HAL
open science

Distribution physiologique cérébrale de 18F-FDOPA selon l'indice de potentiel de liaison en fonction de l'âge et du sexe

Sinn-Rithy Toch

To cite this version:

Sinn-Rithy Toch. Distribution physiologique cérébrale de 18F-FDOPA selon l'indice de potentiel de liaison en fonction de l'âge et du sexe. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932271

HAL Id: hal-01932271

https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932271v1

Submitted on 23 Nov 2018

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

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

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE 2017 FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Sinn-Rithy TOCH

le vendredi 13 octobre 2017

PHYSIOLOGICAL WHOLE-BRAIN DISTRIBUTION OF ^{18}F-FDOPA BINDING POTENTIAL INDEX IN RELATION WITH AGE AND GENDER

DISTRIBUTION PHYSIOLOGIQUE CEREBRALE DE ^{18}F-FDOPA SELON L'INDICE DE POTENTIEL DE LIAISON EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE

Membres du jury :

Président :
M. le Professeur Gilles KARCHER

Juges :
M. le Professeur Pierre-Yves MARIE
M. le Maître de Conférence Antoine VERGER
Mme le Docteur en Médecine Solène FRISMAND

1 LISTE DES PROFESSEURS

Président de l'Université de Lorraine :

Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens
Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :
Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE
Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI
Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER
Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU
Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD

Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ -Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT
Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2ème sous-section : *(Histologie, embryologie et cytogénétique)*
Professeur Christo CHRISTOV
3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL - Professeur François MARCHAL
4ème sous-section : *(Nutrition)*
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : *(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)*
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : *(Parasitologie et Mycologie)*
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*
Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER
3ème sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4ème sous-section : *(Génétique)*
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation)***
Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2ème sous-section : ***(Réanimation)***
Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; addictologie)***
Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***
Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***
Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***
Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***
Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***
Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***
Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***
Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***
Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***
Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***
Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4ème sous-section : ***(Urologie)***
Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)***
Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD
3ème sous-section : *(Médecine générale)*
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeure Muriel BRIX

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Professeure Céline HUSELSTEIN

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Sophie SIEGRIST

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Docteure Chantal KOHLER

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Antoine VERGER (stagiaire)

2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)

3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
2ème sous-section : ***(Réanimation ; Médecine d'urgence)***
Docteur Antoine KIMMOUN
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)***
Docteur Nicolas GIRERD

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
2ème sous-section : (Chirurgie générale)
Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)
3ème sous-section : ***(Médecine générale)***
Docteure Elisabeth STEYER

54ème Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-Rhino-Laryngologie)***
Docteur Patrice GALLET

==========
MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7ème Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

2 REMERCIEMENTS

A Monsieur le président de jury de thèse :

Monsieur le Professeur Gilles KARCHER,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier en Biophysique et Médecine Nucléaire.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites de présider cette soutenance.

Merci de m'avoir accueilli dans votre service d'exceptionnelle renommée.

Merci de votre enseignement de qualité formidable qui m'a permis de me construire professionnellement.

Merci de m'avoir guidé durant ces quatre années.

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Je vous prie de bien vouloir croire en l'expression de mon immense gratitude et considération.

A Madame et Messieurs les membres du jury de thèse :

Monsieur le Professeur Pierre-Yves MARIE :
Professeur des Universités, Praticien Hospitalier en Biophysique et Médecine Nucléaire.

Je vous remercie chaleureusement pour votre pédagogie, votre gentillesse et l'attachement que vous avez à offrir aux internes le meilleur des enseignements.
Votre aide et vos conseils ont été de la plus haute des valeurs dans la réalisation de ce travail.
Ce fut pour moi un honneur d'apprendre à vos côtés.

Monsieur le Docteur Antoine VERGER :
Maitre des Conférences des Universités, Praticien Hospitalier en Biophysique et Médecine Nucléaire

Merci pour tout le travail et la patience que tu as fait preuve à mon égard.
Merci pour ta disponibilité et ton dynamisme.
Merci pour les bons moments mêlés au dur labeur.
Je n'aurais pas pu espérer de meilleur précepteur pour diriger ce travail.
J'espère par ce manuscrit pouvoir te rendre hommage et te montrer toute l'admiration que j'ai, notre collaboration aura été pour moi l'expérience la plus enrichissante de mon internat.
Je te prie de bien vouloir croire en l'expression de mon immense gratitude.

Madame le Docteur Solène FRISMAND :
Praticien Hospitalier en Neurologie

Merci de votre gentillesse, de votre soutien et de l'expertise précieuse que vous nous apportez.
Votre présence au sein de ce jury est un honneur.
Soyez assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Éric GUEDJ,
Merci pour votre implication, votre avis éclairé d'expert et vos encouragements dans ce travail. Ce fut un grand honneur et je vous assure de mon immense reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre OLIVIER,
Professeur de Biophysique et de Médecine Nucléaire.
Merci pour la qualité de votre enseignement et votre dévouement pour le service.

A Madame le Professeur Aurélie KAS,
Merci pour votre accueil dans votre service d'extraordinaire réputation et pour la qualité de votre enseignement qui m'a permis de progresser grandement dans le domaine de la neurologie. Je vous assure de ma plus grande gratitude.

A Monsieur le Professeur Philippe HALIMI,
Merci pour votre accueil dans votre service d'impressionnante renommée et pour la qualité experte de votre enseignement en imagerie morphologique ORL, merci pour votre gentillesse et toutes les connaissances que vous m'avez transmises.

A Madame le Professeur Laure FOURNIER,
Merci de ta gentillesse et la qualité extraordinaire de ton enseignement en imagerie morphologique. Par tes qualités pédagogiques, il m'est arrivé de comprendre en une fois des notions qui me faisaient échecs depuis de longues dates.

A Monsieur le Professeur Olivier CLEMENT,
Merci pour votre grande gentillesse, votre bonne humeur et pour la qualité de votre enseignement.

A Monsieur le Professeur Charles André CUENOD,
Merci pour votre gentillesse et la qualité de votre enseignement en imagerie morphologique digestive.

A Monsieur le Professeur Elie MOUSSEAUX,
Merci pour votre gentillesse et la qualité de votre enseignement en imagerie morphologique cardiaque

A Monsieur le Professeur Georges WERYHA.
Merci pour la qualité de votre enseignement et votre gentillesse.

A Monsieur le Professeur Marc KLEIN.
Merci pour la qualité de votre enseignement et votre gentillesse.

A Monsieur le Docteur Jean-Claude MAYER.
Maitre des Conférences des Universités, Praticien Hospitalier.
Merci pour la qualité de votre enseignement et votre gentillesse.

A Madame le Docteur Marie-Odile HABERT,
Maitre des Conférences des Universités, Praticien Hospitalier.
Merci pour ta patience, ta bienveillance et la qualité de ton enseignement expert, c'était un honneur de pouvoir travailler et apprendre à tes côtes.

A Monsieur le Docteur Philippe MAKSUD,
Maitre des Conférences des Universités, Praticien Hospitalier.
Merci pour ta gentillesse et la qualité de ton enseignement, c'était un immense plaisir et une très grande joie de travailler à tes côtés.

A Madame le Docteur Charlotte LEPOUTRE LUSSEY,
Maitre des Conférences des Universités, Praticien Hospitalier.
Merci pour ton expertise remarquable, ta bienveillance et ta gentillesse.

Aux Docteurs Matthieu PERRIN (Maître Kenobi, pour m'avoir guidé du côté clair de la Force), **Cyril BESSEAU** (Capitaine BESSEAU), **Olivier MOREL**, **Marine CLAUDIN**, **Solène PARIS-GRANDPIERRE**, **Fanny NETTER**, **Elodie CHEVALIER**, pour vos qualités humaines et votre participation à ma formation et à celle de l'ensemble des internes. Travailler à vos côtés a été pour moi un grand plaisir.

Aux Docteurs Nathanaelle YENI, Geraldine BERA, Nelle DARAGON, pour votre gentillesse et votre enseignement.

Aux Docteurs Anne-Laure GAULTIER, Caroline ROUSSEAU, Idir KHETTAB, Audrey LACAN pour votre gentillesse et la qualité de votre enseignement en imagerie morphologique ORL ; **Gilles SOULAT** pour les petites taquineries, pour ta gentillesse et la qualité de ton enseignement cardiologique, **Kim DANG-TRAN, Anne CHARPENTIER, Anne Christine HERNIGOU,** pour votre gentillesse et la qualité de votre enseignement en imagerie morphologique thoracique, **Georges HAYEK** pour ton extrême gentillesse et bienveillance et tes grandes qualités pédagogiques, **Christine GRATALOUP**, **Céline COUVIDAT**, **Mehdi BOUABOULA**, **Alexandre BELLUCCI**, **Gregory AMOUYAL**, **Foucauld CHAMMING'S**, **Francesca PITOCCO** pour votre gentillesse, votre compétence et votre implication dans la formation des internes.

Au Docteur Lucile JANVIER pour m'avoir guidé dès le début de l'internat, une inspiration humaine et professionnelle dont j'ai tenté de m'imprégner afin d'aider à mon tour les plus jeunes ensuite.

Au Docteur Marc BERTAUX, pour ta disponibilité et ton implication, ton professionnalisme, ta compétence et ta gentillesse, travailler avec toi a été un plaisir et un honneur.

Aux Docteurs Sinan BEN MAHMOUD, **Yalcin YAGDIGUL**, **Luminita JAGER TEODOR** et **Sylvie PETIT DENET** pour tous ces excellents moments passés en votre compagnie et pour m'avoir tant appris dans la bonne humeur et dans une ambiance formidable, merci de votre enseignement professionnel et extra professionnel.

Aux Docteurs Raffaele LONGO, Clémence MATTA, Christian PLATINI, Nada EID pour votre gentillesse, votre patience et votre enseignement clinique. Travailler à vos côtés a été un grand privilège.

Aux Docteurs Pierre NAULET, Camille JUNCA LAPLACE VALAGEAS et Maxime FONDIN pour votre accueil et la qualité de votre enseignement radiologique, votre gentillesse malgré les difficultés, c'était pour moi un honneur de travailler avec vous.

A mes co-internes, compagnons d'armes, parfois d'infortunes, avec qui nous avons bien ri, qui m'ont également appris beaucoup de choses et à qui je souhaite à tous de belles réussites :

Clément DROUET, Sibel ISAL, Hubert TISSOT, Ahmed CHETOUANI, Fehd BOUDERRAOUI, Chloé MANCA, Aude VISY, Caroline BOURSIER, Merwan GINET, Mohammad CHAWKI, Marie BROS, Manon BORDONNE
Vincent LEBON : une belle carrière en tant que chef de service, **Lydia CHOUGAR** : de belles expériences à l'étranger, **Nicolas DOUIS** (aka doudou), **Chloé BUGHIN, Muhammed YESINOZ, Margot ARMANI, Caroline RUTTEN, Julia LAINE, Laurent CHICHE, Laetitia NGUYEN, Jad AL HADDAD, Julie GRATIEUX, Baptiste BONNET, Carla CLODINE FLORENT, Marie HOMO SEBAN, Juliette FAYARD, Camille THOUMIN.**

Merci à mes anciens externes, actuellement internes pour la plupart, avec qui j'ai pu partager de grands moments de médecine et à qui je souhaite également de belles réussites :

Gia Van TRAN, Gauthier TREFFEL, Margaux RAY, Anais KEMBERG, Alireza MALEKI, Valentin PHILIPPE, Livia LABON, **Leonore BONNIN, Anabelle**...

Merci à **Sylvain POUSSIER** et **Emilien MICARD** pour leur concours à ce travail.

Merci à tous mes collègues secrétaires, aides-soignantes, infirmières, manipulateur radio, ingénieurs, radiopharmaciens :
Sandrine, Audrey, Christine, Emilie, Julie, Caroline, Laurence, Delphine, Frédérique, Nicolas, Jeanny, Coralie, Cathy, Mina, Maelle, Johanna, Sylvie, Marielle, Anne, Jean-François, Céline, Sandra, Mathilde, Fabien, Juliette, Lionel, Thomas, Thibaut, Steph, Vincent, Charles, Clémence, Méline, Marion, Cathy, Anne, Agathe, Annabelle, Samantha, Sébastien, Gaia, Régine, Laetitia, Bénédicte, Séverine, Erwenn, Amélie, Julie, Julien, Jacques, Johann, Franky, Julie, Sergio, Pauline... et tous ceux que je ne peux mentionner mais qui ne doutent pas de ma reconnaissance à leur égard.

Merci à Mme **Alexandra DAUBANTON** et au service de la scolarité de Nancy.

A ma famille :

A ma mère, **Sorina**, mon père **Vouthy**, ma sœur **Sothia** et à mon chien **Bobby**, à qui je dédie ce travail.

A mes grands-parents que je n'ai que trop peu connus.

A mes grands-parents que je n'ai pas pu connaître.

Merci pour votre soutien et votre amour.

A mes amis :

A ceux que j'ai tant de chance de connaître, merci pour tous ces moments (par ordre alphabétique) :

Alexandre M. une des personnes les plus brillantes que je connaisse et un des meilleurs compagnons d'aventure.

Arnaud B. avec qui j'ai grandi au sens littéral et figuratif.

Chloé B. si chère et qui ne cesse de me surprendre depuis que je la connais, qui, je pense, continuera à m'impressionner longtemps (toujours ?).

Chrystelle C. simple et complexe, amalgame d'un tout pour une personne unique.

Cyrille C. réfléchi le jour, impétueux la nuit.

Dimitri O. compagnon depuis nos premières couches, un frère plus qu'un ami.

Guillaume R. fiable et honnête à outrance, plus un grain de folie.

Julien A. "si on devait qualifier Julien, ce serait avant tout une histoire, ou un homme, l'histoire d'un homme, et une femme, et une femme, et une femme..."

Lucas R. surprenant, imprévisible, magique, parfois splendide, toujours fabuleux.

Marie "Musca" G. exquise, singulière, ne jamais lui tourner le dos... enfin... cela étant...

Marko Š. the greatest, it was more plausible that we would've never met and yet, so glad our paths have crossed.

Romain B. généreux, sensible, de grands projets, une vision.

Sammy G. ami indéfectible, une main de velours dans un gant de fer, ou l'inverse ?

Sarah-Laure T. bienveillante, fun et audacieuse.

Aux meilleurs colocataires du monde sans qui tout aurait été différent ; grâce à qui j'ai pu avoir une expérience d'internat inoubliable au château ; grâce à qui les moments difficiles ne devenaient plus si difficiles ; grâce à qui la décision de changer de région était la bonne décision. Merci à vous trois, en toute sincérité :

Gabrielle C. pour l'écoute, la patience, les conseils et tous ces moments merveilleux.

Jauffrey P. pour la fiabilité, les découvertes musicales et hors musicales, et tous ces moments légendaires imbibés.

Kunga B. pour la gaité, les rebondissements, et tous ces moments imbibés légendaires.

Thanks to **Marjeta H.** I probably wouldn't be where I am if I hadn't met you.

Thanks to my friends so far away, I don't forget you guys :

Lika R., **Tiber M**. and **Giorgos M.** I remember our awesome moments like it was yesterday.

