

Imagerie cérébrale de la maladie d'Alzheimer: état de l'art et perspectives pour le clinicien

SARA TROMBELLA^{a,e}, Drs FRÉDÉRIC ASSAL^{b,f}, DINA ZEKRY^{c,f}, PRS GABRIEL GOLD^{c,f}, PANTELEIMON GIANNAKOPOULOS^{a,f}, VALENTINA GARIBOTTO^{d,f}, JEAN-FRANÇOIS DÉMONET^g ET GIOVANNI B. FRISONI^{a,c,f}

Rev Med Suisse 2016; 12: 795-8

Afin d'améliorer la détection clinique de la maladie d'Alzheimer (MA), de nouveaux critères diagnostiques ont été proposés, basés sur des biomarqueurs de dysfonctionnement synaptique, neurodégénérescence neurofibrillaire et dépôts de protéine A β amyloïde. L'imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) et tomographie par émission de positons (TEP) permettent respectivement la détection de l'atrophie du lobe temporo-mésial et de l'hypométabolisme par le 18F-FDG-TEP, ou de l'accumulation de la protéine A β amyloïde par le TEP amyloïde. Dans cet article, nous aborderons ces différentes techniques de neuro-imagerie moderne qui permettent de mieux cerner la pathologie de la MA in vivo, de mieux diagnostiquer les patients et de suivre leur évolution en particulier dans les essais cliniques avec traitement à visée étiologique.

Brain imaging of Alzheimer' disease: state of the art and perspectives for clinicians

To improve the clinical detection of Alzheimer's disease (AD) new diagnostic criteria have been proposed, based on biomarkers of synaptic dysfunction, AD-related neurodegeneration, and A β cerebral amyloidosis. Magnetic resonance imaging (MRI) and position emission tomography (PET) neuroimaging can be configured as powerful means for the detection of medial-temporal atrophy, reduced uptake of 18F-FDG PET or and increased retention of A β amyloid protein by amyloid-PET. In this review, we will discuss these promising techniques that allow assessing in vivo AD pathology and help clinicians to better diagnose and follow-up patients, particularly in clinical trials using disease-modifying treatments.

INTRODUCTION

La neuropathologie de la maladie d'Alzheimer (MA) est caractérisée par l'accumulation progressive intracérébrale de plaques (de protéine A β amyloïde) et de dégénérescence neurofibrillaire (formées d'agrégats de protéine tau hyperphosphorylée), qui vont graduellement entraîner une atteinte synaptique puis une mort neuronale.¹ Il est maintenant établi que ces processus neuropathologiques débutent insidieusement des dizaines d'années avant l'apparition des symptômes cliniques de la maladie.²

Afin d'améliorer la détection clinique de la MA au stade de la démence et dans ses stades précoces (notamment, le trouble cognitif léger ou MCI pour *mild cognitive impairment*),³ de nouveaux critères diagnostiques ont été proposés, en utilisant des biomarqueurs basés sur la neuro-imagerie et le liquide céphalo-rachidien.¹

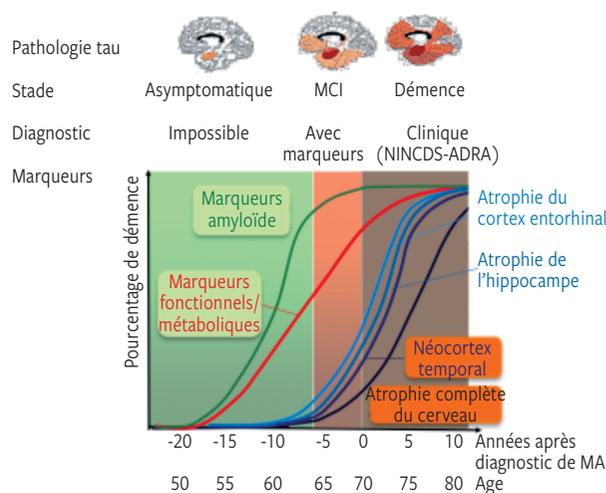
Nous aborderons dans cet article les différentes techniques de neuro-imagerie cérébrale qui permettent actuellement de détecter l'atrophie cérébrale (imagerie par résonance magné-

tique), qui vont graduellement entraîner une atteinte synaptique puis une mort neuronale.¹ Il est maintenant établi que ces processus neuropathologiques débutent insidieusement des dizaines d'années avant l'apparition des symptômes cliniques de la maladie.²

