



CNCP

**CONFÉRENCE NATIONALE DES COMITÉS
DE PROTECTION DES PERSONNES**

Imagerie cérébrale dans la maladie d'Alzheimer :
quel traceur pour la détection de la maladie 15 ans
avant les premiers signes cliniques ?



Pierre Payoux



L'imagerie de la maladie d'Alzheimer

Version 1911



Dégénérescences neurofibrillaires
Alois Alzheimer, 1911

Auguste Deter, 51 ans
4 novembre 1907





Le point de vue de « l'imageur »

Version 2023

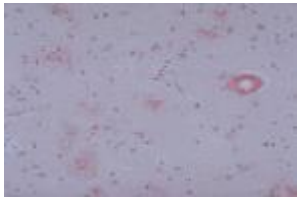
A

T

N

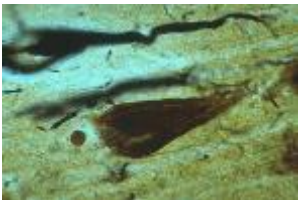
Auguste Deter, 51 ans
4 novembre 1907

8% des personnes de plus de 65 ans



Plaques amyloïdes

TEP Amyloïde



Dégénérescence neurofibrillaire

TEP Tau



Neurodegeneration (Atrophie)

TEP FDG
IRM

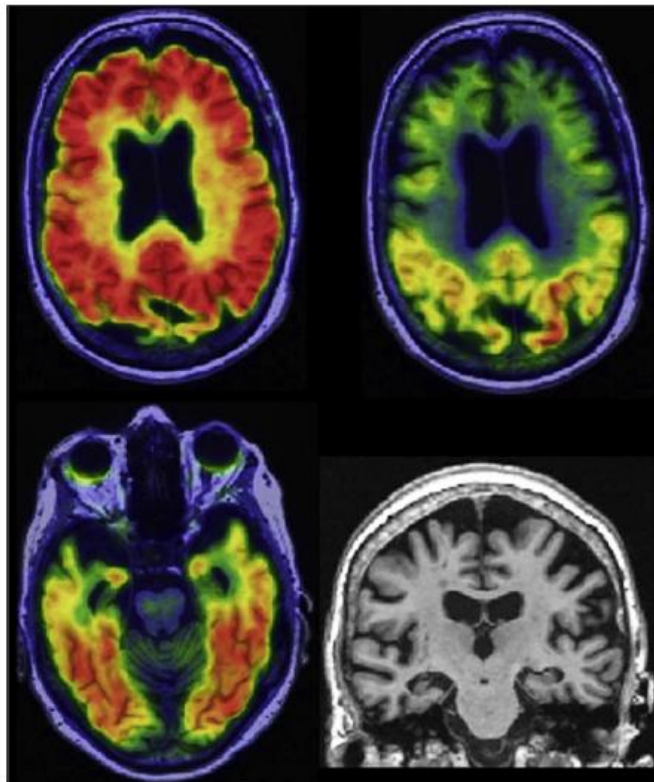


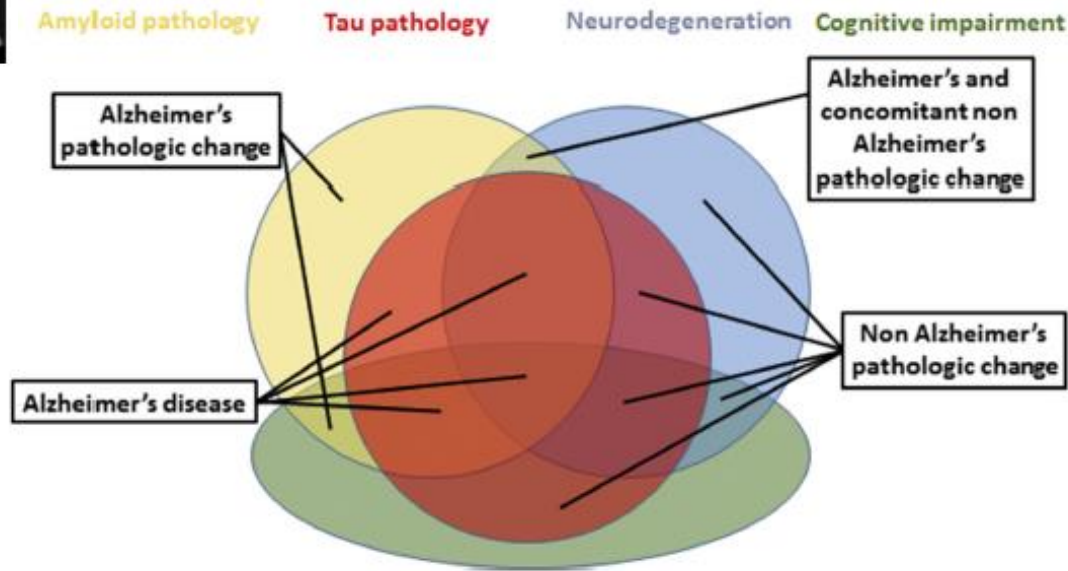
Fig. 1. Alzheimer's disease with dementia. A 75-year-old woman with amnesic multidomain dementia. Participant in the Mayo Alzheimer's Disease Research Center. Abnormal amyloid PET with Pittsburgh compound B (top left), tau PET with flortaucipir (top right and bottom left), and atrophy on MRI (bottom right). Biomarker profile A+T+(N)+.

Published in final edited form as:

Alzheimers Dement. 2018 April ; 14(4): 535–562. doi:10.1016/j.jalz.2018.02.018.

NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

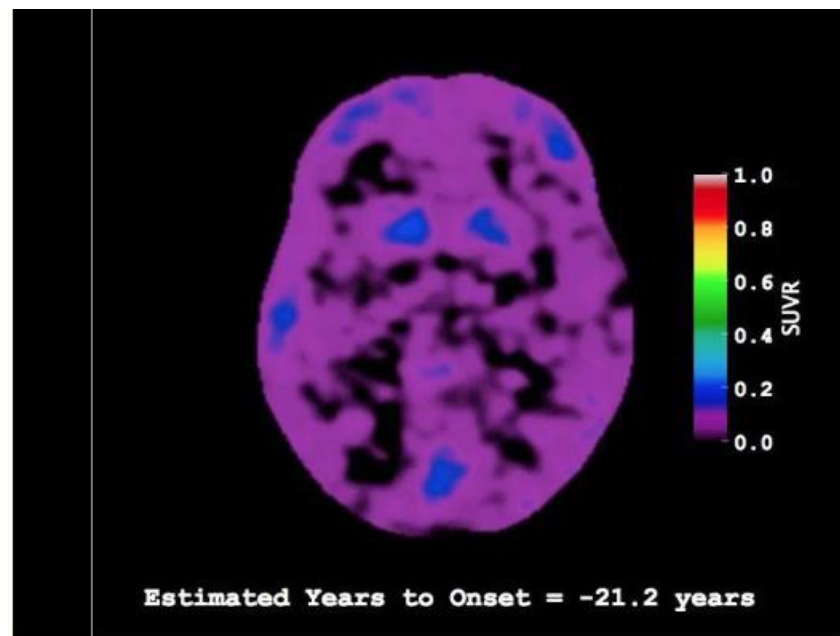
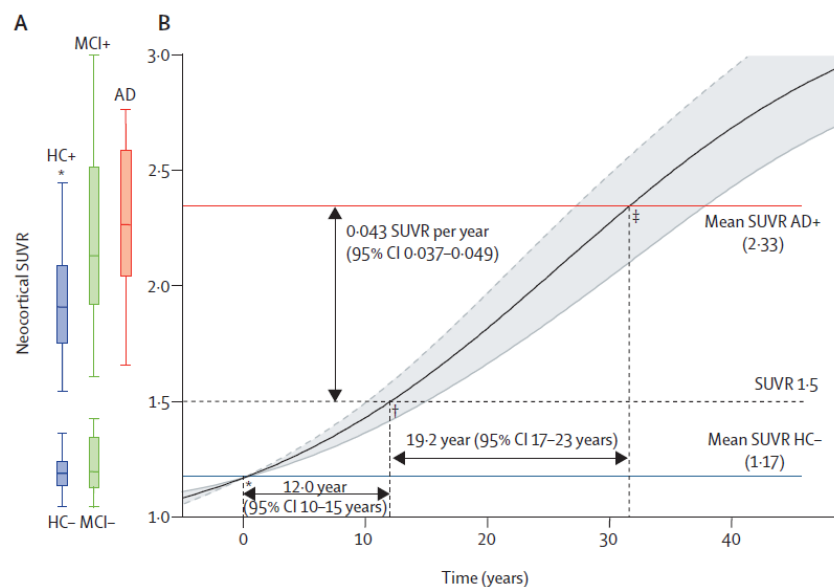
Clifford R. Jack Jr.^{a,*}, David A. Bennett^b, Kaj Blennow^c, Maria C. Carrillo^d, Billy Dunn^e, Samantha Budd Haeberlein^f, David M. Holtzman^g, William Jagust^h, Frank Jessenⁱ, Jason Karlawish^j, Enchi Liu^k, Jose Luis Molinuevo^l, Thomas Montine^m, Creighton Phelpsⁿ, Katherine P. Rankin^o, Christopher C. Rowe^p, Philip Scheltens^q, Eric Siemers^r, Heather M. Snyder^d, and Reisa Sperling^s