Merci à :

Arnaud R. (oh yeah!) **Anna Y.** (miss tout sourire) **Benoit G.** (la sentinelle) **Marine T.** (vieja amiga) **Sophie C.** (chère collaboratrice, pour les soirées, le ski, les bons moments) **Florent C.** (coco pour l'escalade, les petits verres et le squash) **Floriane MN** (pour les petites soirées). **Jérémy DC.** (pour toute l'aide que tu m'as apporté), **Marc B.** (pour le soutien et les partays!) **Omar K. Harris Y. Johanna M. Sophie S.**, **Quentin K., Camille S., Manon D., Mika N., Chloe J., Annabelle G., Jonathan G., Bérangère L, Nicolas B., Fayçal H., Nefissa H., Alicia E. Mathilde C. Hélène C. Amélie C. Nicolas E. Alexandra C. Héloise C. Constance A. Fabien C. Pauline F. Joffrey A. Marie B. Florence O. Raphaelle B. Bleuenn B. Claude K. Thibault D. Anne-Sophie P. Laure DR. Marcel G. Chloe D. Camille B. Céline B. Aliénor B. Shirley E. Elodie M. Marie U. M Ben R. Arnaud M. Carine B. Cecile C. Céline. Claire C. Alexia S. Aurore G. Stephanie B. Paul W.**

Thanks to the S. family :

Pou Thol, Ming Thach, Ratavy S., Matt M., Arony S., Mony S.

3 SERMENT

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Table des matières

THÈSE **1**

1 LISTE DES PROFESSEURS **2**

2 REMERCIEMENTS **12**

3 SERMENT **22**

4 INTRODUCTION GENERALE **24**

4.1 VIEILLISSEMENT ET NEURODEGENERESCENCE 24

4.2 LE SYSTEME DOPAMINERGIQUE 25

4.3 IMAGERIE DE LA PERTE DOPAMINERGIQUE 27

4.3.1 IRM 27

4.3.2 Médecine nucléaire 28

5 RAPPEL SUR LA TEP CEREBRALE A LA ^{18}F-FDOPA ET SUR L'ANALYSE QUANTITATIVE VOXEL A VOXEL **32**

5.1 TEP CEREBRALE A LA ^{18}F-FDOPA 32

5.1.1 Généralités 32

5.1.2 Indications 33

5.1.3 Paramètres techniques de la TEP cérébrale à la ^{18}F-FDOPA 35

5.1.4 L'analyse quantitative voxel-à-voxel du métabolisme cérébral 36

6 ARTICLE **40**

ABSTRACT **42**

1. INTRODUCTION **43**

2. MATERIALS AND METHODS **44**

2.1 SELECTION OF THE STUDY POPULATION **44**

2.2 ^{18}F-FDOPA PET PROTOCOL **45**

2.3 WHOLE-BRAIN SPM ANALYSIS **45**

2.4 STATISTICAL ANALYSIS **47**

3. RESULTS **48**

4. DISCUSSION **52**

7 DISCUSSION **61**

7.1.1 Effets liés à l'âge 61

7.1.2 Effets liés au sexe 62

7.2 RESULTATS COMPLEMENTAIRES 63

7.2.1 Effets de la prémédication par Carbidopa 63

7.2.2 Effets selon le statut tabagique 65

7.2.3 Template adaptatif 65

8 CONCLUSION **67**

9 BIBLIOGRAPHIE **68**

10 VALORISATION DE LA RECHERCHE **74**

11 ABREVIATIONS : **75**

12 PERMIS D'IMPRIMER **77**

4 INTRODUCTION GENERALE

4.1 Vieillissement et neurodégénérescence

Le vieillissement de la population française, lié à l'allongement de la durée de vie et à la baisse de la fécondité après une période exceptionnelle de baby-boom dans les années 1960, s'accompagne très logiquement d'une augmentation du nombre de pathologies liée au vieillissement cérébral, notamment des pathologies neurodégénératives. Il s'agit là d'un des enjeux majeurs de santé publique actuel (plan maladies neurodégénératives 2014-2019, Ministère de la Santé).

La maladie de Parkinson (MP), notamment, est considérée comme la deuxième pathologie neurodégénérative la plus répandue après la maladie d'Alzheimer. Sa prévalence est estimée entre 10 et 1500 sur 100 000 dans le monde entier et son incidence, faible avant 50 ans, augmente presque exponentiellement avec l'âge (son plus grand facteur de risque) ; le pic, dans la plupart des études se situe autour de 80 ans, probablement dû au sous-diagnostic pour les patients de plus de 80 ans. Avec l'augmentation de l'espérance de vie, le nombre de patients atteints est supposé augmenter de plus de 100% d'ici 2030 comparé à 2005 (de 4,1 millions à 8,7 millions (1)). A quinze ans du diagnostic initial, le taux de mortalité dépasse 70%, et la moitié des patients restants perdront leur autonomie et nécessiteront des soins infirmiers à domicile (2).

La confirmation diagnostique est actuellement post-mortem et consiste, au décours de l'examen anatomopathologique, à détecter une dégénérescence de la pars compacta de la substance noire, une agrégation anormale de protéine alpha-synucléine dans les cellules

survivantes, et de la gliose réactive dans des aires cérébrales spécifiques (substance noire) (2–4)

.

L'être humain dispose d'environ 220 000 (120 000 à 290 000) neurones dopaminergiques dans la substance noire de chaque hémisphère (5) et la triade parkinsonienne clinique classique (bradykinésie, tremblement de repos et rigidité plastique) décrite par James Parkinson puis redéfinie par Jean-Martin Charcot durant le 19e siècle, apparaît après qu'au moins 50% des cellules nigro-striées aient dégénérées (6).

Ainsi le diagnostic de maladie de Parkinson, fait cliniquement dans la plupart des cas, varie dans des délais allant de quelques mois à plus de 10 ans. Les autopsies ont quant à elles montré un taux de défaut de diagnostic dans 20% à 25% des cas (6).

Dans ce contexte, il est important de mettre en place des moyens de détection précoce.

4.2 Le système dopaminergique

Le système dopaminergique cérébral est composé de trois voies principales :

- méso-cortico-limbique (provenant de l'aire tegmentale ventrale, située dans le mésencéphale et dirigé vers i; le cortex préfrontal et ii; les aires limbiques contenant le striatum ventral, lui-même composé du noyau accumbens et du tubercule olfactif) : jouant un rôle dans le mécanisme de récompense et d'aversion et dans les fonctions exécutives (7).
- tubéro-infundibulaire (provenant du noyau infundibulaire ou noyau arqué de l'hypothalamus vers l'hypophyse) : jouant un rôle dans l'inhibition de la sécrétion de prolactine (8).
- nigro-striée (provenant de la pars compacta de la substance noire vers le striatum, composé du noyau caudé et du putamen) : le plus riche en neurone dopaminergique et jouant un rôle dans les fonctions motrices (6).

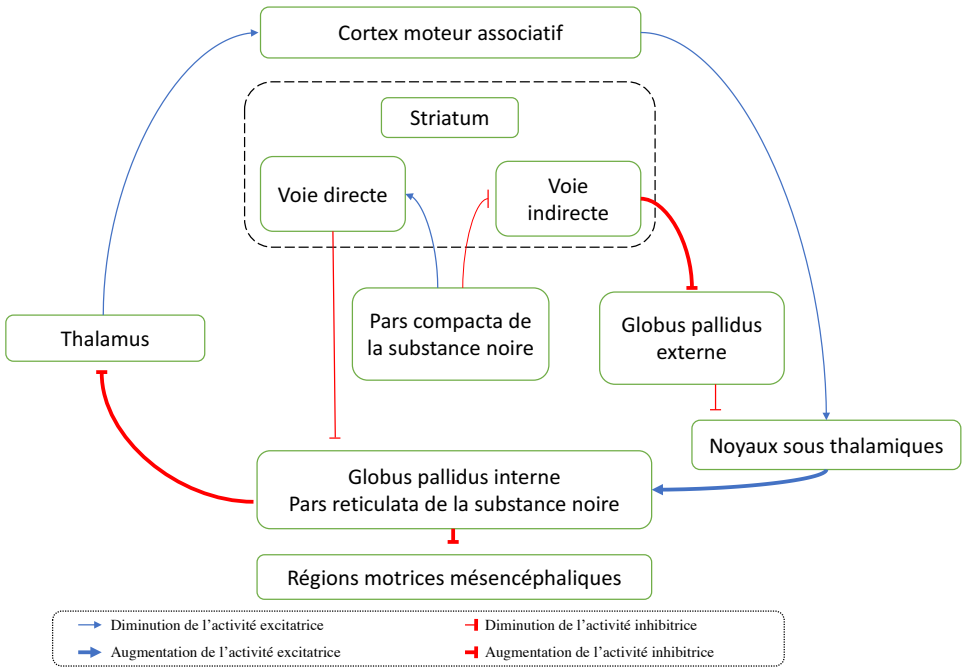
Pour les patients atteints de la maladie de Parkinson, la perte progressive de neurones dopaminergiques dans la pars compacta de la substance noire et la diminution de neurotransmission dopaminergique (9,10) entraîne :

- la diminution de l'activité excitatrice nigro-striée du trajet D1 direct, puis la diminution de l'activité inhibitrice des neurones GABAergiques du striatum vers le segment interne du globus pallidus et vers la pars reticulata de la substance noire et,

- l'augmentation de l'activité inhibitrice pallido-striatale du trajet D2 indirect impliquant le globus pallidus externe puis les noyaux sous-thalamiques (5). Il en résulte une augmentation de l'activité excitatrice sur le globus pallidus interne et la pars reticulata de la substance noire.

Le globus pallidus interne et la pars reticulata de la substance noire agissent alors sur le thalamus via une augmentation de leur activité inhibitrice sur celui-ci, ce qui entraine une diminution de l'activité excitatrice sur les aires associatives motrices (Figure 1).

Figure 1. Modifications relatives à l'activité des voies motrices dans la maladie de Parkinson d'après (11).



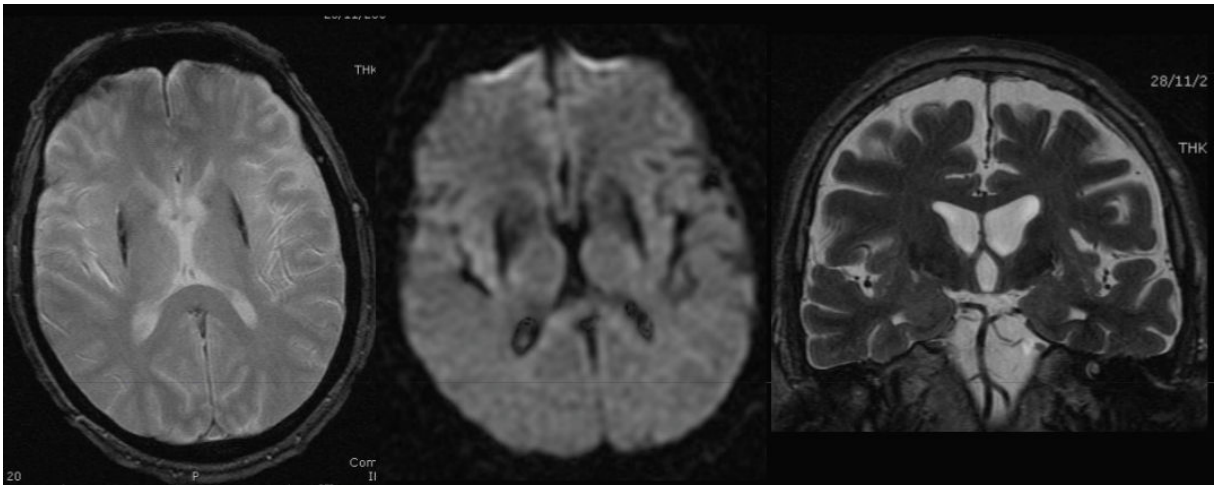
L'imagerie morphologique et fonctionnelle permet de quantifier cette perte.

4.3 Imagerie de la perte dopaminergique

4.3.1 IRM

L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est la technique morphologique de première intention pour l'étude du cerveau. Les différentes études morphométriques voxel-à-voxel ont permis d'évaluer les changements de l'épaisseur du cortex au cours de la maladie de Parkinson (12). Le consensus général stipule une atrophie corticale diffuse (13), bien que moindre comparée à la maladie d'Alzheimer ou la démence à corps de Lewy (14,15) progressant de manière linéaire au long de l'évolution de la maladie de Parkinson affectant principalement les lobes temporaux, frontaux et pariétaux (14–20), et à moindre mesure les régions occipitales (15). L'atteinte de la substance grise de la maladie peut également toucher les régions hippocampiques (20–23) thalamiques, putaminales (15), ou amygdaliennes (20,23) et les noyaux caudés (15,21). Une illustration de syndrome Parkinsonien en IRM est disponible en Figure 2.

Figure 2. IRM d'une patiente de 61 ans suivie pour syndrome Parkinsonien depuis 6 ans révélant une atrophie sous-corticale prédominante avec perte de volume striatale. Atrophie multisystémique. Source : Imagerie morphologique des syndromes démentiels, S El Rai, JY Tanguy, H Hassan, AL Gourdier, B Delorme ; CHU Angers.



Actuellement l'IRM à champs ultra élevé (7 Tesla) combiné avec des techniques avancées post-traitement, telle que l'imagerie de diffusion pondérée, l'imagerie volumétrique et la segmentation volumique sous corticale automatisée, sont explorées pour les diagnostics précoce de maladie de Parkinson (11).

4.3.2 Médecine nucléaire

De nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle ont émergé ces dernières années, parmi lesquelles l'imagerie neurologique du système dopaminergique par *^{123}I-ioflupane Tomoscintigraphie par Emission Monophotonique* (ou DaT TEMP) et par *Tomographie par Emissions de Positons* (TEP) *à la [^{18}F] Fluoro-3,4-dihydroxyphenyl-l-alanine* (^{18}F-FDOPA).

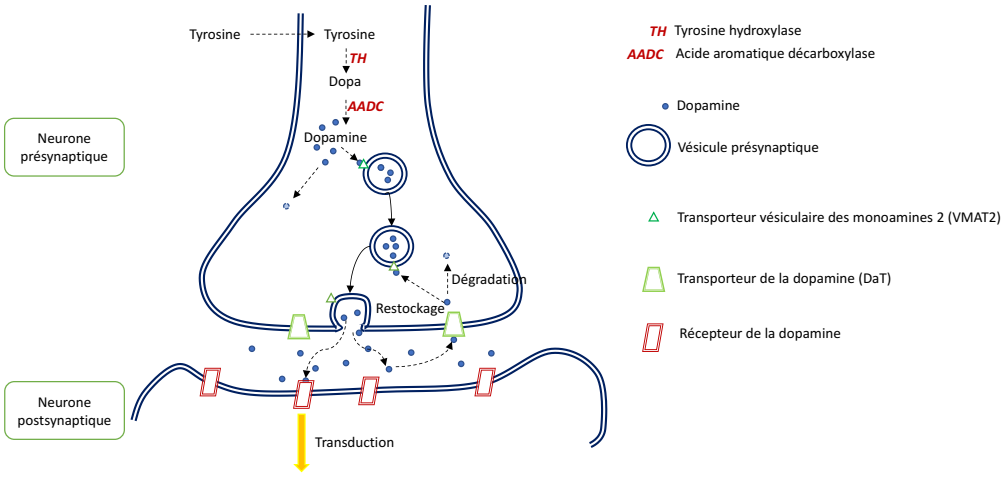
4.3.2.1 ^{123}I-ioflupane Tomoscintigraphie par Emission Monophotonique ou DaT TEMP

^{123}I-ioflupane Tomoscintigraphie par Emission Monophotonique (TEMP) (également connu sous le nom de DaTscan™ (GE Healthcare)) est approuvé pour l'usage clinique de

routine et peut être utilisé pour différencier la maladie de Parkinson de ses diagnostics différentiels cliniques non associés à des dysfonctions terminales pré-synaptiques (24,25).

