

Maladie d'Alzheimer: Connaître son risque individuel grâce à la médecine nucléaire et l'imagerie moléculaire en 2013?

Gilles Allenbach^{a, b}, Jean-François Démonet^c, John O. Prior^a


Les troubles cognitifs et mnésiques survenant avec l'âge sont une cause majeure de consultation et d'inquiétude. Il n'existe que peu de possibilités de faire la différence entre la survenue d'une maladie neuro-dégénérative et des symptômes d'une autre origine. La prise en charge des maladies neuro-dégénératives constitue un véritable défi socio-économique. Selon l'*Association Alzheimer Suisse*, plus de 100 000 personnes en Suisse souffrent d'une démence, soit 8% des plus de 65 ans et 30% des plus de 90 ans, avec des coûts directs estimés à CHF 3,5 milliards par an, supportés par les pouvoirs publics et les assurés. En 2050, ces coûts auront triplé de par l'évolution démographique.

Le diagnostic différentiel des troubles cognitifs précoces est large et complexe, la prise en charge variant selon l'origine des troubles. La détection ou l'exclusion d'une pathologie démentielle, telle que la maladie d'Alzheimer, représente donc un défi médical. On peut imaginer que plus cette détection est précoce, plus une prise en charge pourra être efficace. Bien que le mécanisme physiopathologique de la maladie d'Alzheimer ne soit pas totalement identifié, les études de suivi clinique et par autopsie montrent qu'un dépôt cérébral extracellulaire sous forme fibrillaire progressive de peptide β -amyloïde agrégé en «plaques neuritiques» et une accumulation dans les neurones de protéine *Tau* sont des mécanismes centraux. Depuis 1990, les recherches se sont orientées vers l'imagerie moléculaire pour détecter *in vivo* la présence de dépôts pathologiques. La médecine nucléaire offre une grande sensibilité de détection par tomographie par émission de positons (PET) basée sur un radiotracer spécifique. Le premier examen fût réalisé chez l'homme en 2002 à l'aide du *Pittsburgh Compound* et, depuis, plusieurs autres traceurs ont été développés, et leur validité clinique testée dans diverses études pour en déterminer leur valeur, mais aussi leurs limites.

Le premier traceur clinique

En avril 2012, le premier traceur clinique de la plaque β -amyloïde (¹⁸F-florbetapir) a obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux Etats-Unis par l'organe de contrôle *Food and Drug Administration*, suivi en octobre 2012 d'une recommandation positive en Europe par l'*Agence Européenne des Médicaments*. Son remboursement (Medicare) est en cours d'évaluation aux Etats-Unis chez les patients récemment diagnostiqués avec déclin cognitif de plus de 6 mois et des critères cliniques de maladie d'Alzheimer ou démence frontotemporale. En Suisse, ces traceurs ne sont pas enregistrés par Swiss-

medic sur la liste des spécialités (LS) et ne peuvent pas être utilisés en clinique; les premières études devant débuter en 2013. Leur enregistrement est probable à moyen terme, mais leur remboursement comme prestation à charge de l'assurance obligatoire des soins (OPAS) n'est pas garanti. Dans le futur, l'indication à une imagerie de la plaque β -amyloïde devrait se faire dans le cadre d'un centre de la mémoire.

Si les traceurs PET de la plaque β -amyloïde permettent d'estimer la densité cérébrale de ces plaques, ils ne permettent pas de diagnostiquer une maladie d'Alzheimer, d'autres pathologies s'accompagnant également de tels dépôts. Ces plaques ont aussi été détectées chez des personnes saines sans trouble mnésique. Par contre, l'examen PET ¹⁸F-florbetapir permet de faire un «diagnostic d'exclusion»: une personne avec troubles cognitifs et une image PET sans accumulation pathologique a une faible probabilité de développer une maladie d'Alzheimer (fig. 1 .

Cet examen ne remplace pas les examens habituellement réalisés lors du bilan d'un déficit cognitif, tels que l'IRM ou les tests neuropsychologiques, mais constitue un examen complémentaire dans des indications précises comme:

- 1 La démence à début précoce (<65 ans, où la clinique et l'IRM sont atypiques et la démence frontotemporale relativement fréquente)
- 2 Le déficit cognitif modéré (MCI), où 60% des patients ont une maladie d'Alzheimer inaugurale, 10–20% un autre type de démence, et 30% n'ont pas de maladie neurodégénérative
- 3 La démence avec symptômes atypiques ou focaux (tels que l'aphasie progressive primaire ou un syndrome corticobasal) dus jusqu'à 40% à la maladie d'Alzheimer
- 4 Les patients avec évaluation complexifiée par une maladie intercurrente (dépression sévère, pathologies vasculaires cérébrales) ou avec barrières de communication (langage, culture, handicap physique).



