

# Imagerie moléculaire et maladie d'Alzheimer

**La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente pathologie dégénérative associée à des troubles cognitifs, touchant plus de 140 000 personnes en Suisse. Avec l'avènement de biomarqueurs, aussi bien biologiques que d'imagerie, il est désormais possible d'envisager le diagnostic de la maladie d'Alzheimer avec plus de certitude, et dans des stades de plus en plus précoces.**

**Dans cet article nous mettrons en avant les différents traceurs PET permettant une imagerie moléculaire, notamment du métabolisme cérébral du glucose, associé à l'activité synaptique, ainsi que des accumulations pathologiques de  $\beta$ -amyloïdes et de protéine Tau hyperphosphorylée. Ces progrès vont permettre une médecine de précision aussi pour les patients atteints de troubles cognitifs.**



Sébastien Dietemann

Sébastien Dietemann<sup>1</sup>, Valentina Garibotto<sup>1,2</sup>

## Introduction

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente pathologie dégénérative associée à des troubles cognitifs sévères, ou démence, dont la prévalence en Suisse est estimée à environ 2,5 pour cent dans la tranche d'âge entre 65 et 74 ans, et croît de manière exponentielle avec l'augmentation de l'âge, atteignant plus de 20 pour cent après 85 ans (1). Selon ces données, en 2016 environ 144 000 personnes vivant en Suisse étaient atteintes d'une démence. Ce chiffre est destiné à augmenter avec l'augmentation progressive de l'espérance de vie. La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative multifactorielle complexe, dont le diagnostic histopathologique repose sur la présence de deux types de lésions, les plaques amyloïdes, constituées de dépôts extra cellulaires de peptides  $\beta$ -amyloïdes (A $\beta$ ), et les amas neurofibrillaires, constitués d'enchevêtrements intra-neuronaux de protéine Tau, anormalement phosphorylée. Ces processus neuropathologiques vont progressivement conduire à une atteinte synaptique et à une mort neuronale. A l'heure actuelle un diagnostic certain de maladie d'Alzheimer ne peut être posé qu'au moment de l'analyse post-mortem du tissu cérébral.

L'évolution de la maladie selon l'hypothèse actuelle se déroule sur plusieurs décennies, avec des processus physiopathologiques débutant bien avant l'installation des premières manifestations cliniques. Le modèle théorique de la progression clinique et des biomarqueurs de la ma-

ladie d'Alzheimer comprend 3 stades évolutifs. Un premier stade asymptomatique ou «préclinique» pendant lequel les biomarqueurs cérébraux augmentent progressivement, sans traduction clinique, suivi d'une phase où l'atteinte cognitive devient mesurable avec présence d'un déficit cognitif léger également défini sous le terme de MCI (Mild Cognitive Impairment) et aboutissant enfin au stade de trouble neurocognitif majeur avec perte d'autonomie (Figure 1–2) (2, 3).

Avec l'avènement de biomarqueurs, aussi bien biologiques que d'imagerie, il est désormais possible d'envisager le diagnostic de la maladie d'Alzheimer in vivo avec plus de certitude, et dans des stades de plus en plus précoces, avant l'apparition des premiers symptômes. Les biomarqueurs peuvent aussi être utiles dans les stades plus tardifs, afin de différencier la maladie d'Alzheimer d'autres types de maladies dégénératives associés à une démence.

