

Corrélat neuropsychologiques de SPECT par perfusion cérébrale chez des patients atteints de myofasciite à macrophages

Nom de la publication en anglais : ***Neuropsychological Correlates of Brain Perfusion SPECT in Patients with Macrophagic Myofasciitis***

Nom de la publication en français : ***Corrélat neuropsychologiques de SPECT par perfusion cérébrale chez des patients atteints de myofasciite à macrophages***

Publié dans la revue : Plos One, DOI : 10.1371/journal.pone.0128353

Publié le 1^{er} juin 2015

Par les auteurs suivants : Axel Van der Gucht¹, Mehdi Aoun Sebaiti² , Emmanuel Itti¹ *, Jessie Aouizerate^{3,4,5}, Eva Evangelista¹, Julia Chalaye¹, Romain K. Gherardi^{3,4,5}, Nilusha Rangunathan-Thangarajah^{4,5}, Anne-Catherine Bachoud-Levi^{2,6}, François-Jérôme Authier^{3,4,5}

¹ Département de Médecine nucléaire, Hôpital H. Mondor, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris / Université Paris-Est, Créteil, 94010, France

Traduction effectuée par Héloïse Marguier et relue par Isabelle Meyer, traductrices diplômées en Traductions Scientifiques et Techniques. Choix des extraits traduits : Association E3M

Résumé :

Sujet : Les patients atteints de myofasciite à macrophages (MFM) induite par l'hydroxyde d'aluminium, un adjuvant vaccinal, souffrent d'arthromyalgies, de fatigue chronique et de déficits cognitifs. Cette étude vise à caractériser les perfusions cérébrales chez ces patients.

Méthodes : Une tomographie par émission de photon simple (SPECT) par perfusion cérébrale a été réalisée sur 76 patients consécutifs (âgés de 49 ± 10 ans) suivis au centre de référence des maladies neuromusculaires rares Garches-Necker-Mondor-Hendaye. Les images ont été obtenues 30 minutes après l'injection intraveineuse de 925 MBq de ^{99m}Tc-éthylcystéine dimère (ECD) au repos. Tous les patients ont également subi une série complète de tests neuropsychologiques à 1,3 ± 5,5 mois du SPECT. Pour chaque test, des cartes statistiques paramétriques (SPM12) ont été obtenues par régression linéaire entre chaque résultat et la perfusion cérébrale et ajustées selon l'âge, le sexe, le niveau socio-culturel et le délai entre le SPECT cérébral et les tests neuropsychologiques.

Résultats : L'analyse des SPM a révélé une corrélation positive entre les résultats neuropsychologiques (explorant principalement les fonctions exécutives) et la perfusion cérébrale dans le cortex associatif postérieur, notamment dans les parties du cunéus/précunéus/gyrus lingual occipital, de la substance blanche périventriculaire/corps calleux, et du cervelet, tandis qu'une corrélation négative a été observée avec les complexes amygdalo-hippocampiques/entorhinaux. Une corrélation positive a également été observée entre la perfusion cérébrale et le cortex associatif postérieur en étudiant la durée écoulée depuis la dernière vaccination.

Conclusions : Une tomoscintigraphie (SPECT) de perfusion cérébrale a révélé un modèle de changements corticaux et sous-corticaux qui correspondent aux troubles cognitifs associés à la MFM décrits auparavant. Ces résultats apportent un support neurobiologique aux dysfonctionnements cérébraux observés chez les patients atteints de MFM induite par l'hydroxyde d'aluminium utilisé comme adjuvant vaccinal.

1. Introduction

La myofasciite à macrophages (MFM) est une lésion inflammatoire de longue durée diagnostiquée par une biopsie du muscle deltoïde attestant de la persistance de particules de l'adjuvant hydroxyde d'aluminium à l'intérieur des macrophages suite à des vaccinations intramusculaires (#ORPHA592, <http://www.orpha.net>) [1,2]. Parmi les signes cliniques associés à la MFM figurent généralement des arthromyalgies et une fatigue chronique apparaissant plusieurs mois voire plusieurs années après la dernière vaccination [3–5]. La majorité des patients souffre de dysfonctionnement cognitif associant des troubles de la mémoire visuelle, un syndrome dysexécutif et une altération de l'écoute dichotique [6]. Ce dysfonctionnement cognitif lié à la MFM (MMF associated cognitive dysfunction - MACD) diffère des troubles non-spécifiques observés chez des patients souffrant d'autres affections arthromyalgiques et n'est pas seulement imputable aux douleurs chroniques, à la fatigue et à la dépression. Il ressemble à celui observé dans le cas d'une exposition chronique à des particules d'aluminium ainsi que chez des patients infectés par le virus de l'hépatite C ou par le virus d'immunodéficience humaine (VIH) [6].

