

**Faculté de médecine et médecine dentaire**

# **L'imagerie fonctionnelle par PET scan FDG dans le bilan pré-chirurgical des épilepsies réfractaires en pédiatrie**

**Auteur :** BOYER Emilien

**Promotrice :** Pr FERRAO SANTOS

**Co-promoteur :** Pr LHOMMEL

**Lecteur-rices :** Pr JAMAR, Dr EL M'KADDEM

**Année académique 2019-2020**

**Master à finalité spécialisée de médecine**



## Remerciements

Je souhaite avant tout remercier ma promotrice de mémoire, Professeure Susana FERRAO SANTOS, pour le temps qu'elle a consacré à m'apporter les outils méthodologiques indispensables à la conduite de cette recherche. Son exigence m'a grandement stimulé.

L'enseignement de qualité dispensé par le Master de sciences médicales a également su nourrir mes réflexions, merci donc aux enseignants.

Je remercie en particulier mon co-promoteur Pr Renaud LHOMMEL et Michel HESSE, pour m'avoir encouragé et épaulé lors de la création des nombreux protocoles de travail sur MIMneuro®, et pour avoir partagé leur expertise essentielle à l'analyse des PET-scanners.

Un grand merci également à ma famille, mes amis proches et mes colocataires pour leur soutien tout au long de mon cursus.



## Table des matières

Remerciements .....	3
Abstract .....	7
Résumé .....	8
Introduction.....	9
1. Classification des épilepsies suivant l'ILAE .....	9
2. Techniques d'imageries utilisées dans le bilan pré opératoire des épilepsies réfractaires au traitement.....	12
3. La maturation cérébrale normale et la plasticité naturelle : une donnée à prendre en compte lors de l'utilisation du PET en pédiatrie .....	17
4. But de notre étude.....	20
Patients et méthodes .....	22
1. Population pédiatrique .....	22
2. Population adulte.....	24
3. Acquisition des images PET.....	24
4. Construction des images de comparaison modèle et workflows via MIMneuro®.....	25
5. Vérification de la bonne représentation de la densité synaptique pédiatrique .....	27
6. Application comparative à quelques patients-type pathologiques.....	28
Résultats.....	29
1. Bases de données pédiatriques .....	29
2. Analyse MIMneuro® du groupe 0-5 ans .....	31
3. Analyse MIMneuro® du groupe 6-10 ans .....	33
4. Analyse MIMneuro® du groupe 11-20 ans .....	35
5. Mise en pratique illustrative des bases de données pédiatriques avec quelques patients pathologiques.....	37

Discussion et perspectives .....	42
1.    Variation du métabolisme cérébral en fonction de l'âge selon MIMneuro® : interprétation physiologique et comparaison à la littérature .....	42
2.    Limitations de l'étude .....	45
3.    Perspectives .....	46
Conclusion .....	47
Bibliographie .....	48
Annexe 1.....	52
Annexe 2.....	55

## Abstract

Positron emission tomography (PET) is one of the main exams used in preoperative evaluation for drug-resistant epilepsy, complemented by magnetic resonance imaging (MRI). The specificity of this exam is improved when PET scan results are matched with MRI results. At this point, visual investigation is crucial to find hypo- or hyper-metabolisms that may be pro-epileptic lesions. Quantitative analysis of the cerebral metabolism seems to be another helpful tool available to the clinician, highlighting new subtle metabolic modifications. For that reason, the metabolism of each cerebral voxel is quantified and compared with data-based control values. The statistical process of the values reveals significant differences of metabolism between the PET of the patient and the control population. At Cliniques Universitaires Saint-Luc (CUSL), this population is composed of 100% PETs of adult patients: there is no pediatric database. However, considering the variations of cerebral maturation that occur during childhood, adult comparison values are not adapted to pediatric quantitative analysis, which could increase false interpretations of the voxel-based analysis. The aim of our study is to create a pediatric control population that can be used in quantitative analysis, with a perspective to optimize the preoperative evaluation for drug-resistant epilepsy in pediatric patients. Using MIMneuro® software, we created three pediatric populations, classified by age: 0-5 years (n = 9), 6-10 years (n = 14) and 11-20 years (n = 31). Normal PETs were selected from a large database of all PET realized between 2010 and 2017 at CUSL. After comparison with adult normal metabolism, differences found between adults' and children's cerebral metabolism correspond to what the literature describe as normal. Each of our pediatric database is representative of the normal metabolism for that age. Finally, we used our three new databases for the process of seven pathological patients. Our results demonstrated that in each of them, the voxel-based analysis matched for age is more precise to describe and to found pathological hypometabolism areas. Further studies will be required to establish the potential added value of using voxel-based analysis matched for age in preoperative assessment for drug-resistant epilepsy in pediatric patients.

## Résumé

La tomographie par émission de positons (PET) est actuellement indiquée dans l'évaluation pré-opératoire des épilepsies réfractaires, en complément de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). La spécificité de l'examen est améliorée par le recalage de l'image PET sur l'IRM. L'analyse visuelle est dès lors capitale, à la recherche d'hypo- ou d'hypermétabolismes pouvant correspondre à des lésions pro-épileptogènes. L'analyse quantitative de l'activité métabolique est un outil supplémentaire pour débusquer les modifications subtiles. Il s'agit d'utiliser une analyse basée sur l'activité par voxel, de lui attribuer une valeur et de comparer cette quantification à celle obtenue dans une population contrôle. Une analyse statistique permet de définir les zones d'activité métabolique significativement différente de la population contrôle. Actuellement, la population contrôle qui est utilisée aux Cliniques Universitaires St Luc est composée à 100% d'adultes ; il n'existe donc pas de population de comparaison pédiatrique. Compte tenu des variations de la maturation cérébrale au cours de l'enfance, les valeurs de comparaison adultes ne sont pas toujours adaptées et pourraient entraîner une mauvaise interprétation des résultats. Le but de notre étude est donc de créer une population contrôle pédiatrique de PET scans utilisable dans l'analyse quantitative, dans une perspective d'optimisation du bilan pré-opératoire des épilepsies réfractaires au traitement en pédiatrie. Via le logiciel MiMneuro<sup>®</sup>, nous avons établi une base de données de populations pédiatriques contrôles classées par âge : 0-5 ans (n = 9), 6-10 ans (n = 14) et 11-20 ans (n = 31). Après confrontation de chacune de nos bases de données pédiatriques avec celle adulte, il s'avère que les différences notées en termes de métabolismes entre les groupes correspondent à ce que décrit la littérature. Nos trois bases de données pédiatriques reflètent bien le métabolisme de chacune des classes d'âge. Pour illustration, nous avons analysé les résultats pathologiques de 7 patients avec nos bases de données pédiatriques. Pour chacun des patients, nos nouvelles bases de données s'avèrent autant voire plus précises que la base de données adulte pour détecter les régions hypométaboliques pathologiques. De prochaines études seront nécessaires afin d'établir la réelle plus-value de l'utilisation de bases de données telles que les nôtres dans le bilan préopératoire des épilepsies réfractaires au traitement.

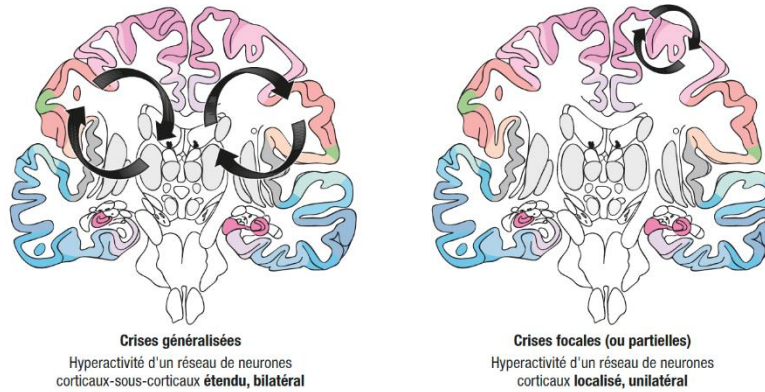
## Introduction

L'épilepsie est l'affection neurologique chronique la plus fréquente après la migraine. Elle est diagnostiquée chez 2.4 millions de personnes chaque année, soit 50 millions de malades recensés en 2018 dans le monde. La prévalence de l'épilepsie évolutive est variable selon les pays, mais nettement plus élevée dans les pays à faible revenu (deux fois plus)<sup>1</sup>. En Belgique, environ 60.000 personnes souffrent d'épilepsie et 150.000 connaîtront un épisode épileptique à un moment donné de leur vie, ce qui en fait une problématique relativement importante dans la société actuelle <sup>2</sup>. L'incidence de la maladie n'est pas homogène dans la population. En effet, elle est plus élevée chez l'enfant et après 60 ans. En outre, environ 50% des épilepsies débutent avant l'âge de 10 ans <sup>3</sup>.

Une crise d'épilepsie est définie comme la présence transitoire de signes et/ou symptômes dus à une activité neuronale excessive et synchrone dans le cerveau. En 2014, une définition clinique pratique a été acceptée, considérant comme épilepsie : (1) la survenue d'au moins deux crises non provoquées (ou réflexes) espacées de plus de 24 heures ; (2) la survenue d'une crise non provoquée (ou réflexe) et une probabilité de survenue de crises ultérieures au cours des 10 années suivantes similaire au risque général de récurrence (au moins 60 %) observé après deux crises non provoquées ; (3) le diagnostic d'un syndrome épileptique.<sup>4</sup>

### 1. Classification des épilepsies suivant l'ILAE

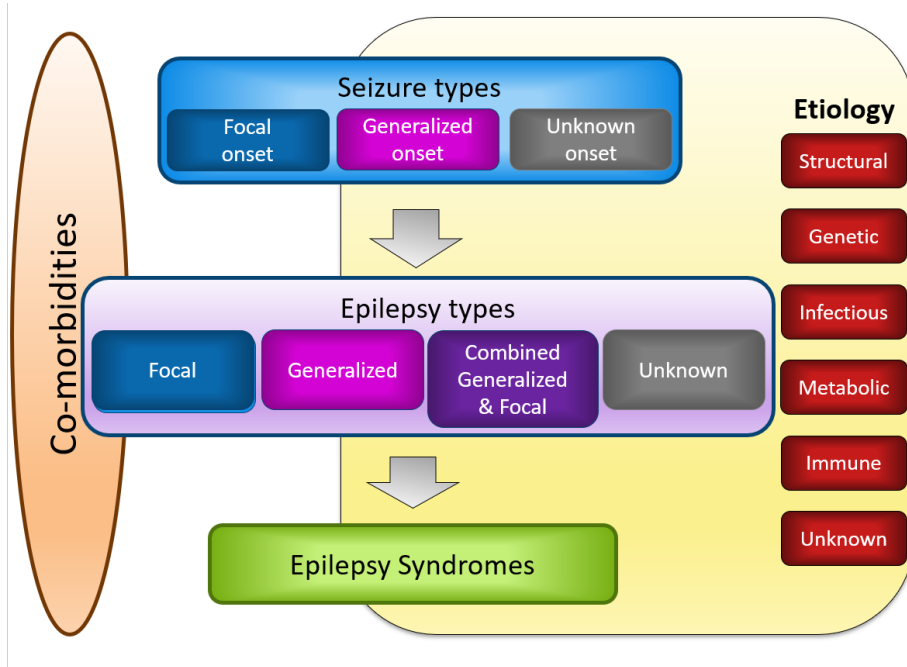
La classification des épilepsies a été revue récemment par l'ILAE (International League Against Epilepsy) <sup>5</sup>. Les crises, sur base des éléments cliniques relevés par le praticien, ont été classées en focale, généralisée ou indéfinie. D'un point de vue physiopathologique, les crises focales sont le résultat de l'hyperactivité d'un réseau neuronal cortical initialement localisé et unilatéral. Les crises généralisées quant à elles résultent de l'hyperactivité d'un réseau de neurones cortico-sous-corticaux, dont la localisation est d'emblée bilatérale, étendue, symétrique et synchrone (*Figure 1*).



*Figure 1 : Définition des crises généralisées et des crises focales  
(Source : CEN, 2019, illustration de Carole Fumat)*

Ensuite, une classification des épilepsies a également été établie. On retrouve 4 types d'épilepsies classées suivant la localisation initiale de la décharge épileptique : focale, généralisée, combinée généralisée focale, ou d'origine inconnue. Par exemple, pour le diagnostic d'épilepsie généralisée, l'électro-encéphalogramme (EEG) montrera typiquement une activité épileptiforme sur l'ensemble des dérivationes.

Un dernier niveau de classification va venir mettre en commun la clinique, l'EEG et différentes techniques d'imagerie cérébrale, permettant ainsi de définir un ensemble de syndromes épileptiques, soit une association non fortuite de signes élémentaires cliniques voire paracliniques. Souvent les premiers examens complémentaires impliqueront de la neuroimagerie, idéalement l'imagerie par résonance magnétique si celle-ci est disponible. Ceci permet, entre autres, de décider s'il y a une étiologie structurale à l'épilepsie observée chez le patient.



*Figure 2 : Schéma de classification des épilepsies. Epilepsia ILAE 3. (Source : Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE Classification of the Epilepsies Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Epilepsia. 2017;58(4):512-521)*

En parallèle à cette classification, il est donc important pour le clinicien de déterminer l'étiologie de la crise, et ce dès les premiers symptômes d'épilepsie. Pour rappel, les différentes étiologies sont : structurelle, génétique, infectieuse, métabolique, immune et inconnue <sup>5</sup>. Pour ce faire, l'utilisation de la neuroimagerie, de techniques d'analyse génétique, moléculaires et biologiques sera utile. L'identification du syndrome épileptique aidera notamment à la recherche étiologique, mais aussi au choix du traitement antiépileptique, à la formulation d'un pronostic évolutif de l'épilepsie et d'un éventuel handicap psychiatrique ou cognitif associé.

L'introduction d'un traitement antiépileptique n'est pas systématique face à toute première crise d'épilepsie. Seront pris en charge de manière pharmacologique tout patient qui est à risque de récurrence élevé à long terme. Les patients chez qui le diagnostic d'épilepsie a été posé sont par définition plus à risque de récurrence. Un traitement antiépileptique sera la plupart du temps proposé dans ces cas-là <sup>3</sup>. Le traitement sera instauré en monothérapie avec augmentation progressive des doses afin de s'assurer d'une bonne tolérance à l'antiépileptique et de se limiter à la dose minimale efficace.

Cependant, il arrive que les crises persistent malgré un traitement bien suivi. On parlera d'épilepsie réfractaire au traitement quand en dépit de l'utilisation d'au moins deux

antiépileptiques appropriés, seuls ou en combinaison, administrés à un dosage et pour une durée adéquate, le patient continue de présenter des crises. Cette situation concerne environ un tiers des patients épileptiques <sup>6</sup>. Chez ces personnes, des alternatives aux traitements médicamenteux sont alors proposées, notamment la chirurgie de l'épilepsie qui sera potentiellement une option curative <sup>7</sup>.

Le clinicien procèdera dès lors à un bilan complémentaire interdisciplinaire pré-opératoire. Aux cliniques universitaires St Luc, il est fait au Centre de référence pour l'épilepsie réfractaire. Ce dernier se compose, entre autres, de neurologues, neuropédiatres, radiologues, spécialistes en médecine nucléaire, neuropsychologues, neurochirurgiens, neurophysiologistes et psychiatres. Une étroite collaboration entre toutes ces spécialistes est essentielle à la compréhension et à la prise de décision face à ces cas complexes d'épilepsies.

## 2. Techniques d'imageries utilisées dans le bilan pré opératoire des épilepsies réfractaires au traitement

### *Utilisation de l'imagerie par résonance magnétique*

Le bilan pré-opératoire s'axera essentiellement sur l'imagerie cérébrale, via l'utilisation de l'IRM et de la tomographie par émission de positrons (PET), associées à l'EEG. L'IRM s'intéressera à l'identification de lésions structurales corticales et sous corticales, possiblement épileptogènes, alors que le PET complètera l'IRM en distinguant les zones hypo- et hypermétaboliques du parenchyme cérébral.

L'IRM est en effet utile pour identifier les plages de dysplasie corticale, la sclérose temporo-mésiale, les tumeurs (telles que les oligodendrogliomes et gangliogliomes) et les malformations vasculaires. Les guidelines actuelles recommandent une acquisition par coupes fines perpendiculaires au grand axe de l'hippocampe, en séquences T1, T2 et FLAIR (axiale et coronale si possible), ainsi que des coupes axiales en T2.

Les recommandations en pédiatrie préconisent, en plus des guidelines adultes, l'acquisition de coupes haute résolution obliques coronales T2 de l'hippocampe. L'épaisseur maximale de ces coupes ne doit pas dépasser 4-5 mm, au risque de perdre en sensibilité. Dans le cas d'épilepsies focales, une épaisseur de coupe de 1-2mm ou une acquisition trois

dimensions (3D) volumétrique peuvent être nécessaires afin d'identifier ou caractériser des malformations corticales subtiles<sup>8</sup>.

L'acquisition 3D MRI a fait l'objet d'une publication récente en 2018 par l'ILAE Neuroimaging Task Force, qui a établi le protocole HARNCESS-MRI (Harmonized Neuroimaging of Epilepsy Structural Sequences)<sup>9</sup>. Ce protocole d'imagerie cérébrale préconise l'acquisition d'images haute résolution 3D T1, d'images haute résolution 3D FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) et d'images 2D T2 coronales haute résolution dans le plan. En comparant l'utilisation de ce protocole à l'utilisation de l'IRM dans le bilan pré-chirurgical des épilepsies, il a été montré que le protocole HARNCESS-MRI a le potentiel transformer une IRM-négative en IRM-positive<sup>8</sup>. Cependant, malgré ces avancées technologiques, l'IRM échoue encore à révéler une anomalie chez approximativement 20% des patients avec épilepsie réfractaire au traitement<sup>9</sup>. Un second examen est relevant chez tous les patients en cours de bilan pré-chirurgical, la tomographie par émission de positrons (PET scan).

#### *Utilisation de la tomographie par émission de positrons*

Via l'utilisation d'isotopes tels que la méthionine ou le fluorodésoxyglucose (FDG), le PET-CT va permettre l'étude de l'activité métabolique du parenchyme cérébral. La définition d'une crise d'épilepsie étant une hyperactivité d'un réseau neuronal, ces cellules présentent un métabolisme élevé durant les crises, mais, par épuisement des réserves métaboliques, sont hypométaboliques dans les périodes inter-crisés.

Le principal marqueur utilisé aux Cliniques Universitaires St Luc pour l'imagerie PET-CT dans le cadre des épilepsies est le <sup>18</sup>FDG. Le 2-désoxy-D-glucose est un analogue du glucose marqué au fluor 18 (<sup>18</sup>FDG), utilisant le même transporteur que le glucose pour pénétrer dans les cellules cérébrales mais ne pouvant pas être métabolisée par le cycle de Krebs. Ce glucose marqué radioactivement se retrouve donc piégé en intracellulaire près de 35 minutes après l'injection et reste stable pendant au moins 30 minutes, permettant de calculer la distribution du radio-isotope et de transformer ces données en images métaboliques. Pour effectuer cet examen il est nécessaire que le patient soit à jeun depuis au moins six heures et que les stimulations sensorielles soient réduites au minimum. Le modèle expérimental ayant permis

l'utilisation du  $^{18}\text{F}$ FDG dans l'étude du métabolisme chez l'homme suppose une activité métabolique et une glycémie normale.

Une fois capté par la cellule, la désintégration de l'atome de fluor 18 du FDG va émettre un positon. Ce dernier va entrer en collision avec un électron du milieu cellulaire. De cette annihilation naissent deux photons. Ces deux photons sont émis en direction diamétralement opposée ( $180^\circ$ ). Le PET-CT va détecter ces deux photons via des cristaux capteurs disposés en couronne autour du patient. Les photons émis à  $180^\circ$  sont détectés par des cristaux opposés et l'endroit précis de l'annihilation se trouve donc sur une ligne rejoignant ces cristaux (LOR = line of response). La localisation de l'évènement d'annihilation le long cette ligne est faite en calculant la différence de temps de parcours de chacun des photons depuis le lieu d'émission vers les cristaux capteurs. La précision du PET-CT va être définie par la rapidité de détection des photons émis. Le système informatique du PET-CT calcule la localisation du FDG en recoupant les différentes trajectoires d'émission des photons <sup>11</sup>.

Dans le cadre des épilepsies le clinicien cherchera la plupart du temps des foyers hypométaboliques au PET-CT pouvant aider à définir, compte tenu de l'IRM et de la clinique, la zone de départ des crises. En effet, chez les patients adultes, un hypométabolisme au PET scan concorde dans 56 à 90% des cas avec le début de la crise localisée par l'électroencéphalographie intracrânienne. Selon une revue menée par Jorge G. Burneo, *et al.* de 2015 pour The Canadian Journal of Neurological Sciences, le PET scan montrait une sensibilité de modérée à élevée pour localiser le foyer épileptogène (écart : 71 à 89%). La sensibilité augmentait de 8 à 23% (selon l'étude analysée) quand les résultats du PET scan étaient combinés à l'IRM ou à l'électroencéphalographie <sup>12</sup>.

#### *Limitations de l'utilisation du PET-CT dans le bilan pré-chirurgical*

Dans le bilan pré-opératoire d'une épilepsie réfractaire au traitement, le clinicien est donc à la recherche d'un hypométabolisme entre les crises (ou plus rarement d'un hypermétabolisme) au PET-CT, concordant à l'IRM, l'EEG et à la clinique de la crise. L'analyse des PET-CT est faite visuellement et le résultat est discuté en concertation multidisciplinaire afin d'être intégré au bilan pré-opératoire. Le neurochirurgien basera son approche chirurgicale en

fonction des régions retenues comme potentiellement pro-épileptogènes selon le rapport de la concertation multidisciplinaire. Il semble cependant que le niveau d'hypométabolisme du glucose au PET-FDG puisse être un facteur indépendant du degré de succès de la chirurgie de l'épilepsie. En effet, une revue portant sur les résultats de la chirurgie dans le cadre de l'épilepsie <sup>13</sup> a démontré que sur une population de 16.253 participants opérés dont le PET montrait un hypométabolisme corrélant avec la clinique, 10.518 patients (65%) avaient un résultat favorable en post-chirurgical, donc près de 35% n'ont pas vu d'évolution favorable de leurs crises, le degré d'hypométabolisme détecté au PET-FDG n'étant peut-être pas lié à une zone de crise.