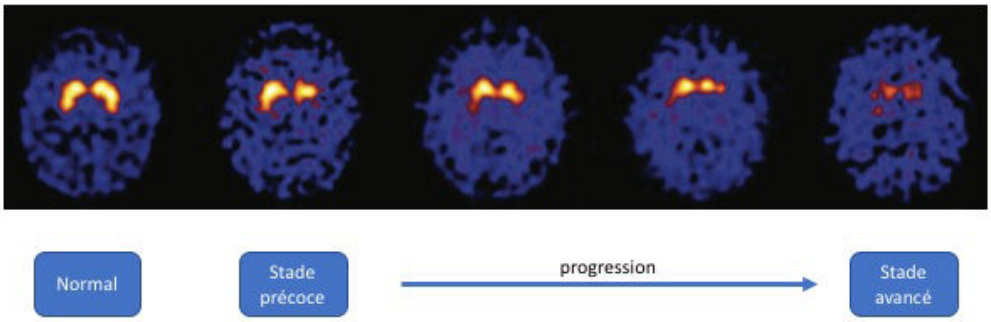
^{123}I-ioflupane est un analogue de la cocaïne marqué à l'iode 123 et présentant une affinité élevée et une relativement bonne spécificité au transporteur de la Dopamine (DaT) (26). La concentration de DaT est élevée au sein du striatum, et ceux-ci sont situés sur le versant présynaptique de la liaison synaptique. Leur rôle est de transporter la dopamine, de la fente synaptique vers l'axone présynaptique dans un but de nouvelle utilisation ou de dégradation, comme illustré en Figure 3.

Figure 3. Synapse dopaminergique (6).



Ainsi, la neurodégénerescence présynaptique (dans le cadre de la maladie de Parkinson par exemple) entraine une diminution de la densité des DaT et par conséquent une diminution de la captation du ^{123}I-ioflupane (Figure 4).

Figure 4. Coupes centrées sur les striatums en DAT TEMP présentant différents stades de la maladie de Parkinson. Source : Gateway volume 6 issue 1 2012-1, M Janssen, Netherlands (26).



Trois études comparent le DAT TEMP et la TEP à la ^{18}F-FDOPA :

La première inclut 12 sujets présentant une maladie de Parkinson idiopathique (MPI) modérée et 15 sujets sains et conclut à une sensibilité diagnostique similaire (exactitude comparable avec $F[1,25] = 52.1$ pour le DAT TEMP et 53.0 pour la TEP, $p < 0.0001$) (27). La deuxième compare 13 sujets présentant une MPI modérée à 17 sujets présentant une maladie avancée et trouve une sensibilité et une spécificité respective de 77% et 71% pour le DAT TEMP et 76% et 86% pour la TEP à la 18F-FDOPA (28). La troisième étude, conduite par les mêmes auteurs, étend la comparaison à 11 sujets MPI précoces, 17 sujets MPI avancés et 20 sujets contrôles sains et trouve une sensibilité et une spécificité de 100% pour les deux examens dans les stades précoces de la maladie (29), et lorsque seule la captation des noyaux caudés est considérée, la spécificité est de 100% pour le DAT TEMP et de 90% pour la TEP, et la sensibilité est de 91% pour les deux examens.

A ce jour, ces deux techniques sont considérées comme équivalente au niveau de leur valeur diagnostique pour séparer les patients atteints ou non de maladie de Parkinson (6). Cependant, il manque des études complémentaires, prospectives, à plus grande échelle, pour réellement conclure à la place respective de ces deux examens dans le diagnostic de la MPI et apparentés.

Il n'existe pas de test au stade précoce de la maladie qui permette un diagnostic définitif. Dans la perspective de développer des stratégies pour arrêter, ou au moins ralentir, la progression de la pathologie, au même titre que l'IRM ou le DaT TEMP, la TEP à la ^{18}F-FDOPA pourrait être un outil intéressant pour diagnostiquer la maladie de Parkinson à des stades précliniques (2).

5 RAPPEL SUR LA TEP CEREBRALE A LA ^{18}F-FDOPA ET SUR L'ANALYSE QUANTITATIVE VOXEL A VOXEL

5.1 TEP cérébrale à la ^{18}F-FDOPA

5.1.1 Généralités

La tomographie par émission de positon (TEP) est une technique d'imagerie permettant de reconstituer la répartition d'émetteur β+ au sein de l'organisme. Ces émetteurs β+ ou positon (de charge positive, antiparticule de l'électron, de même spin et de même masse que ce dernier), une fois leur énergie perdue (leurs parcours ne dépassant pas quelques millimètres) s'annihilent avec un électron afin de créer deux photons gamma de 511keV, émis à environ 180° l'un de l'autre. Ces deux photons atteignent alors une paire de détecteurs opposés, et sont reconnus, par coïncidence, comme photons d'annihilation. La détection en coïncidence des photons d'annihilation produits permet la localisation du lieu de leur émission. Ces émetteurs β+ ou positons sont émis par un élément appelé radiopharmaceutique composé d'un radionucléide dont les propriétés physiques sont connues (ici le ^{18}Fluor) associé à un vecteur chargé de se fixer sur les régions cibles. En connaissant le comportement et les propriétés biologiques du radiopharmaceutique (ou traceur) injecté, il est possible d'établir une image fonctionnelle de la ou des zones anatomiques concernée(s) (cérébrale dans le cadre de notre étude).

Le ^{18}F est l'émetteur de positons le plus connu en routine et sa période radioactive est de 109,771 minutes.

La Dopa ou 3,4-dihydroxyphénylalanine est un acide aminé intermédiaire dans la synthèse des catécholamines et se décline en deux énantiomères optiques lévogyre (L-DOPA) et dextrogyre (D-DOPA). La L-DOPA est sa forme stéréo-isomérique lévogyre pouvant être métabolisé par l'organisme.

La TEP cérébrale à la ^{18}F-FDOPA permet d'étudier l'activité présynaptique de l'acide aromatique décarboxylase (AADC) qui transforme la L-DOPA (obtenue par hydroxylation de la tyrosine) en Dopamine (ou Fluorodopa en Fluorodopamine). Cette dernière est alors rapidement stockée dans les vésicules présynaptiques via un transporteur vésiculaire des monoamines de type 2 (VMAT2), prévenant ainsi la dégradation cytosolique oxydative de la dopamine (Figure 3).

Ainsi, la captation de ^{18}F-FDOPA montre la capacité de stockage vésiculaire des neurones dopaminergiques. Celle-ci est plus nettement visible au sein du système nigro-striés en raison de sa concentration importante de neurones dopaminergiques (6).

5.1.2 Indications

La TEP à la ^{18}F-FDOPA présente une utilité pour une analyse du corps entier ou pour une analyse exclusivement cérébrale.

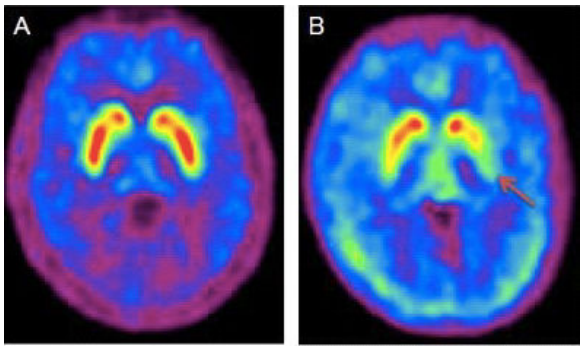
La TEP à la ^{18}F-FDOPA corps entier est utilisé pour le diagnostic de tumeur neuroendocrine captant les précurseurs dopaminergiques (30,31). En effet, de nombreuses tumeurs neuroendocrines disposent d'un système de transporteur d'amino acide de type L (permettant la captation du ^{18}F-FDOPA) et de l'enzyme cytosolique décarboxylase des acides aminés L-aromatique acide (empêchant leur relargage extracellulaire).

La TEP à la ^{18}F-FDOPA cérébrale est utilisée pour rechercher de la perte d'intégrité du système dopaminergique nigro-strié présynaptique et permet de différentier les syndromes Parkinsonien dégénératifs (dont la MP) et non dégénératifs (tremblements essentiels ou lié aux neuroleptiques). Son association avec le scanner conventionnel est important pour éliminer des lésions structurelles pouvant interrompre la voie nigro-striée ou rechercher une modification de l'anatomie striatale, qui pourrait mimer une neurodégénérescence dopaminergique (32).

Au stade précoce de la maladie de Parkinson, il existe une progression rapide de la dénervation dopaminergique dans le putamen, prédominant sur l'atteinte du noyau caudé, avec un gradient postéro-antérieur et une asymétrie droite/gauche (33–35) (Figure 5).

A des stades plus avancés, la dégénération dopaminergique devient plus lente et bien que le gradient soit maintenu, l'intensité de l'asymétrie diminue (33–35).

Figure 5. TEP à la 18F-FDOPA présentant une diminution de l'activité putaminale avec un gradient postéro-antérieur et une asymétrie aux dépens de la gauche chez le sujet MP (B) comparativement au sujet sain (A). Source : Early detection of Parkinson's Disease, KL Tsang.



D'un point de vu neuro-oncologique, elle a également présenté son intérêt dans le diagnostic des gliomes (36–38).

5.1.3 Paramètres techniques de la TEP cérébrale à la ^{18}F-FDOPA

La TEP cérébrale à la ^{18}F-FDOPA est classiquement précédée d'une prémédication par Carbidopa per os, au moins une heure avant l'injection du radiotraceur. Il s'agit d'un inhibiteur périphérique de l'amino-acide aromatique décarboxylase, permettant de diminuer la décarboxylation et de ce fait, la clairance rénale de ^{18}F-FDOPA et d'augmenter sa disponibilité pour le striatum (39,40). Nous avons initialement considéré dans un groupe à part les sujets ayant reçu une prémédication par Carbidopa puis nous les avons secondairement exclus en raison de la modification de l'activité cérébrale induise par cette prise médicamenteuse, ne représentant alors plus la répartition physiologique de la ^{18}F-FDOPA.

Durant les 120 premières minutes, l'activité de la ^{18}F-FDOPA reflète l'activité enzymatique de l'acide aromatique décarboxylase (AADC) et la capacité de stockage de la fluorodopamine ; il a également été montré qu'une acquisition courte statique révèle des informations similaires à une acquisition longue. De ce fait, une acquisition en 3 dimensions de 6 à 15 minutes effectuée 90 minutes post injection peut être recommandée en routine clinique avec une activité de 2 à 3 MBq par kilogramme (6).

Les données recueillies pour notre étude correspondent à des acquisitions de 3 minutes effectuées à 90 minutes (+/- 10%) post-injection pour une activité de 4 MBq par kilogramme. Cette différence par rapport aux recommandations habituelles s'explique car nous avons extrait la partie cérébrale de TEP corps entier chez des patients indemne de toute pathologie cérébrale connue, mais atteints ou suspectés de néoplasies autres. Il aurait été difficile de justifier éthiquement l'injection de traceur radioactif chez des sujets sains pour étudier leur captation cérébrale physiologique. Il résulte un nombre de coup par minute globalement équivalent au

protocole recommandé (durée d'acquisition plus faible mais avec des activités injectées plus importante).

5.1.4 L'analyse quantitative voxel-à-voxel du métabolisme cérébral

La quantification du métabolisme cérébral en TEP à la ^{18}F-FDOPA est aujourd'hui un outil indispensable afin de mieux appréhender les diverses pathologies explorées. Elle représente un complément d'analyse très utile à l'interprétation des images purement visuelle. En effet, une telle analyse quantitative est indispensable pour détecter et localiser des variations minimes liées à l'âge et aux pathologies associées (41).

L'analyse semi-quantitative est une analyse à base de ratio de fixation (contrairement à l'analyse quantitative qui s'intéresse à la captation en valeur absolue). En routine clinique, les ratio striatum/cortex occipital et caudé/putamen sont effectués manuellement au travers de régions d'intérêt (ROI) (6).

Ces analyses peuvent également être réalisées à l'aide de logiciels de quantification voxel-à-voxel qui permettent de mieux caractériser les variations physiopathologiques complexes du métabolisme au sein des différentes structures cérébrales.

Le logiciel aujourd'hui le plus validé et répandu est Statistical Parametric Mapping (SPM, Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College London, London, U.K) (42,43). Le fonctionnement de ce logiciel s'effectue en 2 étapes distinctes : une première étape de normalisation spatiale puis une seconde étape d'analyses statistiques. L'étape de normalisation spatiale a pour but de « déformer » les images de chaque cerveau disponible afin de le replacer dans un repère anatomique standard, un modèle de cerveau appelé «Template» ou repère anatomique. Le principe de cette déformation spatiale consiste en des transformations

simples affines (translation, rotation, cisaillement et homothétie) suivies de transformations non affines, obtenues par des fonctions cosinus discrètes.

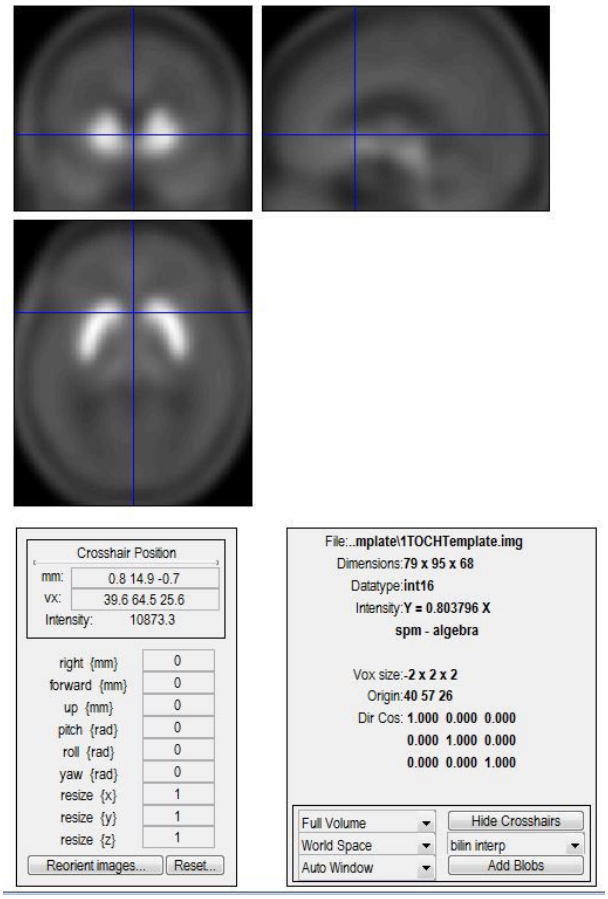
Un premier template, utilisé comme base dans cette étude est dérivé du template aimablement mis à disposition sur internet provenant de 12 sujets contrôles sans preuve de dégénérescence nigro-striatale (44).