Ce dysfonctionnement cognitif suggère l'existence de lésions cérébrales cortico-sous-corticales sous-jacentes pouvant être d'origine inflammatoire ou toxique. Les données expérimentales ont montré qu'après des injections parentérales d'hydroxyde d'aluminium, les particules d'aluminium peuvent migrer jusqu'au tissu cérébral où elles sont piégées [8–11]. Des matériaux particuliers inorganiques peuvent être transportés par des cellules de la lignée monocytaire vers des tissus éloignés et, à l'image du HIV, peuvent utiliser la transmigration monocytaire induite par les MCP1 à travers la barrière hémato-encéphalique pour pénétrer à l'intérieur du cerveau [11,12]. Il est intéressant de noter qu'une augmentation sélective des taux de MCP1 en circulation a été observée chez les patients souffrant de MFM, ce qui pourrait les prédisposer à une accumulation progressive de l'aluminium dans le cerveau et au développement d'une neurotoxicité à bas bruit [13]. Toutefois, il n'existe à ce jour aucune preuve pathologique ou radiologique de dommages cérébraux associés spécifiquement à la MFM [14]. À l'exception du sous-groupe de patients MFM atteints aussi de sclérose en plaques, une IRM cérébrale classique n'a pas permis d'expliquer les dysfonctionnements cognitifs liés à la MFM et, à notre connaissance, aucune étude *post-mortem* du cerveau d'un patient atteint de MFM n'a été réalisée à ce jour.

Un SPECT par perfusion cérébrale est couramment réalisé pour évaluer les dysfonctionnements cognitifs. Le but de cette étude préliminaire est d'identifier un substrat des perfusions cérébrales étant corrélé aux altérations neuropsychologiques observées chez un grand nombre de patients atteints de MFM et présentant des MACD plus ou moins prononcés.

2. Matériel et méthodes

Patients

La population étudiée comptait 76 patients consécutifs présentant des caractéristiques histopathologiques de MFM observées par biopsie musculaire ainsi que des troubles cognitifs et suivis au centre de référence Garches-Necker-Mondor-Hendaye des maladies neuromusculaires rares.

Scan par perfusion cérébrale

Les patients ont subi un SPECT par perfusion cérébrale 30 min après avoir reçu une injection intraveineuse de 740 MBq de ^{99m}Tc-éthylcystéine dimère (ECD) au repos et dans une pièce faiblement éclairée.

Tests neuropsychologiques

Les patients ont subi une série complète de tests neuropsychologiques explorant des domaines spécifiques des MACD (Table 1). L'évaluation des fonctions exécutives inclut des tests exploratoires sur la mémoire de travail (test de mémoire des chiffres à l'envers et séquence lettres-chiffres de l'échelle d'intelligence de Wechsler pour adultes [WAIS-III], paradigme de Brown et Peterson et test du barrage de Zazzo), la flexibilité (trail making test B), l'inhibition (test de Stroop) et l'organisation (test de copie de la figure complexe de Rey-Osterrieth et arrangement d'images du WAIS-III). L'attention a été évaluée avec les tests du barrage de Zazzo. La mémoire visuelle à court terme a été évaluée avec le test de rétention visuelle de Benton et la mémoire visuelle à long terme avec le test du rappel différé de la figure complexe de Rey-Osterrieth. La mémoire verbale immédiate a été évaluée au moyen du test de mémoire des chiffres à l'endroit et la mémoire verbale épisodique par le rappel libre (capacité de récupération) et indicé (capacité de stockage) à long terme de Grober et Buschke. Pour finir, la connexion inter-hémisphérique a été testée par écoute dichotique de mots, puis de phrases.

2.1. Analyse des cartes statistiques paramétriques (SPM)

Tous les volumes d'images des SPECT ont été normalisés spatialement par rapport aux modèles de l'Institut neurologique de Montréal ou INM (Université McGill à Montréal, Canada) au moyen d'une transformation affine à 12 paramètres suivie de transformations non-linéaires.

Pour chaque test neuropsychologique, les cartes statistiques paramétriques ont été obtenues par régression linéaire comparant la perfusion cérébrale des patients avec leurs résultats respectifs normalisés et ajustés selon l'âge, le sexe, le niveau socio-culturel, le délai entre le SPECT cérébral et les tests neuropsychologiques. De même, nous avons étudié l'effet du temps écoulé depuis la dernière vaccination et du nombre de vaccinations sur la perfusion cérébrale.

