



HAL
open science

Valeur pronostique d'une TEP-FDG cérébrale normale : étude en vie réelle et associations avec les données du système d'information hospitalier et de la banque nationale Alzheimer. Etude NOBET

Sébastien Heyer

► To cite this version:

Sébastien Heyer. Valeur pronostique d'une TEP-FDG cérébrale normale : étude en vie réelle et associations avec les données du système d'information hospitalier et de la banque nationale Alzheimer. Etude NOBET. Médecine humaine et pathologie. 2023. hal-04517045

HAL Id: hal-04517045

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-04517045v1>

Submitted on 22 Mar 2024

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**

**BIBLIOTHÈQUES
UNIVERSITAIRES**

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 bibliothèque : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr
(Cette adresse ne permet pas de contacter les auteurs)

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

FACULTÉ DE MÉDECINE NANCY

2023

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Discipline : MÉDECINE NUCLÉAIRE

Par

HEYER Sébastien

Le 26 juin 2023

**Valeur pronostique d'une TEP-FDG cérébrale normale : étude en
vie réelle et associations avec les données du système
d'information hospitalier et de la banque nationale Alzheimer
Etude NOBET**

Membres du Jury

Monsieur le Professeur Pierre-Yves MARIE

Président du Jury

Monsieur le Professeur Antoine VERGER

Juge et directeur de thèse

Madame le Docteur Catherine MALAPLATE

Juge

Madame le Docteur Thérèse JONVEAUX

Juge

Monsieur le Docteur Matthieu DOYEN

Juge

Présidente de l'Université de Lorraine :
Madame Hélène BOULANGER

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Louise TYVAERT

Assesseurs :

- *Premier cycle* : Pr Thomas SCHWITZER et Dr Nicolas GAMBIER
- *Deuxième cycle* : Pr Antoine KIMMOUN
- *Troisième cycle hors MG* : Pr Marie-Reine LOSSER
- *Troisième cycle MG* : Pr Paolo DI PATRIZIO
- *Finances* : Prs Eliane ALBUISSON et Louise TYVAERT
- *Vie hospitalo-universitaire* : Pr Stéphane ZUILY
- *Relations avec la Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER
- *Relations Internationales* : Pr Jacques HUBERT
- *Valorisation* : Pr Pascal ESCHWEGE
- *Interface avec les métiers de la santé* : Pr Céline HUSELSTEIN
- *Docimologie* : Pr Jacques JONAS
- *ECOS* : Pr Patrice GALLET, Dr Eva FEIGERLOVA
- *Service sanitaire* : Pr Nelly AGRINIER
- *Lecture critique d'articles* : Drs Jonathan EPSTEIN et Aurélie BANNAY
- *Interface HVL & Réseau Nasce* : Prs Nicla SETTEMBRE, Fabienne ROUYER-LIGIER et Pablo MAUREIRA
- *Etudiant* : Mehdi BELKHITER

Chargé de mission

- *PASS Médecine* : Dr Nicolas GAMBIER

Présidente du Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Abderrahim OUSSALAH

=====

DOYENS HONORAIRES

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 BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Gilles DAUTEL - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Dominique HESTIN - Bruno HOEN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Bruno LEHEUP - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - François PLENAT - Jacques POUREL Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Serge BRACARD - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE –
Gilbert FAURE - Bruno HOEN - Jean-Pierre KAHN - Gilles KARCHER - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU -
Bruno LEHEUP - Thierry MAY - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Michel SCHMITT –
Jean-Luc SCHMUTZ - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : *Anatomie*

Professeur Marc BRAUN - Professeure Manuela PEREZ

2° sous-section : *Histologie, embryologie et cytogénétique*

Professeur Christo CHRISTOV

3° sous-section : *Anatomie et cytologie pathologiques*

Professeur Guillaume GAUCHOTTE – Professeur Hervé SARTELET

43e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : *Biophysique et médecine nucléaire*

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2° sous-section : *Radiologie et imagerie médicale*

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeure Valérie CROISÉ –

Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY –

Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

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

1^{re} sous-section : *Biochimie et biologie moléculaire*

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR –

Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : *Physiologie*

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL –

Professeur Jacques JONAS

3° sous-section : *Biologie cellulaire*

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4° sous-section : *Nutrition*

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : *Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2° sous-section : *Parasitologie et Mycologie*

Professeure Marie MACHOUART

3° sous-section : *Maladies infectieuses ; maladies tropicales*

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : *Épidémiologie, économie de la santé et prévention*

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Cédric BAUMANN

4° sous-section : *Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : *Hématologie ; transfusion*

Professeur Pierre FEUGIER – Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Julien BROSEUS

2° sous-section : *Cancérologie ; radiothérapie*

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT

3° sous-section : *Immunologie*

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4° sous-section : *Génétique*

Professeur Philippe JONVEAUX

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

1^{re} sous-section : Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Philippe GUERCI

2° sous-section : Médecine intensive-réanimation

Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY - Professeur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4° sous-section : Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie

Professeur Nicolas GIRERD

5° sous-section : Médecine d'urgence

Professeur Tahar CHOUIHED

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

1^{re} sous-section : Neurologie

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2° sous-section : Neurochirurgie

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3° sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN - Professeur Thomas SCHWITZER -

Professeure Fabienne ROUYER-LIGIER

4° sous-section : Pédiopsychiatrie ; addictologie

Professeur Bernard KABUTH

5° sous-section : Médecine physique et de réadaptation

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{re} sous-section : Rhumatologie

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2° sous-section : Chirurgie orthopédique et traumatologique

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3° sous-section : Dermato-vénéréologie

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4° sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Professeur François DAP - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : Pneumologie ; addictologie

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2° sous-section : Cardiologie

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET – Professeur Olivier HUTTIN

Professeur Batic POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3° sous-section : Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4° sous-section : Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY –

Professeure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2° sous-section : Chirurgie viscérale et digestive

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3° sous-section : Néphrologie

Professeur Luc FRIMAT

4° sous-section : Urologie

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} 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

3° sous-section : Médecine générale

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

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

1^{re} sous-section : Pédiatrie

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : Chirurgie infantile

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : Oto-rhino-laryngologie

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU - Professeur Patrice GALLET

2° sous-section : Ophtalmologie

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Jean-Baptiste CONART

3° sous-section : Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : Médecine générale

Professeure associée Sophie SIEGRIST - Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : Anatomie

Docteur Bruno GRIGNON

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

1^{re} sous-section : Biochimie et biologie moléculaire

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : Physiologie

Docteure Iulia-Cristina IOAN

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : Parasitologie et mycologie

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN – Docteur Abdou OMOROU

2° sous-section Médecine et Santé au Travail

Docteure Isabelle THAON

4° sous-section : Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

Docteure Aurélie BANNAY (stagiaire)

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : Hématologie ; transfusion

Docteure Maud D'AVENI

2° sous-section : Cancérologie ; radiothérapie

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : Immunologie

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : Génétique

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD

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

3° sous-section : Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteur Julien SCALA-BERTOLA -

Docteure Élise PAPE (stagiaire)

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

2° sous-section : Neurochirurgie

Docteur Fabien RECH

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

4° sous-section : Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

Docteur Fabrice VANHUYSE

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : Pédiatrie

Docteure Cécile POCHON – Docteur Amandine DIVARET-CHAUVEAU

3° sous-section : Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Docteur Charline BERTHOLD

4° sous-section : Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale

Docteure Eva FEIGERLOVA

5° sous-section : Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5° Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

63° Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET – Madame Rümeyza BASCETIN - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ –

Monsieur Christophe NEMOS – Monsieur Simon TOUPANCE

69° Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

90° Section : MAÏEUTIQUE

Madame Gaëlle AMBROISE (stagiaire)

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (Médecine générale)

Docteur Antoine CANTON - Docteur Jean-Charles VAUTHIER

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

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 Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

*Research Institute for Mathematical Sciences
de Kyoto (JAPON)*

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

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)

SERMENT

« **A**u 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

TABLE DES FIGURES	11
LISTE DES ABRÉVIATIONS	12
PARTIE I : INTRODUCTION	13
1. Introduction	14
2. Pathologies neurodégénératives	14
2.1. Généralités	14
2.2. Exemple de la maladie d'Alzheimer	15
3. Tomoscintigraphie par émission de positons cérébrale au ¹⁸ F-Fluorodésoxyglucose	15
3.1. TEP cérébrale au ¹⁸ F-FDG	15
3.2. Analyse visuelle	20
3.3. Analyses semi-quantitatives voxel à voxel	20
4. Classification A/T/N	23
5. Bases de données	35
5.1. Système d'information hospitalier	25
5.2. Banque Nationale Alzheimer	25
5.3. Système National des Données de Santé	26
6. Contexte et objectif de l'étude	37
PARTIE II : ARTICLE	39
ABSTRACT	30
1. INTRODUCTION	31
2. METHODS	32
2.1. Participants and databases	32
2.2. PET acquisition and reconstruction	33
2.3. PET image analysis	33

2.4. CSF biomarkers analysis.....	34
2.5. Statistical analysis	34
3. RESULTS	34
3.1. Population	34
3.2. Combined brain ¹⁸ F-FDG PET analysis	45
3.3. PET scans compared to NAB database	45
3.4. PET and biomarkers associations	36
4. DISCUSSION	36
REFERENCES	50
PARTIE III : DISCUSSION	57
1. Analyses des résultats	47
1.1. TEP cérébrale au ¹⁸ F-FDG et ponction lombaire.....	47
1.2. TEP cérébrale au ¹⁸ F-FDG et données cliniques	48
2. Comparaison avec l'état de l'art.....	59
3. Place de la TEP cérébrale au ¹⁸ F-FDG dans la stratégie diagnostique	51
4. Limites	53
5. Perspectives.....	54
6. Conclusion	54
BIBLIOGRAPHIE	57
ANNEXE	62

TABLE DES FIGURES

Figure 1. TEP cérébrale au ¹⁸ F-FDG normale d'une femme de 72 ans (coupes axiales, frontales et sagittales). Echelle de couleurs « French ». CHRU de Nancy, hôpital Brabois, Service de Médecine Nucléaire.	16
Figure 2. Proposition d'algorithme pour les diagnostics précoces et différentiels des démences Chételat G et al., 2020.	17
Figure 3. Organigramme des différentes maladies neurodégénératives et des conditions qui déterminent la technique d'imagerie moléculaire à utiliser. Koric L et al., 2016. Abréviations : ¹⁸ F-FDG PET: fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography; SPECT: single-photon emission computed tomography; DaTscan: ioflupane iodine-123 injection; MIBG: metaiodobenzylguanidine; AD: Alzheimer's disease; FTLD: frontotemporal lobar degeneration; LBD: Lewy body dementia; CBD: corticobasal degeneration; SNP: (progressive) supranuclear palsy; CSF: cerebrospinal fluid; BM: biomarkers.	18
Figure 4. TEP cérébrale au ¹⁸ F-FDG d'une femme de 79 ans (bachelière) avec pattern de maladie d'Alzheimer (coupes axiales, frontales et sagittales). Echelle de couleurs « French ». CHRU de Nancy, hôpital Brabois, Service de Médecine Nucléaire.	20
Figure 5. Différentes étapes de pré-traitement et de cartographie statistique paramétrique réalisées par le logiciel SPM. Source : www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/	22
Figure 6. Exemple d'une analyse semi-quantitative patient versus groupe (avec résultats projetés sur un volume 3D en bas à droite) chez une femme de 72 ans, bachelière, présentant une suspicion de maladie d'Alzheimer. CHRU Nancy, Hôpital Brabois, service de médecine nucléaire.	23
Figure 7. Profils et catégories de biomarqueurs (Jack et al., 2018). Abréviations : AD, Alzheimer's disease.	24
Figure 8. Exemple de méthode automatisée : calcul du DPI (Torosyan N et al., 2017).	50
Figure 9. Exemples de TEP amyloïde. CHRU de Nancy, Hôpital Brabois, Service de médecine nucléaire.	52
Figure 10. Exemples de TEP à la protéine Tau. CHRU de Nancy, Hôpital Brabois, Service de médecine nucléaire.	52

LISTE DES ABRÉVIATIONS

^{11}C : Carbone 11

^{18}F : Fluor 18

ADNI : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

ALD : Affection Longue Durée

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMS : Atrophie Multi-Systematisée

BNA : Banque Nationale Alzheimer

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CMRR : Centre Mémoire de Ressource et de Recherche

CNAM : Caisse Nationale d'Assurance Maladie

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

DCB : Démence Cortico-Basale

DCL : Démence à Corps de Lewy

DLFT : Démence Lobaire Fronto-Temporale

EANM : European Association of Nuclear Medicine

FDG : FluoroDésoxyGlucose

FWE : Family-Wise Error

FWHM : Full Width at Half Maximum

GLUT : GLUcose Transporter

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

keV : kiloélectronVolt

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

MA : Maladie d'Alzheimer

MBq : Méga Becquerel

MCI : Mild Cognitive Impairment

MIBG : Méta-IodoBenzylGuanidine

MNI : Montreal Neurological Institute

OSEM : Ordered Subsets Expectation Maximization

PiB : Pittsburgh Compound-B

PSF : Point Spread Function

PSP : Paralyse Supranucléaire Progressive

SCI : Subjective Cognitive Impairment

SNDS : Système National des Données de Santé

SPM : Statistical Parametric Mapping

VPN : Valeur Prédicative Négative

PARTIE I : INTRODUCTION

1. Introduction

Les pathologies neurodégénératives sont devenues un problème majeur de santé publique dont l'incidence continue d'augmenter. Le vieillissement de la population, la meilleure prise en charge des autres pathologies (par prévention ou dépistage) et l'accroissement du nombre de diagnostics de pathologies neurodégénératives (grâce à des méthodes de plus en plus précises ou permettant un diagnostic plus précoce), expliquent principalement cette augmentation d'incidence (1–3). Le nombre de personnes atteintes de démence à travers le monde devrait atteindre 115 millions d'ici 2050 (4).

Les maladies neurodégénératives génèrent des coûts importants, estimés à 818 millions de dollars en 2015, pour le diagnostic, mais surtout pour la prise en charge des patients, du fait de la perte d'autonomie (4). Dans ce contexte, il est important de pouvoir diagnostiquer ces pathologies le plus précocement possible mais également avec précision, afin de ne pas manquer un diagnostic ou à l'inverse, diagnostiquer à tort.

2. Pathologies neurodégénératives

2.1. Généralités

Les causes neurodégénératives, en particulier la maladie d'Alzheimer (MA), prédominent au sein des étiologies de démences. Parmi les diagnostics étiologiques les plus fréquents de démences, on retrouve environ 60% de MA, 15% de démence à corps de Lewy (DCL), 12 % de démence lobaire fronto-temporal (DLFT) et 8 % de démence vasculaire pure (5).

Les maladies neurodégénératives peuvent être classées selon leurs protéinopathies, c'est-à-dire selon le type de protéine en cause dans le développement de la maladie. Parmi les plus fréquentes, les tauopathies regroupant la MA, les DLFT, la dégénérescence cortico-basale (DCB) et la paralysie supra-nucléaire progressive (PSP), résultent de l'agrégation intra-neuronale de protéines Tau anormalement phosphorylées (Tau-p) sous la forme d'amas de filaments (3). Les alphasynucléopathies découlent de l'accumulation anormale d'agrégats d'alpha-synucléine dans le cerveau et regroupent la DCL, l'atrophie multi-systématisée (AMS) et la maladie de Parkinson (pouvant également être responsable d'une démence en fin d'évolution de la maladie) (6).

2.2. Exemple de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des pathologies neurodégénératives et représente environ 60 % des démences neurodégénératives, soit une prévalence estimée en 2010 à 36 millions de personnes à travers le monde (4). Elle touche principalement les patients de plus de 65 ans et la prévalence est croissante avec l'âge (4).

L'histoire de la maladie débute par une phase pré-clinique asymptomatique, puis se poursuit par une phase pré-démentielle (MA prodromale) avec atteinte initiale et progressive de la mémoire épisodique et présence d'oublis à mesure (7). L'évolution se poursuit par l'apparition de troubles mémoriels, langagiers, praxiques, des fonctions exécutives et du comportement associés à une perte d'autonomie définissant le stade démentiel.

Le diagnostic de MA est évoqué face à une perte de la mémoire épisodique, progressive depuis plus de 6 mois, isolée ou associée à d'autres troubles cognitifs objectivés par des tests lors d'un bilan neuropsychologique, avec au moins l'un des signes suivants (8) :

- Un dosage anormal des marqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR) (Protéine A bêta amyloïde basse, protéines Tau et phospho-Tau augmentées),
- Un pattern d'hypométabolisme en tomoscintigraphie par émission de positons (TEP) cérébrale au ^{18}F -FDG (2-désoxy-2-fluoro-D-glucose) compatible,
- Des anomalies TEP au ^{11}C -PiB (Pittsburgh Compound-B) ou ^{18}F -FDDNP (2-(1-{6-[(2-[fluorine-18] fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl}-ethylidene)malononitrile), qui correspondent à des radiopharmaceutiques permettant de détecter respectivement les plaques amyloïdes ou la protéine Tau,
- Une atrophie des structures hippocampiques à l'imagerie par résonance magnétique (IRM),
- Un test génétique mettant en évidence, un patient porteur de l'allèle 4 du gène APOE (APOE4).

3. Tomoscintigraphie par émission de positons cérébrale au ^{18}F -Fluorodésoxyglucose

3.1. TEP cérébrale au ^{18}F -FDG

3.1.1. Indications

La TEP cérébrale au ^{18}F -FDG, permet le diagnostic précoce des maladies neurodégénératives par l'étude du métabolisme glucidique, reflet de la fonction neuronale. On observe une diminution du métabolisme en cas : de perte ou de dysfonction synaptique ; de diminution de la densité ou des terminaisons des cellules gliales péri-synaptiques ; de dysfonction mitochondriale ou métabolique

(9). Un exemple de TEP cérébrale au ^{18}F -FDG normale est disponible en Figure 1. La TEP cérébrale au ^{18}F -FDG repose sur le couplage entre l'activité neuronale, le débit sanguin local et les besoins métaboliques. Le métabolisme glycolytique cérébral est donc un biomarqueur topographique et permet de localiser de manière sensible les différents territoires corticaux affectés par la dégénérescence neuronale (10). La TEP cérébrale au ^{18}F -FDG aide notamment aux diagnostics différentiels des maladies affectant les fonctions cognitives (encéphalite, pathologie psychiatrique ou vasculaire).