Dynamique des dépôts amyloïdes

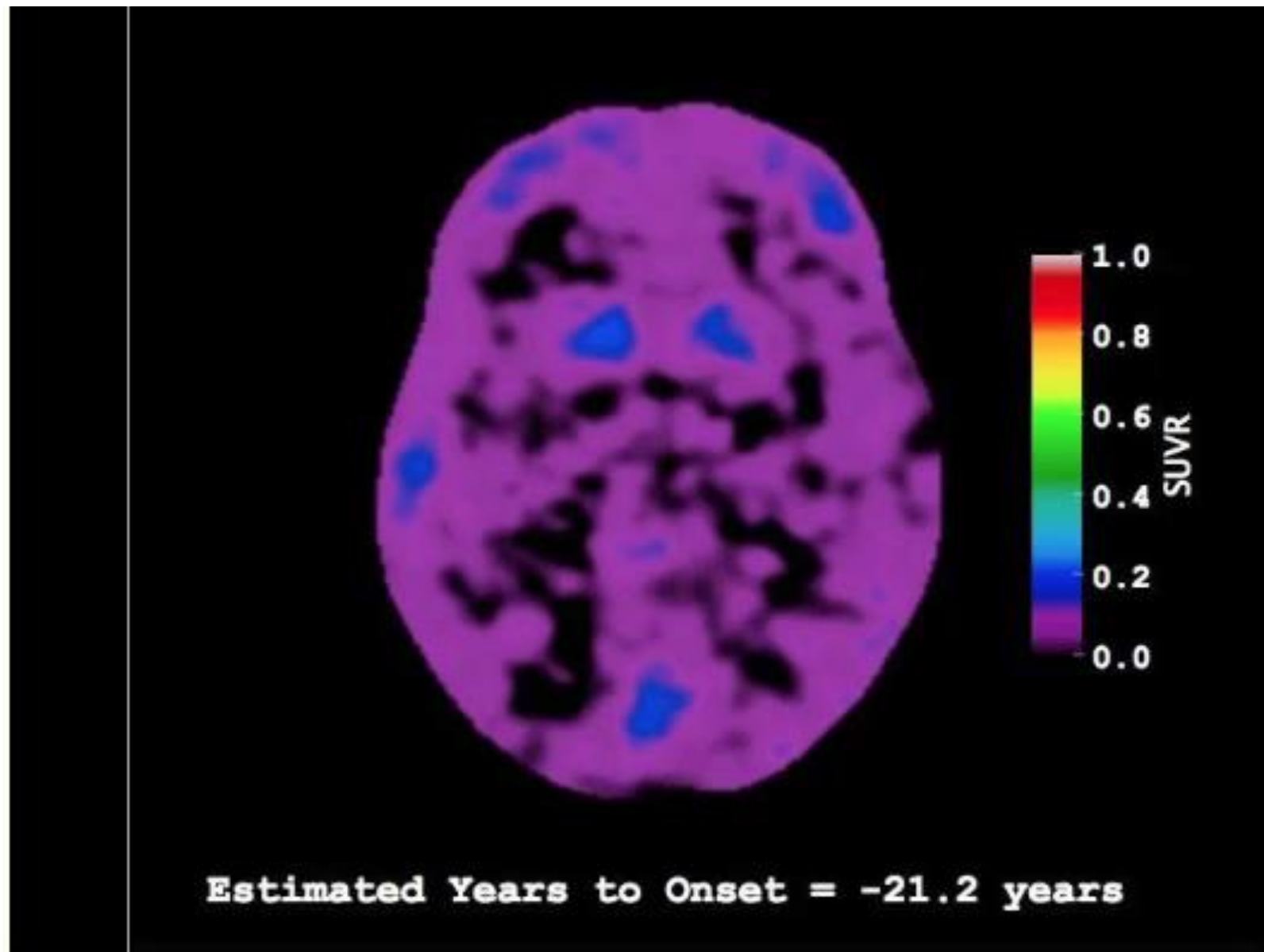
MA sporadique

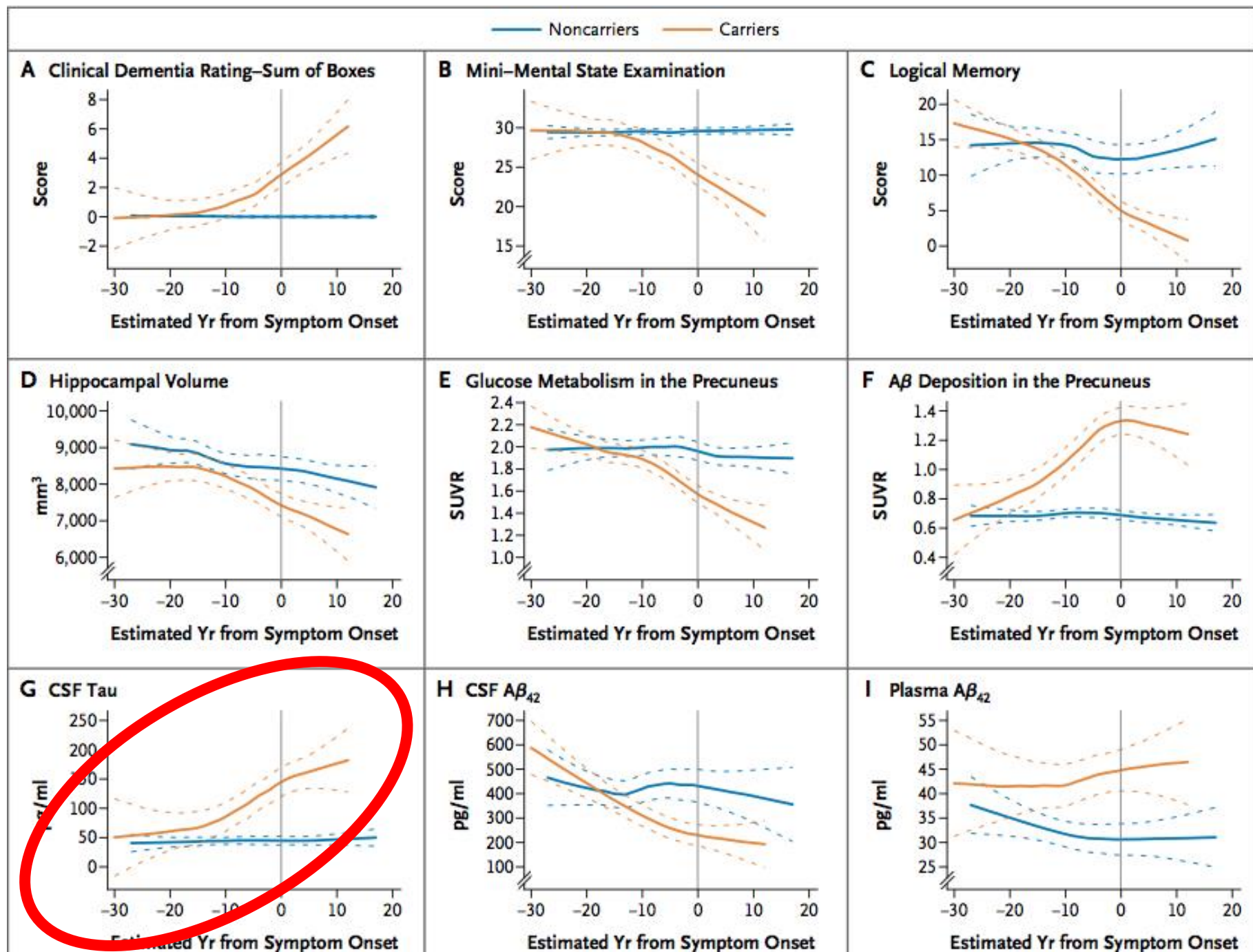
MA génétique



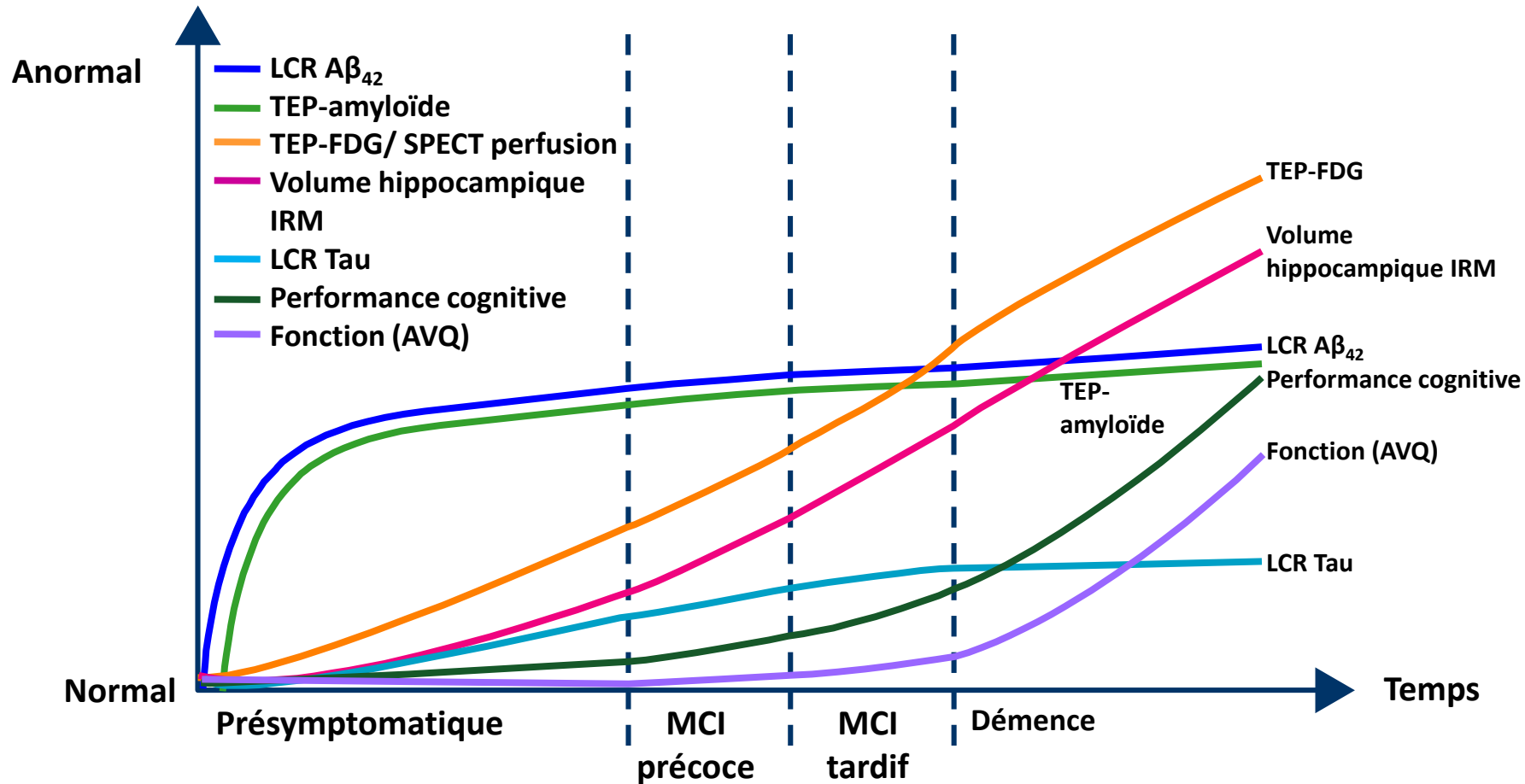
Victor L Villemagne et al, for the Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) Research Group. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study. *Lancet Neurology* 2013.