3. Résultats

Caractéristiques cliniques

Les myalgies et la fatigue chroniques ont été observées respectivement chez 72 (soit 94,7 %) et 62 (soit 81,6 %) patients. Le nombre moyen de vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium injectés aux patients ces dix dernières années était de 4,5 (entre 3 et 10 injections). La durée moyenne écoulée entre la dernière injection de vaccin aluminique et la biopsie musculaire était de 6,4 ans (entre 1 et 14 ans).

Tous les tests se sont révélés indépendants du niveau de dépression évalué à l'aide de l'inventaire de dépression de Beck II.

Changements des perfusions cérébrales liés à la MFM

Le résultat le plus pertinent était la corrélation positive entre les troubles de l'écoute dichotique de l'oreille gauche (mots et phrases) et la perfusion dans les régions périventriculaires et dans le corps calleux.

Concernant la perfusion de la substance grise, la plupart des corrélations positives ont été observées entre les tests explorant les fonctions exécutives et les perfusions dans les régions associatives postérieures (Fig. 2), notamment dans les parties du cunéus/précunéus (tests BA7/BA17 et tests WAIS-III/de Stroop) et du gyrus lingual occipital (tests BA18/BA19 et tests WAIS-III/de Stroop/de rappels de Rey-Osterrieth).

La perfusion dans le cervelet a montré une corrélation positive avec les tests explorant les fonctions exécutives (WAIS-III/Brown-Peterson).

Pour finir, une corrélation positive a été notée entre la perfusion cérébrale dans le cortex associatif postérieur droit (BA19, BA39) et la durée écoulée depuis la dernière vaccination.

4. Discussion

Cette étude préliminaire a révélé des changements corticaux et sous-corticaux diffus associés aux troubles cognitifs chez des patients souffrant de MFM. L'utilisation de la technique SPM12 et de son substrat neurobiologique sur une large cohorte de patients présentant des degrés de sévérité variables de la maladie a révélé des corrélations significatives entre les tests neuropsychologiques et les perfusions de certaines régions du cerveau, illustrant le dysfonctionnement cérébral observé chez les patients atteints de MFM induite par l'hydroxyde d'aluminium. D'un point de vue neuropsychologique, nous avons observé un profil de MACD similaire à celui issu de données publiées par le passé, associant un syndrome dysexécutif, des troubles de la mémoire ainsi qu'une altération de l'écoute dichotique [6,7]. Les résultats des tests étaient indépendants du niveau de dépression (à l'exception du paradigme de Brown et Peterson 0) et par conséquent, les mauvais résultats ne peuvent pas être imputés à un état dépressif. Il convient de noter que la totalité des tests neuropsychologiques n'a pas été réalisée sur tous les patients car certains d'entre eux n'ont pas pu terminer toute la série de tests en raison d'une fatigabilité prononcée.

Il est important de se baser sur des indices de diagnostic préliminaires avant de réaliser une procédure invasive telle qu'une biopsie du muscle deltoïde. Parmi les patients souffrant d'arthromyalgie présentant à la fois un historique de vaccination avec de l'hydroxyde d'aluminium comme adjuvant, et une biopsie du muscle deltoïde, une minorité souffre de MFM. Ils diffèrent des patients non-MFM à la fois par un dysfonctionnement neurologique beaucoup plus marqué et beaucoup moins de points douloureux de fibromyalgie [25]. Cette étude a montré que le modèle de perfusion cérébrale chez des patients atteints de MFM diffère de celui observé chez des patients souffrant de fibromyalgie [26]. Les deux pathologies montrent des hypoperfusions dans les lobes temporaux, dans le gyrus cingulaire et dans le cervelet, mais, les patients atteints de MFM montrent en plus typiquement une implication des régions associatives périventriculaires et postérieures, régions qui sont respectivement préservées ou hyperperfusées dans le cas d'une fibromyalgie. Par conséquent, l'imagerie par perfusion cérébrale peut aider à distinguer les patients souffrant de MFM de ceux souffrant d'une fibromyalgie classique.

5. Conclusion

L'imagerie par perfusion cérébrale a révélé un modèle de changements corticaux et sous-corticaux diffus qui correspondent aux troubles cognitifs associés à la MFM décrits auparavant. Ces résultats apportent un support neurobiologique au dysfonctionnement cérébral observé chez des patients atteints de MFM induite par l'hydroxyde d'aluminium et pourraient justifier la réalisation d'études plus approfondies utilisant les techniques d'imagerie métabolique et l'IRM de diffusion pour évaluer les éventuels dommages neuronaux.