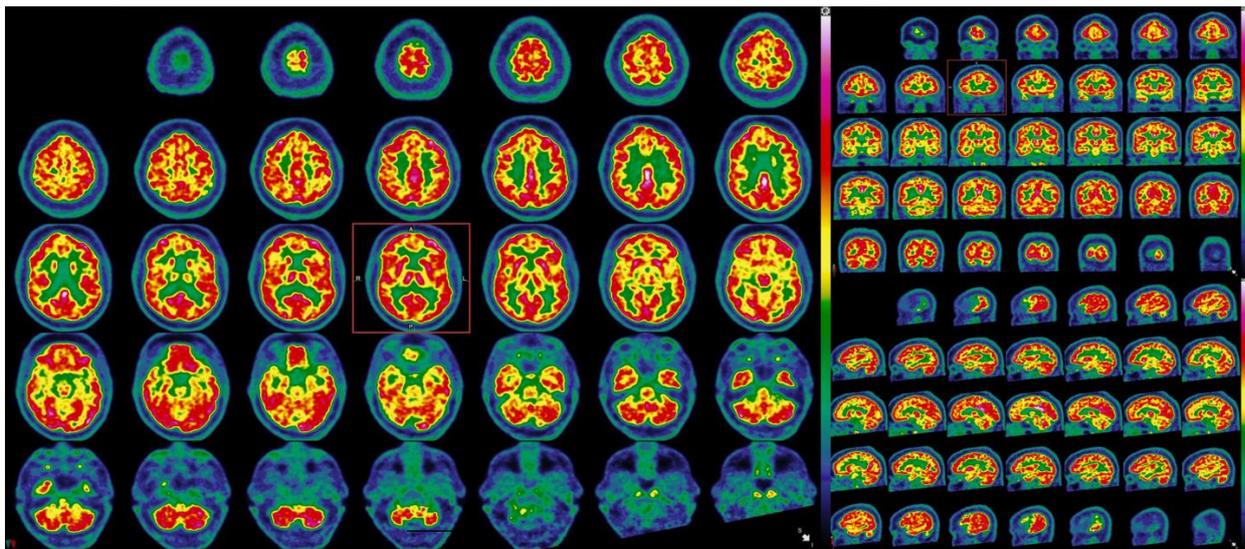


Figure 1. TEP cérébrale au ^{18}F -FDG normale d'une femme de 72 ans (coupes axiales, frontales et sagittales). Echelle de couleurs « French ». CHRU de Nancy, hôpital Brabois, Service de Médecine Nucléaire.

Dans le cadre des pathologies neurodégénératives, la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG est un biomarqueur intéressant. Selon des recommandations récentes d'experts internationaux, elle possède plusieurs indications dans le cadre des pathologies neurodégénératives :

- suspicion de MA de présentation clinique ambiguë ou atypique, en cas de résultats atypiques de l'imagerie morphologique (IRM) ou lorsque le statut amyloïde est négatif ou ambigu.
- suspicion de pathologie neurodégénérative autre que la MA chez un patient sans syndrome parkinsonien.
- démence avec tremblement si un examen au DaT ou au méta-iodobenzylguanidine (MIBG) est équivoque ou si une imagerie morphologique n'est pas compatible avec un diagnostic spécifique (11,12).

Algorithme de stratégie diagnostique selon Chételat G et al. illustré dans la figure 2.

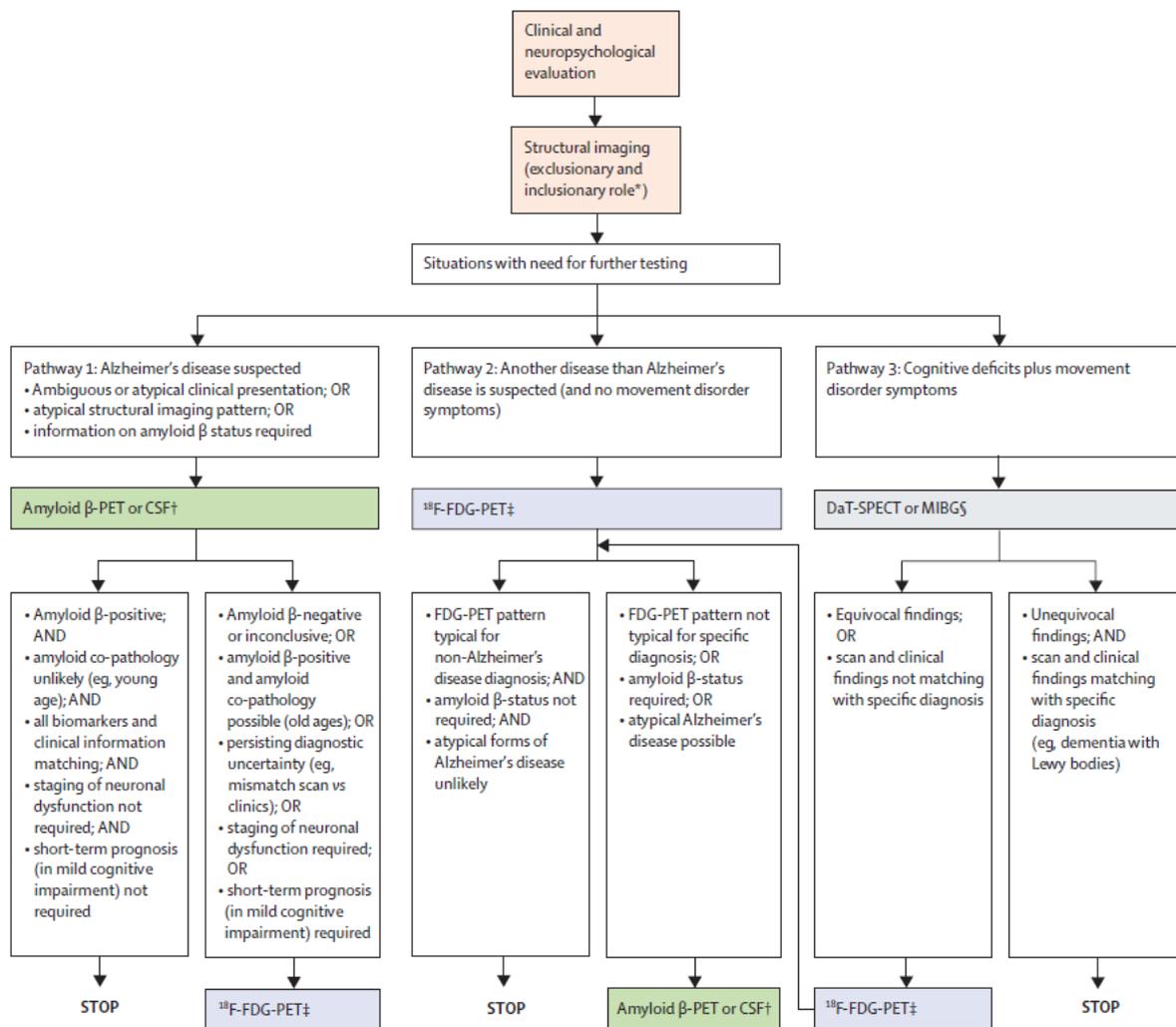


Figure 2. Proposition d'algorithme pour les diagnostics précoces et différentiels des démences Chételat G et al., 2020.

Ces indications rejoignent celles du groupe de neurologie de la Société Française de Médecine Nucléaire et des Fédérations des Centres de Mémoire, de Ressources et de Recherche qui ont collaboré afin d'établir des recommandations. Ainsi, la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG est indiquée : chez les patients atteints de démence atypique, une fois l'évaluation clinique, neuropsychologique, biologique et IRM terminée, notamment s'il existe un doute entre une maladie neurodégénérative et une encéphalite ; pour les patients suspect de DLFT ; pour les patients atteints de MA à début précoce, en particulier avec des présentations non amnésiques ; pour les patients atteints d'une probable maladie neurodégénérative ; pour les patients présentant une incertitude diagnostique entre un trouble psychiatrique et une démence neurodégénérative ; pour les patients MCI (mild cognitive impairment) présentant un déficit cognitif persistant non expliqué par d'autres conditions cliniques, notamment mixtes (vasculaires, post-traumatiques, post-encéphalitiques et/ou psychiatriques). L'utilisation de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG n'est cependant pas justifiée pour confirmer une MA de forme clinique typique (13).

Organigramme de stratégie diagnostique selon Koric L et al. illustré dans la figure 3.

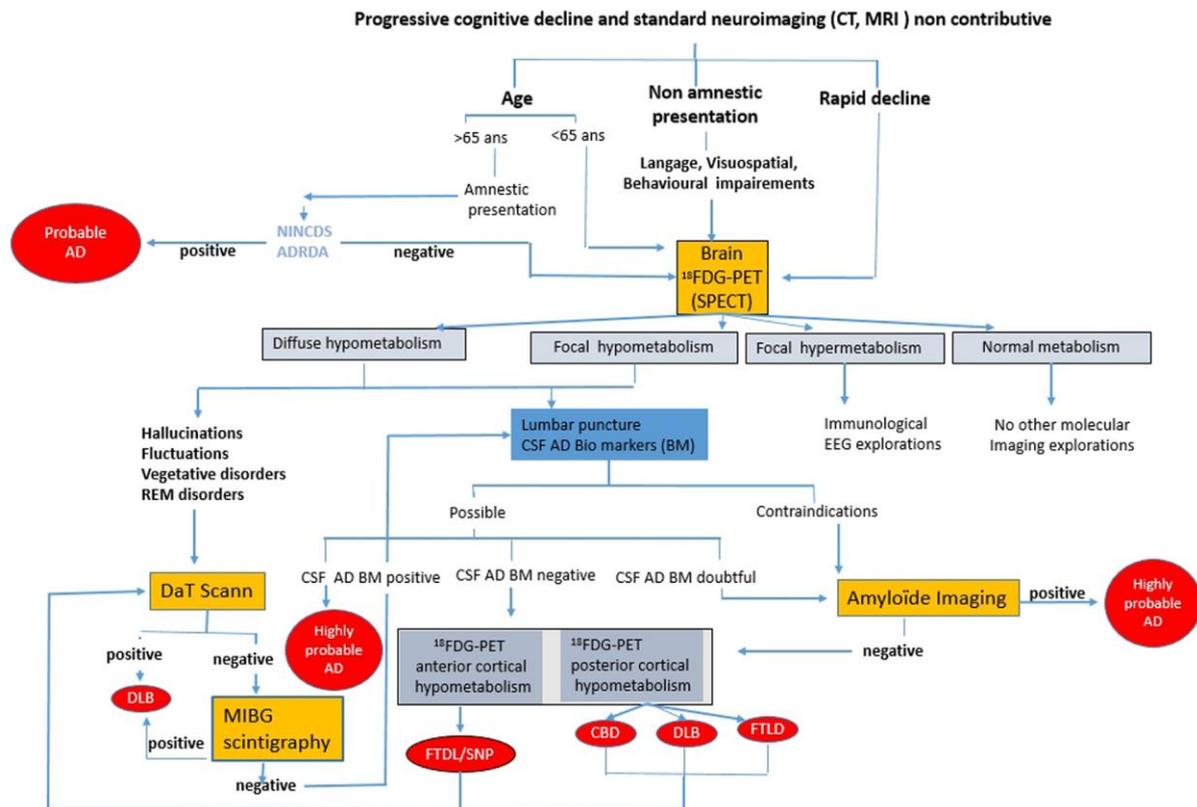


Figure 3. Organigramme des différentes maladies neurodégénératives et des conditions qui déterminent la technique d'imagerie moléculaire à utiliser. Koric L et al., 2016. Abréviations : ^{18}F -FDG PET: fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography; SPECT: single-photon emission computed tomography; DaTscan: ioflupane iodine-123 injection; MIBG: metaiodobenzylguanidine; AD: Alzheimer's disease; FTDL: frontotemporal lobar degeneration; LBD: Lewy body dementia; CBD: corticobasal degeneration; SNP: (progressive) supranuclear palsy; CSF: cerebrospinal fluid; BM: biomarkers.

Cependant, la place de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG est discutée depuis l'arrivée de la TEP amyloïde, qui permet de détecter l'accumulation de plaques amyloïdes 10 à 15 ans avant le début de la démence. Il a toutefois été démontré qu'une partie de la population peut présenter une accumulation de plaques amyloïdes sans jamais développer de MA (14). En effet, la TEP amyloïde n'a de valeur que si négative et n'est pas corrélée à l'avancée de la neurodégénérescence. En outre, la TEP amyloïde reste un examen coûteux et encore peu disponible (15).

L'arrivée prochaine de la TEP à la protéine Tau remettra en cause la place de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG, compte tenu d'une plus grande spécificité de la TEP à la protéine Tau. Cependant, bien que plus spécifique cette dernière se montre moins sensible pour l'ensemble des pathologies neurodégénératives et reste un examen coûteux et seulement disponible en recherche (16).

La TEP cérébrale au ^{18}F -FDG est donc un examen ayant de bonnes valeurs diagnostiques et pronostiques. C'est un examen non invasif comparativement à la ponction lombaire, facilement accessible et peu coûteux comparativement à la TEP amyloïde ou la TEP à la protéine Tau.

3.1.2. Principes

La TEP cérébrale au ^{18}F -FDG repose sur l'injection intraveineuse d'un médicament radiopharmaceutique composé d'un isotope radioactif émetteur β^+ , le ^{18}F Fluor ($T_{1/2}$ de 109,8 minutes ; E_{max} de 635 keV) et d'un vecteur, le désoxyglucose, un analogue du glucose.

Pour la réalisation d'une imagerie cérébrale au ^{18}F -FDG dans le cadre des pathologies neurodégénératives, le patient doit être à jeun depuis au moins 4 à 6 heures et avoir une glycémie inférieure à 8.9 mmol/L. Le patient est installé dans une pièce calme et peu éclairée, afin de réaliser un repos neurosensoriel de minimum 15 minutes avant l'injection et d'au moins 20 minutes après l'injection. Il est demandé garder les yeux fermés et de ne pas réaliser d'activité comme parler, lire, écrire ou écouter de la musique (12).

Après injection de 125 à 250 méga Becquerel (MBq), le ^{18}F -FDG est internalisé dans la cellule par le transporteur membranaire GLUT-1 (glucose transporter 1), notamment au niveau des tissus à forte consommation glucidique (cerveau, cœur ou cellule néoplasique par exemple). À l'inverse du glucose, le FDG ne sera pas métabolisé et s'accumulera au sein de la cellule (17). Trente à soixante minutes après l'injection, le patient est installé sur la machine, où une têtère est utilisée afin de limiter au maximum les mouvements de la tête du patient et donc les artéfacts lors de l'acquisition. La durée d'acquisition de l'image est liée au nombre minimum d'événements requis détectés, elle dure en général 10 à 15 minutes, en fonction de la dose d'activité administrée (12).

Le positon émis par l'isotope ^{18}F va ensuite s'annihiler avec un électron (parcours moyen du positon avant annihilation : 2.4 mm), permettant ainsi de créer deux photons gamma de 511 keV émis à 180° , qui seront détectés. La détection de ces photons est permise grâce à des anneaux de détecteurs, situés autour du patient, et la détection des coïncidences, permet de localiser le lieu d'annihilation du positon (18). La distribution tissulaire du radiopharmaceutique va être détectée sous la forme de projections acquises sur 180° , permettant la réalisation de matrices d'acquisition, appelées sinogrammes. Un processus de reconstruction tomographique permet ensuite de reconstruire des images en coupes, grâce aux séries de projections 2D acquises sous différentes incidences angulaires. L'algorithme de reconstruction le plus communément utilisé est l'algorithme itératif OSEM (Ordered Subset Expectation Maximisation) (19). Cet algorithme, associé au scanner, permet la modélisation ainsi que la correction de l'atténuation, de la diffusion et de la détection des coïncidences fortuites. Afin d'améliorer la résolution spatiale et le contraste, une correction de la réponse impulsionnelle du système par déconvolution de la PSF (Point Spread Fonction) est réalisée (20). Une fois les images acquises et reconstruites elles sont ensuite analysées.

3.2. Analyse visuelle

La TEP cérébrale au ^{18}F -FDG est une technique sensible pour mettre en évidence des hypométabolismes corticaux ou sous-corticaux. Ces hypométabolismes peuvent s'associer et créer un pattern, qui, corrélé au phénotype clinique, peut aider au diagnostic étiologique de la pathologie neurodégénérative. Pour prendre l'exemple de la MA, un hypométabolisme du précunéus, du cingulum postérieur et des aires associatives postérieures épargnant les aires primaires est très spécifique (21). Un exemple de TEP cérébrale au ^{18}F -FDG chez une patiente atteinte de MA est disponible en Figure 4.

L'analyse est le plus souvent réalisée en aveugle des signes cliniques, permettant d'éviter l'influence des symptômes présentés par le patient sur le diagnostic étiologique. Toutefois, dans un second temps, la confrontation des hypométabolismes visualisés, avec les atteintes cognitives cliniques présentées par les patients (par exemple, frontal : troubles exécutifs, temporal : troubles mnésiques, pariétal : troubles praxiques, occipital : troubles visuels) est intéressante afin d'apporter une corrélation clinico-métabolique. Cette analyse visuelle est le plus souvent associée à une analyse semi-quantitative.

