

# Document

## L'évaluation non invasive de la circulation et du métabolisme du cerveau : réalisations actuelles et perspectives

LE POINT AVEC J.-C. DEPRESSEUX\*

*Il n'est sans doute pas excessif de parler de révolution dans le domaine de l'imagerie cérébrale.*

*Les techniques employées le plus récemment (tomodensitométrie, résonance magnétique nucléaire, EEG quantifié, sondes à scintillations, tomographies d'émission positronique) permettent une évaluation de plus en plus fine des paramètres classiques (étude structurelle, étude du débit sanguin cérébral) tout en étant le plus souvent non-invasives ; mais surtout une approche précise du métabolisme cérébral est en train de voir le jour, qui devrait permettre d'enregistrer des progrès décisifs dans des domaines aussi variés que la pharmacocinétique, l'étude du cerveau normal ou pathologique, et l'évaluation thérapeutique. Dans le domaine de l'ischémie cérébrale, de nouveaux concepts physio-pathologiques sont apparus : ceux de réserve circulatoire, de pénombre circulatoire, de perfusion de luxe.*

*Nous avons choisi pour faire le point sur les recherches en cours et leurs implications cliniques, de nous adresser au Docteur J.-C. Depresseux, dont les travaux sur la tomographie d'émission positronique font autorité. Le Dr Depresseux dirige l'Unité Médicale du Cyclotron de l'Université de Liège.*

**J.I.M. :** Quelles sont les principales méthodes non invasives permettant d'accéder actuellement à l'étude du métabolisme cérébral chez l'homme ?

**Dr Depresseux :** Le tableau I résume les principales méthodes

\* Maître de Conférences à l'Université de Liège, Chercheur au F.N.R.S., Directeur de l'Unité Médicale du Cyclotron, bâtiment B 30, Sart Tilman, B 4000 Liège (Belgique).



non invasives d'évaluation du débit sanguin et des métabolismes cérébraux régionaux chez l'homme (Inh. = administration par inhalation ; IV = injection intraveineuse).

**J.I.M. :** Quelles sont les différences essentielles entre tomographie d'émission monophotonique et tomographie d'émission à positons ? Quels sont les principes et



Tableau I : Méthodes non invasives d'étude du métabolisme cérébral

Mode de détection	Indicateur utilisé		Paramètre évalué
Sondes à scintillation	$^{133}\text{Xe}$	Inh. ou IV	Débit sanguin régional
Tomographie d'émission monophotonique (TEM)	$^{133}\text{Xe}$ $^{123}\text{I}$ IAMP	Inh. IV	Débit sanguin régional local Débit sanguin local Distribution de récepteurs adrénergiques (?)
Tomographie d'émission positronique (TEP)	voir tableau II		
Tomodensitométrie X (TDM)	Xe stable Produits de contraste iodés	Inhalation IV	Débit sanguin local Temps circulaire moyen local
Résonance magnétique nucléaire (RMN)			Composition tissulaire (eau, $^{31}\text{P}$ , pH)

les limites de ces deux techniques d'imagerie ?

**Dr Depresseux :** Tomographie d'émission monophotonique (TEM) et tomographie d'émission positronique (TEP) procèdent toutes deux à partir de données d'émission radioactive, en vue de reconstruire, plan sur plan, des images de la distribution du traceur étudié.

Le type d'émission radioactive, utilisé dans ces deux techniques, est différent.

— La TEM détecte des radiopharmaceutiques marqués par isotopes émetteurs de photons gamma de diverses énergies ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{123}\text{I}$ ...); la détection y est réalisée, soit par un dispositif spécialisé de sondes à scintillations disposées autour du sujet, soit par une ou deux caméras à scintillation tournant autour de ce sujet.

— La TEP s'adresse à des radiopharmaceutiques marqués par isotopes émetteurs de positons ( $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ...), produits par accélérateurs de particules (généralement par Cyclotron).

L'interaction d'un positon (électron positif) avec un électron de la matière environnant le lieu d'émission radioactive entraîne l'annihilation des deux masses électroniques, avec émission de deux photons de 511 KeV selon le même axe, dans des directions opposées. La détection de ces deux photons

coincidents par des scintillateurs disposés en opposition géométrique définit l'axe sur lequel est situé

## La TEP réalise in vivo une autoradiographie quantifiée et permet le marquage de la plupart des substrats métaboliques, sans introduction d'hétéro-atomes.

le lieu de l'annihilation électronique.