Notre template adaptatif est le résultat de la moyenne des images de TEP normalisées sur ce premier template. Il s'est basé sur les images des 177 sujets inclus dans cette étude. Un post-filtre gaussien de lissage (FWHM = 8 x 8 x 8 mm) a ensuite été appliqué comme recommandé (45).

Nous avons ensuite utilisé notre template adaptatif, le plus proche de nos acquisitions initiales en termes de résolution spatiale, pour une nouvelle normalisation spatiale des 177 sujets inclus, le but étant d'obtenir le moins de déformation spatiale possible liée à la normalisation spatiale.

Notre template adaptatif est disponible en Figure 6.

Figure 6. Template adaptatif utilisé dans notre étude.



Nous avons ensuite divisé l'ensemble de nos images normalisées par une même référence occipitale pour chaque patient étudié, et soustrait 1 à chaque image de ce ratio, afin d'obtenir des images paramétriques d'indice de potentiel de liaison (IPL) ou Binding Potential Index (BPI).

L'IPL a été initialement la première expression de la captation du DAT TEMP cérébral. La fixation de chaque voxel cérébral spécifique était divisé par la fixation non spécifique mesurée manuellement sur le cortex occipital par un volume d'intérêt de 11,4 mL afin d'obtenir des images paramétriques de ratio. Initialement nommé Ratio de Liaison (Binding Ratio, BR) en 2007 (46), il a été repris comme Indice de Potentiel de Liaison (Binding Potential Index, BPI) en 2014 (47).

Après avoir normalisé toutes les images dans un même repère, nous avons ensuite pu les comparer entre elles en faisant des modèles de régression linéaire (avec l'âge par exemple) ou des comparaisons groupe à groupe (pour les femmes vs. les hommes, tabac ou non, Carbidopa ou non).

Nous avons ensuite pu extraire des valeurs d'activités pour une région donnée (par région d'intérêt) pour obtenir les indices de potentiels de liaison (IPL définis plus tôt) des noyaux caudés, des putamens et des striatums (considérés dans leur intégralité), grâce au logiciel Marsbar® (Marseille, France).

L'analyse quantitative est dépendante de facteurs et paramètres extérieurs dont certains physiologiques notamment l'âge (48–51) et le sexe (52) que nous avons choisi d'étudier.

L'évolution physiologique de la captation de la ^{18}F-FDOPA in vivo selon l'âge et le sexe n'est pas encore clairement définie.

Cette étude vise à déterminer comment l'indice de potentiel de liaison en TEP à la 18F-FDOPA évolue quand il est analysé sur l'ensemble des régions cérébrales lors d'une analyse voxel-à-voxel en fonction de paramètres potentiellement interférents tel que l'âge et le sexe.

6 ARTICLE

Physiological whole-brain distribution of ^{18}F-FDopa binding potential index in relation with age and gender

Sinn-Rithy Toch[1] ; Sylvain Poussier[1,2] ; Emilien Micard[2] ; Marc Bertaux[3] ; Axel Van Der Gucht[4] ; Elodie Chevalier[1] ; Pierre Olivier[1] ; Gilles Karcher[1,5] ; Pierre-Yves Marie[1,5] ; Eric Guedj[6,7,8] and Antoine Verger[1,2]

[1]Department of Nuclear Medicine & Nancyclotep Imaging platform, CHRU Nancy, Lorraine University, Nancy, France;

[2]IADI, INSERM, UMR 947, Lorraine University, Nancy, France;

[3]Department of Nuclear Medicine, APHP Pitié Salpêtrière, Paris, France;

[4]Departments of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland;

[5]INSERM, UMR 1116, Lorraine University, Nancy, France;

[6]La Timone Neuroscience Institute, UMR 7289, CNRS-AMU, Marseille, France;

[7]Department of Biophysics & Nuclear Medicine, APHM Timone, Marseille, France;

[8]European Research Center in Nuclear Medicine, CERIMED, Marseille, France.

Adress for correspondence:

Antoine VERGER, a.verger@chru-nancy.fr

Service de de Médecine Nucléaire, rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre-les-Nancy, France
Tel: +33-4383153911; Fax: +33-383153839

Word count: 4567 + 3 Figures

Short-running title: Physiological ^{18}F-FDopa brain PET BPI

Highlights

- A progressive decrease of the caudate/putamen ratio BPI is observed with aging
- Female gender is associated with lower left putaminal BPI
- BPI of extra-striatal areas shift from neocortical to occipital and cerebellar areas with aging
- Female gender is associated with higher BPI in diffuse extra-striatal areas
- These variations should therefore be considered when analyzing ^{18}F-FDopa PET images of patients

Abstract

^{18}F-FDOPA positron emission tomography (PET) is currently used to assess the brain dopaminergic system, within striatal but also extra-striatal regions. This study aimed to determine how binding potential index (BPI) of whole-brain ^{18}F-FDOPA PET images evolve with regard to age and gender when analyzed at a voxel-based level. A total of 177 subjects (106 women, age-range: 21 to 85 years) referred for whole-body ^{18}F-FDOPA PET and without any known neurological disease were retrospectively included. A whole-brain SPM analysis of BPI parametric PET images was performed at voxel-threshold of $p<0.05$ (corrected) and of $p<0.005$ (uncorrected, with k-cluster>125). Striatal BPI were thereafter extracted at individual level. Striatal BPI were influenced i) by age, negatively for the caudate nucleus and positively for the putamen, and ii) by gender, with a lower left putaminal BPI in women. Extra-striatal voxel BPI were influenced by age with distinct areas showing negative (frontal cortices and brainstem) and positive correlations (occipital cortex and cerebellum) as well as by gender (increased in diffuse cortical areas in women). On a voxel-based analysis of ^{18}F-FDOPA PET images, the physiological BPI of ^{18}F-FDOPA exhibited significant and independent variations according to age and gender. A marked reorganization of the brain dopaminergic system is observed with age, firstly in striatal areas and with a progressive decrease of the caudate/putamen ratio but also, secondly, in extra-striatal areas with a BPI shift from neocortical to occipital and cerebellar areas. Female gender was also associated with somewhat higher BPI in diffuse cortical areas and lower left putaminal BPI. These variations should therefore be considered when analyzing PET images of patients.

Key words: ^{18}F-FDOPA PET; quantitative analysis; age; gender; template

1. Introduction

^{18}F-Fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine (^{18}F-FDOPA) positron emission tomography (PET) has been developed and validated for assessing the integrity of the striatal dopaminergic system (Darcourt et al., 2014). The dopaminergic brain system involves mesocortico-limbic and tubero-infundibular pathways as well as a nigro-striatal pathway exhibiting a higher number of dopaminergic neurons and, consequently, a higher uptake of ^{18}F-FDOPA (Ikemoto, 2010).

^{18}F-FDOPA uptake from striatal regions is currently quantified through a ratio of striatum relative to an occipital cortical background, which could be extracted as an absolute value after subtraction of 1 and is named Binding Potential Index (BPI), (Jaimini et al., 2013; Struck et al., 2012; Chang et al., 2011; Jokinen et al., 2009). However, the influences of age and gender on the ^{18}F-FDOPA BPI remain poorly known, whereas these influences should be accurately assessed before pursuing any further quantitative analysis in patients. The influences of age and gender have already been shown to be significant for DaT imaging with ^{123}I-FP-CIT, a dopaminergic tracer currently used with Single-Photon-Emission-Tomography (SPECT) (Eusebio et al., 2012). It should nevertheless be noted that molecular targets are different while DaT imaging reflects pre-synaptic vesicular storage of dopamine whereas ^{18}F-FDOPA PET targets the aromatic acid decarboxylase presynaptic activity, which transforms L-DOPA into dopamine (Darcourt et al., 2014).

The age-related variations in the striatal uptake of ^{18}F-FDOPA, while previously analyzed in several studies, have yielded controversial results (Cordes et al., 1994; Eidelberg et al., 1993; Sawle et al., 1990; Martin et al., 1989), with an age-related decrease being documented by certain authors (Cordes et al., 1994; Martin et al., 1989) but not by others (Eidelberg et al., 1993; Sawle et al., 1990). One study has additionally shown a gender-effect with a higher striatal uptake of ^{18}F-FDOPA in women (Laakso et al., 2002). However, most of these studies were conducted on relatively small sample sizes per age category, with no analysis of extra-

striatal changes, whereas a decreased uptake in certain extra-striatal areas on ^{18}F-FDOPA PET may constitute an additional sign of Parkinson's disease (Gallagher et al., 2015; Jokinen et al., 2013; Li et al., 2014). In addition, none of these previous studies used a voxel-based quantitative method (Cordes et al., 1994; Eidelberg et al., 1993; Gallagher et al., 2015; Jokinen et al., 2013; Laakso et al., 2002; Li et al., 2014; Martin et al., 1989; Sawle et al., 1990) whereas this approach is mandatory to provide an exhaustive analysis of whole-brain volume (Van Der Gucht et al., 2015). In light of the above, the present study was aimed to determine the evolving pattern of the ^{18}F-FDOPA BPI with regard to age and gender when analyzed at a voxel-based level on whole brain PET images.

2. Materials and methods

2.1 Selection of the study population

From January 2013 to December 2015, 762 ^{18}F-FDOPA PET scans were performed at the University Hospital of Nancy in patients referred for a known or suspected neuroendocrine and/or brain tumor. Among the latter, only 177 were ultimately selected for the present analysis on the following basis: 1) absence of any evident brain tumor or neurological disease, or any known history of oncological or dopaminergic brain disorder, 2) absence of dopamine agonist or antagonist treatment and 3) conventional acquisitions for brain ^{18}F-FDOPA. This latter criterion implies a whole-brain recording with a timeframe ranging between 81 and 99 minutes after injection (Darcourt et al., 2014; Jokinen et al., 2009) and no carbidopa premedication since this premedication is likely to further influence striatal and extra-striatal (Hoffman et al., 1992). In the event where several exams were performed in the same patient, only the most recent images were selected.

All patients from our institution are informed that their medical data can be rendered anonymous and used for scientific purposes. This retrospective study was approved on June 27th 2017 by the local Ethic Committee (CPP Est III).

2.2 ^{18}F-FDOPA PET protocol

PET/CT recordings were obtained on a Biograph hybrid system consisting of a six-detector CT for attenuation correction and anatomic localization (Biograph 6 True Point, SIEMENS®). All subjects were fasted at least 4 hours before radiotracer injection and none were treated by dopaminergic agonist, as currently recommended (Darcourt et al., 2014). The whole-body PET/CT protocol was initiated 60 min after injection of 4 MBq/kg of ^{18}F-FDOPA, all subjects being positioned in supine position, with the recording of the CT scan according to the following parameters: voltage 130 kV, intensity 90 mAs, 5-mm slice thickness, rotation time 0.6 seconds and pitch of 1. Thereafter, a 3D-PET was recorded with 7 bed positions in the caudal to cranial direction, each position lasting 210 seconds for subjects with < 100kg of body weight or 240 seconds for those with > 100kg. Thereafter, the final position, corresponding to brain recording, was initiated approximately 81 minutes after ^{18}F-FDOPA injection for subjects < 100 kg of body weight and around 84 minutes for those above this limit. The PET images were reconstructed with an iterative OSEM method (3 iterations and 8 subsets) and a 5-mm Gaussian post-filter, the images being displayed through 2.8×2.8×2.8 mm^3 voxels after correction for radioactive decay, scatter and attenuation.

2.3 Whole-brain SPM analysis

After a first step of extraction and orientation of the brain PET images using a dedicated software (Inveon Research Workplace by Siemens®, Knockville, USA), a whole-brain analysis

was performed at the voxel-level by using the SPM8 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London, UK).

All sets of PET images were spatially normalized using an adaptive template through a 2 × 2 × 2 mm^3 voxel size, and were further smoothed with a Gaussian filter (8 mm full-width at half-maximum). The adaptive template, which is freely accessible in a supplementary file, was obtained using a specific algorithm provided by SPM and allowed averaging all sets of PET images (Gispert et al., 2003). Before being averaged, these PET images were primarily normalized through a dedicated template that is freely accessible (García-Gómez et al., 2013). Finally, parametric images were obtained while normalizing all voxel intensities through a ratio with mean voxel activities from an occipital cortical reference area, provided by WFU-Pickatlas®. This reference area was extracted from the spatially normalized PET images using the Marsbar® software (Marseille, France). BPI parametric images were thereafter obtained at the voxel-level by substracting 1 to the previous parametric images, as that currently performed for DaT imaging (Eusebio et al., 2012).

Two statistical analysis models were used within an inclusive mask of grey-matter substance: i) a linear regression model for analyzing the association with age, gender being included in the model as a covariate, and ii) an Analysis of Variance (ANOVA) for assessing the association with gender, age being included as a covariate. SPM (T) maps were obtained at a voxel-level with a significance of p-voxel<0.05 after corrections performed primarily for multiple comparisons with Family-Wise-Error (FWE) and, in the absence of any significant relationship, with a less restrictive level of significance, i.e. p-voxel<0.005 corrected for cluster volume (k>125). The anatomical localization of the most significant clusters was identified using the MNI (Montreal National Institute) atlas.

The values of striatal BPI were thereafter extracted from the spatially-normalized PET images with the Marsbar® software (Marseille, France) and by using the regions of interest (ROI) of the caudate and putamen provided by WFU-Pickatlas® (Van Der Gucht et al., 2015).

2.4 Statistical analysis

Quantitative variables are expressed as means +/- standard deviations and categorical variables as percentages. ANCOVA tests were performed for between-group comparisons of the quantitative variables. Pearson coefficients were used to determine the correlation between striatal BPI and age. A $p < 0.05$ was considered as reflecting statistical significance. Statistical analysis based upon SPM is outlined above.

3. Results

3.1 Patient characteristics

One hundred and seventy-seven subjects were retrospectively included, all of whom had been referred to ^{18}F-FDOPA PET for the workup of 71 known neuroendocrine tumors (38 from bowels or lungs as primary location, 29 paragangliomas, 2 VIPomas, 1 insulinoma and 1 esthesioneuroblastoma) and 106 suspected tumors of various locations: bowels (n=42), adrenal glands (n=27), lungs (n=8), liver (n=6), pancreas (n=5) and others (n=18). The population included 106 (60%) women with no difference documented between women and men with regard to age (59.8 ± 14.0 years vs. 58.5 ± 14.5 years) and injected doses (4.2 MBq/kg ± 0.6 vs. 4.4 MBq/kg ± 0.6). Ages of the subjects ranged between 21 and 85 years with the following distribution according to decades: 9 for the 3rd decade (21-30 years), 15 for the 4th decade (31-40 years), 17 for the 5th decade (41-50 years), 46 for the 6th decade (51-60 years), 48 for the 7th decade (61-70 years), 37 for the 8th decade (71-80 years) and 5 for the 9th decade (81-90 years).