Gilles Allenbach

^a Service de médecine nucléaire, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
^b Service de psychiatrie de liaison, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
^c Centre Leenaards de la mémoire, Département des Neurosciences cliniques, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne

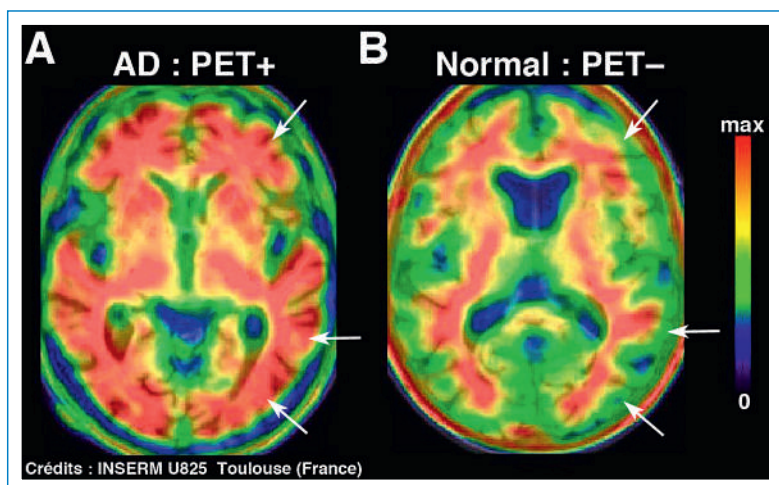


Figure 1

Exemple d'image cérébrale en tomographie par émission de positons (^{18}F -florbetapir): (A) un patient atteint de maladie d'Alzheimer possédant une haute densité de plaques β -amyloïdes dans le cortex (flèches);

(B) un volontaire sain présentant peu de plaques β -amyloïdes au niveau du cortex cérébral (flèches).

Un examen PET négatif n'exclut pas une maladie d'Alzheimer

Si la seule indication du ^{18}F -florbetapir acceptée à présent est l'exclusion d'une maladie d'Alzheimer, le débat reste ouvert sur la valeur prédictive positive. Dans l'étude ADNI (*Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative*), 30% des patients âgés sans trouble cognitif présentaient un PET positif, alors que ce nombre s'élevait à 50% chez les patients avec déficit cognitif modéré, voire 75% chez les patients avec maladie d'Alzheimer. Chez des individus âgés sans trouble cognitif et un PET initial positif, 70% ont progressé en 4 ans vers un trouble cognitif modéré ou une maladie d'Alzheimer, contre seulement 6% dans le groupe PET négatif. Un examen PET négatif n'exclut cependant pas l'apparition de symptômes. Une étude a montré dans une population asymptomatique que le PET offrait une meilleure prédiction que le portage de l'allèle de l'apo-lipoprotéine E $\epsilon 4$, génotype prédictif de maladie d'Alzheimer. Le risque d'une surinterprétation existe, mais certains experts pensent que l'accumulation de plaques finit toujours par se traduire par des troubles cognitifs en 1–2 décades, hypothèse actuellement non vérifiée.

Plusieurs traceurs PET de la plaque β -amyloïde pourraient arriver bientôt en clinique, tandis que d'autres

plus sélectifs basés sur la protéine *Tau* sont en développement, avec une utilité clinique restant à démontrer. L'imagerie moléculaire ouvre de nouveaux horizons en recherche et dans la prise en charge des patients avec suspicion de maladie d'Alzheimer, notamment pour le suivi des patients sous traitement. A terme, on peut en effet imaginer mettre en évidence une réponse précoce à un traitement médicamenteux, et participer ainsi au développement de nouvelles thérapies, par exemple l'immunothérapie anti- β -amyloïde.

Qu'apporte donc cet examen PET aux traceurs de la plaque β -amyloïde pour prédire le risque individuel de maladie d'Alzheimer? – Savoir que son examen PET est négatif est un résultat rassurant, la probabilité d'une maladie d'Alzheimer étant faible. Dans le cas d'un PET positif, les conséquences individuelles ne sont pas clairement établies, avec des implications personnelles, médicales et éthiques. On peut en effet imaginer que cette incertitude soit difficile à vivre: la connaissance de ce risque pourrait encourager les personnes concernées à changer leurs habitudes de vie (régime, exercice physique, entraînement cognitif, maintien des activités sociales, etc.). Une fois la maladie déclarée, en l'absence de thérapie efficace, l'évolution reste pour le moment largement irréversible, et les améliorations à attendre de tels changements comportementaux sont probablement modestes, tout au plus.

Dans tous les cas, une étape a été franchie en 2012 par l'arrivée des traceurs PET de la plaque β -amyloïde en clinique. Des études longitudinales à large échelle pourront démarrer dans des populations sans symptôme à risque de maladie d'Alzheimer, dans un but préventif. Ces radiotraceurs devraient aider à mieux définir le rôle des plaques dans le développement de la maladie d'Alzheimer, et participer au développement de nouvelles thérapies prévenant ou retardant l'apparition d'une maladie d'Alzheimer. Un changement de paradigme en direction de la prévention des maladies neurodégénératives pourrait s'opérer, de façon similaire à celui intervenu dans le domaine des maladies cardiovasculaires ou du cancer, ceci avec le potentiel d'apporter de larges bénéfices socio-économiques.

Correspondance:

Prof. John O. Prior, PhD MD
Service de médecine nucléaire
CHUV
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
[john.prior\[at\]chuv.ch](mailto:john.prior[at]chuv.ch)