Ces deux méthodes diffèrent sur deux points essentiels.

— Les photons émis directement ou secondairement par la désintégration radioactive sont en partie absorbés avant leur détection dans leur trajet à travers l'organisme (auto-atténuation).

Seule, la TEP permet de corriger cette auto-atténuation et d'étalonner des contenus d'image tomographique en unités de concentration radioactive par unité de vo-

lume d'organe. La correction d'auto-atténuation qui est appliquée en TEM n'est pas quantitative et est à considérer comme une correction de distorsion d'image n'autorisant aucun étalonnage.

— Les radioéléments émetteurs de positons peuvent marquer de nombreux substrats métaboliques sans introduction d'hétéro-atomes, ainsi que maints radiopharmaceutiques, tels qu'analogues métaboliques et ligands (tableau II).

Cette possibilité de marquage métabolique n'existe pas en TEM, par suite de la nature des radioéléments émetteurs gamma disponibles (la seule exception étant l'iode utilisée pour l'exploration de la fonction thyroïdienne).

**J.I.M. :** Quel est l'apport respectif de ces 2 méthodes dans l'exploration du métabolisme cérébral ?

**Dr Depresseux :** La TEM permet l'évaluation du débit sanguin cérébral régional par diverses approches reprises au tableau II. La mise au point de nouveaux radiopharmaceutiques marqués par émetteurs gamma ouvrira vraisemblablement sur d'autres possibilités, telles que la détection de zones de lésion de la barrière hémato-encéphalique, la distribution de ligands et l'évaluation du pH intratissulaire. L'exploitation quantitative des images, uniques ou séquentielles, de distribution radioactive obtenues par TEM souffrira cependant toujours de l'impossibilité de les quantifier et, en conséquence, d'en réaliser une analyse compartimentale complète. L'évolution se fera donc vers des déterminations de « patterns » plus que vers des analyses paramétriques.

La TEP présente deux caractéristiques particulièrement utiles en vue de la détermination de paramètres physiologiques, biochimiques et pharmacocinétiques in vivo.

D'une part, elle réalise *in vivo* une autoradiographie quantifiée de la distribution des indicateurs émetteurs de positons, par reconstruction tomographique étalonée : les images de TEP correspondent donc à une mesure de la radioactivité régionale, en quantité d'élément radioactif par cm<sup>3</sup> de tissu.

## L'horizon 1990

D'autre part, parmi les émetteurs de positons figurent les radioisotopes à courte demi-vie de l'oxygène, du carbone et de l'azote, permettant le marquage de la plupart des substrats métaboliques, sans introduction d'hétéro-atomes.

**J.I.M. :** La tomодensitométrie par rayons X permet-elle d'accéder à certains paramètres du métabolisme cérébral ?

**Dr Depresseux :** La tomодensitométrie par rayons X (TDM) mesure les coefficients locaux d'atténuation des photons X dans les tissus ; elle permet donc de distinguer des structures encéphaliques et n'ouvre pas à l'étude de leur métabolisme.

La réalisation d'une TDM séquentielle après l'inhalation de Xénon stable (substance plus radio-opaque que les tissus cérébraux) ou l'injection de produit de contraste iodé est cependant utilisée pour évaluer respectivement le débit sanguin régional et le temps circulatoire moyen régional. Les caractéristiques du rapport signal/bruit obtenues par ces approches n'atteignent cependant pas la précision de celles obtenues par TEM et TEP.

**J.I.M. :** Quels sont les problèmes pratiques spécifiques posés par l'utilisation des émetteurs de positons chez l'homme ?

**Dr Depresseux :** Les problèmes pratiques posés par l'utilisation des émetteurs de positons chez l'homme conduisent à distinguer deux types opérationnels dans cette méthodologie.

L'utilisation médicale de l'oxygène 15, de l'azote 13 et du carbone 11, radioéléments à courte demi-vie (tableau II), nécessite la centralisation de plusieurs unités dans un même lieu hospitalier : cyclotron, radiochimie, radiopharmacie et TEP. Elle n'est donc envisageable que dans un centre intégré muni de ces technologies lourdes.