3.2 Whole-brain SPM analysis

As shown in Figure 1, ^{18}F-FDOPA BPI were negatively correlated with age in the bilateral caudate as well as in various extra-striatal sites, i.e. diffuse cortical areas including bilateral frontal cortices, bilateral fronto-opercular cortices, bilateral pre and post-central gyri, left insula, the cingulum, limbic cortices, right temporal superior cortex, bilateral thalamus and brain stem ($p<0.05$, FWE corrected). In addition, there were positive correlations with age for the bilateral putamen as well as for bilateral occipital cortices and the cerebellum ($p<0.05$, FWE corrected).

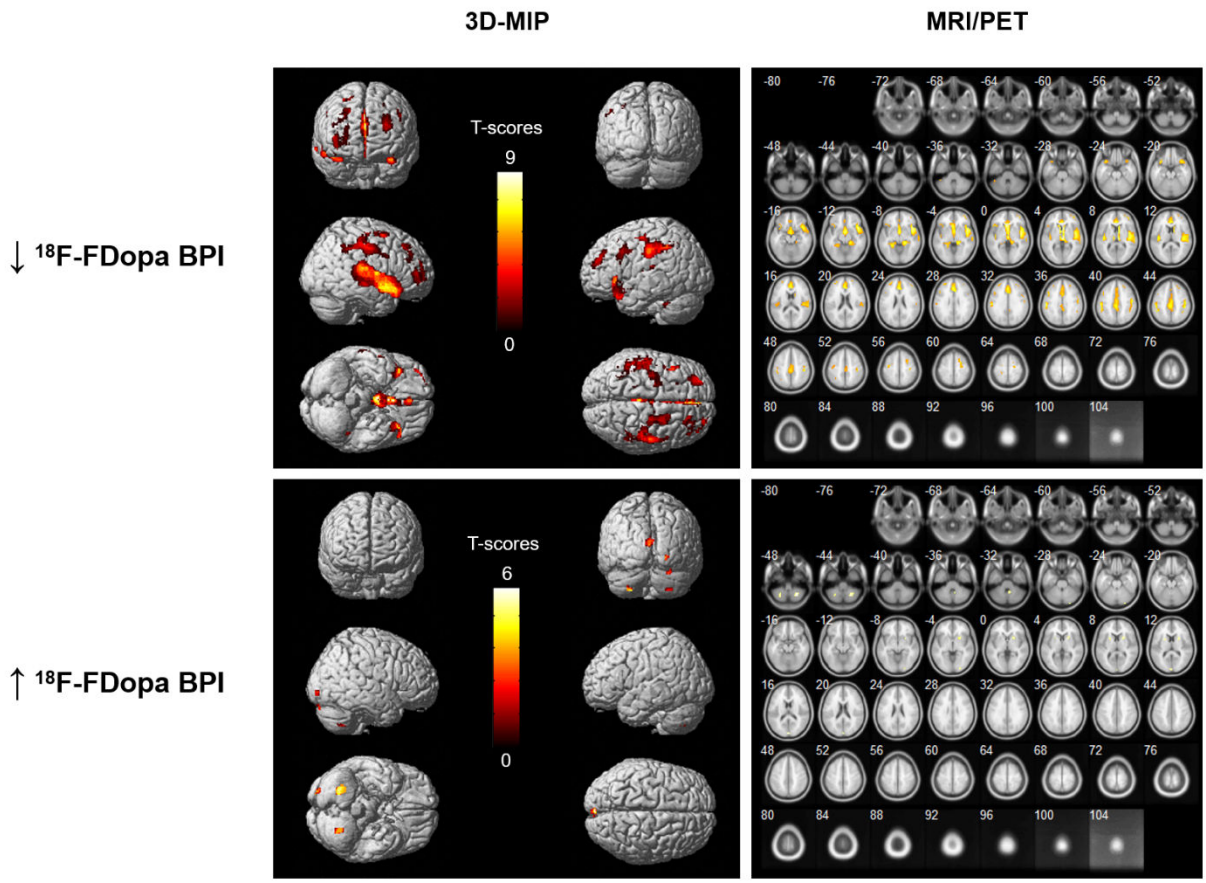


Figure 1. Anatomical localization of areas of decreased (upper panel) or of increased (lower panel) ^{18}F-FDOPA BPI in relation with age and independently of gender, displayed by means of rendered 3D MIP images (first column) or through a fusion of image slices of a normal MRI set spatially normalized and smoothed with the standard SPM8 template (MRI/PET, second column) ($p<0.05$, FWE).

As shown in Figure 2, women exhibited a somewhat higher BPI than men in diffuse cortical areas (frontal-inferior, temporal, right-occiput) and in the cerebellum ($p<0.005$, $k>125$), while exhibiting a lower BPI in the left putamen ($p<0.005$, $k>125$).

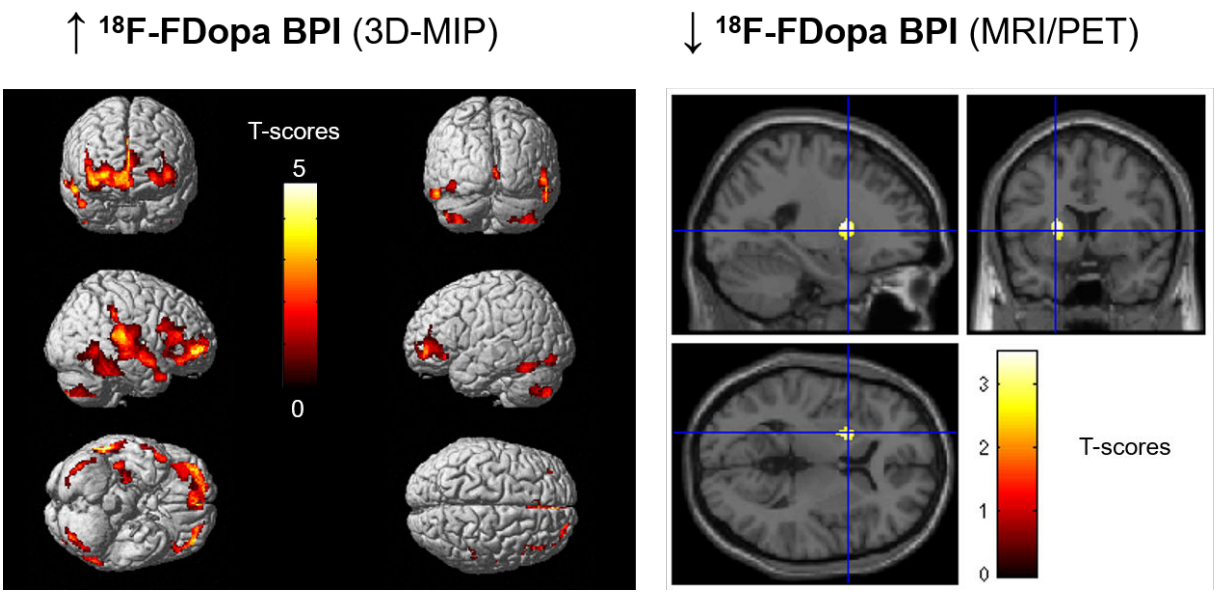


Figure 2. Anatomical localization of areas of changes in ^{18}F-FDOPA BPI in relation with female gender and independently of age, displayed by means of rendered 3D MIP images showing increased BPI (left panel) or through a fusion of image slices of a normal MRI set spatially normalized and smoothed with the standard SPM8 template showing decreased BPI (MRI/PET, right panel) ($p<0.005$, $k>125$).

3.3 *ROI-based analysis of the striatum*

Similarly to that documented with SPM, the ROI-method allowed revealing a negative correlation with age for the caudate BPI ($r = -0.183$ and -0.333 for right and left respectively, $p<0.02$) and a positive correlation for putamen BPI ($r = 0.239$ and 0.204 for right and left respectively, $p<0.01$). Consequently, no significant relationship with age was documented for total BPI measured in the overall striatum ($p=0.54$).

A further analysis of this impact of age is provided in Figure 3 through the BPI changes in caudate, putamen, overall striatum and caudate/putamen ratio among the various decades of age with gender as covariate. These relationships were not perfectly linear with a significant age-related decrease in caudate BPI and caudate/putamen BPI ratio, mainly starting after the 5th decade and with an age-related increase in putamen BPI reaching a plateau at the 7th decade.

Furthermore, women showed a lower left putamen BPI than men (BPI=1.33 ± 0.18 vs. 1.40 ± 0.21, p=0.02). No other significant difference was noted in the caudate or right putamen.

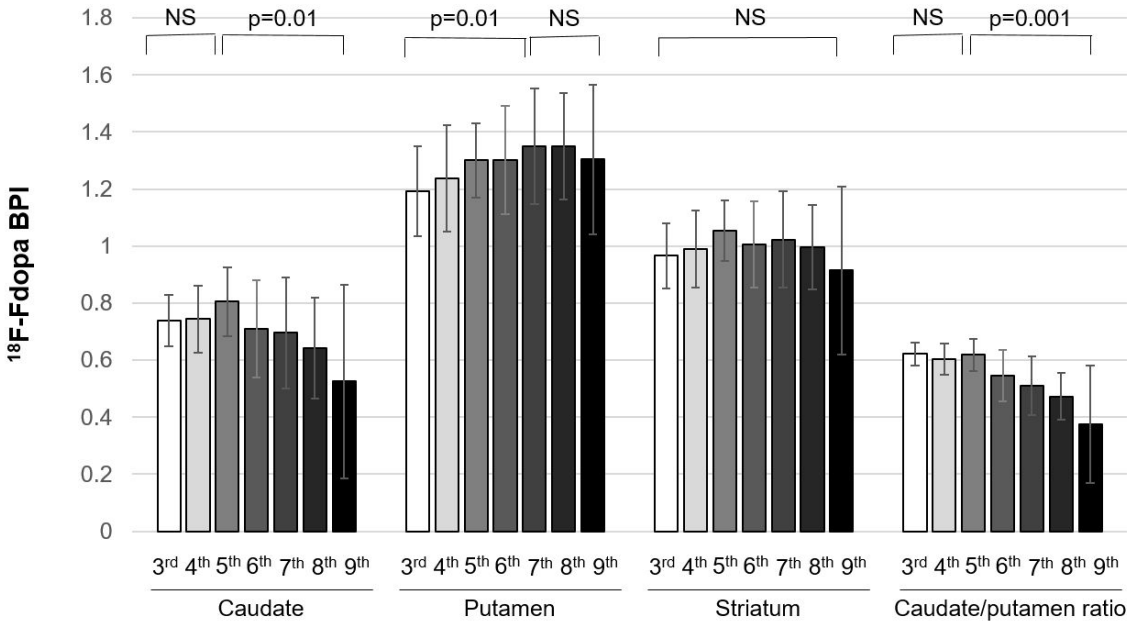


Figure 3. Striatal Binding Potential Index (BPI) for caudate, putamen, striatum and caudate/putamen ratio in the study population according to age decades and with adjustment for gender. ANCOVA p-values within the caudate, putamen, striatum and caudate/putamen ratio are indicated on the figure. These relationships were not perfectly linear with a decrease in caudate BPI and caudate/putamen BPI ratio mainly starting after the 5th decade and an increase in putamen BPI reaching a plateau at the 7th decade.

4. **Discussion**

In a large population of patients without brain disease and owing to a voxel-based analysis of the whole-brain volume, this study shows that aging and, to a lesser extent, gender are associated with changes in the physiological distribution of the ^{18}F-FDOPA PET BPI in both striatal and extra-striatal areas. These changes are pronounced, especially with regard to age, and should therefore be potentially considered when analyzing PET images of patients.

The most significant finding of the current study is indeed the age-related changes in the distribution of ^{18}F-FDOPA BPI. These changes were documented herein with a correction for multiple comparisons and hence with a high level of statistical significance. It should additionally be pointed out that they were highly concordant with current knowledge on the common age-related process of brain atrophy (Bauer et al., 2015; Driscoll et al., 2009; Fjell et al., 2009; Grieve et al., 2005; Long et al., 2012; Madsen et al., 2010; Sowell et al., 2003; Taki et al., 2011; Whitford et al., 2007). This process is known to be particularly marked for the caudate nucleus, when compared with the putamen (Bauer et al., 2015; Madsen et al., 2010), as well as in prefrontal cortex regions including superior and middle frontal gyri (Taki et al., 2011; Driscoll et al., 2009; Fjell et al., 2009; Sowell et al., 2003), and highly concordant with the present observations for the age-related decrease in BPI. Moreover, decrease of ^{18}F-FDOPA BPI in frontal, insulo-opercular cortices and cingulum are in accordance with results obtained with DaT imaging (Eusebio et al., 2012).

In contrast, the areas involving temporo-occipital junctions, the putamen and the cerebellum, namely those showing a relative increased BPI with aging in the present study, are also known to exhibit a much slower brain atrophy with age (Grieve et al., 2005; Long et al., 2012; Sowell et al., 2003; Taki et al., 2011; Whitford et al., 2007).

It could be postulated that the occipital area, which is currently used as a reference for the computing of the BPI ratio, is likely to exhibit a slow decrease in ^{18}F-FDOPA uptake with age

together with its atrophy process. Thus, areas with an even lower atrophy might exhibit a relative increase in BPI with age, as that documented in the present study.

These different patterns raise the issue of whether these changes in extra-striatal BPI and thus, in a setting outside of the common dopaminergic system pathways, correspond to actual changes in dopamine innervation. Extra-striatal regions have been reported to have significant dopamine innervation in animals, with the largest amount being documented in the sensorimotor of the neocortex in rodents (Hosp and Luft, 2013). This dopamine innervation has also been observed in mouse cerebellum (Giompres and Delis, 2005).

In keeping with the above, our data show that aging is accompanied by changes in the BPI extra-striatal distribution with: 1) a global decrease in areas primarily within the primary sensorimotor system (Houk and Wise, 1995) and which are the more likely regions to exhibit marked age-related atrophy and 2) a global increase in areas involved in the involuntary control of movements and known to be much less susceptible to the age-related atrophy process. From a global synthesis standpoint, there is an age-related shift in the brain distribution of BPI from the motor system of the primary neocortical areas to the occipital areas and cerebellum.

We found a clear impact of age on striatal BPI, in accordance with that already documented in previous studies (Cordes et al., 1994; Eusebio et al., 2012; Martin et al., 1989; Varrone et al., 2013). In the present study, however, this impact was characterized by changes in the distribution of BPI, with a decrease in the caudate/putamen ratio over time, whereas the global value of striatal BPI remained stable throughout the years (Figure 3). In particular, aging was globally associated with an increase in putamen BPI and a decrease in caudate BPI although these relationships with age were not perfectly linear, i.e. the decrease in caudate BPI starting after the 5th decade and the increase in putamen BPI reaching a plateau at the 7th decade. These normal changes with age in the caudate/putamen ratio should putatively be considered when using this ratio for diagnostic purposes, namely in early Parkinson's disease or differentiation

between Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndrome (Jaimini et al., 2013; Jokinen et al., 2009).

