

Hypoperfusion de l'insula antérieure droite en ALS : un nouveau biomarqueur ?

Dr Ilia HUMBERT

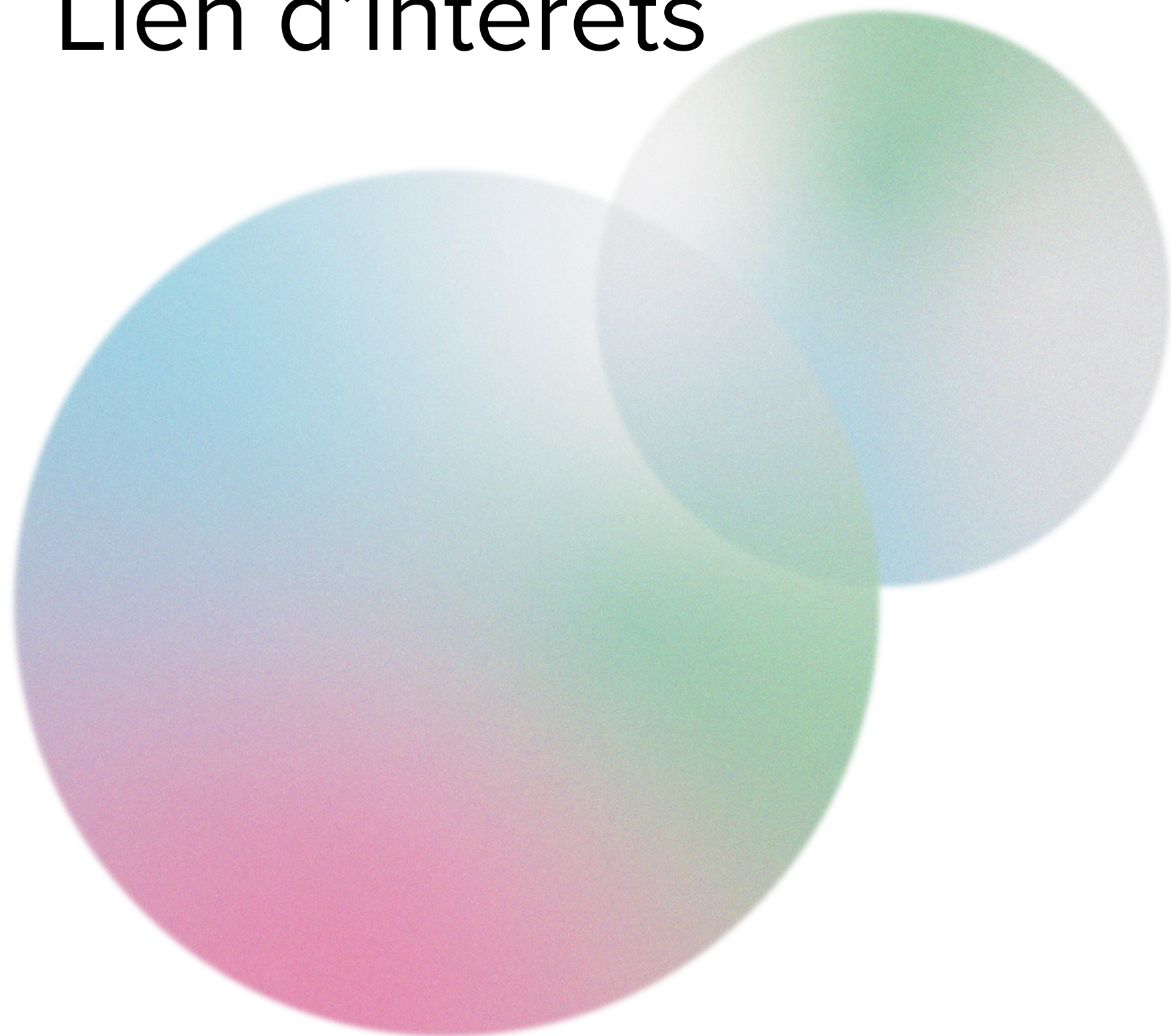
Assistante spécialiste PPA
Hopitaux Universitaires de
Strasbourg

Congrès de la SF3PA
4-5 juin 2026



Lien d'intérêts

Aucun





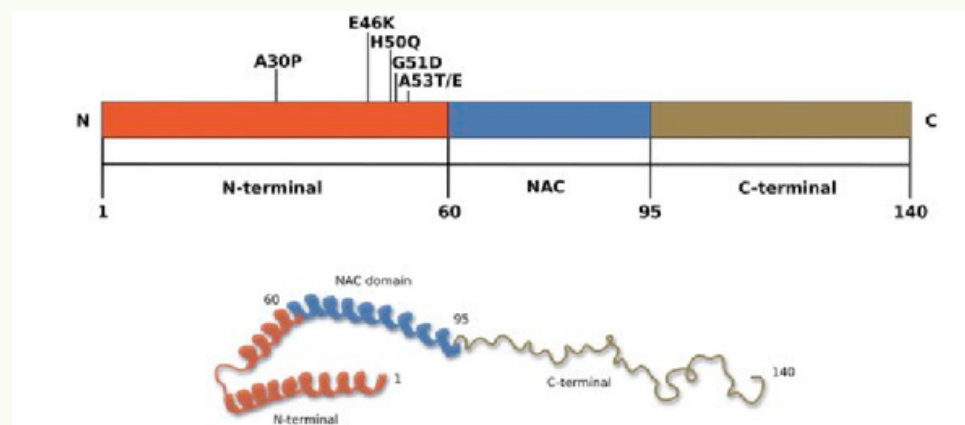
Plan

- Maladie à corps de Lewy
- Facteurs de risque de maladie à corps de Lewy
- Clinique
- Biomarqueurs
- Acquisition