	FIG 1	Modèle théorique de la progression clinique et des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer (MA)	
--	--------------	---	--

(Du stade présymptomatique à la démence, en passant par le mild cognitive impairment (MCI)).

Les biomarqueurs amyloïdes (diminution de la protéine A β amyloïde dans le LCR et absorption du traceur TEP-amyloïde) sont les premiers à changer au cours de la maladie d'Alzheimer,²⁴ par contre le plateau commence déjà au stade de MCI.²⁵ Les biomarqueurs TEP-FDG sont déjà anormaux au stade MCI²⁶ et le sont encore plus au stade avancé de démence. Les changements structurels à l'IRM apparaissent plus tard,^{25,27} en suivant l'évolution de la dégénérescence neurofibrillaire de protéine tau (au niveau du cortex entorhinal, de l'hippocampe, du néocortex temporal latéral et du néocortex fronto-pariéto-occipital).^{28,29}



(Adaptée de réf.21).

^aService de psychiatrie générale, Département de santé mentale et de psychiatrie, ^bUnité de neuropsychologie, Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, ^cService de gériatrie, Département de médecine interne, de réhabilitation et de gériatrie, ^dService de médecine nucléaire et imagerie moléculaire, Département d'imagerie et de sciences de l'information médicale, HUG, 1211 Genève 14, ^eFaculté des sciences, ^fFaculté de médecine, Université de Genève, 1211 Genève 4, ^gCentre Leenaards de la mémoire-CHUV, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne
sara.trombella@hcuge.ch | frederic.assal@hcuge.ch | dina.zekry@hcuge.ch
gabriel.gold@hcuge.ch | panteleimon.giannakopoulos@hcuge.ch
valentina.garibotto@hcuge.ch | jean-francois.demonet@chuv.ch
giovanni.frisoni@hcuge.ch

tique, IRM), la réduction de la captation de 18F-fluorodéoxyglucose (tomographie par émission de positons (TEP) au 18F-FDG) et l'accumulation de la protéine Aβ amyloïde (TEP amyloïde) (figure 1). Encore du domaine de la recherche, ils seront sans doute dans l'avenir, de précieux outils utiles au diagnostic clinique.

DÉTECTION DE L'HYPOMÉTABOLISME CORTICAL PAR TEP AU 18F-FDG

La captation tissulaire cérébrale du ligand glucidique fluoré 18F-FDG permet d'estimer la consommation locale de glucose du tissu exploré, ici le parenchyme cérébral. L'examen 18F-FDG-TEP est aujourd'hui remboursé en Suisse, en consultation ambulatoire et sous certaines conditions (patient âgé de moins de 80 ans, évolution depuis moins de cinq ans, score au test MMSE (*mini-mental state examination*) >10, pas d'examen du même type au préalable). L'hypométabolisme cérébral détecté par imagerie TEP au 18F-FDG est caractéristique de la MA lorsqu'il se situe dans le néocortex temporo-pariétal et le cortex cingulaire postérieur. Un certain nombre de techniques d'analyse des images ont été développées, allant de simples échelles de classification visuelle jusqu'à des algorithmes informatisés sophistiqués (figure 2).