## Investigation du métabolisme glucidique cérébral au 18F-FDG

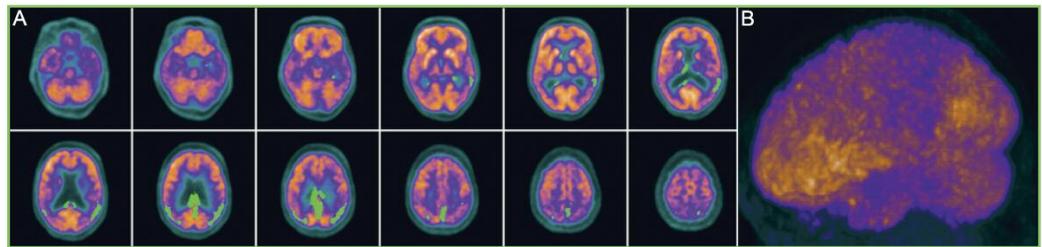
La captation du 18F-FDG est une mesure in vivo de la consommation de glucose au sein du tissu exploré, qui est fortement associée à la fonction synaptique et par conséquent à son dysfonctionnement en présence de maladies neurodégénératives (4). Dans le cadre des atteintes neurodégénératives, le PET au 18F-FDG (fluorodésoxyglucose) permet de mettre en évidence une diminution régionale du métabolisme cérébral, suivant certains patterns, permettant de différencier les types de pathologie sous-jacente en fonction des régions anatomiques impactées par cet hypométabolisme (5). Dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer, l'étude du métabolisme glucidique cérébral met en évidence un hypométabolisme au niveau du cortex cingulaire postérieur et du précunéus. Dans les stades plus



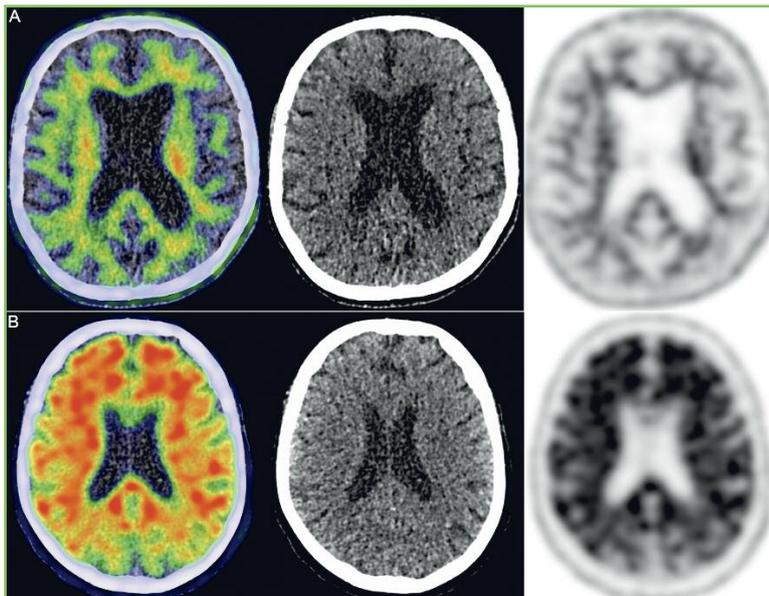
Valentina Garibotto

<sup>1</sup> Service de médecine nucléaire, Hôpitaux Universitaires de Genève, rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205 Genève, Suisse.

<sup>2</sup> Faculté de médecine, Université de Genève



**Figure 1: Pattern métabolique typique de la maladie d'Alzheimer**  
 Images normalisées à un atlas de référence (A) d'un PET/CT au 18F-FDG associé à une projection MIP 3D (B) mettant en évidence un pattern métabolique typique de la maladie d'Alzheimer avec un hypométabolisme rétrospécial (cingulaire postérieur et précunéus) et pariétal bilatéral.



**Figure 2: Un exemple d'une image positive et d'une image négative**  
 PET/CT au 18F-flutémétamol (Vizamyl) négatif (A) mettant en évidence l'absence de fixation corticale du radiotracer avec une préservation de la différenciation cortico-sous-corticale et à l'inverse positif (B) avec présence d'une fixation corticale du radiotracer associée à une perte de la différenciation substance blanche/substance grise.

avancé, cette réduction du métabolisme est étendue aux régions temporo-pariétales mais également au cortex frontal, alors que le cortex occipital, les noyaux gris centraux et les aires sensitivomotrices sont relativement épargnées, jusqu'aux phases plus avancées de maladie. Différentes études contrôlées ont montré une sensibilité et une spécificité élevée du 18F-FDG face au diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer, aussi dans la phase de MCI, à condition que les images soient analysées d'une façon standardisée (6, 7). Ceci est obtenu grâce à l'utilisation de logiciels spécifiques qui transforment les images individuelles du patient dans un espace de référence pour ensuite comparer la distribution observée chez le sujet à la distribution normale du métabolisme cérébral chez des individus sains. Un exemple des résultats de cette analyse est visible à la Figure 1.