- Résultats

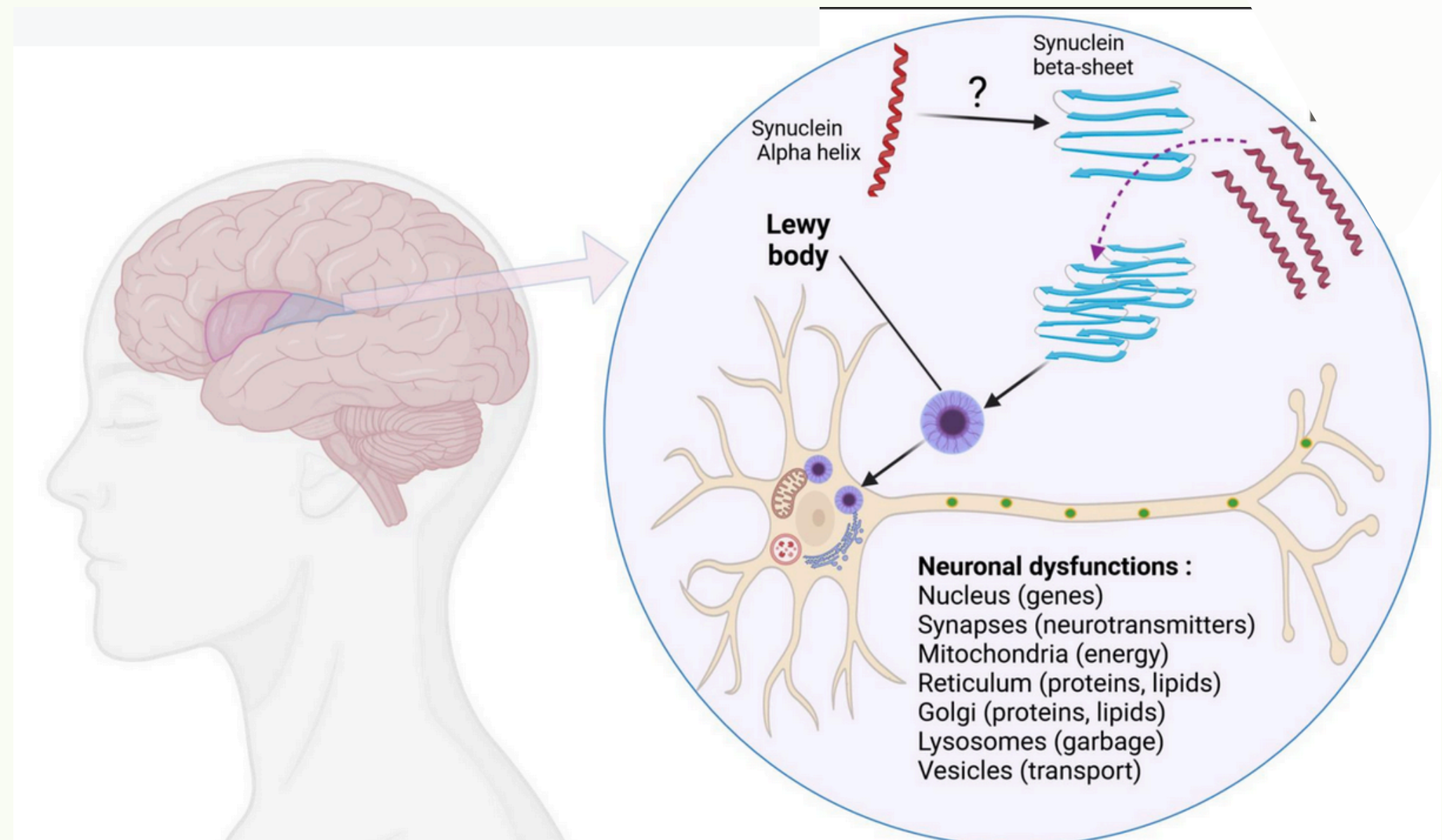
Introduction : Maladie à corps de Lewy

- Synucléopathie
- Synucléine : hélice alpha en feuillets bêta
- Accumulation et formation de corps de Lewy
- Atteinte transport vésiculaire
- Impact sur fonctionnement synaptique

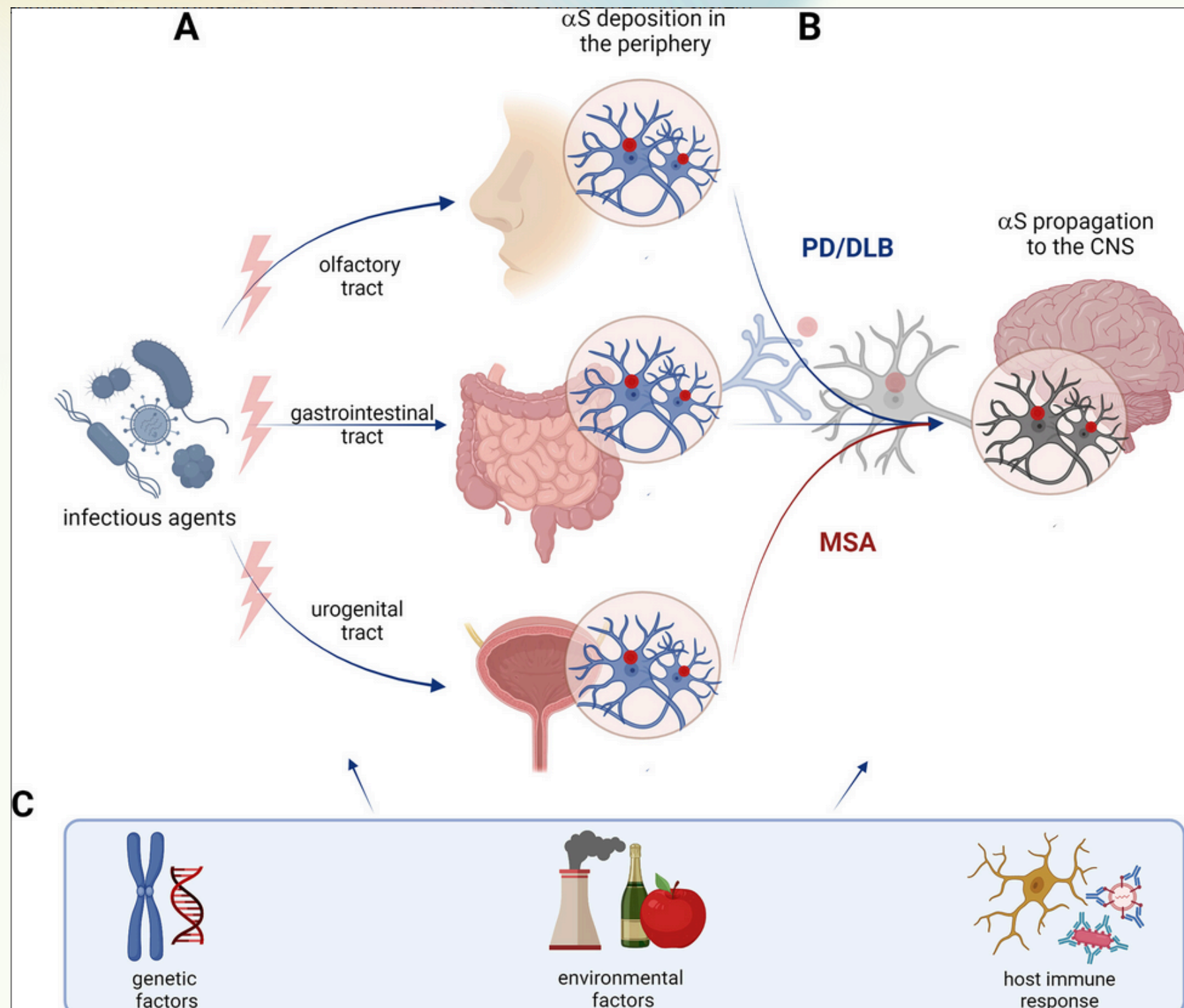


Rôle de la synucléine :