D'autres radioéléments émetteurs de positons, tels que <sup>18</sup>F, <sup>68</sup>Ga et <sup>82</sup>Rb sont utilisables à distance d'une unité productrice, soit par suite de leur demi-vie plus longue (<sup>18</sup>F : 2 heures), soit par la possibilité de les éluer sur place à partir d'un générateur à longue demi-vie. Certaines applications médicales de la TEP ont donc été envisagées dans des unités d'équipement plus modeste, à distance d'un cyclotron.

## La rentabilité de la TEP se situe dans son apport à la physiologie clinique et à l'évaluation thérapeutique

**J.I.M. :** La résonance magnétique nucléaire devrait-elle permettre une évaluation plus aisée, plus précise et plus complète du métabolisme cérébral ?

**Dr Depresseux :** La résonance magnétique nucléaire (RMN) per-

met, par spectrométrie, d'aborder l'analyse de la concentration tissulaire cérébrale de certains composés, tels que les molécules phosphorylées à liaisons riches (AMP, ADP, ATP : créatine-phosphate) et de réaliser ainsi des études de biochimie tissulaire.

Ceci n'est cependant envisageable qu'avec des appareillages délivrant de très hautes intensités de champ (de l'ordre de 1 Tesla) et la résolution spatiale espérée reste limitée.

La réalisation de systèmes de spectrométrie opérationnels en clinique ne semble pas devoir être envisagée avant l'horizon 1990.

**J.I.M. :** L'utilisation de la tomo-

## Comment peut-on mesurer la consommation cérébrale locale d'oxygène ?

graphie par les émetteurs de positons est-elle concevable en routine ? En est-il de même pour la tomographie d'émission monophonique ?

Quel est l'avenir de cette dernière technique en imagerie cérébrale ?

**Dr Depresseux :** La TEP a fait l'objet d'équipements d'unités de cliniques neurologique et cardiologique au service de Médecine Nucléaire de la Washington University de St-Louis (Mo) ; l'application plus généralisée de la TEP dans une routine clinique ayant un impact à l'échelle de la santé publique apparaît cependant une gageure, par suite de l'importance des moyens à mettre en œuvre.

La rentabilité de la TEP, au plan sanitaire, se situe davantage dans son apport à la physiologie clinique et à l'évaluation thérapeutique.



Paramètres calculés		Indicateurs	Demi-vie du radio-élément	Mode d'administration	Etudes cliniques publiées
Débit sanguin local (cm <sup>3</sup> /min.hg)		H <sub>2</sub> <sup>15</sup> O	123 sec.	Inh. (C <sup>15</sup> O <sub>2</sub> )	oui
		<sup>77</sup> Kr <sup>11</sup> C-alcools <sup>11</sup> C-antipyrine <sup>18</sup> F-fluoro-méthane	20 min. 20 min. 2 heures	IV (H <sub>2</sub> <sup>15</sup> O) Inh. IV IV Inh.	oui oui non non non
Consommation d'oxygène (μmol/min.hg)		<sup>15</sup> O <sub>2</sub>	123 sec.	Inh.	oui
Captation de glucose (μmol/min.hg)		<sup>18</sup> F-fluoro-désoxyglucose	2 heures	IV	oui
		<sup>11</sup> C-glucose <sup>11</sup> C-désoxy-glucose	20 min. 20 min.	IV IV	non non
Incorporation de glucose (μmol/min.hg)		<sup>11</sup> C-méthionine <sup>11</sup> C-aspartate, leucine, glutamate, valine, malate, oxaloacétate	20 min. 20 min.	IV IV	oui non
Transport de glucose		<sup>11</sup> C-méthyl glucose	20 min.	IV	oui
Distribution de récepteurs	benzo-diazépines	<sup>11</sup> C-flunitrazepam	20 min.	IV	non
	opiacés	<sup>11</sup> C-étorphine	20 min.	IV	non
	dopaminergiques	<sup>18</sup> F-spiperone <sup>11</sup> C-spiperone <sup>11</sup> C-pimozide <sup>18</sup> F-halopéridol	2 heures 20 min. 20 min. 2 heures	IV IV IV IV	non non non non
Voies dopaminergiques		<sup>18</sup> F-dopa	2 heures	IV	non
Eau cérébrale		H <sub>2</sub> <sup>15</sup> O	123 sec.	Inh. (C <sup>15</sup> O <sub>2</sub> )	oui

Par contre, l'évaluation de la circulation cérébrale, pour le *diagnostic*, est désormais réalisable par TEM dans les services de médecine nucléaire équipés de caméras à scintillations tomographiques. Des services plus spécialisés de neurologie ont également été équipés de systèmes plus performants de TEM par sondes multiples.

