisation de la zone épileptogène chez des patients souffrant d'épilepsie temporale [15]. Entre autres traceurs, le MPPF, un antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1A}, a été étudié. Le MPPF a une affinité proche de la sérotonine endogène pour ces récepteurs, donc l'examen est sensible aux variations de

sérotonine endogène, ce qui fait qu'une diminution de la captation de ^{18}F -MPPF peut refléter soit une diminution de densité de récepteurs, soit une augmentation de sérotonine endogène. Cependant les études rapportées sont plutôt prometteuses, avec en particulier une étude prospective portant sur 42 patients avec épilepsie du lobe temporal qui a montré que tous les patients qui présentaient une diminution focale de la captation du MPPF dans l'hippocampe, l'amygdale et le pôle temporal, avec ou sans extension à l'insula homolatérale, étaient de bons candidats à une lobectomie temporale antérieure [16]. Tous ces patients ont eu un contrôle total de leurs crises après la chirurgie (lobectomie temporale antérieure), même ceux dont la présentation clinique n'était pas typique d'une épilepsie mésiotemporale ou ceux qui n'avaient pas d'atrophie de l'hippocampe sur l'imagerie cérébrale.

Le système cholinergique

Le système cholinergique a été récemment impliqué dans l'investigation des épilepsies en raison de la découverte d'une forme d'épilepsie focale familiale non lésionnelle, appelée épilepsie frontale nocturne autosomique dominante (en anglais ADNFLE, autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy) qui a pu être associée à la présence de mutations d'un type spécifique de récepteurs pour l'acétylcholine, les récepteurs nicotiques alpha4beta2 [17].

Ces récepteurs sont distribués de façon diffuse au niveau du cerveau et ont un rôle de neuromodulation, en augmentant la libération de différents neurotransmetteurs, tels que le GABA, la sérotonine ou la dopamine.

Un traceur PET récemment produit au Cyclotron de l'Hôpital Universitaire de Genève, le 2-Fluoro-A-85380 (3-[2(S)-2-azetidylmethoxy]pyridine) (^{18}F -F-A-85380), est spécifique pour ces récepteurs et permet de les visualiser et mesurer.

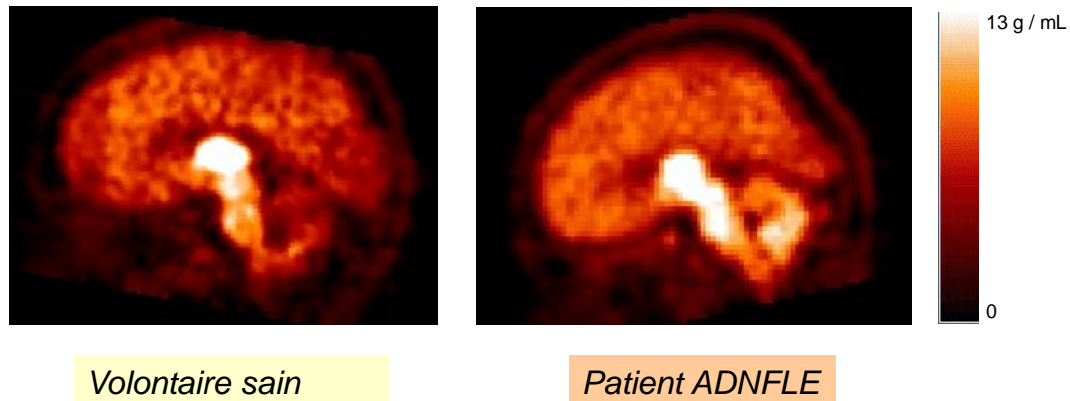


Figure 3 : Distribution cérébrale du traceur ^{18}F -F-A-85380, marqueur spécifique des récepteurs de l'acétylcholine de type nicotinique $\alpha 4 \beta 2$, chez un sujet contrôle sain et un patient ADNFLE porteur de mutation de ces récepteurs.

Une étude PET réalisée avec ce traceur a permis de mettre en évidence une différence de la densité de ces récepteurs entre les patients avec ADNFLE porteurs d'une mutation de récepteur nicotinique (patients provenant de différents pays d'Europe) et les sujets normaux, au niveau de plusieurs régions cérébrales [18] (Figure 3).