Randall J. Bateman et al. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2012; 367:795-804 2012.





Dynamique des biomarqueurs et progression de la Maladie d'Alzheimer.



Risk of short-term cognitive decline based on the biomarker profile and cognitive stage

| Syndromal Cognitive Stage | | | | |
|---------------------------|--|---|--|---|
| Biomarker Profile | | Cognitively unimpaired | MCI | dementia |
| | A ⁻ T ⁻ (N) ⁻ | normal AD biomarkers, cognitively unimpaired | normal AD biomarkers with MCI | normal AD biomarkers with dementia |
| | A ⁺ T ⁻ (N) ⁻ | Preclinical Alzheimer's pathologic change | Alzheimer's pathologic change with MCI | Alzheimer's pathologic change with dementia |
| | A ⁺ T ⁻ (N) ⁺ | Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired | Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI | Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia |
| | A ⁺ T ⁺ (N) ⁻ | Preclinical Alzheimer's disease | Alzheimer's disease with MCI (Prodromal AD) | Alzheimer's disease with dementia |
| | A ⁺ T ⁺ (N) ⁺ | | | |

Non-Alzheimer's continuum profiles are not included in table because the risk associated with different combinations of T+(N)-, T+(N)+, T-(N)+ among A- individuals has not been established

- rate of short term clinical progression expected to be low
- rate of short term clinical progression expected to be high

Appropriate Use Criteria for Amyloid PET: A Report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association

Keith A. Johnson¹, Satoshi Minoshima², Nicolaas I. Bohnen³, Kevin J. Donohoe⁴, Norman L. Foster⁵, Peter Herscovitch⁶, Jason H. Karlawish⁷, Christopher C. Rowe⁸, Maria C. Carrillo⁹, Dean M. Hartley⁹, Saima Hedrick¹⁰, Virginia Pappas¹⁰, and William H. Thies⁹



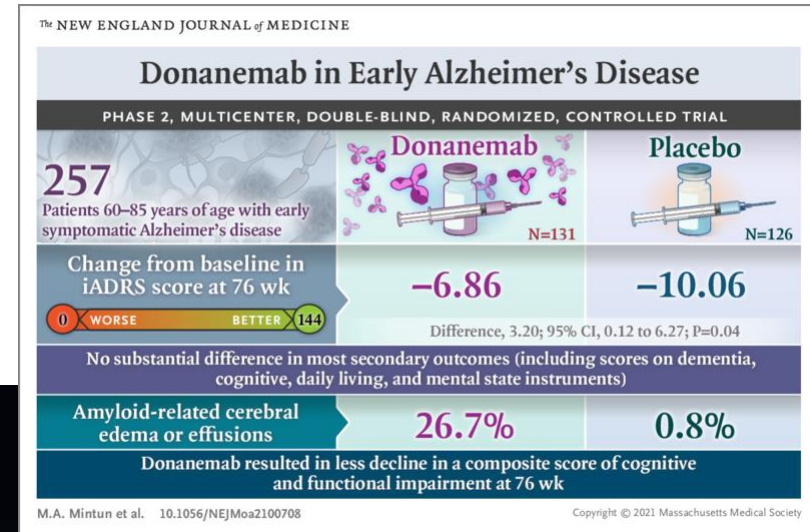
Critères appropriés (3) :

- Déclin cognitif léger (MCI) persistant ou progressif inexpliqué
- avec un diagnostic possible de MA mais avec une présentation clinique ambiguë ou atypique
- avec une « démence » progressive et un âge de début inhabituel (avant 65 ans)

Critères inappropriés (7) :

- MA probable >65 ans
- Pour déterminer la sévérité de la « Démence »
- Apo-E4 positif et/ou histoire familiale de « démence » uniquement
- Plainte cognitive non confirmée par un bilan neuropsychologique ou sujets asymptomatiques
- En remplacement d'un génotype
- Chez les sujets asymptomatiques
- Utilisation à des fins non médicales (Assurance, embauche ...)

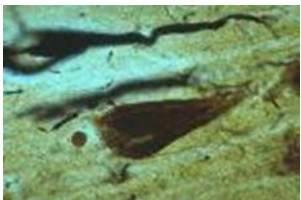
Intérêt relatif à disposer d'un nouvel examen diagnostique de la maladie d'Alzheimer ou des autres démences dans un contexte où les modalités thérapeutiques, médicamenteuses ou non, sont actuellement très limitées.



Des résultats très encourageants ...

Quels moyens diagnostiques ?

Statut Tau ?