- régulation de la formation, du transport et du recyclage des vésicules synaptiques
- Modulation de l'exocytose
- Interaction avec les canaux calciques pour réguler les niveaux de Ca^{2+} intracellulaire
- Neutralisation des espèces réactives de l'oxygène (ROS)
- Rôle dans la modulation de la transmission synaptique et l'apprentissage



Maladie à corps de Lewy



1. Facteurs génétiques

- Variant **ApoE e4** (Connolly et al., 2023) – Associé surtout aux cas avec maladie d'Alzheimer conjointe (discuté par Bousiges et al., 2024)
- Mutation hétérozygote du gène **GBA1** (Gaubert et al., 2022)

2. Facteurs vasculaires et métaboliques

- Hypertension artérielle : ×2,7 (IC 2,2–3,4)
- Diabète : ×2,2 (IC 1,4–3,6)
- Hypercholestérolémie : ×2,7 (IC 1,7–4,3)
- Association hypertension + diabète et/ou hypercholestérolémie : ×3 ou plus

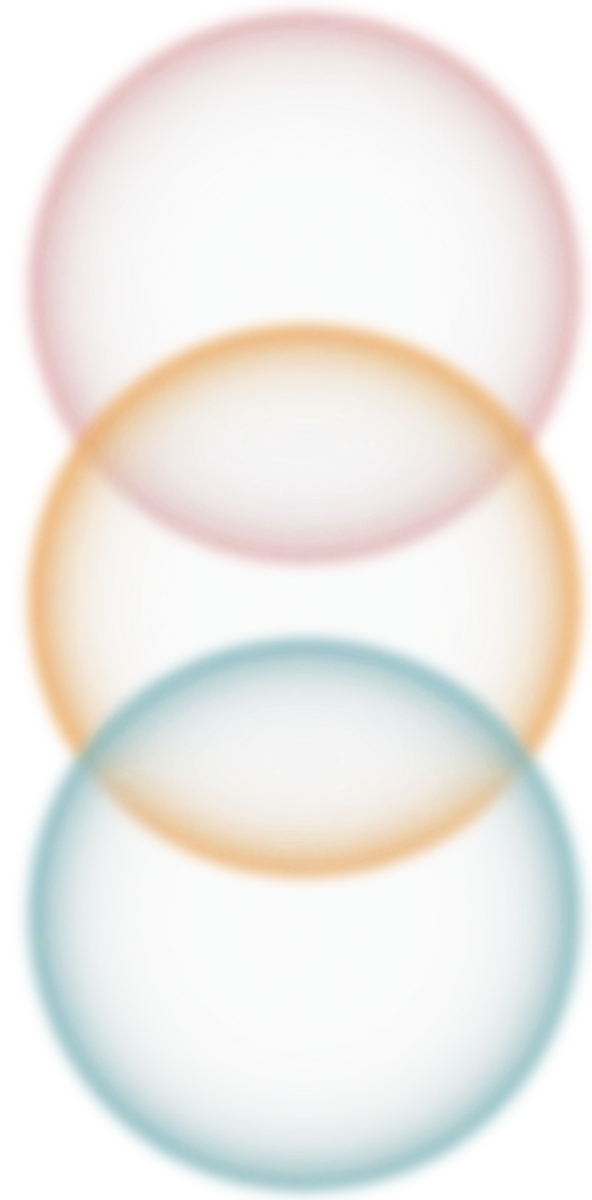
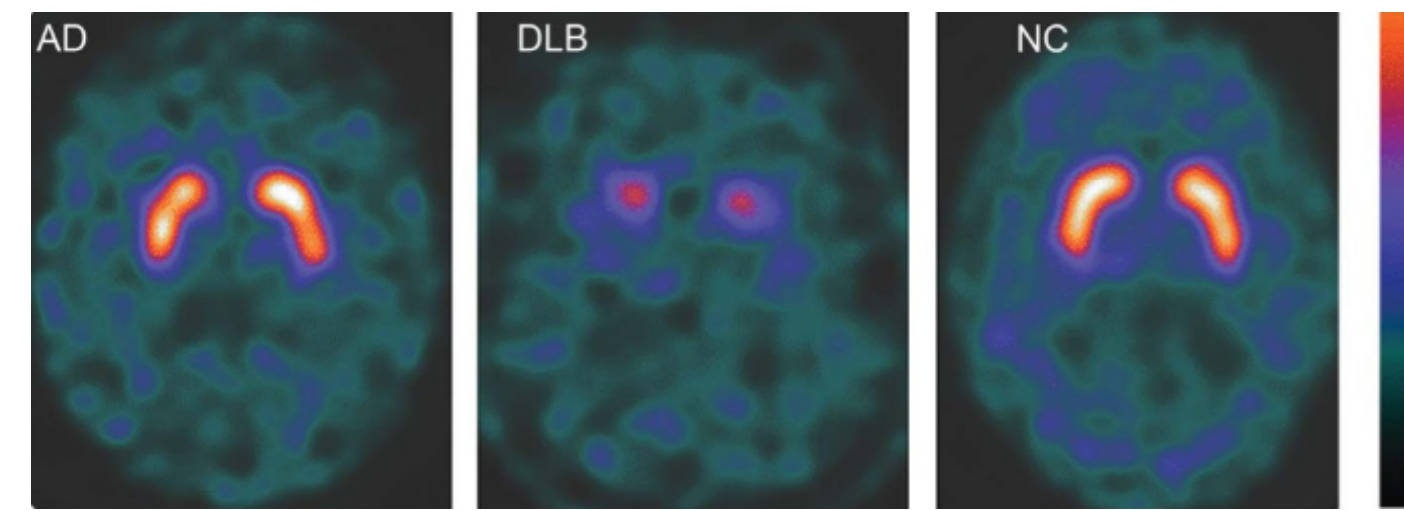
3. Antécédents neurologiques et psychiatriques

- Accident vasculaire cérébral (AVC) : ×2,3 (IC 1,7–3,1) à ×2,8 (IC 1,3–6,3)
- **Dépression** : ×6
- **Anxiété** : ×7,4
- Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) à l'âge adulte : ×5,1 (IC 2,7–9,6)
-