Classification visuelle

A partir des années 1990, l'inspection visuelle d'images TEP est devenue de plus en plus importante pour le diagnostic de la MA et d'autres démences, et a permis d'identifier les lobes temporaux comme étant précocement touchés dans la MA.⁴ Cependant, l'analyse visuelle a l'inconvénient d'être dépendante de l'expertise du médecin nucléaire (figure 2A).

Méthodes des régions d'intérêt (ROI)

Afin de surmonter les limitations de la classification visuelle, des méthodes d'analyse informatique impliquent désormais

la fusion des données TEP et IRM du même sujet et la définition de régions d'intérêt (ROI) spécifiques comme le cortex temporal postérieur. La valeur de l'activité métabolique moyenne dans une ROI est estimée par rapport à une région de référence supposée non affectée par la pathologie (en général, la protubérance au niveau du tronc cérébral)⁵ (figure 2B). Ces approches associent la haute résolution anatomique de l'IRM à l'information métabolique obtenue par le signal TEP.⁶ Relativement chronophage, l'analyse des ROI a surtout l'inconvénient d'avoir à poser des hypothèses a priori concernant les régions d'intérêt spécifiques à prendre en considération.

Méthodes voxel-à-voxel

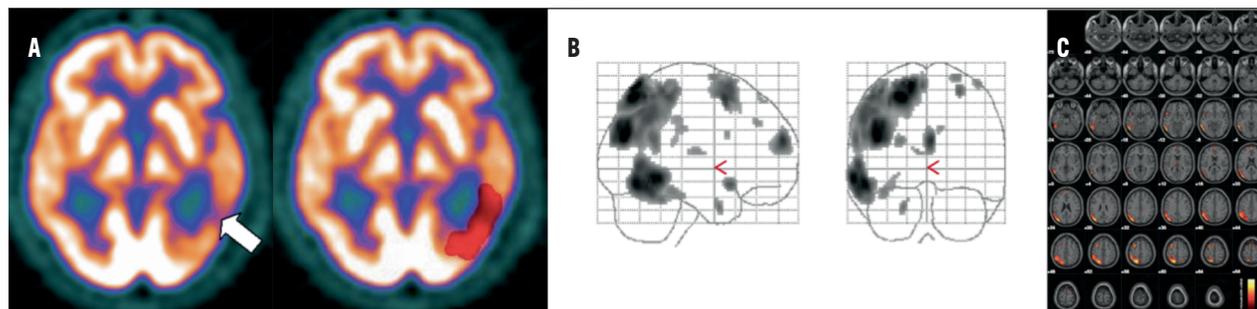
Cette méthode permet de prendre en compte toutes les unités du volume d'images (voxels) et de détecter des changements même légers dans le signal fonctionnel par rapport à une base de données normatives de référence concernant ces mêmes ensembles de voxels, générant ainsi une carte statistique dans laquelle la valeur de chaque voxel est située en termes de déviation par rapport à la norme (par exemple, selon un Z-score). Non biaisée par rapport à des régions d'intérêt, l'interprétation visuelle des cartes statistiques est aussi plus fiable et plus précise que l'inspection visuelle traditionnelle pour distinguer différentes démences^{7,8} et pour une détection précoce de la MA (figure 2C).⁹

DÉTECTION DE L'ATROPHIE CÉRÉBRALE PAR IRM

L'atrophie cérébrale est l'une des conséquences de la neurodégénérescence, qui progresse inexorablement avec l'avancement de la pathologie. L'IRM est la technique de neuro-imagerie-clé pour la différenciation et le diagnostic des différentes démences. L'atrophie frontale et/ou temporale fait partie des critères de consensus pour la dégénérescence frontotemporale (FTD).¹⁰ Les critères de consensus pour le diagnostic clinique de la démence à corps de Lewy (DLB) comprennent une relative préservation des structures lobaires méso-temporales.¹¹

FIG 2 Traitement d'un examen TEP-FDG d'un patient MA en utilisant l'estimation visuelle et différents outils automatisés