**J.I.M. :** La TEP peut-elle réellement être comparée à une autohistoradiographie quantitative qui serait réalisée *in vivo* ? Cette compa-

raison n'est-elle pas un peu abusive en raison des limites techniques et des problèmes particuliers posés par l'élaboration de modèles adaptés aux phénomènes étudiés ?

**Dr Depresseux :** La TEP réalise bien une autoradiographie *in vivo*, dans la mesure où les images tomographiques reproduisent la distribution des concentrations radioactives étalonnées dans une série de tranches cérébrales.

En outre, elle peut explorer des cinétiques d'indicateurs par autoradiographie séquentielle et elle

peut étudier diverses fonctions par l'utilisation successive de différents indicateurs.

Enfin, le même sujet peut être examiné dans divers états mentaux, sensoriels ou moteurs et il peut être soumis à des études longitudinales.

Il convient cependant de rester conscient que le calcul de paramètres physiologiques à partir des images de TEP reste dans un certain nombre de cas un problème de solution difficile, nécessitant l'élaboration et la validation de modèles d'analyse numérique adaptés aux systèmes étudiés et aux performances techniques des détecteurs.

**J.I.M. :** Quelles informations peut-on obtenir à partir de la distribution intracérébrale des traceurs radio-actifs marqués par les émetteurs de positons ? Quelles sont les voies métaboliques les mieux explorées actuellement ?

**Dr Depresseux :** Le tableau II résume les principales voies métaboliques et fonctions cérébrales actuellement explorées par TEP.

**J.I.M. :** Comment peut-on mesurer la consommation cérébrale locale d'oxygène ? Quels sont les traceurs utilisés ? Les résultats obtenus sont-ils reproductibles ?

Quel est l'intérêt de ce paramètre en physiologie et en physiopathologie ?

**Dr Depresseux :** La production par cyclotron d'oxygène<sup>15</sup>, isotope de l'oxygène<sup>16</sup> naturel à courte demi-vie (2 minutes), offre une possibilité unique d'évaluer le débit sanguin et la consommation d'oxygène locale de manière non traumatisante.

Des TEP quantitatives sont réalisées après que le sujet ait reçu successivement de l'eau (H<sub>2</sub><sup>15</sup>O) et de l'oxygène (<sup>15</sup>O<sub>2</sub>) marqués ; la radioactivité sanguine est mesurée par prélèvement sanguin artériel.

— L'administration de  $H_2^{18}O$  aboutit à une distribution tissulaire locale d'eau marquée, mesurée par TEP, dépendant du débit sanguin et du volume de distribution de l'eau dans chaque région considérée.

— L'administration de  $^{15}O_2$  donne une distribution de radioactivité correspondant à l'oxygène administré et à l'eau métabolique marquée par le métabolisme aérobie ; elle dépend du débit sanguin, du volume de distribution de l'eau, du volume sanguin et de la consommation d'oxygène dans chaque région.

Deux types de techniques sont actuellement utilisés pour obtenir des données en vue du calcul de ces paramètres : soit l'administration continue de ces indicateurs, avec TEP réalisée à l'équilibre de concentration radioactive dans le sang et dans les tissus, soit leur administration profilée, avec une séquence de tomographies durant les 7 à 8 minutes suivantes.

La méthode à l'équilibre présente l'avantage de la simplicité du traitement numérique ; elle permet le calcul du DSC et de la  $RO_2$  ; elle souffre cependant d'erreurs systématiques et les valeurs de débit et de consommation y sont déterminées avec des erreurs relatives, pouvant atteindre 10 % dans des régions de débit et de métabolisme élevés.

Les méthodes en administration profilée, de mise au point plus récente, sont de meilleure performance, dans la mesure où elles permettent le calcul concomitant du débit sanguin, du volume de distribution de l'eau, du volume sanguin et de la consommation d'oxygène locaux ; la dose de rayonnement absorbé par le patient y est plus faible ; enfin, les erreurs relatives y sont plus faibles, de l'ordre de 2 %.

L'intérêt de ces diverses méthodes est potentiellement grand : elles permettent en effet de quantifier le couple circulation-

métabolisme oxydatif cérébral local dans les conditions normales et pathologiques.

## Une véritable révolution en pharmacocinétique

**J.I.M.** : Comment peut-on mesurer la captation cérébrale du glucose ? Quel est l'intérêt de ce paramètre en pathologie ?

**Dr Depresseux** : La technique actuellement utilisée pour évaluer la captation cérébrale du glucose est d'administrer au sujet une dose traceuse de désoxyglucose marqué au fluor18 (FDG) ; le FDG diffuse à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) par diffusion facilitée ; il est ensuite capté par les cellules neuronales et gliales sous forme de FDG-6-P, sous l'action enzymatique de l'hexokinase ; comme le FDG-6-P ne peut subir d'isomérisation en fructose et comme l'activité phosphorylosique des cellules cérébrales est faible, le FDG s'accumule en proportion du flux net de phosphorylation locale. Une TEP, réalisée après clairance totale du FDG sanguin permet donc le calcul de la captation cérébrale locale de glucose.

L'exploitation quantitative des données est cependant compliquée par le fait qu'il faut tenir compte de l'influence du débit sanguin local sur la captation du FDG et des différences d'affinités respectives du glucose et du déoxyglucose pour leur transporteur à travers la BHE et pour l'hexokinase.

Ces difficultés n'ont pas entravé la réalisation de nombre d'études d'intérêt physiologique avec cette méthode, mais elles stimulent des tentatives de calcul et de captation

glucidique locale au moyen du substrat marqué, le  $^{14}C$ -glucose.

**J.I.M.** : Est-il possible de quantifier *in vivo* le métabolisme cérébral de certains médicaments psychotropes ? Lesquels ? Quelles sont les conséquences thérapeutiques de telles études ?

**Dr Depresseux** : Le marquage de drogues psychotropes par radioéléments émetteurs de positons rend possible la détermination de leur distribution cérébrale chez l'homme, par TEP.

## Les maladies mentales représentent un champ d'investigation prometteur

Les radiopharmaceutiques dont la distribution a été étudiée jusqu'à présent chez l'homme sont notamment le  $^{14}C$ -flunitrazepam (marqueur des récepteurs aux benzodiazépines), le  $^{14}C$ -étorphine (marqueur des récepteurs opiacés), les  $^{18}F$  et  $^{14}C$ -spiperone,  $^{18}F$ -halopéridol et  $^{14}C$ -pimozide (marqueurs des récepteurs dopaminergiques).

Cette voie constitue une véritable révolution en pharmacocinétique par la réalisation chez l'homme, d'études de distribution de récepteurs intracérébraux dans les conditions normales et pathologiques.

Elle ouvre également à des études *in vivo* d'affinités compétitives jusqu'à présent totalement impossibles en physiologie humaine.

**J.I.M.** : En ce qui concerne le métabolisme cérébral des neurotransmetteurs, quelle est la place actuelle de la TEP en physiologie ?

en pathologie ? au cours du vieillissement ?

**Dr Depresseux :** Les études de métabolisme des neurotransmetteurs par cette méthode en sont à leurs débuts, mais figurent certainement dans les possibilités actuellement ouvertes. Les études-pilotes dans ce domaine portent sur le stockage présynaptique cérébral de dopamine, par l'utilisation d'un analogue de la dopa, le <sup>18</sup>F-fluorodopa.

Des projets envisagent également l'utilisation de <sup>14</sup>C-choline en vue notamment de l'étude des voies cholinergiques au cours du vieillissement.

**J.I.M. :** La TEP a-t-elle déjà permis de réviser certaines hypothèses pathogéniques dans des domaines aussi divers que celui des maladies mentales ou de la sénescence cérébrale ? S'agit-il plutôt de voies d'avenir pour cette technique ?

**Dr Depresseux :** Les réponses aux questions précédentes montrent qu'un effort considérable a été consenti jusqu'à présent en vue de développer et de valider l'évaluation quantitative de divers paramètres fonctionnels cérébraux au moyen de la TEP.

La variété potentielle des approches physiologiques, biochimiques et pharmacocinétiques ainsi ouverte est certainement prometteuse sur le plan de la possibilité d'explorer la physiologie et le fonctionnement moléculaire du cerveau chez l'homme.

Les *maladies mentales* représentent un champ d'investigation prometteur pour une technique telle que la TEP, dressant une cartographie fonctionnelle de l'activation des divers centres et voies sensorimotrices du cerveau ; d'autre part, les études de récepteurs seront également utiles lorsque la quantification de ces méthodes sera suffisamment éprouvée.

La schizophrénie a été la plus

étudiée jusqu'à présent et une diminution nette du métabolisme des lobes frontaux a été caractérisée dans cette affection.

Ces études sont encore préliminaires et devront être menées en corrélation très soignée avec les éléments du diagnostic et les antécédents du traitement. Une perspective intéressante est ouverte dans le cadre de la différenciation métabolique précoce de sujets jeunes porteurs de symptômes schizoïdes, chez lesquels la TEP pourrait orienter un pronostic et justifier l'entreprise d'un traitement.

Dans le cadre de l'étude des *démences débutantes*, la mesure de la captation de glucose et celle de la consommation d'oxygène permettent d'objectiver et d'évaluer des zones de souffrance métabolique cérébrale dans nombre de cas où toutes les autres explorations techniques sont encore muettes, avec là aussi, une perspective de diagnostic plus précoce.

Dans les *épilepsies focales*, la TEP est dans de nombreux cas, la seule technique utilisable pour préciser la localisation exacte du foyer épileptogène par la démonstration d'une zone hypermétabolique. D'autre part, les études intercritiques permettent d'évaluer le dégât cérébral fonctionnel périfocal, information échappant aux autres moyens actuels d'investigation.

**J.I.M. :** Les conséquences métaboliques de l'ischémie cérébrale aiguë ou chronique sont-elles aisément mises en évidence par la TEP ?

**Dr Depresseux :** Le problème crucial qui est posé dans les troubles circulatoires cérébraux aigus est de pouvoir élucider les phénomènes déterminant le passage de l'ischémie réversible à l'infarctus définitif. La compréhension de ces mécanismes nécessite, à l'évidence, la réalisation, chez l'homme, de mesures circulatoires

et métaboliques aussitôt que possible après l'accident et elle implique en outre un suivi de l'évolution.

La TEP, par la mesure concomitante du débit sanguin et de la consommation d'oxygène du cerveau, a confirmé et mieux précisé deux aspects importants de l'état hémodynamique du cerveau dans les phases qui suivent un accident ischémique.

Le premier est celui de « *perfusion de luxe* » où une hyperémie cérébrale focale est observée, avec métabolisme oxydatif maintenu ou diminué : ce phénomène est interprété comme le résultat du rétablissement du flux sanguin par lyse embolique ou par suppléances circulatoires, dans un territoire ayant perdu son autorégulation circulatoire, par suite de l'ischémie initiale et de l'acidose tissulaire.

Le second est celui d'une « *pénombre circulatoire* » où le débit sanguin est diminué, avec métabolisme oxydatif également diminué, mais dans une moindre mesure : le coefficient d'extraction de l'oxygène sanguin, augmenté dans ces zones, est le témoin d'une souffrance ischémique qui pourrait être réversible, puisque le tissu cérébral y utilise un maximum de l'oxygène qui lui est apporté par le flux sanguin.

Il apparaît de plus en plus clairement que des stratégies thérapeutiques différentes devraient être appliquées à ces troubles différents du *couple circulation-métabolisme* oxydatif du cerveau et que la TEP est, ici également, prometteuse.

L'étude tridimensionnelle du cerveau montre que ces tableaux fonctionnels peuvent coexister et elle permet d'en préciser la topographie.

**J.I.M. :** Quels sont les rapports entre réserve circulatoire et pénombre circulatoire ?

**Dr Depresseux :** La notion d'ischémie cérébrale est de mieux en mieux quantifiée chez l'homme et

l'on peut distinguer clairement l'existence d'une *réserve circulatoire*, correspondant à l'amplitude de la diminution possible de débit sanguin cérébral s'accompagnant d'une augmentation de l'extraction d'oxygène sans altération du métabolisme oxydatif.

Lorsque cette réserve circulatoire est épuisée, la diminution du débit entraîne une diminution de métabolisme oxydatif, bien que l'extraction reste accrue, il s'agit de la *pénombre circulatoire*.