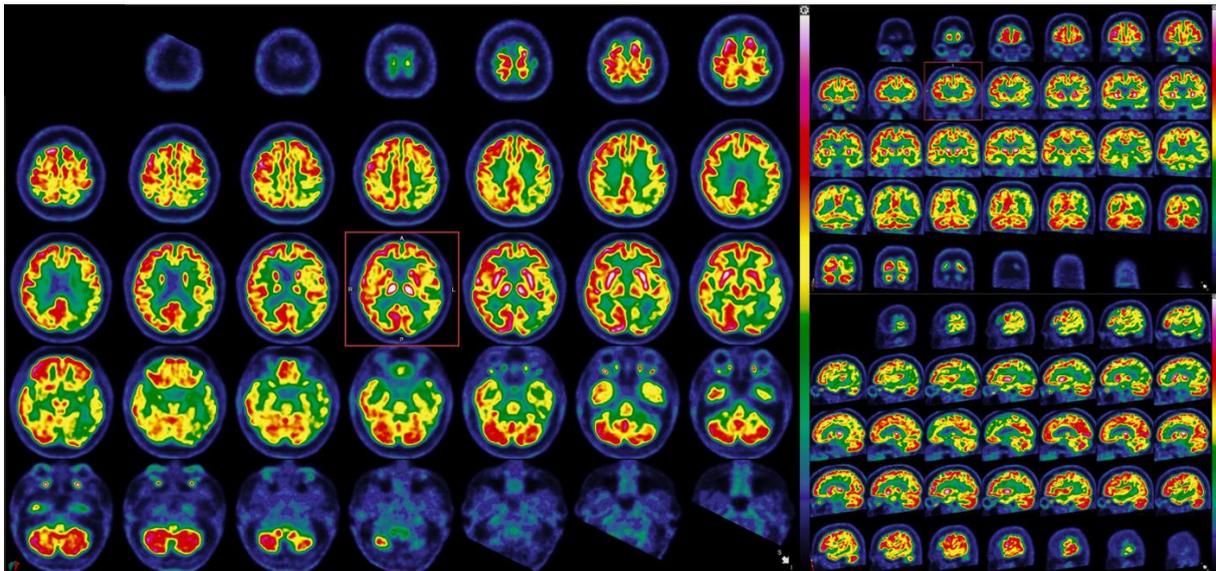


Figure 4. TEP cérébrale au ^{18}F -FDG d'une femme de 79 ans (bachelière) avec pattern de maladie d'Alzheimer (coupes axiales, frontales et sagittales). Echelle de couleurs « French ». CHRU de Nancy, hôpital Brabois, Service de Médecine Nucléaire.

3.3. Analyses semi-quantitatives voxel à voxel

La réalisation d'une étude du métabolisme cérébral à l'aide de logiciels statistiques permettant une analyse quantitative voxel-à-voxel (à l'échelle individuelle ou du groupe), contribue à améliorer la spécificité de l'interprétation et de réduire la variabilité inter-observateur (22). L'analyse combinée (visuelle et semi-quantitative) est recommandée en routine clinique, dans les dernières

recommandations de l'European Association of Nuclear Medicine (EANM) (12). Elle permet de mettre en évidence et de localiser des variations significatives du métabolisme cérébral.

Statistical Parametric Mapping (SPM, Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK) (23) est l'un des logiciels les plus utilisés, notamment en recherche clinique (24). Deux principales étapes sont nécessaires pour obtenir une carte statistique paramétrique : une étape de pré-traitement et une étape d'analyse statistique.

3.3.1. Etapes de pré-traitement

Les analyses voxel-à-voxel, à l'échelle individuelle ou en groupe, nécessitent une comparaison à partir d'une base de cerveaux sains. Cela nécessite que les voxels comparés entre le cerveau du patient analysé et le groupe de cerveaux sains aient la même localisation au sein du cortex. Des étapes d'ajustement des images sont donc nécessaires pour permettre une comparaison dans un espace anatomique standardisé.

Le réaligement spatial supprime les artefacts de mouvements du patient, pouvant être responsables de faux positifs après analyses statistiques (25).

Une étape de normalisation spatiale est ensuite réalisée. Les images sont recalées sur un espace anatomique stéréotaxique (template), à l'aide de transformations linéaires ou affines. L'espace anatomique stéréotaxique ou template le plus couramment utilisé est le Montreal Neurological Institute (MNI) space (26). De multiples templates existent ou peuvent être créés afin de s'adapter au mieux à la population d'étude.

Un lissage spatial ou smoothing adapté aux anomalies recherchées et aux hypothèses statistiques est appliqué en fonction de la largeur à mi-hauteur du filtre gaussien FWHM (Full-Width-at-Half-Maximum), afin de prendre en compte la corrélation spatiale. Cette dernière, correspond au fait qu'un voxel d'image contient la moyenne pondérée des signaux objets (distribution de radioactivité) au voisinage de ce voxel. Le lissage dépend donc de la résolution spatiale du système et limite le bruit dans les analyses statistiques. Dans le cadre d'une imagerie TEP, un filtre gaussien FWHM à 8 mm semble adapté (27).

Enfin une étape de normalisation en intensité est nécessaire afin de permettre la comparaison des images TEP réalisées. Elle est réalisée soit sur l'ensemble du cerveau (proportional scaling), soit de manière régionale sur le cervelet (28) ou sur le pons (29), mais ne doit pas être réalisée sur une région affectée par la pathologie étudiée. L'ensemble des étapes de pré-traitement sont résumées dans la figure 5.

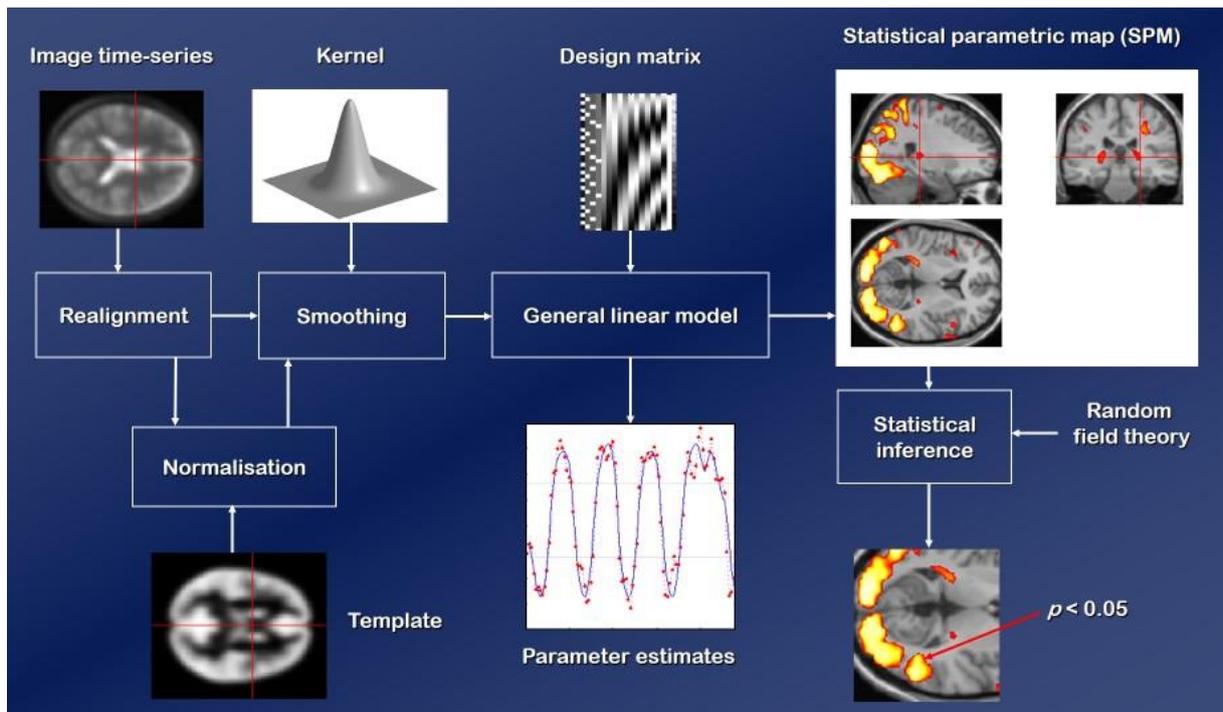


Figure 5. Différentes étapes de pré-traitement et de cartographie statistique paramétrique réalisées par le logiciel SPM. Source : www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/

3.3.2. Analyses et cartographies statistiques paramétriques

Des analyses statistiques sont ensuite réalisées, permettant la comparaison de chaque voxel d'un individu à une base de sujets sains du même âge. Quatre étapes sont nécessaires : la spécification du modèle ; l'estimation des paramètres du modèle ; la définition et l'estimation des contrastes ; la visualisation et l'interprétation des résultats (30). L'étape de spécification du modèle permet de définir la ou les covariables d'intérêt ainsi que la conception expérimentale des analyses. Après estimation et définition des contrastes, il est nécessaire de définir un niveau de significativité (p -value), qui déterminera si les variations du métabolisme seront considérées comme significatives ou non.

Plusieurs modèles statistiques existent. Dans notre étude il s'agit d'une comparaison de type t-Student dont le but est de rechercher une différence significative de signal entre les voxels de l'individu et les voxels du groupe d'individu considéré. Plusieurs corrections lors de l'analyse statistique doivent être appliquées. En regard du très grand nombre d'analyses statistiques voxel à voxel réalisées, une correction du biais lié aux comparaisons multiples (FWE) est nécessaire afin de diminuer le nombre de faux positifs (31). Il est également nécessaire de corriger le volume du cluster afin de réduire le bruit statistique, ce qui peut être réalisé selon une méthode développée par SPM (simulation de Monte Carlo).

L'ensemble des clusters significatifs avec leur volume, leur degré de significativité (T-score) et leur localisation spatiale dans l'espace MNI sont regroupés sous forme de tableau associé à une représentation spatiale sous la forme d'une projection dans l'espace MNI (« glass brain ») (32). Un affichage des résultats sur une représentation 3D du cerveau est également possible. Exemple de résultats SPM et de représentation 3D illustrés Figure 6. Ensemble des étapes résumées dans la Figure 5.

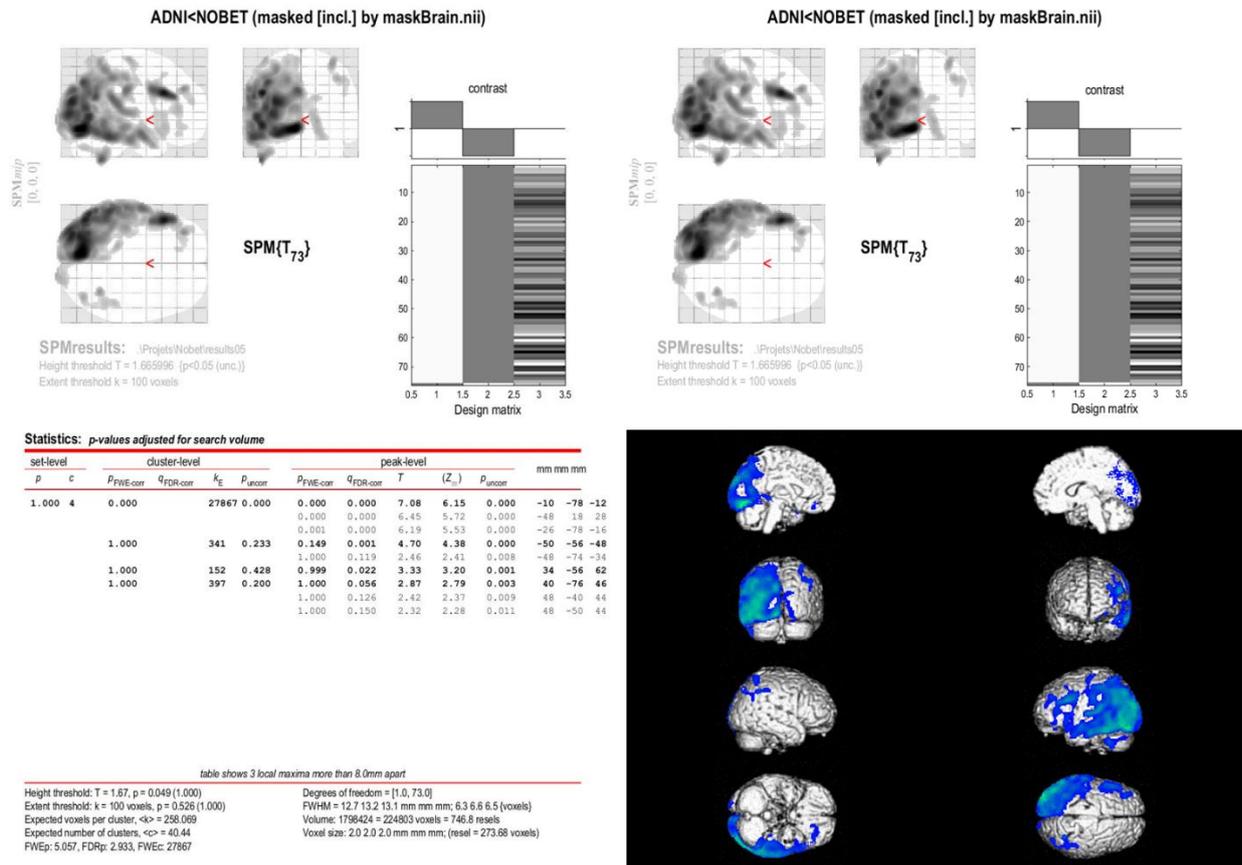


Figure 6. Exemple d'une analyse semi-quantitative patient versus groupe (avec résultats projetés sur un volume 3D en bas à droite) chez une femme de 72 ans, bachelière, présentant une suspicion de maladie d'Alzheimer. CHRU Nancy, Hôpital Brabois, service de médecine nucléaire.

4. Classification A/T/N

La maladie d'Alzheimer serait secondaire à l'accumulation de la protéine β -amyloïde formant des plaques (appelées « plaques séniles »), ce qui augmenterait la phosphorylation d'une protéine de structure des neurones, la protéine Tau : il s'agit de l'hypothèse de la cascade amyloïde (33). L'hyperphosphorylation de la protéine Tau entraînerait une dégénérescence neurofibrillaire menant à la mort du neurone (34,35).

Cette hypothèse physiopathologique a permis de proposer une définition biologique de la MA par un groupe d'experts en 2018 (36). Ce modèle et cette définition biologique de la MA conduisent à ne plus diagnostiquer la maladie uniquement sur des critères cliniques, mais également à partir de critères biologiques. La MA est définie par des valeurs pathologiques des biomarqueurs de la protéine amyloïde et de la protéine Tau. Une classification a donc été établie, la classification A/T/N, incluant également la neurodégénérescence (N). A, représente la pathologie amyloïde évaluée à partir du LCR (dosage de la protéine A β 42 ou calcul du ratio A β 42/40) ou à partir d'une TEP amyloïde. T, représente la pathologie Tau, évaluée à partir du dosage du taux de tau-phosphorylée (tau-p) dans le LCR ou par TEP à la protéine Tau. N, représente la neurodégénérescence évaluée par le dosage du taux de protéine Tau totale dans le LCR ou par TEP cérébrale au 18 F-FDG. Il est important de noter que cette classification peut combiner les biomarqueurs TEP avec les biomarqueurs biologiques. La double positivité A et T dans un contexte de troubles cognitifs permet d'établir un diagnostic positif de MA. Au travers de cette définition, la MA est considérée comme un continuum. Le patient développera des plaques amyloïdes (A+/T-) puis une tauopathie associée (A+/T+) et par la suite une neurodégénérescence (A+/T+/N+). Classification selon Jack et al. détaillée figure 7.

AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's continuum
A+T+(N)-	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	

Figure 7. Profils et catégories de biomarqueurs (Jack et al., 2018). *Abréviation : AD, Alzheimer's disease.*

5. Bases de données

Les résultats des TEP cérébrales au ^{18}F -FDG ont été corrélés à trois bases de données différentes, toutes complétées par des données recueillies en conditions de vie réelle. Dans un premier temps, les résultats des TEP cérébrales au ^{18}F -FDG ont été comparés à une valeur objective : le résultat des dosages des biomarqueurs Alzheimer dans le LCR réalisés au CHRU de Nancy. Par la suite, les résultats ont été corrélés avec les données de la Banque Nationale Alzheimer (BNA), complétées uniquement par des neurologues/gériatres spécialistes après une consultation mémoire. Enfin dans nos perspectives, ces résultats seront corrélés aux données du système national des données de santé (SNDS) recueillies par tout professionnel de santé.

5.1. Système d'information hospitalier

Les dossiers médicaux du CHRU de Nancy ont été consultés afin de récupérer le dosage des biomarqueurs de la MA dans le LCR. Une demande a été réalisée auprès des biologistes de l'hôpital (Dr Catherine Malaplate) et auprès du comité d'éthique local (Ref : saisine n°304, acceptée le 15/04/2021). Les résultats nous ont été transmis, pour chaque patient, sous la forme d'un tableur Excel comprenant la date de la ponction lombaire et les résultats du dosage de la protéine Amyloïde-bêta 42 (A β 42), du taux de Tau phosphorylée (Tau-p) et du Tau-total (Tau-T). Ces valeurs ont été comparées aux normes du laboratoire du CHRU de Nancy. Les résultats des TEP cérébrales au ^{18}F -FDG ont notamment été corrélées avec le biomarqueur de neurodégénérescence (N) puis avec les statuts Alzheimer définis selon la classification A/T/N (A+/T+).

5.2. Banque Nationale Alzheimer

La Banque Nationale Alzheimer (BNA) recueille l'activité de 28 Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR), de 414 centres mémoires et de 72 spécialistes libéraux répartis sur tout le territoire national. La BNA est complétée par des données transmises lors des consultations mémoire, à l'aide de logiciels de collectes de données tels que le dossier mobile Alzheimer, Rapid ou Calliope.