A. classification visuelle: elle repose sur l'expertise du médecin nucléaire. L'image montre le résultat d'une inspection visuelle du métabolisme d'absorption du glucose (TEP-FDG): la flèche blanche indique une zone d'hypométabolisme léger à modéré d'après l'avis du médecin nucléaire; **B. méthodes des régions d'intérêt (ROI):** cette méthode peut être utilisée pour étudier le métabolisme d'un sujet particulier dans des ROI définies a priori, et de le comparer à celui de sujets contrôles. Des atlas informatisés du cerveau ont été mis au point pour automatiser l'identification et la segmentation des ROI.³⁰⁻³³ Par exemple, une ROI méso-temporale gauche est définie a priori (en rouge) par l'outil PickAtlas³³ fondé sur l'atlas anatomique automatisé Talairach Daemon.³⁴ La ROI ainsi produite est ensuite superposée sur les images TEP d'un patient avec maladie d'Alzheimer et de 148 contrôles normaux,³⁵ et le métabolisme d'absorption du glucose calculé dans cette ROI. Il en résulte, pour ce patient donné, une valeur de Z-scores significativement inférieure à la moyenne du groupe normal; **C. analyse voxel-à-voxel (VBA):** ce type d'analyse ne nécessite aucune hypothèse a priori. Dans cette figure, l'analyse SPM montre, sur le côté droit, des régions caractérisées par une diminution significative dans le métabolisme d'absorption du glucose (couleurs du jaune au rouge), superposées sur un atlas standard du cerveau, tandis que, sur la gauche, l'analyse montre des régions hypométaboliques du cerveau, relativement à un groupe de 21 sujets contrôles normaux.³⁶ SPM: statistical parametric mapping; MA: maladie d'Alzheimer.

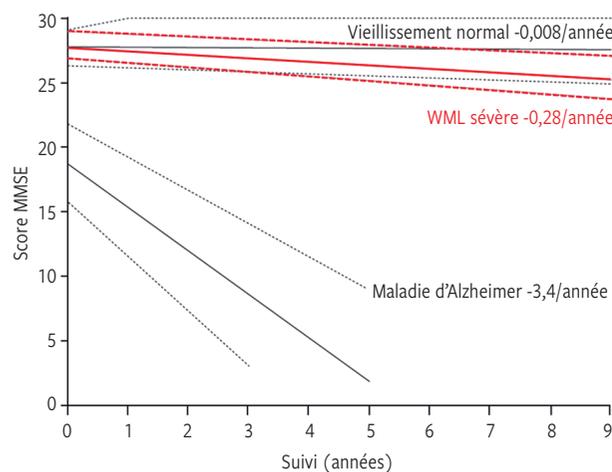


(Adaptée de réf.22).

FIG 3

Effet de lésions vasculaires de la substance blanche (WML) sur la progression de la détérioration cognitive

Le taux global de déclin cognitif chez les sujets âgés qui présentent des WML est seulement légèrement plus élevé que chez les sujets en bonne santé, alors que celui des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) est sensiblement environ 12 fois plus marqué. Les zones de confiance indiquées par les lignes pointillées représentent les 95% des limites de confiance de la courbe. MMSE: mini mental state examination.



(Adaptée de réf.23).

D'autres marqueurs que l'atrophie sont cependant également accessibles à l'analyse IRM en clinique courante: les critères NINDS-AIREN de démence vasculaire imposent la détection d'anomalies vasculaires sur l'imagerie IRM structurale en général sur des séquences FLAIR ou T₂; ces anomalies consistent principalement en de très nombreuses petites lésions ischémiques surtout de type lacunaire atteignant la substance blanche des hémisphères cérébraux dites leuco-encéphalopathie microvasculaire (ou parfois qualifiées de leucoaraïose en CT-scan) (figure 3). La maladie de Creutzfeldt-Jakob est caractérisée par des anomalies très caractéristiques en hypersignal en séquences FLAIR et de diffusion dans les ganglions de la base ou le ruban cortical¹² (tableau 1).