Afin de restituer une image correspondant à la réalité, le PET-CT va réaliser plusieurs corrections des différentes limitations liées au fonctionnement du PET-CT lui-même. Lors de leur trajet vers les cristaux récepteurs une grande majorité des photons vont être réabsorbés par les tissus environnant. Ceci est d'autant plus présent pour les structures se situant dans les régions profondes du cerveau. Ainsi sur bon nombre de LOR un seul photon sera détecté. Deux phénomènes ont été mis en évidence. Il se peut que 2 de ces photons solitaires soit détectés sur la même LOR et en coïncidence, ce qui amène à une fausse interprétation. Au niveau du cerveau ces taux de LOR aléatoires atteignent 25%. Il se peut aussi que 1 ou 2 photons issus d'une annihilation soit déviés de leur trajectoire (notamment par suite de l'énergie résiduelle de l'annihilation) et gardent assez d'énergie pour être détecté en périphérie. Ce phénomène de dispersion a lui aussi pour conséquence que certains photons seront attribués à la mauvaise LOR. Le PET corrige l'essentiel de ces phénomènes aléatoires et de dispersion via des algorithmes, notamment via le principe de fenêtre de coïncidence qui permet d'éliminer 97% des photons solitaires <sup>14</sup>. Une autre correction est nécessaire pour pallier les phénomènes d'absorptions. En effet, les photons libérés en périphérie sont moins atténués par les tissus que ceux libérés dans le centre du cerveau (on retrouve une diminution allant jusqu'à 50% de l'intensité des photons émis dans le centre). Pour ce faire, une coregistration PET et scanner est effectuée afin d'établir un facteur de correction tissulaire <sup>14-15</sup>, que le PET utilisera pour corriger les valeurs obtenues depuis les structures centrales. Cette coregistration permet en plus d'améliorer la localisation des lésions et la caractérisation morphologique de ces dernières.

Malgré ces corrections, des facteurs liés à la crise elle même peuvent limiter la lecture du PET-CT. Par un phénomène de diffusion de la crise aux neurones avoisinants, la région hypométabolique visualisée peut être plus étendue que la région épileptogène. Il se peut aussi que le métabolisme de la région épileptogène retourne à un état normal en période intercrise et non hypométabolique, ce qui ne permet pas sa détection au PET-CT. Enfin compte tenu des différences de métabolisme existant entre les enfants et les adultes, il se peut qu'un hypométabolisme présent chez l'enfant n'en soit pas réellement un une fois comparé à un groupe du même âge.

Afin d'améliorer la lecture des PET-CT par le nucléariste, des outils d'analyse quantitative de l'activité cérébrale existent, tel que le logiciel MIMneuro®.

#### *Utilisation du logiciel MIMneuro® pour l'analyse des images PET*

Actuellement, aux Cliniques Universitaires St Luc, l'analyse quantitative des images PET-CT est notamment réalisée par le logiciel MIMneuro®. Ce logiciel effectue automatiquement un enregistrement linéaire et non linéaire sur un cerveau modèle qui permet de comparer le cerveau du patient à une base de données de volontaires adaptée à l'âge et sans symptômes neuropsychiatriques. Dans un premier temps, le logiciel cartographie le scanner du patient et le réaligne voxel par voxel au cerveau modèle. La définition pour chaque voxel est de 1 x 1 x 1mm<sup>3</sup>. Une fois le cerveau du patient remis dans l'espace stéréotaxique du cerveau modèle, MIMneuro® va procéder à une analyse de l'activité neurologique. Trois types d'analyses sont disponibles : par régions, voxels ou projection corticale. Le logiciel va comparer pour chaque voxel les données d'intensité du scanner cérébral du patient à la moyenne et l'écart type de la base de données normales. Le résultat sera exprimé par un Z-Score et une mesure de l'asymétrie pour des régions individuelles prédéfinies (*Figure 3*). L'utilisation du PET combinée aux images IRM permet de détecter des zones d'hypométabolisme focal et de préciser leur localisation gyrale, zones pouvant potentiellement être le foyer épileptogène <sup>16</sup>.

$$Z_{Score}(voxel) = \frac{X_{voxel} - \bar{X}_{database}}{\sigma_{database}}$$

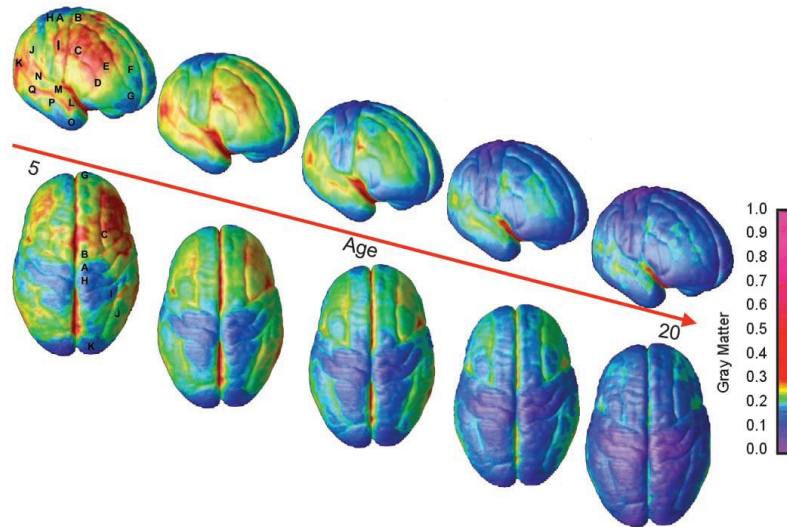
*Figure 3: Equation du calcul du Zscore via MIMneuro®. X= valeur d'activité du voxel donné  $\bar{X}$ = moyenne,  $\sigma$  = écart-type*

Une récente étude <sup>17</sup> menée par le docteur Yicong Lin du Xuanwu Hospital de Beijing vient conforter l'intérêt de l'utilisation de l'analyse quantitative par tomographie d'émission de positrons dans les bilans préopératoires des épilepsies. Ils ont prouvé qu'une approche combinant PET scanner, analyse quantitative métabolique et programme d'analyse morphométrique de l'IRM permet d'améliorer le seuil de détection des anomalies épileptogènes subtiles. Une analyse par IRM seule ou par PET-CT sans quantification était associée à un résultat chirurgical moins bon. L'utilisation du PET-CT quantitatif permet d'exclure des régions de l'IRM étant des artéfacts d'imagerie, des erreurs d'enregistrement ou des variants anatomiques non épileptiques.

### 3. La maturation cérébrale normale et la plasticité naturelle : une donnée à prendre en compte lors de l'utilisation du PET en pédiatrie

Une grande majorité des crises épileptiques inaugurales vont avoir lieu pendant l'enfance. Cela représente plus de 50% des épilepsies <sup>18</sup>. Or durant les premières années de la vie, l'anatomie cérébrale est différente de chez l'adulte. Le parenchyme continue de se développer, modifiant la neuroanatomie au fil du temps, pour arriver vers 20 ans à une anatomie semblable à l'adulte. On parle de maturation cérébrale. La cinétique de maturation neuronale est variable selon les régions : dans les cortex primaires, le pic suivi de la diminution de densité synaptique sont plus précoces que dans les aires associatives.

Une étude menée par l'University of California School of médecine montre bien ces variations de densités synaptiques au fil de l'enfance (Figure 4). Cette étude rapporte notamment que les cortex d'association d'ordre supérieur ne mûrissent qu'après ceux d'ordre inférieur (somatosensoriels et visuels), dont la fonction est d'intégrer, de se développer, et que les zones cérébrales phylogénétiquement plus anciennes deviennent matures plus tôt que les plus récentes<sup>19</sup>.



*Figure 4 : Vues supérieures et latérales droites de la séquence dynamique de maturation de la matière grise sur la surface corticale. La barre latérale montre une représentation en couleur des unités des volumes de matière grise (Source : Gogtay N, Gledd JN, et al. Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood, PNAS ;2004, 21, 101)*

En s'intéressant au développement lobe par lobe, leur développement montre des pics de volumes à différents moments dans différents lobes, avec une courbe de croissance en U inversé (*Figure 5*). Le premier lobe à se développer est le lobe occipital, correspondant au cortex visuel. Son volume maximal est très vite atteint dans les premiers mois de vie, vers 2-4 mois. La matière grise du lobe frontal atteint un volume maximal à 11 ans chez les filles et 12.1 ans chez les garçons. Le lobe pariétal suit plus ou moins la même courbe de développement, avec un volume maximal vers 10.2 ans chez les filles et 11.8 ans chez les garçons <sup>19</sup>. Pour le lobe temporal, le pic de volume de la matière grise est plus tardif, avec 16.7 ans pour les filles et 16.2 ans pour les garçons. Passé ces pics, le volume de matière grise des lobes frontaux et pariétaux va diminuer. Cette tendance serait moins prononcée au niveau des lobes temporaux et occipitaux. La matière grise du cortex préfrontal dorsolatéral et de la partie postérieure du gyrus temporal supérieur semble être affectée en dernier <sup>20</sup>.

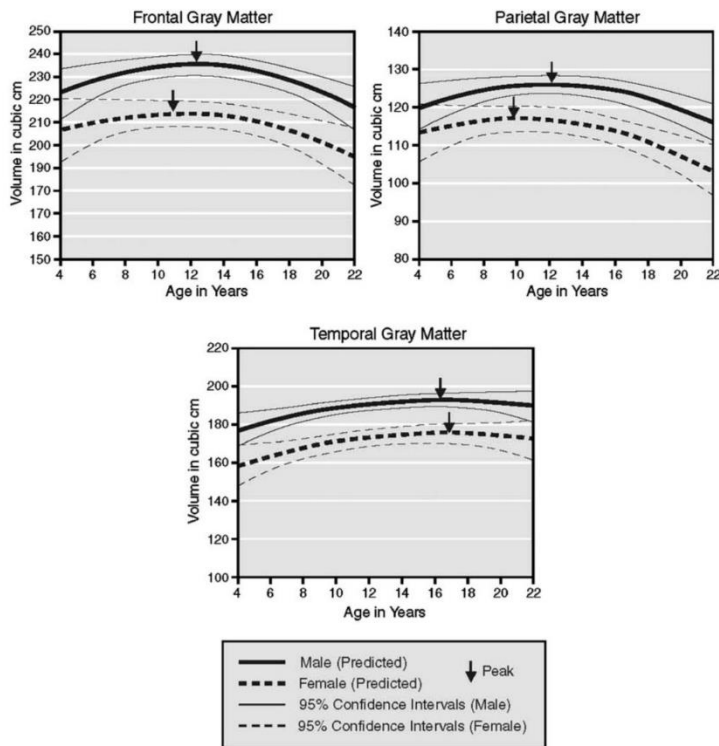


Figure 5 : Volumes de matière grise frontales, pariétales et temporales en fonction de l'âge : les flèches indiquent les pics de volume.

(Source : Lenroot RK, Giedd JN. Brain development in children and adolescents : Insights from anatomical magnetic resonance imaging. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. janv 2006;30(6):718-29)

D'autres structures, impliquées dans les émotions, la mémoire et le langage vont changer de façon importante entre 4 et 18 ans. Plusieurs résultats d'étude rapportent que les volumes de l'amygdales et des hippocampes augmentent de manière significative lors de l'adolescence<sup>21</sup>.

Au niveau de la matière grise sous-corticale, le noyau caudé va suivre une trajectoire de développement en U inversé, semblable à l'ensemble de la matière grise corticale. Les pics de volumes de matière grise sont 7.5 ans chez les filles et 10 ans chez les garçons.<sup>22</sup>

L'ensemble des caractéristiques des régions d'intérêt son reprises dans la Figure-6. Les âges indiqués sont une moyenne des valeurs garçon et fille.

Région cérébrale	Pédiatrie	Adulte
<b>Lobe frontal</b>	Volume / densité synaptique / activité max à 11.5ans	↘ volume et densité synaptique
<b>Lobe pariétal</b>	Volume / densité synaptique / activité max à 11ans	↘ volume et densité synaptique
<b>Lobe temporal</b>	Volume / densité synaptique / activité max à 16.5ans	Volume et densité +/- stables par la suite
<b>Lobe occipital</b>	Volume / densité synaptique / activité max vers 2-4mois	Volume et densité +/- stables par la suite
<b>Amygdale</b>	Très peu actif	↗ Volume / densité synaptique/ activité à la puberté
<b>Hippocampe</b>	Très peu actif	↗ Volume / densité synaptique/ activité à la puberté
<b>Noyau caudé</b>	Volume / densité synaptique / activité max vers 8.7ans	↘ activité

Figure 6 : Tableau comparatif non exhaustif des différences corticales entre les sujets pédiatriques et adultes

L'étude des images chez l'enfant se complique donc de cette variante neuroanatomique liée à l'âge. Aux Cliniques Universitaires St Luc, le bilan préopératoire des épilepsies réfractaires au traitement en pédiatrie passe comme chez l'adulte par une acquisition 3D MRI et un PET scan. Les images sont analysées visuellement par le praticien nucléariste. Des outils d'aide à la lecture de ces images PET sont aussi utilisés, notamment le logiciel MIMneuro®. Cependant le workflow du logiciel utilise une base de données de routine qui est une base de données d'analyse adulte et non pédiatrique (cerveau modèle adulte). Compte tenu des différences de densité synaptiques chez l'enfant et l'adulte, cela peut venir biaiser les résultats des analyses quantitatives voxel-based et détecter des zones hyper ou hypométaboliques qui ne correspondent pas forcément à des anomalies si l'on tient compte de l'âge du sujet.

#### 4. But de notre étude

L'objectif de notre étude est d'optimiser le bilan des épilepsies réfractaires au traitement en pédiatrie en créant des bases de données plus adaptées au degré de maturation cérébrale de l'enfant. Pour ce faire, nous avons utilisé le logiciel MIMneuro® pour créer une base de données pédiatrique composée de PET scanners FDG normaux. Ces PET ont été récoltés entre 2010 et

2017 aux Cliniques Universitaires St Luc, pour des patients admis au centre d'épilepsies réfractaires au traitement.

En accord avec la Professeure Anne De Volder de l'Institut de Neurosciences de l'Université Catholique de Louvain, 4 classes d'âge ont été établies, afin de traduire au mieux les différents stades de maturation cérébrale : 0-2 ans, 3-5 ans, 6-8 ans, et > 8 ans.

*a. Création de bases de données pédiatriques*

Dans un premier temps nous avons donc rassemblé ces PET-FDG normaux. Il est éthiquement impossible de faire passer des scanners à des enfants sains sans raison médicale valable. Nos images proviennent donc d'enfants ayant bénéficié d'un PET-FDG dans le cadre d'un bilan d'épilepsie réfractaire au traitement, et dont le résultat ne concluait pas à une image pathologique. De même, le parenchyme cérébral ne devait pas montrer de lésions structurales à l'IRM, réalisée lors de ce même bilan. Compte tenu du peu de PET récoltés, nous avons dû regrouper les classes d'âge entre elles. Après discussion avec Mme De Volder, les classes d'âge retenues sont finalement : 0-5ans, 6-10ans et 11-20ans. Notre étude a ainsi mené à la création de 3 workflows différents sur le logiciel MIMneuro®, utilisant chacun sa propre base de données de PET-FDG ajustée aux classes d'âge.

*b. Comparaison des bases de données pédiatriques versus celle adulte*

Dans un second temps nous avons comparé nos 3 bases de données pédiatriques à la base de données adulte présente dans le workflow de routine de MIMneuro®, afin de voir si nos bases de données pédiatriques représentaient la réalité quant à l'activité cérébrale, selon les différents âges. Pour ce faire, le workflow adulte a analysé l'image moyenne d'activité cérébrale extraite des 3 bases de données pédiatriques.

*c. Utilisation des bases de données pédiatriques versus adulte dans quelques exemples types*

Enfin, nous avons procédé à l'analyse de quelques PET-FDG pathologiques avec nos bases de données pédiatriques. Ces cas sont purement illustratifs des futurs travaux réalisables mais donnent déjà une idée de la plus-value qu'apporte l'utilisation de telles bases de données dans le bilan pré-opératoire des épilepsies réfractaires au traitement.

## Patients et méthodes

### 1. Population pédiatrique

Cette étude est rétrospective. Notre cohorte se compose de 57 patients pédiatriques avec des PET-FDG et IRM normaux, comme retenu dans les rapports de bilan interdisciplinaire d'épilepsie réfractaire.

Premièrement, dans le but de constituer un groupe de PET FDG et IRM normaux de patients du Centre d'Epilepsie Réfractaire des Cliniques Universitaires St Luc, un organigramme a été créé. Il se base sur l'ensemble des patients souffrant d'épilepsie réfractaire au traitement sur notre période d'étude, de 2010 à 2017.

Nos critères d'inclusion sont les suivants : avoir 20 ans ou moins, avoir un PET au FDG, et que ce dernier soit normal selon le résultat de médecine nucléaire et avoir une IRM normale selon le résultat de radiologie réalisée durant la même période que le PET-FDG.

Nos critères d'exclusion sont : avoir plus de 20ans, avoir eu un PET avec un marqueur différent du FDG et/ou anormal selon le résultat de médecine nucléaire, ne pas avoir d'IRM au même moment que le PET, avoir une IRM pathologique selon le résultat de radiologie.

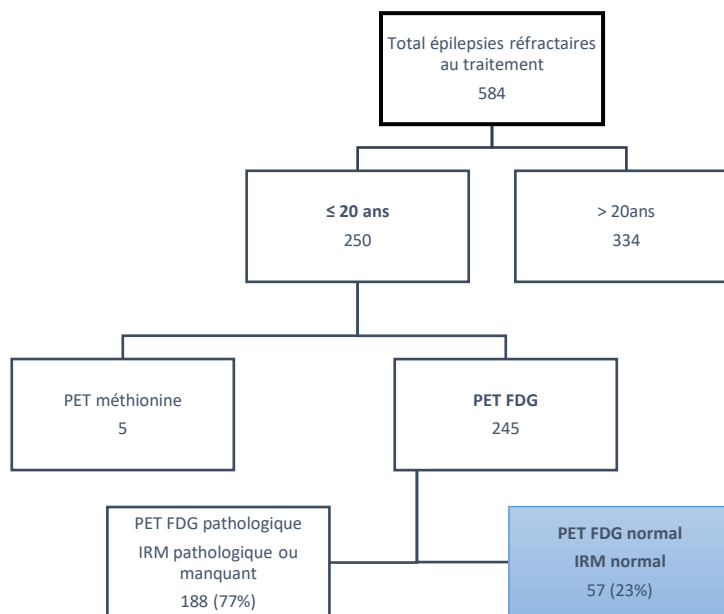


Figure 7 : Organigramme de la population d'étude

De ces 584 patients, 43% étaient âgé de 20 ans ou moins. Les PET dont le marqueur n'étaient pas du FDG, principalement de la méthionine pour suspicion de tumeur cérébrale ont été exclus (2% des PET de moins de 20 ans). Des PET-FDG restant n'ont été retenus que ceux qui étaient normaux et incluait une IRM normale réalisée durant la même période, soit 23% des PET-FDG de patients de 20 ans ou moins. Il faut noter que certains de ces examens ont été réalisés sous anesthésie générale : 10 chez les 0-5 ans, soit l'ensemble des patients, 2 chez les 6-10 ans et 1 chez les 11-20 ans.

## 2. Population adulte

La population adulte utilisée dans notre étude est celle constituant la base de données PET-FDG du logiciel MIMneuro®. Elle est constituée de 43 adultes, dont 24 hommes et 19 femmes, âgés de 41 à 80 ans. La cohorte de patients utilisés vient de volontaires recrutés pour la formation de cette base de données. Cette dernière a été réalisée par le groupe MIMsoftware® dans le cadre de la création du logiciel MIMneuro® et n'a pas fait le sujet de publication.

Leurs critères d'inclusion étaient les suivants : être en bon état général ; avoir un score normal aux tests standards de neuropsychiatrie ; ne pas présenter de tumeur cérébrale, métastases cérébrales dans ou proche de la tête ; ne pas avoir d'antécédents d'AVC, de traitement par radiothérapie cérébrale ou proche de la tête, de diabète mal contrôlé, de chimiothérapie , d'addiction à la drogue, d'alcoolisme, de médication pouvant affecter le métabolisme cérébral, de leucémie, de trauma crânien significatif, d'insuffisance rénale, d'affection pulmonaire chronique sévère et obstructive, d'insuffisance cardiaque et de maladie compromettant le système immunitaire <sup>23</sup>.

	Nombre	% du total
Total	43	
Age moyen (années)	63.79	
40-49 ans	6	14%
50-59 ans	8	18.6%
60-69 ans	14	32.6%
70-79 ans	14	32.6%
80-89 ans	1	2.2%

Figure 8: Description de la cohorte adulte

## 3. Acquisition des images PET

L'ensemble des images PET ont été faites via un PET-CT Philips Gemini GXL 16. Les conditions de réalisation de l'examen étaient les suivantes : les patients étaient isolés dans une pièce calme au minimum 20 minutes après l'injection de FDG, pour éviter des stimuli parasites. Au minimum 30 minutes devaient s'écouler après l'injection de FDG pour commencer l'examen. Leurs yeux étaient bandés à l'incorporation du traceur et leur tête immobilisée à l'acquisition, afin de réduire au maximum les stimuli extérieurs et les artéfacts d'acquisition dus aux mouvements du patient. Pour les enfants, leurs yeux n'étaient pas bandés pour la plupart car

ces derniers retirent souvent le bandeau de leurs yeux. Ils n'étaient pas isolés non plus pour des difficultés techniques.

Pour l'acquisition des images sous anesthésie générale, l'injection de FDG s'est faite avant l'anesthésie générale afin de ne pas biaiser les résultats du PET scanner. Cette condition est nécessaire, pour ne pas avoir une activité corticale mise au repos par la sédation.

Il faut tenir compte que ces examens ont été réalisés chez des enfants, et qu'il est donc difficile de limiter au maximum les stimuli et mouvements du patient malgré la contention. De plus, s'agissant d'une étude rétrospective, ces examens n'ont pas été fait tous dans des conditions complètement similaires. Ceci pourrait affecter les résultats obtenus.

#### 4. Construction des images de comparaison modèle et workflows via MIMneuro®

Pour la construction des workflows de comparaison pédiatriques, nous avons récupéré l'ensemble des images PET de chaque patient depuis le PACS (Picture archiving and communication system) des Cliniques Universitaires St Luc. Chacune des images a été replacée dans le même espace stéréotaxique de MIMneuro® via une première analyse. Pour la normalisation de l'espace, MIM neuro utilise un atlas cérébral basé sur l'IRM d'un homme de 57 ans, asymptomatique, sans signes de maladie neuropsychiatrique ou d'antécédents médicaux importants. Sur cette IRM des régions d'intérêt ont été prédéfinies, suivant quatre niveaux : lobaire, sublobaire, gyrales et un quatrième niveau incluant les régions qui n'étaient pas classables dans les trois autres catégories (par exemple les hippocampes et amygdales) <sup>23</sup>.