L'investigation de ce système spécifique de neurotransmission dans d'autres formes d'épilepsie est actuellement en cours à Genève (financement par le Fonds National Suisse, FNS n°320030_127608 /1).

Une nouvelle modalité d'imagerie : le PET/IRM

L'imagerie PET est toujours interprétée en association avec l'imagerie morphologique et fonctionnelle fournie par l'IRM, qui représente une investigation indispensable dans le domaine du bilan préchirurgical de l'épilepsie.

Récemment, des tomographes hybrides qui réalisent dans une seule session d'imagerie et dans un même appareillage le PET et l'IRM ont été développés, avec un grand potentiel d'exploitation dans plusieurs domaines, notamment pour l'oncologie, la cardiologie et naturellement la neurologie [19]. Un nouveau prototype de scanner hybride PET/IRM (Philips Ingenuity TF) comprenant un tomographe PET state-of-the-art (GEMINI Time-of-Flight) et une IRM 3 Tesla (Achieva 3T X-series) a été installé en avril 2010 aux Hôpitaux Universitaires de Genève et a été testé dans notre institution jusqu'à janvier 2011, date de sa mise en production clinique. Cet appareil regroupe les deux modalités séparées par environ 3 mètres dans une même installation autour d'une table pivotante de 180 degrés permettant de déplacer le patient d'un scanner à l'autre sans le repositionner. Le tomographe PET a été adapté pour isoler l'électronique du système PET du champ magnétique de l'IRM. D'autres modifications de l'électronique ont également été appliquées pour diminuer l'influence des composants pouvant parasiter les images d'IRM [20].

Dans le domaine de l'épilepsie, ces nouvelles modalités permettent de réaliser, dans une même session d'imagerie, un bilan complet, en évaluant les altérations structurelles et fonctionnelles mesurées par la technique de l'IRM et la distribution de la captation du FDG ou d'autres traceurs par PET, le tout pouvant être associé avec un monitoring EEG de l'activité critique et intercritique.

Actuellement, ce domaine est en plein développement et dans la littérature scientifique seules deux publications décrivent l'utilisation de ces tomographes hybrides PET/IRM dans l'imagerie de l'épilepsie, avec FDG et ¹¹C-Flumazenil, respectivement [21,22]. Les résultats préliminaires obtenus sont très prometteurs et les projets actuellement en cours permettront d'évaluer le rôle de cette nouvelle modalité dans la pratique clinique et dans la recherche.

Conclusions

Les méthodes de médecine nucléaire jouent actuellement un rôle important dans l'évaluation clinique et la prise en charge des patients épileptiques pharmacorésistants. L'évaluation de différents systèmes de neurotransmission a déjà fourni des résultats préliminaires très prometteurs dans certaines formes d'épilepsie et pourra probablement permettre de développer des procédures diagnostiques de plus en plus individualisées pour chaque patient.

Un programme de « neuro-imagerie moléculaire » a vu le jour en 2012 aux HUG à Genève, dans le but d'améliorer l'itinéraire clinique des patients avec maladie neurologique (dont l'épilepsie) concernant les examens d'imagerie nucléaire et de favoriser les projets de recherche clinique pour une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques correspondants.

Disponibilité des techniques décrites en Suisse

SPECT	^{99m}Tc -HMPAO ou ^{99m}Tc -ECD	Zurich, Genève, Bâle, Berne, Lausanne
	^{123}I -Iomazenil	Pas disponible en Suisse
PET	^{18}F -FDG	Zurich, Genève, Bâle, Berne, Lausanne, Aarau
	^{18}F -FA85380	Genève
	^{11}C -Flumazenil / ^{18}F -Ethylflumazenil	pas disponible en Suisse
	^{11}C -AMT	pas disponible en Suisse
	^{18}F -MPPF	pas disponible en Suisse