Modélisation de la progression de la neurodégénérescence dans des essais cliniques

La sensibilité d'un biomarqueur à suivre la progression de la pathologie dépend de la pente de la courbe de changement au cours du stade d'intérêt de la maladie, de la précision de la

mesure et de son effet statistique¹³ (figure 1). La quantification de l'atrophie cérébrale et hippocampique a été évaluée dans plusieurs essais cliniques de la MA.¹⁴ Par contre, cette atrophie et la dilatation ventriculaire ne sont pas spécifiques de la MA, en étant présentes, dans une certaine mesure, dans d'autres pathologies et même chez les sujets âgés sains.^{15,16} Des données prometteuses montrent que l'amincissement cortical corrèle avec les symptômes cliniques et le stade de la maladie.^{17,18} Cependant, aucune relation précise n'a été validée jusqu'ici entre ces biomarqueurs et les caractéristiques neuropathologiques fondamentales de la MA, raison pour laquelle l'examen cognitif et l'IRM clinique gardent encore leur place dans la pratique courante. Dans le futur, cartographier et modéliser la dynamique de l'atrophie devrait permettre de fournir un véritable marqueur in vivo prédictif de la progression de la neuropathologie.

DÉTECTION D'AMYLOÏDE PAR TEP AVEC LIGANDS FLUORÉS

L'imagerie amyloïde a révolutionné l'interprétation de la pathogenèse de la MA. La plupart des patients atteints de la MA, ainsi que des patients MCI susceptibles d'évoluer vers le stade démentiel de la MA, montrent des niveaux élevés d'accumulation de protéine A β amyloïde cérébrale par imagerie TEP. L'utilisation du premier radiotracer TEP à montrer une affinité élevée pour les plaques amyloïdes fibrillaires chez les patients atteints de la MA, le ¹¹C-labelled Pittsburgh compound B (¹¹C-PIB), est limitée par le fait qu'elle impose un cyclotron, ne permettant donc pas une large diffusion au niveau clinique. Aujourd'hui, cette limitation est surmontée par des traceurs marqués au ¹⁸F, de demi-vie plus longue, donc plus aptes au large usage clinique, tels que le flutémétamol (GE-067, 3'-fluoro-PIB), le florbétabène (BAY-94-9172) et le florbétapir (AV-45 ou Amyvid). Un autre traceur, le FDDNP, est caractérisé par une affinité significative aussi pour la protéine tau.¹⁹ Le ¹⁸F-florbétapir, récemment approuvé par Swissmedic (mais encore non remboursé par les caisses), promet une large expansion de l'imagerie amyloïde dans le milieu clinique. Il a démontré une capacité de détection précoce et fiable dans la MA en raison d'une sensibilité et d'une spécificité très élevées.²⁰

CONCLUSIONS

L'hypométabolisme temporo-pariétal diagnostiqué par TEP ¹⁸F-FDG, l'accumulation de la protéine A β amyloïde par TEP

TABLEAU 1

IRM dans les critères de diagnostic des démences non Alzheimer

Pathologies	Critères diagnostiques	IRM	Remarques
Démence vasculaire	NINDS-AIREN, Román et coll., 1993 ³⁷	Infarctus de localisation stratégique (par exemple, bithalamique) ou altérations extensives et lacunes multiples dans la matière blanche et les noyaux gris centraux	Critère majeur
Démence frontotemporale	Rascovsky et coll., 2011 ³⁸	Atrophie focale frontale et/ou temporale	Critère majeur
Démence à corps de Lewy	McKeith et coll., 2005 ³⁹	Pas d'atrophie du cortex méso-temporal par rapport à la maladie d'Alzheimer	Pas un critère majeur
Maladie de Creutzfeldt-Jakob	Zerr et coll., 2009 ⁴⁰	Hyperintensités en FLAIR ou DWI sous-corticales (thalamus, signe du pulvinar) ou corticales ^{41,42}	Un des critères paracliniques pour un diagnostic de probabilité