Enfin, lorsque le débit sanguin s'abaisse encore ou lorsqu'il s'abaisse trop longtemps — le facteur temps est ici de première importance — le coefficient d'extraction de l'oxygène diminue à son tour, ce qui signe la « *panne métabolique* » de la zone ischémisée.

## « Perfusion de luxe » et « pénombre circulatoire » sont deux troubles différents du couple circulation-métabolisme oxydatif du cerveau

**J.I.M. :** Quel est l'impact des renseignements fournis par la TEP sur le traitement des accidents vasculaires cérébraux au stade de l'ischémie transitoire, puis à celui du déficit neurologique permanent ?

**Dr Depresseux :** La TEP permet de quantifier le couplage local

entre circulation et métabolisme et de préciser le décours temporel des altérations conduisant de l'ischémie à l'infarctus.

Il ne s'agit cependant pas, pour les raisons exposées plus haut, d'une technique de diagnostic à portée individuelle pour définir le traitement d'un patient donné. L'impact potentiel de cette technique, outre son apport en physiopathologie, se situe au niveau des évaluations thérapeutiques dont certaines sont actuellement en chantier. Dans des groupes bien contrôlés de patients, cette technique permet en effet d'objectiver l'effet bénéfique d'un traitement : les critères cruciaux sont en effet l'amélioration de la consommation d'oxygène et, idéalement, la restauration de la réserve circulatoire.

Dans un avenir plus lointain, il est probable que la détermination concomitante de la consommation d'oxygène et de la captation de glucose seront la base de l'évaluation du métabolisme cérébral anaérobie et de son évolution sous traitement.

**J.I.M. :** Au cours des accidents vasculaires cérébraux constitués, comment expliquer le découplage entre débit sanguin cérébral et métabolisme énergétique ? Quelles sont les conséquences thérapeutiques de cette notion ?

**Dr Depresseux :** Dans les accidents circulatoires constitués, l'évolution est généralement caractérisée par un relèvement relatif des valeurs de débit sanguin, tandis que le coefficient d'extraction d'oxygène continue à s'effondrer.

Ce phénomène de « perfusion de luxe » tardive est considéré par la plupart des auteurs comme transitoire durant seulement 10 à 20 jours. Il a reçu plusieurs explications dont la plus probable est qu'il s'agit d'une reperfusion du foyer lésionnel, sans bénéfice métabolique, liée à la phase phagocytaire de la nécrose cérébrale.

L'impact thérapeutique de cette notion n'apparaît pas clairement puisqu'elle correspond à un constat de perte neuronale.

Cependant, même à ces stades tardifs, les études par TEP montrent fréquemment l'existence de zones périfocales où la réserve circulatoire est diminuée, ce qui montre que tout n'est pas joué et que ces zones pourraient bénéficier d'une reperfusion soit par traitement vasoactif adéquat, soit par revascularisation chirurgicale, selon les cas.

**J.I.M. :** Quelle est la place actuelle de la TEP en pharmacologie clinique ? ses possibilités et ses limites ?

**Dr Depresseux :** L'expérience déjà acquise dans ce domaine montre que la TEP a une place certaine et éminente dans l'évaluation objective des effets circulatoires et métaboliques de diverses stratégies thérapeutiques. Cette potentialité sera diversifiée par la meilleure maîtrise de l'étude de divers métabolismes (glycolyse anaérobie, incorporation protéique des acides aminés), de pharmacocinétiques et d'autres paramètres cérébraux (pH intratissulaire, eau cérébrale échangeable). La méthode est cependant d'application limitée en routine par la lourdeur de sa charpente logistique. Il s'agit d'un outil puissant de physiologie clinique, mais il faut, dans ce domaine comme dans d'autres, rester conscient du fait que les études qui sont réalisées ne seront fructueuses que si elles sont menées avec une contribution de toutes les autres approches cliniques actuellement disponibles, de manière notamment à pouvoir explorer des groupes homogènes de patients.

Direction de la publication :  
Gilles HAROCHE  
Impression : Imprimerie de Compiègne,  
ZAC de Mercières, 60200 Compiègne.  
Numéro de commission paritaire : 62052.  
Ce numéro a été tiré à 20 000 exemplaires.  
Dépôt légal : 2<sup>e</sup> trimestre 1984.