Cette procédure est actuellement remboursée en Suisse pour l'évaluation de patients avec troubles cognitifs, après évaluation par un spécialiste et avec des restrictions liées à l'âge du patient et à son contexte clinique.

Les patterns métaboliques objectifs n'étant pas strictement spécifiques, d'autres traceurs visant la mise en évidence de dépôts amyloïdes ou de protéines Tau se développent progressivement afin d'affiner le diagnostic des atteintes neurodégénératives, aussi pour permettre le développement et l'évaluation de l'efficacité des traitements actuellement en phase expérimentale.

### Investigation in vivo des dépôts amyloïdes

Les dépôts amyloïdes également appelés plaques amyloïdes ou plaques séniles, initialement décrits par Alois Alzheimer, sont constitués de dépôts extracellulaires de peptides A $\beta$ . Ce peptide A $\beta$  résulte du clivage d'une glycoprotéine, «Amyloid Precursor Protein» (APP) par des enzymes  $\beta$  et  $\gamma$  sécrétases. Ce clivage anormalement élevé de l'APP par les  $\beta$  et  $\gamma$  sécrétases aboutissant à la formation de l'A $\beta$  serait, selon l'hypothèse de la «cascade amyloïde» l'évènement pathogénique initial conduisant à une cascade d'évènements, aboutissant à l'altération des synapses et des neurones, à l'activation des astrocytes et de la microglie et à la production de radicaux libres, le tout conduisant à la mort neuronale et à la démence (8).

Le premier radiotracer utilisé pour la visualisation in vivo de dépôts d'amyloïdes est un analogue radioactif de la thioflavine T, dérivé des benzothiazoles: le 11C-labelled Pittsburgh Compound-B (11C-PIB) dont l'utilisation est limitée par le radio-isotope utilisé, le carbone 11, possédant une demi-vie d'une vingtaine de minutes, imposant un cyclotron sur site. Des traceurs fluorés ont progressivement été mis au point, avec une demi-vie plus longue, permettant une distribution commerciale, avec le flutémétamol (GE - 3'-fluoro-PIB - Vizamyl), le florébétaben (Piramal - Neuraceq) ou le florébétapir (Eli Lilly - AV45 ou Amyvid). Les trois traceurs ont été autorisés pour utilisation en Suisse, bien que la procédure ne soit pas remboursée à l'heure actuelle.

Ces différentes molécules ont la propriété d'avoir une forte affinité pour les plaques amyloïdes, avec une forte spécificité, de passer la barrière hémato-encéphalique et d'avoir une clairance rapide dans le tissu cérébral normal. Pour les trois molécules, la sensibilité et la spécificité par rapport à l'étalon d'or histopathologique ont été démontrées dans de larges études cliniques (9, 10).

L'interprétation des images se fait d'une part visuellement, sur la présence, ou non, d'une fixation corticale du radiotracer, avec perte, ou préservation, de la différenciation substance blanche/substance grise, mais également par des critères quantitatifs, variables selon le radiotracer, utilisant des rapports de fixation entre