Certain gender-effects were also observed in the present study although at a much lower significant level than the age-related effects, and only when the correction for multiple comparisons was no longer required. Herein, women exhibited a higher BPI in diffuse cortical areas, in association with a decrease in left putamen BPI. This latter observation is clearly different from those of previous studies, although dopamine striatal innervation was assessed using a very different method in these aforementioned reports, i.e. with DaT imaging (Eusebio et al., 2012; Varrone et al., 2013) or with absolute ^{18}F-FDOPA uptake measurement values (Ki-value) (Laakso et al., 2002).

The higher diffuse cortical BPI in women constitutes an original finding, which was obtained owing to the use of a voxel-based analysis of the entire brain. These considerations are further strengthened by the previous observation of higher extra-striatal BPI in women with DaT imaging (Eusebio et al., 2012). Interestingly, other studies using a voxel-based analysis of brain ^{18}F-FDG-PET had also reported a higher diffuse glucose metabolism in the female cortex (Ragland et al., 2000; Willis et al., 2002; Yoshizawa et al., 2014), possibly due to a higher cerebral blood flow (Ragland et al., 2000; Yoshizawa et al., 2014) and/or to the effects of estrogen on cerebral metabolism (Willis et al., 2002). Such gender differences are documented for many SPECT and PET tracers and have thus been considered to be poorly specific (Niven et al., 2001).

In addition, as documented through our voxel-based analysis, female gender was associated with a lower left putamen BPI. This finding may be relevant for the early diagnosis of parkinsonian syndrome, the putamen being the first striatal structure affected by the loss of dopamine neurons (Gallagher et al., 2011; Kordower et al., 2013). This neuronal loss, leading to a decrease in BPI and associated with atrophy, is indeed likely to be detected earlier for the

putamen than for the caudate nucleus. This is due to the smaller size of the putamen comparatively to the caudate nucleus and consequently, more susceptible to the partial volume of PET imaging (Soret et al., 2007).

Our study has several limitations. First, although our study subjects had no known neurological disorder or dopaminergic diseases, most were not healthy since they were initially referred to ^{18}F-FDOPA PET for the workup of known or suspected neuroendocrine tumors. Secondly, our brain imaging data were obtained through a whole-body recording protocol as opposed to a dedicated brain protocol. Therefore, injected activity was as high as 4 MBq/kg and the recording time centered on the brain area lasted only 3 minutes, whereas for brain imaging, the recommended parameters are respectively 2 MBq/kg and 10 minutes (Darcourt et al., 2014), resulting in a slightly lower amount of brain recording counts. Thirdly, no correction could be applied for atrophy since brain MRI images were not available for most patients. It is therefore likely that our results need to be confirmed by further analyses in other study populations and preferentially in a sufficiently large number of definitely healthy subjects, and by using a conventional brain imaging PET protocol and with an additional recording of brain MRI.

In summary, the present study is the first to highlight age- and gender-related normal changes in BPI from ^{18}F-FDOPA PET imaging assessed in a large patient cohort and over the entire brain with a voxel-based quantitative analysis. This analysis yielded evidence of a marked reorganization of the brain dopaminergic system with age, firstly in striatal areas and with a progressive decrease of the caudate/putamen ratio but also, secondly, in extra-striatal areas with a BPI shift from neocortical to occipital and cerebellar areas. Female gender was also associated with somewhat higher BPI in diffuse cortical areas and lower left putaminal BPI. While the exact mechanisms of these observations remain to be determined, the majority of the age-related changes in BPI appear to be linked to the distribution of the common brain atrophy process. These physiological BPI variations according to age and gender are nonetheless

marked and should therefore be potentially considered for the quantitative analysis of ^{18}F-FDOPA PET images of patients with parkinsonian syndrome.

Conflicts of interest: none

Funding: none

Acknowledgements: The authors thank Pierre Pothier for the critical review of the manuscript.

References

Bauer, E., Toepper, M., Gebhardt, H., Gallhofer, B., Sammer, G., 2015. The significance of caudate volume for age-related associative memory decline. Brain Res. 1622, 137–148. doi:10.1016/j.brainres.2015.06.026

Chang, I.-C., Lue, K.-H., Hsieh, H.-J., Liu, S.-H., Kao, C.-H.K., 2011. Automated striatal uptake analysis of ^{18}F-FDOPA PET images applied to Parkinson's disease patients. Ann. Nucl. Med. 25, 796–803. doi:10.1007/s12149-011-0533-8

Cordes, M., Snow, B.J., Cooper, S., Schulzer, M., Pate, B.D., Ruth, T.J., Calne, D.B., 1994. Age-dependent decline of nigrostriatal dopaminergic function: a positron emission tomographic study of grandparents and their grandchildren. Ann. Neurol. 36, 667–670. doi:10.1002/ana.410360420

Darcourt, J., Schiazza, A., Sapin, N., Dufour, M., Ouvrier, M.J., Benisvy, D., Fontana, X., Koulibaly, P.M., 2014. 18F-FDOPA PET for the diagnosis of parkinsonian syndromes. Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging Off. Publ. Ital. Assoc. Nucl. Med. AIMN Int. Assoc. Radiopharmacol. IAR Sect. Soc. Of 58, 355–365.

Driscoll, I., Davatzikos, C., An, Y., Wu, X., Shen, D., Kraut, M., Resnick, S.M., 2009. Longitudinal pattern of regional brain volume change differentiates normal aging from MCI. Neurology 72, 1906–1913. doi:10.1212/WNL.0b013e3181a82634

Eidelberg, D., Takikawa, S., Dhawan, V., Chaly, T., Robeson, W., Dahl, R., Margouleff, D., Moeller, J.R., Patlak, C.S., Fahn, S., 1993. Striatal 18F-dopa uptake: absence of an aging effect. J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab. 13, 881–888. doi:10.1038/jcbfm.1993.110

Eusebio, A., Azulay, J.-P., Ceccaldi, M., Girard, N., Mundler, O., Guedj, E., 2012. Voxel-based analysis of whole-brain effects of age and gender on dopamine transporter SPECT imaging in healthy subjects. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 39, 1778–1783. doi:10.1007/s00259-012-2207-8

Fjell, A.M., Westlye, L.T., Amlien, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N., Agartz, I., Salat, D.H., Greve, D.N., Fischl, B., Dale, A.M., Walhovd, K.B., 2009. High consistency of regional cortical thinning in aging across multiple samples. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 19, 2001–2012. doi:10.1093/cercor/bhn232

Gallagher, C.L., Bell, B., Palotti, M., Oh, J., Christian, B.T., Okonkwo, O., Sojkova, J., Buyan-Dent, L., Nickles, R.J., Harding, S.J., Stone, C.K., Johnson, S.C., Holden, J.E., 2015. Anterior cingulate dopamine turnover and behavior change in Parkinson's disease. Brain Imaging Behav. 9, 821–827. doi:10.1007/s11682-014-9338-4

Gallagher, C.L., Oakes, T.R., Johnson, S.C., Chung, M.K., Holden, J.E., Bendlin, B.B., McLaren, D., Xu, G., Nickles, R.J., Pyzalski, R., DeJesus, O., Brown, W.D., 2011. Rate of 6-[18F]fluoro-L-dopa uptake decline in striatal subregions in Parkinson's disease. Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc. 26, 614–620. doi:10.1002/mds.23503

García-Gómez, F.J., García-Solís, D., Luis-Simón, F.J., Marín-Oyaga, V.A., Carrillo, F., Mir, P., Vázquez-Albertino, R.J., 2013. [Elaboration of the SPM template for the standardization of SPECT images with 123I-Ioflupane]. Rev. Espanola Med. Nucl. E Imagen Mol. 32, 350–356. doi:10.1016/j.remn.2013.02.009

Giompres, P., Delis, F., 2005. Dopamine transporters in the cerebellum of mutant mice. Cerebellum Lond. Engl. 4, 105–111. doi:10.1080/14734220510007851

Gispert, J.D., Pascau, J., Reig, S., Martínez-Lázaro, R., Molina, V., García-Barreno, P., Desco, M., 2003. Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans. NeuroImage 19, 601–612.

Grieve, S.M., Clark, C.R., Williams, L.M., Peduto, A.J., Gordon, E., 2005. Preservation of limbic and paralimbic structures in aging. Hum. Brain Mapp. 25, 391–401. doi:10.1002/hbm.20115

Hoffman, J.M., Melega, W.P., Hawk, T.C., Grafton, S.C., Luxen, A., Mahoney, D.K., Barrio, J.R., Huang, S.-C., Mazziotta, J.C., Phelps, M.E., 1992. The Effects of Carbidopa Administration on 6-[18F]Fluoro-L-DOPA Kinetics in Positron Emission Tomography. J. Nucl. Med. 33, 1472–1477.

Hosp, J.A., Luft, A.R., 2013. Dopaminergic meso-cortical projections to m1: role in motor learning and motor cortex plasticity. Front. Neurol. 4, 145. doi:10.3389/fneur.2013.00145

Houk, J.C., Wise, S.P., 1995. Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 5, 95–110.

Ikemoto, S., 2010. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: A neurobiological theory. Neurosci. Biobehav. Rev. 35, 129–150. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.02.001

Jaimini, A., Tripathi, M., D'Souza, M.M., Panwar, P., Sharma, R., Mehta, S., Pandey, S., Saw, S., Singh, D., Solanki, Y., Mishra, A.K., Mondal, A., 2013. Utility of intrastriatal ratios of FDOPA to differentiate idiopathic Parkinson's disease from atypical parkinsonian disorders. Nucl. Med. Commun. 34, 426–431. doi:10.1097/MNM.0b013e32835fcd7f

Jokinen, P., Helenius, H., Rauhala, E., Brück, A., Eskola, O., Rinne, J.O., 2009. Simple ratio analysis of 18F-fluorodopa uptake in striatal subregions separates patients with early Parkinson disease from healthy controls. J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med. 50, 893–899. doi:10.2967/jnumed.108.061572

Jokinen, P., Karrasch, M., Brück, A., Johansson, J., Bergman, J., Rinne, J.O., 2013. Cognitive slowing in Parkinson's disease is related to frontostriatal dopaminergic dysfunction. J. Neurol. Sci. 329, 23–28. doi:10.1016/j.jns.2013.03.006

Kordower, J.H., Olanow, C.W., Dodiya, H.B., Chu, Y., Beach, T.G., Adler, C.H., Halliday, G.M., Bartus, R.T., 2013. Disease duration and the integrity of the nigrostriatal system in Parkinson's disease. Brain J. Neurol. 136, 2419–2431. doi:10.1093/brain/awt192

Laakso, A., Vilkman, H., Bergman, J., Haaparanta, M., Solin, O., Syvälahti, E., Salokangas, R.K.R., Hietala, J., 2002. Sex differences in striatal presynaptic dopamine synthesis capacity in healthy subjects. Biol. Psychiatry 52, 759–763.

Li, C.T., Palotti, M., Holden, J.E., Oh, J., Okonkwo, O., Christian, B.T., Bendlin, B.B., Buyan-Dent, L., Harding, S.J., Stone, C.K., DeJesus, O.T., Nickles, R.J., Gallagher, C.L., 2014. A dual-tracer study of extrastriatal 6-[18F]fluoro-m-tyrosine and 6-[18F]-fluoro-L-dopa uptake in Parkinson's disease. Synap. N. Y. N 68, 325–331. doi:10.1002/syn.21745

Long, X., Liao, W., Jiang, C., Liang, D., Qiu, B., Zhang, L., 2012. Healthy aging: an automatic analysis of global and regional morphological alterations of human brain. Acad. Radiol. 19, 785–793. doi:10.1016/j.acra.2012.03.006

Madsen, S.K., Ho, A.J., Hua, X., Saharan, P.S., Toga, A.W., Jack, C.R., Weiner, M.W., Thompson, P.M., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, 2010. 3D maps localize caudate nucleus atrophy in 400 Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy elderly subjects. Neurobiol. Aging 31, 1312–1325. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.05.002

Martin, W.R., Palmer, M.R., Patlak, C.S., Calne, D.B., 1989. Nigrostriatal function in humans studied with positron emission tomography. Ann. Neurol. 26, 535–542. doi:10.1002/ana.410260407

Niven, E., Thompson, M., Nahmias, C., 2001. Absorbed dose to the adult male and female brain from 18F-fluorodeoxyglucose. Health Phys. 80, 62–66.
Ragland, J.D., Coleman, A.R., Gur, R.C., Glahn, D.C., Gur, R.E., 2000. Sex differences in brain-behavior relationships between verbal episodic memory and resting regional cerebral blood flow. Neuropsychologia 38, 451–461.
Sawle, G.V., Colebatch, J.G., Shah, A., Brooks, D.J., Marsden, C.D., Frackowiak, R.S., 1990. Striatal function in normal aging: implications for Parkinson's disease. Ann. Neurol. 28, 799–804. doi:10.1002/ana.410280611
Soret, M., Bacharach, S.L., Buvat, I., 2007. Partial-volume effect in PET tumor imaging. J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med. 48, 932–945. doi:10.2967/jnumed.106.035774
Sowell, E.R., Peterson, B.S., Thompson, P.M., Welcome, S.E., Henkenius, A.L., Toga, A.W., 2003. Mapping cortical change across the human life span. Nat. Neurosci. 6, 309–315. doi:10.1038/nn1008
Struck, A.F., Hall, L.T., Kusmirek, J.E., Gallagher, C.L., Floberg, J.M., Jaskowiak, C.J., Perlman, S.B., 2012. (18)F-DOPA PET with and without MRI fusion, a receiver operator characteristics comparison. Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2, 475–482.
Taki, Y., Thyreau, B., Kinomura, S., Sato, K., Goto, R., Kawashima, R., Fukuda, H., 2011. Correlations among brain gray matter volumes, age, gender, and hemisphere in healthy individuals. PloS One 6, e22734. doi:10.1371/journal.pone.0022734
Van Der Gucht, A., Verger, A., Guedj, E., Malandain, G., Hossu, G., Yagdigul, Y., Roch, V., Poussier, S., Maillard, L., Karcher, G., Marie, P.-Y., 2015. Age-related changes in FDG brain uptake are more accurately assessed when applying an adaptive template to the SPM method of voxel-based quantitative analysis. Ann. Nucl. Med. 29, 921–928. doi:10.1007/s12149-015-1022-2
Varrone, A., Dickson, J.C., Tossici-Bolt, L., Sera, T., Asenbaum, S., Booij, J., Kapucu, O.L., Kluge, A., Knudsen, G.M., Koulibaly, P.M., Nobili, F., Pagani, M., Sabri, O., Vander Borght, T., Van Laere, K., Tatsch, K., 2013. European multicentre database of healthy controls for [123I]FP-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 40, 213–227. doi:10.1007/s00259-012-2276-8
Whitford, T.J., Rennie, C.J., Grieve, S.M., Clark, C.R., Gordon, E., Williams, L.M., 2007. Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. Hum. Brain Mapp. 28, 228–237. doi:10.1002/hbm.20273
Willis, M.W., Ketter, T.A., Kimbrell, T.A., George, M.S., Herscovitch, P., Danielson, A.L., Benson, B.E., Post, R.M., 2002. Age, sex and laterality effects on cerebral glucose metabolism in healthy adults. Psychiatry Res. 114, 23–37.
Yoshizawa, H., Gazes, Y., Stern, Y., Miyata, Y., Uchiyama, S., 2014. Characterizing the normative profile of 18F-FDG PET brain imaging: sex difference, aging effect, and cognitive reserve. Psychiatry Res. 221, 78–85. doi:10.1016/j.pscychresns.2013.10.009

7 DISCUSSION

Cette étude montre que dans une large population exempte de pathologie cérébrale connue, l'âge et, à moindre mesure, le sexe sont associés à des changements de distribution d'indice de potentiel de liaison (IPL) de ^{18}F-FDOPA au sein des régions striatales et extrastriatales.