Clinique

Catégorie	Symptômes clés
Syndromes prodromaux	MCI, hallucinations, sensation de présence, illusion, anxiété, dépression profil souvent anergique
Cognitifs	Plaintes cognitives légères, fluctuations , MCI
Moteurs	Parkinsonisme (raideur, tremblements, bradykinésie)
Sommeil	Troubles du comportement en sommeil paradoxal
Psychiatriques	Hallucinations visuelles, illusions, délires, dépression, anxiété

Biomarqueurs



RT-QuIC :
valeurs prédictives encore
insuffisante pour MCI

Catégorie	Type d'examen	Signe	Performances diagnostiques (Se, Sp)
Primaire	SPECT DaTScan	Diminution du transport dopaminergique présynaptique dans les noyaux gris centraux	Stade prodromal : 54,2 %, 89 % ; Stade démence : 77,7 %, 90,4 % (vs MA)
Primaire	SPECT de perfusion	Hypoperfusion occipitale	Stade démence : 74 %, 82 % (vs MA)
Primaire	Scintigraphie MIBG cardiaque	Baisse de la captation myocardique (dénervation sympathique cardiaque)	Stade prodromal : 46,2 %, 88 % ; Stade démence : 68,9 %, 87 % (vs MA)
Primaire	Polysomnographie	Perte d'atonie musculaire durant le sommeil paradoxal	Stade prodromal et démence : ≈ 94 %, 87 %
Secondaire	IRM T1	Préservation relative du lobe temporal médial	64 %, 68 %
Secondaire	SPECT de perfusion	Hypoperfusion occipitale	Sensibilité : 74 %
Secondaire	FDG-PET	Hypométabolisme occipital diffus	Sensibilité : 77 %
Secondaire	FDG-PET	Signe de l'îlot cingulaire (Cingulate Island Sign, CIS)	Sensibilité : 83–85 %
Secondaire	EEG	Ondes lentes postérieures avec fluctuations périodiques dans la bande pré-alpha/thêta	Sensibilité : 79–91 % ; Spécificité : 73–91 %

Étude StimLewy

Objectif

Évaluer l'efficacité de la rTMS personnalisée sur les fluctuations cognitives dans la démence à corps de Lewy prodromique (pro-DLB).

Ciblage du réseau de l'éveil (RAI) via la stimulation du cortex insulaire antérieur.

Design

Essai clinique de preuve de concept

Monocentrique

Randomisé, en cross-over, contrebalancé

Double aveugle

Comparatif à deux bras

Intervention

Stimulation active : cortex insulaire antérieur

Contrôle : cortex occipital

Critère principal

Fluctuations de l'éveil mesurées par EEG

Analyse temps-fréquence comme biomarqueur substitutif

Critères secondaires

Amélioration des symptômes cliniques

Réduction des fluctuations cognitives

Étude StimLewy

Données anatomiques

Plusieurs études montrent dans la DCL prodromique :

- **Amincissement cortical de l'insula antérieure droite**
- **Réduction du volume de substance grise insulaire**
- **Différenciation** possible avec **Alzheimer** et sujets sains

Données fonctionnelles

- **Diminution précoce** de l'activité métabolique de l'insula antérieure droite
- Hypoperfusion régionale détectée **avant les modifications structurelles**

Hypothèse : Les altérations fonctionnelles précèdent l'atrophie anatomique.

Nouveau biomarqueur : « RAI-Hypo »

Hypoperfusion de l'insula antérieure droite (Right Anterior Insula Hypoperfusion)

Mesurée par :