Pour chacune, une fois la normalisation de l'espace anatomique effectué, nous avons enregistré l'image comme « image neurologique normale ». L'ensemble des images récupérées et recalibrées ont été enregistrées dans un sous fichier du logiciel. Ceci représente la base de données de patients normaux pédiatriques.

Une sous fonction de MIMneuro® permet ensuite de construire à partir de ces images des sets de comparaison. En l'occurrence ici, il s'agira de sets dont la variable sera l'âge, avec 3 sets différents : 0-5 ans, 6-10 ans et 11-20 ans. En sélectionnant la base de données de patients

normaux pédiatriques construite précédemment comme source, nous avons ajouté manuellement chacun des PET correspondant aux différentes classes d'âge.

Via l'onglet de construction des workflows de MIMneuro®, nous avons ensuite incorporé chacun de ces sets dans l'algorithme de travail classique, remplaçant le set de comparaison utilisant la base de données adulte par nos trois sets pédiatriques se référant à chaque classe d'âge. Finalement, nous retrouvons donc 3 workflows d'analyse quantitative comparative d'activité métabolique différents, utilisant chacun une des 3 bases de données pédiatriques normales.

#### *Exclusion des patients trop divergents*

Dans un second temps nous avons analysé chacun des PET FDG pédiatriques composant les bases de données avec le workflow qui les utilise. Le but de cette manipulation est d'identifier les patients trop divergents de la moyenne qui pourraient influencer de manière trop extrême les valeurs obtenues. Par soucis de temps et de moyen nous n'avons pas pu retirer à chaque fois le PET analysé de la base de données utilisée par le workflow, il est donc obligatoirement comparé à lui-même lors de l'analyse. Il faut aussi garder à l'esprit que l'anatomie et la physiologie cérébrale est propre à chacun, et que donc pour une zone hyper-métabolique chez un, peut correspondre à une zone hypo-métabolique chez un autre, et naturellement les valeurs tendent à se lisser les unes les autres. Il se peut tout de même que certains PET soient bien trop variants par rapport à la moyenne. Ce sont ceux-ci que nous avons identifiés.

Dans le groupe 0-5 ans, un patient présentait une divergence avec un déficit pariétal supérieur gauche, ainsi qu'un gradient antéro-postérieur avec un uptake cérébelleux trop important pour son âge. Il a été retiré de la base de données (*Annexe 1.1*).

Dans le groupe 6-10 ans :

1. Un patient présentait un hypométabolisme du lobe temporal supérieur gauche et droit, à mettre en relation avec des vallées sylviennes trop profondes à l'IRM. Le reste de l'examen étant normal nous avons gardé ce PET dans notre base de données (*Annexe 1.2*).

2. Un autre patient présentait un hypométabolisme du gyrus angulaire gauche non significatif. Nous avons aussi gardé ce PET dans notre base de données (*Annexe 1.3*).
3. Un troisième patient présentait de nombreux hypométabolismes, notamment au niveau du lobe temporal droit. Après contrôle, il s'est avéré qu'il s'agissait d'un défaut de normalisation spatiale de l'image cérébrale. Malgré une tentative de modification, l'anatomie de ce patient ne permet pas une normalisation correcte, nous l'avons donc exclu de notre base de données (*Annexe 1.4*).
4. Un dernier patient de ce groupe présentait un hypométabolisme au niveau du gyrus frontal supérieur droit non significatif (*Annexe 1.5*).

Dans le groupe 11-20ans, un seul patient a posé un problème. Il présentait de multiples hypométabolismes, notamment au niveau des deux lobes temporaux. Après contrôle, il s'agit aussi d'un défaut de normalisation spatiale. Malgré un recalibrage manuel, l'anatomie cérébrale de ce patient ne permettait pas une normalisation correcte (*Annexe 1.6*).

Le tableau en *Figure 8* reprend un descriptif des trois groupes pédiatriques une fois les PET problématiques retirés.

Classes d'âge	Nombre de patients	Sexe ratio F/M	Opérés	Non opérés
<b>0-5 ans</b>	9	2/7	1	8
<b>6-10 ans</b>	14	9/5	2	12
<b>11-20 ans</b>	31	18/13	3	28
<b>Total</b>	54	29/25	6	48

*Figure 9* : Résumé de la composition des bases de données pédiatriques après retrait des PET déviants.

5. Vérification de la bonne représentation de la densité synaptique pédiatrique

Une fois les 3 bases de données pédiatriques créées, nous avons voulu savoir si les valeurs d'activité moyenne corticales obtenues représentaient la réalité ou non. Pour ce faire, nous avons extrait de chacune des bases de données l'image de l'activité moyenne par voxel, ainsi que l'image de l'écart type de ces moyennes.

L'image d'activité moyenne corticale de chacun des groupes a été analysée via le workflow d'analyse quantitative utilisant la base de données adultes de MIMneuro®. Cela a permis de comparer les valeurs obtenues pour les groupes pédiatriques aux valeurs de référence que

représente la base donnée adulte. Au niveau statistique, comparer la moyenne d'un groupe à la moyenne d'un autre groupe revient à comparer chacune des valeurs du premier groupe à la moyenne du second groupe. L'analyse de l'image moyenne des valeurs des bases de données pédiatriques est donc représentative de l'ensemble des valeurs PET-FDG composant ces groupes. Pour l'interprétation des résultats obtenus nous nous sommes référés à la littérature ayant étudié le développement cérébral durant l'enfance, afin de voir les différences qu'il existe entre un cerveau adulte et un cerveau enfant. Si nos bases de données sont représentatives de la classe d'âge étudiée, nous devrions retrouver ces différences sur l'analyse des images moyennes.

#### 6. Application comparative à quelques patients-type pathologiques

Afin de mettre en application nos trois bases de données nous avons sélectionné 7 patients pathologiques parmi l'ensemble des patients ayant un PET scanner pathologique au FDG (188 PET-FDG pathologiques exclus de nos bases de données précédemment). Nous nous sommes restreints à 7 patients par soucis de temps. De futures travaux devront effectuer des études comparatives semblables sur de plus grandes populations afin de prouver la plus-value réelle de nos bases de données pédiatriques.

Nous avons arbitrairement sélectionné des patients ayant bénéficié de chirurgie de l'épilepsie avec un résultat chirurgical à 1an favorable, c'est-à-dire une disparition des crises ou une diminution de plus de 50% des crises, ou un bénéfice relatif tel que la progression sur le plan langagier ou social. La région opérée devait correspondre à ce qui été retrouvé comme pathologique dans le PET-FDG. Ces critères permettent de supposer que la région pro-épileptogène retrouvée sur le PET-FDG est vraiment la cause de l'épilepsie sous-jacente. Les trois classes d'âges sont représentées avec trois patients dans le groupe 0-5 ans, deux patients dans le groupe 6-10 ans et deux patients dans le groupe 11-20 ans.

Nous avons utilisé nos bases de données pédiatriques et la base de données adulte sur chacun des PET FDG des patients retenus, afin de voir si les régions pro-épileptogènes visualisées via l'analyse adulte sont visualisables via l'analyse pédiatrique matchée pour l'âge et s'il y avait une plus-value à l'utilisation de nos bases de données pédiatriques.

## Résultats

### 1. Bases de données pédiatriques

Nous avons donc créé 3 bases de données pédiatriques correspondantes aux 3 sous-groupes d'âges : 0-5 ans, 6-10 ans et 11-20ans. Pour chacun des patients inclus, et afin d'au mieux caractériser nos populations de base, le devenir de leur épilepsie a été analysé. Nous avons noté s'ils avaient été opérés, et l'évolution à un an de leur épilepsie. Nous distinguons ceux qui sont libres de crises (SF : seizure free), c'est-à-dire n'ayant plus fait de crises depuis 1 an depuis le bilan pré-opératoire, et non libres de crises (NSF : non seizure free), c'est-à-dire ayant fait une récurrence de crise dans l'année suivant le bilan. Pour 11 patients les informations étaient manquantes (NC : non communiquées). Pour le groupe 0-5 ans, 10% ont été opérés (vs 23.5% chez les 0-5 ans pathologiques) ; dans le groupe 6-10 ans, 13.3% ont été opérés (vs 30.8% chez les 6-10 ans pathologiques) ; enfin dans le groupe 11-20 ans, 9.4% ont été opérés (vs 27.2% chez les 11-20 ans pathologiques). Les tableaux suivants reprennent le descriptif de nos trois sous-groupes classés par âge.

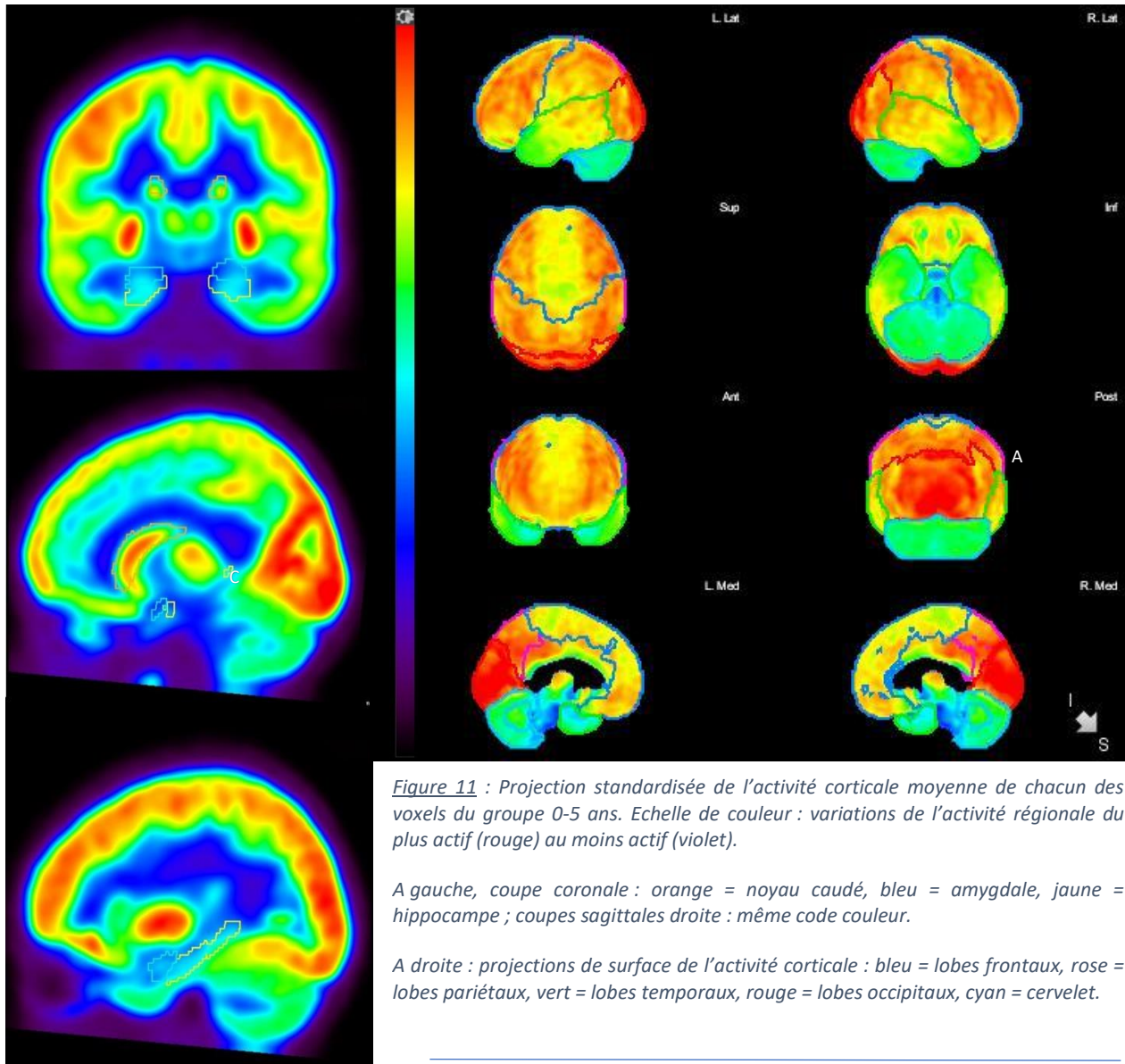
Groupe 0-5 ans		
	Nombre	% du total
<b>Nombre de patients</b>	10	
<b>Age moyen (années)</b>	4	
<b>Sexe ratio F/M</b>	3/7	
<b>Opérés :</b>	1	10%
- SF	0	0%
- NSF	1	100%
<b>Non opérés :</b>	9	90%
- SF	5	55.5%
- NSF	3	33.3%
- NC	1	11.1%

Groupe 6-10 ans		
	Nombre	% du total
<b>Nombre de patients</b>	15	
<b>Age moyen (années)</b>	9	
<b>Sexe ratio F/M</b>	10/5	
<b>Opérés :</b>	2	13.3%
- SF	2	100%
- NSF	0	0%
<b>Non opérés :</b>	13	86.7%
- SF	3	23.1%
- NSF	6	46.2%
- NC	4	30.7%

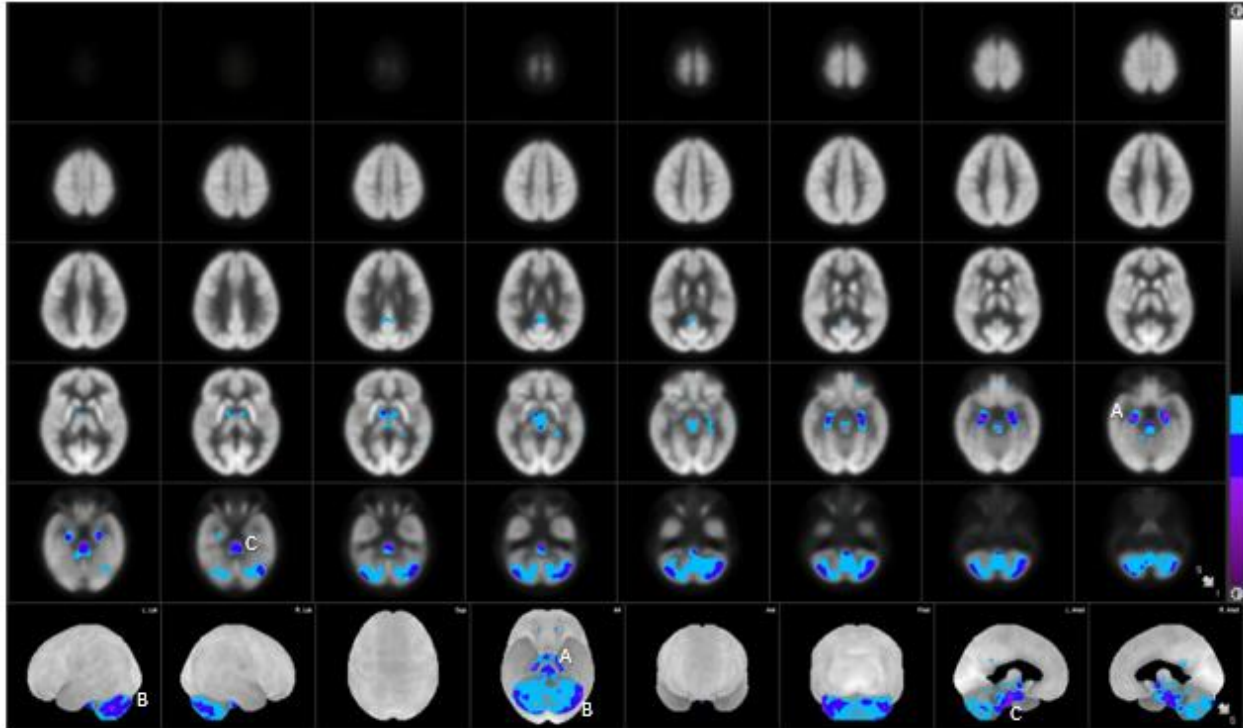
Groupe 11-20 ans		
	Nombre	% du total
<b>Nombre de patients</b>	32	
<b>Age moyen (années)</b>	16	
<b>Sexe ratio F/M</b>	18/14	
<b>Opérés :</b>	3	9.4%
- SF	0	0%
- NSF	3	100%
<b>Non opérés :</b>	29	90.6%
- SF	7	24.1%
- NSF	16	55.2%
- NC	6	20.7%

Figure 10 : Descriptif des trois populations pédiatriques composant les trois bases de données utilisées par le logiciel MIMneuro®.

2. Analyse MIMneuro® du groupe 0-5 ans



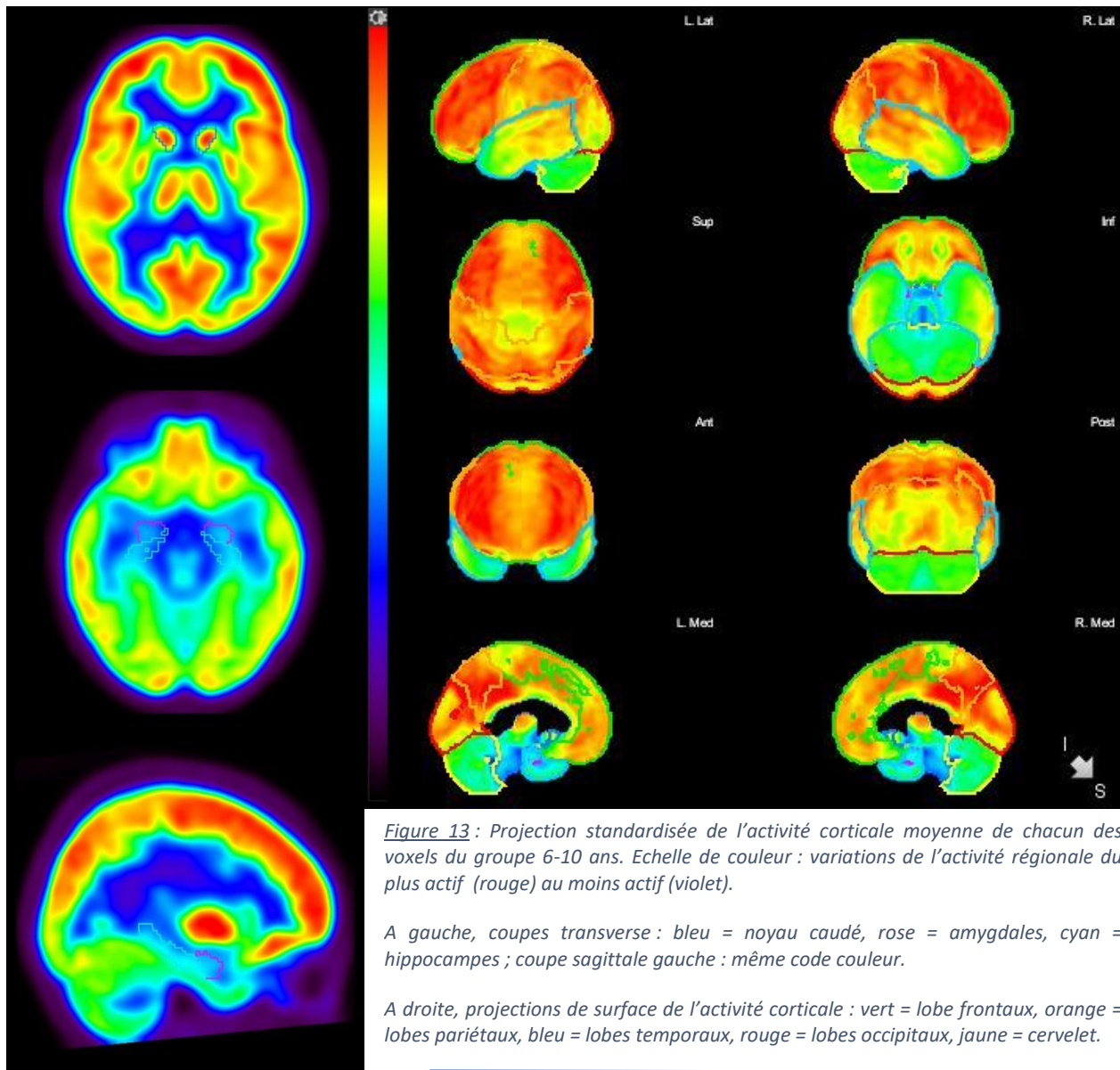
Au niveau des lobes, la répartition de l'activité cérébrale suit un gradient fronto-occipital. Les régions frontales sont légèrement actives, de même que les lobes pariétaux. Les lobes temporaux sont les lobes les moins actifs. Les zones occipitales sont au contraire plus actives. Au niveau des noyaux centraux, les noyaux caudés apparaissent plus actifs. Les amygdales et gyri hippocampiques sont eux moins actifs. Le cervelet quant à lui est moins actif que le reste de l'encéphale.