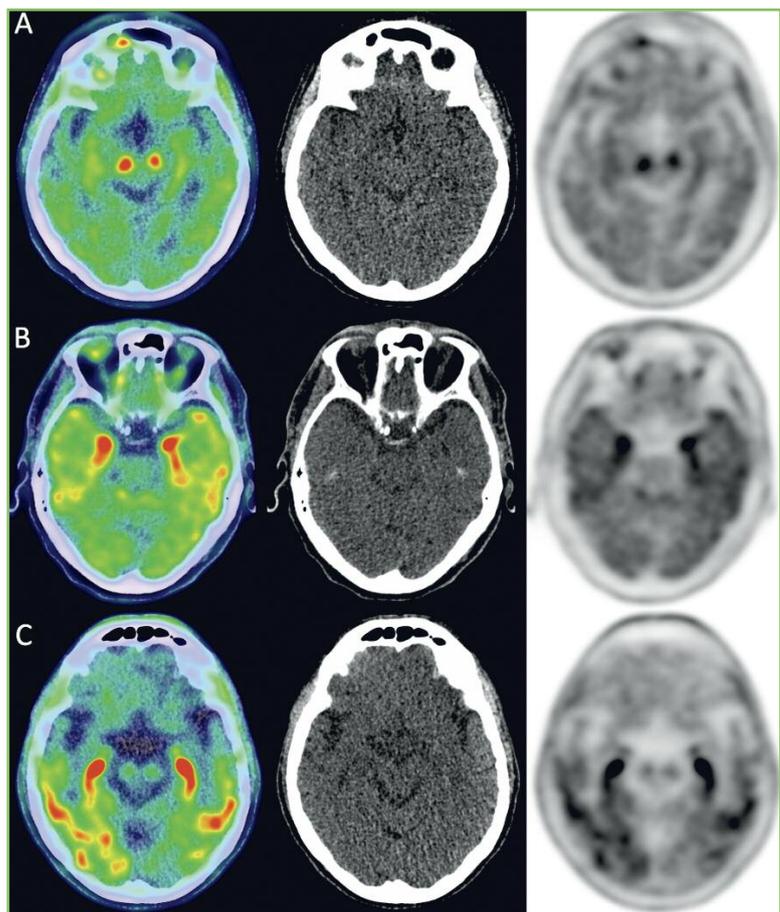
des régions d'intérêt corticales et des régions de référence comme le cervelet ou le pont. Un exemple d'une image positive et d'une image négative est montré à la Figure 2.

La négativité de l'examen témoigne d'une accumulation nulle ou faible de dépôts amyloïdes, orientant vers une atteinte fonctionnelle ou une atteinte neurodégénérative autre que la maladie d'Alzheimer. Sa positivité en revanche témoigne d'une densité significative de plaques amyloïdes, comme on la retrouve dans la maladie d'Alzheimer, mais également dans d'autres affections neurodégénératives telles que les maladies à corps de Lewy et aussi chez des individus âgés ne présentant pas de déficit cognitifs. Dans ce dernier cas, l'hypothèse reste ouverte entre une atteinte préclinique de la maladie d'Alzheimer ou une observation incidente, bien que les études longitudinales montrent de façon concordante un risque de déclin cognitif augmenté chez les sujets sains avec une amyloïdose cérébrale (11). Les trois traceurs fluorés ont été autorisés pour utilisation en Suisse, bien que la procédure ne soit pas remboursée à l'heure actuelle, comme dans la plupart des pays européens (12). Ceci est dû principalement au fait que ces techniques d'imagerie ont montré leur précision diagnostique, mais les preuves de l'impact de cette amélioration diagnostique sur la prise en charge et sur la qualité de vie des patients sont considérées encore insuffisantes. Deux grandes études multicentriques incluant des milliers de patients sont actuellement en cours aux Etats-Unis ([www.ideas-study.org](http://www.ideas-study.org)) et en Europe, en incluant la Suisse ([www.amypad.eu](http://www.amypad.eu)) pour évaluer de façon détaillée l'impact de cette imagerie sur le parcours du patient.