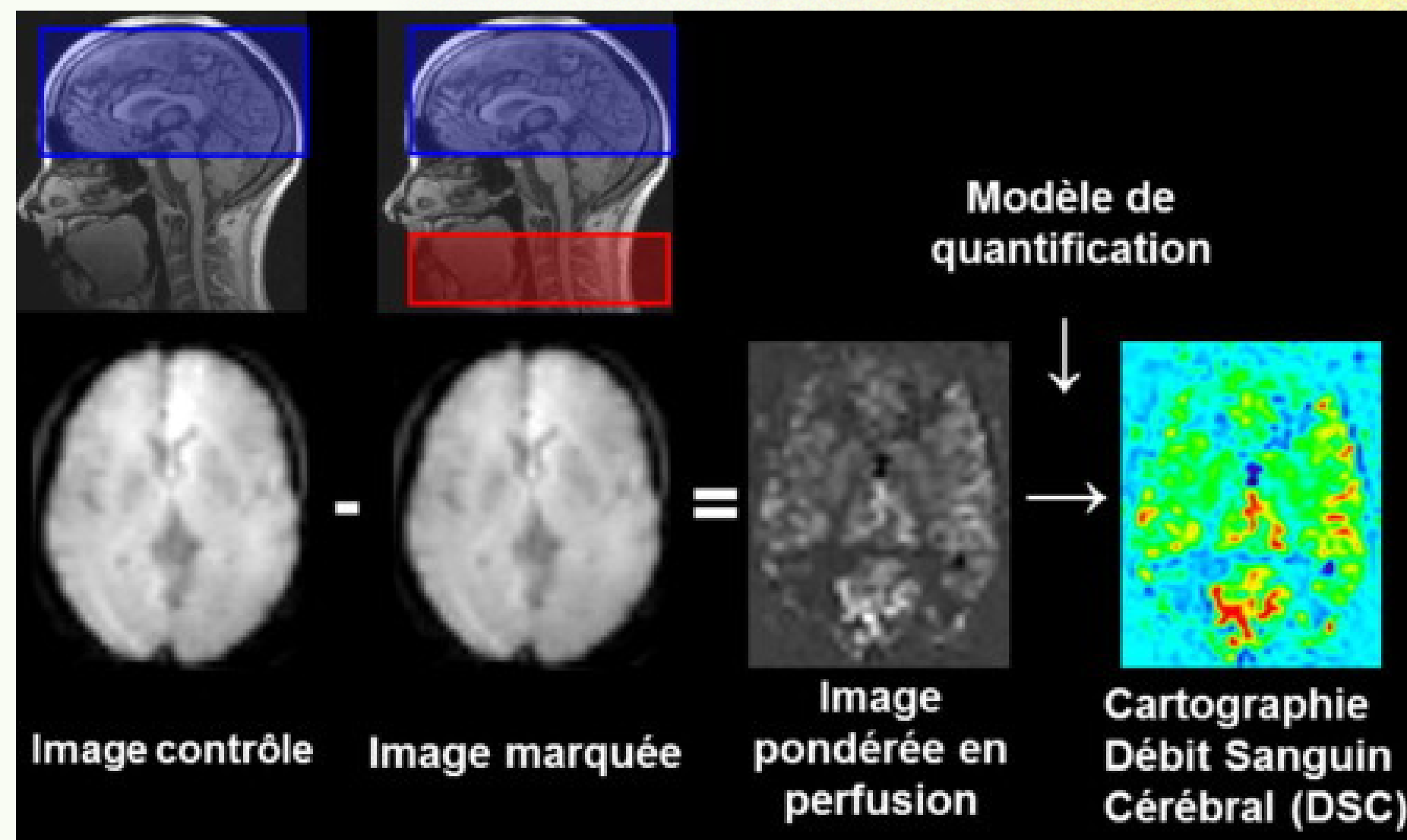
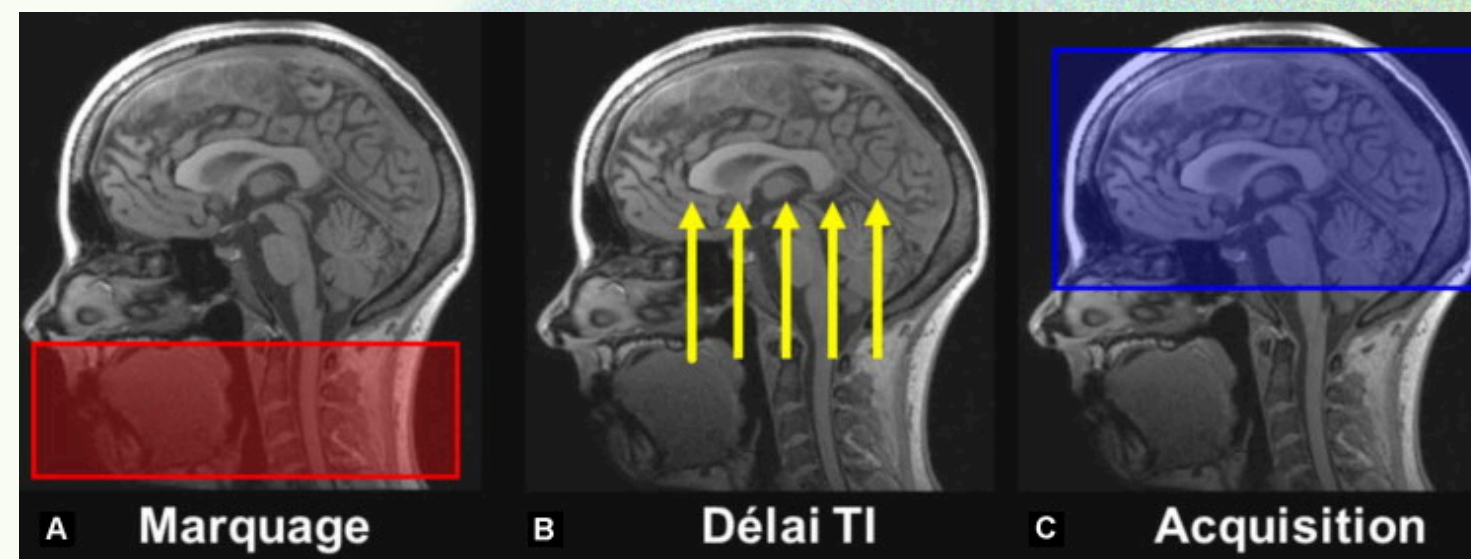
- IRM de perfusion ASL (Arterial Spin Labelling)
- Débit sanguin cérébral régional (rCBF)

Avantages de l'ASL-IRM

- Non invasive
- Sans injection de traceur radioactif
- Acquisition rapide (~5 min)
- Répétable plusieurs fois au cours d'une même séance

Acquisition IRM

- 1 IRM anatomique T1 3D réalisée lors de la première session
- 6 acquisitions ASL au total : 3 × ASL-9.7 ms (5 min chacune)
- 3 × ASL-21 ms (2 × 5 min + 1 × 20 min)
- 4 acquisitions sous stimulation cognitive vidéos émotionnelles ou tâches cognitives (calcul mental mémoire de travail résolution de problèmes sociaux (double association))
- 2 acquisitions au repos 1 pour chaque valeur de TE
- Sessions espacées d'au moins une semaine pour limiter les variations d'état.



Approche Bayésienne

L'approche bayésienne permet de mettre à jour la probabilité d'un événement à partir d'une information nouvelle. En diagnostic médical, elle est utilisée pour estimer la probabilité qu'un patient soit atteint d'une maladie après l'obtention d'un résultat de test.

Formule de Bayes : $P(A|B) = [P(B|A) \times P(A)] / P(B)$

où :

- $P(A)$: probabilité a priori de l'événement A (prévalence de la maladie).
- $P(B|A)$: probabilité d'obtenir l'observation B si A est vrai.
- $P(B)$: probabilité globale d'observer B.
- $P(A|B)$: probabilité a posteriori de A après observation de B.

Sensibilité :

- Capacité d'un test à détecter correctement les individus malades.
- Probabilité d'obtenir un résultat positif lorsque la maladie est présente.
- Formule : Sensibilité = $TP / (TP + FN)$

Spécificité :

- Capacité d'un test à identifier correctement les individus non malades.
- Probabilité d'obtenir un résultat négatif lorsque la maladie est absente.
- Formule : Spécificité = $TN / (TN + FP)$
- TP : vrais positifs, TN : vrais négatifs, FP : faux positifs, FN : faux négatifs.

Résultats

Évaluer la reproductibilité des mesures ASL-IRM obtenues avec deux temps d'écho différents :

Population étudiée

- DCL (DLB) : 6 patients (points bleus)
- Dépression résistante (TRD) : 26 patients (points gris)

Analyse

- Axe X : valeurs t obtenues avec ASL-9,7
- Axe Y : valeurs t obtenues avec ASL-21

Résultats principaux

- Corrélation très forte et hautement significative $p < 10^{-12}$

Coefficient de détermination (R^2)