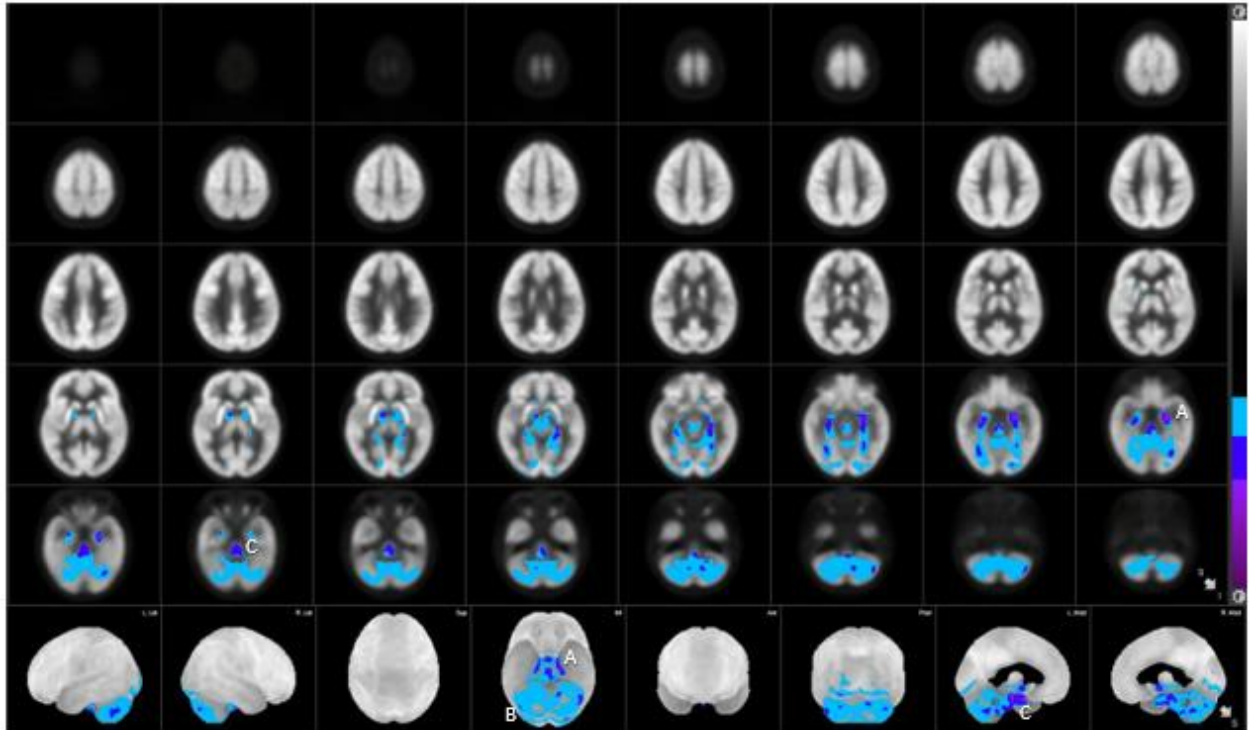
*Figure 12 : Z-scores d'hypométabolismes, analyse via le workflow adulte, groupe 0-5 ans, normalisation whole brain. Echelle de couleur du cyan au mauve selon degré d'hypométabolisme. Les zones sont affichées quand le Z-score est inférieur à -1.65. Les régions apparaissant les plus hypométaboliques en comparaison à l'activité cérébrale adulte sont les amygdales et régions hippocampiques (A). Les lobes cérébelleux (B) sont hypométaboliques dans leurs régions latérales. Le tronc cérébral et le pont (C) sont aussi hypométabolique.*

Les résultats de Z-scores obtenus, repris sur la figure 12, reflètent les différences d'activité cérébrale, en termes d'hypométabolisme, entre le groupe adulte et le groupe pédiatrique. Ici nous ne nous intéresserons qu'aux zones hypométaboliques car dans le bilan d'épilepsie ce sont ces données qui sont utiles au nucléariste. Dans le groupe 0-5 ans, les zones qui apparaissent hypométaboliques en comparaison au cerveau adultes sont d'une part les amygdales et régions hippocampiques. Le tronc cérébral et les structures pontiques, de même que le cervelet et les pédoncules cérébelleux sont hypométaboliques, notamment au niveau des lobes cérébelleux. Le vermis quant à lui semble être moins hypométabolique.

3. Analyse MIMneuro® du groupe 6-10 ans



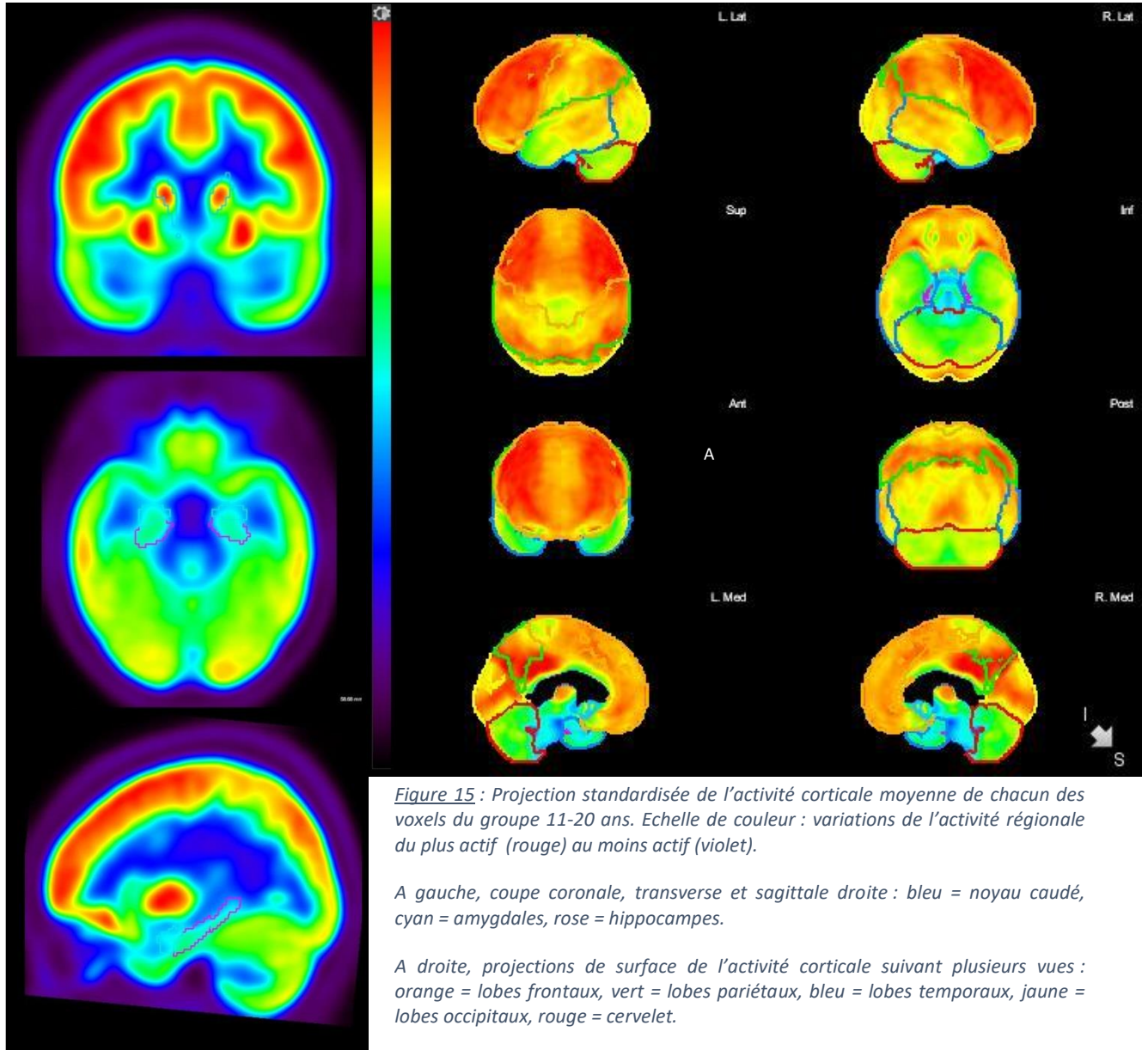
La répartition de l'activité cérébrale montre une activité plus marquée des lobes frontaux et pariétaux. Les lobes occipitaux apparaissent ici moins actifs que chez les plus jeunes. Les lobes temporaux apparaissent toujours moins actifs. Au niveau des noyaux gris centraux, les amygdales et régions hippocampiques sont moins actifs. Les noyaux caudés sont quant à eux plus actifs. Le cervelet apparaît moins actif que le reste de l'encéphale.



*Figure 14 : Z-scores d'hypométabolismes, analyse via le workflow adulte, groupe 6-10 ans, normalisation whole brain. Echelle de couleur du cyan au mauve selon degré d'hypométabolisme. Les zones sont affichées quand le Z-score est inférieur à -1,65. Les régions apparaissant les plus hypo-métaboliques en comparaison à l'activité cérébrale adulte sont les amygdales et régions hippocampiques (A). Le cervelet (B) est encore affiché, mais est moins hypométabolique en comparaison au groupe plus jeune. Le tronc cérébral (C) est hypométabolique.*

Les résultats de Z-scores pour les régions amygdaliennes montrent un hypométabolisme aussi marqué que pour les enfants du groupe 0-5 ans. Le tronc cérébral et les structures pontiques restent hypo-métaboliques. Le cervelet quant à lui ne montre qu'un hypométabolisme relatif de l'ensemble de sa surface et de son parenchyme, les régions hypométaboliques focales retrouvées chez les 0-5 ans ne sont plus présentes.

4. Analyse MIMneuro® du groupe 11-20 ans



Au niveau lobaire, les régions frontales et pariétales sont les plus actives. Les lobes occipitaux sont moins métaboliques. Les lobes temporaux restent moins métaboliquement actifs que les autres lobes cérébraux. Les gyri temporaux supérieurs et moyens sont plus actifs que les gyri temporaux inférieurs et occipitaux-temporaux médiaux et latéraux. Au niveau des noyaux gris centraux, les régions amygdaliennes et hippocampiques sont ici plus actives. Le noyau caudé reste activé. Le cervelet est plus actif que chez les enfants plus jeunes.

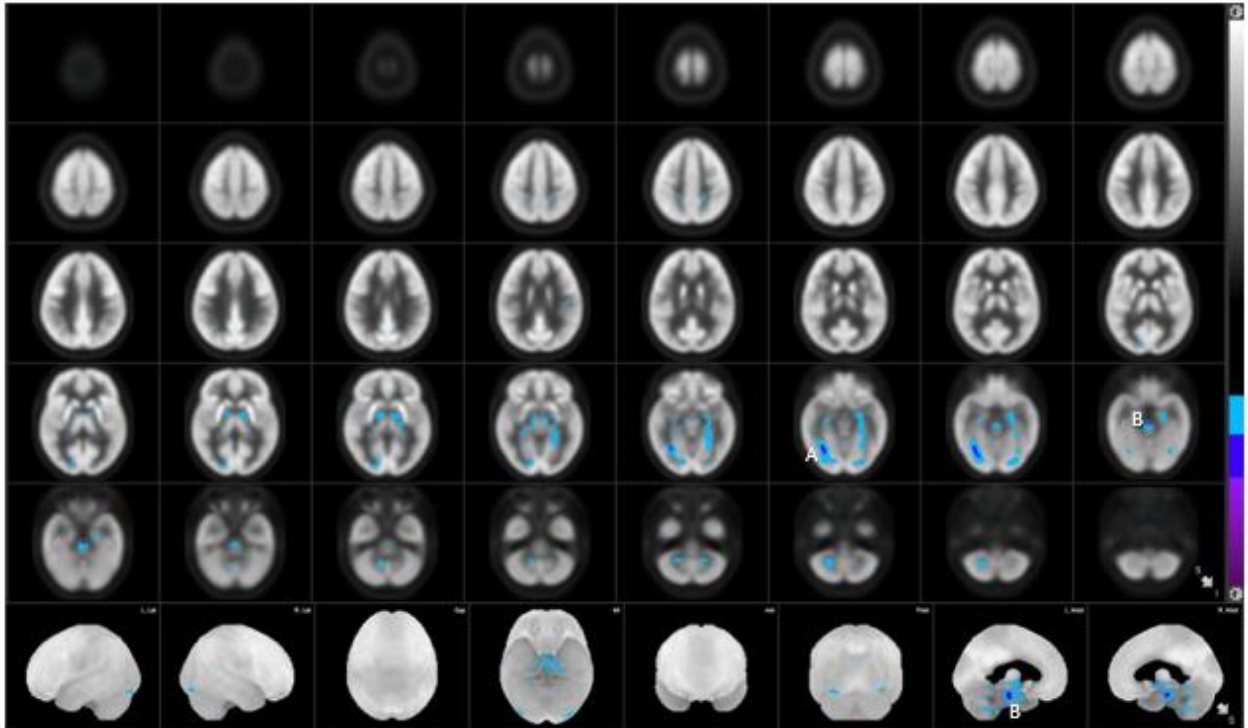


Figure 16 : Z-scores d'hypométabolismes, analyse via le workflow adulte, groupe 11-20 ans, normalisation whole brain. Echelle de couleur du cyan au mauve selon degré d'hypométabolisme. Les zones sont affichées quand le Z-score est inférieur à -1,65. Les régions les plus hypo-métaboliques sont la partie occipitale du gyrus fusiforme droit (A) et le tronc cérébral (B).

L'analyse des Z-Scores montre quelques zones qui apparaissent hypométaboliques, notamment une région du pont. Les régions amygdaliennes et hippocampiques, qui jusqu'à présent était hypométaboliques chez les plus jeunes, le sont beaucoup moins. Quant au cervelet, on ne retrouve presque plus d'hypométabolismes chez les adolescents.

	Catégorie d'âge (années)		
	0-5	6-10	11-20
<b>Lobe frontal</b>	+	+++	+++
<b>Lobe pariétal</b>	+	++	+
<b>Lobe temporal</b>	+/-	+/-	+/-
<b>Lobe occipital</b>	+++	+	+
<b>Amygdales</b>	-	-	+/-
<b>Hippocampes</b>	-	-	+/-
<b>Noyau caudé</b>	++	+++	+++
<b>Cervelet</b>	-	-	+/-

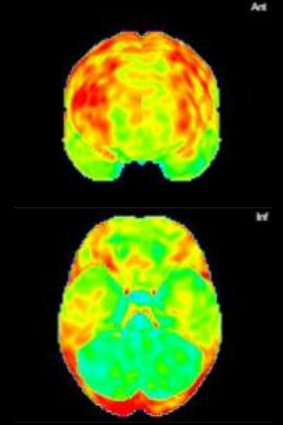
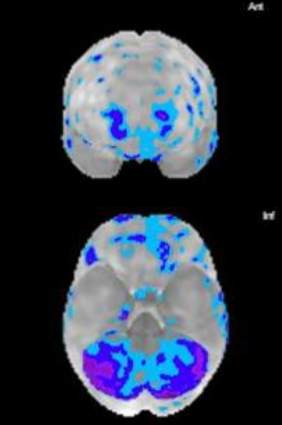
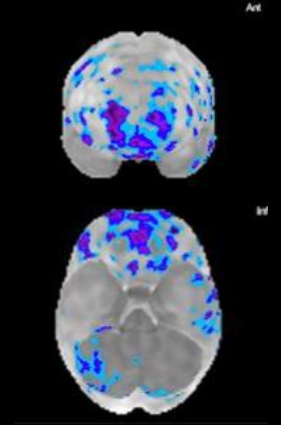
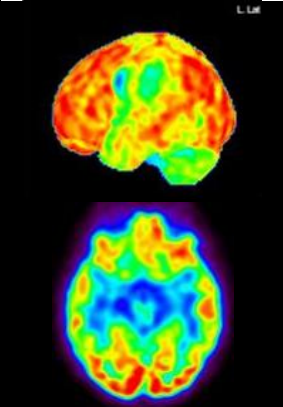
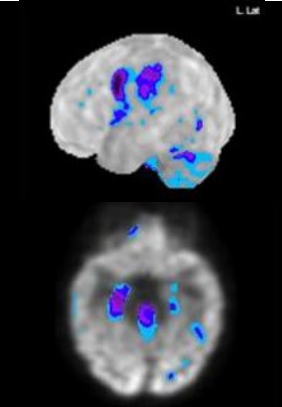
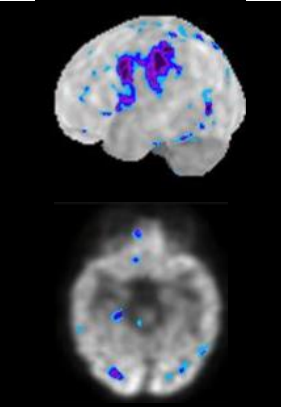
Dans le tableau ci-contre est repris l'ensemble de l'analyse visuelle de la répartition de l'activité du parenchyme cérébral selon nos trois groupes pédiatriques. L'essentiel des grandes régions cérébrales et cérébelleuses y sont représentées.

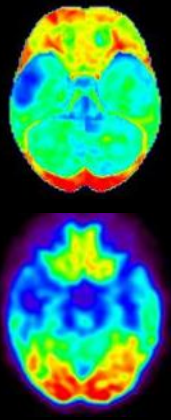
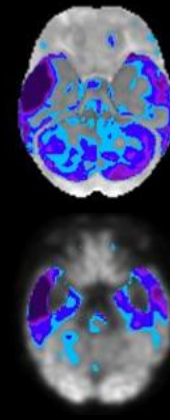
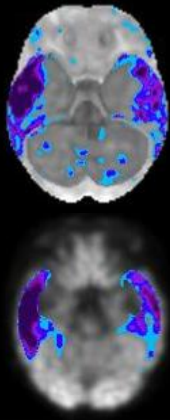
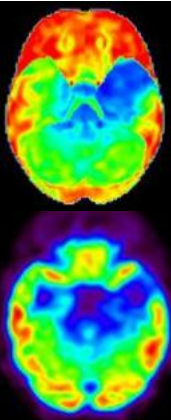
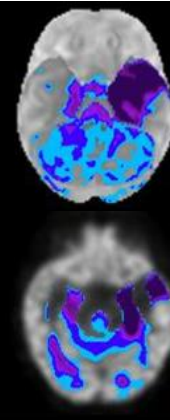
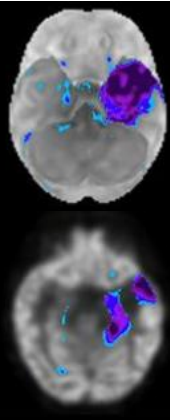
Figure 17 : Tableau comparatif non exhaustif de l'analyse visuelle du métabolisme cérébral des trois groupes pédiatriques. Analyse semi quantitative allant du moins actif (-) vers le plus actif (+++)

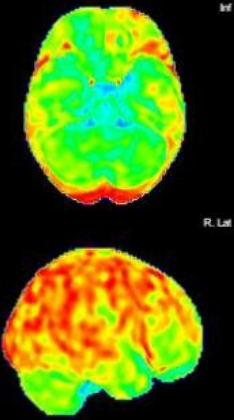
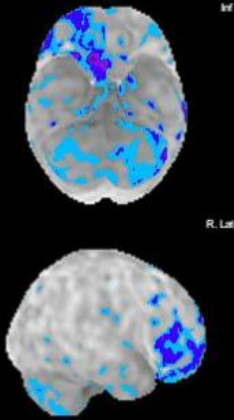
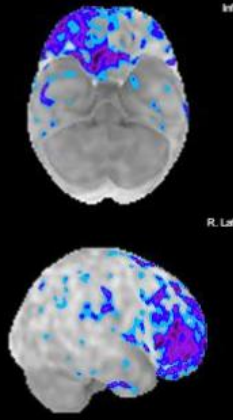
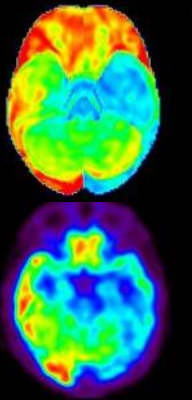
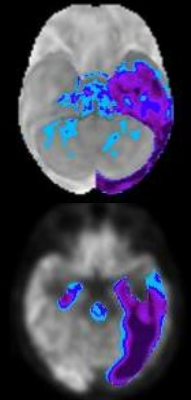
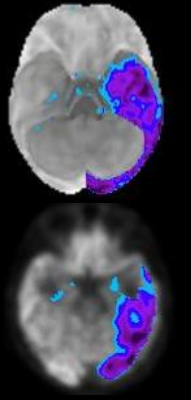
5. Mise en pratique illustrative des bases de données pédiatriques avec quelques patients pathologiques

Les résultats repris dans les tableaux de la *figure 18* sont purement illustratifs et n'ont pas fait l'objet d'études statistiques. Les images correspondantes pour chacun des patients sont visualisables en *annexe 2*.

Pour tous des patients analysés, la zone épileptogène présumée est bien visible via l'utilisation de l'analyse voxel based pédiatrique. Cette zone est la même que celle observée via l'analyse adulte. Les hypométabolismes parasites visualisables sur les images obtenues par l'utilisation de l'analyse voxel based adulte ne sont plus présents avec les bases de données pédiatriques. Les hypométabolismes amygdaliens, hippocampiques et cérébelleux ne sont quant à eux plus détectés comme des régions hypométaboliques une fois comparés à un groupe d'enfants du même âge.