(Adaptée de réf.21).

amyoïde et l'atrophie corticale par l'IRM représentent les éléments essentiels du diagnostic basé sur les radiomarqueurs de la MA. Si l'IRM fait déjà partie de l'arsenal paraclinique pour le diagnostic clinique des patients avec suspicion de MA ou d'autres formes de démence (notamment, démence vasculaire et maladie de Creutzfeldt-Jakob), de nombreux radiomarqueurs issus des techniques IRM ou TEP doivent encore faire l'objet de validations diagnostique et pronostique. Ils permettront également de suivre la maladie in vivo et surtout de mesurer les effets des traitements à visée étiologique.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

1 ** Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: An updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* 2013;12:207-16.

2 * Holtzman DM, Morris JC, Goate AM. Alzheimer's disease: The challenge of the second century. *Sci Transl Med* 2011;3:77SR1.

3 * Frisoni GB, Hampel H, O'Brien JT, et al. Revised criteria for Alzheimer's disease: What are the lessons for clinicians? *Lancet Neurol* 2011;10:598-601.

4 Jagust WJ. Functional imaging patterns in Alzheimer's disease. Relationships to neurobiology. *Ann N Y Acad Sci* 1996;777:30-6.

5 Caroli A, Frisoni GB. Quantitative evaluation of Alzheimer's disease. *Expert Rev Med Devices* 2009;6:569-88.

6 Sun FT, Schirber RA, Greenia JM, et al. Automated template-based PET region of interest analyses in the aging brain. *Neuroimage* 2007;34:608-17.

7 Herholz K, Salmon E, Perani D, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 2002;17:302-16.

8 Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, et al. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130:2616-35.

9 Patterson JC, Lilien DL, Takalkar A, et al. Early detection of brain pathology suggestive of early AD using objective evaluation of FDG-PET scans. *Int J Alzheimers Dis* 2011;946590.

10 Teipel SJ, Flatz WH, Heinsen H, et al. Measurement of basal forebrain atrophy in Alzheimer's disease using MRI. *Brain* 2005;128:2626-44.

11 McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-72.

12 Macfarlane RG, Wroe SJ, Collinge J, et al. Neuroimaging findings in human prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:664-70.

13 Fox NC, Crum WR, Scahill RI, et al. Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet* 2001;358:201-5.

14 * Frisoni GB, Delacourte A. Neuroimaging outcomes in clinical trials in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2009;13:209-12.

15 Nestor SM, Rupsingh R, Borrie M, et al. Ventricular enlargement as a possible measure of Alzheimer's disease progression validated using the Alzheimer's disease neuroimaging initiative database. *Brain* 2008;131:2443-54.

16 Kaye JA, Moore M, Dame A, et al. Asynchronous regional brain volume losses in presymptomatic to moderate AD. *J Alzheimers Dis* 2005;8:51-6.

17 Apostolova LG, Lu PH, Rogers S, et al. 3D mapping of Mini-mental State Examination performance in clinical and pre-clinical Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006;20:224-31.

18 Apostolova LG, Thompson PM. Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* 2008;46:1597-612.

19 Herholz K. Fluorinated amyloid ligands for PET. *Alzheimers Dement* 2011;7:S1.

20 Richards D, Sabbagh NM. Florbetaben for PET imaging of beta-amyloid plaques in the brain. *Neurol Ther* 2014;3:79-88.

21 Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, et al. The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2010;6:67-77.

22 Prestia A, Muscio C, Caroli A, et al. Computer-aided diagnostic reporting of FDG PET for the diagnosis of Alzheimer's disease. *ClinTransl Imaging* 2013;1:279-88.

23 Frisoni GB, Galluzzi S, Pantoni L, et al. The effect of white matter lesions on cognition in the elderly - small but detectable. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:620-7.