- DCL : $R^2 = 0,85$
- TRD : $R^2 = 0,74$

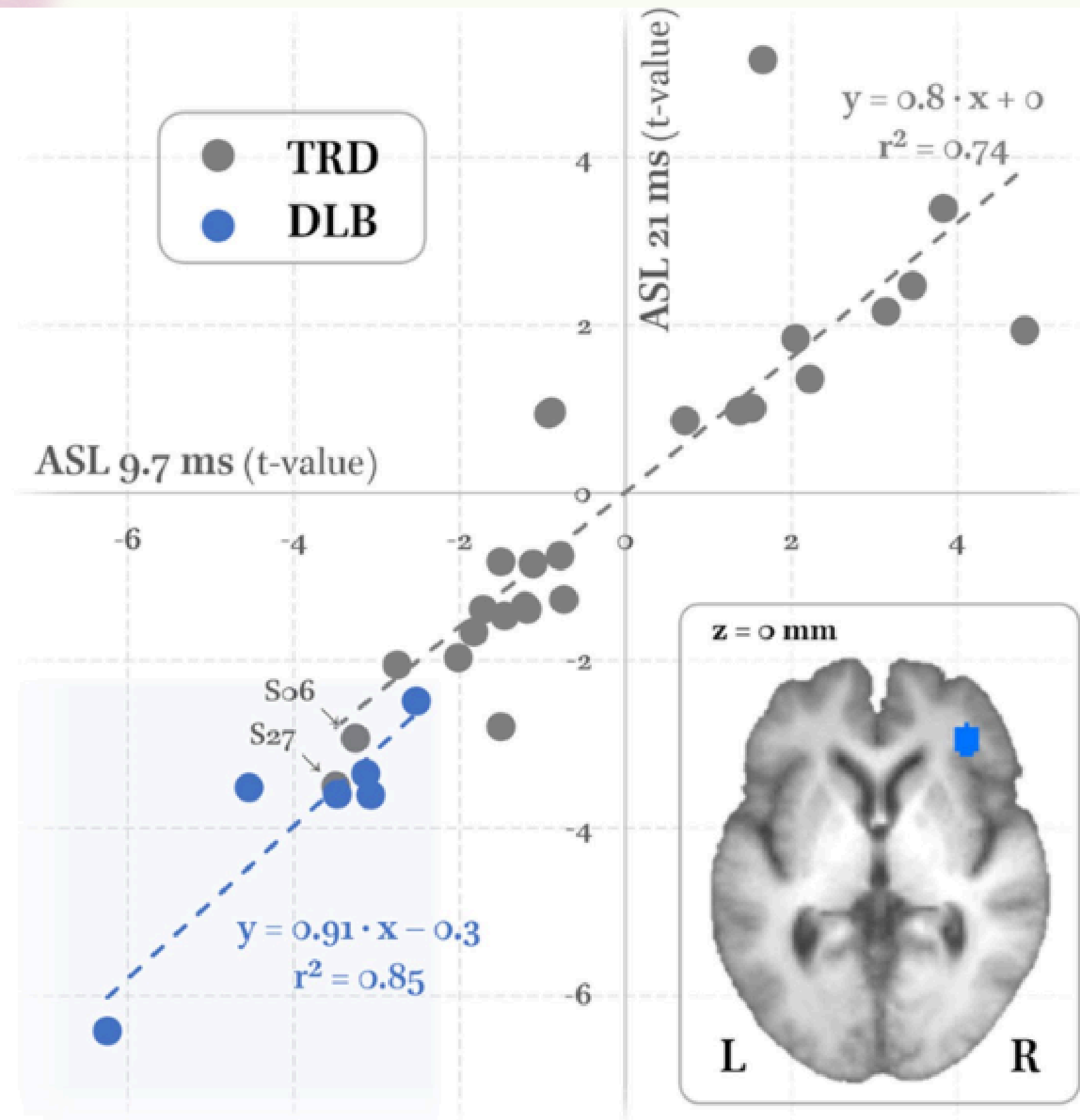
→ Les deux acquisitions fournissent des résultats concordants et robustes.

Région d'intérêt (ROI)

- Cortex insulaire antérieur droit
- Région appartenant au réseau de l'éveil ascendant (RAI)

Message clé

Les mesures de perfusion obtenues avec les deux temps d'écho montrent une excellente concordance, confirmant la robustesse et la fiabilité de l'ASL-IRM pour l'étude du cortex insulaire antérieur dans la DCL.



Résultats

Patients DCL

- 6/6 vrais positifs
- 0/6 faux négatif

Le biomarqueur a identifié correctement tous les patients atteints de DCL.

Patients non-DCL (TRD)

- 24/26 vrais négatifs
 - 2/26 faux positifs Sujet S06
 - Sujet S27

Seulement deux patients du groupe contrôle ont été classés à tort comme positifs.

Performance globale

- AUC = 0,987

Interprétation :

- AUC > 0,90 : excellente discrimination
- AUC proche de 1 : séparation quasi parfaite entre les groupes

Sensibilité observée

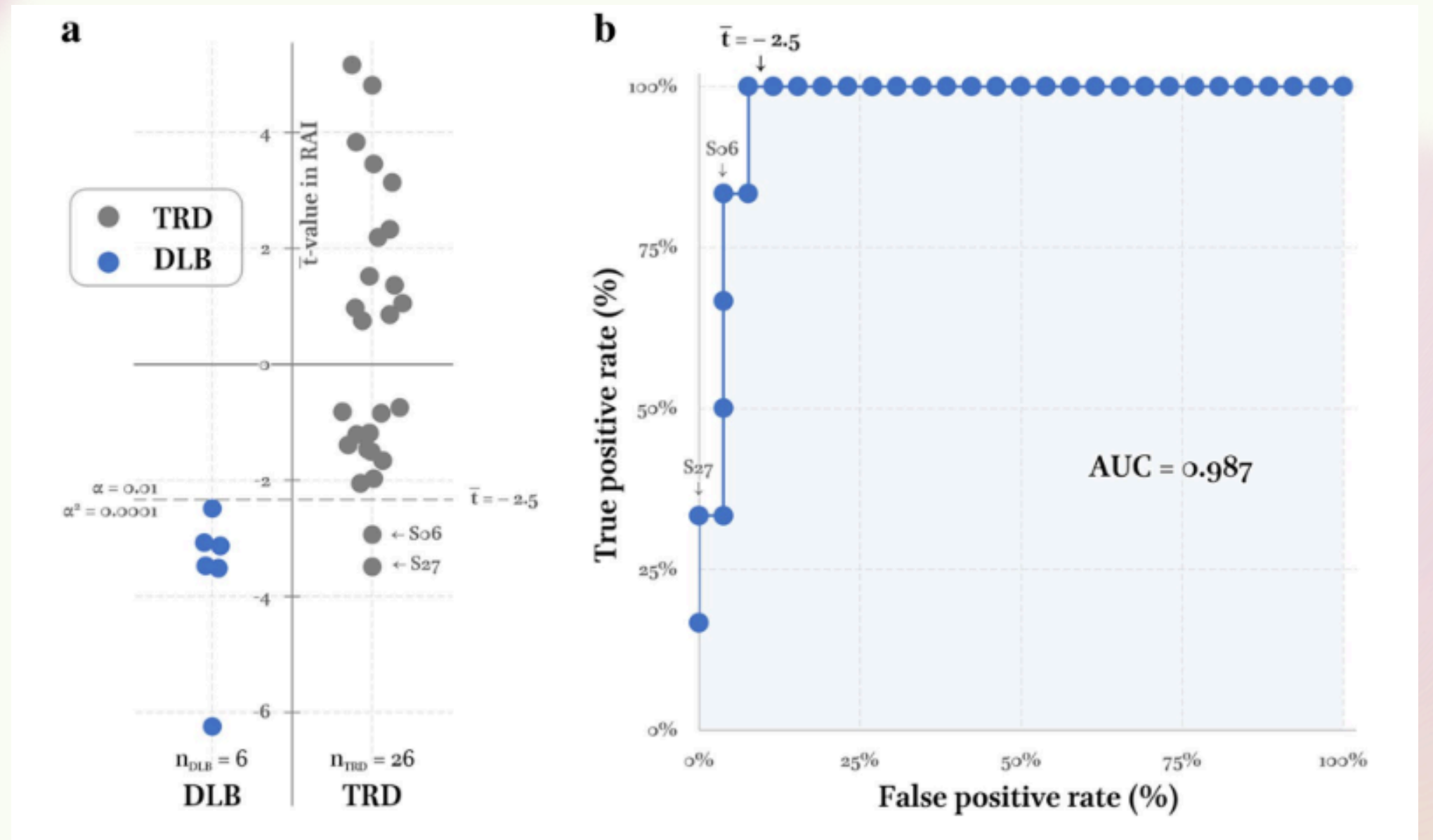
- 100 % (6/6 patients DCL détectés)