	Age	Pédiatrique VS adulte	Description clinique	Examen			Examen anapath	Résultat chirurgical
				Projection PET	Voxel based adulte	Voxel based pédiatrique		
A	1 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pas d'hypométabolisme du cervelet.</li> <li>▪ Disparition du léger spot mésiotemporal D.</li> <li>▪ Lésions hypométaboliques frontales D plus marquées avec extension à G plus nette.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spasmes de la ceinture scapulaire (plus à D).</li> <li>▪ EEG : activité rapide des dérivations paracentrales G.</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dysplasie fronto-corticale D.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ablation dysplasie frontale D.</li> <li>▪ Correspondance typo-lésionnelle.</li> <li>▪ Reste ralenti au quotidien.</li> <li>▪ Libre de crise sous traitement antiépileptique (AE).</li> </ul>
B	2 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pas d'hypométabolisme du cervelet, du tronc cérébral, des pédoncules cérébelleux et du pont.</li> <li>▪ Disparition de l'hypométabolisme mésiotemporal D.</li> <li>▪ Lésion gauche plus visible : pré-centrale, supra-marginale et opercule rolandique.</li> <li>▪ Apparition de quelques voxels anormaux au niveau du gyrus supramarginal D.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Epilepsie focale symptomatique sur dysplasie de la région frontale G.</li> <li>▪ EEG : 2 zones irritatives très actives : frontal moyen (abords dysplasie) et en pariétal.</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dysplasie fronto-corticale G.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Ablation dysplasie frontale G + transsections sous-piales multiples.</li> <li>▪ Correspondance typo-lésionnelle.</li> <li>▪ Amélioration sur le plan social et scolaire.</li> <li>▪ Libre de crise sous AE.</li> </ul>

	Age	Pédiatrique VS adulte	Description clinique	Examen			Examen anapath	Résultat chirurgical
				Projection PET	Voxel based adulte	Voxel based pédiatrique		
C	2 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pas d'hypométabolisme du cervelet, tronc cérébral, pédoncules cérébelleux et du pont.</li> <li>▪ Disparition de l'hypométabolisme des régions mésiotemporales.</li> <li>▪ Lésion temporale D : moins d'extension temporo-latérale, anomalies moins marquées.</li> <li>▪ Lésions temporales G moins marquées.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Spasmes initiés par des anomalies temporales D et manifestations motrices D.</li> <li>▪ EEG : activité épileptiforme anormale inter-critique plurifocale: temporal D et G, 12 crises électro-cliniques à départ temporales D.</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vaste dysplasie temporale D.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pas d'explication pour les zones hypométaboliques temporales G.</li> <li>▪ Exérèse lésion de dysplasie corticale temporale D et amygdalo-hippocampectomie D.</li> <li>▪ Progression du langage</li> <li>▪ Libre de crises sous AE.</li> </ul>
D	8 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pas d'hypométabolisme du cervelet, tronc cérébral, pédoncules cérébelleux et du pont.</li> <li>▪ Disparition de l'hypométabolisme mésiotemporal D.</li> <li>▪ Lésion temporale G : moins étendue.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Epilepsie focale symptomatique temporale G.</li> <li>▪ EEG : foyer lent rythmique temporal G très actif, 5 crises électrocliniques à point de départ temporal G.</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Sclérose mésio-temporale G.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Amygdalo-hippocampectomie G.</li> <li>▪ Correspondance typo-lésionnelle.</li> <li>▪ Libre de crises sous AE.</li> </ul>

	Age	Pédiatrique VS adulte	Description clinique	Examen			Examen anapath	Résultat chirurgical
				Projection PET	Voxel based adulte	Voxel based pédiatrique		
E	8 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pas d'hypométabolisme du cervelet.</li> <li>▪ Pas d'hypométabolisme mésiotemporal.</li> <li>▪ Lésion frontale D plus étendue : gyri frontaux antérieur, moyen et inférieurs.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Epilepsie focale frontale D cryptogénique.</li> <li>▪ EEG : crises compatibles avec point de départ frontal D.</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Infiltrat lymphocytaire péri-vasculaire (biopsie cortex frontal D).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Déconnexion frontale D</li> <li>▪ 50% de réduction des crises sous AE</li> <li>▪ Amélioration cognitive, progression du langage.</li> </ul>
F	12 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Pas d'hypométabolisme du cervelet, tronc cérébral, pédoncules cérébelleux et du pont</li> <li>▪ Pas d'hypométabolisme mésiotemporal D</li> <li>▪ Lésion temporo-occipitale G moins étendue en mésiotemporal, moins sévère.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Epilepsie symptomatique lésion malformative corticale temporo-occipitale G</li> <li>▪ EEG : crises bilatérales prédominance fronto-centrale G.</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Dysplasie corticale G.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Déconnexion temporo-occipitale G</li> <li>▪ Progression sur le plan scolaire</li> <li>▪ Libre de crises sous AE.</li> </ul>

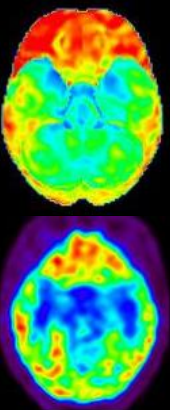
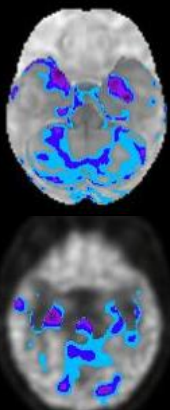
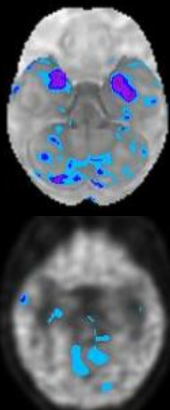
	Age	Pédiatrique VS adulte	Description clinique	Examen			Examen anapath	Résultat chirurgical
				Projection PET	Voxel based adulte	Voxel based pédiatrique		
G	17 ans	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moins d'hypométabolisme cérébelleux.</li> <li>Pas d'hypométabolisme du tronc cérébral et des pédoncules cérébelleux.</li> <li>Anomalies mineures des régions pathologiques sont moins marquées : régions mésiotemporales.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Epilepsie focale symptomatique temporale D.</li> <li>EEG : 3 crises électrocliniques temporales D associées à des modifications EEG latéralisées à G.</li> </ul>				<ul style="list-style-type: none"> <li>Sclérose mésio-temporale D.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Amygdalo-hippocampectomie D.</li> <li>Libre de crises sous AE.</li> </ul>

Figure 18 : Tableau de résultats de l'analyse comparative voxel based pédiatrique versus voxel based adulte pour 7 patients épileptiques réfractaires ayant bénéficié d'intervention chirurgicale dans le cadre de leur épilepsie. Les résultats sont descriptifs des images obtenues via l'utilisation des deux bases de données. Les informations caractérisant le type de lésion clinique, le résultat de l'examen anatomo-pathologique et le résultat chirurgical sont issues du dossier patient. Pour chaque patient 2 vues illustratives sont présentées. A : en haut vue antérieure, en bas vue inférieure. B : en haut vue latérale gauche, en bas coupe transversale. C : en haut vue inférieure, en bas coupe transversale. D : en haut vue inférieure, en bas coupe transversale. E : en haut vue inférieure, en bas vue latérale droite. F : en haut vue inférieure, en bas coupe transversale. G : en haut vue inférieure, en bas coupe transversale.

## Discussion et perspectives

1. Variation du métabolisme cérébral en fonction de l'âge selon MIMneuro® : interprétation physiologique et comparaison à la littérature

Le but de notre étude était de créer une base de données de PET FDG pédiatriques utilisable au quotidien par l'outil d'analyse quantitative MIMneuro®, pour l'aide à la lecture des PET scanners réalisées dans le cadre de bilan d'épilepsies réfractaires au traitement. Nombreuse est la littérature à s'intéresser au développement des différentes régions cérébrales au cours de l'enfance, notamment aux implications neuropsychologiques résultants des potentiels défauts régionaux liées à des malformations corticales diverses. La plupart de ces études sur enfants sains impliquent des analyses d'IRM, étudiant notamment les volumes relatifs liés à l'âge des différentes régions corticales. Comme expliqué plus haut, l'ensemble de ces études s'accorde pour dire que la matière grise (GM) suit une courbe en U inversé pendant l'enfance. Ici nos résultats s'intéressent au métabolisme de la GM plutôt qu'à son volume. Il n'y a que très peu d'études ayant abordé l'évolution du métabolisme cérébral sur des cerveaux sains au cours de la croissance. Le peu d'études ayant été faites avec le PET scanner s'accordent pour dire que l'essentiel des variations de volumes et de densité synaptique observés à l'IRM sont retrouvés au niveau métabolique. Pour l'interprétation de nos résultats nous nous appuyerons donc sur les données de volume et de densité synaptique d'activité neuronale qui sont plus nombreuses et ayant déjà fait l'objet de revues et publications<sup>24-25-26</sup>, informations auxquelles nous ajouterons les données issues des études sur le métabolisme cérébral au cours de la croissance<sup>27-28</sup>.

### *Matière grise*

Au niveau cortical, la première région à être hypermétabolique est celle des lobes occipitaux chez les 0-5 ans. Ce résultat corrèle avec le fait que les zones visuelles sont parmi les premières régions à se développer chez l'enfant après la naissance. En effet, les régions à s'activer le plus précocement après la naissance sont les aires supervisant les fonctions primaires, comme les systèmes moteurs et sensitifs, alors que les aires d'association d'ordre supérieur mûrent plus tardivement<sup>22</sup>. Ainsi des aires telles que les pôles frontaux, impliqués dans le goût et l'odorat, ou le pôle occipital, sollicités dès les premiers mois de vie pour la vision,

seront parmi les premières à maturer <sup>19</sup>. Dans les deux autres groupes l'activité occipitale est moindre, comparativement aux 0-5 ans. Il semble pertinent dès lors de rappeler que l'ensemble des PET réalisés chez les enfants ne se font pas les yeux bandés, et qu'il est donc probable que chez les plus petits cette région s'active durant l'incorporation du radiopharmaceutique, expliquant potentiellement cet hypermétabolisme retrouvé dans le cortex visuel des plus petits. Pour les groupes 6-10 ans et 11-20 ans, l'activité corticale est plus faible, et nous ne notons pas de grande différence au niveau du métabolisme des régions occipitales entre ces deux groupes. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que les méthodes d'acquisition de l'image s'améliorent avec l'âge, les enfants plus âgés comprenant mieux les consignes de garder les yeux fermés ou bandés tout le long de l'examen. Les lobes frontaux montrent quant à eux une activité croissante avec l'âge. Le pic de volume de GM au niveau frontal se situe vers 11.5 ans tous âges confondus, avec une maturation qui continue au-delà de cet âge pendant toute l'adolescence. Cette évolution s'explique par le fait que les régions frontales, notamment le cortex dorsolatéral préfrontal, sont impliquées dans les circuits liés au contrôle des impulsions, du jugement et de la prise de décision <sup>22-25</sup>. L'hyperactivation relative des lobes frontaux des groupes 6-10 ans et 11-20 ans, comparativement au groupe 0-5 ans, rentre donc dans cette dynamique de développement des comportements liés aux impulsions et jugement qui sont bien plus tardifs que les comportements primaires moteurs et sensitifs retrouvés pour les plus jeunes. Une évolution semblable est observable au niveau des lobes pariétaux, avec une activité plus marquée pour les enfants du groupe 6-10ans, comme repris dans la littérature <sup>22-27-29</sup>. Au niveau des lobes temporaux, ces régions sont en moyenne plus actives chez les adolescents que chez les enfants de bas-âge. Même si l'on ne retrouve pas de différence marquante entre l'image du groupe 6-10 ans et du groupe 11-20 ans, ces résultats restent en accord avec la littérature, expliquant que les régions temporales sont les lobes cérébraux ayant la croissance la plus tardive, comparativement aux autres lobes <sup>19-22-25-27-29</sup>, avec un pic de volume à 16.5 ans. Cette maturation tardive s'explique par le fait que les régions temporales, en particulier la partie postérieure du sillon temporal supérieur, le gyrus temporal supérieur et le gyrus temporal moyen, sont considérées comme un site d'association hétéromodal impliqué dans l'intégration des fonctions mémorielles, d'association audio-visuelles et de reconnaissance d'objets <sup>19</sup>.

### *Amygdale et hippocampe*

Les amygdales et les hippocampes, en association avec les lobes temporaux, soutiennent les émotions, le langage et la mémoire. Ces fonctions changent considérablement au fil de l'enfance et de l'adolescence<sup>30</sup>. Les amygdales sont impliquées dans les circuits d'identification et d'apprentissage des événements environnementaux qui sont importants émotionnellement ou relevant sur le plan émotionnel. L'étude de ces connexions montre que les amygdales développeraient précocement des liaisons avec le cortex préfrontal, dans un but de soutien des fonctions préfrontales<sup>30</sup>, et que donc leur développement se ferait avant les régions frontales. Or, d'après nos résultats, les régions amygdaliennes et hippocampiques sont hypométaboliques chez les 0-5 ans et les 6-10 ans, alors que pour le groupe 11-20 ans nous ne retrouvons pas de différence en terme d'hypométabolisme avec le groupe adulte. Ces résultats viennent soutenir les différentes études volumétriques des régions amygdaliennes et hippocampiques. Le volume des amygdales augmente plus chez les garçons, alors que le volume des hippocampes augmente plus chez les filles à partir de l'adolescence<sup>19-21-22-28</sup>. Ici, nous n'avons pas fait de distinction de sexe, le sexe ratio étant en faveur des garçons pour les 0-5 ans (SR F/M=2/7) et en faveur des filles pour les 6-10 ans (SR F/M=9/5). L'hypothèse principale est que l'augmentation de volume de ces deux régions est liée à la puberté et l'imprégnation hormonale. En effet des études animales ont montré qu'il existe un nombre important de récepteurs aux androgènes dans l'amygdale et des récepteurs aux œstrogènes dans l'hippocampe<sup>31-32</sup>, même si pour le moment aucune étude n'a été faite chez l'homme. Nos résultats vont dans le sens de cette hypothèse, montrant que le métabolisme de ces régions n'augmente que dans le groupe 11-20 ans. Faire cette différence d'activité avec les régions temporales adultes est important car fréquemment les régions pro-épileptogènes en pédiatrie sont (mésio-) temporales, avec des lésions comme les scléroses hippocampiques.

### *Ganglions de la base*

Notre étude s'est intéressée au métabolisme du noyau caudé. Selon la littérature, le volume du noyau caudé suit lui aussi une courbe en U inversé<sup>22</sup> avec un pic de volume à 8.7 ans. L'activité de nos populations pédiatriques montre essentiellement un hypermétabolisme de ces noyaux gris, qui semble moins marquée pour le groupe 0-5 ans. Les ganglions de la base

sont connus pour jouer un rôle dans le contrôle du mouvement et le tonus musculaire, ils vont donc logiquement être actifs dès le plus jeune âge lors de l'apprentissage de la marche. De récentes études ont montré qu'ils participent aussi aux circuits de médiation des fonctions cognitives supérieures, comme l'attention et les états affectifs <sup>33</sup>, ce qui expliquerait l'hypermétabolisme relatif retrouvé chez les plus de 6 ans.

### *Cervelet*

Il n'existe que peu d'études s'intéressant au métabolisme et aux variations de volume du cervelet au cours de l'enfance. Tout comme le lobe temporal et l'hippocampe, le cervelet atteint un pic volumique bien plus tardif que les autres régions cérébrales <sup>28</sup>. Le vermis cérébelleux maturerait tout de même pendant la petite enfance, avant les hémisphères qui matureraient après 20 ans <sup>27</sup>. Nos résultats s'accordent avec ce que décrit la littérature : toute la région cérébelleuse, et qui plus est les hémisphères cérébelleux, sont hypométaboliques de 0 à 10 ans, alors que chez les 11-20 ans elle n'apparaît plus comme hypométabolique.

### 2. Limitations de l'étude

L'ensemble des PET FDG ayant été utilisés pour composer nos bases de données pédiatriques vient de patients référés pour bilan d'une épilepsie réfractaire au traitement, et donc souffrant d'une épilepsie. Malgré notre sélection de patients respectant nos critères d'inclusion, ces patients restent tout de même épileptiques et donc ne sont pas de vrais patients contrôles. Ce biais s'explique du fait qu'il nous était impossible éthiquement de réaliser des PET FDG chez des enfants exempts de toute pathologie. De plus, l'ensemble des patients sélectionnés étaient sous antiépileptiques journaliers, nous n'excluons donc pas qu'un effet diminutif de l'activité cérébrale ait pu avoir lieu sur certaines régions des PET FDG obtenus. De même un certain nombre de ces examens ont été réalisés sous anesthésie générale (100% chez les 0-5ans, 14% chez les 6-10ans et 3% chez les 11-20ans), un effet sédatif sur les images obtenu reste possible malgré les bonnes règles de réalisation des PET FDG sous sédation.

D'autre part, par manque de matériel, nous n'avons pas tenu compte du sexe lors de la création de nos bases de données. Le sexe ratio de chacun des groupes n'est pas de 1 (0.3 pour les 0-5 ans, 1.8 pour les 6-10 ans et 1.3 pour les 11-20 ans). Compte tenu des différences

anatomiques et métaboliques connues entre les deux sexes, notamment au niveau des régions amygdaliennes et hippocampiques <sup>21-22</sup>, il se peut que les résultats obtenus souffrent de ce biais. De plus, il s'agit d'une étude rétrospective, nous n'avons donc aucune indication sur les conditions de réalisation des examens obtenus. Nous avons considéré qu'elles étaient les mêmes pour tous nos patients. A noter que nos groupes étudiés restent de petits échantillons, notamment pour le groupe des 0-5 ans (n=9), ce qui implique que les valeurs de métabolisme obtenues peuvent être biaisées par un manque de matériel. Afin de pallier cela, il est désormais possible de rajouter à tout moment des PET FDG normaux à chacune des bases de données.

Enfin, par manque de temps, nous n'avons procédé qu'à l'analyse de 7 patients pathologiques pour la mise en pratique de nos bases de données pédiatriques. Les résultats exprimés ne sont donc pas significatifs mais purement illustratifs.

### 3. Perspectives

Par l'analyse de quelques cas pathologiques, nous avons montré le potentiel avenir de nos bases de données pédiatriques dans l'analyse quantitative de l'activité cérébrale. Les régions cérébrales hypométaboliques pathogènes sont visualisables pour chacun de nos patients analysés, et il semble que l'utilisation de bases de données matchées à l'âge du patient permet de réduire les hypométabolismes parasites retrouvés sur les analyses adultes tout en caractérisant au mieux les lésions pro-épileptogènes. Les bénéfices quant à l'utilisation future de cet outil dans le domaine de l'épilepsie réfractaire au traitement en pédiatrie sont multiples, notamment par une amélioration de la détection des régions hypométaboliques pro-épileptogènes non visualisables à l'œil nu et qui seraient passées inaperçues via l'utilisation d'une base de données comparative adulte.

Notre travail reste une première approche de l'utilisation d'outils d'analyse quantitative adaptées à l'âge. D'autres études prospectives seront nécessaires afin d'évaluer la réelle plus-value de l'utilisation de tels outils, notamment avec un groupe de patients pathologiques plus grand. Nos bases de données restent accessibles aux Cliniques Universitaires Saint Luc afin qu'à tout moment nous puissions y rajouter de nouveaux PET FDG normaux dans le but d'enrichir chacune de nos populations pédiatriques.

## Conclusion

Le terrain de l'imagerie cérébrale pédiatrique est un domaine en constante évolution. De nombreuses études portant sur le développement cérébral existent, tentant d'éclaircir les parts d'ombres restantes dans le mystère qu'est le cerveau humain. Notre étude, en s'appuyant sur les découvertes faites en matière d'imagerie volumétrique et métabolique chez les enfants, a permis la création d'un outil potentiellement utilisable en routine pour l'analyse du métabolisme cérébral des enfants. Chacune de nos trois bases de données représente bien la réalité du métabolisme cérébral pour chaque âge entre 0 et 20 ans, reflétant les variations connues de métabolisme au cours de la croissance. L'application aux quelques cas pathologiques nous conforte dans la perspective d'une réelle utilité de tels outils d'aide au diagnostic dans la population pédiatrique, notamment dans une pathologie comme l'épilepsie, où au même titre que l'EEG, le PET FDG apporte des informations précieuses afin de caractériser au mieux les régions épileptogènes.

## Bibliographie

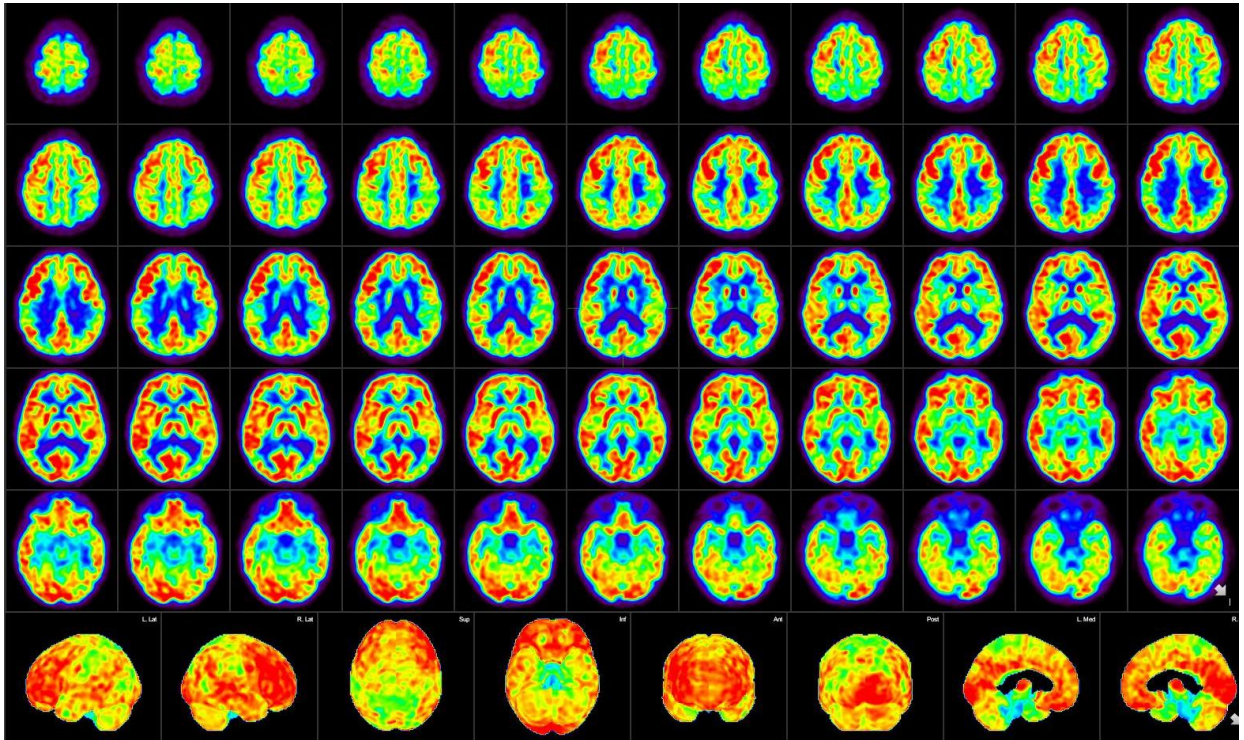
1. OMS 2018
2. Ligue francophone belge contre l'épilepsie ASBL
3. CEN 2019
4. Gogtay, Nitin, Jay N. Giedd, Leslie Lusk, Kiralee M. Hayashi, Deanna Greenstein, A. Catherine Vaituzis, Tom F. Nugent, et al. « Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, n° 21 (25 mai 2004): 8174-79. <https://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>.
5. Scheffer, Ingrid E., Samuel Berkovic, Giuseppe Capovilla, Mary B. Connolly, Jacqueline French, Laura Guilhoto, Edouard Hirsch, et al. « ILAE Classification of the Epilepsies: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology ». *Epilepsia* 58, n° 4 (avril 2017): 512-21. <https://doi.org/10.1111/epi.13709>.
6. Kwan, Patrick, et Martin J. Brodie. « Early Identification of Refractory Epilepsy ». *New England Journal of Medicine* 342, n° 5 (3 février 2000): 314-19. <https://doi.org/10.1056/NEJM200002033420503>.
7. Engel, Jerome, Samuel Wiebe, Jacqueline French, Michael Sperling, Peter Williamson, Dennis Spencer, Robert Gumnit, Catherine Zahn, Edward Westbrook, et Bruce Enos. « Practice Parameter: Temporal Lobe and Localized Neocortical Resections for Epilepsy: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in Association with the American Epilepsy Society and the American ». *Epilepsia* 44, n° 6 (9 juin 2003): 741-51. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2003.48202.x>.
8. Gaillard, William D., Catherine Chiron, J. Helen Cross, A. Simon Harvey, Ruben Kuzniecky, Lucie Hertz-Pannier, et L. Gilbert Vezina. « Guidelines for Imaging Infants and Children with Recent-Onset Epilepsy ». *Epilepsia* 50, n° 9 (septembre 2009): 2147-53. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02075.x>.
9. Bernasconi, Andrea, Fernando Cendes, William H. Theodore, Ravnor S. Gill, Matthias J. Koepp, Robert Edward Hogan, Graeme D. Jackson, et al. « Recommendations for the Use of Structural Magnetic Resonance Imaging in the Care of Patients with Epilepsy: A Consensus Report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force ». *Epilepsia*, 28 mai 2019, epi.15612. <https://doi.org/10.1111/epi.15612>.
10. Lehericy, S., F. Semah, D. Hasboun, D. Dormont, S. Clémenceau, O. Granat, C. Marsault, et M. Baulac. « Temporal lobe epilepsy with varying severity: MRI study of 222 patients ». *Neuroradiology* 39, n° 11 (6 novembre 1997): 788-96. <https://doi.org/10.1007/s002340050507>.