Références

- [1] Wiest R, Kassubek J, Schindler K, et al. Comparison of voxel-based 3-D MRI analysis and subtraction ictal SPECT coregistered to MRI in focal epilepsy. *Epilepsy Res* 2005 ; 65: 125-33.
- [2] Whiting P, Gupta R, Burch J, et al. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of neuroimaging assessments used to visualise the seizure focus in people with refractory epilepsy being considered for surgery. *Health Technol Assess* 2006; 10: 1-250, iii-iv.
- [3] O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al. Subtraction ictal SPECT co-registered to MRI improves clinical usefulness of SPECT in localizing the surgical seizure focus. *Neurology* 1998; 50: 445-54.
- [4] Slomka PJ, Radau P, Hurwitz GA, Dey D. Automated three-dimensional quantification of myocardial perfusion and brain SPECT. *Comput Med Imaging Graph* 2001; 25: 153-64.
- [5] Kurian, M., L. Spinelli, Delavelle J, et al. Multimodality imaging for focus localization in pediatric pharmacoresistant epilepsy. *Epileptic Disord* 2007; 9: 20-31.
- [6] Salamon N, Kung J, Shaw SJ, et al. FDG-PET/MRI coregistration improves detection of cortical dysplasia in patients with epilepsy. *Neurology* 2008; 71: 1594-601.
- [7] Kumar, A., C. Juhasz, Asano E, Sood S, Muzik O, Chigani HT. Objective detection of epileptic foci by 18F-FDG PET in children undergoing epilepsy surgery. *J Nucl Med* 2010; 51: 1901-7.
- [8] Picard F. New PET tracers in epilepsy. *Epileptologie* 2007; 24: 66-72.
- [9] Beer HF, Bläuenstein PA, Hasler PH, et al. In vitro and in vivo evaluation of iodine-123-Ro 16-0154: a new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J Nucl Med* 1990; 31: 1007-14.
- [10] Tanaka F, Yonekura Y, Ikeda A, et al. Presurgical identification of epileptic foci with iodine-123 iomazenil SPET: comparison with brain perfusion SPET and FDG PET. *Eur J Nucl Med*, 1997; 24: 27-34.
- [11] Kato H, Matsuda K, Baba K, et al. MR imaging-based correction for partial volume effect improves detectability of intractable epileptogenic foci on iodine-123-Iomazenil brain SPECT images: an extended study with a larger sample size." *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 2088-94
- [12] Grunder G, Siessmeier T, Lange-Asschenfeldt C, et al. [18F]Fluoroethylflumazenil: a novel tracer for PET imaging of human benzodiazepine receptors. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1463-70.
- [13] Chugani DC, Chugani HT, Muzik O, et al. (1998). Imaging epileptogenic tubers in children with tuberous sclerosis complex using alpha-[11C]methyl-L-tryptophan positron emission tomography. *Ann Neurol* 1998; 44: 858-66.
- [14] Wakamoto H, Chugani DC, Juhasz C, Muzik O, Kupsky WJ, Chugani HT. Alpha-methyl-L-

tryptophan positron emission tomography in epilepsy with cortical developmental malformations. *Pediatr Neurol* 2008; 39: 181-8.

[15] Theodore WH, Hasler G, Giovacchini G, et al. Reduced hippocampal 5HT1A PET receptor binding and depression in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48: 1526-30.

[16] Didelot A, Ryvlin P, Lozhe A, Merlet I, Hammers A, Maguière F. PET imaging of brain 5-HT1A receptors in the preoperative evaluation of temporal lobe epilepsy. *Brain* 2008; 131: 2751-64.

[17] Picard F, Scheffer I. Recently defined genetic epilepsy syndromes. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*; 2005, 4th edition. Roger J, Montrouge E, et al. John Libbey Eurotext: 519-535.

[18] Picard F, Bruel D, Servent D, et al. Alteration of the in vivo nicotinic receptor density in ADNFLE patients: a PET study. *Brain* 2006; 129: 2047-60.

[19] Catana C, Drzezga A, Heiss WD, Rosen BR. PET/MRI for neurologic applications. *J Nucl Med* 2012; 53:1916-25.

[20] Zaidi H, Ojha N, Morich M, et al. Design and performance evaluation of a whole body Ingenuity TF PET-MRI system. *Phys Med Biol* 2011; 56: 3091-106.

[21] Garibotto V, Heinzer S, Vulliemoz S, et al. Clinical applications of hybrid PET/MRI in neuroimaging. *Clin Nucl Med* 2013; 38: e13-8.

[22] Herzog H, Langen KJ, Weirich C, et al. High resolution brain PET combined with simultaneous MRI. *Nuklearmedizin*. 2011; 50: 74-82.