Spécificité observée

- 92,3 % (24/26 contrôles correctement classés)

Seuls deux résultats atypiques

- S06
- S27



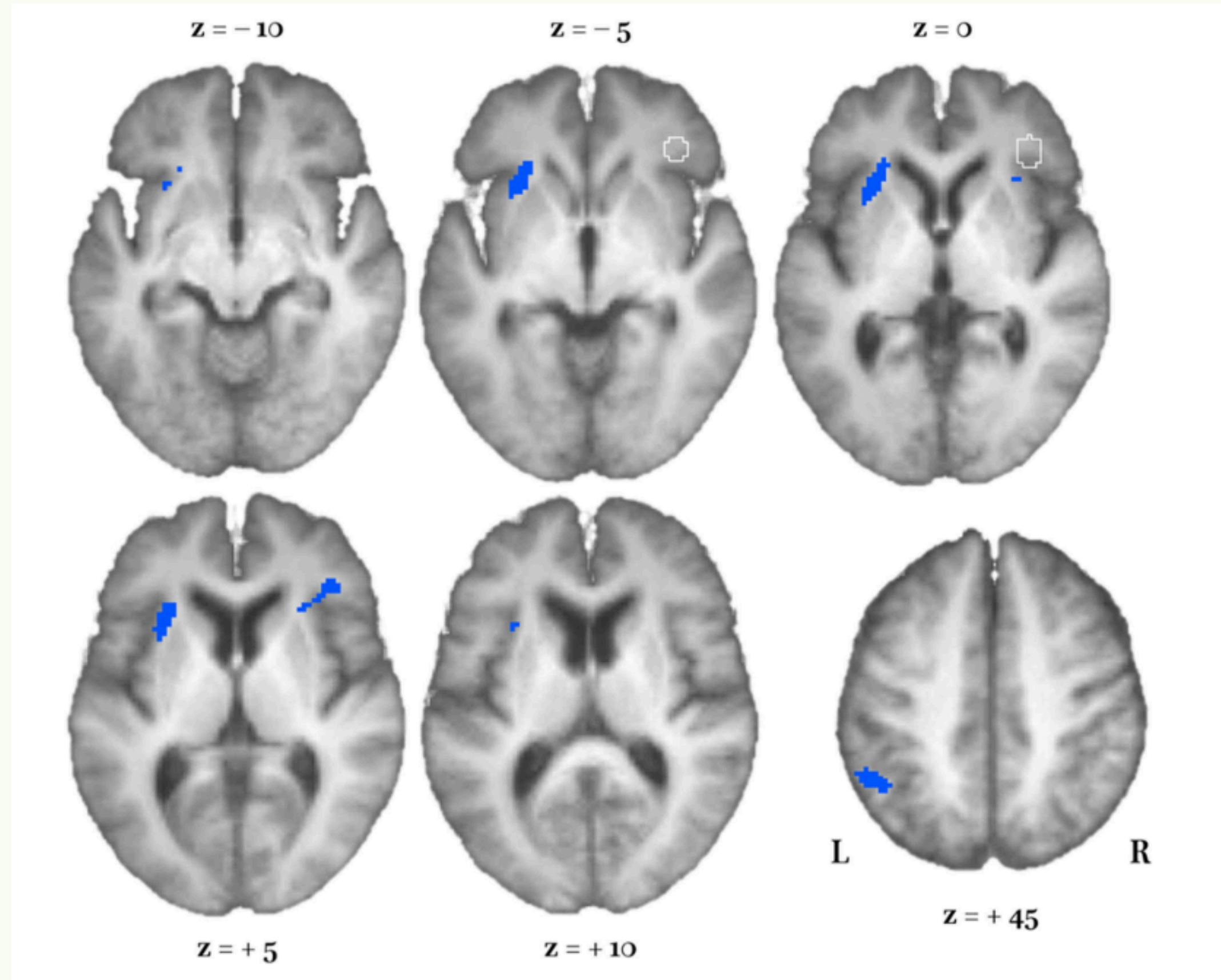
Résultats

Analyse exploratoire du cerveau entier basée sur le débit sanguin cérébral régional (rCBF).

Identification de 3 régions présentant les meilleures performances diagnostiques pour distinguer les patients atteints de DCL (DLB).

Les zones en bleu correspondent aux voxels ayant un AUC = 1, indiquant une discrimination parfaite entre les groupes. Taille minimale des clusters retenus : $k = 0,4 \text{ cm}^3$.

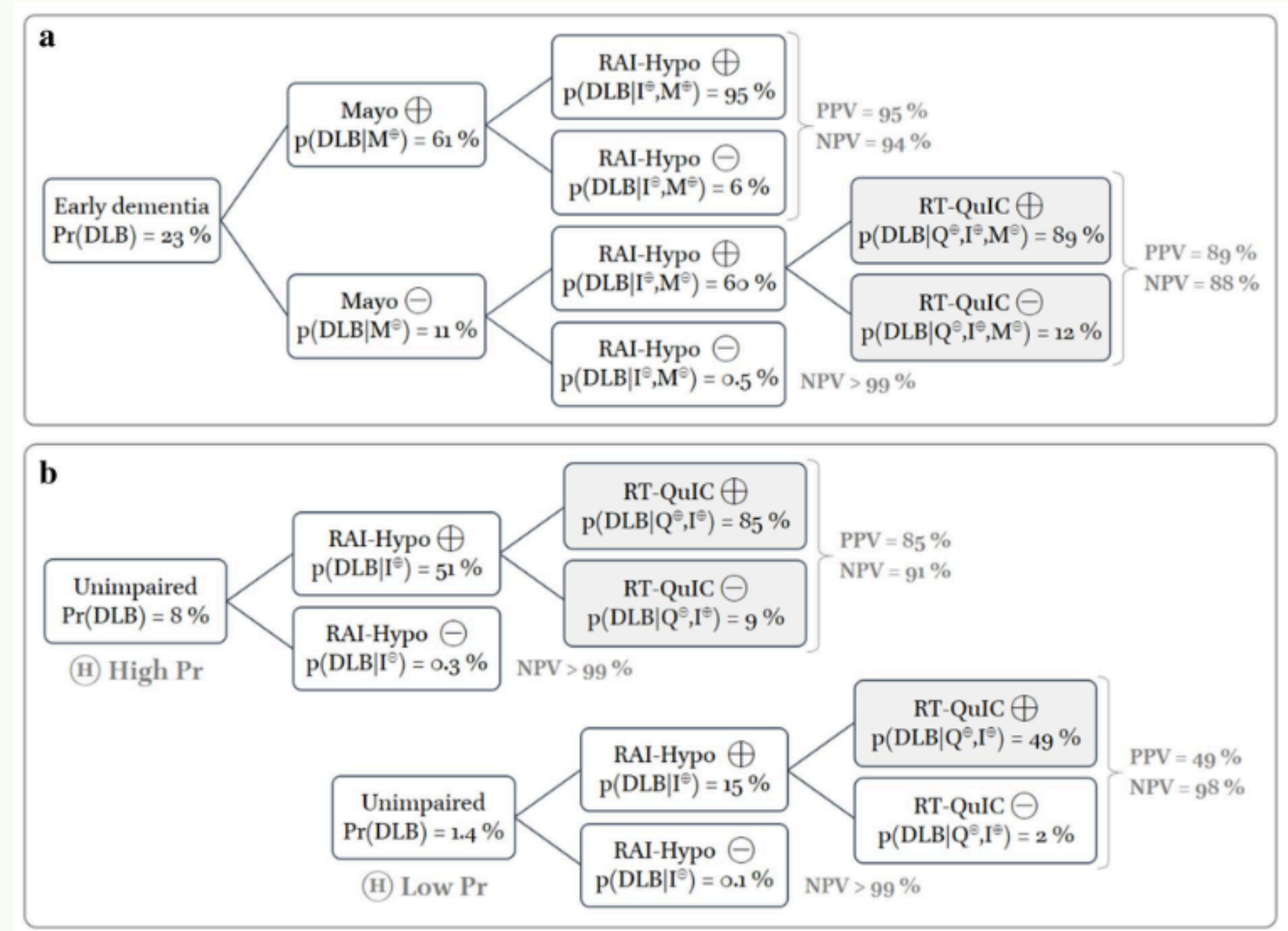
Les contours blancs représentent la région d'intérêt (ROI) utilisée comme biomarqueur initial



Résultats

Les examens sont réalisés de façon séquentielle :

- Échelle des fluctuations cognitives de la Mayo Clinic Évaluation clinique des fluctuations attentionnelles
- RAI-Hypo (ASL-IRM) Recherche d'une hypoperfusion significative de l'insula antérieure droite
- RT-QuIC α -synucléine Analyse du LCR par amplification de l' α -synucléine pathologique



Conclusion

Les examens sont réalisés de façon séquentielle :

Échelle des fluctuations cognitives de la Mayo Clinic

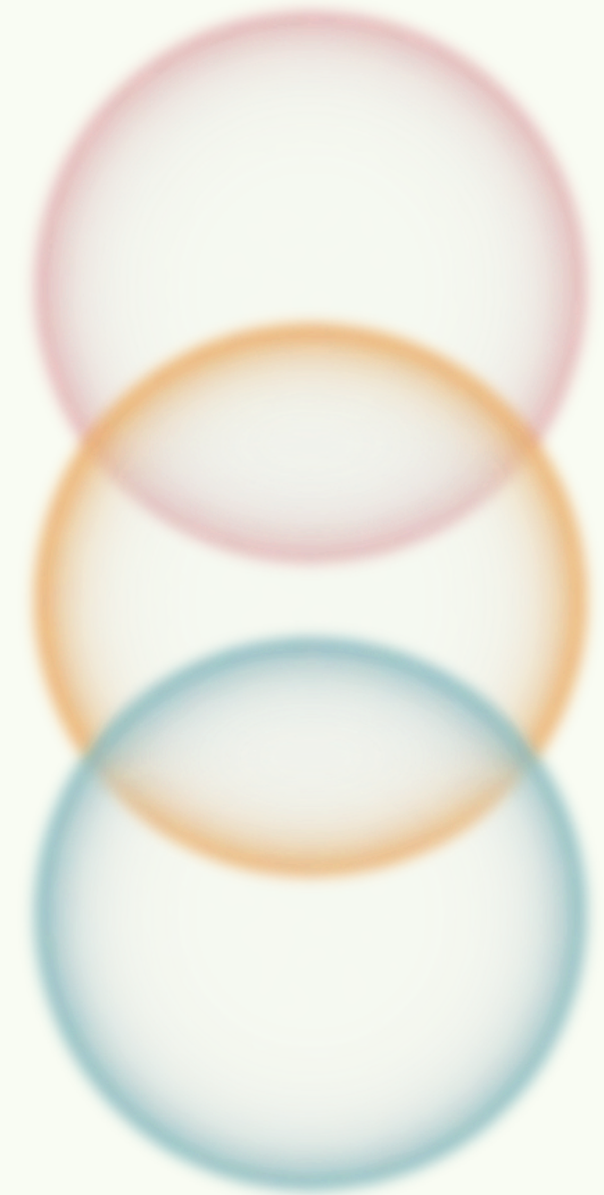
Évaluation clinique des fluctuations attentionnelles

- RAI-Hypo (ASL-IRM)

Recherche d'une hypoperfusion significative de l'insula antérieure droite

- RT-QuIC α -synucléine

Analyse du LCR par amplification de l' α -synucléine pathologique



Conclusion

Merci pour votre attention