11. Pichler, B. J., H. F. Wehrl, et M. S. Judenhofer. « Latest Advances in Molecular Imaging Instrumentation ». *Journal of Nuclear Medicine* 49, n° Suppl\_2 (1 juin 2008): 5S-23S.  
<https://doi.org/10.2967/jnumed.108.045880>.
12. Burneo, Jorge G., Raymond Poon, Sarah Kellett, et O. Carter Snead. « The Utility of Positron Emission Tomography in Epilepsy ». *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 42, n° 6 (novembre 2015): 360-71.  
<https://doi.org/10.1017/cjn.2015.279>.
13. West, Siobhan, Sarah J. Nolan, et Richard Newton. « Surgery for epilepsy: a systematic review of current evidence ». *Epileptic Disorders* 18, n° 2 (juin 2016): 113-21.  
<https://doi.org/10.1684/epd.2016.0825>.
14. Lameka, Katherine, Michael D. Farwell, et Masanori Ichise. « Positron Emission Tomography ». In *Handbook of Clinical Neurology*, 135:209-27. Elsevier, 2016.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53485-9.00011-8>.
15. Vansteenkiste, Johan F., Christophe Deroose, et Christophe Doms. « Positron Emission Tomography ». In *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*, 360-371.e4. Elsevier, 2016. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-3383-5.00021-X>.
16. Chassoux, F., et C. Chiron. « Tomographie par émission de positons (TEP) : quelles indications, quels bénéfices ? » *Neurochirurgie* 54, n° 3 (mai 2008): 219-25.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuchi.2008.02.023>.
17. Lin, Yicong, Yu-Hua Dean Fang, Guiyun Wu, Stephen E. Jones, Richard A. Prayson, Ahsan N. V. Moosa, Margit Overmyer, et al. « Quantitative Positron Emission Tomography-Guided Magnetic Resonance Imaging Postprocessing in Magnetic Resonance Imaging-Negative Epilepsies ». *Epilepsia* 59, n° 8 (août 2018): 1583-94.  
<https://doi.org/10.1111/epi.14474>.
18. Pierre Jallon, et Fabienne Picard. « Epidémiologie des épilepsies de l'enfant ». *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* 4, n° 2 (9 juillet 2001): 10-15.
19. Gogtay, Nitin, Jay N. Giedd, Leslie Lusk, Kiralee M. Hayashi, Deanna Greenstein, A. Catherine Vaituzis, Tom F. Nugent, et al. « Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, n° 21 (25 mai 2004): 8174-79.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>.
20. Sowell, Elizabeth R., Paul M. Thompson, Colin J. Holmes, Rajneesh Batth, Terry L. Jernigan, et Arthur W. Toga. « Localizing Age-Related Changes in Brain Structure between Childhood and Adolescence Using Statistical Parametric Mapping ». *NeuroImage* 9, n° 6 (juin 1999): 587-97. <https://doi.org/10.1006/nimg.1999.0436>.
21. Giedd, Jay N., A. Catherine Vaituzis, Susan D. Hamburger, Nicholas Lange, Jagath C. Rajapakse, Debra Kaysen, Yolanda C. Vauss, et Judith L. Rapoport. « Quantitative MRI of the Temporal Lobe, Amygdala, and Hippocampus in Normal Human Development: Ages

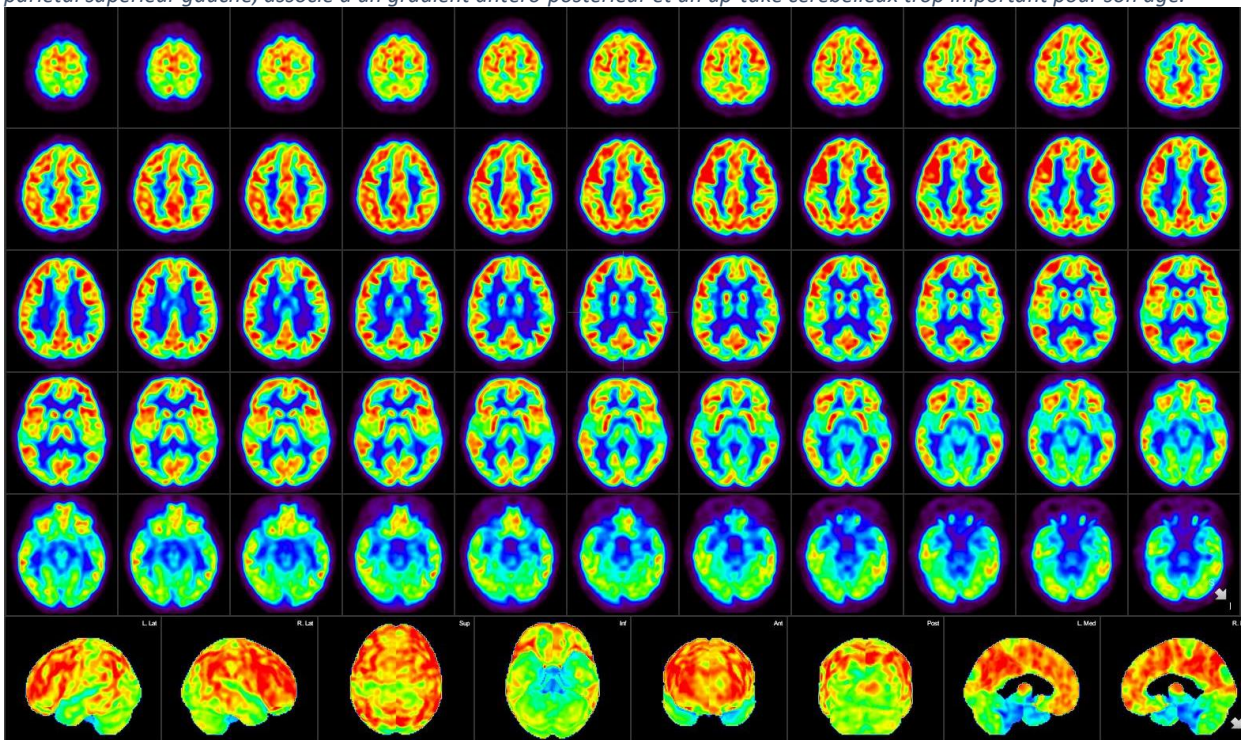
- 4–18 Years ». *Journal of Comparative Neurology* 366, n° 2 (1996): 223-30.  
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960304\)366:2<223::AID-CNE3>3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960304)366:2<223::AID-CNE3>3.0.CO;2-7).
22. Lenroot, Rhoshel K., et Jay N. Giedd. « Brain Development in Children and Adolescents: Insights from Anatomical Magnetic Resonance Imaging ». *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 30, n° 6 (janvier 2006): 718-29.  
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2006.06.001>.
23. MIMneuro® user guide
24. Giedd, Jay N., Jonathan Blumenthal, Neal O. Jeffries, F. X. Castellanos, Hong Liu, Alex Zijdenbos, Tomáš Paus, Alan C. Evans, et Judith L. Rapoport. « Brain Development during Childhood and Adolescence: A Longitudinal MRI Study ». *Nature Neuroscience* 2, n° 10 (octobre 1999): 861-63. <https://doi.org/10.1038/13158>.
25. Huttenlocher, Peter R., et Arun S. Dabholkar. « Regional Differences in Synaptogenesis in Human Cerebral Cortex ». *Journal of Comparative Neurology* 387, n° 2 (1997): 167-78.  
[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19971020\)387:2<167::AID-CNE1>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19971020)387:2<167::AID-CNE1>3.0.CO;2-Z).
26. Herting, Megan M., et Elizabeth R. Sowell. « Puberty and structural brain development in humans ». *Frontiers in neuroendocrinology* 44 (janvier 2017): 122-37.  
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2016.12.003>.
27. Chugani, Harry T. « Functional Brain Imaging in Pediatrics ». *Pediatric Clinics of North America* 39, n° 4 (août 1992): 777-99. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)38375-4](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)38375-4).
28. Taki, Yasuyuki, Hiroshi Hashizume, Benjamin Thyreau, Yuko Sassa, Hikaru Takeuchi, Kai Wu, Yuka Kotozaki, et al. « Linear and Curvilinear Correlations of Brain Gray Matter Volume and Density with Age Using Voxel-Based Morphometry with the Akaike Information Criterion in 291 Healthy Children ». *Human Brain Mapping* 34, n° 8 (2013): 1857-71. <https://doi.org/10.1002/hbm.22033>.
29. Wilke, Marko, Scott K. Holland, et Ingeborg Krägeloh-Mann. « Global, Regional, and Local Development of Gray and White Matter Volume in Normal Children ». *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Experimentation cerebrale* 178, n° 3 (avril 2007): 296-307. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0732-z>.
30. Tottenham, Nim, et Laurel J. Gabard-Durnam. « The developing amygdala: a student of the world and a teacher of the cortex ». *Current opinion in psychology* 17 (octobre 2017): 55-60. <https://doi.org/10.1016/j.copsy.2017.06.012>.
31. Clark, Ann S., Neil J. Maclusky, et Patricia S. Goldman-Rakic. « Androgen Binding and Metabolism in the Cerebral Cortex of the Developing Rhesus Monkey\* ». *Endocrinology* 123, n° 2 (août 1988): 932-40. <https://doi.org/10.1210/endo-123-2-932>.
32. Morse, Joanne K., Stephen W. Scheff, et Steven T. DeKosky. « Gonadal Steroids Influence Axon Sprouting in the Hippocampal Dentate Gyrus: A Sexually Dimorphic Response ». *Experimental Neurology* 94, n° 3 (décembre 1986): 649-58.  
[https://doi.org/10.1016/0014-4886\(86\)90244-X](https://doi.org/10.1016/0014-4886(86)90244-X).

33. Villablanca, Jaime R. « Why Do We Have a Caudate Nucleus? » *Acta Neurobiologiae Experimentalis* 70, n° 1 (2010): 95-105.

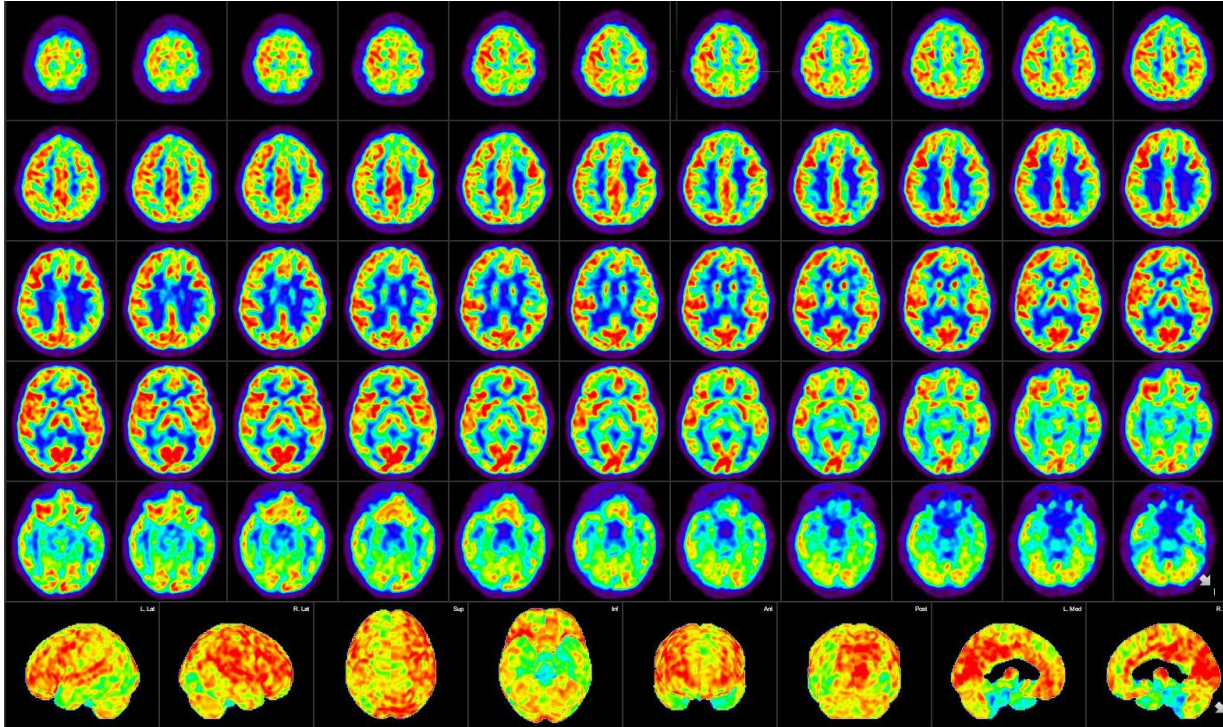
Annexe 1



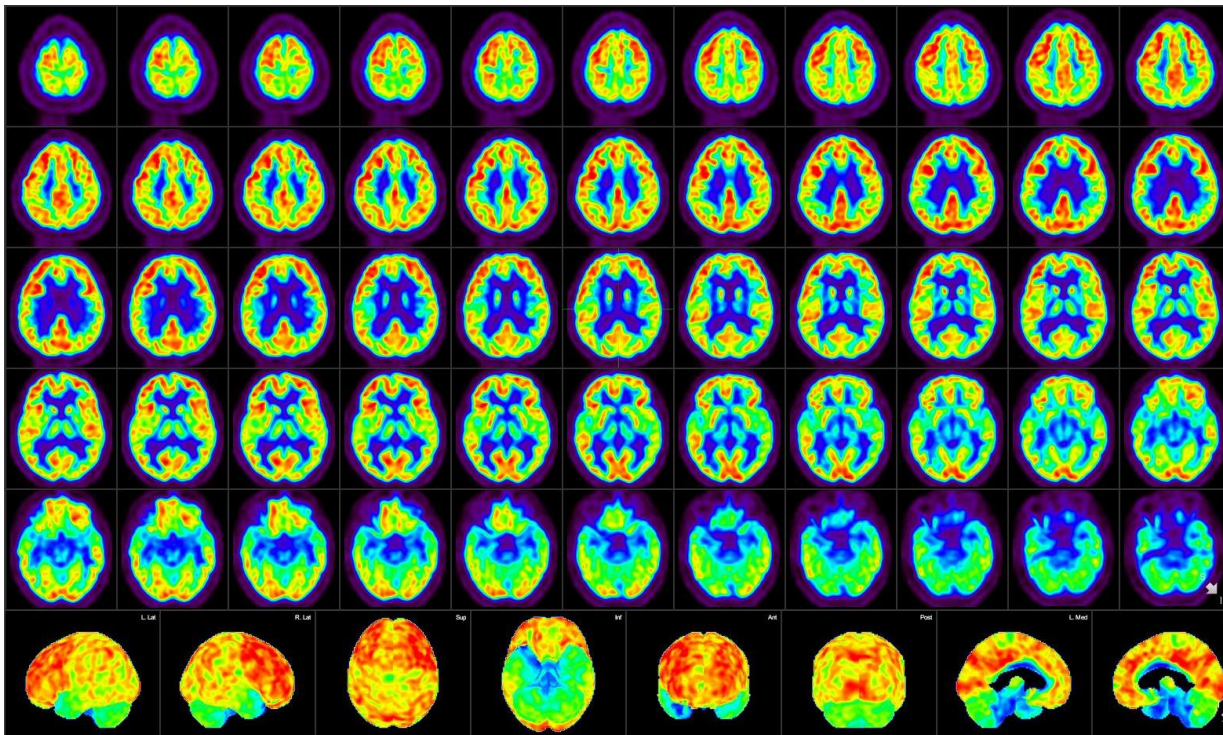
*Annexe 1.1 : Projection standardisée de l'activité corticale PET FDG exclue du groupe 0-5ans. Présentation d'un hypométabolisme pariétal supérieur gauche, associé à un gradient antéro-postérieur et un up-take cérébelleux trop important pour son âge.*



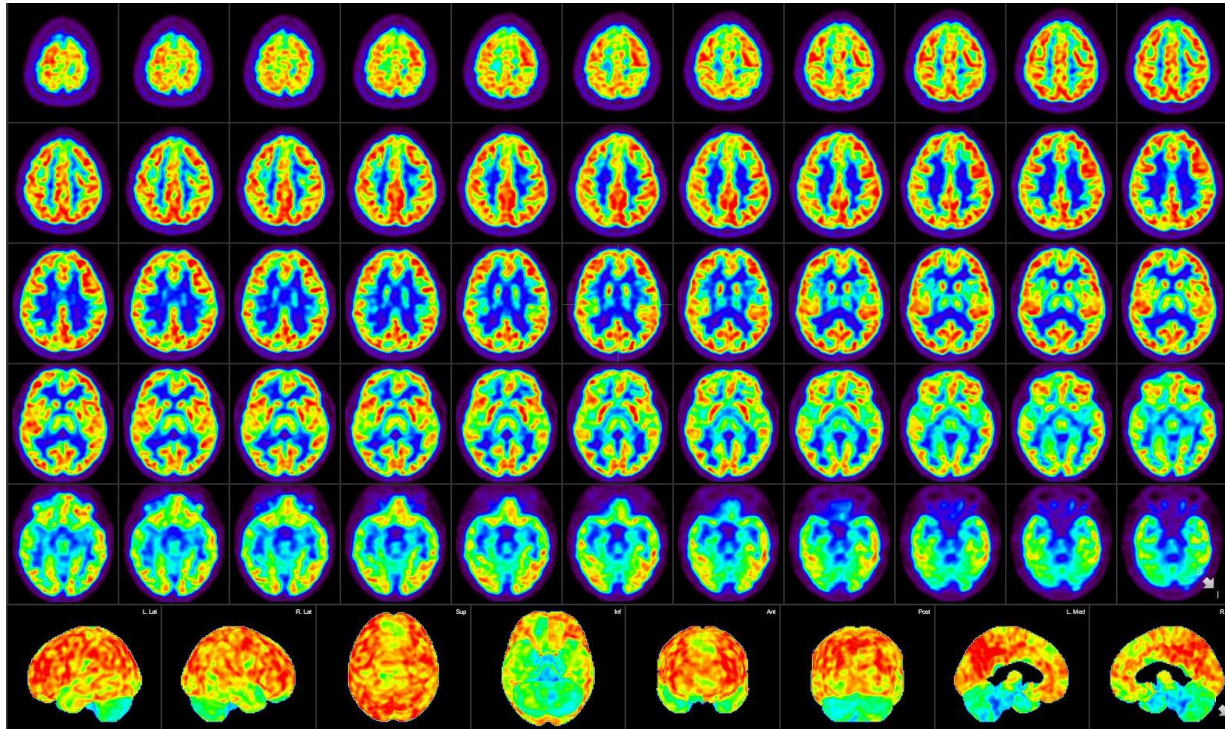
*Annexe 1.2 : Projection standardisée de l'activité corticale PET FDG non-exclue du groupe 6-10ans. Hypométabolisme du lobe temporal supérieur gauche et droit, à mettre en relation avec des vallées sylviennes trop profondes à l'IRM.*



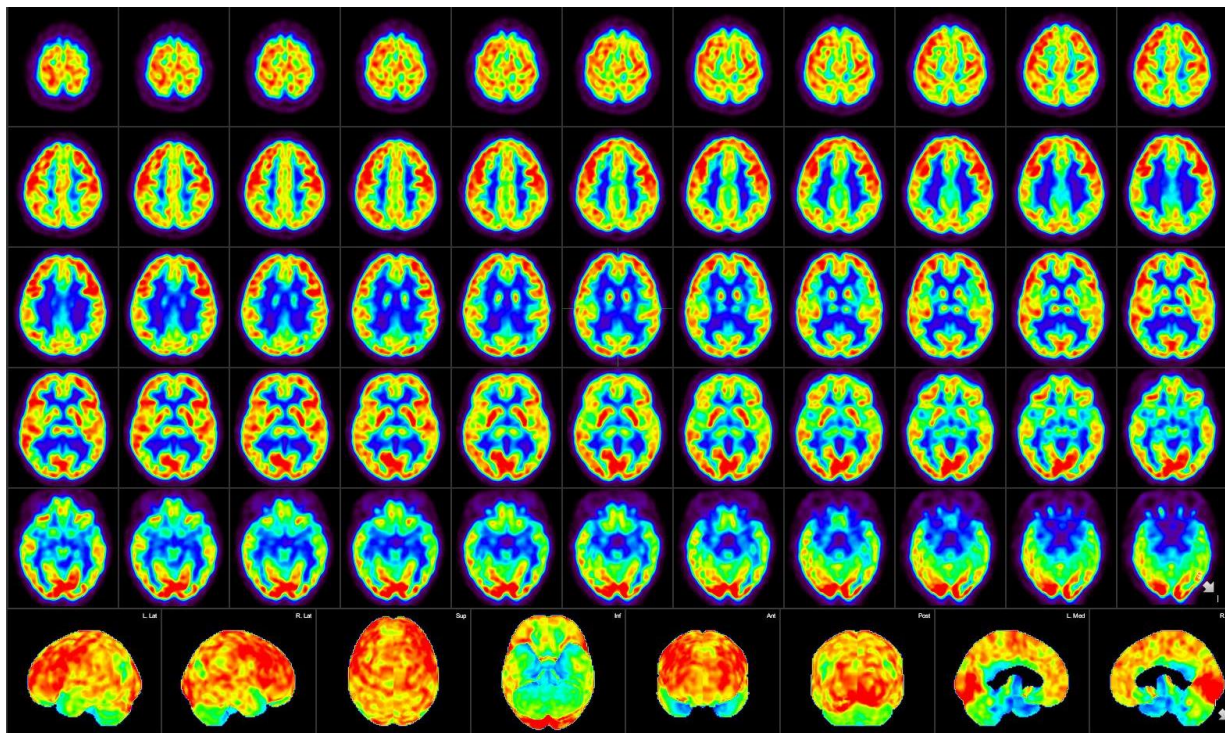
*Annexe 1.3 : Projection standardisée de l'activité corticale PET FDG non-exclue du groupe 6-10ans. Hypométabolisme du gyrus angulaire gauche non significatif.*



*Annexe 1.4 : Projection standardisée de l'activité corticale PET FDG exclue du groupe 6-10ans. Nombreux hypométabolismes, notamment au niveau du lobe temporal droit, dû à un défaut de normalisation spatiale de l'image cérébrale. La correction manuelle est impossible.*

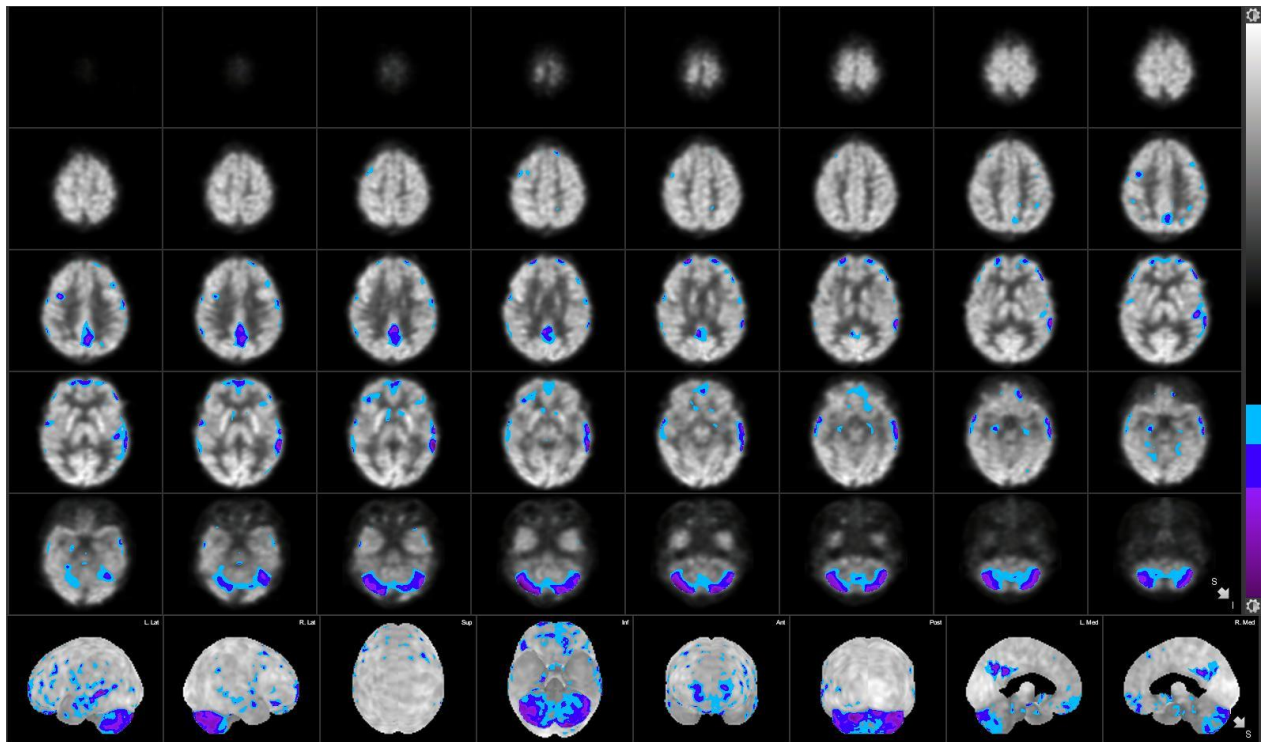


*Annexe 1.5 : Projection standardisée de l'activité corticale PET FDG non exclue du groupe 6-10ans. Hypométabolisme au niveau du gyrus frontal supérieur droit non significatif.*

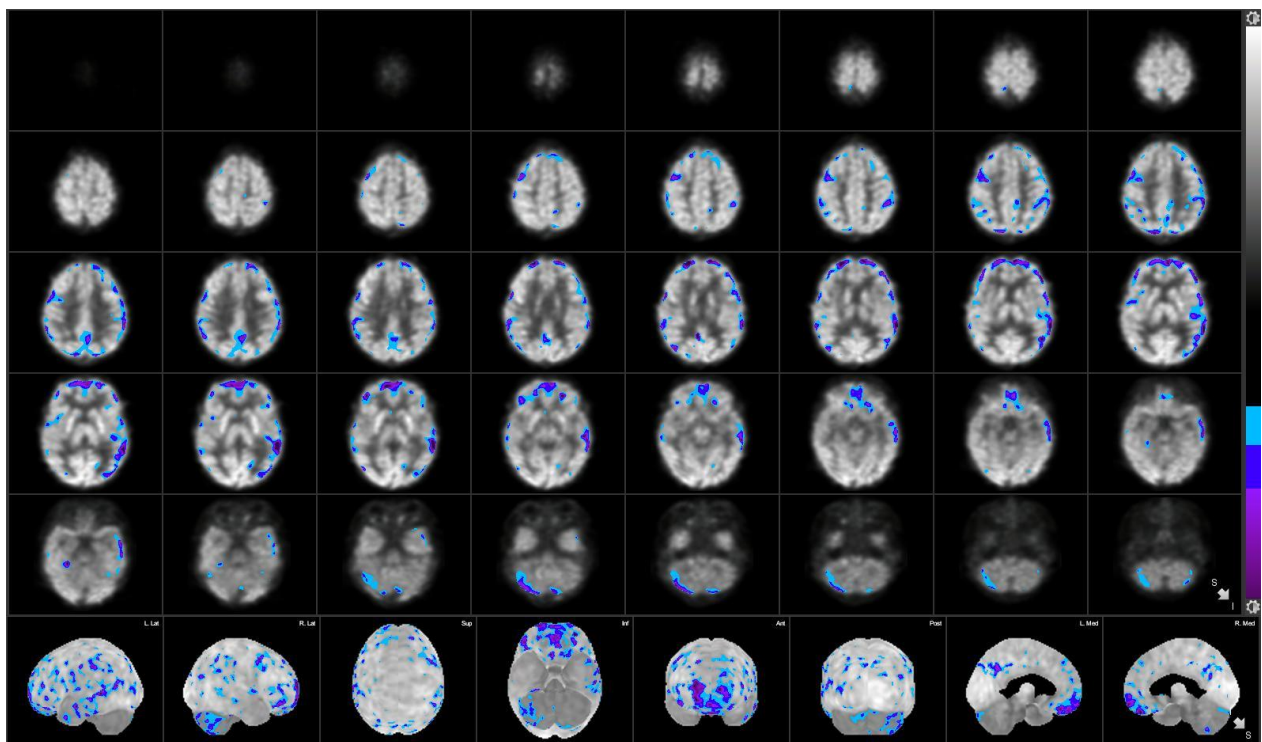


*Annexe 1.6 : Projection standardisée de l'activité corticale PET FDG exclue du groupe 11-20ans. Multiples hypométabolismes, notamment au niveau des deux lobes temporaux, dû à un défaut de normalisation spatiale. La correction manuelle est impossible*

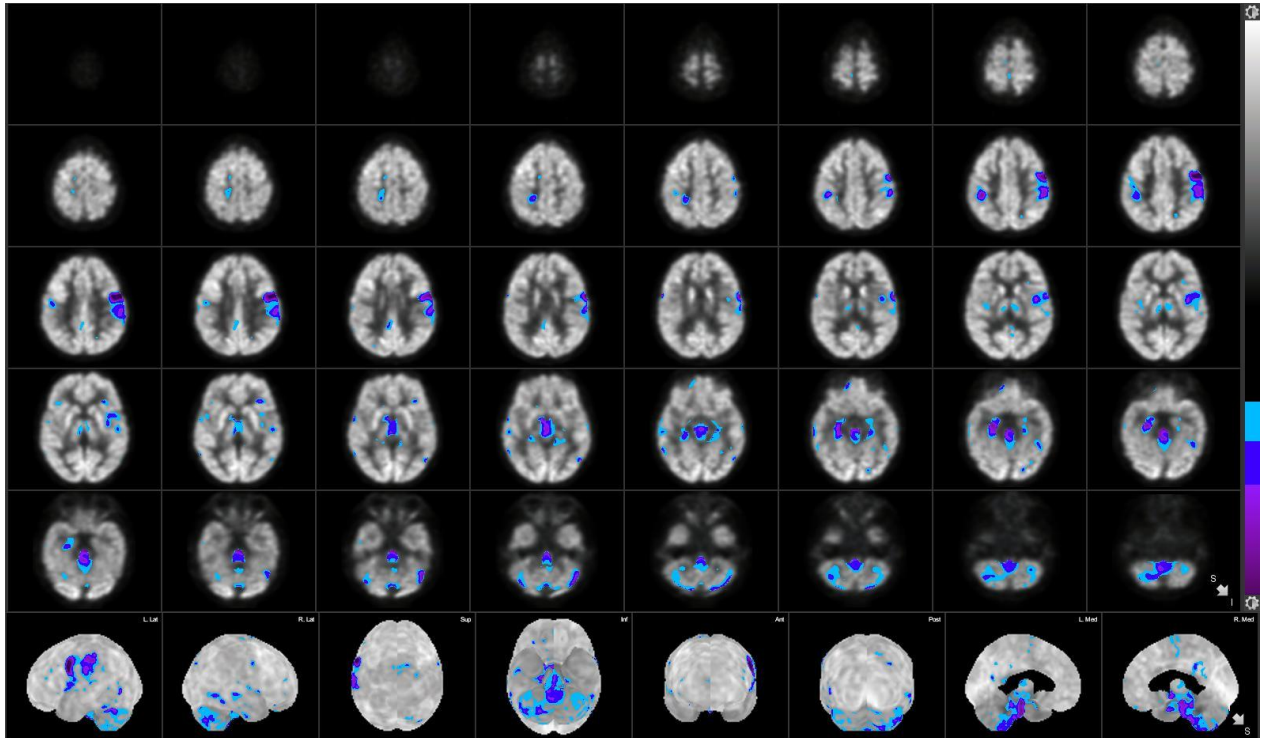
Annexe 2



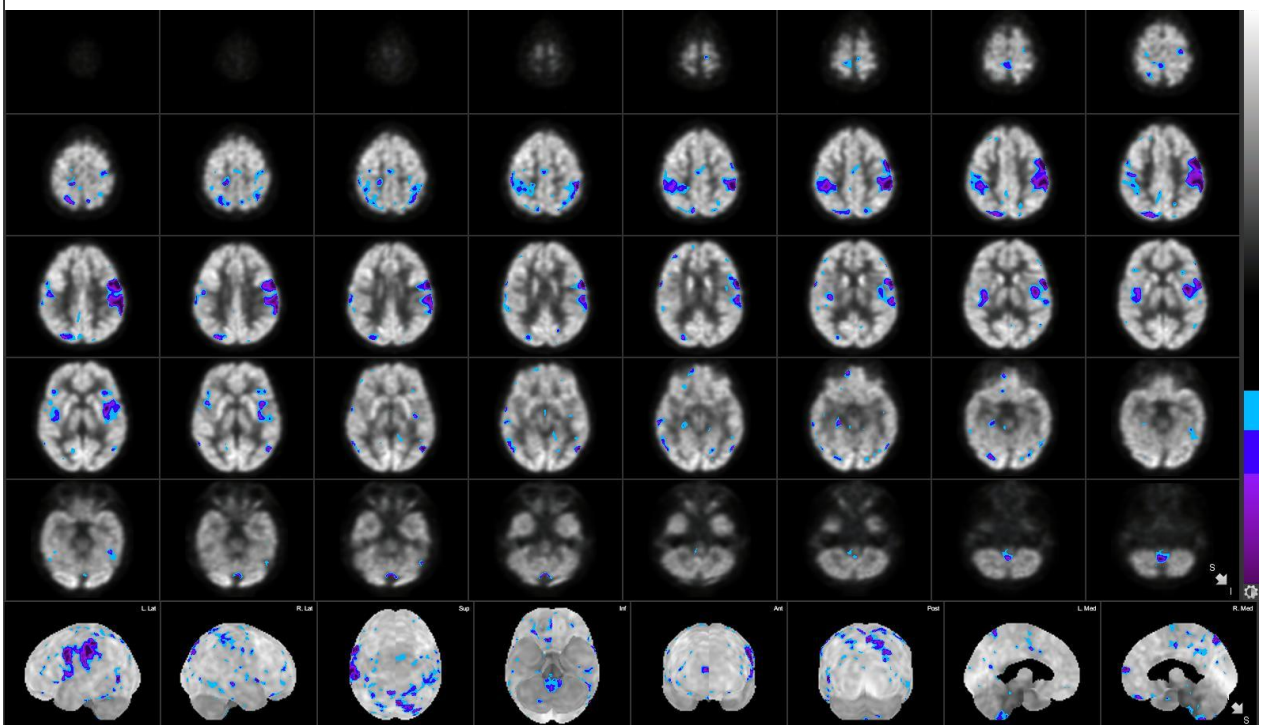
*Annexe 2.1 : Patient A : Z-scores d'hypométabolismes, analyse via le workflow **adulte**, normalisation whole brain*



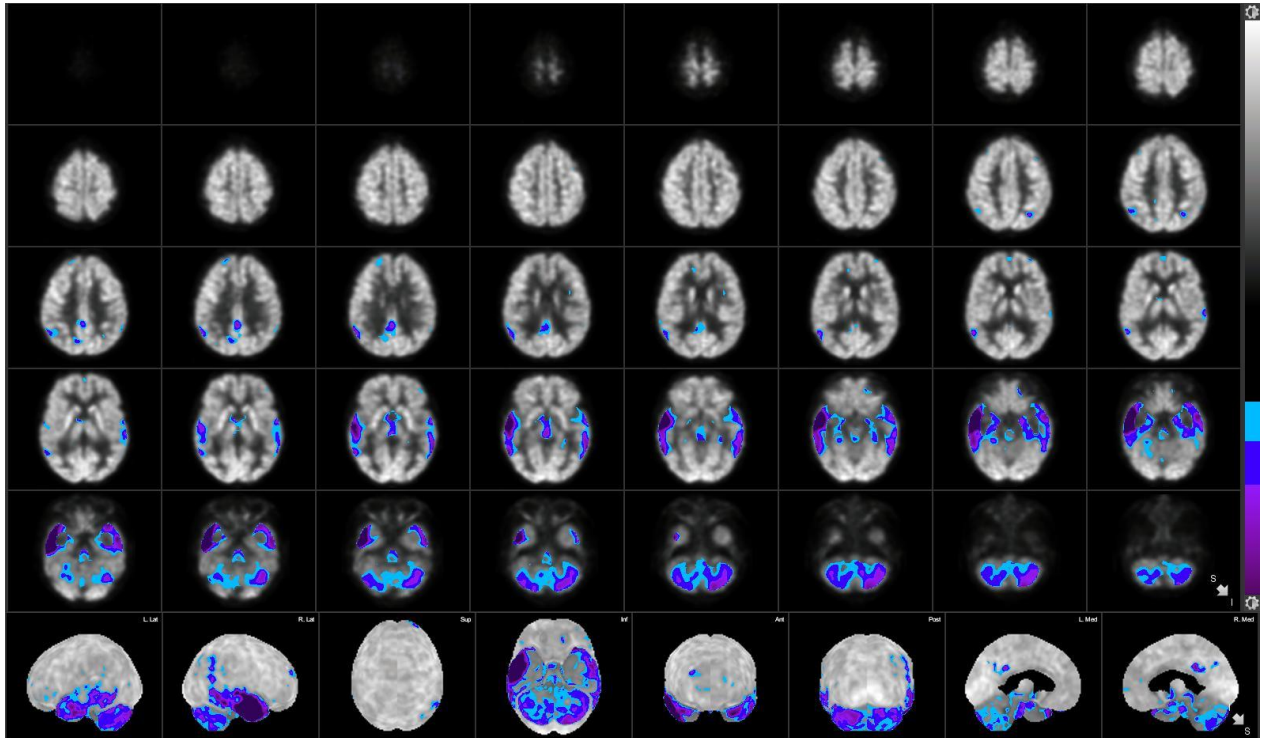
*Annexe 2.2 : Patient A : Z-scores d'hypométabolismes, analyse via le workflow **pédiatrique**, normalisation whole brain*



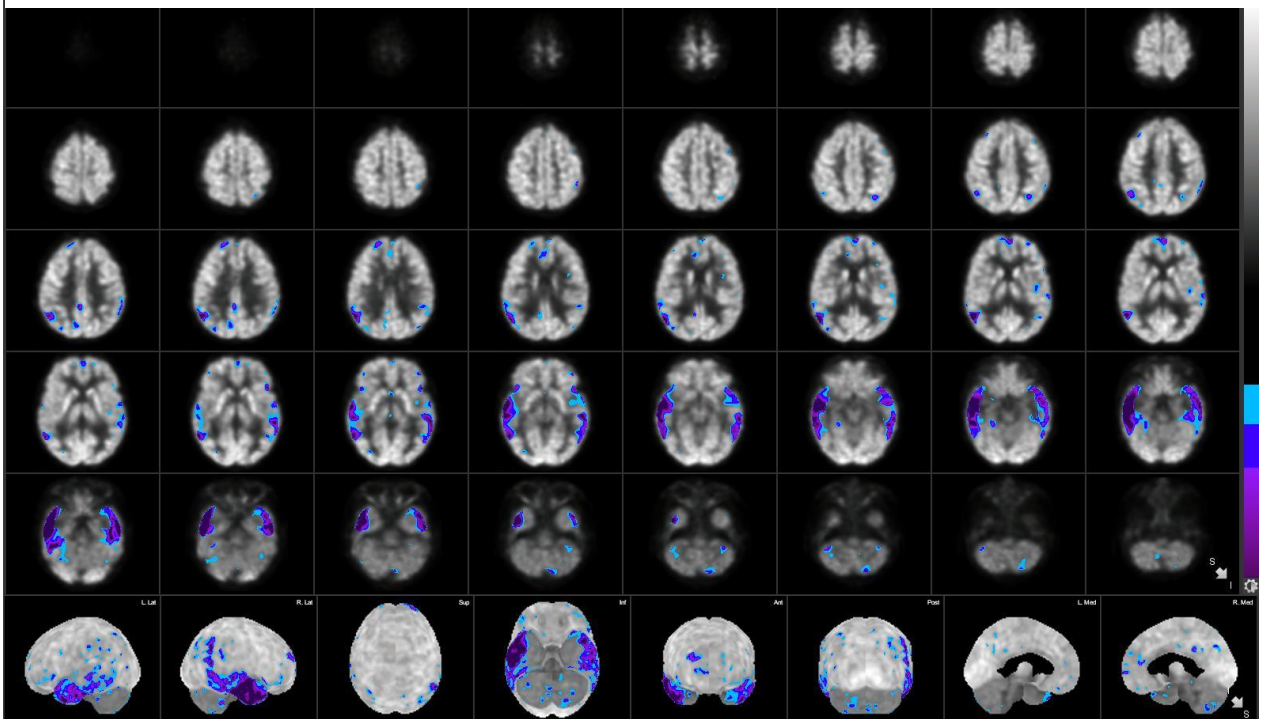
*Annexe 2.3 : Patient B : Z-scores d'hypométabolisme, analyse via le workflow **adulte**, normalisation whole brain*



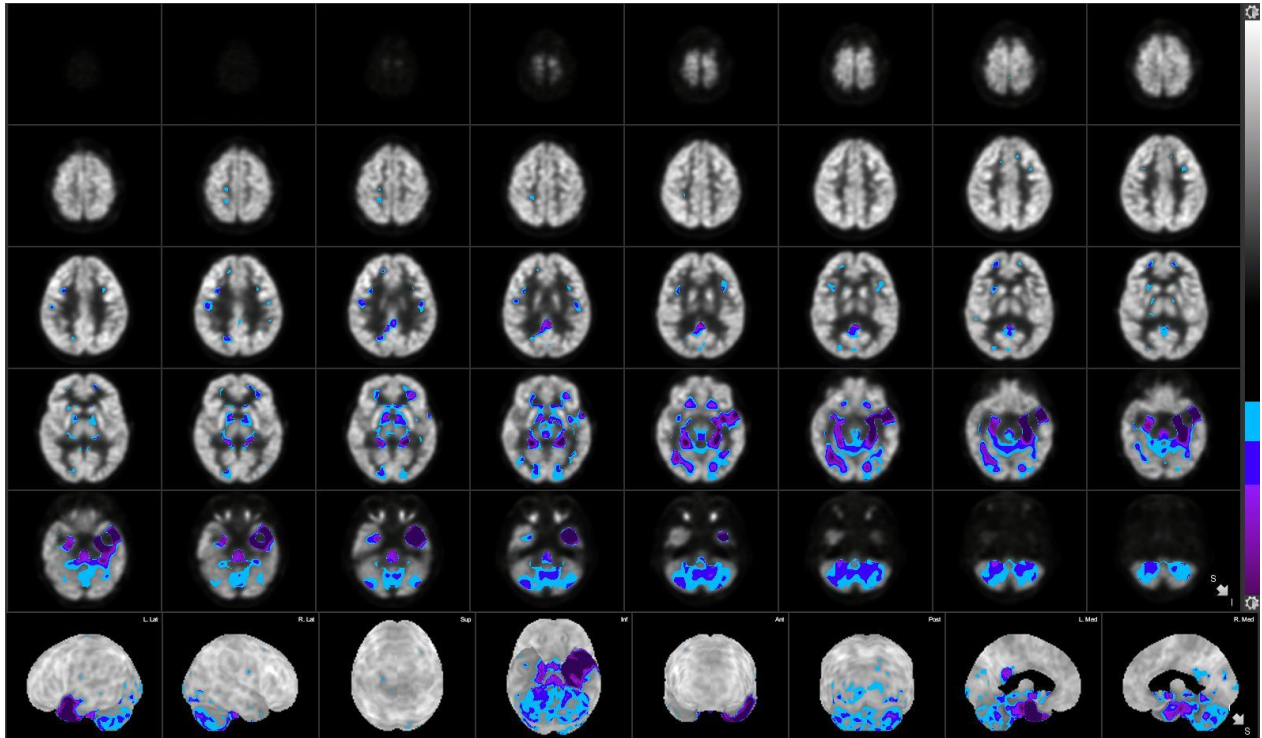
*Annexe 2.4 : Patient B : Z-scores d'hypométabolisme, analyse via le workflow **pédiatrique**, normalisation whole brain*



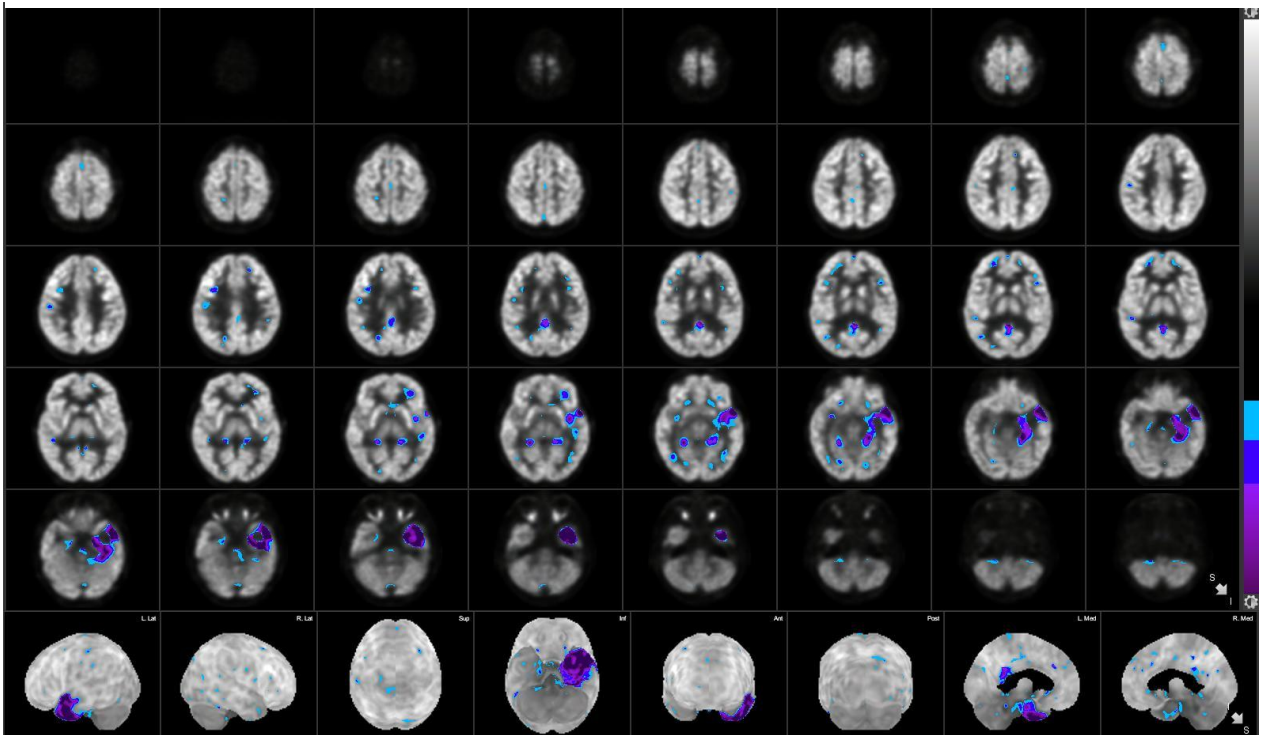
*Annexe 2.5 : Patient C : Z-scores d'hypométabolismes, analyse via le workflow **adulte**, normalisation whole brain*



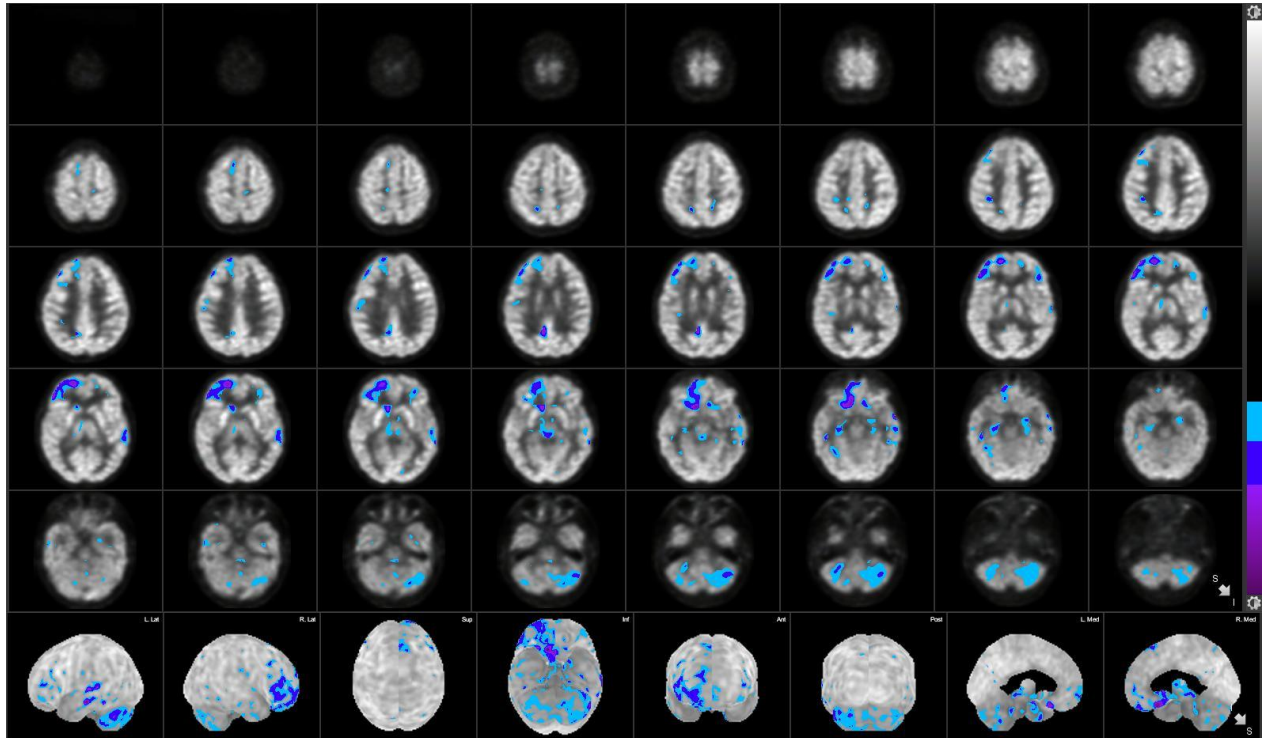
*Annexe 2.6 : Patient C : Z-scores d'hypométabolisme, analyse via le workflow **pédiatrique**, normalisation whole brain*



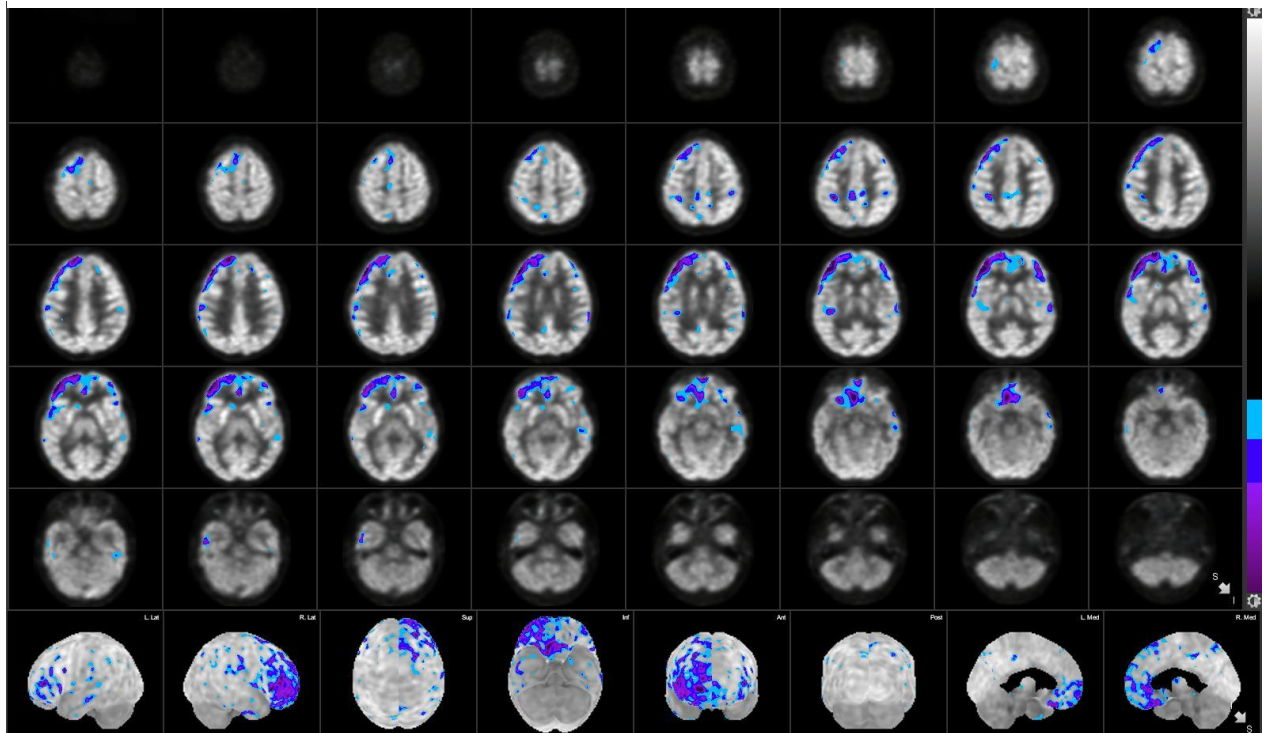
*Annexe 2.7 : Patient D : Z-scores d'hypométabolismes, analyse via le workflow **adulte**, normalisation whole brain*



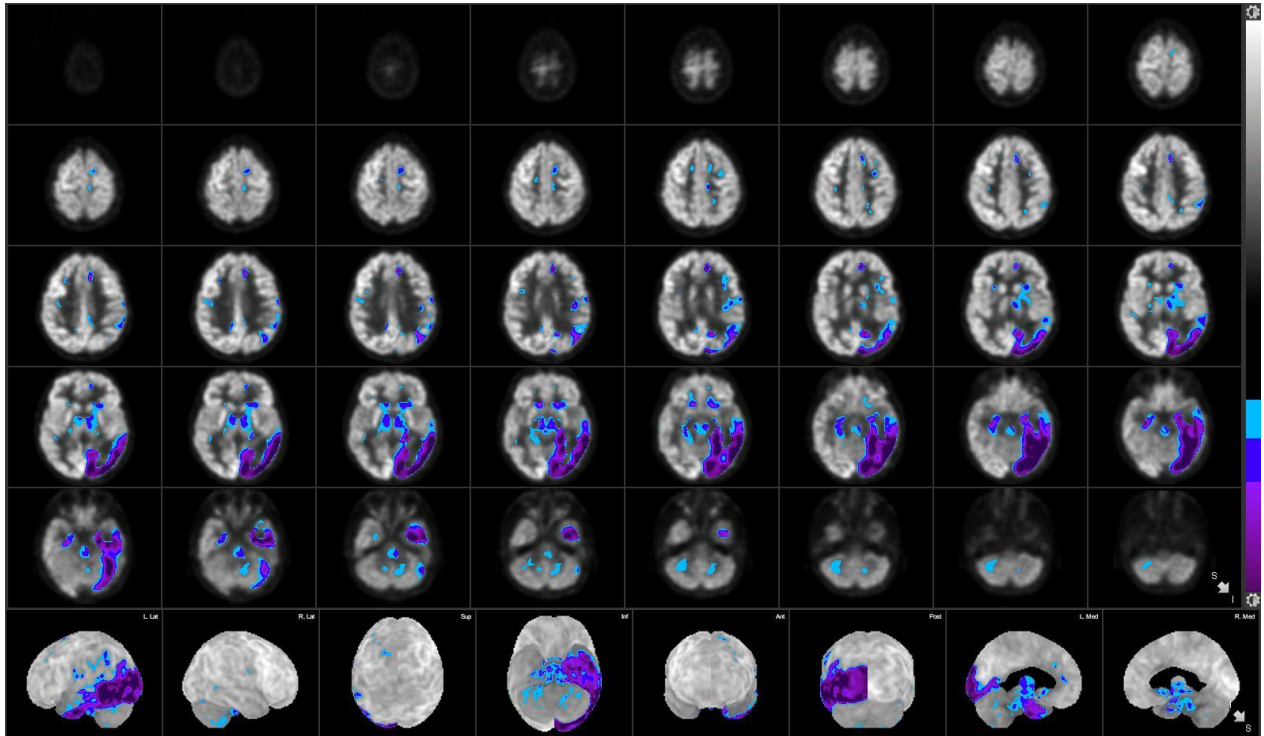
*Annexe 2.8 : Patient D : Z-scores d'hypométabolisme, analyse via le workflow **pédiatrique**, normalisation whole brain*



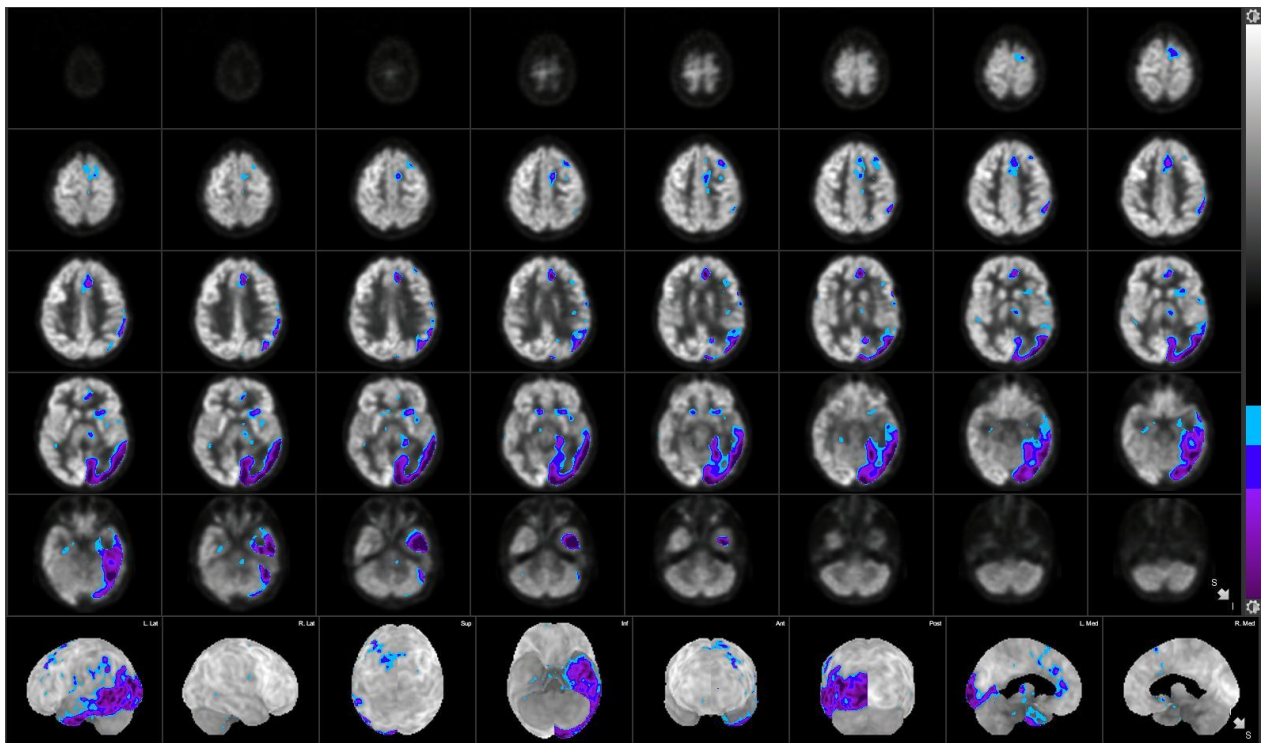
*Annexe 2.9 : Patient E : Z-scores d'hypométabolismes, analyse via le workflow **adulte**, normalisation whole brain*



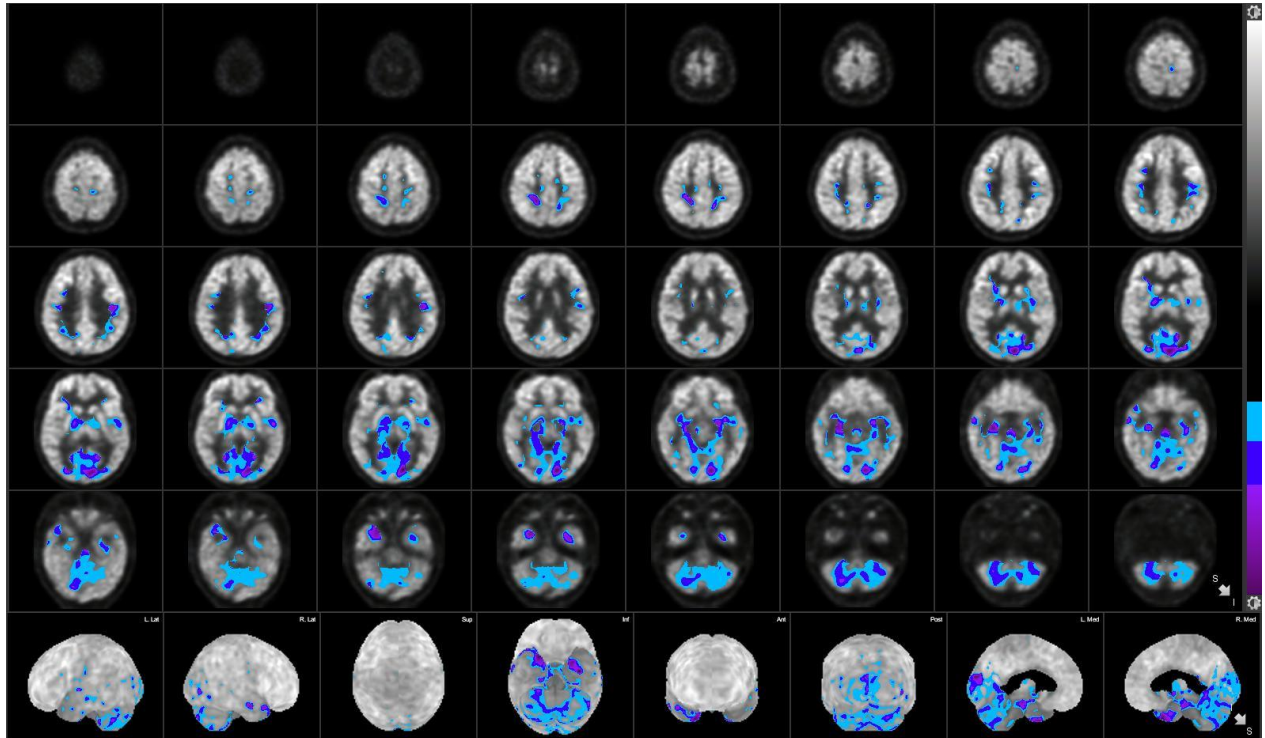
*Annexe 2.10 : Patient E : Z-scores d'hypométabolisme, analyse via le workflow **pédiatrique**, normalisation whole brain*



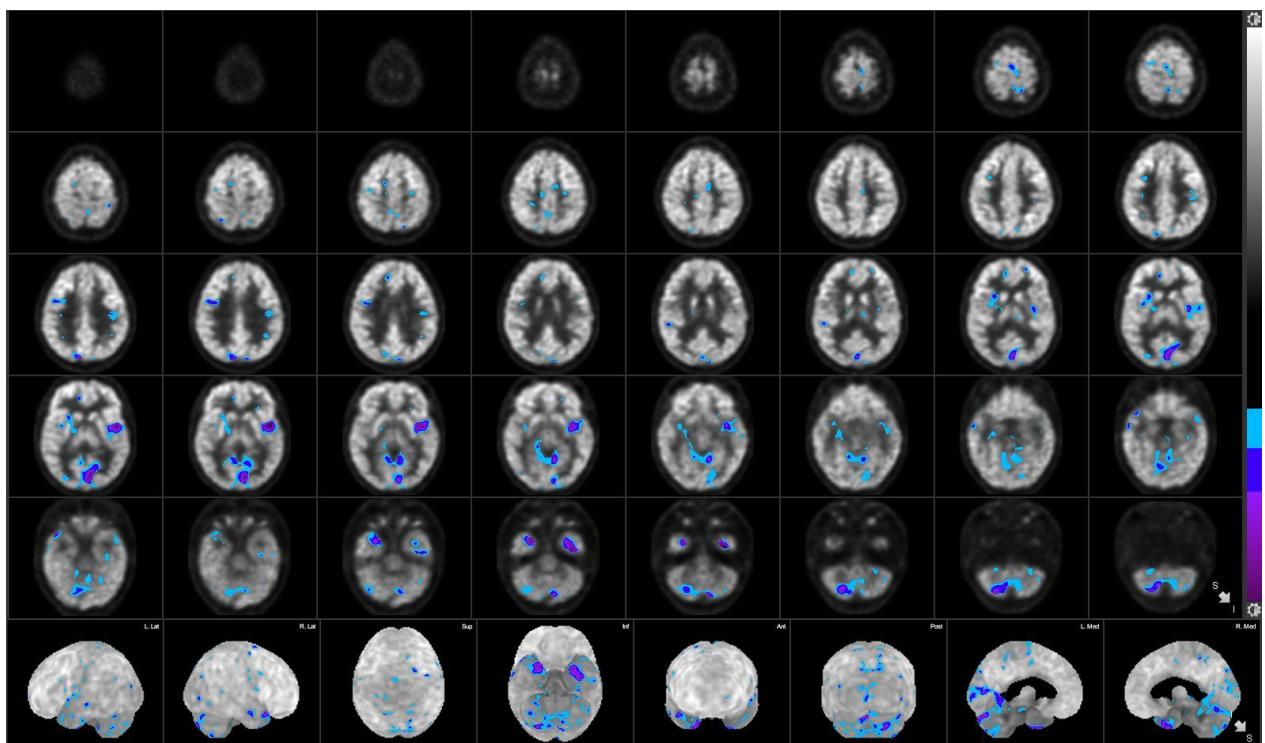
Annexe 2.11 : Patient F : Z-scores d'hypométabolismes, analyse via le workflow **adulte**, normalisation whole brain



Annexe 2.12 : Patient F : Z-scores d'hypométabolisme, analyse via le workflow **pédiatrique**, normalisation whole brain



*Annexe 2.13 : Patient G : Z-scores d'hypométabolismes, analyse via le workflow **adulte**, normalisation whole brain*



*Annexe 2.14 : Patient G : Z-scores d'hypométabolisme, analyse via le workflow **pédiatrique**, normalisation whole brain*