7.1.1 Effets liés à l'âge

Nos différentes analyses montrent une corrélation négative de l'âge sur les indices de potentiel de liaison (IPL) des noyaux caudés ($r = -0.183$ et -0.333 pour droit et gauche respectivement, $p<0.02$) et sur plusieurs autres sites extra-striataux (le cortex frontal, les gyrus post-centraux, le cortex insulaire gauche, le cingulum, les cortex limbiques, le cortex temporal supérieur droit, les thalamus et le tronc cérébral) ($p < 0,05$, FWE corrigé) et une corrélation positive sur les indices de potentiel de liaison des putamens ($r = 0.239$ et 0.204 pour droit et gauche respectivement, $p<0.01$), mais également sur des régions extra-striatales comme le cortex occipital et le cervelet ($p < 0,05$, FWE corrigé).

De ce fait, aucune différence significative n'a été documentée concernant l'indice de potentiel de liaison (IPL) sur le striatum dans sa globalité ($p= 0,54$).

Cette décroissance de l'IPL liée à l'âge est significative au sein des noyaux caudés à partir de la 5e décade. L'augmentation de l'IPL putaminal semble atteindre un plateau à partir de la 7e décade.

La modification de la distribution des IPL extra striataux s'accompagne de changements tels qu'une diminution globale des aires soumises à l'atrophie liée à l'âge (53) et à une augmentation des aires impliquées dans le contrôle des mouvements involontaires moins

susceptibles à l'atrophie liée à l'âge.

Au sein du striatum, l'atrophie est plus marquée sur les noyaux caudés que sur les putamens (54,55), les résultats que nous avons obtenus pourraient être expliqués par un effet compensateur de l'activité dopaminergique sur les putamens.

7.1.2 Effets liés au sexe

L'effet lié au sexe semble moins important que celui lié à l'âge (utilisation de seuils statistiques moins sévères).

Les femmes présentent un indice de potentiel de liaison (IPL) plus élevé que les hommes dans des aires diffuses corticales (frontal inférieur, temporal, occipital droit) et dans le cervelet ($p < 0.005$, $k > 125$), et un indice de potentiel de liaison (IPL) putaminal gauche plus faible ($p < 0.005$, $k > 125$). Ces résultats sont potentiellement dû à un débit sanguin cérébral plus élevé (56,57) et/ou à l'effet des œstrogènes sur le métabolisme cérébral (58).

Ces résultats liés aux effets de l'âge et du sexe ont une répercussion directe sur l'analyse semi-quantitative de la TEP à la ^{18}F-FDOPA. En pratique courante, lors de la recherche de MP, l'analyse semi-quantitative est utilisée pour évaluer la fixation des noyaux caudés et des putamens sur l'activité non spécifique occipitale (59). Or, le ratio caudé/putamen, utilisé pour différencier certains syndromes parkinsoniens entre eux (60), évolue avec l'âge. De plus, le putamen est la première structure atteinte dans les stades précoces de la maladie (61). Ainsi, s'il est diminué physiologiquement chez les femmes, il serait intéressant de prendre en compte ces éléments lors de notre interprétation.

7.2 Résultats complémentaires

7.2.1 Effets de la prémédication par Carbidopa

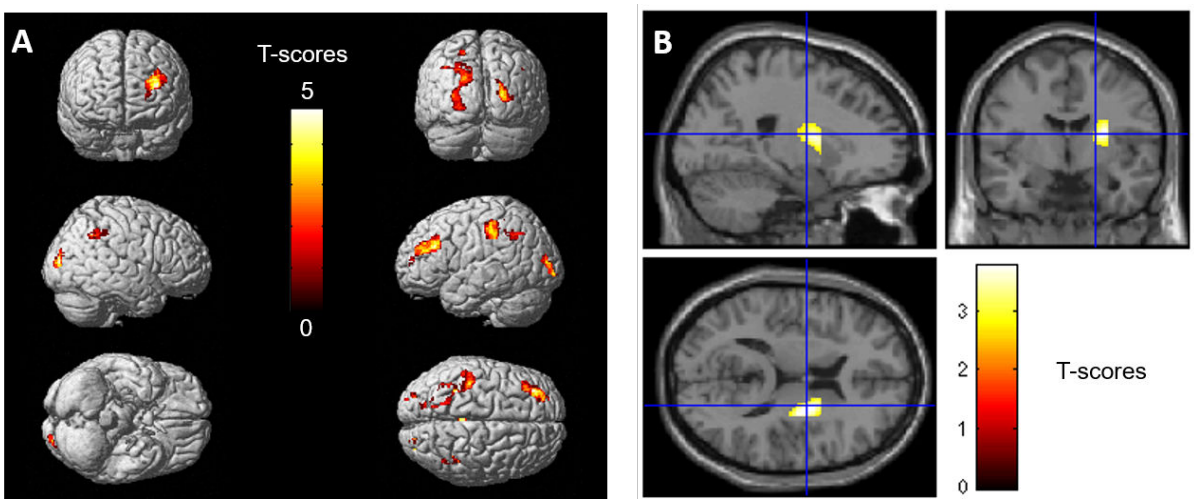
Notre étude incluait initialement 21 sujets ayant bénéficié d'une prémédication par Carbidopa. Il n'y avait pas de différence significative observée d'âge ou de sexe entre les deux groupes. (Table 1).

Table 1. Caractéristique des sujets

	Prémédication par Carbidopa (n=21)	**Absence de prémédication par Carbidopa (n=177)**
Sexe :		
Féminin	13 (62%)	106 (60%)
Masculin	8 (38%)	71 (40%)
Statut tabagique :		
Actif ou sevré	9 (42%)	87 (49%)
Negatif	12 (58%)	90 (51%)

Cependant, en raison de leur nombre relativement faible en comparaison des sujets sans prémédication, nous avons décidé secondairement de les exclure de l'analyse principale. Comparé aux sujets sans prémédication par Carbidopa, les sujets ayants bénéficié d'une prémédication par Carbidopa ont montré un indice de potentiel de liaison (IPL) supérieur au niveau du cortex frontal gauche, des cortex pariétaux et occipitaux ($p<0.005$, $k>124$), et inférieur au niveau du putamen droit ($p<0.005$, $k>124$) (Figure 7).

Figure 7. Localisation anatomique des différentes aires d'augmentation (A) et de diminution (B) de captation de ^{18}F-FDOPA selon la prémédication par Carbidopa, projeté sur un rendu d'image MIP 3D (A) et sections d'une IRM normale avec normalisation spatiale et lissée selon le template standard SPM 8 (B) ($p<0.005$, $k>124$).



Les sujets avec prémédication par Carbidopa ont montré un IPL significativement plus faible comparativement aux sujets sans prémédication (IPL=1.15 ± 0.14 vs. 1.27 ± 0.18 pour le putamen droit et IPL=1.26 ± 0.15 vs. 1.36 ± 0.20 pour le putamen gauche, $p<0.03$). Aucune différence significative ne fut observée pour les noyaux caudés.

La prémédication par Carbidopa peut être utilisée pour la TEP à la ^{18}F-FDOPA PET en pratique clinique (6). En effet, son administration avant l'examen permet une plus grande biodisponibilité du radiotraceur pour le cerveau. De plus, une étude avec dix sujets sains a montré que l'augmentation de l'activité observée dans les striatums étaient corrélée à l'augmentation de la courbe de ^{18}F-FDOPA dans le plasma (39). Au contraire, dans notre étude, un IPL cortical diffus plus élevé a été observé au détriment d'un IPL putaminal plus faible. Cette diminution est principalement due à l'augmentation de la captation diffuse du reste du cortex pouvant être plus élevé que l'augmentation des striatums. De ce fait, bien que l'utilité de la Carbidopa ait été montrée dans le cadre diagnostic de paragangliome ou de tumeur pancréatique (62,63), nous exprimons des réserves concernant son utilisation dans le cadre du diagnostic de la maladie de Parkinson, en particulier concernant la balance entre son coût et sa valeur potentielle additionnelle.

7.2.2 Effets selon le statut tabagique

Nous avons également considéré initialement le statut tabagique des patients, actif ou sevré vs inactif (Table 1). Il n'existait pas de différence significative entre les groupes.

En effet, une étude comparant l'activité présynaptique par TEP à la ^{18}F-FDOPA chez 9 sujets masculins tabagiques sévères (au moins 15 cigarettes par jour avec une moyenne de 19,8 cigarettes) et 10 sujets masculins non tabagiques, a montré une augmentation de l'activité dans les putamens (en moyenne 17,3% plus élevée) et dans les noyaux caudés (en moyenne 30,4% plus élevé) chez les patients tabagiques (64).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant l'indice de potentiel de liaison au niveau du striatum selon le statut tabagique ($p > 0,05$).

Nous émettons cependant des réserves sur ce résultat en raison l'évaluation limitée du statut tabagique obtenu lors de l'accord téléphonique oral de chaque patient. Ainsi, il s'agissait d'une question binaire "fumez-vous ou avez-vous fumé dans votre vie ?" ne prenant pas en compte l'âge de commencement, le nombre de paquet-année ni l'éventuelle date de sevrage.

7.2.3 Template adaptatif

Nous mettons à disposition en complément de cette thèse-article, notre template adaptatif, issu de la normalisation spatiale, du lissage puis de la moyenne de nos 177 sujets initialement inclus sur le template librement accessible sur internet (44).

A notre connaissance, il s'agit du template cérébral de ^{18}F-FDOPA regroupant le plus de sujets.

Ses principales limites sont qu'il ne s'agit pas de sujets "sains" à proprement parler, car, bien que dénué de pathologie neuro-oncologique ou neurodégénérative dopaminergique connue, ces sujets sont issus de l'acquisition d'images provenant de patient atteint de pathologie tumorale (neuro-endocrine) pour la plupart ; qu'il est issu d'acquisitions corps entier, et de ce fait, bien que très similaire en termes de coups à une acquisition cérébrale, il demeure différent de ce dernier (Figure 6).

8 CONCLUSION

Dans une large population de patient sans pathologie cérébrale connue et selon une méthode d'analyse voxel-à-voxel sur le cerveau dans sa totalité, cette étude montre que l'âge et, à moindre mesure, le sexe, sont associés à des changements dans la distribution physiologique de la ^{18}F-FDOPA au niveau des aires striatales et extra striatales de la manière suivante : augmentation significative sur les putamens de l'indice de potentiel de liaison (IPL) selon l'âge et diminution significative sur les noyaux caudé à partir de la 5e décade ; et, chez la femme, un IPL cortical diffus significativement plus élevé et putaminal gauche significativement plus bas.

A cette étude, nos données complémentaires indiquent également l'influence de la prémédication par Carbidopa révélant un IPL significativement plus bas sur les putamens, et ne montrent pas de modifications significatives de la distribution selon le statut tabagique.

Ces changements impactent directement l'analyse semi-quantitative utilisée en routine clinique et devraient être considérés lors de l'analyse des images TEP des patients.

9 BIBLIOGRAPHIE

1. Dorsey ER, Constantinescu R, Thompson JP, Biglan KM, Holloway RG, Kieburtz K, et al. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030. Neurology. 2007 Jan 30;68(5):384‑6.

2. Salat D, Noyce AJ, Schrag A, Tolosa E. Challenges of modifying disease progression in prediagnostic Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2016 May;15(6):637–48.

3. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet Lond Engl. 2015 Aug 29;386(9996):896–912.

4. Dickson DW. Parkinson's Disease and Parkinsonism: Neuropathology. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. 2012 Aug;2(8). Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3405828/

5. Hamani C, Lozano AM. Physiology and pathophysiology of Parkinson's disease. Ann N Y Acad Sci. 2003 Jun;991:15–21.

6. Darcourt J, Schiazza A, Sapin N, Dufour M, Ouvrier MJ, Benisvy D, et al. 18F-FDOPA PET for the diagnosis of parkinsonian syndromes. Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of. 2014 Dec;58(4):355–65.

7. Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: A neurobiological theory. Neurosci Biobehav Rev. 2010 Nov;35(2):129–50.

8. Malenka R, Nestler E, Hyman S. Chapter 6: Widely Projecting Systems: Monoamines, Acetylcholine, and Orexin. In: Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience (2nd ed). New York: McGraw-Hill Medical. New York: McGraw-Hill Medical; 2009.

9. Jellinger KA. Pathology of Parkinson's disease. Changes other than the nigrostriatal pathway. Mol Chem Neuropathol. 1991 Jun;14(3):153–97.

10. Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. Lancet Lond Engl. 2004 May 29;363(9423):1783–93.

11. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkmann J, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Primer. 2017 Mar 23;3:17013.

12. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. NeuroImage. 2001 Jul;14(1 Pt 1):21–36.

13. Politis M, Pagano G, Niccolini F. Imaging in Parkinson's Disease. Int Rev Neurobiol. 2017;132:233–74.

14. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007 Mar;78(3):254–9.

15. Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, Williams ED, O'Brien JT. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls. Brain J Neurol. 2004 Apr;127(Pt 4):791–800.

16. Melzer TR, Watts R, MacAskill MR, Pitcher TL, Livingston L, Keenan RJ, et al. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012 Feb 1;83(2):188–94.

17. Pagonabarraga J, Corcuera-Solano I, Vives-Gilabert Y, Llebaria G, García-Sánchez C, Pascual-Sedano B, et al. Pattern of Regional Cortical Thinning Associated with Cognitive Deterioration in Parkinson's Disease. PLOS ONE. 2013 Jan 24;8(1):e54980.

18. Tam CWC, Burton EJ, McKeith IG, Burn DJ, O'Brien JT. Temporal lobe atrophy on MRI in Parkinson disease with dementia A comparison with Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies. Neurology. 2005 Mar 8;64(5):861–5.

19. Weintraub D, Doshi J, Koka D, Davatzikos C, Siderowf AD, Duda JE, et al. Neurodegeneration Across Stages of Cognitive Decline in Parkinson Disease. Arch Neurol. 2011 Dec 12;68(12):1562–8.

20. Zarei M, Ibarretxe-Bilbao N, Compta Y, Hough M, Junque C, Bargallo N, et al. Cortical thinning is associated with disease stages and dementia in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013 Aug;84(8):875–81.