24 Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: Evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130:2837-44.

25 Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, et al. Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* 2009;132:1355-65.

26 Minoshima S, Giordani B, Berent S, et al. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1997;42:85-94.

27 Ridha BH, Barnes J, Bartlett JW, et al.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'atrophie cérébrale globale et celle de l'hippocampe, ainsi que la dilatation ventriculaire, visibles par imagerie IRM, ne sont pas spécifiques à la maladie d'Alzheimer (MA) et à la neurodégénérescence car elles se retrouvent dans d'autres démences et même chez les sujets âgés normaux. Par conséquent, les données radiologiques doivent être replacées dans le contexte de l'évaluation cognitive et clinique. La cartographie et la modélisation de la dynamique de l'atrophie en 3D, pratiquée en milieu universitaire, sont prometteuses car elles fournissent un puissant marqueur in vivo de la progression de la neuropathologie
- L'hypométabolisme cérébral temporo-pariétal peut être détecté par imagerie TEP au 18F-FDG dans la MA par le médecin nucléaire ou le clinicien. Des méthodes basées sur des méthodes des régions d'intérêt (ROI) et des outils automatisés pour le diagnostic assisté par ordinateur sont supérieurs à la lecture visuelle traditionnelle des images mais exigent une technologie d'accès encore limité aux centres universitaires. Cet examen est remboursé par les assurances-maladie en Suisse sous certaines conditions
- La plupart des patients atteints de la MA, ainsi que des patients MCI (*mild cognitive impairment*) susceptibles d'évoluer vers la démence, peuvent montrer des niveaux élevés de bêta-amyloïde cérébrale par imagerie TEP. Aujourd'hui, les traceurs tels que le flutémétamol, le florbétabène, et le florbétapir, ce dernier ayant été accepté en Suisse (mais encore non remboursé), promettent une large expansion de l'imagerie amyloïde dans le milieu clinique

Tracking atrophy progression in familial Alzheimer's disease: A serial MRI study. *Lancet Neurol* 2006;5:828-34.

28 Fox NC, Crum WR, Scahill RI, et al. Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *Lancet* 2001;358:201-5.

29 Thompson PM, Hayashi KM, de Zubicaray G, et al. Dynamics of gray matter loss in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2003;23:994-1005.

30 Bohm C, Greitz T, Seitz R, et al. Specification and selection of regions of interest (ROIs) in a computerized brain atlas. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991;11:A64-8.

31 Collins DL, Holmes CJ, Peters TM, et al. Automatic 3-D model-based neuroanatomical segmentation. *Hum Brain Mapp* 1996;3:190-208.

32 Hammers A, Allom R, Free SL, et al. Three-dimensional probabilistic atlas of the human brain. *Neuroimage* 2002;16:586-586.

33 Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, et al. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 2003;19:1233-9.

34 Lancaster JL, SummerIn JL, Rainey L, et al. The Talairach Daemon, a database server for Talairach Atlas Labels. *Neuroimage* 1997;5:S63.

35 Prestia A, Caroli A, Herholz K, et al. Diagnostic accuracy of markers for prodromal Alzheimer's disease in independent clinical series. *Alzheimers Dement* 2013;9:677-86.

36 Castiglioni I, Canesi B, Schenone A, et al. A Grid-based SPM service (GrisPM) for SPECT and PET neurological studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:1193-5.

37 Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993;43:250-60.

38 Rascovalsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456-77.

39 McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: A phase III, multicentre study. *Lancet Neurol* 2007;6:305-13.

40 Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009;132:2659-68.

41 Caobelli F, Cobelli M, Pizzocaro C, et al. The role of neuroimaging in evaluating patients affected by Creutzfeldt-Jakob disease: A systematic review of the literature. *J Neuroimaging* 2015;25:2-13.

42 O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet* 2015;386:1698-706.

* à lire
** à lire absolument