La ponction lombaire

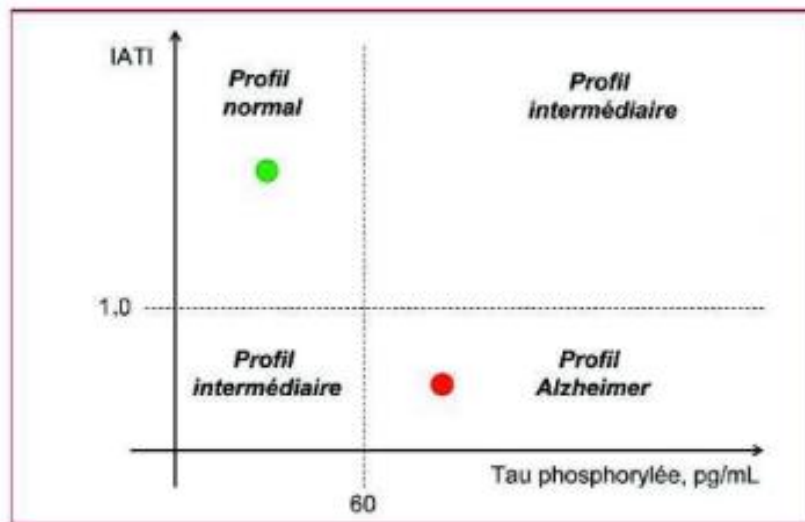
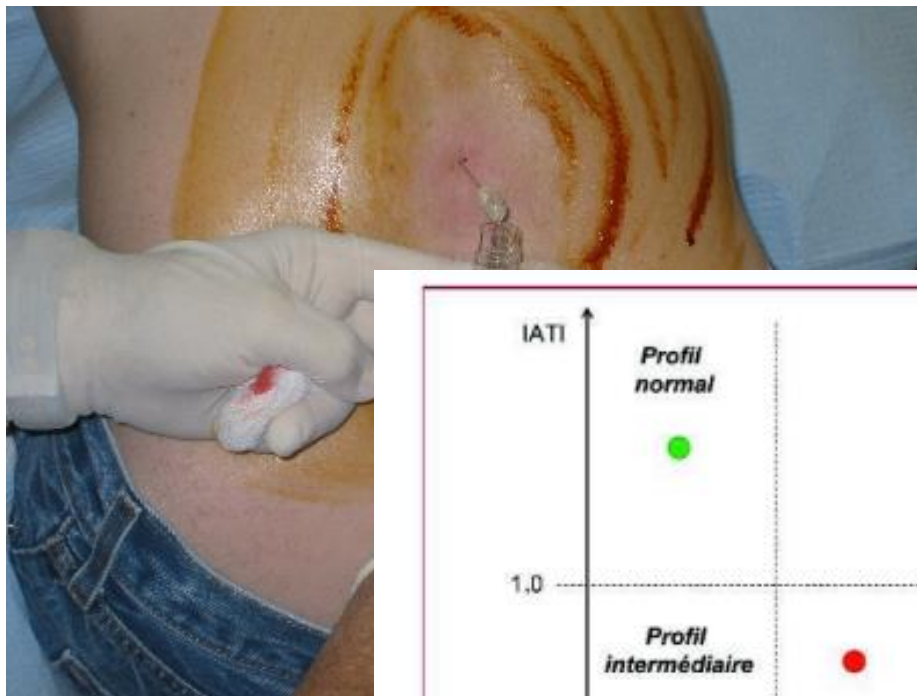


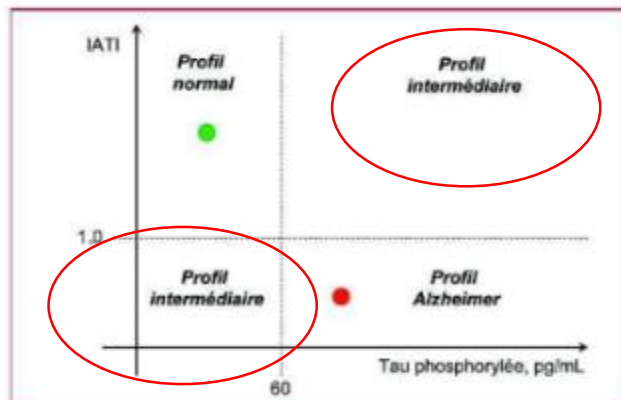
Figure 6. Biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien dans la maladie d'Alzheimer J. Dumurgier, Feuillet de biologie, mars 2014.

Contre indications formelles de la ponction lombaire.
(Outre le refus explicite ou présumé du patient)

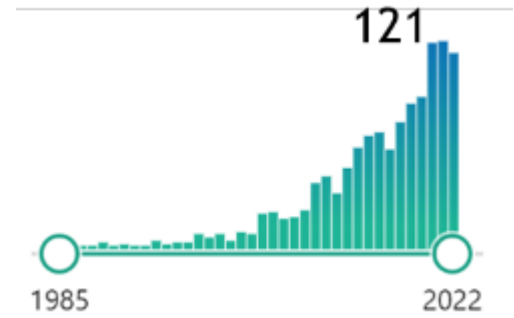
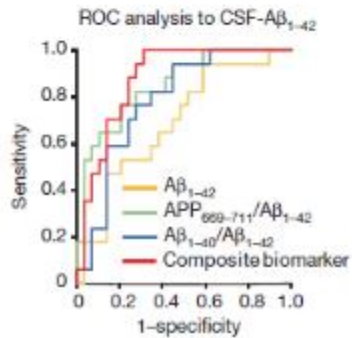
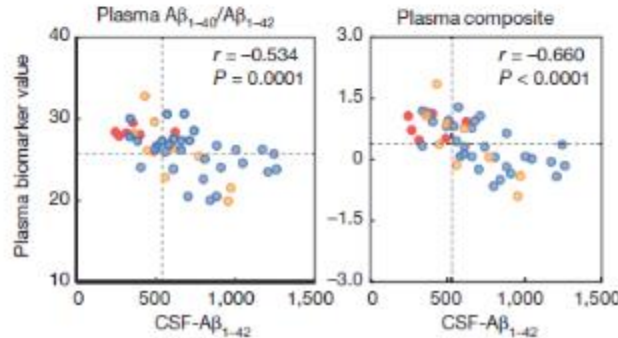
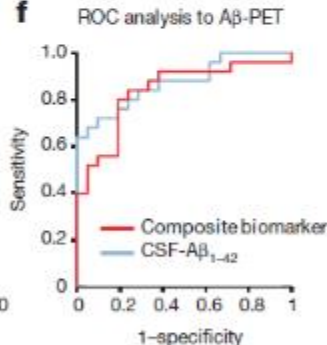
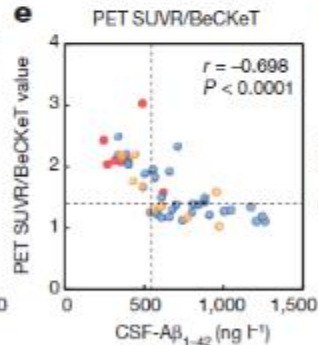
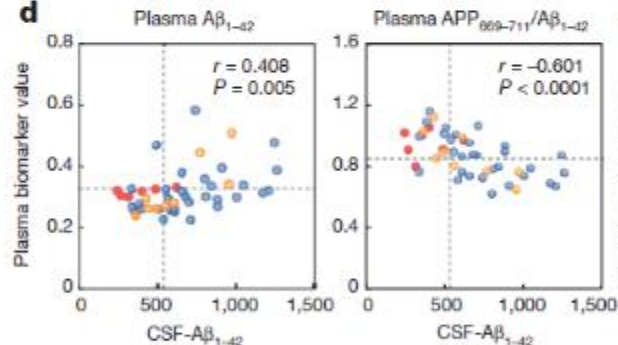
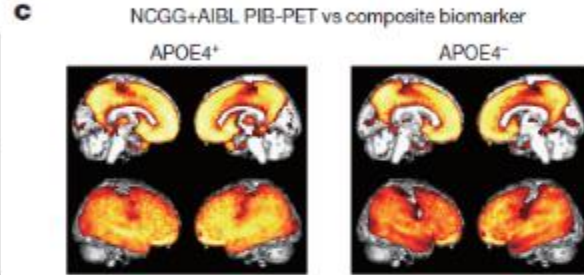
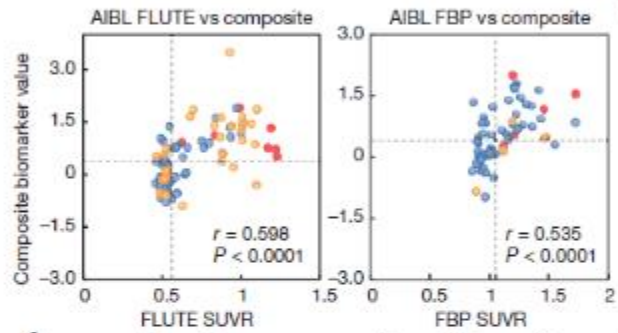
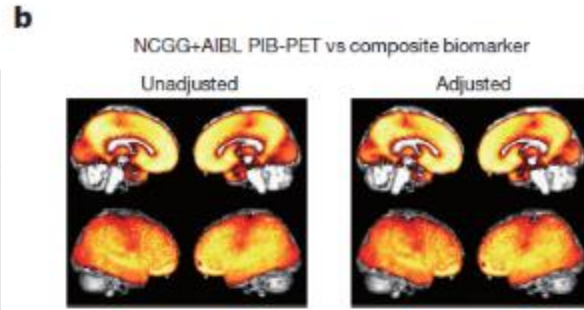
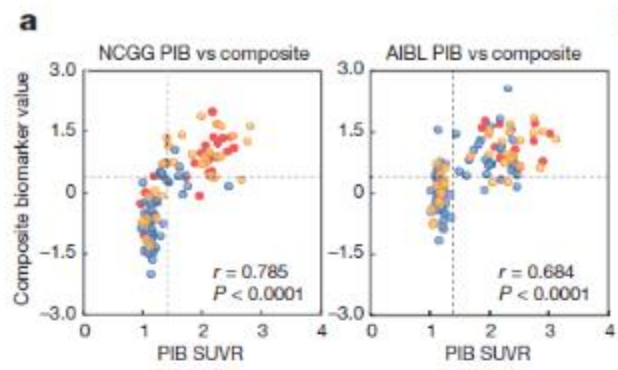
- Hypertension intracrânienne en raison du risque d'engagement cérébral
- Infections au point de ponction
- Thrombopénie sévère : nombre de plaquettes inférieur à 50 G.L-1 (50 000/mm³ de sang)
- Troubles de la coagulation ou traitements modifiant l'hémostase



non réalisable pour des raisons techniques ou donnant des résultats non contributifs.



1000 -1500 patients / an
(5 à 10% de la population suspecte de
MA de forme jeune et/ou atypique).



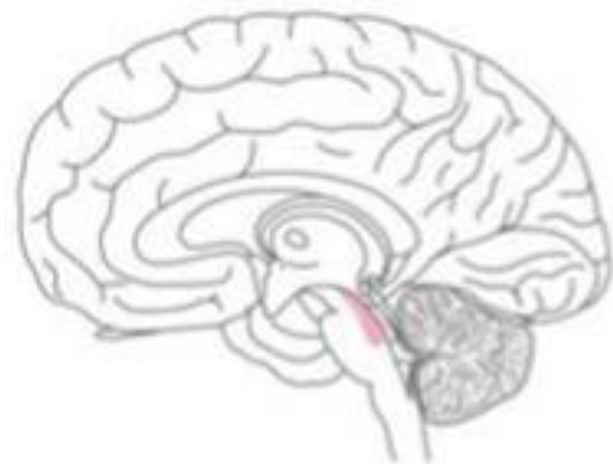
On progress

Tomographie par Emission de Positons



**Alzheimer's
disease (AD)**

Aging/AD tau staging
Braak et al. (2011)



Stage a-c
Locus coeruleus
Upper raphe nuclei
Magnocellular nuclei



Stages 1a, I-II
Transentorhinal cortex
Entorhinal cortex

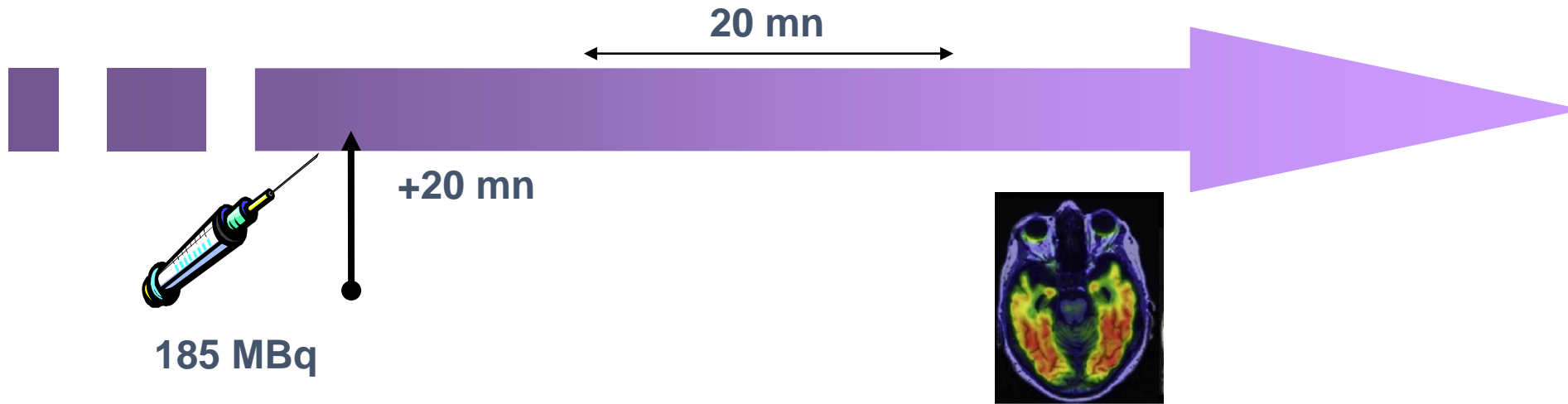


Stages III-IV
Hippocampus
Amygdala
Basal temporal cortex
Insular cortex
Basal frontal cortex



Stages V-VI
Widespread neocortical
involvement
Sparing of cerebellum

Réalisation des images.



Irradiation : 5 mSV
Cout : 1300 euros ?

Locus Tau

Evaluer les capacités diagnostiques des biomarqueurs du LC (neuromélanine, réseau fonctionnel, pupillométrie et oculométrie) pour la détection d'un marquage Tau en TEP seul ou en combinaison chez des volontaires âgés non-déments.

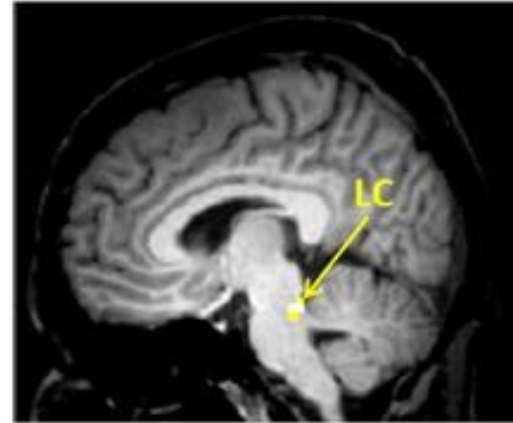
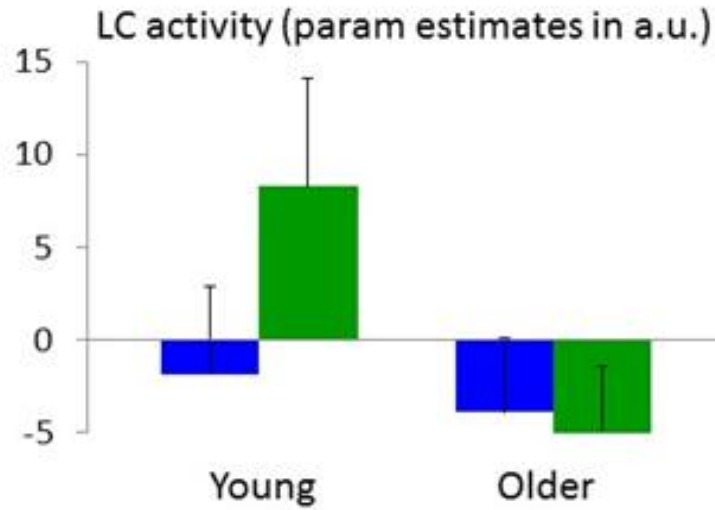
Un nouveau Biomarqueur : le locus coeruleus



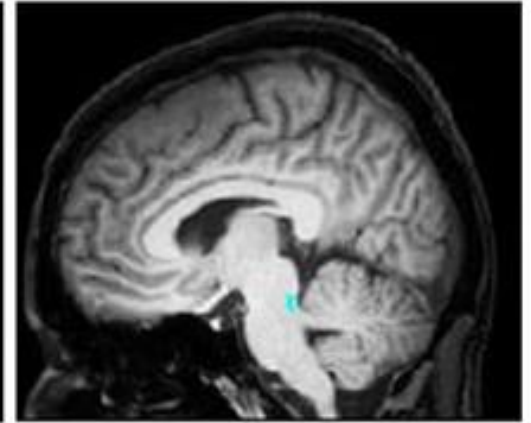
congruent



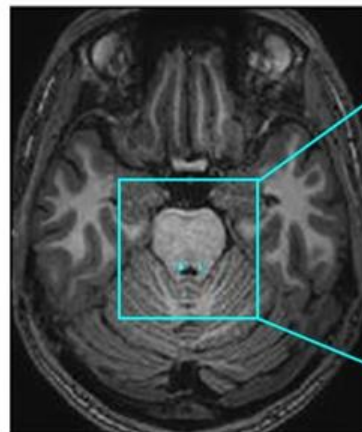
incongruent



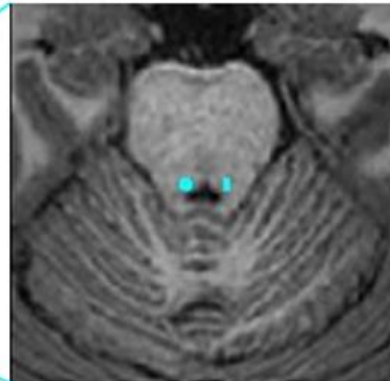
Age x Congruence fMRI interaction ($x = +4$)



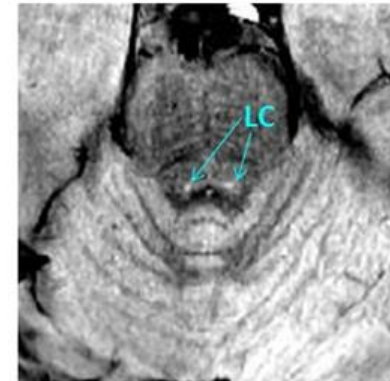
LC map (Keren et al. 2009)



High-contrast T1 scan in MNI space ($z = -26$ mm)