21. Apostolova LG, Beyer M, Green AE, Hwang KS, Morra JH, Chou Y-Y, et al. Hippocampal, caudate, and ventricular changes in Parkinson's disease with and without dementia. Mov Disord. 2010 Apr 30;25(6):687–95.

22. Camicioli R, Moore MM, Kinney A, Corbridge E, Glassberg K, Kaye JA. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy. Mov Disord. 2003 Jul 1;18(7):784–90.

23. Junqué C, Ramírez-Ruiz B, Tolosa E, Summerfield C, Martí M-J, Pastor P, et al. Amygdalar and hippocampal MRI volumetric reductions in Parkinson's disease with dementia. Mov Disord. 2005 May 1;20(5):540–4.

24. Stoessl AJ, Lehericy S, Strafella AP. Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia. Lancet Lond Engl. 2014 Aug 9;384(9942):532–44.

25. Politis M. Neuroimaging in Parkinson disease: from research setting to clinical practice. Nat Rev Neurol. 2014 Dec;10(12):708–22.

26. Janssen M. Dopamine Transporter (DaT) SPECT Imaging. 2012 Jan;6(1):1,2,3.

27. Ishikawa T, Dhawan V, Kazumata K, Chaly T, Mandel F, Neumeyer J, et al. Comparative nigrostriatal dopaminergic imaging with iodine-123-beta CIT-FP/SPECT and fluorine-18-FDOPA/PET. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 1996 Nov;37(11):1760–5.

28. Eshuis SA, Maguire RP, Leenders KL, Jonkman S, Jager PL. Comparison of FP-CIT SPECT with F-DOPA PET in patients with de novo and advanced Parkinson's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2006 Feb;33(2):200–9.

29. Eshuis SA, Jager PL, Maguire RP, Jonkman S, Dierckx RA, Leenders KL. Direct comparison of FP-CIT SPECT and F-DOPA PET in patients with Parkinson's disease and healthy controls. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2009 Mar;36(3):454–62.

30. July M, Santhanam P, Giovanella L, Treglia G. Role of positron emission tomography imaging in Multiple Endocrine Neoplasia syndromes. Clin Physiol Funct Imaging. 2016 Sep 27;

31. Jager PL, Chirakal R, Marriott CJ, Brouwers AH, Koopmans KP, Gulenchyn KY. 6-L-18F-fluorodihydroxyphenylalanine PET in neuroendocrine tumors: basic aspects and emerging clinical applications. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2008 Apr;49(4):573–86.

32. Salmon E. Pitfalls and Limitations of PET/CT in Brain Imaging [Internet]. [cited 2017 Jan 24]. Available from: http://linkinghub.elsevier.com.secure.sci-hub.cc/retrieve/pii/S0001-2998(15)00053-7

33. Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, Ghaemi M, Weisenbach S, Jacobs AH, et al. Nonlinear Progression of Parkinson Disease as Determined by Serial Positron Emission Tomographic Imaging of Striatal Fluorodopa F 18 Activity. Arch Neurol. 2005 Mar 1;62(3):378–82.

34. Hilker R, Thomas AV, Klein JC, Weisenbach S, Kalbe E, Burghaus L, et al. Dementia in Parkinson disease Functional imaging of cholinergic and dopaminergic pathways. Neurology. 2005 Dec 13;65(11):1716–22.

35. Nandhagopal R, Kuramoto L, Schulzer M, Mak E, Cragg J, Lee CS, et al. Longitudinal progression of sporadic Parkinson's disease: a multi-tracer positron emission tomography study. Brain. 2009 Nov 1;132(11):2970–9.

36. Talbot J-N, Kerrou K, Montravers F, Nataf V, Chevalme Y. FDOPA PET has clinical utility in brain tumour imaging: a proposal for a revision of the recent EANM guidelines. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007 Jul;34(7):1131-1132-1134.

37. Becherer A, Karanikas G, Szabó M, Zettinig G, Asenbaum S, Marosi C, et al. Brain tumour imaging with PET: a comparison between [18F]fluorodopa and [11C]methionine. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 Nov;30(11):1561–7.

38. Heiss WD, Wienhard K, Wagner R, Lanfermann H, Thiel A, Herholz K, et al. F-Dopa as an amino acid tracer to detect brain tumors. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 1996 Jul;37(7):1180–2.

39. Hoffman JM, Melega WP, Hawk TC, Grafton SC, Luxen A, Mahoney DK, et al. The Effects of Carbidopa Administration on 6-[18F]Fluoro-L-DOPA Kinetics in Positron Emission Tomography. J Nucl Med. 1992 Aug 1;33(8):1472–7.

40. Brown WD, Oakes TR, DeJesus OT, Taylor MD, Roberts AD, Nickles RJ, et al. Fluorine-18-Fluoro-L-DOPA Dosimetry with Carbidopa Pretreatment. J Nucl Med. 1998 Nov 1;39(11):1884–91.

41. Van Der Gucht A, Verger A, Guedj E, Malandain G, Hossu G, Yagdigul Y, et al. Age-related changes in FDG brain uptake are more accurately assessed when applying an adaptive template to the SPM method of voxel-based quantitative analysis. Ann Nucl Med. 2015 Dec;29(10):921–8.

42. Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G, et al. Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [18F]FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. NeuroImage. 1999 Jan;9(1):63–80.

43. Ishii K, Willoch F, Minoshima S, Drzezga A, Ficaro EP, Cross DJ, et al. Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2001 Apr;42(4):548–57.

44. García-Gómez FJ, García-Solís D, Luis-Simón FJ, Marín-Oyaga VA, Carrillo F, Mir P, et al. [Elaboration of the SPM template for the standardization of SPECT images with 123I-Ioflupane]. Rev Espanola Med Nucl E Imagen Mol. 2013 Dec;32(6):350–6.

45. Gispert JD, Pascau J, Reig S, Martínez-Lázaro R, Molina V, García-Barreno P, et al. Influence of the normalization template on the outcome of statistical parametric mapping of PET scans. NeuroImage. 2003 Jul;19(3):601–12.

46. Kas A, Payoux P, Habert M-O, Malek Z, Cointepas Y, El Fakhri G, et al. Validation of a standardized normalization template for statistical parametric mapping analysis of 123I-FP-CIT images. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2007 Sep;48(9):1459–67.

47. Eusebio A, Azulay J-P, Ceccaldi M, Girard N, Mundler O, Guedj E. Voxel-based analysis of whole-brain effects of age and gender on dopamine transporter SPECT imaging in healthy subjects. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 Nov;39(11):1778–83.

48. Cordes M, Snow BJ, Cooper S, Schulzer M, Pate BD, Ruth TJ, et al. Age-dependent decline of nigrostriatal dopaminergic function: a positron emission tomographic study of grandparents and their grandchildren. Ann Neurol. 1994 Oct;36(4):667–70.

49. Eidelberg D, Takikawa S, Dhawan V, Chaly T, Robeson W, Dahl R, et al. Striatal 18F-dopa uptake: absence of an aging effect. J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab. 1993 Sep;13(5):881–8.

50. Sawle GV, Colebatch JG, Shah A, Brooks DJ, Marsden CD, Frackowiak RS. Striatal function in normal aging: implications for Parkinson's disease. Ann Neurol. 1990 Dec;28(6):799–804.

51. Martin WR, Palmer MR, Patlak CS, Calne DB. Nigrostriatal function in humans studied with positron emission tomography. Ann Neurol. 1989 Oct;26(4):535–42.

52. Laakso A, Vilkman H, Bergman J, Haaparanta M, Solin O, Syvälahti E, et al. Sex differences in striatal presynaptic dopamine synthesis capacity in healthy subjects. Biol Psychiatry. 2002 Oct 1;52(7):759–63.

53. Houk JC, Wise SP. Distributed modular architectures linking basal ganglia, cerebellum, and cerebral cortex: their role in planning and controlling action. Cereb Cortex N Y N 1991. 1995 Apr;5(2):95–110.

54. Bauer E, Toepper M, Gebhardt H, Gallhofer B, Sammer G. The significance of caudate volume for age-related associative memory decline. Brain Res. 2015 Oct 5;1622:137–48.

55. Madsen SK, Ho AJ, Hua X, Saharan PS, Toga AW, Jack CR, et al. 3D maps localize caudate nucleus atrophy in 400 Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy elderly subjects. Neurobiol Aging. 2010 Aug;31(8):1312–25.

56. Yoshizawa H, Gazes Y, Stern Y, Miyata Y, Uchiyama S. Characterizing the normative profile of 18F-FDG PET brain imaging: sex difference, aging effect, and cognitive reserve. Psychiatry Res. 2014 Jan 30;221(1):78–85.

57. Ragland JD, Coleman AR, Gur RC, Glahn DC, Gur RE. Sex differences in brain-behavior relationships between verbal episodic memory and resting regional cerebral blood flow. Neuropsychologia. 2000;38(4):451–61.

58. Willis MW, Ketter TA, Kimbrell TA, George MS, Herscovitch P, Danielson AL, et al. Age, sex and laterality effects on cerebral glucose metabolism in healthy adults. Psychiatry Res. 2002 Feb 15;114(1):23–37.

59. Dhawan V, Ma Y, Pillai V, Spetsieris P, Chaly T, Belakhlef A, et al. Comparative analysis of striatal FDOPA uptake in Parkinson's disease: ratio method versus graphical approach. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2002 Oct;43(10):1324–30.

60. Jaimini A, Tripathi M, D'Souza MM, Panwar P, Sharma R, Mehta S, et al. Utility of intrastriatal ratios of FDOPA to differentiate idiopathic Parkinson's disease from atypical parkinsonian disorders. Nucl Med Commun. 2013 May;34(5):426–31.

61. Jokinen P, Helenius H, Rauhala E, Brück A, Eskola O, Rinne JO. Simple ratio analysis of 18F-fluorodopa uptake in striatal subregions separates patients with early Parkinson disease from healthy controls. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. 2009 Jun;50(6):893–9.

62. Helali M, Addeo P, Heimburger C, Detour J, Goichot B, Bachellier P, et al. Carbidopa-assisted (18)F-fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT for the localization and staging of non-functioning neuroendocrine pancreatic tumors. Ann Nucl Med. 2016 Nov;30(9):659–68.

63. Timmers HJLM, Hadi M, Carrasquillo JA, Chen CC, Martiniova L, Whatley M, et al. The Effects of Carbidopa on Uptake of 6-18F-Fluoro-l-DOPA in PET of Pheochromocytoma and Extraadrenal Abdominal Paraganglioma. J Nucl Med. 2007 Oct 1;48(10):1599–606.

64. Salokangas RK, Vilkman H, Ilonen T, Taiminen T, Bergman J, Haaparanta M, et al. High levels of dopamine activity in the basal ganglia of cigarette smokers. Am J Psychiatry. 2000 Apr;157(4):632–4.

10 VALORISATION DE LA RECHERCHE

Cet article est soumis à publication (NeuroImage Clinical) et est accepté en présentation orale au congrès de l'European Association of Nuclear Medicine à Viennes en octobre 2017.

11 ABREVIATIONS :

AADC : Acide aromatique décarboxylase

BPI : Binding potential index i.e. IPL

Indice de potentiel de liaison

BR : Binding ratio i.e. RL

Ratio de liaison

DaT : Dopamine Transporter

Transporteur de la dopamine

DaTscan™ : Marque déposée de la société General Electric Healthcare du ^{123}I-ioflupane tomoscintigraphie par émission monophotonique

DaT TEMP : ^{123}I-ioflupane tomoscintigraphie par émission monophotonique

^{18}F-FDOPA : [^{18}F] Fluoro-3,4-dihydroxyphenyl-l-alanine

FWE : Family wise error rate

la probabilité de faire au moins un faux positif (ou erreur de type I) lors d'un test multiple

FWHM : Full width at half maximum

Largeur à mi-hauteur

GABA : Acide γ -aminobutyrique.

IPL : Indice de potentiel de liaison (i.e. BPI)

IRM : Imagerie par résonnance magnétique

MP : Maladie de Parkinson

MPI : Maladie de Parkinson idiopathique

RL : Ratio de liaison i.e. BR

ROI : Region of interest

	Région d'intérêt
SPECT :	Single photon emission computed tomography
SPM :	Statistical parametric mapping
	Cartographie statistique paramétrique
TEMP :	Tomoscintigraphie par émission monophotonique
TEP :	Tomographie par émission de positon

12 PERMIS D'IMPRIMER

VU

NANCY, le **06 septembre 2017**
Le Président de Thèse

Professeur Gilles KARCHER

NANCY, le **14 septembre 2017**
Pour le Doyen de la Faculté de Médecine
Le Vice-Doyen,

Professeur Marc DEBOUVERIE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ 10 018

NANCY, le **21 septembre 2017**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Pierre MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : La tomographie par émission de positon (TEP) à la ^{18}F-FDOPA est actuellement utilisée pour évaluer le système dopaminergique cérébral, au sein des régions striatales mais également extra-striatales. Cette étude vise à déterminer comment l'indice de potentiel de liaison en TEP à la ^{18}F-FDOPA évolue quand il est analysé sur l'ensemble des régions cérébrales lors d'une analyse voxel-à-voxel en fonction de paramètres potentiellement interférents tel que l'âge et le sexe.

Méthode : Au total 177 sujets (106 femmes, de 21 à 85 ans d'âge) ayant bénéficié d'une TEP à la ^{18}F-FDOPA corps entier, sans aucune maladie neurologique connue, ont été inclus rétrospectivement. Une analyse quantitative cerveau entier des images TEP a été faite avec le logiciel SPM avec des images paramétriques d'indice de potentiel de liaison et avec des seuils statistiques corrigés des comparaisons multiples ($p<0,05$) ou du volume du cluster ($p<0,005$).

Résultats : L'indice de potentiel de liaison striatal voxel-à-voxel était influencé par le sexe de manière indépendante avec une activité putaminale gauche plus faible chez les femmes, et surtout, était influencé de manière indépendante par l'âge : négativement pour les noyaux caudés et positivement pour les putamens, résultant en une absence de différence significative sur la captation striatale totale. L'indice de potentiel de liaison extra-striatal voxel-à-voxel était également influencé de manière indépendante par le sexe féminin (positivement dans des aires corticales diffuses), et par l'âge avec différentes aires montrant des corrélations négatives (cortex frontal et tronc cérébral) et positives (cortex occipital et cervelet).

Conclusion : Sur l'analyse voxel-à-voxel des images de TEP à la^{18}F-FDOPA, les indices de potentiel de liaison de la ^{18}F-FDOPA montre des variations inter-individuelles significatives selon l'âge et le sexe, au sein des aires striatales mais également extra striatales. Ces variations devraient être prises en compte lors de l'analyse des images TEP des patients.

TITRE EN ANGLAIS

PHYSIOLOGICAL WHOLE-BRAIN DISTRIBUTION OF ^{18}F-FDOPA BINDING POTENTIAL INDEX IN RELATION WITH AGE AND GENDER

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2017

MOTS CLES : TEP ^{18}F-FDOPA ; analyse quantitative ; âge ; sexe ; template

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex