



Imageries cérébrales fonctionnelles et corrélations anatomocliniques :

Quelle signification pour l'hypométabolisme retrouvé dans le Covid long ?

Prof. Eric Guedj

***Biophysics & Nuclear Medicine Dpt.
Marseille, France***

eric.guedj@univ-amu.fr

**Molecular Imaging Findings on Acute and Long-Term Effects
of COVID-19 on the Brain: A Systematic Review**

Philipp T. Meyer¹, Sabine Hellwig², Ganna Blazhenets¹, and Jonas A. Hosp³

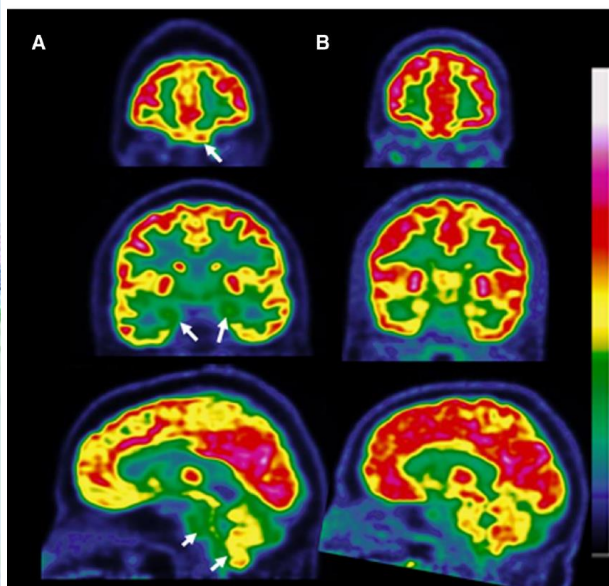
**2-[¹⁸F]-FDG PET for imaging brain involvement in patients with long
COVID: perspective of the EANM Neuroimaging Committee**

European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2022) 49:3599–3606
<https://doi.org/10.1007/s00259-022-05913-7>

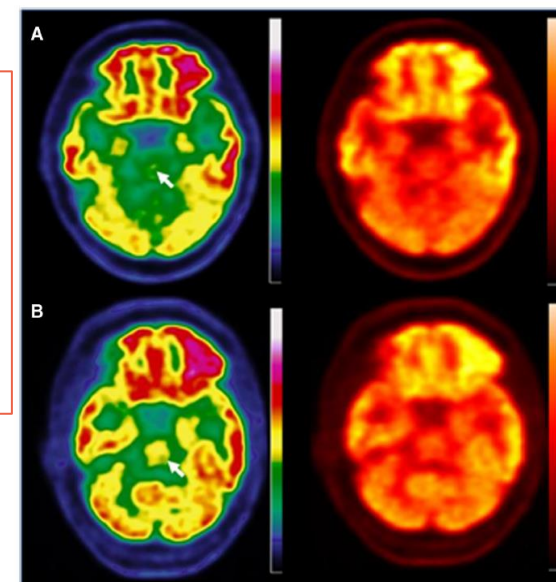
Antoine Verger^{1,2} · Henryk Barthel³ · Nelleke Tolboom⁴ · Francesco Fraioli⁵ · Diego Cecchin⁶ · Nathalie L. Albert⁷ ·
Bart van Berckel⁸ · Ronald Boellaard^{8,9} · Matthias Brendel^{7,10} · Ozgul Ekmekcioglu¹¹ · Franck Semah¹² ·
Tatjana Traub-Weidinger¹³ · Donatienne van de Weehaeghe¹⁴ · Silvia Morbelli^{15,16} · Eric Guedj¹⁷

Recommandations préexistantes, sur présentations qui persistent >3-6 mois ou s'aggravent:

- Bilan de diagnostic différentiel (encéphalite ? pathologie neurodégénérative ? ...)
- Bilan d'extension/imputabilité : existe-t-il ou pas une atteinte cérébrale ?



TEP au 18F-FDG,
un biomarqueur individuel
du métabolisme cérébral



Pratiques, autorisations, recommandations

- 630 000 TEP par an en France, dont $\approx 1/3$ cérébrale (+12%/an depuis 12 ans)¹
 - Patients avec et sans maladie cérébrale avérée
 - Patients de tout âge; déconditionnés ou pas; patients ambulatoires, hospitalisés, voire de réanimation; patients \pm stressés, avec comorbidités psychiatriques
- TEP cérébrale FDG autorisée, nomenclaturée (ACQL002) depuis le début des années 2000, avec une actualisation en avril 2010² :
 - « Maladies cognitives : en complément de l'évaluation clinique, pour aider à l'évaluation dans le pronostic des patients présentant des troubles cognitifs modérés ... ou pour confirmer l'absence d'un dysfonctionnement cérébral »
 - « Maladies infectieuses ou inflammatoires: la cible diagnostique est le tissu ou la structure ayant un nombre anormal élevé de leucocytes activés »



EANM procedure guidelines for brain PET imaging using [¹⁸F]FDG, version 3

Eric Guedj^{1,2} · Andrea Varrone³ · Ronald Boellaard^{4,5} · Nathalie L. Albert⁶ · Henryk Barthel⁷ · Bart van Berckel⁴ · Matthias Brendel^{6,8} · Diego Cecchin⁹ · Ozgul Ekmekcioglu¹⁰ · Valentina Garibotto^{11,12} · Adriaan A. Lammertsma^{4,5} · Ian Law¹³ · Iván Peñuelas¹⁴ · Franck Semah¹⁵ · Tatjana Traub-Weidinger¹⁶ · Elsmarieke van de Giessen^{4,17} · Donatienne Van Weehaeghe¹⁸ · Silvia Morbelli^{19,20}

Common indications : Encephalitis, including autoimmune encephalitis (AE), and **infectious and postinfectious encephalitis**

- « Situations diagnostiques complexes » avec « intrication cognitif – psychiatrie » (HAS, 2018)³; F-CMRR 2016⁴, et EANM 2022

¹https://www.cnp-mn.fr/wp-content/uploads/2022/05/EnqueteNationale2021_publicWeb.pdf

²<http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0294016.htm>

³https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_6_situations_diagnostiques_complexes.pdf

⁴<https://www.em-consulte.com/article/1096478/alertePM>



Signification

- « Les anomalies observées par la TEP au FDG sont considérées comme reflétant les conséquences des **mécanismes de dégénérescence neuronale** »¹
 - La classification internationale des biomarqueurs A/T/N ([Jack et al., Neurology 2016](#)) regroupe l'hypométabolisme TEP avec l'atrophie IRM en tant que **biomarqueur de neurodégénérescence (N)**, l'hypométabolisme étant considéré comme un biomarqueur **plus précoce que l'atrophie (≠IRMf)**
 - Recommandation EANM 2022: “The uptake of [18F]FDG also depends on the consumption of glucose by the **astrocytes** in interaction with **neuronal function**, on the transport mediated by the glucose transporter 1 (GLUT-1) across the blood-brain barrier, and possibly during **pathological inflammatory conditions on microglial activation states**”
- Hypométabolisme = atrophie « précoce »: perte/dommages aux neurones et ses connexions, biomarqueur non-spécifique, mais lésionnel
 - C'est l'unité d'adaptation métabolique (astrocyte/glutamate) qui est altérée, par activation microgiale neuro-inflammatoire et altération mitochondriale

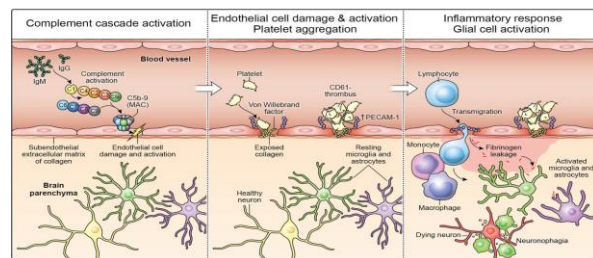


European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (2021) 48:2674–2675
<https://doi.org/10.1007/s00259-021-05342-y>

LETTER TO THE EDITOR

About the source and consequences of ¹⁸F-FDG brain PET hypometabolism in short and long COVID-19

Igor C. Fontana¹ · Débora Guerini Souza¹ · Luc Pellerin² · Diogo O. Souza^{1,3} · Eduardo R. Zimmer^{1,4,5}



SARS-CoV-2 drives NLRP3 inflammasome activation in human microglia through spike protein *Molecular Psychiatry*; <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01831-0>

Young COVID-19 Patients Show a Higher Degree of Microglial Activation When Compared to Controls June 2022 | Volume 13 | Article 908081

frontiers | Frontiers in Neurology

<https://doi.org/10.1093/brain/awac151> BRAIN 2022; 00: 1–14 | 1

BRAIN ORIGINAL ARTICLE

Neurovascular injury with complement activation and inflammation in COVID-19

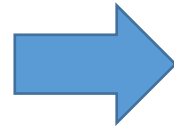
¹<http://agence-rd.anism.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0294016.htm>

Long COVID is associated with extensive in-vivo neuroinflammation on [18F]DPA-714 PET Preprint

Projet ANRS à venir

Des imageries « fonctionnelles »

Paradigme, Tâche, Activation
Comportement, Symptôme



Contraste faible: recherche
(études de groupes)

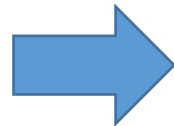
IRMf (dyn.)

Conséquences « fonctionnelles »

Correspondances
anatomocliniques

Pas forcément rattachées à
un processus pathologique:
études sujets sains

Processus pathologique



Contraste fort: clinique
(biomarqueur individuel)

Imag. Mol.
PET, SPECT
(stat.)

Conséquences « fonctionnelles »

Corrélations
anatomocliniques

Pas forcément rattachées à un symptôme:
infraclinique, anosognosie, compensation
fonctionnelle, composante extra-cérébrale,
facteurs aggravants (psy, fatigue) ...

Corrélations TEP anatomocliniques

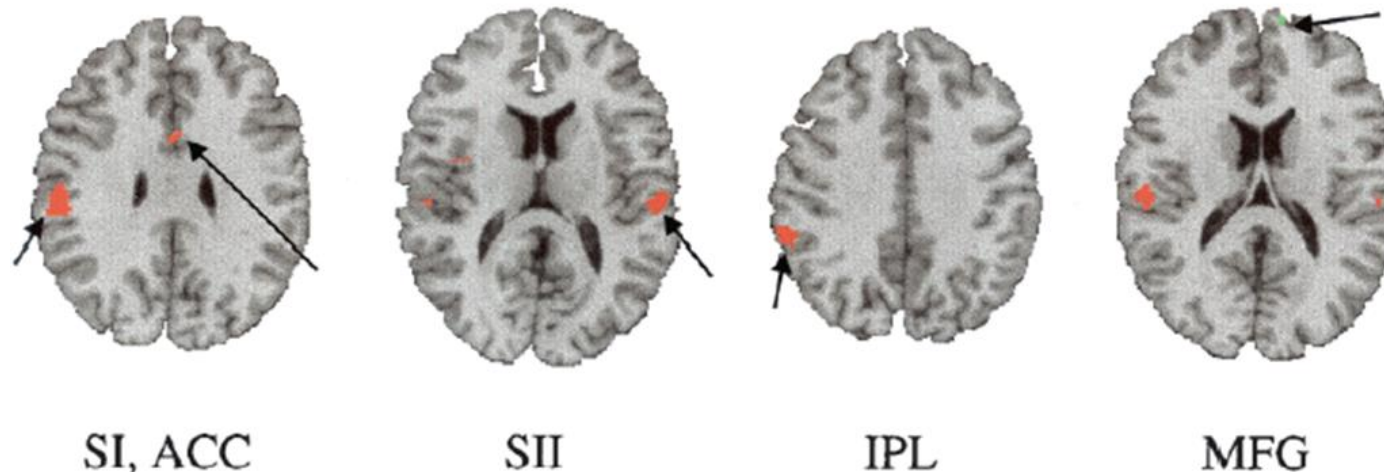
- Guedj et al., EJNMMI 2021, la sévérité de l'hypométabolisme est :
 - Corrélée au **nombre total de symptômes** ($r=-0.581$, $p < 0.001$)
 - Associée aux **douleurs** ($p=0.01$), aux **troubles du sommeil** ($p=0.006$), aux **plaintes cognitives** ($p=0.004$), à l'**anosmie** ($p=0.007$)
- Verger et al. EJNMMI 2022, la sévérité de l'hypométabolisme est:
 - Corrélée à la **dyspnée** ($r=0.56$, $p<0.05$), à la **MOCA** ($r=0.59$, $p<0.05$)
 - Associée à l'**asthénie** ($p<0.04$), aux **troubles du langage** ($p=0.02$)
- Martini et al., EJNMMI 2022, la sévérité de l'hypométabolisme est corrélée aux **performances cognitives exécutives/attentionnelles** ($r=0.656$, $p=0.028$)
- Poster de CE Dangremont (Sce Pr. Ceccaldi), le métabolisme est corrélé à la performance de l'**empan envers** ($r=0.66$; $p<0.005$)

Fibromyalgie, IRMf et TEP FDG

Functional Magnetic Resonance Imaging Evidence of Augmented Pain Processing in Fibromyalgia

Richard H. Gracely,¹ Frank Petzke,² Julie M. Wolf,³ and Daniel J. Clauw²

ARTHRITIS & RHEUMATISM
Vol. 46, No. 5, May 2002, pp 1333–1343



Des activations cérébrales différentes pour un même stimulus douloureux (*avec des douleurs provoquées plus intenses chez les patientes*)

Des activations cérébrales équivalentes à douleurs provoquées équivalentes (*obtenues par des stimuli plus intenses chez les contrôles*)

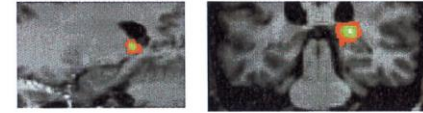
Positron Emission Tomography in Patients With Fibromyalgia Syndrome and Healthy Controls

MUHAMMAD B. YUNUS,¹ CARTER S. YOUNG,² S. ATEZAZ SAEED,¹ JAMES M. MOUNTZ,³ AND JEAN C. ALDAG¹

Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)
Vol. 51, No. 4, August 15, 2004, pp 513–518

Conclusion. FDG-PET scan findings in FMS were not significantly different from healthy controls.

Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers



Eleanor A. Maguire^{*†}, David G. Gadian[‡], Ingrid S. Johnsrude[†], Catriona D. Good[†], John Ashburner[†], Richard S. J. Frackowiak[†], and Christopher D. Frith[†]

Individu (biomarqueur)

Vs

Groupes

nature

<https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5>

Accelerated Article Preview

SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank

Received: 19 August 2021

Accepted: 21 February 2022

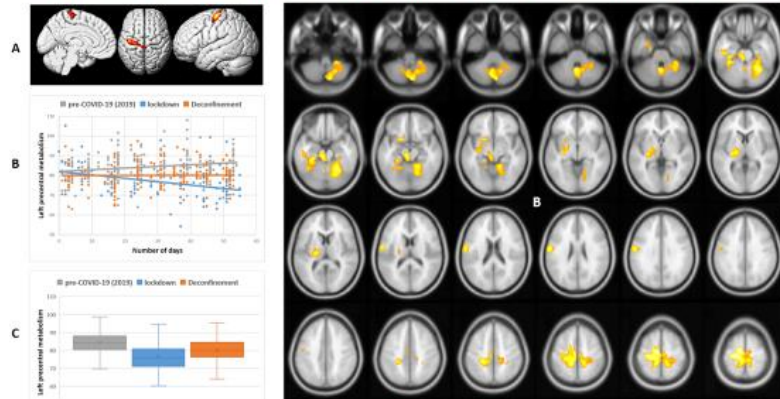
Accelerated Article Preview
Published online: 07 March 2022

Gwenaëlle Douaud, Soojin Lee, Fidel Alfaro-Almagro, Christoph Arthofer, Chaoyue Wang, Paul McCarthy, Frederik Lange, Jesper L. R. Andersson, Ludovica Griffanti, Eugene Duff, Saad Jbabdi, Bernd Taschler, Peter Keating, Anderson M. Winkler, Rory Collins, Paul M. Matthews, Naomi Allen, Karla L. Miller, Thomas E. Nichols & Stephen M. Smith

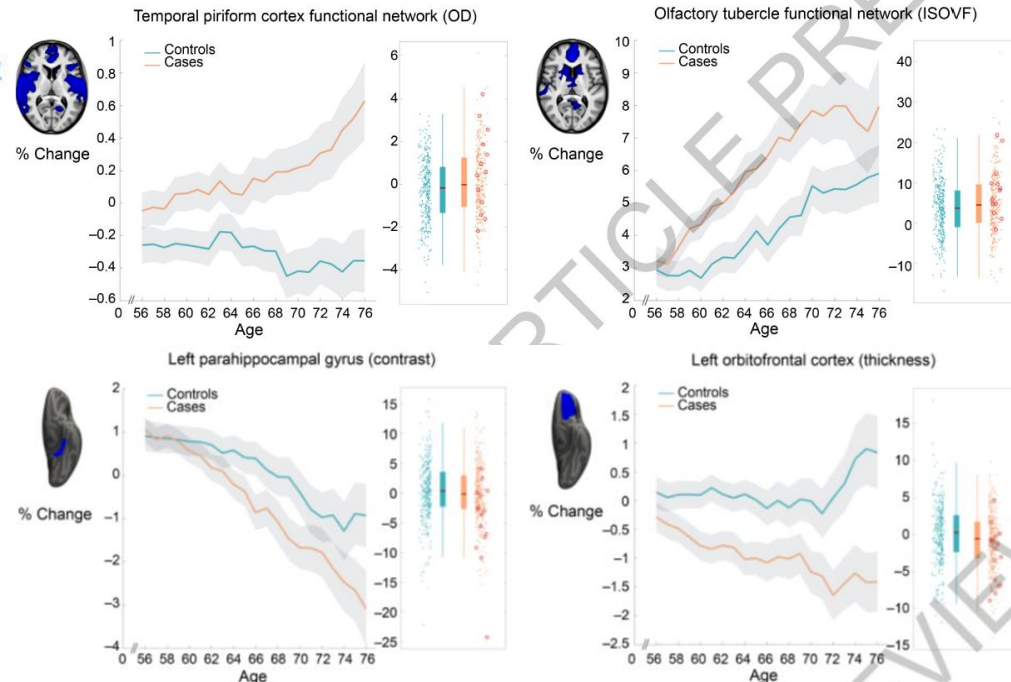
Guedj et al., Human Brain Mapping, 2021

The impact of the lockdown on brain metabolism

- 95 patients with FDG brain PET between March 17 and May 11, 2020 (55 days)
- 212 patients with FDG brain PET between March 17 and May 11, 2019 (55 days)
- 188 patients with FDG brain PET during the first 55 days of deconfinement (after May 11, 2020)



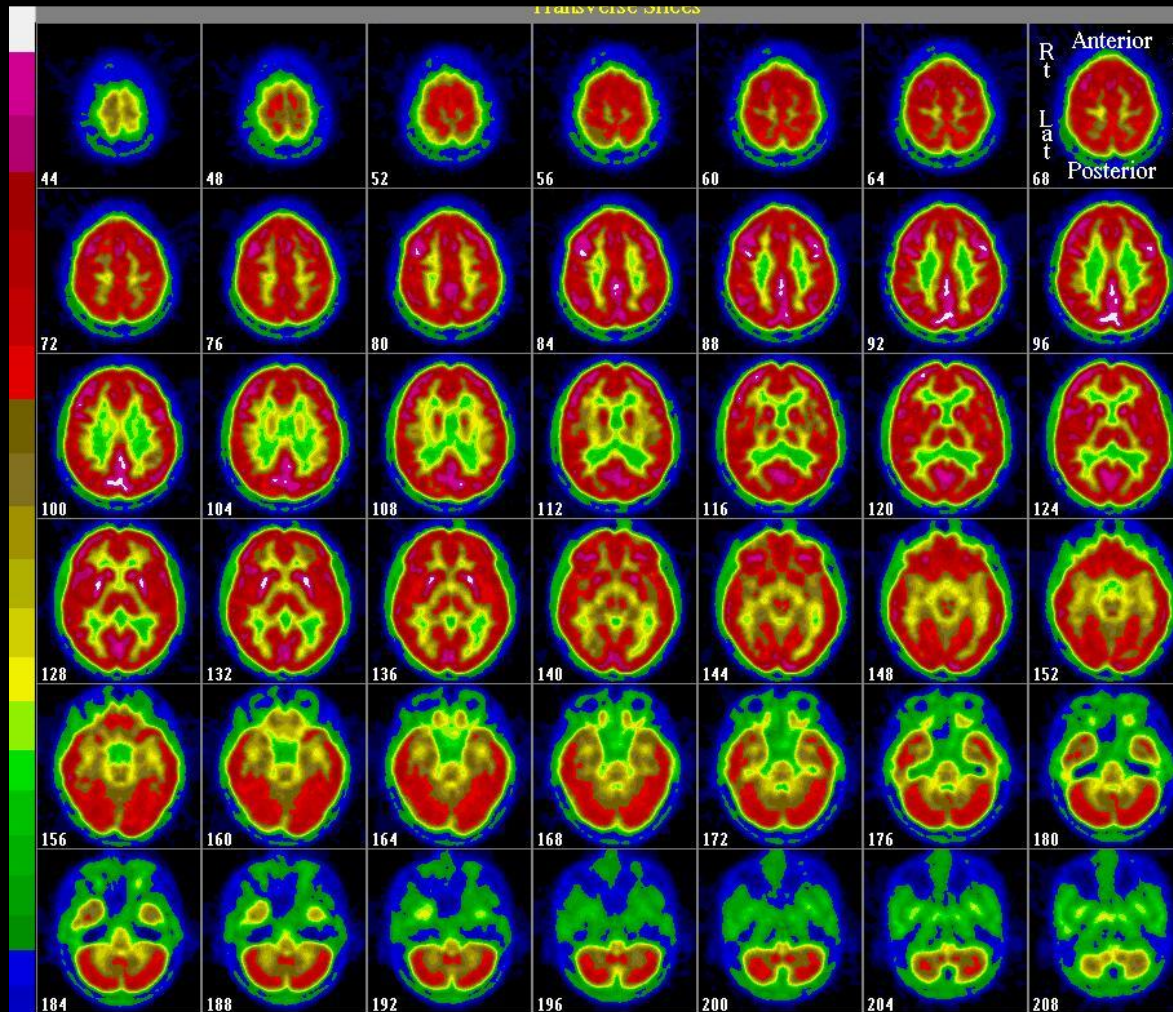
Broader effect in younger patients
<9% overlap with PET profile of long COVID



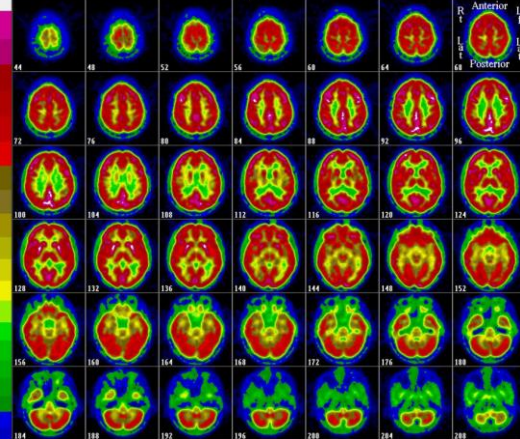
Conclusions

- Des indications préexistantes, pour le diagnostic différentiel, et pour le diagnostic d'imputabilité cérébrale devant des troubles neurologiques, notamment pour les intrications psychiatriques
 - Résultats individuels (biomarqueur) vs analyse statistique de groupes
 - Les imageries fonctionnelles ne sont pas équivalentes entre elles
 - Corrélations vs correspondances anatomocliniques
-
- L'hypométabolisme cérébral est le biomarqueur non-spécifique du retentissement fonctionnel d'une lésion sous-jacente (« atrophie précoce »)
 - Ou celui plus spécifique de l'atteinte de l'unité métabolique (astrocyte/glutamate; altération mitochondriale) par activation microgliale neuro-inflammatoire (TSPO)
-
- L'atteinte « fonctionnelle » en imagerie TEP-FDG n'explique pas un trouble « fonctionnel »/psychiatrique (et ne peut servir de justification à ce diagnostic), mais elle ne peut l'exclure en association d'une composante lésionnelle

Sujet sain

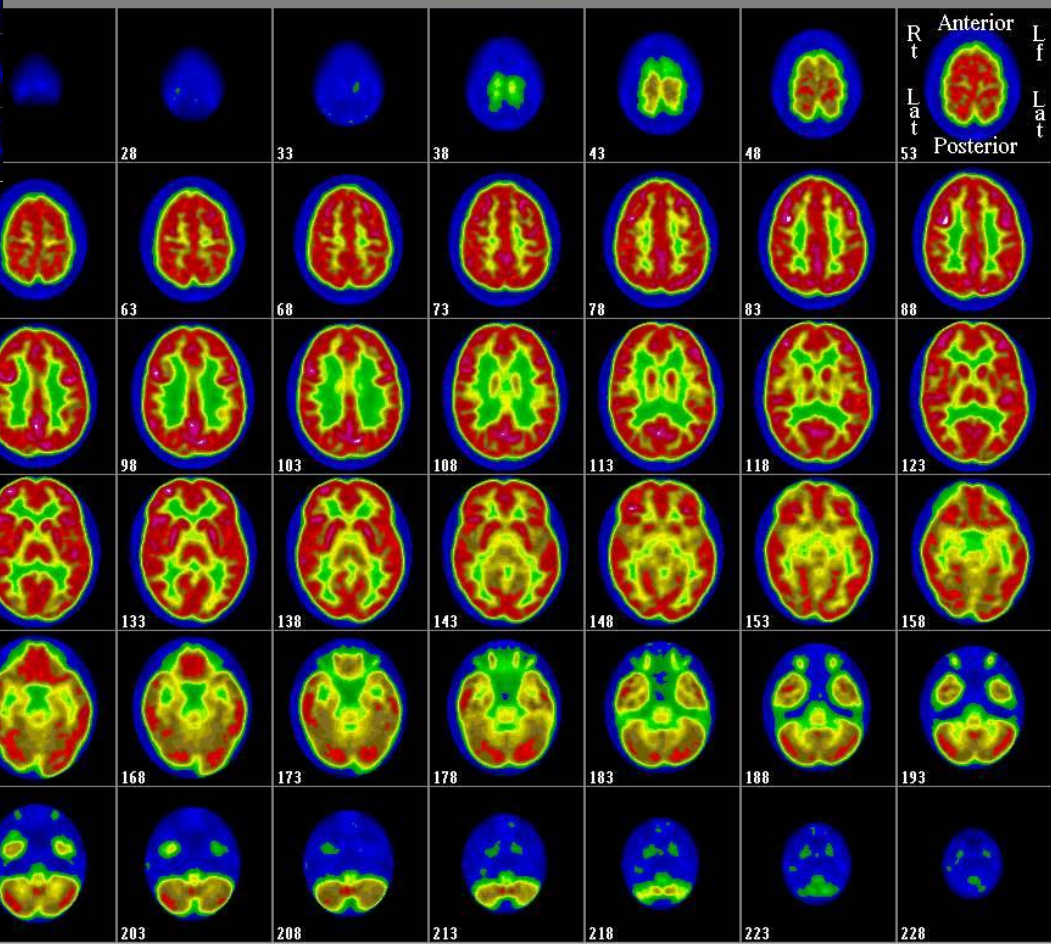


Transverse Slices



Fibromyalgie

Transverse Slices

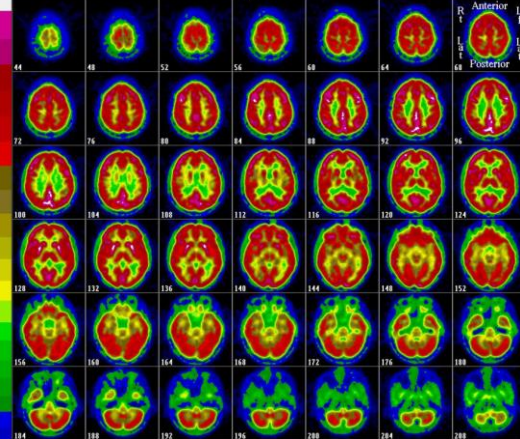


Rt Anterior Lt
 Lat Lat
 Posterior

Sujet sain

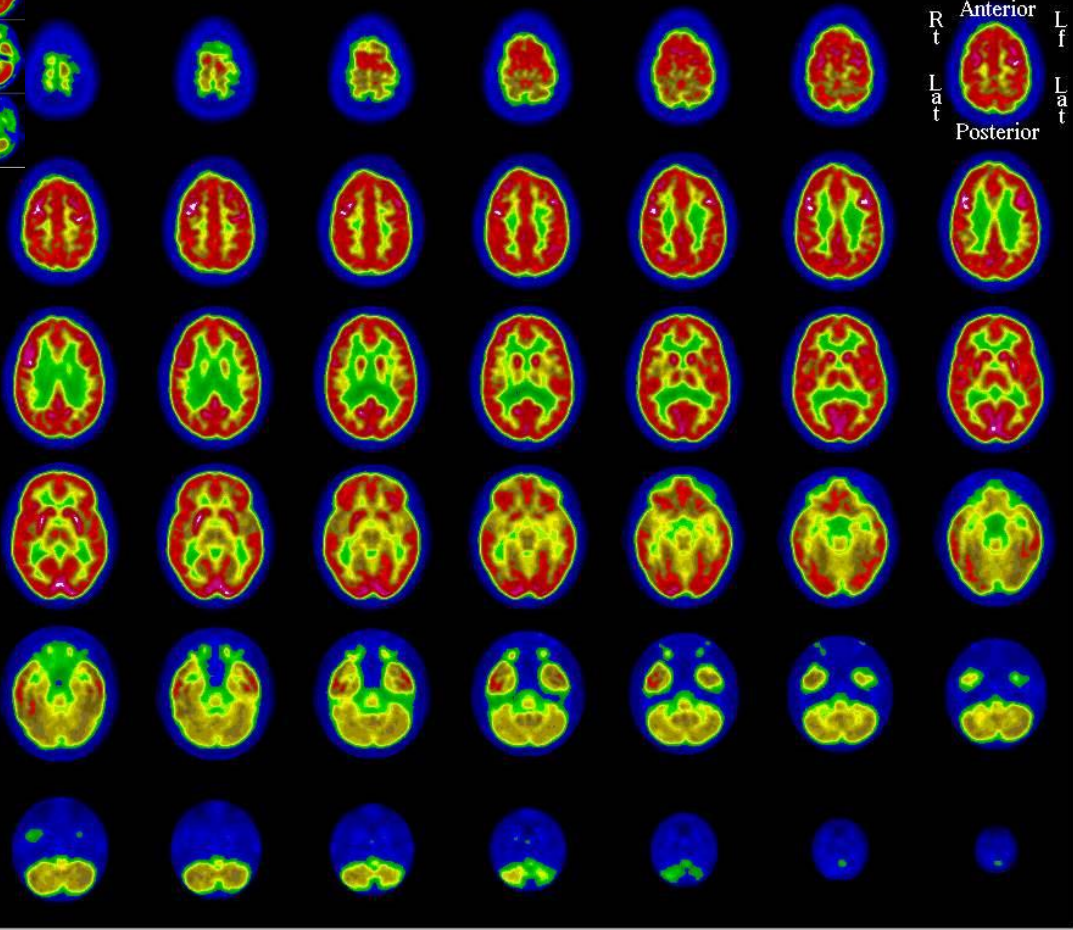
Tran. Sag. Fron. + 5 -

Transverse Slices



Trouble somatique fonctionnel

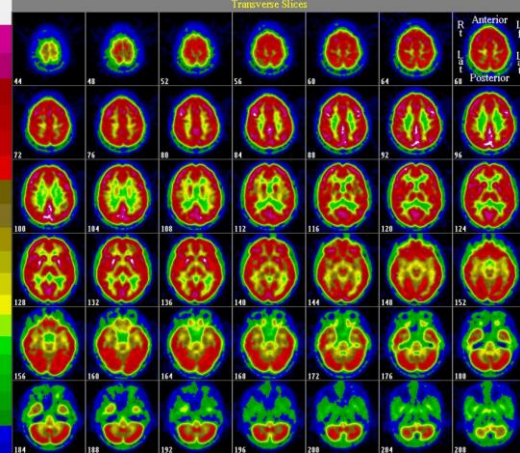
Transverse Slices



Anterior
Rt Lt
Lat Lat
Posterior

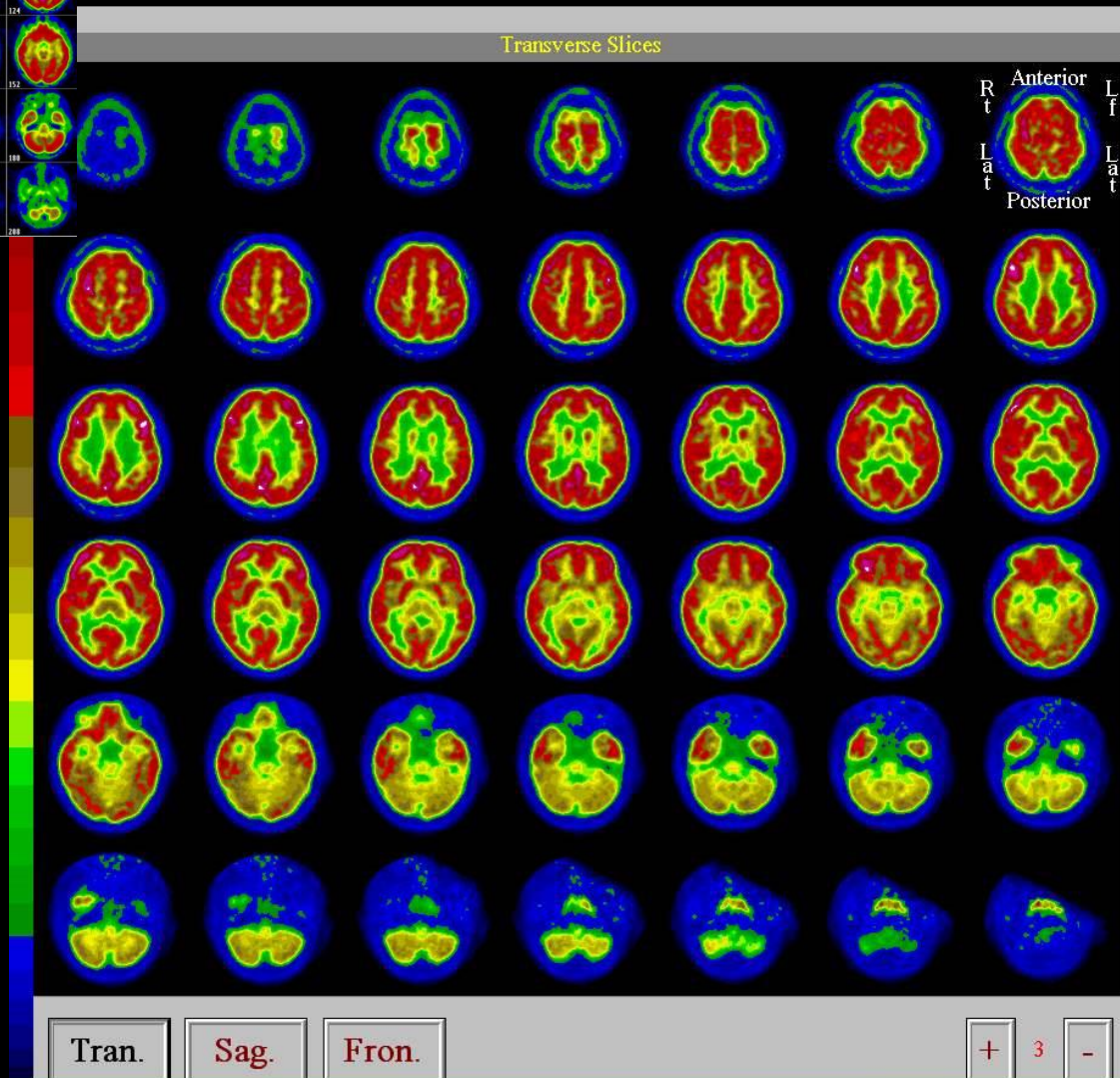
Sujet sain

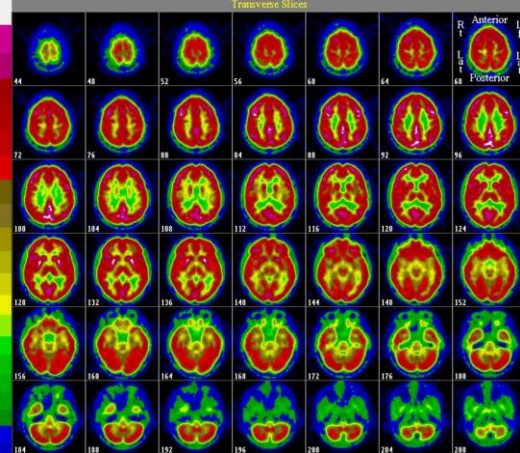
Tran. Sag. Fron. + 3 -



Trouble somatique fonctionnel pédiatrique

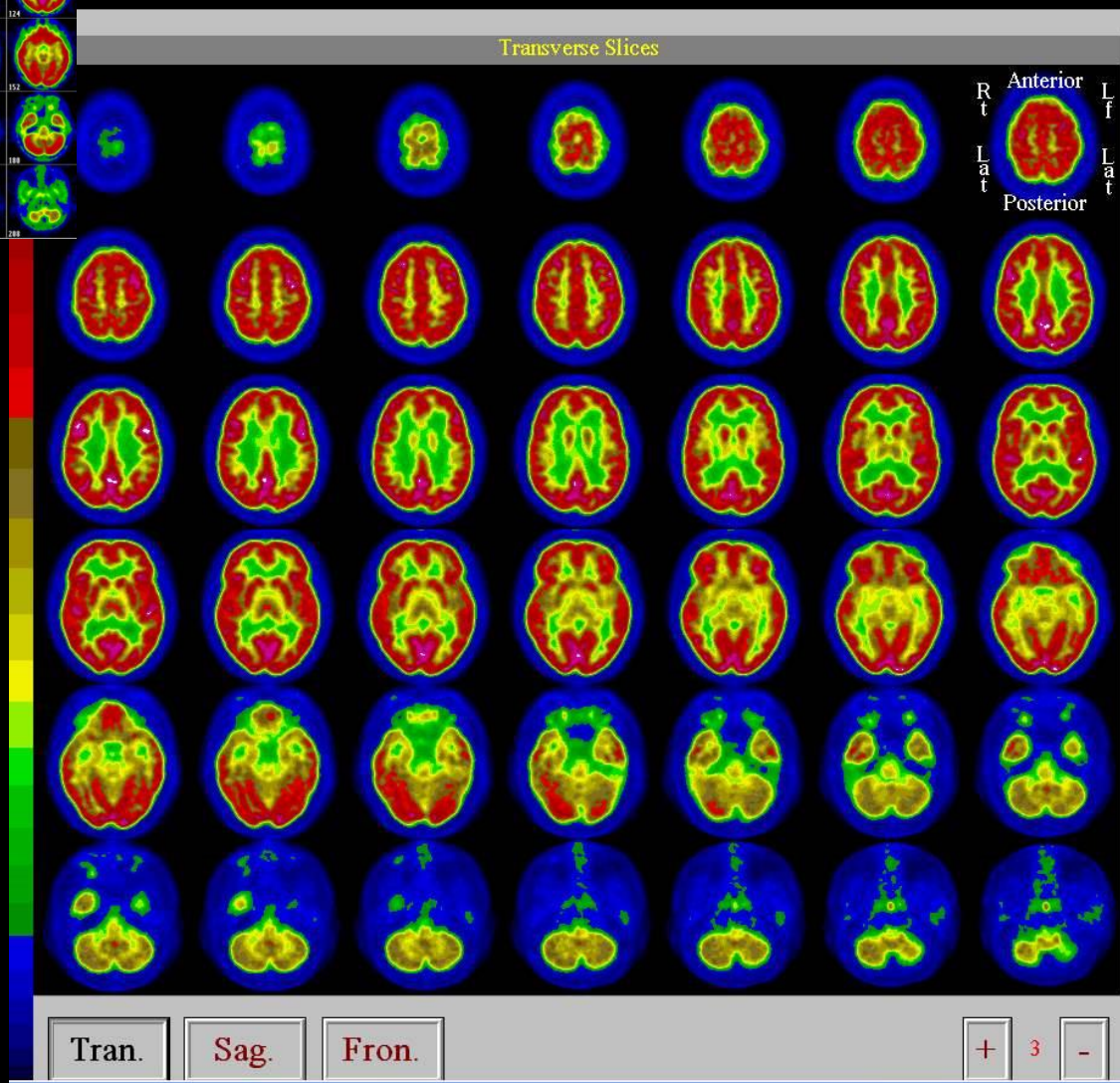
Sujet sain

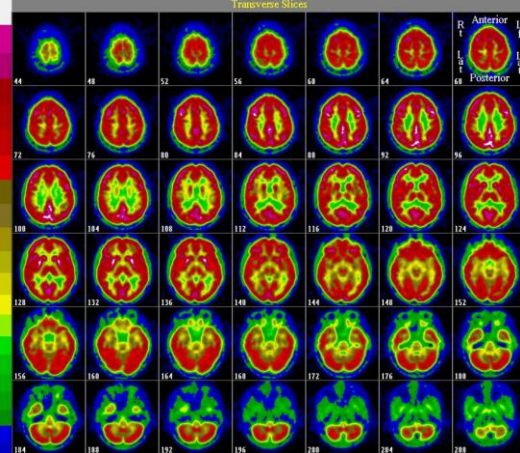




Lyme (TEP normal)

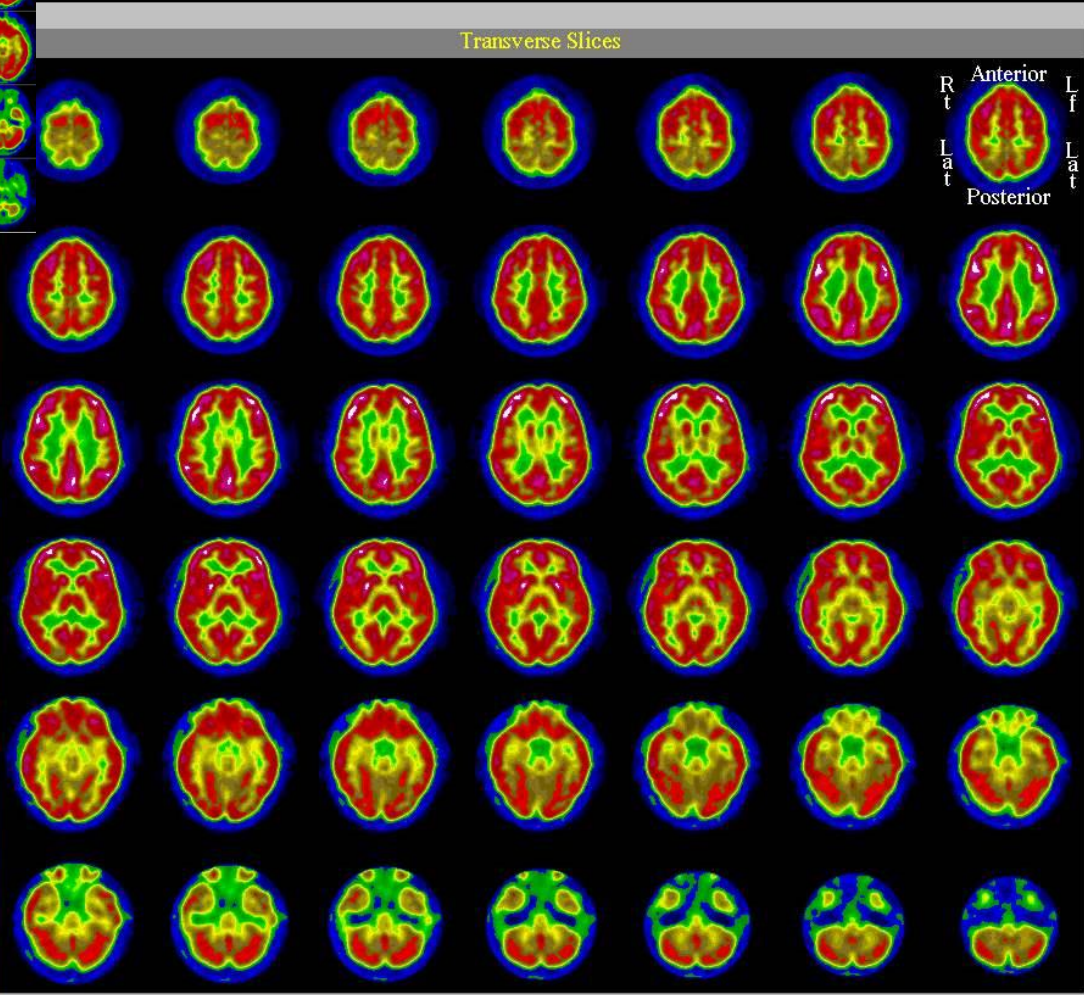
Sujet sain



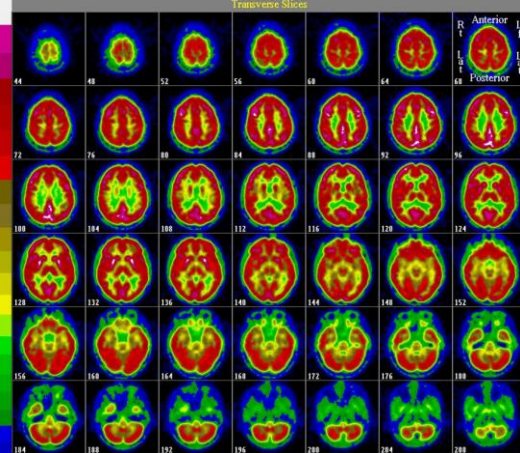


Sujet sain

Crise non épileptique psychogène (CNEP)

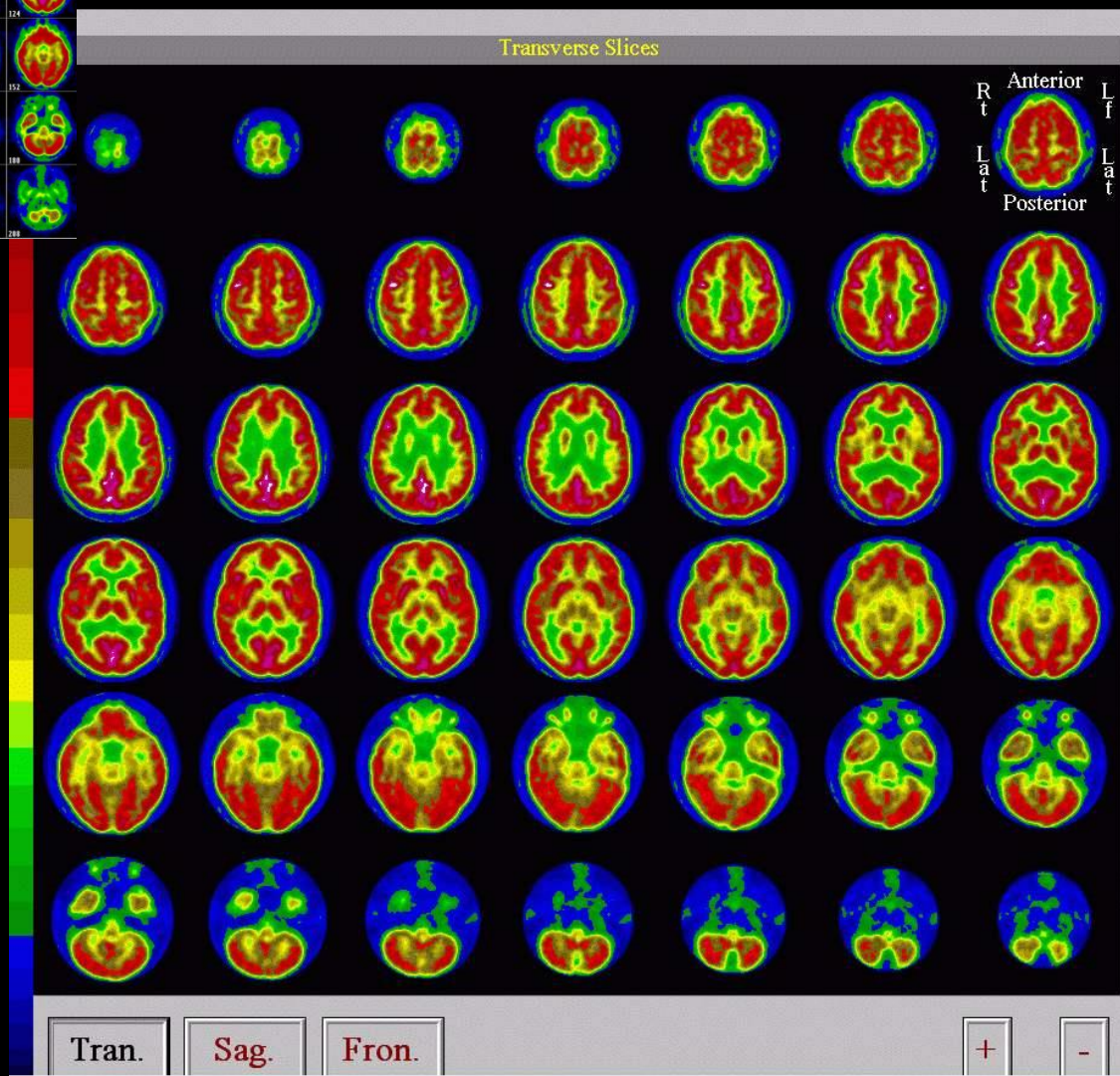


Tran. Sag. Fron. + 3 -

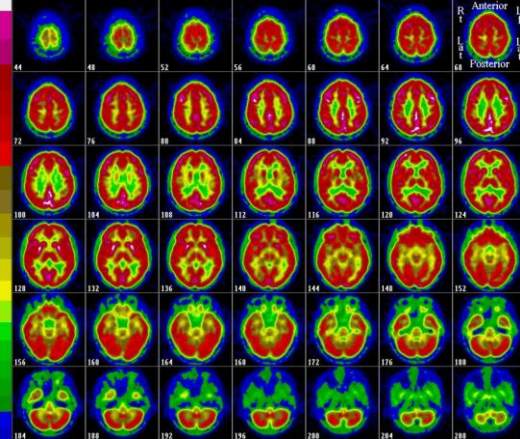


Stress post traumatique (PTSD)

Sujet sain



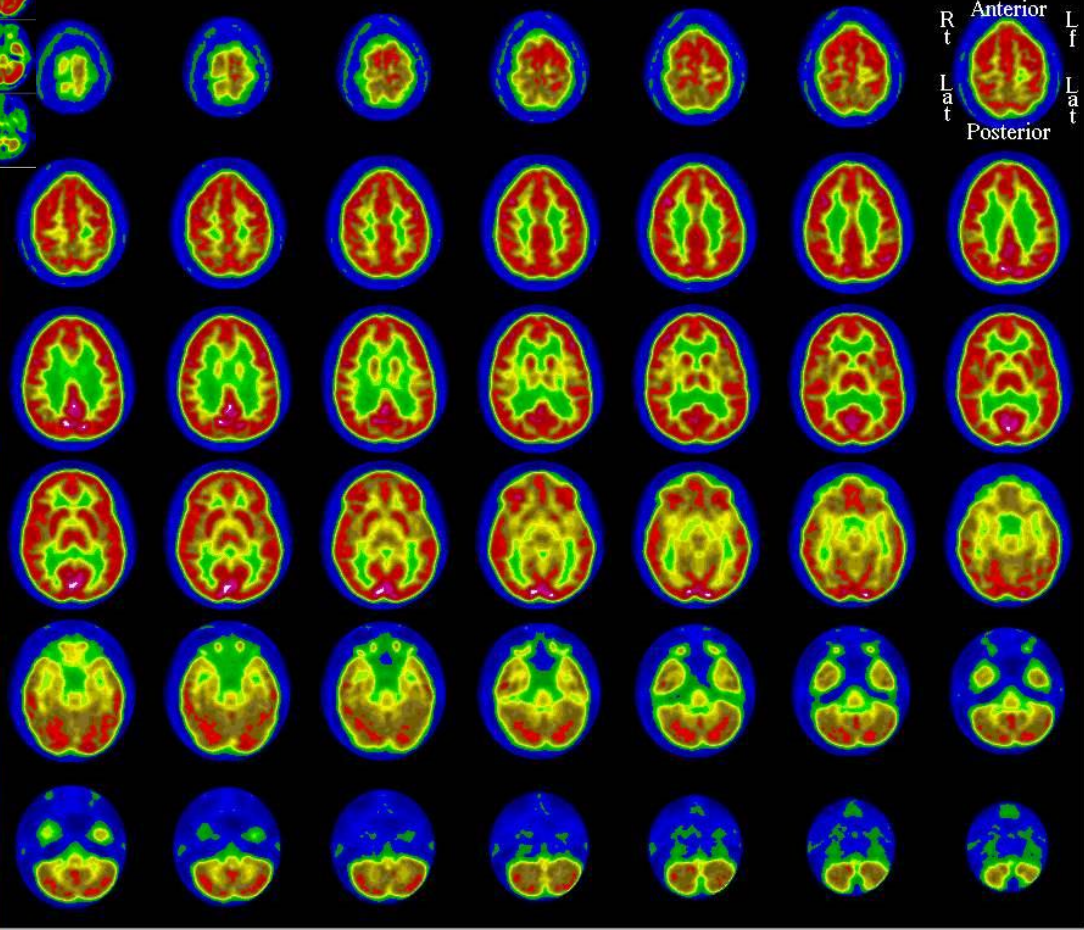
Transverse Slices



Sujet sain

Acrophobie

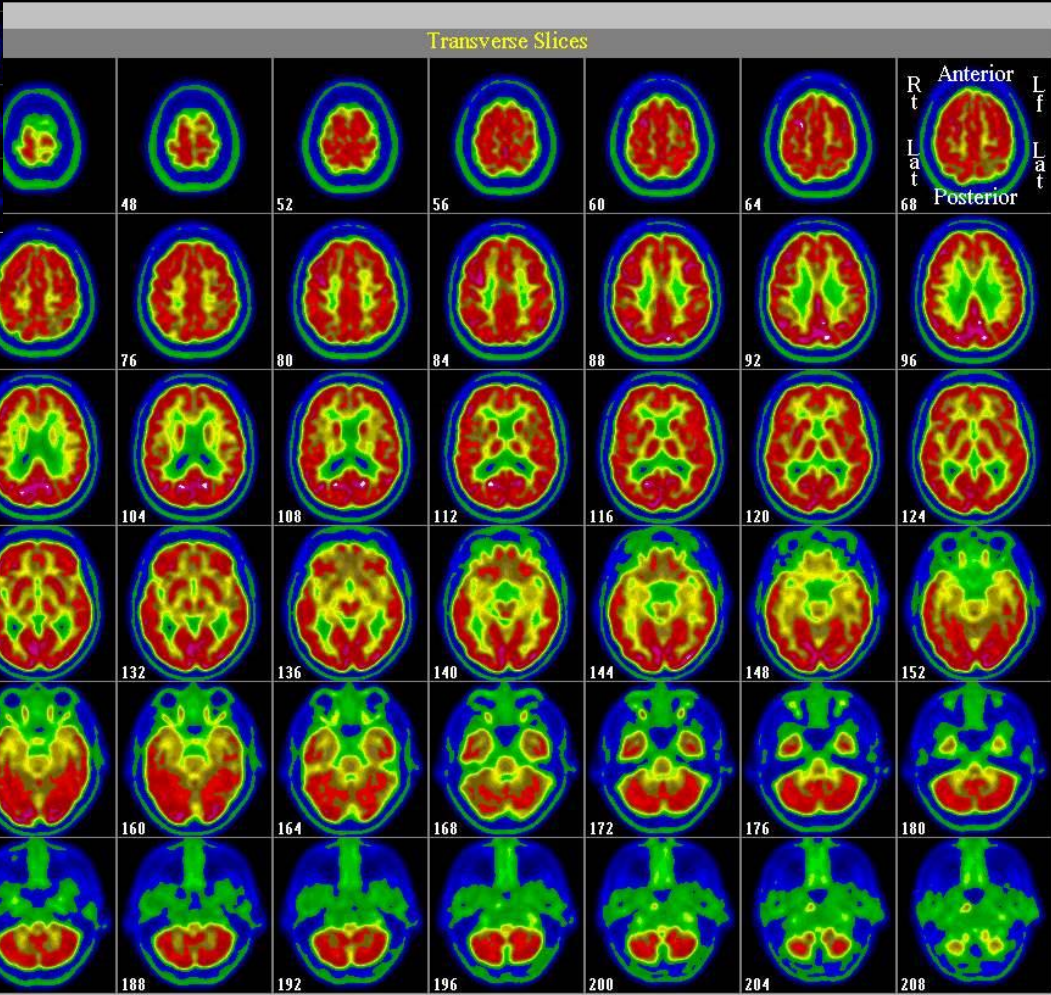
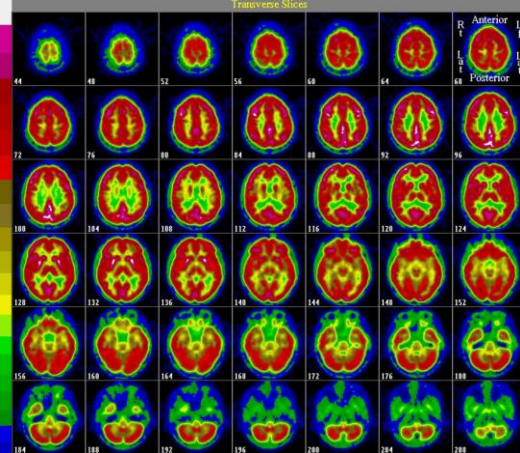
Transverse Slices



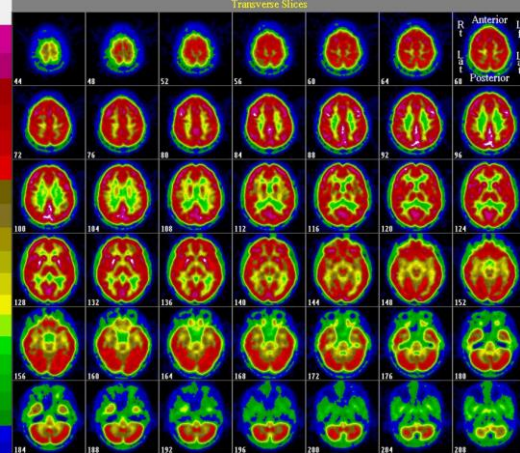
Tran. Sag. Fron. + 3 -

Dépression avec troubles cognitifs

Sujet sain

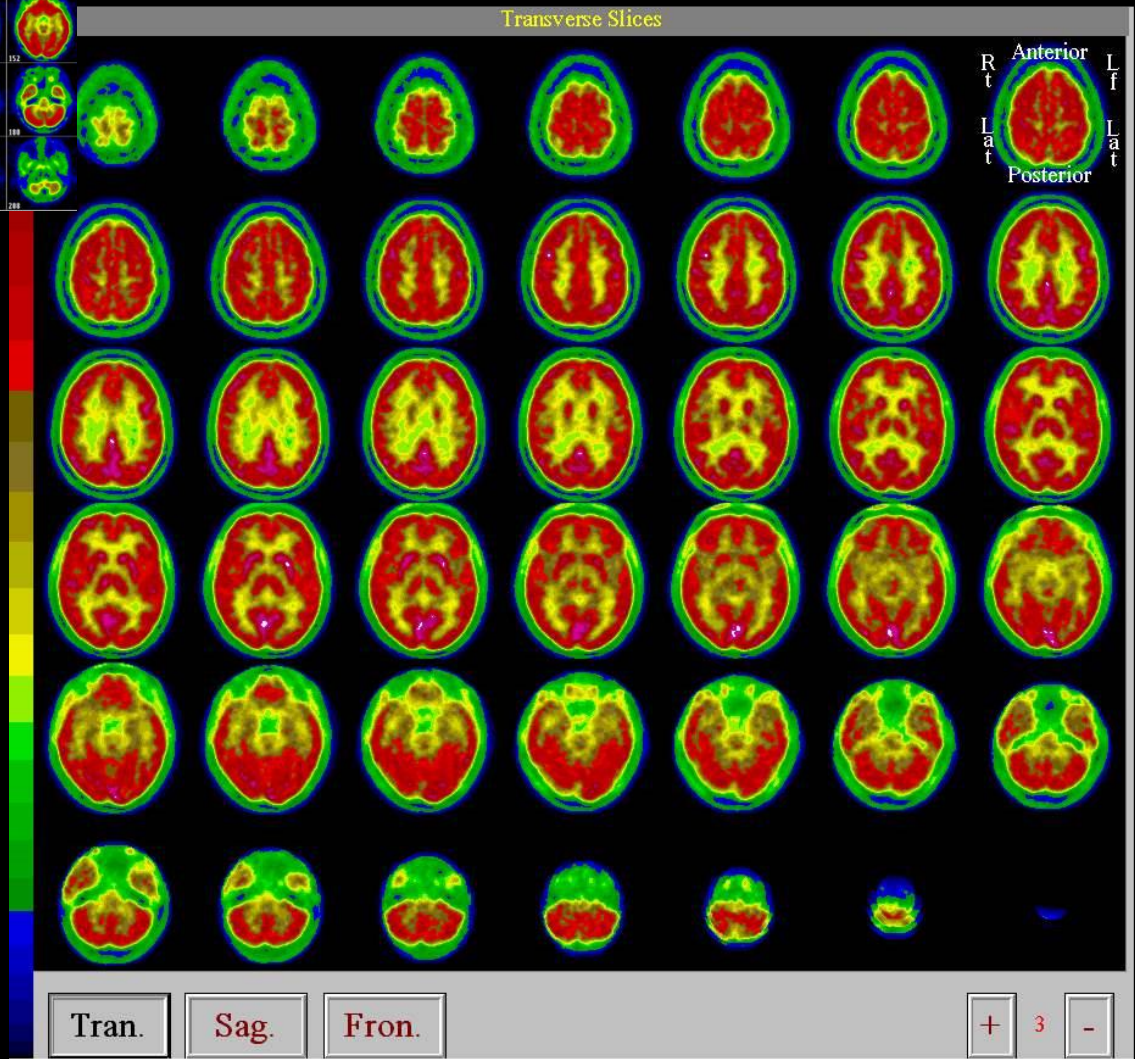


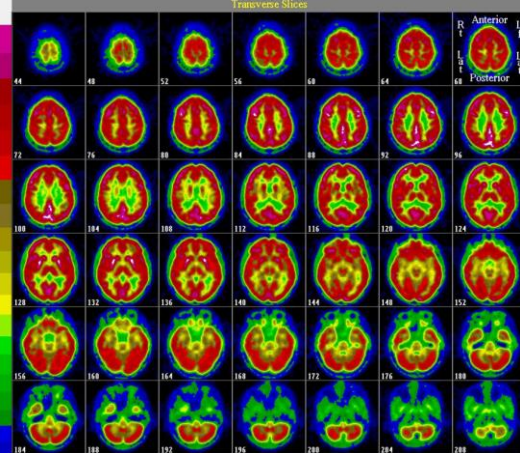
Tran. Sag. Fron. + 4 -



Dépression pharmaco-résistante sévère, avant neurochirurgie

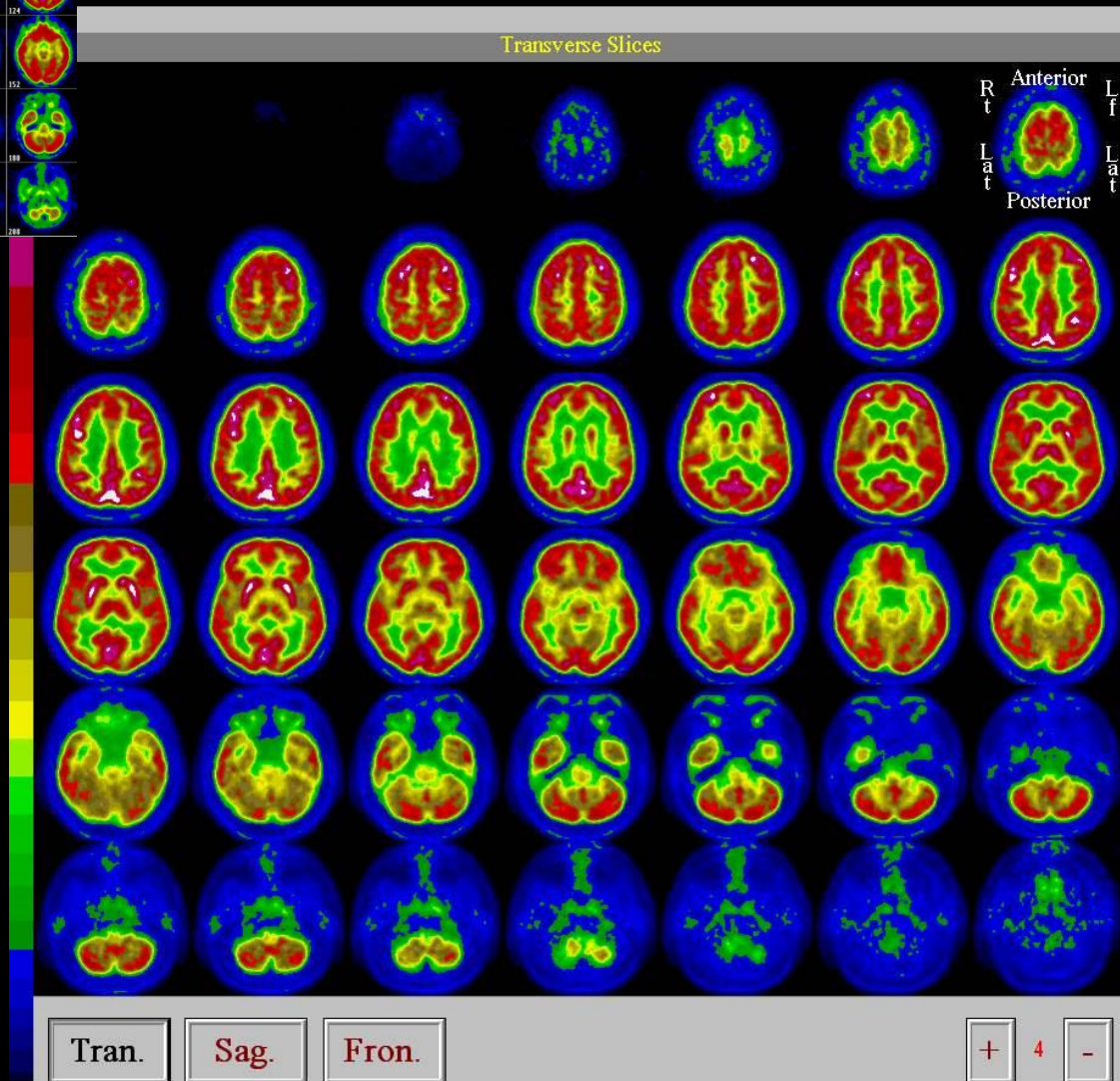
Sujet sain

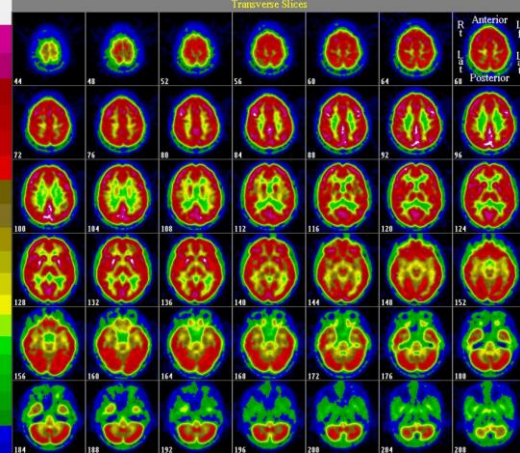




Troubles obsessionnels compulsifs pharmaco-résistants sévères, avant neurochirurgie

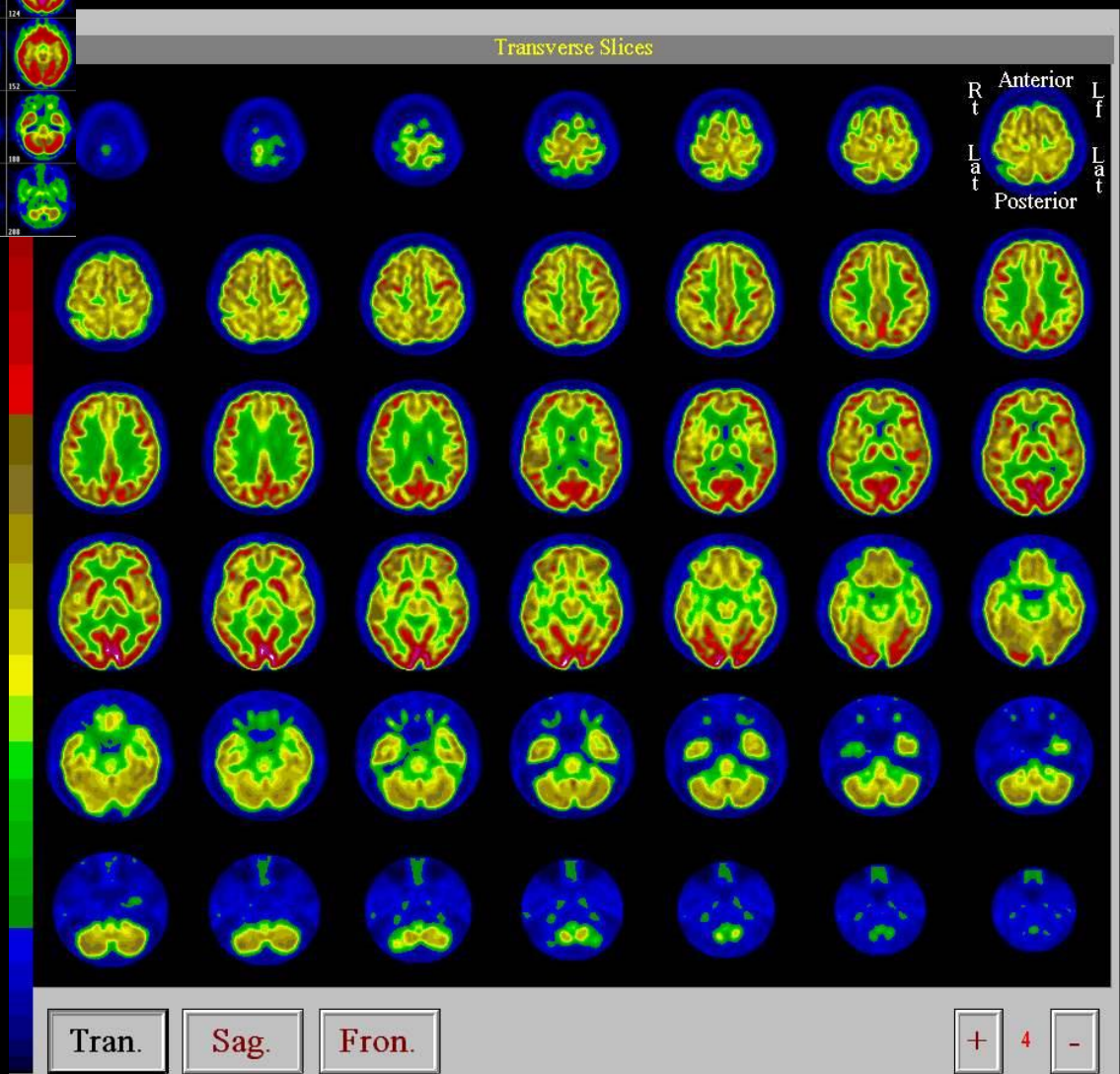
Sujet sain



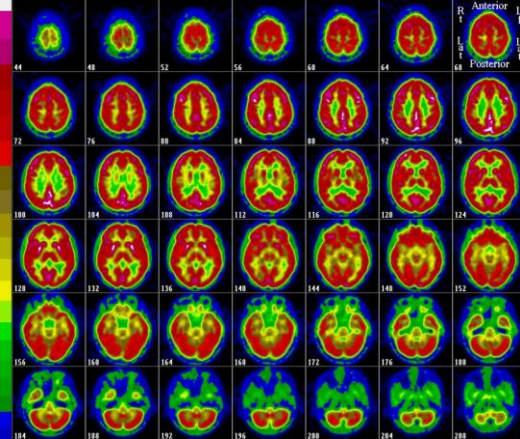


Sujet sain

Alzheimer

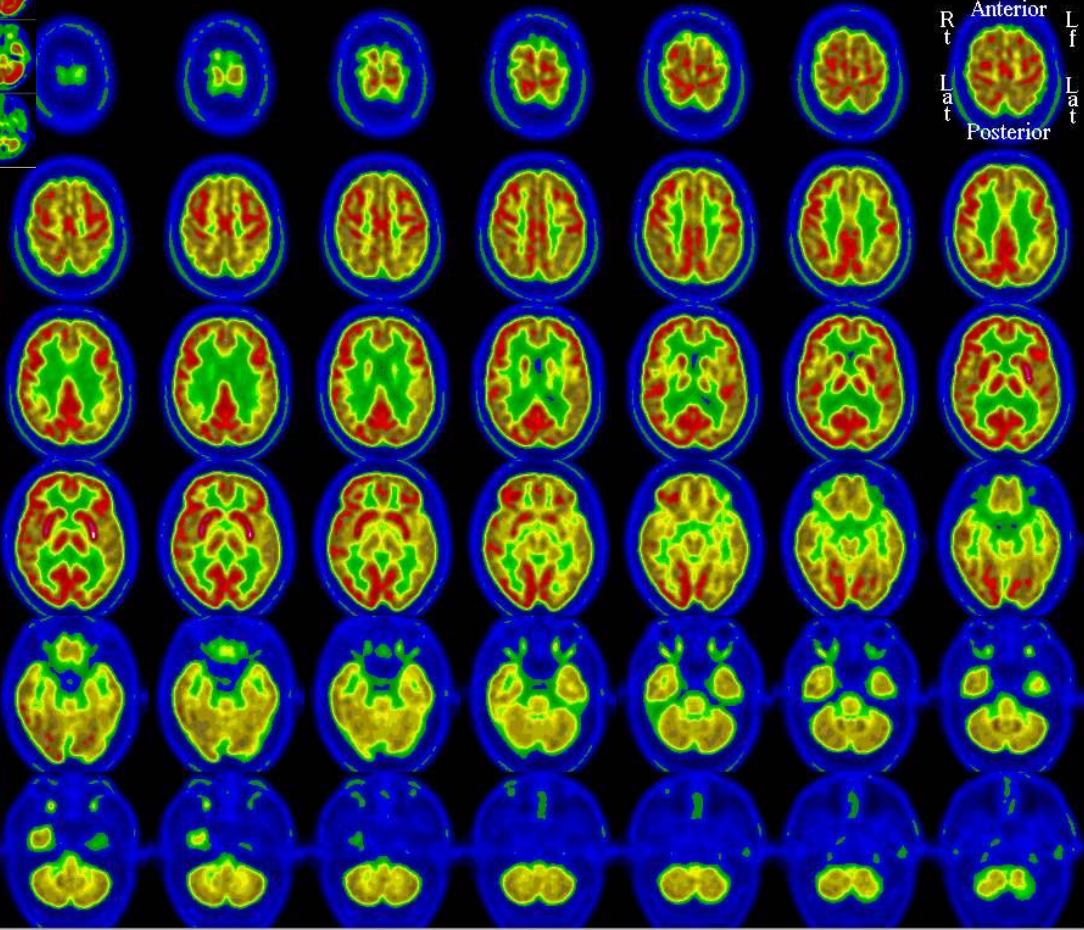


Transverse Slices



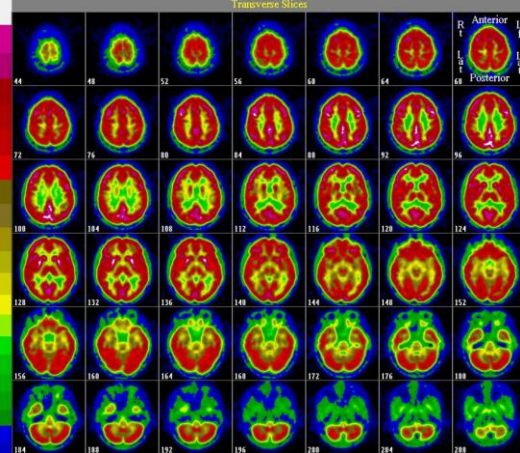
Démence à Corps de Lewy

Transverse Slices



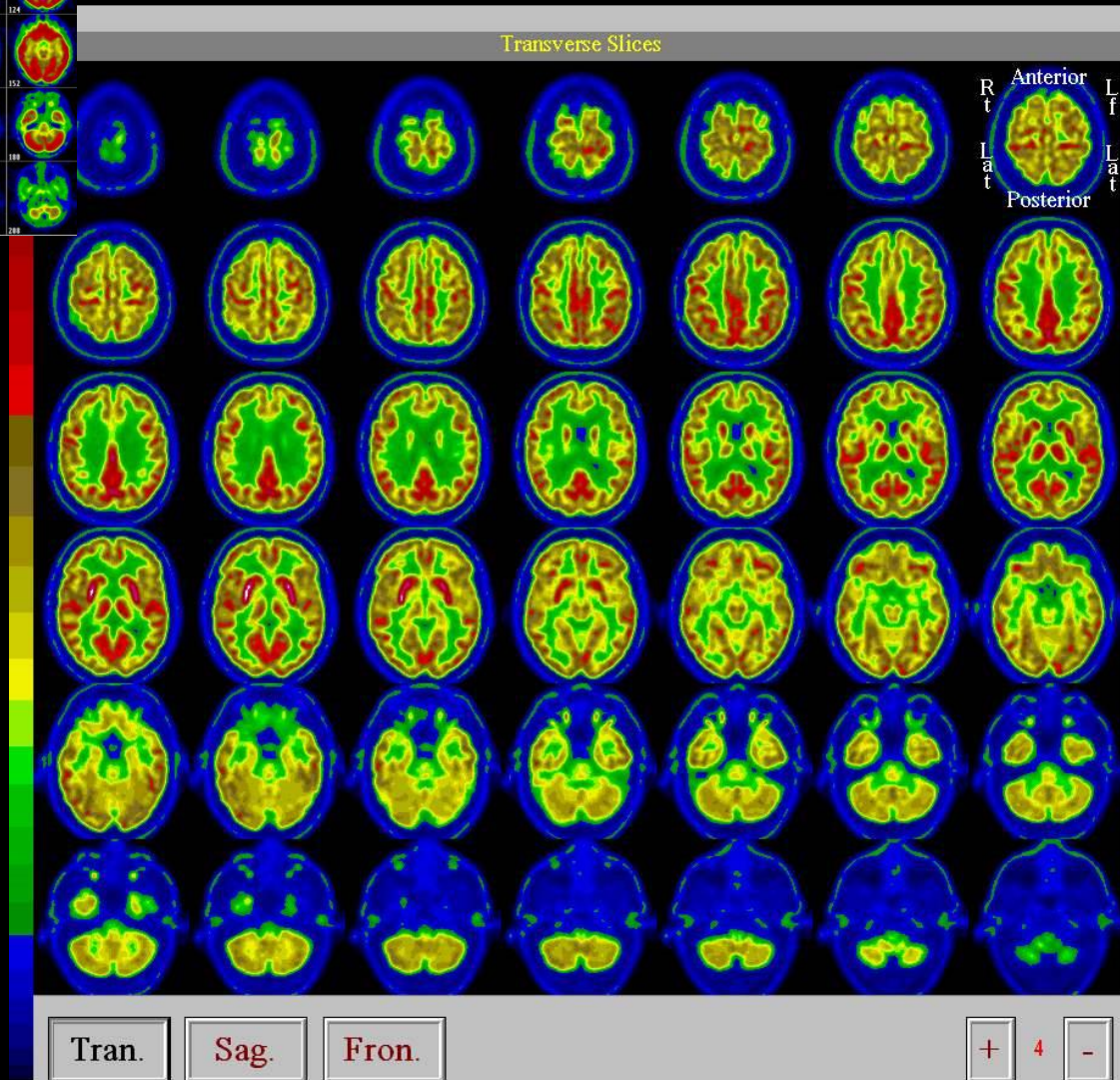
Sujet sain

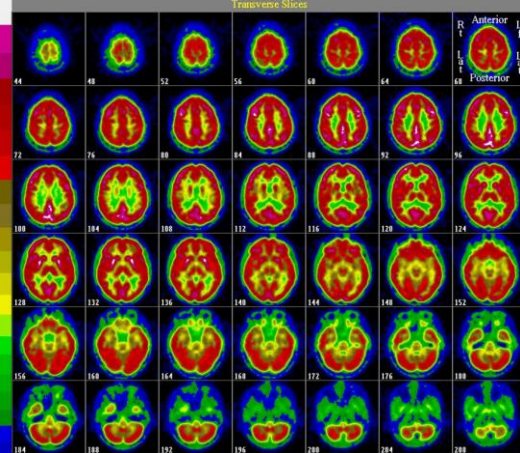
Tran. Sag. Fron. + 4 -



Encéphalite (TEP tardif)

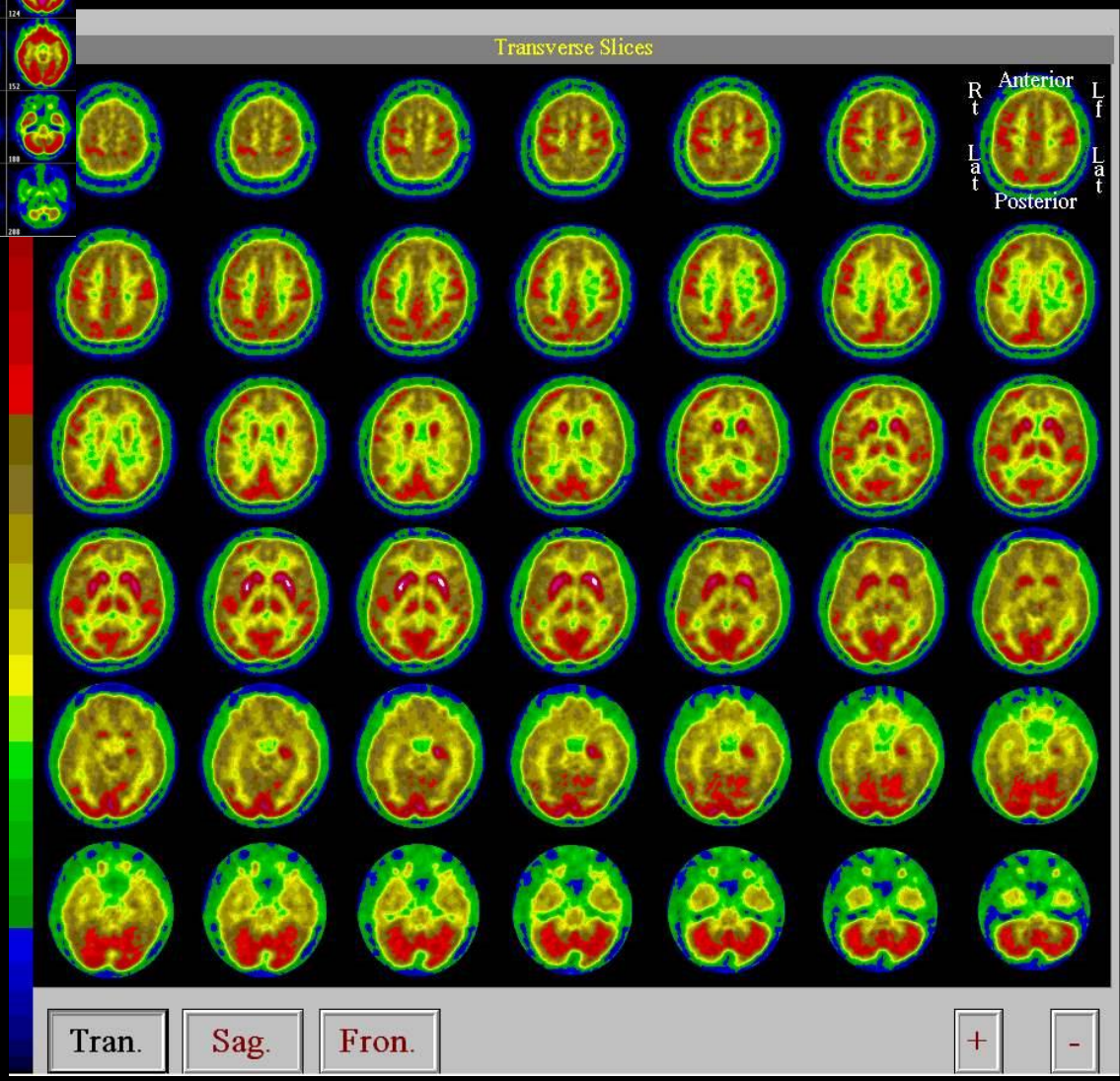
Sujet sain

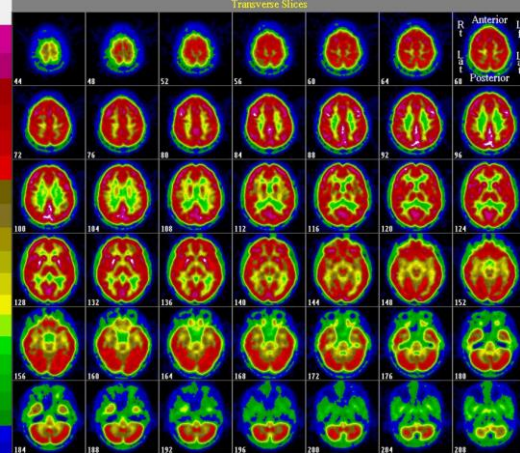




Sujet sain

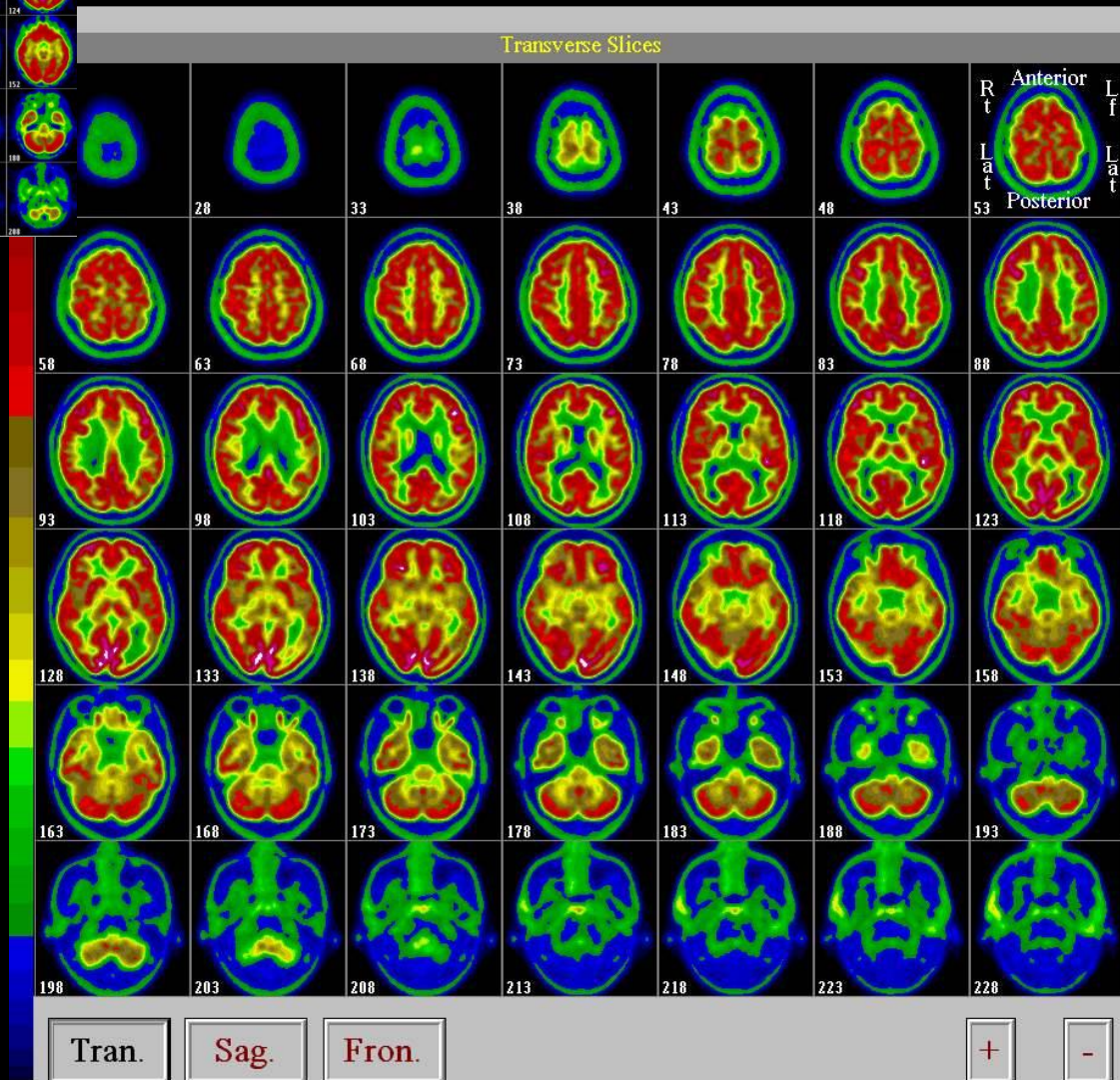
Encéphalite (TEP initial)