Les informations disponibles, au sein de la BNA, sont de trois catégories : des données caractérisant le lieu de prise en charge, des données sociodémographiques et des données médicales. Ce sont les données médicales (diagnostiques, éléments de prise en charge et explorations paracliniques), qui ont été recueillies, analysées et corrélées aux résultats des TEP cérébrales au ^{18}F -FDG pour cette étude. Les diagnostics ont été séparés en trois niveaux : le stade de la démence (absente, minime ou majeure), le diagnostic syndromique (amnésique, langagier,

dysexécutif et diffus) et le diagnostic étiologique final (ensemble des diagnostics étiologiques disponibles en annexe 1). Afin d'avoir accès à ces données, une demande a été faite auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) (Ref. : MLD/MJT/AR223825, acceptée le 07/04/2022) et au comité d'éthique de la BNA (Ref. : 4611320 bis, acceptée le 13/01/2022), ainsi qu'auprès de la coordinatrice du CMRR Lorraine, le Dr Thérèse Jonveaux et auprès des neurologues du CHRU de Nancy.

5.3. Système National des Données de Santé

Le Système National des Données de Santé (SNDS) est un fichier regroupant les principales bases de données de santé publique existantes. Il a pour but de chaîner les données de l'Assurance Maladie (base SNIIRAM), les données des hôpitaux (base PMSI), les causes médicales de décès (base du CépiDC de l'Inserm), les données relatives au handicap (en provenance des MDPH - données de la CNSA) et un échantillon de données en provenance des organismes d'assurance maladie complémentaire. Ce système permet de simplifier l'accès aux données de santé afin de faciliter la recherche et/ou l'analyse de la santé d'une population. À l'inverse des dossiers médicaux et de la BNA, le SNDS est complété par des données provenant de tout professionnel de santé et non uniquement par des neurologues ou gériatres spécialistes.

Étant responsable de traitement du SNDS central, une demande a été réalisée auprès de la Caisse Nationale de l'Assurance Maladie (CNAM) après autorisation de la CNIL (Ref. : MLD/MJT/AR223825, acceptée le 07/04/2022). Une convention a ensuite été signée entre le CHRU de Nancy et la CNAM. Notre demande est actuellement en cours d'analyse. Un appariement anonyme nous permettra d'obtenir les données de manière sécurisée.

Les données suivantes seront récupérées : mois et années de naissance ; sexe ; nature et date des examens ; la notion de démence à partir des déclarations d'affection longue durée (date de début d'ALD et type d'ALD), des traitements, notamment des traitements d'intérêt (médicaments contre la démence, antidépresseurs, antipsychotiques, anxiolytiques, hypnotiques) et des hospitalisations (date et type d'hospitalisation) ; les antécédents à travers les affections longue durée (ALD), les hospitalisations et les traitements ; les décès et leur date de survenue. Ces données, corrélées aux résultats des TEP cérébrales au ¹⁸F-FDG, auront pour objectif principal de calculer la valeur prédictive négative de la TEP cérébrale au ¹⁸F-FDG, sur la survenue d'une démence chez des patients adressés pour plainte cognitive et ayant un suivi clinique d'au moins 3 ans. L'identification de plusieurs facteurs prédictifs de survenue d'une démence, d'une hospitalisation ou d'un décès et la comparaison de la survie globale, sans démence ou sans hospitalisation entre les groupes « TEP normale » et « TEP anormale » sera également réalisée à partir de ces données.

6. Contexte et objectif de l'étude

Le diagnostic de pathologie neurodégénérative est suspecté sur des critères cliniques, souvent associés à des examens complémentaires (TEP cérébrale au ^{18}F -FDG, IRM, dosage des biomarqueurs dans le LCR). Bien que très rarement réalisée, seule l'autopsie en post-mortem permet un diagnostic de certitude (36,37). La TEP cérébrale au ^{18}F -FDG est en pratique, souvent la première étape de diagnostic positif de pathologie neurodégénérative.

Les modèles physiopathologiques des maladies neurodégénératives, en particulier de la MA, sont considérés comme un continuum avec une phase asymptomatique ou pauci-symptomatique (Subjective Cognitive Impairment (SCI) ou Mild Cognitive Impairment (MCI)) plus ou moins longue avant une conversion en démence (38).

Pouvoir diagnostiquer une cause neurodégénérative dans un contexte de troubles cognitifs, permettrait de faire un premier classement des patients, en mettant de côté les diagnostics différentiels (vasculaires, organiques ou encore psychiatriques), qui bénéficient d'une prise en charge différente, pouvant être dans certain cas curative. Une fois la cause neurodégénérative identifiée, discriminer les patients MCI qui vont ou ne vont pas déclarer une démence permettrait une meilleure prise en charge (7,39) et limiterait également la répétition d'examens complémentaires, potentiellement peu utiles, souvent invasifs et/ou coûteux, chez les patients à faible risque de conversion.

La TEP cérébrale au ^{18}F -FDG est un biomarqueur intéressant pour le diagnostic précoce de démence neurodégénérative (40). La TEP cérébrale au ^{18}F -FDG est également un facteur pronostique de survenue de troubles cognitifs légers (41) ou de conversion de troubles cognitifs légers en démence de MA (42) estimée dans la littérature entre 10 à 15% par an (43,44). Un des principaux avantages de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG relaté dans la littérature est sa forte valeur prédictive négative (45), qui permet d'écarter avec un relativement haut niveau de certitude une démence survenant dans les 3 ans en cas d'examen normal, c'est-à-dire sans hypométabolisme ou pattern d'hypométabolisme significatif. Cependant, l'utilisation de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG dans cette indication ou comme biomarqueur au sein de la classification A/T/N, n'est pas appliqué aujourd'hui en routine clinique.

De plus, la place de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG dans le diagnostic des pathologies neurodégénératives, en particulier dans la MA est discutée, compte tenu des performances diagnostiques des biomarqueurs biologiques dosés dans le LCR et de l'avènement de nouveaux examens tels que la TEP amyloïde (11,46) ou la TEP à la protéine Tau. La ponction lombaire, reste pourtant un examen invasif, non réalisable chez tous les patients (refus, contre-indication) et la TEP amyloïde ou la TEP à la protéine Tau sont encore des examens coûteux et peu accessibles en routine.

L'originalité de notre étude vient de la comparaison des résultats de TEP cérébrales au ^{18}F -FDG avec les biomarqueurs du LCR, chez un grand nombre de patients (47) et notamment de la comparaison avec des données diagnostiques et de suivi obtenues en conditions de vie réelle, ce qui n'a pas été retrouvé dans la littérature. À l'inverse de beaucoup d'études, notre cohorte et nos données ne proviennent pas de l'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI), qui est une étude multisite réunissant des chercheurs et des données d'études, dont le but est de mieux définir la progression de la maladie d'Alzheimer à partir : d'images IRM et TEP, de données génétiques, de tests cognitifs ou de biomarqueurs du LCR et du sang, comme prédicteurs de la maladie (48,49). En outre, peu d'études ont été réalisées sur un aussi grand nombre de patients (49) et sur un suivi long, de 3 ans (50,51).

L'objectif principal de cette étude, réalisée en conditions de vie réelle, est d'estimer la valeur pronostique d'une TEP cérébrale au ^{18}F -FDG normale et son association avec les biomarqueurs du LCR, sur le risque de survenue d'une pathologie neurodégénérative, en particulier de MA et sur le risque de conversion en démence. Cette étude permettra de démontrer que la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG est un outil pronostique peu invasif, relativement peu coûteux et accessible facilement en pratique courante.

PARTIE II : ARTICLE

Prognostic value of a normal brain ¹⁸F-FDG PET: a real-life study and associations with data from medical records and the national Alzheimer bank

Sébastien Heyer¹, Matthieu Doyen², Ali Mortada¹, Véronique Roch¹, Catherine Malaplate³,
Thérèse Jonveaux^{4,5}, Antoine Verger^{1,2}

¹ Université de Lorraine, CHRU Nancy, Department of Nuclear Medicine and Nancyclotep Imaging Platform, F-54000 Nancy, France.

² Université de Lorraine, IADI, INSERM U1254, F-54000 Nancy, France.

³ Université de Lorraine, CHRU-Nancy, Department of Biochemistry, Nancy, France.

⁴ Department of Neurology, University Hospital Nancy, Nancy, France.

⁵ CMRR, University Hospital Nancy, Nancy, France.

ABSTRACT

Purpose: The place of brain ^{18}F -FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative diseases is being discussed in view of biological biomarkers and the advent of amyloid and tau PET radiotracers. The objective of this study with real world data is to estimate the prognostic value of a normal brain ^{18}F -FDG PET on the risk of occurrence of a neurodegenerative disease.

Methods: This is a longitudinal study of a cohort of patients referred by a tertiary memory clinic and having had a brain ^{18}F -FDG PET between 01/01/2010 and 01/01/2019 in a context of a cognitive complaint with a maximal 3 years of follow-up. The PET scans were all re-read blindly by two experienced physicians combining visual and semi-quantitative analyses. This cohort of patients was matched with data from the national Alzheimer bank (NAB) (291 patients, 70.9 ± 10.3 years, 136 women) and medical records (130 patients with lumbar puncture (LP) biomarkers for whom 82 included in the NAB).

Results: Brain ^{18}F -FDG PET had a negative predictive value (NPV) of 93% for Alzheimer disease (AD) diagnosis and 88% for the risk of dementia conversion ($p=0.05$ in multivariate analysis with age, sex and education as covariates). These NPVs were respectively of 88% and 83% in subjects with mild cognitive impairment (MCI) ($N=112$, $p=0.02$ in multivariate analysis for the risk of conversion). PET NPVs were of 96% for neurodegeneration biomarker N and 82% for the combination of AD biomarkers A and T. These NPVs were respectively of 100% and 76% in MCI patients ($n=57$).

Conclusion: A normal brain ^{18}F -FDG PET makes it possible to rule out the diagnosis of neurodegenerative disease, especially AD, and dementia conversion at 3 years with high certainty, limiting the prescription of other costly and invasive complementary examinations.

Keywords: real-world data; brain ^{18}F -FDG PET, Alzheimer, dementia, prognosis

1. INTRODUCTION

Neurodegenerative pathologies, in particular Alzheimer's disease, are in increasing incidence, due to an aging population but also to the better management of other co-morbidities. Number of people with dementia worldwide is being projected to reach 115 million by 2050 (1). Neurodegenerative diseases are a major public health problem generating significant costs (estimated at 818 billion dollars in 2015) for their diagnosis as well as for the management of patients, notably secondary to their loss of autonomy (2).

Etiological diagnosis of neurodegenerative diseases is suspected on clinical criteria, frequently associated with complementary examinations such as Magnetic Resonance Imaging (MRI) for the differential diagnosis and assay of biomarkers in cerebrospinal fluid (CSF) or positron emission tomography (PET) scans for the positive diagnosis. Still today, post-mortem autopsy remains the only way for diagnosis confirmation (3,4). Pathophysiological models of neurodegenerative diseases, in particular Alzheimer's disease, are considered as a continuum with an asymptomatic or paucisymptomatic phases of various lengths (subjective cognitive impairment (SCI) and mild cognitive impairment (MCI)) before conversion to dementia (4)). Risk of occurrence of objectified cognitive impairment in patients without cognitive complaints is estimated at 8% per year and the risk of conversion to dementia in patients with mild cognitive impairment is estimated at 22% per year (5). Therefore, being able to discriminate patients who will or not declare an objectified cognitive impairment or a conversion to dementia is a major issue, for an earlier and better adapted management (6,7), for future therapeutics (8) but also to limit the repetition of unnecessary, often invasive and/or expensive complementary examinations in patients at low risk. In this line, ([¹⁸F] Fluoro-2-deoxy-2-D-glucose (¹⁸F-FDG) brain PET is an interesting biomarker for the early diagnosis of neurodegenerative diseases (9), especially Alzheimer's disease, by providing information on neuronal activity through the measurement of the cerebral glucose metabolic rate (CGMr).

Brain ¹⁸F-FDG PET is a prognostic factor for the conversion of MCI to Alzheimer's disease dementia (10) Furthermore, it has been shown that ¹⁸F-FDG brain PET can predict cognitive decline in non-demented patients (11).

However, the place of ¹⁸F-FDG brain PET in the diagnosis of neurodegenerative diseases, especially Alzheimer's disease, is currently debated in the light of the diagnostic performances of CSF biomarkers and the advent of amyloid and tau PET radiotracers (12) (13). In this line, there is in routine a multiplication of additional examinations, which are often invasive and/or expensive despite a normal ¹⁸F-FDG brain PET scan. We currently lack for longitudinal studies in real life conditions and in a sufficient number of patients to evaluate the value of a normal brain ¹⁸F-FDG PET scan (14).

The main objective of this study performed with real world data is to estimate the prognostic value of a normal ^{18}F -FDG brain PET scan on the risk of occurrence of a neurodegenerative pathology, in particular Alzheimer's disease and on the risk of conversion to dementia.

2. METHODS

2.1. Participants and databases

Five hundred and thirty-five consecutive patients referred by a tertiary memory clinic (Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR)) of the Regional University Hospital (CHRU) of Nancy for a ^{18}F -FDG brain PET scan for search of a neurodegenerative pathology were retrospectively included between January 1, 2010 and January 1, 2019 in the NOBET (NOrmal Brain PET) study (Number Clinical Trials.gov: NCT04804722).

All patients presented a cognitive complaint. A consultation with a neurologist/geriatrician, as well as a neuropsychological assessment at the tertiary memory clinic (CMRR) was performed before the ^{18}F -FDG brain PET scan. Patients were followed longitudinally for up to three years, until January 1, 2022.

This patient cohort was then matched with clinico-biological data obtained in real-life conditions from the medical records of the Nancy University Hospital and the National Alzheimer's Bank (NAB). Data concerning age, sex, level of education, Mini Mental State Examination (MMSE) score as well as the stages of the cognitive impairment (initial and during follow-up), syndromic (dysexecutive, amnesic, linguistic, and diffuse) and etiological diagnoses (grouped into five classes: neurodegenerative diseases, psychiatric pathology, vascular damage, other causes (epilepsy, encephalopathy/encephalitis, intracranial tumor, post-traumatic sequel and other organic causes), and subjective memory complaint) at the last follow-up consultation were collected after matching with the NAB. Results of the Alzheimer biomarker assays in the CSF were obtained after matching with the medical records. Two hundred ninety-one patients were matched with NAB data and one hundred thirty patients had a lumbar puncture. A flowchart of included patients is available in Figure 1.

This retrospective study was approved by the local ethics committee (referral n° 304), by the Comité Ethique et Scientifique pour les Recherches, les Etudes et les Evaluation en Santé (CESREES, file n° 4611320 Bis) and by the Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL, Ref: MLD/MJT/AR223825). This trial followed the principles of Declaration of Helsinki and was reported in the Clinical Trials database (NCT04804722).

2.2. PET acquisition and reconstruction

Brain ^{18}F -FDG PET images were acquired on an analog camera (Biograph 6, Siemens®) or, since 2018, on a digital camera (Vereos, Philips®).

A neurosensory rest of at least 30 min was respected after an injection of 4.5 MBq/kg (for the analog camera) and 2 MBq/kg (for digital camera) of ^{18}F -FDG. Acquisition time was 10 min for analog camera and 15 minutes for digital camera, in supine position, with a single bed position. All patients had fasted for at least six hours before the injection and had a blood glucose level < 10 mmol/L.

Reconstruction was performed using the iterative reconstruction algorithm: OSEM (Ordered subset expectation maximization). Reconstructed parameters included 2 iterations and 21 subsets, subsequently displayed in a 256×256 matrix with $2.7 \times 2.7 \times 2.7$ voxels with a 4 mm Gaussian post-filter for the analog PET camera (15), and 2 iterations and 10 subsets, subsequently displayed in a 256×256 matrix with $1 \times 1 \times 1$ mm³ voxels and the Point Spread Function (PSF) correction for the digital PET camera (16). Corrections for attenuation, random coincidences and dispersion were applied.

2.3. PET image analysis

A combined analysis (visual and semi-quantitative) of ^{18}F -FDG brain PET images was performed. ^{18}F -FDG brain PET scans were reviewed blindly by two experienced physicians, based on the typical regions of hypometabolism of neurodegenerative pathologies according to the latest European guidelines of the European Association of Nuclear Medicine (17). A semi-quantitative analysis of the ^{18}F -FDG brain PET images was performed using the Statistical Parametric Mapping software, SPM 12, running on MATLAB 2020b (MathWorks Inc., Sherborn, MA). ^{18}F -FDG brain PET images were spatially normalized using a dementia-specific- ^{18}F -FDG-PET-template (18) and intensity normalized by proportional scaling. All images were subsequently smoothed with an 8 mm full width at half-maximum (FWHM) Gaussian-filter. Statistical analyses were performed individually at voxel-to-voxel level according to an optimized procedure validated by Perani et al. (19) after a comparison to a healthy database from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) cohort ($n = 75$; age (mean \pm SD) 72.25 ± 5.25 ; 42 women). Age, considered as a continuous variable, was used as covariate. For this purpose, a z-score map of individual hypometabolism was calculated via a two-sample Student's t-test for each scan. A probability threshold of $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance and the extent threshold (k extend) was set at 100 voxels. An illustrative example is available in Figure 2.

Combined visual and semi-quantitative analyses of ^{18}F -FDG brain PET scans classified the scans as normal, compatible with a neurodegenerative disease or abnormal but incompatible with a

neurodegenerative disease. Brain PET scans compatible with a neurodegenerative pathology were separated into 2 categories: ^{18}F -FDG brain PET compatible with an Alzheimer disease pattern or not.

2.4. CSF biomarkers analysis

Lumbar puncture was performed in 130 patients for the determination of Alzheimer's disease biomarkers (A β 42, total Tau (tTau), and phosphorylated Tau (pTau)). All CSF biomarker assays were performed in the same laboratory at the Nancy University Hospital using the manual Elisa Innostest technique with 10 mL Polypropylene sampling tubes (Ref: TP 10-03 GOSELIN (CML)). Determination of these biomarkers allowed to classify the patients according to the A/T/N classification (20) based on the laboratory reference values, i.e.: A+ if A β 42 < 700 pg/mL, T+ if pTau > 60 pg/mL and N+ if tTau > 350 pg/mL.

2.5. Statistical analysis

Categorical variables are expressed as effectives and percentages and continuous ones as means and standard deviations. Sensitivity (Se), specificity (Sp), accuracy, positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV) performances of i. normal/abnormal ^{18}F -FDG brain PET scans, ii. ^{18}F -FDG brain PET scans in favour of an Alzheimer's disease, for i. the associations of combination of CSF biomarkers, ii. The diagnosis of a neurodegenerative pathology and specifically Alzheimer's disease, and iii. for the risk of conversion within 3 years were calculated. In addition, a binary logistic regression analysis was performed to test the value of the brain ^{18}F -FDG PET scan interpretation in addition to clinical variables for the risk of conversion within 3 years. Chi-squared tests for association of brain ^{18}F -FDG PET scan interpretations with initial stage of impairment, syndromic and etiological diagnoses were performed. A p-value <0.05 was considered significant. All statistical tests were performed with the IBM SPSS 25.0 software.

3. RESULTS

3.1. Population

Among the 535 patients (70.3 \pm 11 years old, 246 women), 291 were matched with the NAB database (70.9 \pm 10.3 years old, 136 women). During follow-up, among patients included in the NAB, 37 were classified as SCI, 95 as MCI and 156 as dementia (3 undetermined). Moreover, during this follow-up 97 had a diagnosis of Alzheimer disease and 51 patients presented a conversion: respectively 16 and 35 initially classified SCI and MCI patients.

Among the 535 patients, 130 patients (68.1±9.5 years old, 67 women) had a lumbar puncture for Alzheimer's biomarkers assay (82 included in the NAB). Of the 130 patients, 59 (45.4%) were classified A+/T+ and 13 (10%) N+.

3.2. Combined brain ¹⁸F-FDG PET analysis

Combined analysis (visual and semi-quantitative) was performed on the 535 patients and showed 139 (26%) brain ¹⁸F-FDG PET scans normal, 6 (1.1%) abnormal but incompatible with a neurodegenerative disease (5 stroke sequelae, 1 normal pressure hydrocephalus) and 390 (72%) classified as neurodegenerative including 174 (44.6%) with a pattern consistent with Alzheimer's disease.

Among patients matched with the NAB, 86 (29.6%) had a normal brain ¹⁸F-FDG PET and 205 (70.4 %) as neurodegenerative for whom 103 (50.2%) with a pattern compatible with Alzheimer disease. Among the patients who had a lumbar puncture, 31 (23.8%) had a normal brain ¹⁸F-FDG PET scan, 99 (76.2%) were classified as neurodegenerative including 49 (49.5%) compatible with Alzheimer's disease.

3.3. PET scans compared to the NAB database

Characteristics of patients including in the NAB database are available in the Table 1. Among all patients matched with the NAB, ¹⁸F-FDG brain PET scan had a NPV of 93% for the diagnosis of Alzheimer's disease (86% for all neurodegenerative diseases) and 88% for the risk of conversion to dementia ($p<0.05$ in multivariate analysis with age, gender, and education as covariates). When restricting this analysis to MCI patients ($n=112$) ¹⁸F-FDG brain PET had an NPV of 88% for the diagnosis of Alzheimer's disease and 83% ($p=0.02$ in the multivariate analysis) for the risk of conversion to dementia. Additionally, combined visual and semi-quantitative analyses of brain ¹⁸F-FDG PET scans had an accuracy of 78% for the diagnosis of neurodegenerative pathologies and 88% for the diagnosis of Alzheimer disease. All the diagnostic performances of brain ¹⁸F-FDG PET scans are summarized in the Table 2.

Significant associations ($p<0.001$) were found between normal/abnormal brain ¹⁸F-FDG PET scans and stages of the disease at the initial assessment (51% of normal ¹⁸F-FDG brain scans in SCI patients, 39% in MCI and 17% in dementia), syndromic diagnoses (40% of normal ¹⁸F-FDG brain scans in case of dysexecutive impairment, 38% in amnesic, 7% in linguistic and 12% in diffuse) and the etiological diagnoses (8% of normal ¹⁸F-FDG brain scans in neurodegenerative impairments, 60% in psychiatric pathologies, 28% in vascular impairment, 72% for other causes (epilepsy,

encephalopathy/encephalitis, intracranial tumor, post-traumatic sequel and other organic causes), and 94% in subjective memory complaints).

3.4. PET and biomarkers associations

Among all patients with lumbar puncture, ^{18}F -FDG brain PET scan had a NPV of 96% associated with the N biomarker and 82% with the combination of A and T biomarkers. Restricting these analyses to MCI patients (n=57), ^{18}F -FDG brain PET had an NPV of 100% associated with the N biomarker and 76% with the combination of A and T biomarkers.

Detailed results of performances of ^{18}F -FDG brain PET scan are detailed in Table 3.

4. DISCUSSION

The current study, performed with real-world data, shows that brain ^{18}F -FDG PET provides high NPVs for the diagnosis of neurodegenerative diseases, especially the Alzheimer disease, and the risk of dementia conversion in routine. These results are confirmed by associations with CSF biomarkers with high NPVs with biomarker N of neurodegenerescence and the combination A/T for the diagnostic of Alzheimer disease. Brain ^{18}F -FDG PET seems thus to be an important prognostic examination to discard any potential neurodegenerative disease and could be thus positioned at a first-line complementary investigation in the assessment of cognitive complaint in routine.

Our results show that brain ^{18}F -FDG PET scans allow to exclude a neurodegenerative pathology, in particular Alzheimer's disease due to an excellent NPV (86% for all neurodegenerative pathologies, 93% for Alzheimer's disease), also when restricting our analyses to MCI patients (88% for Alzheimer disease). We also observed an excellent NPV for the risk of conversion to dementia (88%), also in MCI patients (83%), which is very useful for patient care but also for identifying and better selecting patients for inclusion in therapeutic trials. These high NPVs for the risk of conversion are in line with those reported in literature in prospectives studies only including MCI-Alzheimer disease related patients (21,22) with respective NPVs of 94% and 95%. Indeed, our cohort was a cohort of consecutive patients, without selection, thus reducing selection and recruitment bias. All the patients included in the present study presented a cognitive complaint and were addressed to a brain ^{18}F -FDG PET scan by an experience neurologist/geriatrician working in a tertiary memory clinic.

Interestingly, significant associations between normal/abnormal ^{18}F -FDG brain PET images and stage of cognitive impairment, syndromic and etiological diagnoses have been demonstrated. As expected, a higher rate of normal brain ^{18}F -FDG PET was observed in SCI and MCI patients, and patients with an etiological diagnosis of subjective memory complaints, other causes (epilepsy, encephalopathy/encephalitis, intracranial tumor, post-traumatic sequel, and other organic causes), or

psychiatric pathology. It is interesting to note that a higher rate of normal ^{18}F -FDG brain PET was observed in patients with a syndromic dysexecutive or amnesic diagnoses, which can be explained by the predominantly frontal involvement in dysexecutive disorders which is not easily to detect in brain ^{18}F -FDG PET due to high glycolytic uptake of the frontal lobes or to a too limited involvement of the internal temporal areas in isolated amnesic syndromes.

It should also be noted that brain ^{18}F -FDG PET scans provide good diagnostic performances for the positive diagnosis of neurodegenerative disorders and especially Alzheimer disease with respective accuracies of 78% and 88% (Table 2). Therefore, in addition to rule out potential neurodegenerative disorders, brain ^{18}F -FDG PET can be used to confirm a suspected diagnosis of neurodegenerative disease.

In the literature, numerous studies have investigated the prognostic and diagnostic values of brain ^{18}F -FDG PET for the diagnosis of neurodegenerative pathologies, in particular Alzheimer's disease, or for the risk of conversion over time (11,23–28). These studies were performed in most of the time with patients from the ADNI cohort with various type of methodologies to perform the semi-quantitative analyses. Among the tools used for the semi-quantitative analyses, the Z-score obtained from the mean of 5 regions of interest, Pet-score (25) (22), t-sum scores mask (27), and dementia prognosis index (DPI), an index derived from the ratio between the uptake values in regions of interest which are known to be hypometabolic in Alzheimer's disease and regions which are known to be stable (11), were proposed. Another study used a relative FDG uptake value in 26 meta-volumes of interest and then subjected them to support vector machine analysis to identify patients who will or not convert within 5 years (28). However, these semi-quantitative methods are not all available in clinical routine, and they for most of them do not correspond to what is currently performed in clinical setting. We propose in the present study a visual analysis, which still remains a basis for the interpretation of brain ^{18}F -FDG PET (17) along with a semi-quantitative analysis previously validated at the individual level in neurodegenerative cohorts (29) in clinical setting. The visual analysis of brain ^{18}F -FDG PET scans was done in a blinded fashion limiting the influence of clinical data on the interpretation by two experienced nuclear physicians.

Our brain ^{18}F -FDG PET scans were correlated to two different databases, with, conversely to numerous other studies in literature, data not coming from the ADNI cohort (11,23–27). Another strength of our study is the important number of patients (more than 300 patients associated to at least a database), who were followed until 3 years. The high number of patients included and followed during a sufficient time duration are in accordance with the last recommendations for promoting brain ^{18}F -FDG PET as biomarker for Alzheimer's disease (14).

Other studies investigating diagnostic performances of brain ^{18}F -FDG PET regards the gold standard for neurodegenerative disorders, i.e., post-mortem autopsy analyses (30,31). Our results are

in line with those studies with range of 90% of NPVs in the current study vs. respectively 78% (30) and 84% (31). Interestingly, our high diagnostic NPVs were confirmed with associations with CSF biomarkers according to the A/T/N classification (20), which can represent a more robust output than only clinical follow-ups. These NPVs were 96% for neurodegeneration biomarker N and 82% for the combination of AD biomarkers A and T (respectively of 100% and 76% in MCI patients, Table 3). The two aforementioned studies with histological confirmation were nevertheless performed without the help of additional semi-quantitative analyses, which is known to be recommended for the interpretation of brain ^{18}F -FDG PET images (32).

Our study questions the current strategic place of brain ^{18}F -FDG PET in the assessment of cognitive disorders in clinical routine. Brain ^{18}F -FDG PET has been proposed at first-line investigation for the positive diagnosis of neurodegenerative disorder (12) or in association with amyloid PET depending on the risk of Alzheimer disease pathology (13). A study confirms that adding brain ^{18}F -FDG PET to amyloid PET allows to predict the long-term risk of conversion in patients amyloid positive (26). Owing to our results and to the fact that brain ^{18}F -FDG PET is an accessible, low-invasive and relatively inexpensive investigation, we confirm that brain ^{18}F -FDG PET can therefore be performed as a first-line procedure to rule out the diagnosis of neurodegenerative pathology or the risk of immediate conversion in patients with cognitive disorders in case of normality of the scan. Moreover, associations of PET results with CSF biomarkers to rule out a neurodegenerative disorder is a precious help for patients who refuse or have a contraindication to lumbar puncture. Excluding the diagnosis of a neurodegenerative pathology with a good certainty also allows to limit the number of invasive or expensive complementary examinations, thus limiting the costs of patient management and should have finally an economic impact. This situation of a normal brain ^{18}F -FDG PET scan is not rare in clinical routine, since it represented more than a quarter (26%) of all patients addressed in clinical routine in our department by neurologist/geriatrician specialists working in a tertiary memory clinic.

Our study has nevertheless some limitations related to its retrospective and monocentric nature. This study was performed with two different PET machines (analog and digital) with different acquisition and reconstruction parameters. However, the experience of visual readers and the validated procedure of the semi-quantitative analysis should reduce the heterogeneity of the images. Another limitation of the present study concerns the lack of confirmation of the neurodegenerative diagnosis by post-mortem autopsies. A confrontation to well validated CSF biomarkers was nevertheless performed. We can also mention the potential slow-progressor patients who could bias our reported diagnostic performances because patients were only follow during a maximal time of 3 years after performing the PET scan.

One direct perspective of the present study is to complete associations of brain ^{18}F -FDG PET results with a third national database, the national health data hub. Authorizations for access to this database have been obtained and analyses are currently performed.

To conclude, results obtained in a large cohort of consecutive patients with a memory complaint having performed a brain ^{18}F -FDG PET prescribed by a specialist of a tertiary memory department in clinical practice, confirm that brain ^{18}F -FDG PET scan can rule out the diagnosis of neurodegenerative disease and dementia conversion at 3 years with high certainty, limiting the prescription of further expensive or invasive investigations. These results obtained with real-world databases should help to position the brain ^{18}F -FDG PET as a first-line investigation in the assessment of neurodegenerative disorders.

REFERENCES

1. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):614–29.
2. World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.
3. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021 Jun;20(6):484–96.
4. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2018 Apr;14(4):535–62.
5. Davis M, O'Connell T, Johnson S, Cline S, Merikle E, Martenyi F, et al. Estimating Alzheimer's Disease Progression Rates from Normal Cognition Through Mild Cognitive Impairment and Stages of Dementia. *Curr Alzheimer Res*. 2018 Jun 11;15(8):777–88.
6. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet Lond Engl*. 2017 Dec 16;390(10113):2673–734.
7. Sun BL, Li WW, Zhu C, Jin WS, Zeng F, Liu YH, et al. Clinical Research on Alzheimer's Disease: Progress and Perspectives. *Neurosci Bull*. 2018 Dec;34(6):1111–8.
8. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement*. 2016 Mar;12(3):292–323.
9. Mosconi L. Glucose metabolism in normal aging and Alzheimer's disease: Methodological and physiological considerations for PET studies. *Clin Transl Imaging Rev Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Aug;1(4):10.1007/s40336-013-0026-y.
10. Smailagic N, Lafortune L, Kelly S, Hyde C, Brayne C. 18F-FDG PET for Prediction of Conversion to Alzheimer's Disease Dementia in People with Mild Cognitive Impairment: An Updated Systematic Review of Test Accuracy. *J Alzheimers Dis*. 2018 Jul 24;64(4):1175–94.
11. the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Torosyan N, Mason K, Dahlbom M, Silverman DHS. Value of FDG-PET scans of non-demented patients in predicting rates of future cognitive and functional decline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug;44(8):1355–63.
12. Koric L, Guedj E, Habert MO, Semah F, Branger P, Payoux P, et al. Molecular imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and related disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Dec;172(12):725–34.
13. Chételat G, Arbizu J, Barthel H, Garibotto V, Law I, Morbelli S, et al. Amyloid-PET and ¹⁸F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *Lancet Neurol*. 2020 Nov 1;19(11):951–62.

14. Garibotto V, Herholz K, Boccardi M, Picco A, Varrone A, Nordberg A, et al. Clinical validity of brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging*. 2017 Apr;52:183–95.
15. 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.
16. Doyen M, Mairal E, Bordonne M, Zaragori T, Roch V, Imbert L, et al. Effect of Point Spread Function Deconvolution in Reconstruction of Brain ¹⁸F-FDG PET Images on the Diagnostic Thinking Efficacy in Alzheimer's Disease. *Front Med*. 2021 Jul 29;8:721551.
17. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B, et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [¹⁸F]FDG, version 3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(2):632–51.
18. Della Rosa PA, Cerami C, Gallivanone F, Prestia A, Caroli A, Castiglioni I, et al. A standardized [¹⁸F]-FDG-PET template for spatial normalization in statistical parametric mapping of dementia. *Neuroinformatics*. 2014 Oct;12(4):575–93.
19. Caminiti SP, Sala A, Presotto L, Chincarini A, Sestini S, Perani D, et al. Validation of FDG-PET datasets of normal controls for the extraction of SPM-based brain metabolism maps. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021 Jul;48(8):2486–99.
20. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016 Aug 2;87(5):539–47.
21. Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and ¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2005 Oct;46(10):1625–32.
22. Ito K, Fukuyama H, Senda M, Ishii K, Maeda K, Yamamoto Y, et al. Prediction of Outcomes in Mild Cognitive Impairment by Using ¹⁸F-FDG-PET: A Multicenter Study. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015;45(2):543–52.
23. Arbizu J, Prieto E, Martínez-Lage P, Martí-Climent JM, García-Granero M, Lamet I, et al. Automated analysis of FDG PET as a tool for single-subject probabilistic prediction and detection of Alzheimer's disease dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Sep;40(9):1394–405.
24. Landau SM, Harvey D, Madison CM, Reiman EM, Foster NL, Aisen PS, et al. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010 Jul 20;75(3):230–8.
25. Herholz K, Westwood S, Haense C, Dunn G. Evaluation of a Calibrated ¹⁸F-FDG PET Score as a Biomarker for Progression in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Nucl Med*. 2011 Aug 1;52(8):1218–26.
26. Iaccarino L, Sala A, Perani D, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting long-term clinical stability in amyloid-positive subjects by FDG-PET. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Jun;6(6):1113–20.

27. Lange C, Suppa P, Frings L, Brenner W, Spies L, Buchert R. Optimization of Statistical Single Subject Analysis of Brain FDG PET for the Prognosis of Mild Cognitive Impairment-to-Alzheimer's Disease Conversion. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016;49(4):945–59.
28. Pagani M, Nobili F, Morbelli S, Arnaldi D, Giuliani A, Öberg J, et al. Early identification of MCI converting to AD: a FDG PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Nov;44(12):2042–52.
29. Perani D, Della Rosa PA, Cerami C, Gallivanone F, Fallanca F, Vanoli EG, et al. Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting. *NeuroImage Clin*. 2014;6:445–54.
30. Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology*. 2007 Aug 28;69(9):871–7.
31. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*. 2001 Nov 7;286(17):2120–7.
32. Massa F, Chincarini A, Bauckneht M, Raffa S, Peira E, Arnaldi D, et al. Added value of semiquantitative analysis of brain FDG-PET for the differentiation between MCI-Lewy bodies and MCI due to Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Mar;49(4):1263–74.

Table 1. Characteristics of patients included in the national Alzheimer bank.

	Patients included in NAB (n = 291)
Stages of cognitive impairment during follow-up	
SCI - n (%)	37 (12.7 %)
MCI - n (%)	95 (32.7 %)
Dementia - n (%)	156 (53.6 %)
N/A - n (%)	3 (1.0 %)
Syndromic diagnosis	
Dysexecutive - n (%)	52 (17.9 %)
Amnestic - n (%)	104 (35.7 %)
Linguistic - n (%)	29 (10.0 %)
Diffuse - n (%)	95 (32.7 %)
N/A - n (%)	11 (3.7 %)
Etiological diagnosis	
Neurodegenerative disease - n (%)	170 (58.4 %)
Psychiatric - n (%)	42 (14.4 %)
Vascular (Vascular dementia) - n (%)	29 (10.0 %)
Other causes (epilepsy, encephalopathy/encephalitis, intracranial tumor, post-traumatic sequel and other organic causes) - n (%)	25 (8.6 %)
Subjective memory complaint - n (%)	16 (5.5 %)
N/A - n (%)	9 (3.1 %)

MCI: mild cognitive impairment; NAB: national Alzheimer bank; SCI: subjective cognitive impairment.

Table 2. Diagnostic performances of brain ¹⁸F-FDG PET for the diagnosis of neurodegenerative disease, Alzheimer's disease, and the risk of conversion to dementia within three years

	Diagnosis of neurodegenerative disease					Diagnosis of Alzheimer disease					Risk of conversion to dementia				
	Se	Sp	PPV	NPV	Acc	Se	Sp	PPV	NPV	Acc	Se	Sp	PPV	NPV	Acc
Abnormal brain PET (n = 86)	0.93	0.58	0.75	0.86	0.78	0.94	0.41	0.45	0.93	0.59	0.80	0.31	0.20	0.88	0.40
Alzheimer disease pattern (n = 103)	0.54	0.94	0.93	0.60	0.71	0.81	0.92	0.84	0.90	0.88	0.31	0.67	0.17	0.82	0.60

Se, sensibility; Sp, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; Acc, accuracy

Table 3. Diagnostic performances of brain ¹⁸F-FDG PET in association with CSF biomarkers.

	Abnormal brain PET	Alzheimer disease pattern
A+		
Se	0.89	0.59
Sp	0.35	0.84
VPP	0.64	0.83
VPN	0.71	0.62
Acc	0.65	0.70
T+		
Se	0.82	0.44
Sp	0.32	0.74
VPP	0.79	0.85
VPN	0.36	0.29
Acc	0.70	0.52
N+		
Se	0.92	0.46
Sp	0.23	0.61
VPP	0.12	0.12
VPN	0.96	0.91
Acc	0.30	0.59
A+/T+		
Se	0.92	0.64
Sp	0.32	0.80
VPP	0.53	0.73
VPN	0.82	0.73
Acc	0.59	0.73

Se, sensibility; Sp, specificity; PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; Acc, accuracy

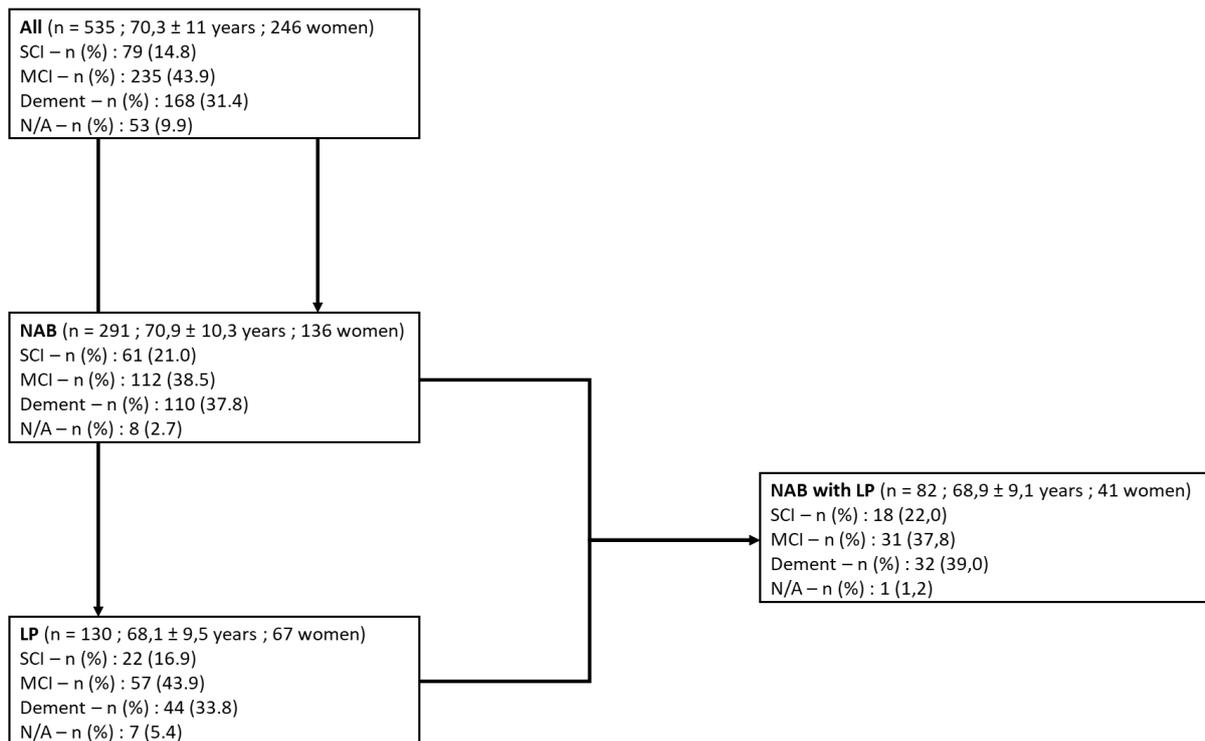


Fig 1. Flow chart for the inclusion of patients in the NOBET study with distribution of initial stages of impairment. *SCI*, Subjective cognitive impairment; *MCI*, Mild cognitive impairment; *LP*, Lumbar puncture; *NAB*, National Alzheimer Bank.

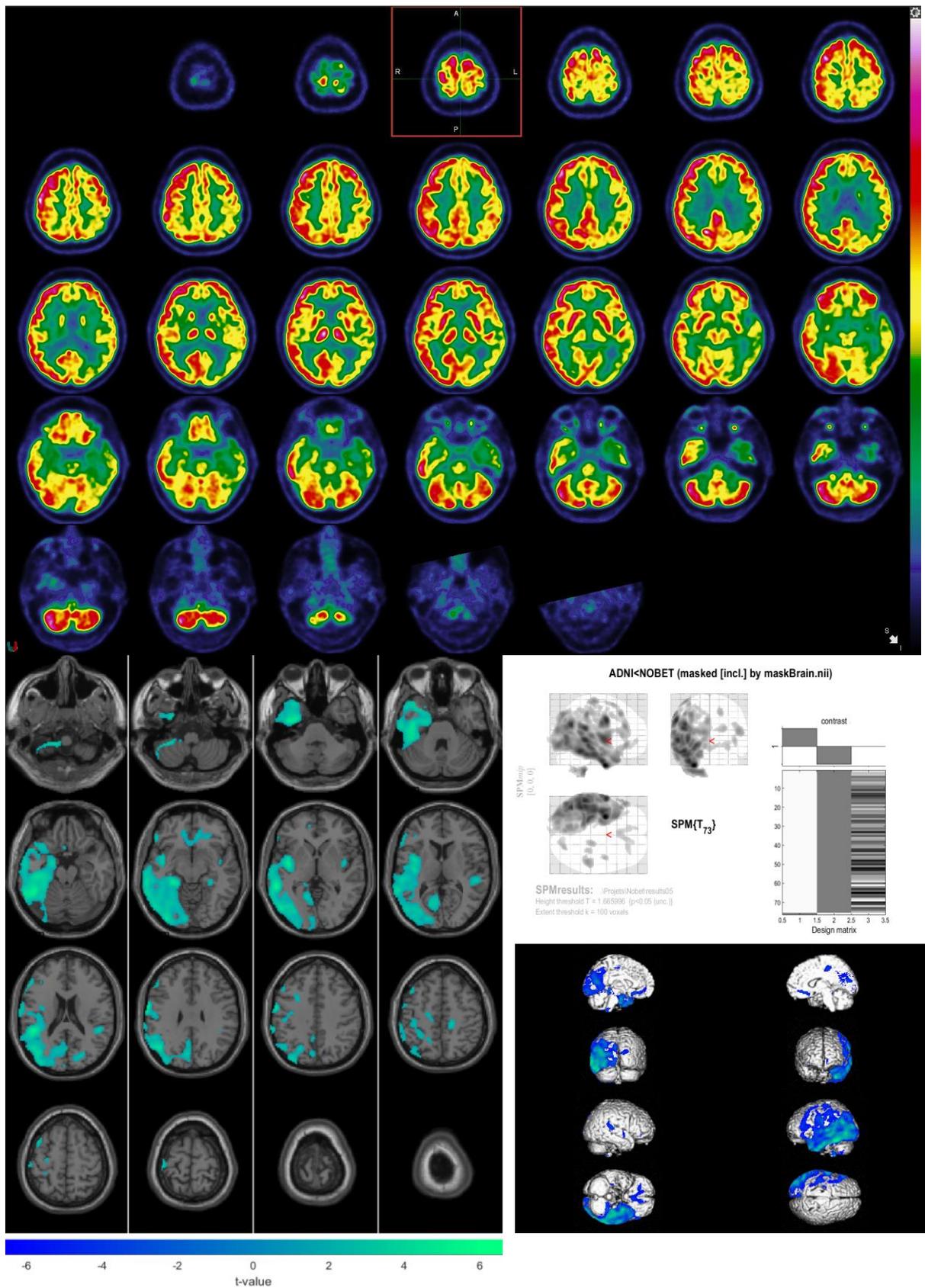


Fig. 2: Example of a combined visual (upper panel) and semi-quantitative (lower panel, with results projected on axial MRI slices on the left and on a 3D volume rendered on the right) analyses in a 72-year old woman patient defined as presenting an Alzheimer disease. Final diagnosis of National Alzheimer database: Alzheimer disease.

PARTIE III : DISCUSSION

Cette étude a permis de mieux définir et de conforter la place, en routine clinique, de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG dans la stratégie diagnostique des pathologies neurodégénératives. Notre étude démontre que la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG possède de bonnes valeurs diagnostiques et pronostiques, pour les pathologies neurodégénératives, notamment pour la maladie d'Alzheimer. Une attention particulière a été portée aux résultats du sous-groupe des patients MCI, qui reste le groupe le plus à risque de conversion (38), mais également celui présentant le plus grand intérêt à pronostiquer correctement pour une prise en charge adaptée ou dans le cadre d'essais de thérapies innovantes (7).

1. Analyses des résultats

Cette étude, réalisée à partir de données obtenues en conditions de vie réelle, démontre que la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG possède une VPN élevée pour le diagnostic des maladies neurodégénératives, en particulier la maladie d'Alzheimer, et pour le risque de conversion en démence. Cette situation n'est pas rare en pratique courante, puisqu'un peu plus d'un quart (26%) des patients adressés en routine pour une TEP cérébrale au ^{18}F -FDG dans notre cohorte, présentait un examen normal. La TEP cérébrale au ^{18}F -FDG semble donc être un examen pronostique important pour écarter toute maladie neurodégénérative potentielle et pourrait donc être positionnée comme une investigation complémentaire de première ligne dans l'évaluation des troubles cognitifs en routine.

1.1. TEP cérébrale au ^{18}F -FDG et ponction lombaire

Les bonnes performances de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer et pour le risque de conversion en démence, ont été confirmées par les associations avec les biomarqueurs du LCR. La TEP cérébrale au ^{18}F -FDG présentait des VPN élevées avec le biomarqueur N de la neurodégénérescence et avec la combinaison A/T pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Les VPN, pour le biomarqueur de la neurodégénérescence N, chez l'ensemble des patients étaient de 96 % et de 100 % dans le sous-groupe des patients MCI. Les associations de la TEP avec les biomarqueurs Amyloïde et Tau (A/T), entraînaient une VPN de 82 % pour l'ensemble de la population et de 76 % pour le sous-groupe des patients MCI.

1.2. TEP cérébrale au ¹⁸F-FDG et données cliniques

L'étude du métabolisme cérébral, chez des patients atteints ou se plaignant de troubles cognitifs, a été comparée aux données de la BNA. Les patients inclus dans cette base de données sont des patients tout venant, présentant une plainte cognitive, objectivée ou non et ayant consulté un neurologue ou gériatre spécialiste au sein d'un Centre Mémoire de Ressource et de Recherche (CMRR). Un suivi de 3 ans a été réalisé et un diagnostic tridimensionnel (stade des troubles cognitifs, diagnostic syndromique et diagnostic étiologique) a été posé à l'issue d'une consultation de suivi auprès d'un neurologue ou gériatre spécialiste. Ce diagnostic tridimensionnel et la présence ou non d'une conversion en démence étaient considérés, dans cette étude, comme le Gold standard.

Nos résultats montrent qu'une TEP cérébrale au ¹⁸F-FDG normale, c'est-à-dire sans hypométabolisme ou pattern d'hypométabolisme significatif, permet d'exclure une pathologie neurodégénérative, en particulier une maladie d'Alzheimer grâce à une excellente VPN (86% pour toutes les pathologies neurodégénératives, 93% pour la maladie d'Alzheimer), même en restreignant nos analyses aux patients MCI (88% pour la maladie d'Alzheimer). Nous avons observé une excellente VPN pour le risque de conversion en démence (88%), également chez les patients MCI (83%). Cela peut s'expliquer par la grande sensibilité, de la TEP cérébrale au ¹⁸F-FDG, à mettre en évidence et de manière assez précoce, des hypométabolismes corticaux en cas de neurodégénérescence. Ainsi, une TEP cérébrale au ¹⁸F-FDG strictement normale ne sera pas en faveur d'un mécanisme neurodégénératif. Ces VPN élevées pour le risque de conversion, sont en accord avec celles rapportées dans la littérature, au sein d'études prospectives, n'incluant que des patients MCI-Alzheimer avec des VPN respectives de 94% et 95% (52,53).

Il est intéressant de noter que des associations significatives ont été mises en évidence, entre les images de TEP cérébrales au ¹⁸F-FDG normales et anormales, et le stade de la déficience cognitive, ainsi qu'avec les diagnostics syndromiques et étiologiques. Comme prévu, un taux plus élevé de TEP cérébrales au ¹⁸F-FDG normales a été observé chez les patients SCI et MCI, ainsi que chez les patients présentant un diagnostic étiologique de plaintes cognitives isolées, de causes non neurodégénératives (épilepsies, encéphalopathies/encéphalites, tumeurs intracrâniennes, séquelles post-traumatiques ou autres causes organiques) ou de pathologies psychiatriques. Il est intéressant de noter qu'un taux plus élevé, de TEP cérébrales au ¹⁸F-FDG normales, a été observé chez les patients présentant un diagnostic syndromique dysexécutif ou amnésique. Cela peut s'expliquer par l'atteinte frontale prédominante, dans les troubles dysexécutifs, qui n'est pas facile à détecter en TEP cérébrale au ¹⁸F-FDG en raison de l'absorption glycolytique élevée des lobes frontaux (54) ou d'une atteinte trop limitée des zones temporales internes dans les syndromes amnésiques isolés.

Il convient de noter, que les TEP cérébrales au ^{18}F -FDG offrent de bonnes performances pour le diagnostic positif des troubles neurodégénératifs, en particulier pour la maladie d'Alzheimer, avec des précisions respectives de 78 % et 88 %. Par conséquent, outre l'élimination des pathologies neurodégénératives potentielles, la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG peut être utilisée pour confirmer un diagnostic présumé de maladie neurodégénérative.

Bien que rares, quelques faux négatifs étaient présents, s'expliquant le plus souvent par la réalisation de l'examen de manière extrêmement précoce, si bien que la neurodégénérescence n'était pas encore mise en évidence. Certains faux positifs existent également, la plupart sont expliqués par des patients progressseurs lents. L'examen sera considéré comme anormal, mais le patient ne présentera pas de conversion durant la période de suivi de l'étude.

2. Comparaison avec l'état de l'art

Dans la littérature, de nombreuses études ont examiné les valeurs pronostiques et diagnostiques de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG, pour le diagnostic des pathologies neurodégénératives, en particulier pour la maladie d'Alzheimer, ou pour le risque de conversion au fil du temps. Ces études, ont été réalisées la plupart du temps sur des patients de la cohorte ADNI, avec différents types de méthodologies pour effectuer les analyses semi-quantitatives.

Plusieurs outils ont été proposés, pour les analyses semi-quantitatives : le Z-score obtenu à partir de la moyenne de 5 régions d'intérêt, le Pet-score (49,53), le masque t-sum scores (55) et notamment le dementia prognosis index (DPI), un indice dérivé du rapport entre les valeurs de captation dans les régions d'intérêt, qui sont connues pour être hypométaboliques dans la maladie d'Alzheimer et les régions qui sont connues pour être stables (44). Un exemple de calcul du DPI est disponible en Figure 8. Une autre étude a utilisé les valeurs relatives de captation du FDG dans 26 méta-volumes d'intérêt et les a ensuite soumises à une analyse par machine learning, pour identifier les patients qui présenteront ou non, une conversion en démence dans les 5 ans (56). Cependant, ces méthodes semi-quantitatives ne sont pas toutes disponibles en pratique courante et pour la plupart d'entre elles, ne correspondent pas à ce qui est actuellement pratiqué en milieu clinique. Or, l'objectif principal de cette étude et ce qui la rend originale, se trouve justement être le calcul des performances de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG en conditions de vie réelle.

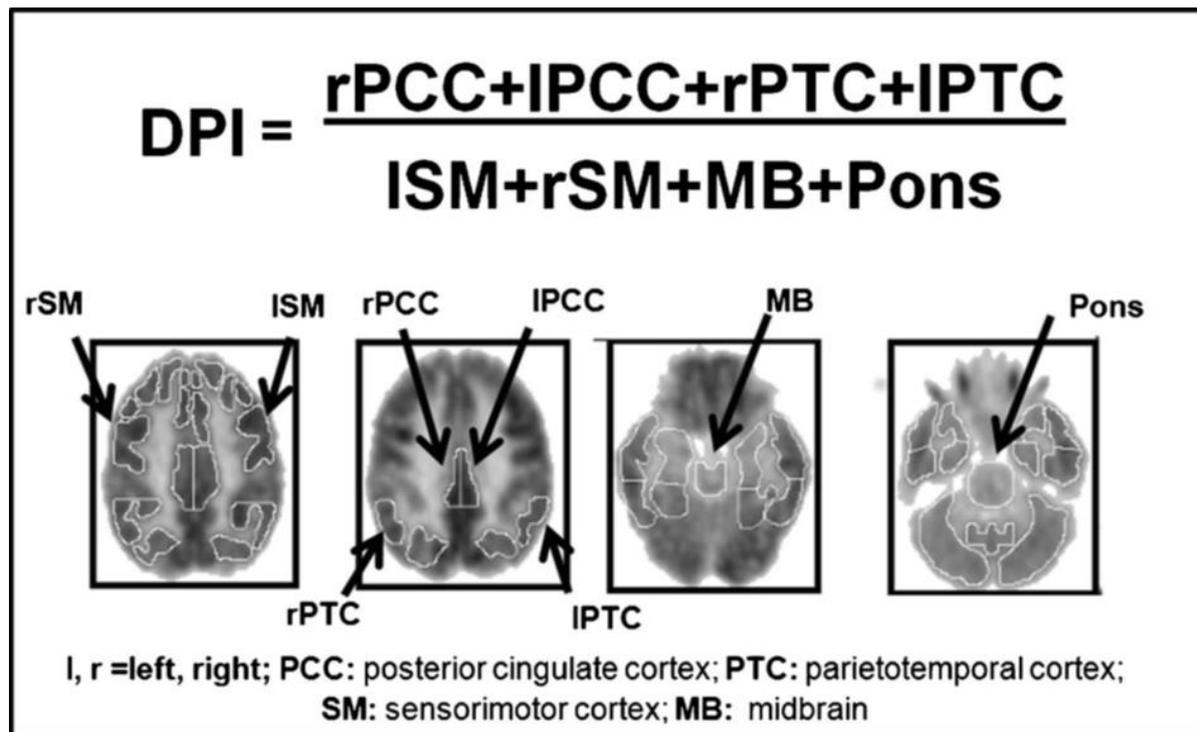


Figure 8. Exemple de méthode automatisée : calcul du DPI (Torosyan N et al., 2017).

Une force de cette étude est l'analyse combinée : visuelle et semi-quantitative. En effet, nous avons réalisé une analyse visuelle, qui reste une base pour l'interprétation de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG (12), ainsi qu'une analyse semi-quantitative précédemment validée au niveau individuel dans des cohortes neurodégénératives (27) en milieu clinique. L'analyse visuelle des TEP cérébrales au ^{18}F -FDG a été réalisée en aveugle, par deux médecins nucléaires expérimentés, pour limiter l'influence des données cliniques sur l'interprétation.

Nos TEP cérébrales au ^{18}F -FDG ont été corrélées à deux bases de données différentes, avec des données ne provenant pas de la cohorte ADNI, contrairement à de nombreuses études au sein la littérature (44,49–51,55,57).

Un autre point fort de notre étude est le nombre important de patients (plus de 300 patients associés à au moins une base de données), qui ont été suivis jusqu'à trois ans. Le nombre élevé de patients inclus et suivis pendant une durée suffisante de trois ans, est conforme aux dernières recommandations visant à promouvoir la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG comme biomarqueur de la maladie d'Alzheimer (46).

De surcroit, l'ensemble des patients ayant passé une TEP cérébrale au ^{18}F -FDG au CHRU de Nancy durant la période de l'étude ont été inclus sans sélection, afin que les valeurs diagnostiques et pronostiques calculées se rapprochent au mieux de celles que l'on pourrait observer en pratique courante et pour s'affranchir des éventuels biais de sélection.

D'autres études portant sur les performances diagnostiques et pronostiques de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG s'appuient sur le gold standard des troubles neurodégénératifs, à savoir les analyses autopsiques post-mortem (45,48). Nos résultats sont conformes à ceux de ces études, avec des VPN de l'ordre de 90 % dans la présente étude contre respectivement 78 % (48) et 84 % (45). Il est intéressant de noter que nos VPN diagnostiques élevées ont été confirmées par des associations avec des biomarqueurs du LCR selon la classification A/T/N (58), ce qui peut représenter un résultat plus robuste que les seuls suivis cliniques. Enfin, cette confirmation, par les associations avec les biomarqueurs du LCR, a été réalisée chez un nombre important de patients ($n = 130$). Les deux études susmentionnées avec confirmation histologique ont néanmoins été réalisées sans l'aide d'analyses semi-quantitatives supplémentaires, alors qu'elles sont recommandées pour l'interprétation des TEP cérébrales au ^{18}F -FDG (59).

3. Place de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG dans la stratégie diagnostique

Le but de cette étude était de conforter et de mieux définir la place de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG, au sein de la stratégie diagnostique des pathologies neurodégénératives, notamment par rapport aux examens déjà existants (ponction lombaire, IRM), recommandés en première intention, mais également comparativement aux nouveaux examens tel que la TEP amyloïde (exemple de TEP amyloïde disponible figure 9) ou la TEP à la protéine Tau (exemple de TEP à la protéine Tau disponible figure 10). En pratique courante, la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG est souvent la première étape de diagnostic positif de pathologie neurodégénérative. Elle est cependant, quelque fois recommandée en seconde intention dans la stratégie diagnostique des pathologies neurodégénératives, notamment en cas de probabilité clinique élevée de MA.

La TEP amyloïde ou le dosage du marqueur amyloïde dans le LCR sont considérés depuis peu comme des examens de première intention, pour éliminer une maladie d'Alzheimer en cas de forte suspicion, selon des recommandations récentes d'experts internationaux (11). Cependant, la TEP amyloïde, bien qu'ayant une forte valeur prédictive négative, n'apporte que peu d'information en cas de positivité. En effet, une partie de la population développera des dépôts de plaques amyloïdes, sans jamais présenter de troubles cognitifs (14). La TEP amyloïde n'apporte donc aucune valeur pronostique en cas de positivité de l'examen. L'avantage de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG ici, est de permettre d'éliminer le diagnostic en cas de négativité mais également d'orienter en cas de positivité de l'examen, le diagnostic étiologique et d'évaluer le stade de la neurodégénérescence corticale. En effet, l'étude du métabolisme cérébral est corrélé à la dégradation des fonctions cognitives.

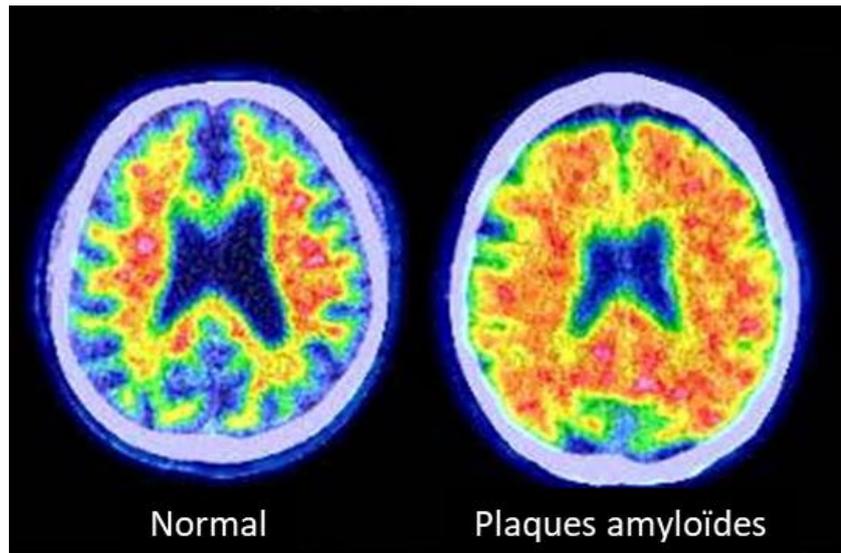


Figure 9. Exemples de TEP amyloïde. CHRU de Nancy, Hôpital Brabois, Service de médecine nucléaire.

La TEP à la protéine Tau ne possède pas encore d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France mais son arrivée modifiera encore la stratégie diagnostique des pathologies neurodégénératives, notamment des tauopathies, dont fait partie la maladie d'Alzheimer. La TEP à la protéine Tau étudie le biomarqueur T. Bien que plus spécifique, elle reste moins sensible que la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG pour le diagnostic des autres pathologies neurodégénératives (16).

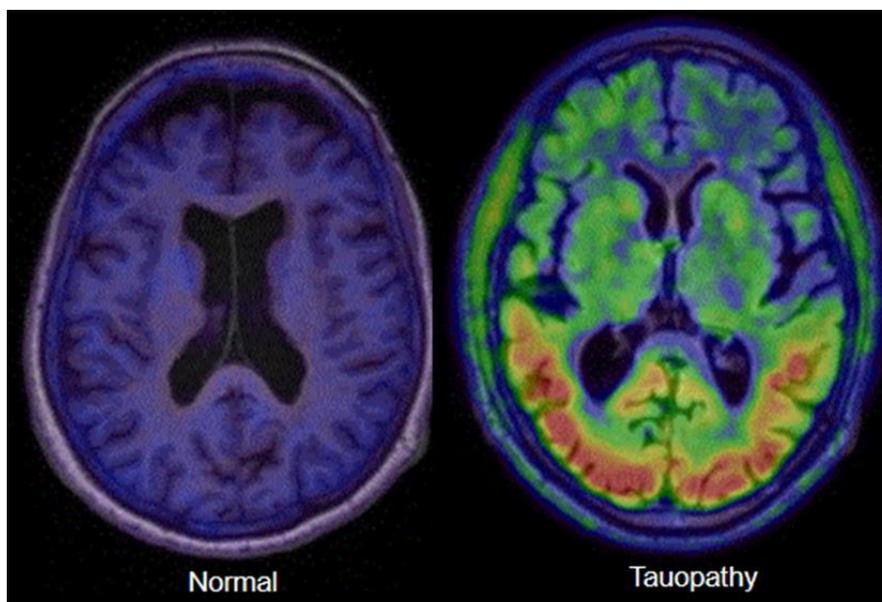


Figure 10. Exemples de TEP à la protéine Tau. CHRU de Nancy, Hôpital Brabois, Service de médecine nucléaire.

La TEP amyloïde et la TEP à la protéine Tau sont des examens coûteux. La TEP amyloïde n'est actuellement pas disponible partout et la TEP à la protéine Tau n'est disponible en France que dans le cadre de la recherche.

Notre étude conforte donc, la place stratégique actuelle de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG, dans l'évaluation des troubles cognitifs en routine clinique. La TEP cérébrale au ^{18}F -FDG a été proposée en première intention pour le diagnostic positif des troubles neurodégénératifs (13) ou en association avec la TEP amyloïde en fonction du risque de pathologie de maladie d'Alzheimer (11). Une étude confirme que l'ajout de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG à la TEP amyloïde permet de prédire le risque de conversion à long terme chez les patients amyloïdes positifs (50). Grâce à nos résultats et au fait que la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG est un examen accessible, peu invasif et relativement peu coûteux, nous confirmons que la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG peut être réalisée en première intention, pour écarter le diagnostic de pathologie neurodégénérative ou le risque de conversion immédiate chez les patients atteints de troubles cognitifs. D'autant que cette situation de TEP cérébrale au ^{18}F -FDG normale, n'est pas rare en pratique courante, puisqu'un peu plus d'un quart (26%) des patients adressés en routine pour une TEP cérébrale au ^{18}F -FDG dans notre cohorte présentaient un examen normal.

En outre, l'association de nos résultats de TEP cérébrales au ^{18}F -FDG avec les biomarqueurs du LCR pour exclure une pathologie neurodégénérative est une aide précieuse pour les patients qui refusent ou présentant une contre-indication à la ponction lombaire (trouble de la coagulation, traitement par anticoagulant, thrombopénie sévère (< 50G/L), hypertension intracrânienne, infection au point de ponction ou troubles de la conscience) (60). Exclure le diagnostic de pathologie neurodégénérative avec une bonne certitude, permet également de limiter le nombre d'examens complémentaires invasifs ou coûteux et potentiellement peu utiles, limitant ainsi les coûts de prise en charge des patients et l'impact économique.

4. Limites

Notre étude présente néanmoins certaines limites, liées à son caractère rétrospectif et monocentrique. Le caractère monocentrique diminue la validité externe de cette étude et donc l'extrapolation de ses résultats. Bien que rétrospective, un risque de biais de sélection a pu être corrigé au sein de cette étude, par le recrutement exhaustif des patients ayant passés une TEP cérébrale au ^{18}F -FDG, durant la période d'inclusion de l'étude.

Cette étude a été réalisée avec deux appareils TEP différents (analogique et numérique), dont les paramètres d'acquisition et de reconstruction sont différents. Cependant, l'expérience des lecteurs lors de l'analyse visuelle et la procédure validée de l'analyse semi-quantitative ont réduit l'hétérogénéité des images.

Une autre limite de notre étude, concerne l'absence de confirmation diagnostique de pathologie neurodégénérative par des autopsies post-mortem considérées comme le Gold Standard dans la littérature. Une confrontation avec les biomarqueurs du LCR a néanmoins été réalisée.

Nous pouvons également mentionner les patients à progression lente, qui pourraient fausser les performances diagnostiques obtenues, car les patients ont été suivis sur une période maximale de 3 ans après la réalisation de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG. Ainsi, les patients ayant une TEP cérébrale au ^{18}F -FDG anormale, sans progression clinique significative durant la période de suivi, ont été classés comme faux positifs, alors qu'ils pouvaient correspondre à de vrais positifs, ce qui a pour conséquence d'abaisser la spécificité réelle de l'examen.

Une dernière limite, concerne les données saisies au sein des bases de données cliniques, qui peuvent être erronées, soit par manque ou mauvaise information, soit par erreur diagnostique. En effet, les diagnostics étiologiques, notamment dans le cadre des pathologies neurodégénératives, peuvent être difficile à confirmer au vu des nombreux symptômes similaires et/ou peu spécifiques présentés par les patients au cours de la maladie (5). Tout ceci peut entraîner un biais de classement et par conséquent une part d'erreur dans les performances diagnostiques finales de notre examen.

5. Perspectives

Une perspective directe de cette étude est de corréliser les résultats de TEP cérébrales au ^{18}F -FDG avec une troisième base de données nationale, le Système National des Données de Santé (SNDS). Les autorisations d'accès à cette base de données ont été obtenues et les analyses sont en cours. Cela permettra d'augmenter le nombre de patients de l'étude à 502 et donc par la même occasion, de conforter nos précédents résultats et d'augmenter la puissance statistique de notre étude. Le système SNDS est une base regroupant les principales bases de données de santé publique existantes. Elle a pour but de collecter et de regrouper un maximum de données de santé, afin de simplifier l'accès à ces données et de faciliter la recherche et les analyses de santé d'une population. Son accès est réglementé et a nécessité un conventionnement entre le CHRU de Nancy et la CNAM, après accord de la CNIL. Le SNDS est une base complétée par des données provenant de tout professionnel de santé et non uniquement par des neurologues ou gériatres spécialistes.

Actuellement, en cours d'analyses, l'objectif principal sera de calculer la VPN de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG sur la survenue d'une démence, chez des patients adressés pour plainte cognitive et ayant un suivi clinique d'au moins 3 ans. Le critère de jugement principal sera la probabilité pour un patient, de ne pas avoir de démence, sachant qu'il présente une TEP cérébrale au ^{18}F -FDG normale avec un suivi clinique d'au moins 3 ans. Plusieurs objectifs secondaires seront aussi recherchés : le calcul de la VPN de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG, sur la survenue d'une hospitalisation ou d'un décès dans les 3 ans chez des patients adressés pour plainte cognitive ; l'identification des facteurs prédictifs de survenue d'une démence, d'une hospitalisation ou d'un décès chez les patients ayant eu une TEP cérébrale au ^{18}F -FDG pour plainte cognitive et ayant un suivi clinique d'au moins 3

ans ; l'identification des facteurs prédictifs de survenue d'une démence, d'une hospitalisation ou d'un décès chez les patients ayant une TEP cérébrale au ^{18}F -FDG anormale ; la comparaison de la survie globale, sans survenue d'une démence ou sans hospitalisation entre les groupes « TEP normale » et « TEP anormale » sera également réalisée à partir de ces données.

Une autre perspective, concerne les techniques d'analyses automatisées, notamment par intelligence artificielle (61–63). Elles sont trop complexes à intégrer en routine clinique mais leurs développements, leurs simplifications et leurs validations, pourraient aider à l'avenir à améliorer encore un peu plus les performances de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG. Dans cette optique, une autre idée serait d'évaluer les valeurs diagnostiques et pronostiques de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG, au sein de grandes études prospectives et multicentriques, associées à des analyses automatisées, utilisables en routine clinique. Le caractère multicentrique des futures études, notamment avec des TEP cérébrales au ^{18}F -FDG réalisées sur différentes machines, permettrait d'augmenter la validité externe et donc la généralisation des résultats.

6. Conclusions

La TEP cérébrale au ^{18}F -FDG, reste un biomarqueur de neurodégénérescence accessible, peu coûteux et non invasif, intéressant pour le diagnostic, mais surtout pour l'évaluation pronostique, chez les patients présentant des troubles cognitifs objectivés ou non. Elle possède une excellente VPN et une bonne association avec les biomarqueurs du LCR de la maladie d'Alzheimer (A/T/N).

Les résultats obtenus dans cette étude, à partir d'une large cohorte de patients tout venant, se plaignant de troubles cognitifs et ayant réalisé une TEP cérébrale au ^{18}F -FDG prescrite par un neurologue ou gériatre spécialiste, au sein d'un centre de mémoire tertiaire, confirment que la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG permet d'exclure le diagnostic de maladie neurodégénérative et de conversion en démence à trois ans avec une grande certitude, limitant ainsi la prescription d'autres investigations coûteuses ou invasives.

Ces résultats obtenus à partir de bases de données réelles, devraient conforter le fait que la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG est un examen de première intention dans la stratégie diagnostique des troubles neurodégénératifs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Aug;2(8):a006239.
2. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):614–29.
3. Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and Management of Dementia: Review. *JAMA*. 2019 Oct 22;322(16):1589–99.
4. World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends.
5. Erkkinen MG, Kim MO, Geschwind MD. Clinical Neurology and Epidemiology of the Major Neurodegenerative Diseases. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2018 Apr;10(4):a033118.
6. Miglis MG, Adler CH, Antelmi E, Arnaldi D, Baldelli L, Boeve BF, et al. Biomarkers of conversion to α -synucleinopathy in isolated rapid-eye-movement sleep behaviour disorder. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):671–84.
7. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*. 2016 Mar;12(3):292–323.
8. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263–9.
9. Mosconi L. Glucose metabolism in normal aging and Alzheimer's disease: Methodological and physiological considerations for PET studies. *Clin Transl Imaging*. 2013 Aug;1(4):10.1007/s40336-013-0026-y.
10. Nobili F, Arbizu J, Bouwman F, Drzezga A, Agosta F, Nestor P, et al. European Association of Nuclear Medicine and European Academy of Neurology recommendations for the use of brain 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in neurodegenerative cognitive impairment and dementia: Delphi consensus. *Eur J Neurol*. 2018 Oct;25(10):1201–17.
11. Chételat G, Arbizu J, Barthel H, Garibotto V, Law I, Morbelli S, et al. Amyloid-PET and 18 F-FDG-PET in the diagnostic investigation of Alzheimer's disease and other dementias. *The Lancet Neurology*. 2020 Nov 1;19(11):951–62.
12. Guedj E, Varrone A, Boellaard R, Albert NL, Barthel H, van Berckel B, et al. EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [18 F]FDG, version 3. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022;49(2):632–51.
13. Koric L, Guedj E, Habert MO, Semah F, Branger P, Payoux P, et al. Molecular imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and related disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 2016 Dec;172(12):725–34.

14. Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, Kelly JF, Aggarwal NT, Shah RC, et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*. 2006 Jun 27;66(12):1837–44.
15. Kolanko MA, Win Z, Loreto F, Patel N, Carswell C, Gontsarova A, et al. Amyloid PET imaging in clinical practice. *Pract Neurol*. 2020 Dec;20(6):451–62.
16. Ossenkoppele R, van der Kant R, Hansson O. Tau biomarkers in Alzheimer’s disease: towards implementation in clinical practice and trials. *Lancet Neurol*. 2022 Aug;21(8):726–34.
17. Basu S, Hess S, Nielsen Braad PE, Olsen BB, Inglev S, Høilund-Carlsen PF. The Basic Principles of FDG-PET/CT Imaging. *PET Clin*. 2014 Oct;9(4):355–70, v.
18. Masson E. Principe et technique de la tomographie par émission de positons couplée à la tomomodensitométrie [Internet]. EM-Consulte. [cited 2023 May 6]. Available from: <https://www.em-consulte.com/article/1073340/principe-et-technique-de-la-tomographie-par-emissi>
19. Hudson HM, Larkin RS. Accelerated image reconstruction using ordered subsets of projection data. *IEEE Trans Med Imaging*. 1994;13(4):601–9.
20. Salvadori J, Odille F, Verger A, Olivier P, Karcher G, Marie PY, et al. Head-to-head comparison between digital and analog PET of human and phantom images when optimized for maximizing the signal-to-noise ratio from small lesions. *EJNMMI Phys*. 2020 Feb 21;7(1):11.
21. Laforce R, Soucy JP, Sellami L, Dallaire-Théroux C, Brunet F, Bergeron D, et al. Molecular imaging in dementia: Past, present, and future. *Alzheimers Dement*. 2018 Nov;14(11):1522–52.
22. For the EANM-EAN Task Force for the Prescription of FDG-PET for Dementing Neurodegenerative Disorders, Nobili F, Festari C, Altomare D, Agosta F, Orini S, et al. Automated assessment of FDG-PET for differential diagnosis in patients with neurodegenerative disorders. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018 Jul;45(9):1557–66.
23. SPM12 Software - Statistical Parametric Mapping [Internet]. [cited 2023 May 6]. Available from: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>
24. Verger A, Lagarde S, Maillard L, Bartolomei F, Guedj E. Brain molecular imaging in pharmaco-resistant focal epilepsy: Current practice and perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174(1–2):16–27.
25. Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Price CJ, Zeki S, et al., editors. Chapter 31 - Experimental Design and Statistical Parametric Mapping. In: *Human Brain Function (Second Edition)* [Internet]. Burlington: Academic Press; 2004 [cited 2023 May 7]. p. 599–632. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780122648410500330>
26. Brett M, Johnsrude IS, Owen AM. The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2002 Mar;3(3):243–9.
27. Perani D, Della Rosa PA, Cerami C, Gallivanone F, Fallanca F, Vanoli EG, et al. Validation of an optimized SPM procedure for FDG-PET in dementia diagnosis in a clinical setting. *NeuroImage: Clinical*. 2014;6:445–54.

28. Dukart J, Mueller K, Horstmann A, Vogt B, Frisch S, Barthel H, et al. Differential effects of global and cerebellar normalization on detection and differentiation of dementia in FDG-PET studies. *Neuroimage*. 2010 Jan 15;49(2):1490–5.
29. Verger A, Doyen M, Champion JY, Guedj E. The pons as reference region for intensity normalization in semi-quantitative analysis of brain ¹⁸FDG PET: application to metabolic changes related to ageing in conventional and digital control databases. *EJNMMI Res*. 2021 Mar 24;11(1):31.
30. Introduction to Statistical Parametric Mapping [Internet]. [cited 2023 May 7]. Available from: https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/intro/#_A_About_these_notes
31. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage*. 2002 Apr;15(4):870–8.
32. SPM - Documentation [Internet]. [cited 2023 May 7]. Available from: <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/>
33. Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer’s disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov*. 2011 Aug 19;10(9):698–712.
34. Delacourte A. The natural and molecular history of Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis*. 2006;9(3 Suppl):187–94.
35. Arranz AM, De Strooper B. The role of astroglia in Alzheimer’s disease: pathophysiology and clinical implications. *Lancet Neurol*. 2019 Apr;18(4):406–14.
36. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535–62.
37. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer’s disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol*. 2021 Jun;20(6):484–96.
38. Davis M, O’Connell T, Johnson S, Cline S, Merikle E, Martenyi F, et al. Estimating Alzheimer’s Disease Progression Rates from Normal Cognition Through Mild Cognitive Impairment and Stages of Dementia. *CAR*. 2018 Jun 11;15(8):777–88.
39. Sun BL, Li WW, Zhu C, Jin WS, Zeng F, Liu YH, et al. Clinical Research on Alzheimer’s Disease: Progress and Perspectives. *Neurosci Bull*. 2018 Dec;34(6):1111–8.
40. Ewers M, Brendel M, Rizk-Jackson A, Rominger A, Bartenstein P, Schuff N, et al. Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects. *NeuroImage: Clinical*. 2014;4:45–52.
41. Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer’s disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003 Aug;30(8):1104–13.
42. Petersen RC, Roberts RO, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, Ivnik RJ, et al. Mild cognitive impairment: ten years later. *Arch Neurol*. 2009 Dec;66(12):1447–55.

43. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. CSF Biomarkers and Incipient Alzheimer Disease in Patients With Mild Cognitive Impairment. *JAMA*. 2009 Jul 22;302(4):385–93.
44. Torosyan N, Mason K, Dahlbom M, Silverman DHS, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Value of FDG-PET scans of non-demented patients in predicting rates of future cognitive and functional decline. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Aug;44(8):1355–63.
45. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*. 2001 Nov 7;286(17):2120–7.
46. Garibotto V, Herholz K, Boccardi M, Picco A, Varrone A, Nordberg A, et al. Clinical validity of brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging*. 2017 Apr;52:183–95.
47. Choo IH, Ni R, Schöll M, Wall A, Almkvist O, Nordberg A. Combination of ¹⁸F-FDG PET and Cerebrospinal Fluid Biomarkers as a Better Predictor of the Progression to Alzheimer's Disease in Mild Cognitive Impairment Patients. *JAD*. 2013 Jan 21;33(4):929–39.
48. Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C. What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology*. 2007 Aug 28;69(9):871–7.
49. Herholz K, Westwood S, Haense C, Dunn G. Evaluation of a Calibrated ¹⁸F-FDG PET Score as a Biomarker for Progression in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Nuclear Medicine*. 2011 Aug 1;52(8):1218–26.
50. Iaccarino L, Sala A, Perani D, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Predicting long-term clinical stability in amyloid-positive subjects by FDG-PET. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019 Jun;6(6):1113–20.
51. Landau SM, Harvey D, Madison CM, Reiman EM, Foster NL, Aisen PS, et al. Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2010 Jul 20;75(3):230–8.
52. Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and ¹⁸F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2005 Oct;46(10):1625–32.
53. Ito K, Fukuyama H, Senda M, Ishii K, Maeda K, Yamamoto Y, et al. Prediction of Outcomes in Mild Cognitive Impairment by Using ¹⁸F-FDG-PET: A Multicenter Study. *J Alzheimers Dis*. 2015;45(2):543–52.
54. Woodward MC, Rowe CC, Jones G, Villemagne VL, Varos TA. Differentiating the frontal presentation of Alzheimer's disease with FDG-PET. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(1):233–42.
55. Lange C, Suppa P, Frings L, Brenner W, Spies L, Buchert R. Optimization of Statistical Single Subject Analysis of Brain FDG PET for the Prognosis of Mild Cognitive Impairment-to-Alzheimer's Disease Conversion. *J Alzheimers Dis*. 2016;49(4):945–59.
56. Pagani M, Nobili F, Morbelli S, Arnaldi D, Giuliani A, Öberg J, et al. Early identification of MCI converting to AD: a FDG PET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Nov;44(12):2042–52.

57. Arbizu J, Prieto E, Martínez-Lage P, Martí-Climent JM, García-Granero M, Lamet I, et al. Automated analysis of FDG PET as a tool for single-subject probabilistic prediction and detection of Alzheimer's disease dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Sep;40(9):1394–405.
58. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016 Aug 2;87(5):539–47.
59. Massa F, Chincarini A, Bauckneht M, Raffa S, Peira E, Arnaldi D, et al. Added value of semiquantitative analysis of brain FDG-PET for the differentiation between MCI-Lewy bodies and MCI due to Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Mar;49(4):1263–74.
60. fm_ponction_lombaire.pdf [Internet]. [cited 2023 May 20]. Available from: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-07/fm_ponction_lombaire.pdf
61. Ding Y, Sohn JH, Kawczynski MG, Trivedi H, Harnish R, Jenkins NW, et al. A Deep Learning Model to Predict a Diagnosis of Alzheimer Disease by Using ¹⁸F-FDG PET of the Brain. *Radiology*. 2019 Feb;290(2):456–64.
62. Choi H, Kim YK, Yoon EJ, Lee JY, Lee DS, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cognitive signature of brain FDG PET based on deep learning: domain transfer from Alzheimer's disease to Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Feb;47(2):403–12.
63. Etmnani K, Soliman A, Davidsson A, Chang JR, Martínez-Sanchis B, Byttner S, et al. A 3D deep learning model to predict the diagnosis of dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and mild cognitive impairment using brain ¹⁸F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022 Jan;49(2):563–84.

ANNEXE

Annexe 1 : Table des diagnostics clinique de la BNA

ID	Nom	NomCourt	NumOrdre
1	Plainte mnésique	R413	10
2	MCI amnésique	F06.7A	20
3	MCI autres	F06.7B	30
4	Maladie d'Alzheimer	F00.1	40
5	Démence vasculaire	F01.9	60
6	Autre démence vasculaire	F01.8	70
7	Démence mixte	F00.2	80
8	Démence de la maladie de Parkinson	F02.3	100
9	Démence à corps de Lewy	F02.34	110
10	Démence fronto-temporale (DFT-vf)	F02.0	120
11	Démence sémantique (et autres DFT-vt)	G31.B	130
12	Aphasie progressive primaire	G31.A	140
13	Atrophie corticale postérieure	G31.C	150
14	Paralysie supra-nucléaire progressive	G23.1	160
15	Dégénérescence cortico-basale	G23.8	170
16	Maladie de Huntington	F02.2	180
17	Maladie de Creutzfeld Jakob	F02.1	190
18	Hydrocéphalie à pression normale	G91.2	200
19	Encéphalite limbique	G04.9	210
20	Démence du VIH	F02.4	220
21	Démences non classées ailleurs	F0.3	230
22	Troubles anxieux	F41.9	240
23	Trouble dépressif isolé	F32.9	250
24	Trouble dépressif récurrent	F33.9	260
25	Trouble anxieux / dépressif	F41.2	270
26	Troubles psychotiques	F29	280
27	État de stress post-traumatique	F43.1	290
28	Autres troubles psychiatriques	F44.9	300
29	Autres troubles neurologiques	F09	310
30	Lésion vasculaire (AVC)	F01.81	320
31	Traumatisme crânien	S06.9	330
32	Épilepsie	G40	340
33	SEP	G35	350
34	Maladie de Parkinson	G20	360
35	Trouble organique cérébral directement lié à une pathologie	F02.8	370
36	Trouble organique cérébral directement lié à l'utilisation d'alcool ou autres toxiques	F10.6	380
37	Iatrogénie	F13	390
38	Diagnostic en attente	R418	400

VU

NANCY, le **22 mai 2023**
Le Président de Thèse

NANCY, le **23 mai 2023**
Le Doyen de la Faculté de
Médecine

Professeur Pierre-Yves MARIE

Professeur Marc BRAUN

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/ **12997C**

NANCY, le **31 mai 2023**

La Présidente de l'Université de Lorraine

Madame Hélène BOULANGER

RÉSUMÉ DE LA THÈSE :

Contexte : La place de la TEP cérébrale au ^{18}F -FDG, dans le diagnostic des pathologies neurodégénératives, est aujourd'hui discutée compte-tenu des biomarqueurs du LCR et de l'avènement de nouveaux examens comme la TEP amyloïde. L'objectif de cette étude est d'estimer la valeur pronostique d'une TEP cérébrale au ^{18}F -FDG normale sur le risque de survenue d'une pathologie neurodégénérative en conditions de vie réelle.

Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective et longitudinale d'une cohorte de patients adressés par un Centre Mémoire de Ressource et de Recherche (CMRR) et ayant bénéficié d'une TEP cérébrale au ^{18}F -FDG entre le 01/01/2010 et le 01/01/2019, dans le cadre de plainte cognitive, avec un suivi clinique jusqu'à 3 ans. Les examens de TEP ont été relus en aveugle par deux médecins expérimentés, associant une analyse visuelle et semi-quantitative (comparaison SPM individuelle à une base de sujets sains de la cohorte ADNI). Un appariement de cette cohorte de patients a été réalisé avec les données de la Banque Nationale Alzheimer (BNA) (291 patients, $70,9 \pm 10,3$ ans, 136 femmes) et avec les dossiers du système d'information hospitalier (130 patients avec biomarqueurs du LCR dont 82 inclus dans la BNA). Les performances de l'examen de TEP cérébrale au ^{18}F -FDG, sur la survenue d'une démence et les associations avec les biomarqueurs du LCR, ont été calculées.

Résultats : Une TEP cérébrale au ^{18}F -FDG normale avait une valeur prédictive négative (VPN) de 88% pour le risque de conversion en démence ($p=0,05$ en analyse multivariée avec comme covariables âge, sexe et éducation). Cette VPN était de 83% chez les sujets avec atteinte cognitive mineure ($N=112$, $p=0,02$ en analyse multivariée). Des associations significatives ($p<0,001$) étaient observées selon le stade initial de l'atteinte (51% de TEP normales chez les sujets avec plainte mnésique isolée, 39% si atteinte neurocognitive mineure, 17% si atteinte neurocognitive majeure), le diagnostic syndromique (40% de TEP normale en cas d'atteinte dysexécutive, 38% si amnésique, 12% si diffuse et 7% si langagière) ou le diagnostic étiologique (94% de TEP normale en cas de plainte mnésique isolée, 72% pour autre cause que neurodégénérative, 60% si pathologie psychiatrique, 28% si atteinte vasculaire et 8% si atteinte neurodégénérative). Les VPN de la TEP, étaient de 96% pour le biomarqueur N de neurodégénérescence et de 82% pour la combinaison des biomarqueurs A et T de la maladie d'Alzheimer. Ces VPN, étaient respectivement de 100% et de 76% chez les patients avec atteinte neurocognitive mineure ($n=57$).

Conclusion : Une TEP cérébrale au ^{18}F -FDG normale permet d'écarter le diagnostic de maladie neurodégénérative et de conversion en démence à 3 ans avec une forte certitude, limitant la prescription d'examens complémentaires peu utiles, souvent invasif et coûteux.

TITRE EN ANGLAIS : Prognostic value of a normal brain FDG PET: a real-life study and associations with data from medical records and the national Alzheimer bank.

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE - ANNÉE 2023.

MOTS CLÉS : real-world data, brain ^{18}F -FDG PET, Alzheimer, dementia, prognosis

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