Cette technique d'imagerie a aussi une grande utilité en association avec la recherche d'un traitement efficace de la maladie d'Alzheimer. Un marqueur d'amyloïde, souvent par imagerie PET, est un critère nécessaire pour inclure un patient dans une étude thérapeutique. Malgré le fait que toutes les études de phase III jusqu'à ce jour n'aient pas montré d'efficacité, plusieurs études sont actuellement en cours. Un des médicaments actuellement en phase expérimentale (aducanumab) a montré des résultats préliminaires prometteurs notamment en mettant en évidence une modification significative du signal PET des patients traités, de façon corrélée avec la dose administrée (13). Ces résultats, si démontrés dans des études plus larges et validés, font espérer que l'imagerie PET puisse servir aussi de mesure d'efficacité d'un traitement et de sélection précoce de patients pouvant bénéficier du traitement au long terme.

### Investigation in vivo des dépôts de protéines Tau

La dégénérescence neurofibrillaire constitue la seconde lésion caractéristique de la maladie d'Alzheimer. Elle consiste en l'accumulation intra neuronale de conglo-mérats de filaments constitués d'une forme hyperphosphorylée de la protéine Tau (14). Les maladies dégénératives associées à des dépôts de protéine tau incluent aussi d'autres types de démences telles que les démences fronto-temporales, les dégénérescences cortico-basales, la paralysie supra nucléaire progressive, par exemple. Contrairement aux dépôts amyloïdes, la densité, la localisation et l'étendue néocorticale des dépôts



**Figure 3: Une atteinte progressive des régions temporo-mésiales aux régions néo-corticales**  
PET/CT au  $^{18}\text{F}$ -AV-1451 comparant un examen négatif mettant en évidence l'absence de fixation corticale du radiotracer et une fixation au niveau du mésencéphale, non spécifique (A), un examen positif de stade III selon Braak et al. avec une fixation du radiotracer au niveau du cortex transentorhinal, étendue au cortex entorhinal et aux hippocampes (B) et un examen positif de stade VI selon Braak et al. avec une fixation du radiotracer étendue au néocortex.

de protéines Tau sont en corrélation avec la dégénérescence neuronale et le déclin cognitif.

In vivo, l'accumulation de protéines Tau hyperphosphorylées suit un pattern de distribution caractéristique avec de faibles variations interindividuelles, permettant une classification en six stades selon Braak et al., avec accumulation d'enchevêtrements neurofibrillaires limités à une couche de la région transentorhinale (stades I-II), suivi d'une aggravation de l'atteinte transentorhinale et d'une extension entorhinal et hippocampique (stades III-IV) et enfin d'une extension à l'isocortex (stades V-VI) (14). Une atteinte progressive des régions temporo-mésiales aux régions néocorticales est visible sur les trois exemples de la Figure 3.

Le premier radiotracer proposé pour la visualisation des dépôts de protéines Tau a été le  $^{18}\text{F}$ FDDNP, traceur non spécifique et présentant une affinité comparable pour les plaques amyloïdes et les dépôts de protéines Tau. Ensuite, des traceurs ayant une affinité spécifique pour les dépôts de protéines Tau ont été développés et à ce jour, plusieurs traceurs sont utilisés, actuellement dans le cadre de recherche clinique, tels que  $^{18}\text{F}$ -AV-1451,  $^{18}\text{F}$ -THK-5117,  $^{18}\text{F}$ -THK-5351 (15).

A ce jour, les données cliniques sur les premières séries de patients ont montré une distribution cérébrale de ces traceurs concordante avec les données post-mortem, avec une distribution topographique cohérente avec les stades de Braak et une bonne corrélation entre intensité du signal PET et sévérité clinique (15). Ces traceurs ont un grand potentiel dans l'étude in vivo des taupathies, pour la détection précoce de ces atteintes neurodégénératives et également dans l'évaluation de nouveaux traitements ciblant ces dépôts. Des études cliniques supplémentaires sont pourtant encore nécessaires pour valider leur profil d'affinité pour les différentes formes de protéine Tau, pour valider leur sensibilité et spécificité par rapport à l'étalon or histopathologique, pour montrer l'avantage diagnostique apporté par cette information par rapport aux autres techniques d'imagerie ou aux autres marqueurs biologiques de laboratoire. Nous menons actuellement un projet de recherche financé par le Fond National Suisse de la Recherche, en collaboration entre les hôpitaux universitaires et les universités de Genève et Zurich, pour évaluer l'impact clinique du  $^{18}\text{F}$ -AV-1451: nous espérons que les résultats, disponibles dans environ deux ans, confirmeront l'intérêt clinique de cette nouvelle modalité.

### Conclusion

L'imagerie moléculaire joue un rôle de plus en plus central dans l'évaluation diagnostique et pronostique de patients atteints de troubles cognitifs, permettant d'ouvrir une «fenêtre» sur la compréhension de leur physiopathologie, leur diagnostic, leur pronostic mais également dans leur suivi, comprenant l'étude de la réponse à des traitements ciblés.

Grâce à ces progrès on pourra offrir à chaque patient un diagnostic précis, dans l'attente de la validation de traitements efficaces, et à chaque médecin des outils adaptés et validés pour guider une prise en charge de plus en plus efficace.

●  
Correspondance:

Docteur Dietemann Sébastien  
Service de médecine nucléaire  
Hôpitaux Universitaires de Genève  
rue Gabrielle-Perret-Gentil 4  
1205 Genève  
email: Sebastien.Dietemann@hcuge.ch

### Remerciements

Cette activité de recherche est soutenue par plusieurs financements, parmi lesquels le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (SNF 320030\_169876) et la Fondation Velux.

### Références:

1. Publique OfdS. Estimations de la prévalence de la démence en Suisse. [https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/nat-gesundheitsstrategien/nationale-demenzstrategie/hf-daten/8\\_1\\_versorgungsmonitoring/praevalenzschaetzung\\_demenzpdfdownloadpdf/prevalence\\_demenzpdf](https://www.bag.admin.ch/dam/bag/fr/dokumente/nat-gesundheitsstrategien/nationale-demenzstrategie/hf-daten/8_1_versorgungsmonitoring/praevalenzschaetzung_demenzpdfdownloadpdf/prevalence_demenzpdf) 2018.
2. Trombetta S, Assal F, Zekry D et al: Brain imaging of Alzheimer disease: state of the art and perspectives for clinicians. *Rev Med Suisse* 2016;12:795-798.
3. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K et al: A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 2016;87:539-547.
4. Magistretti PJ, Allaman I: A cellular perspective on brain energy metabolism and functional imaging. *Neuron* 2015;86:883-901.
5. Garibotto V, Herholz K, Boccardi M et al: Clinical validity of brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging* 2017;52:183-195.
6. Morbelli S, Garibotto V, Van De Giessen E et al: A Cochrane review on brain [(1)(8)F]FDG PET in dementia: limitations and future perspectives. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1487-1491.
7. Frisoni GB, Bocchetta M, Chetelat G et al: Imaging markers for Alzheimer disease: which vs how. *Neurology* 2013;81:487-500.
8. Selkoe DJ, Hardy J: The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol Med* 2016;8:595-608.
9. Denis A, Dietemann S, Noirod C et al: A practical guide to amyloid PET reading and interpretation. *Med Nucl* 2017;41:299-306.
10. Chiotis K, Saint-Aubert L, Boccardi M et al: Clinical validity of increased cortical uptake of amyloid ligands on PET as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol Aging* 2017;52:214-227.
11. Pietrzak RH, Lim YY, Neumeister A et al: Amyloid-beta, anxiety, and cognitive decline in preclinical Alzheimer disease: a multicenter, prospective cohort study. *JAMA Psychiatry* 2015;72:284-291.
12. Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F et al: Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol* 2017;16:661-676.
13. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T et al: The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature* 2016;537:50-56.
14. Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
15. Villemagne VL, Dore V, Burnham SC, Masters CL, Rowe CC: Imaging tau and amyloid-beta proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. *Nat Rev Neurol* 2018;14:225-236.