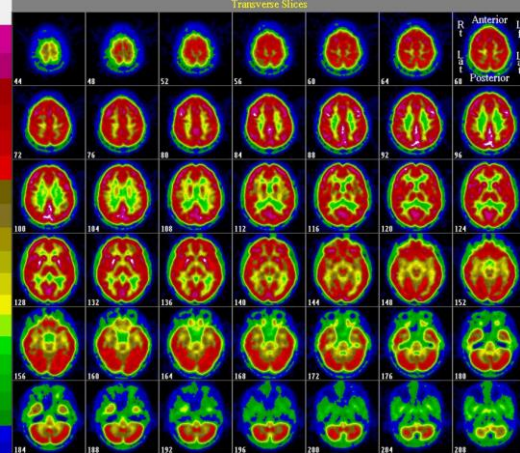




Epilepsie focale

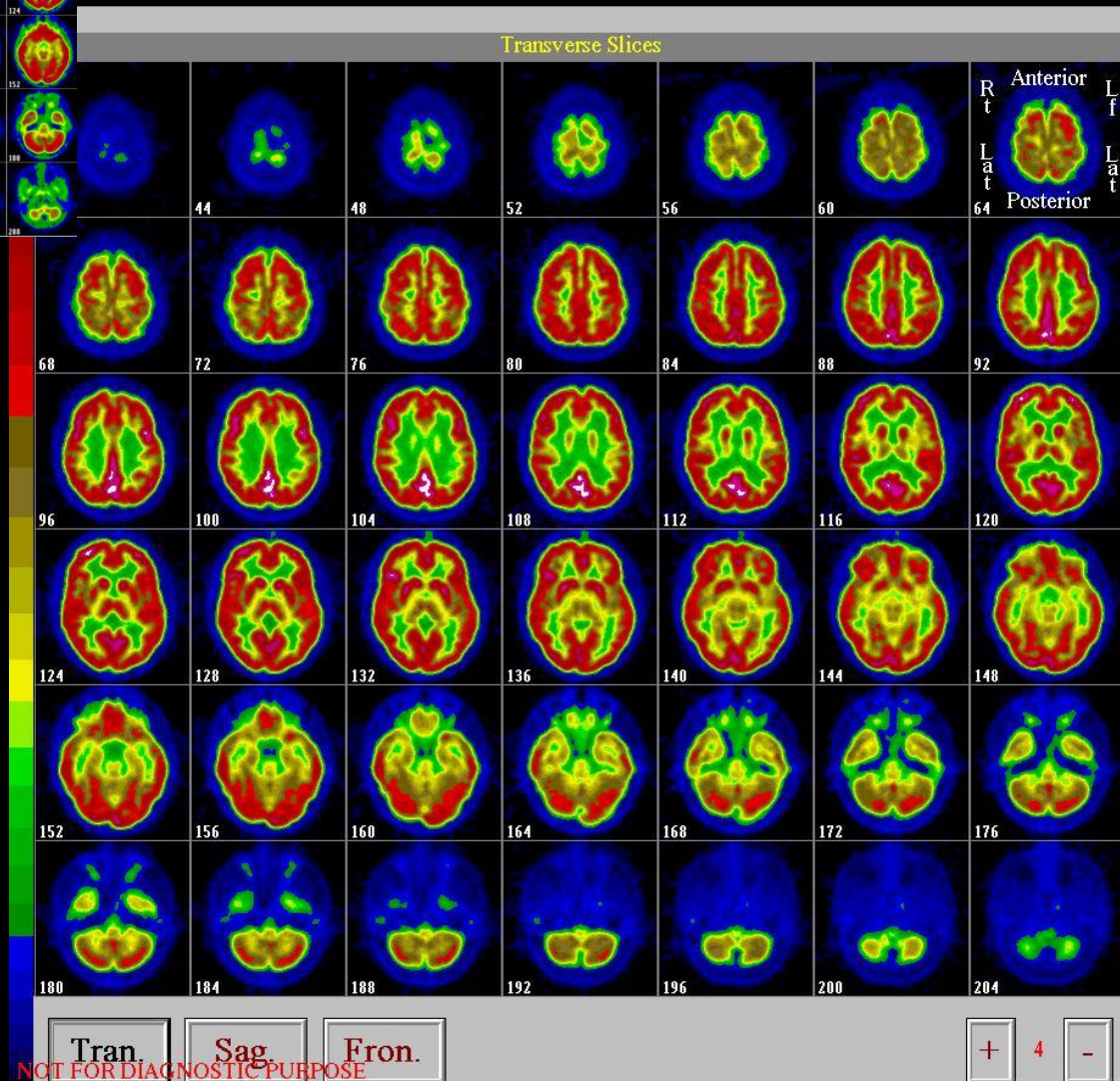
Sujet sain

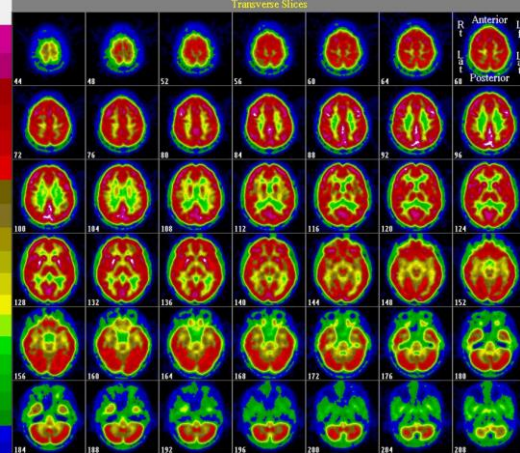




Epilepsie focale + stress post-traumatique (PTSD)

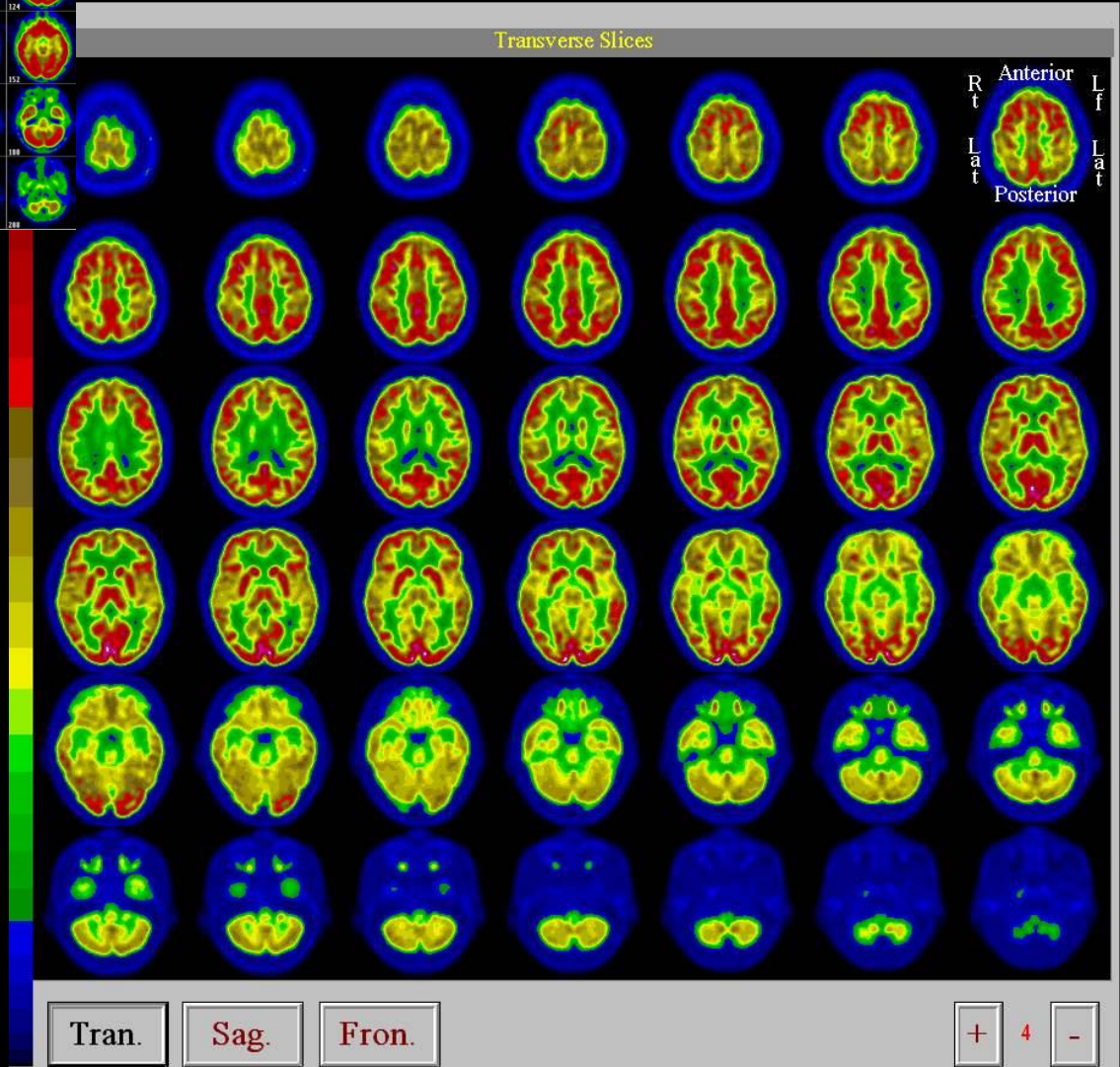
Sujet sain

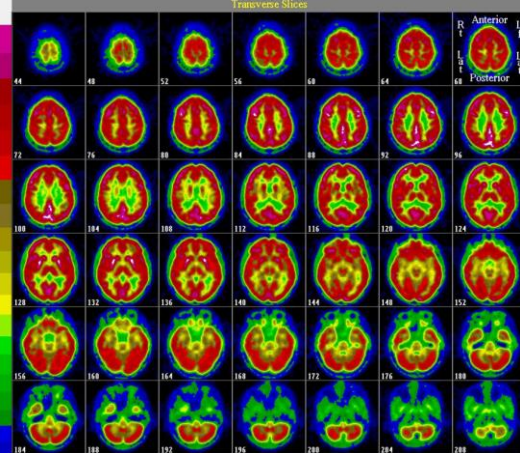




Sujet sain

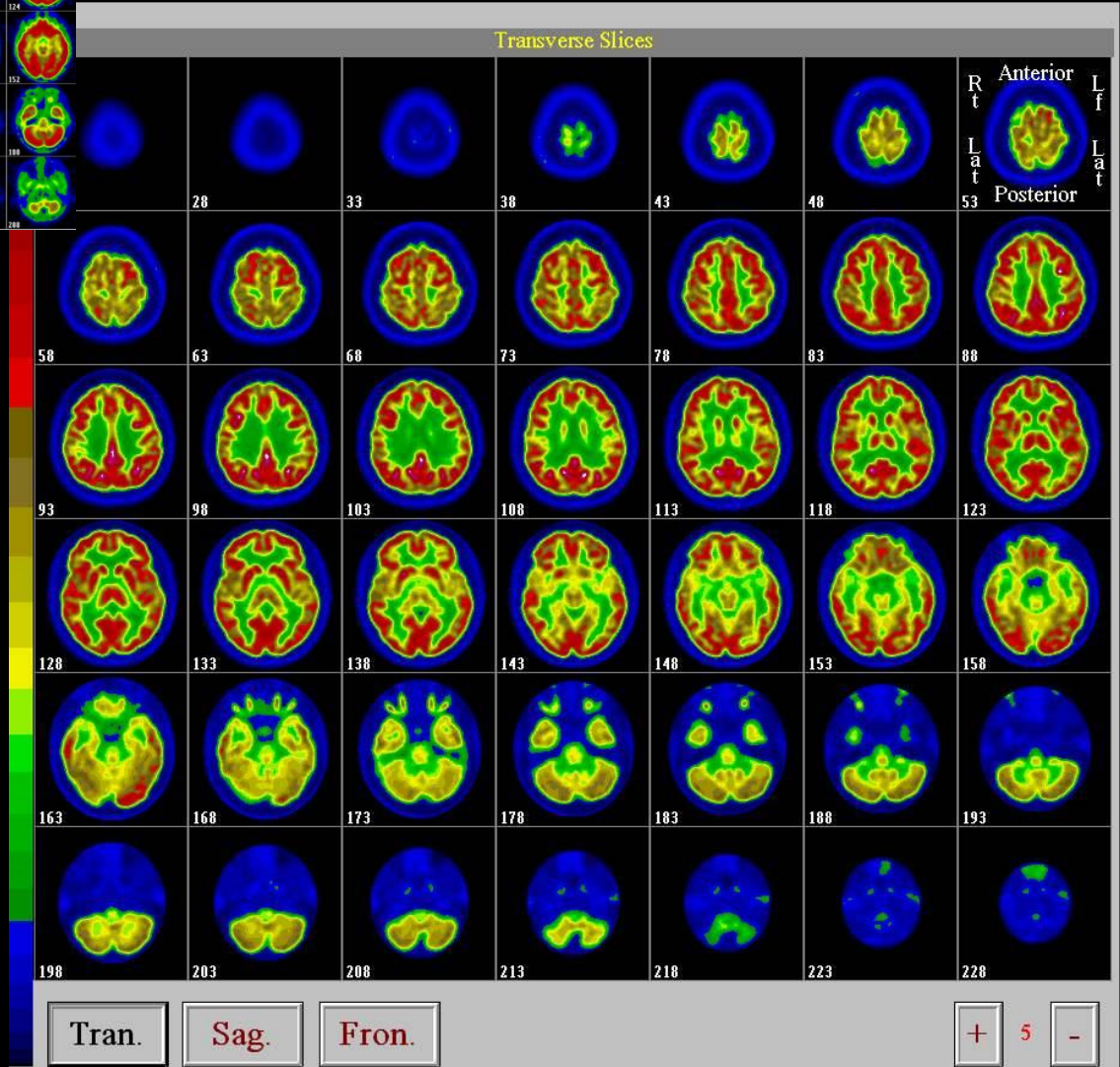
Covid long

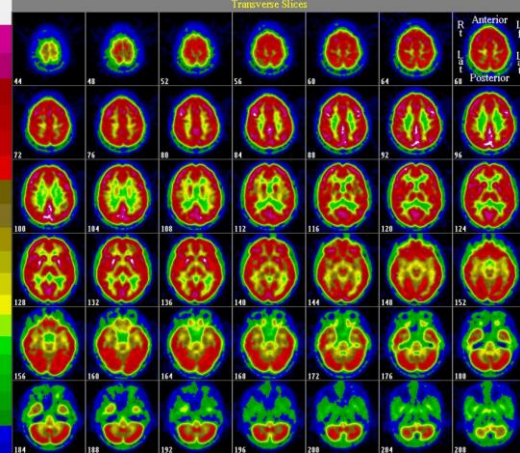




Sujet sain

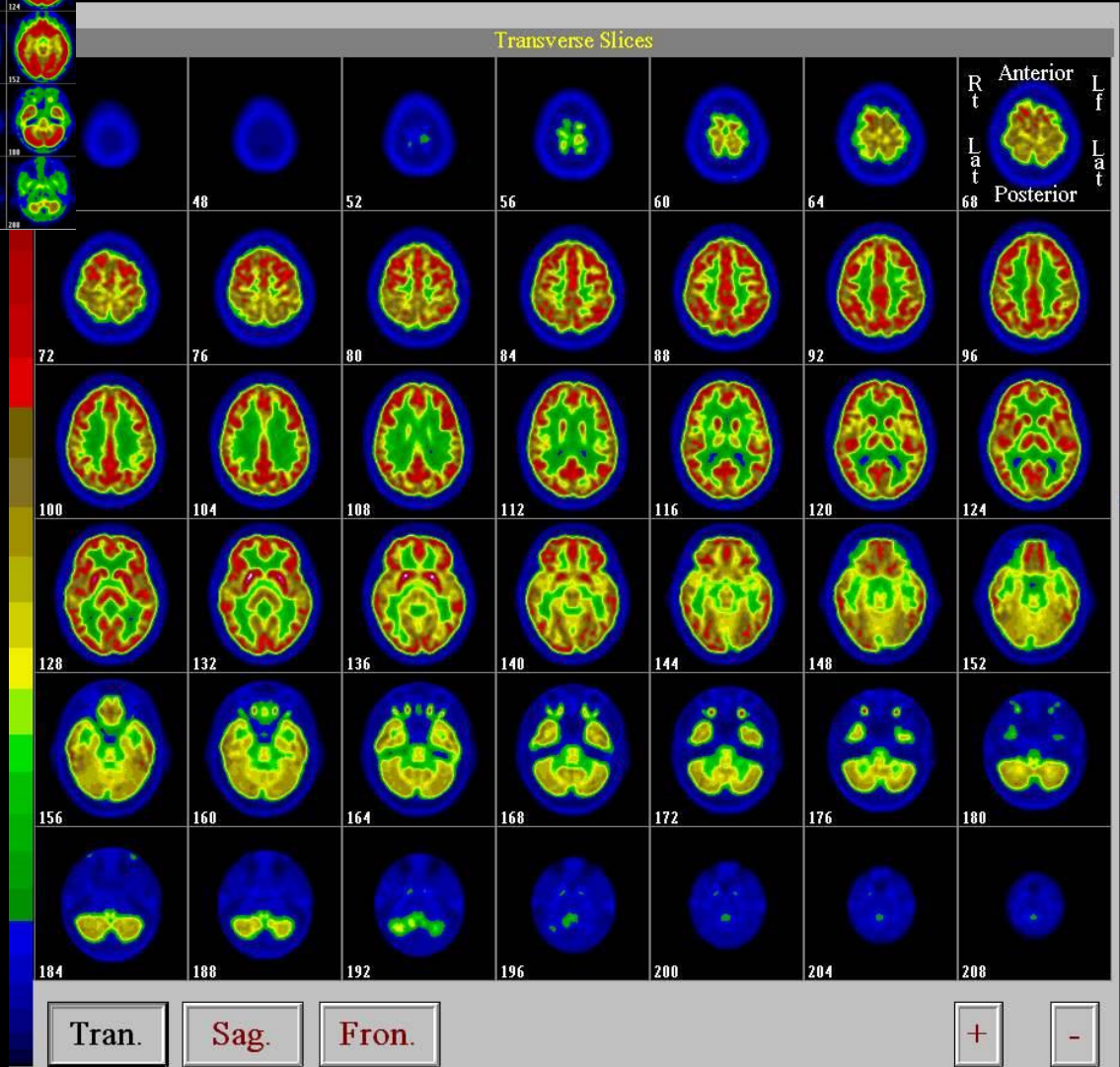
Covid long

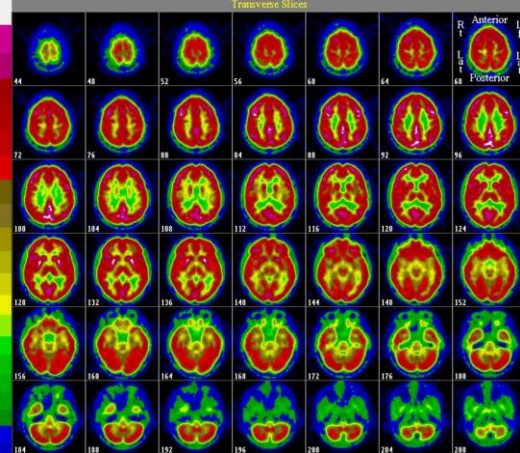




Sujet sain

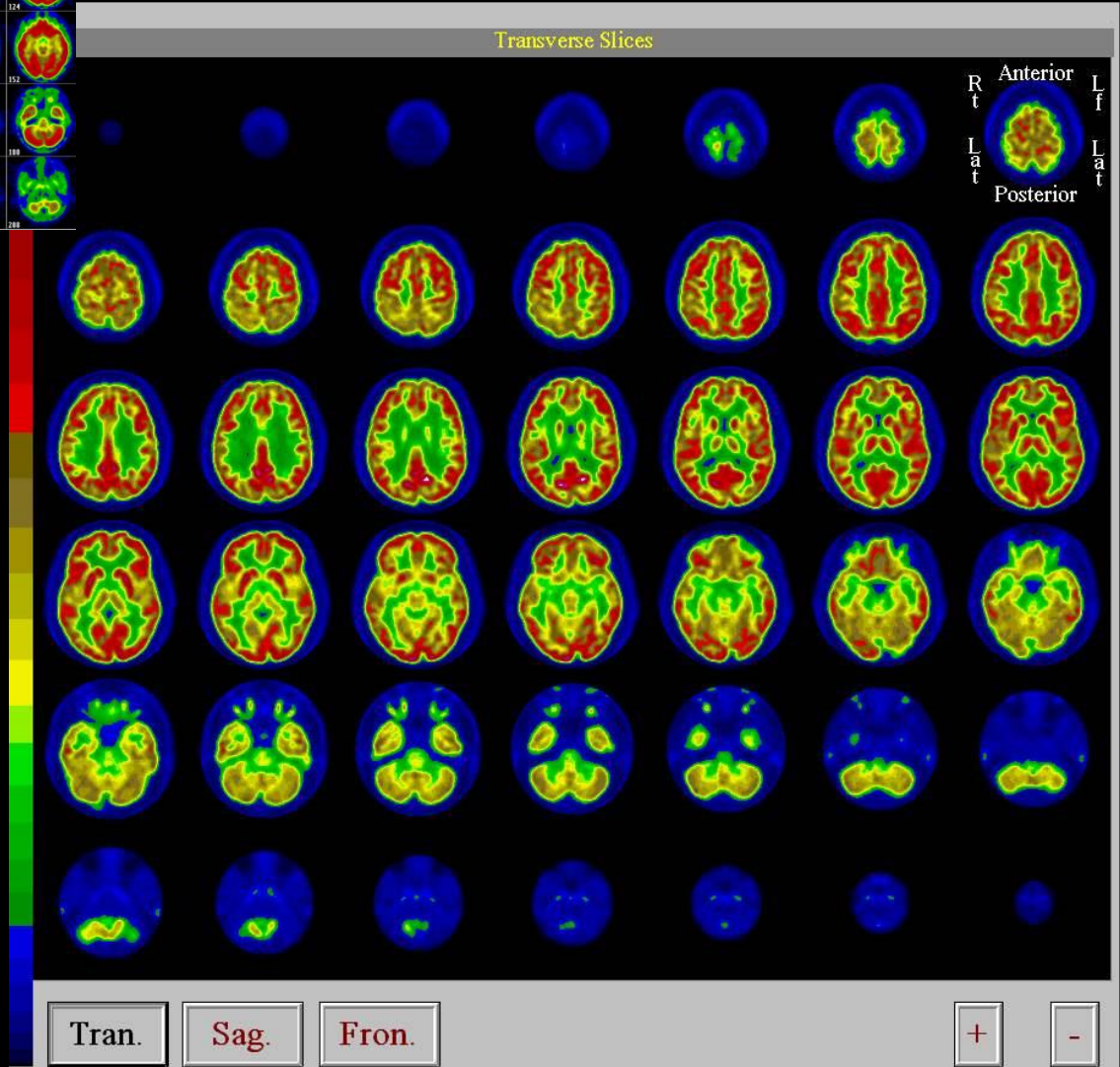
Covid long

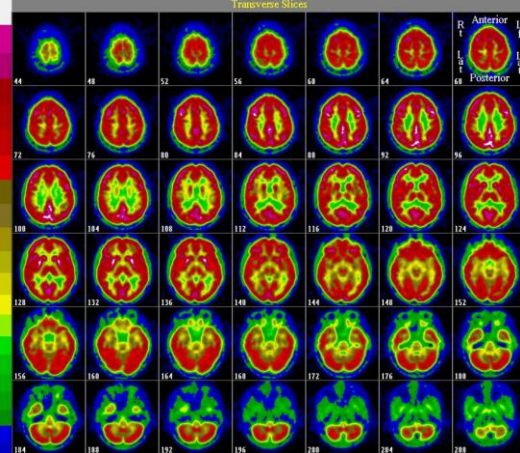




Sujet sain

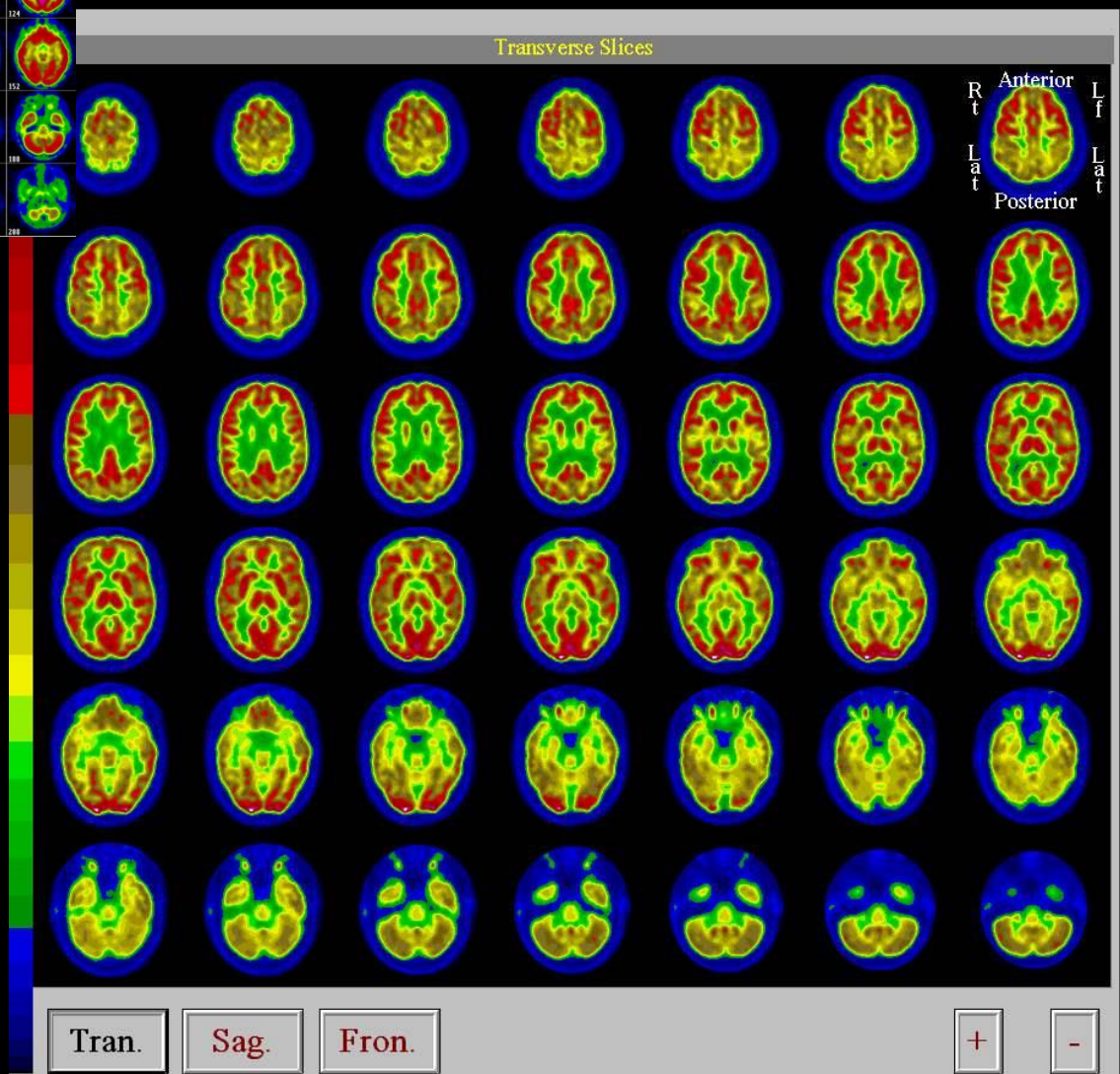
Covid long



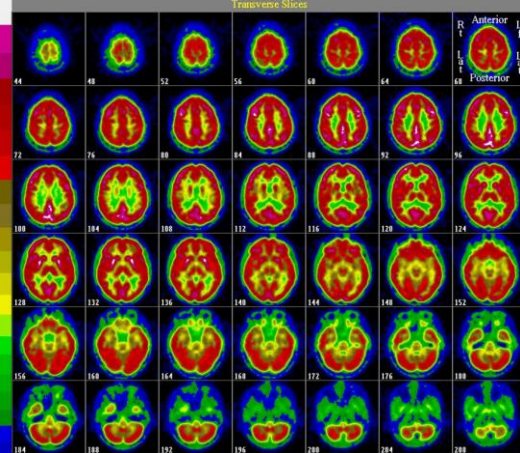


Sujet sain

Covid long

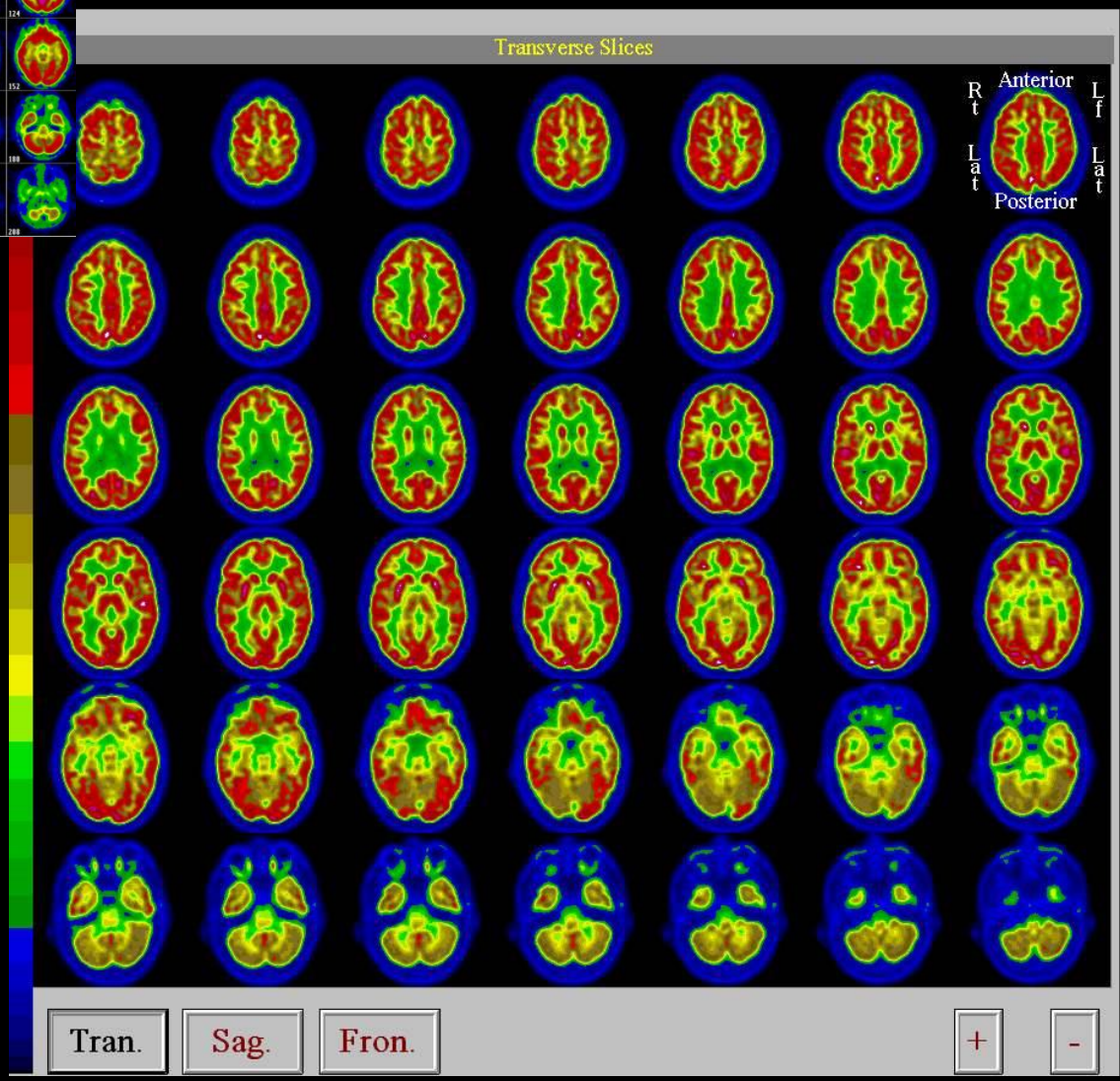


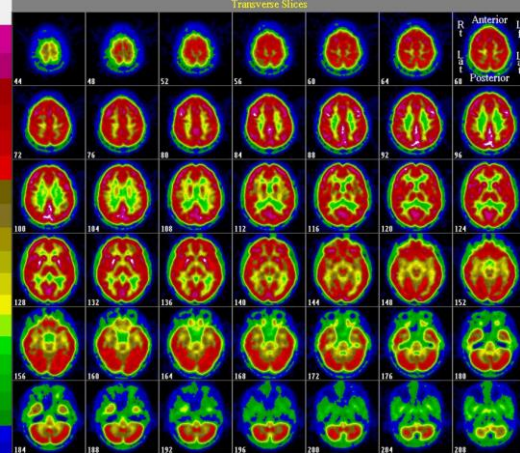
Tran. Sag. Fron. + -



Covid long (TEP normal)

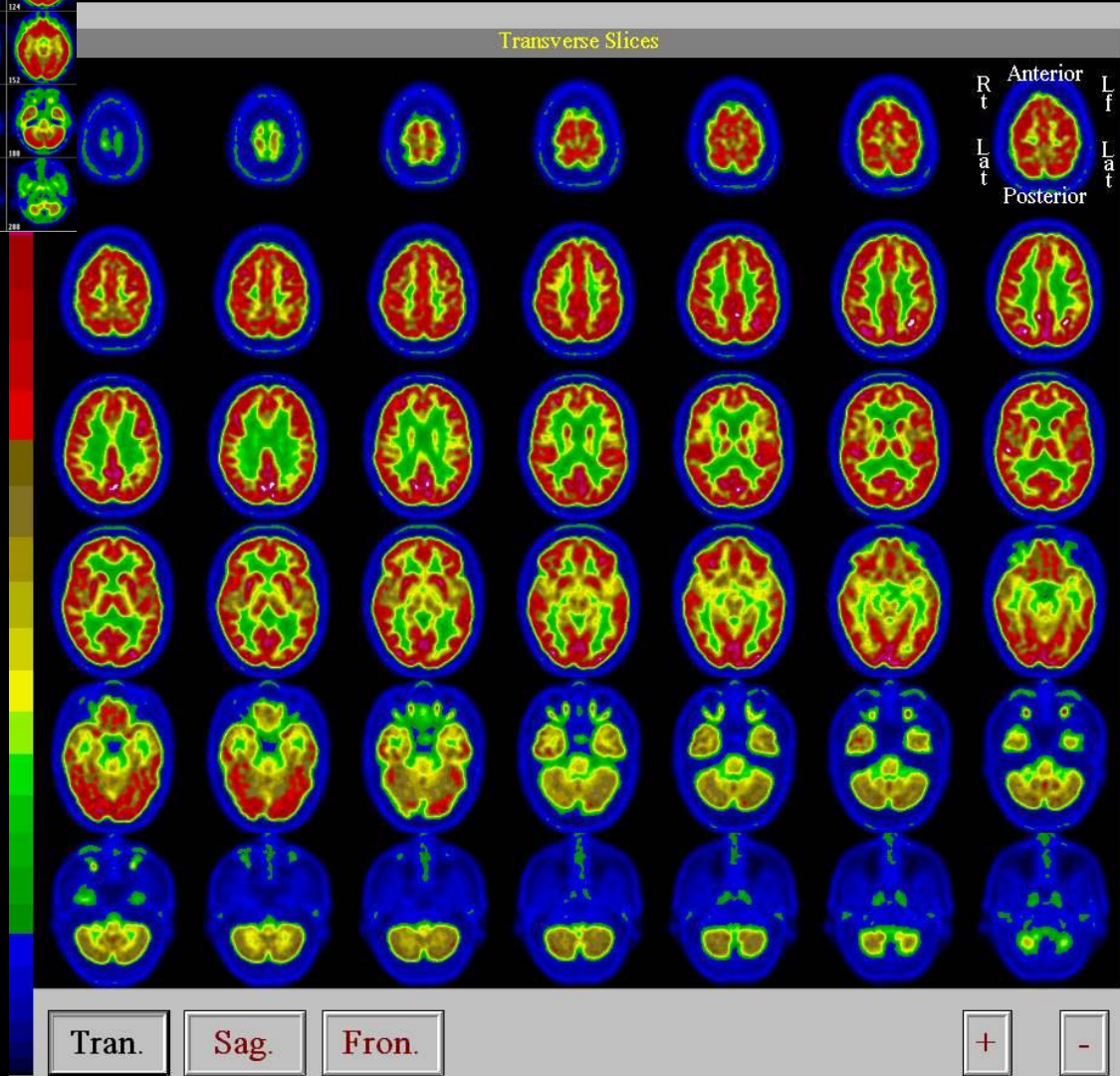
Sujet sain

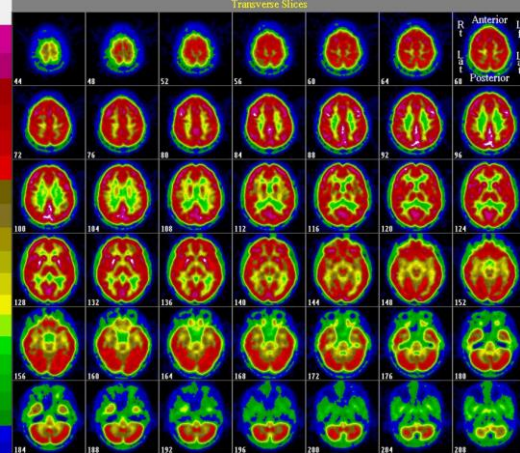




Covid long (TEP normal)

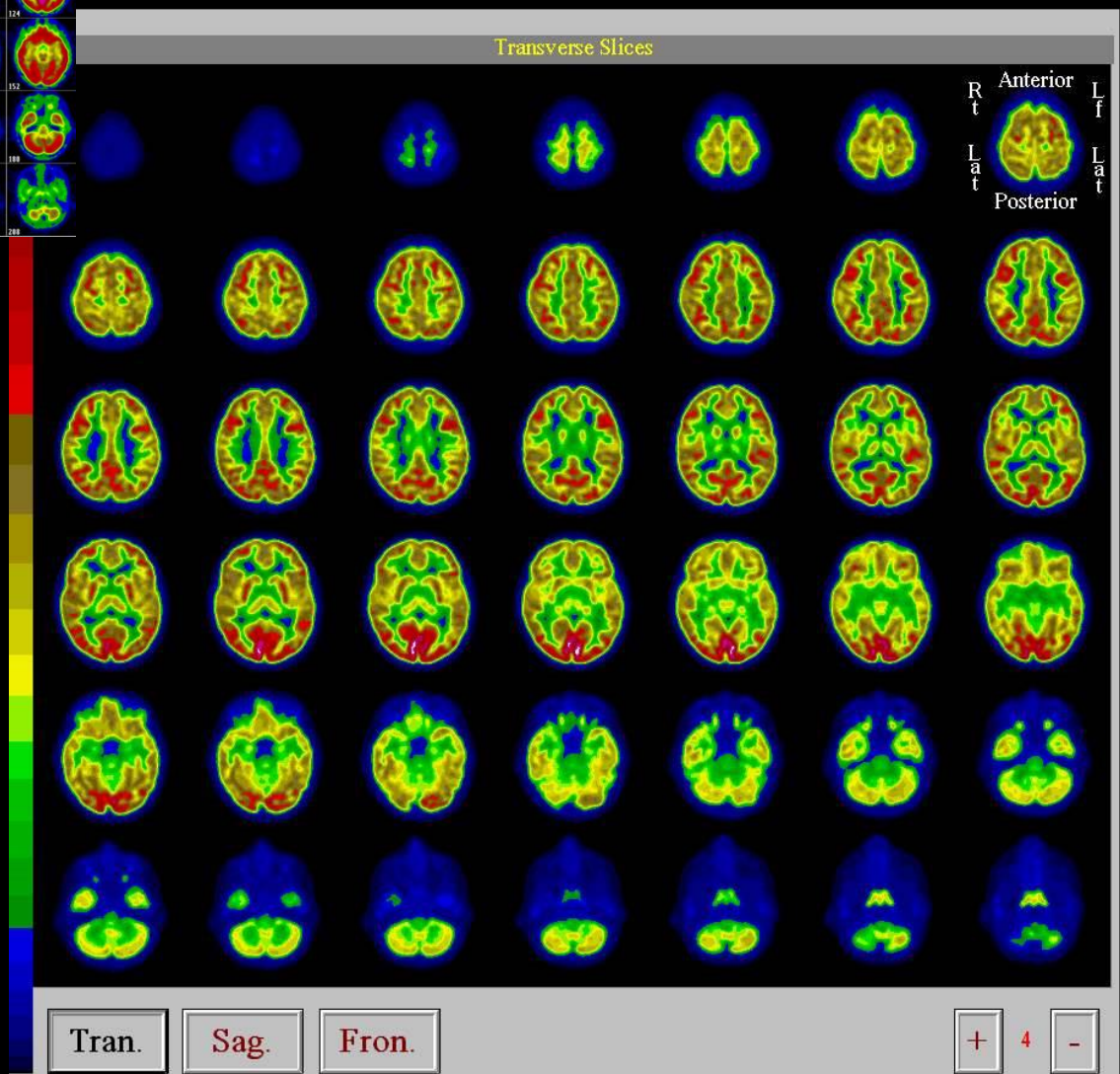
Sujet sain

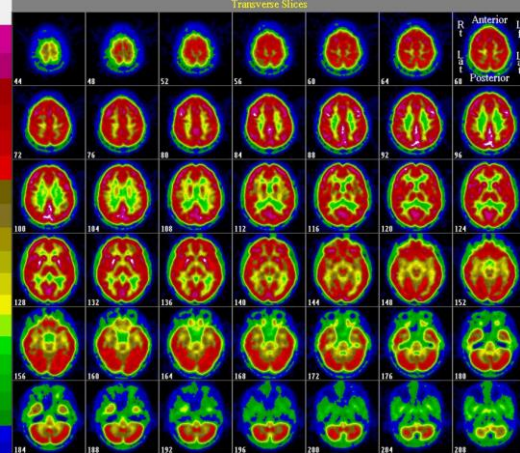




Sujet sain

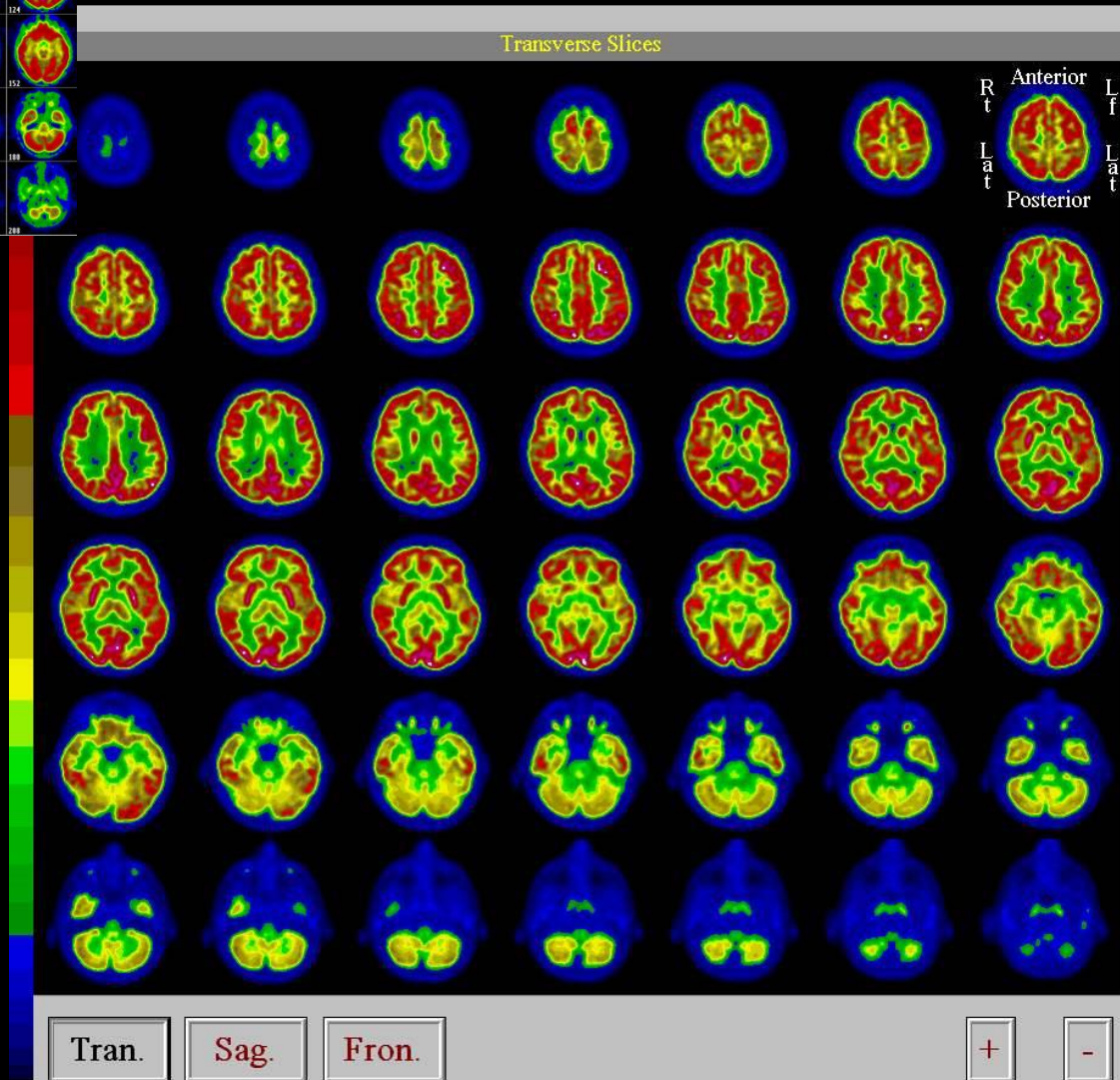
Covid long pédiatrique

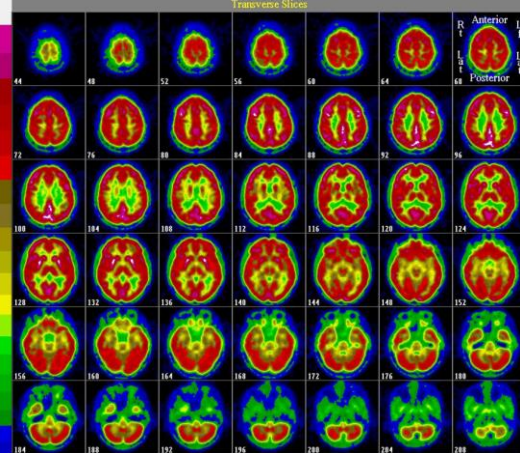




Covid long pédiatrique

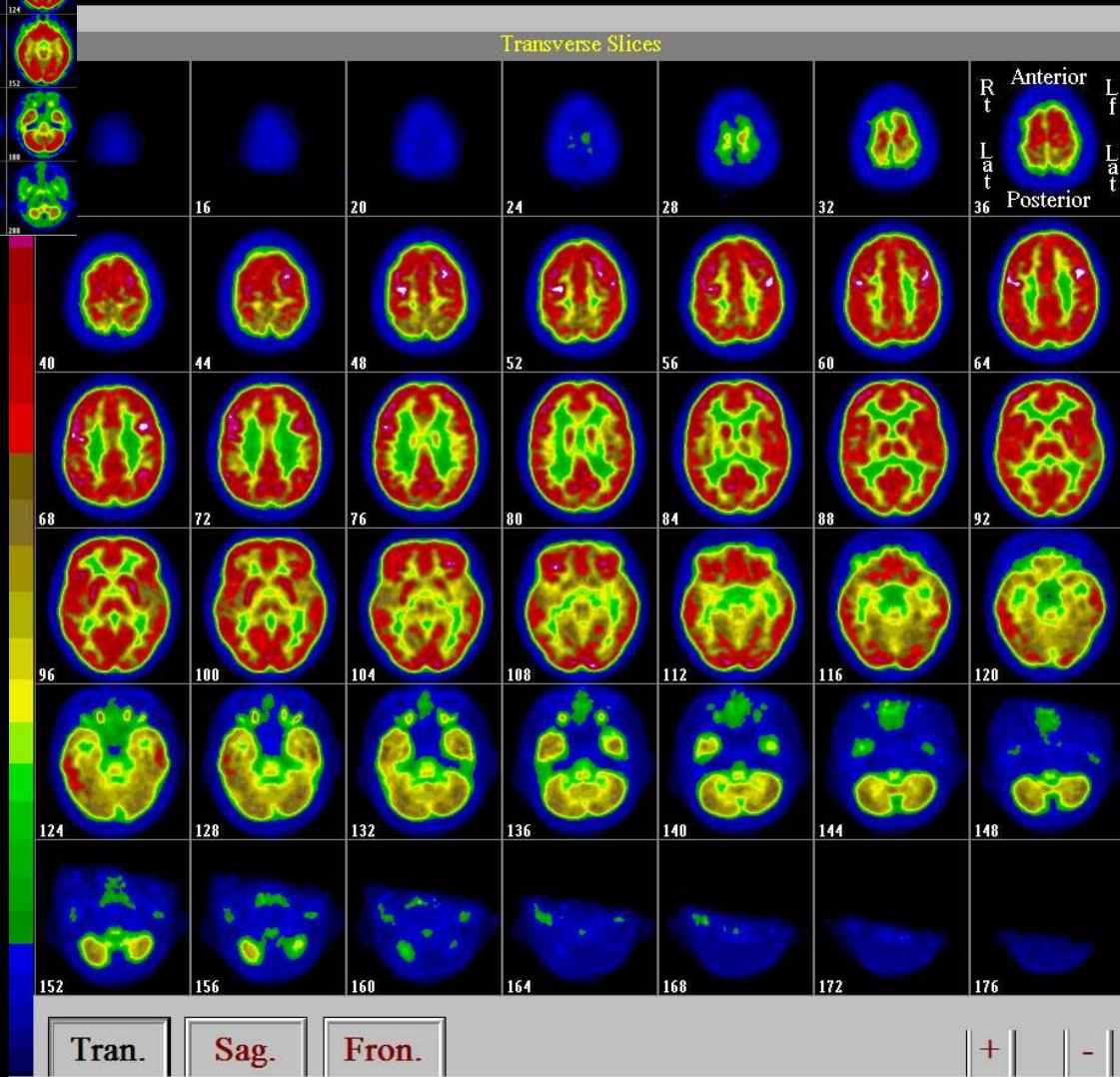
Sujet sain





Covid long pédiatrique (TEP normal)

Sujet sain





A multidisciplinary/multicentric network

APHM, Marseille, France

Fanny Barthelemy, Serge Cammilleri, Jacques-Yves Campion, Sandra Gonzalez: Nuclear Medicine
Mathieu Ceccaldi, Léa Corneille, Charles-Elie Dangremont-Fayet, Elsa Kaphan: Neurology
Emmanuelle Albert, Justin Michel, Thomas Radulesco: ENT
Fabienne Bregeon: Pneumology; Jean-Claude Deharo: Cardiology
Amélie Ménard, Marc Léone: infectious diseases; intensive care unit
Brigitte Chabrol, Aurélie Morand, Anne Lepine: Pediatrics

IHU Méditerranée Infection, Marseille, France

Carole Eldin, Pierre Dudouet, Philippe Gautret, Matthieu Million, Philippe Parola, Didier Raoult

APHP, Paris, France

Aurélie Kas: Nuclear Medicine
Dominique Salmon-Ceron: Infectiology
Charlotte Hautefort: ENT
Stéphanie Bombois: Neurology

CHRU Nancy, France

Antoine Verger: Nuclear Medicine; François Goehringer: Infectiology

Institut Pasteur, Paris, France

Françoise Lazarini

Genoa University, Italy

Silvia Morbelli & Neuroimaging Committee of EANM: Nuclear Medicine
Flabio Nobili: Neurology