Atlas LC ROI on T1 scan



Neuromelanin-sensitive scan in MNI space

Un nouveau Biomarqueur : pupillométrie

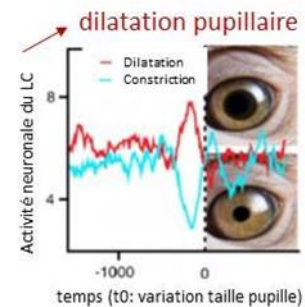
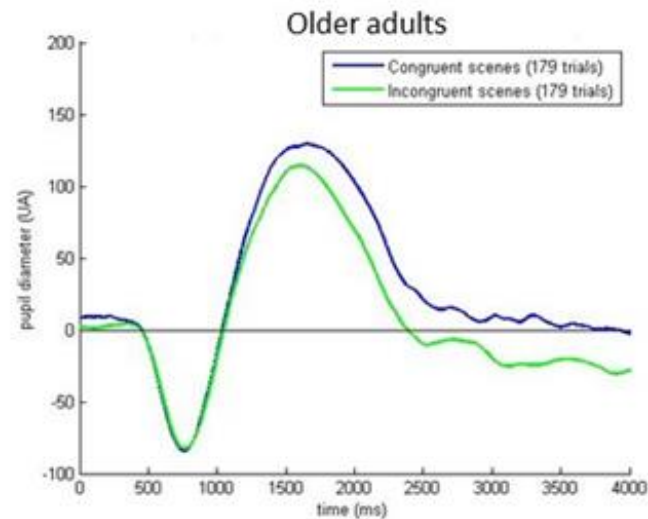
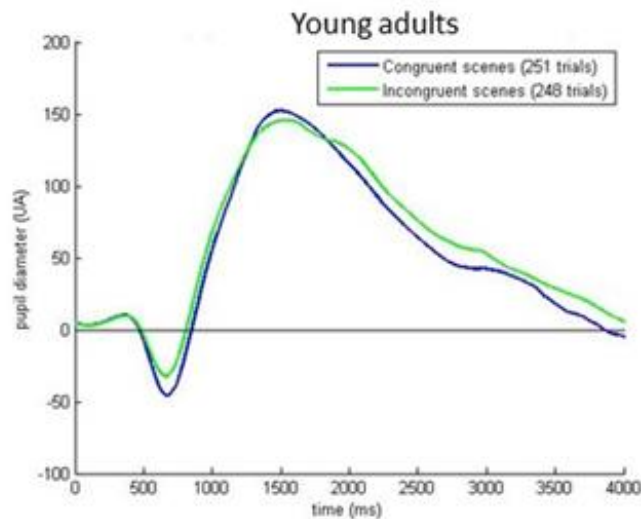
A



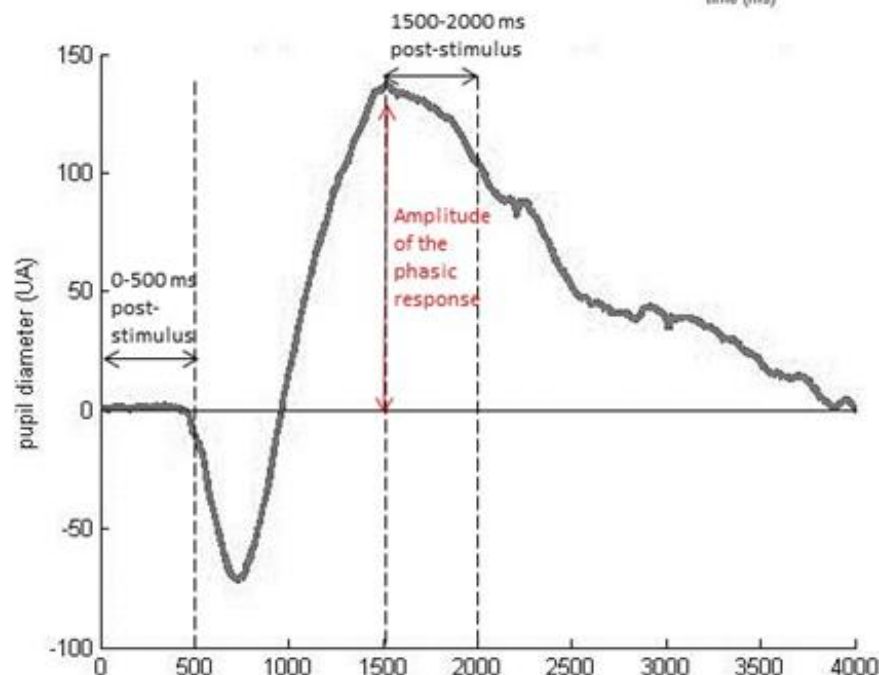
congruent



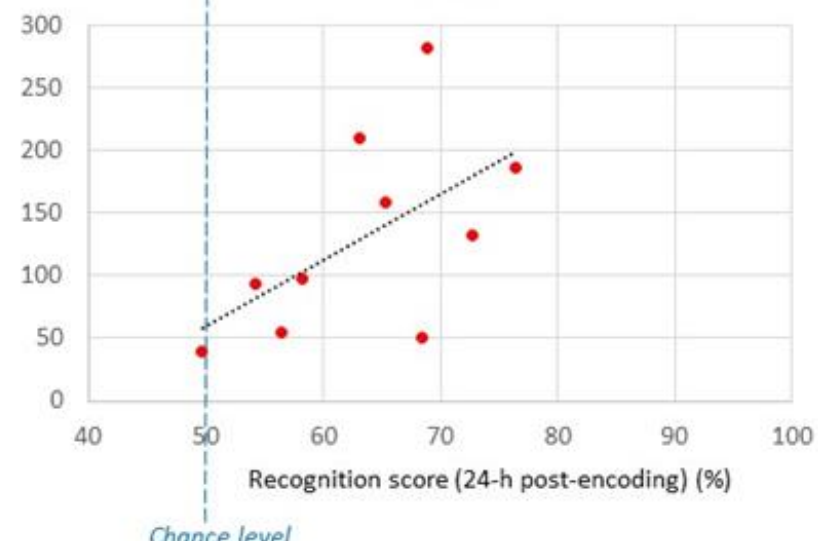
incongruent



B



median amplitude of pupil response at encoding (AU)



Etude de cohorte monocentrique, longitudinale, prospective (sur 10 ans !)

100 participants issus de la cohorte INSPIRE-T (n=1000). La moitié des participants seront porteurs de l'allèle APOE4 et l'autre moitié non-porteur.

Durée de la période d'inclusion : 24 mois.

Durée de participation de chaque participant : 24 mois.

Durée totale de la recherche : 48 mois.

A ce jour, le diagnostic précoce de la Maladie d'Alzheimer repose sur des examens complémentaires invasifs (biomarqueurs du liquide cérébro-spinal) ou coûteux et peu disponibles (TEP). La validation de l'oculométrie permettrait en cas de validation de promouvoir la réalisation du diagnostic de la MA de manière plus rapide et facile.

TABLEAU RECAPITULATIF DU SUIVI PARTICIPANT

| | Pré inclusion T-X (*) | Inclusion T 0 | Visite T 1 | Visite T 2 (T1+12 mois) | Visite T 3 (T1+24 mois) |
|----------------------|--------------------------|------------------|---------------|----------------------------|----------------------------|
| Consentement éclairé | ✓ | ✓ | | | |
| Examen clinique | | ✓ | ✓ | ✓ | ✓ |
| Examen TEP-Tau | | | ✓ | | |
| Examen IRM | | | ✓ | ✓ | ✓ |
| Oculométrie | | | ✓ | ✓ | ✓ |
| Tests cognitifs | | | ✓ | ✓ | ✓ |

- Cette étude va mesurer des facteurs de risques d'une maladie sans traitement satisfaisant aujourd'hui (Apo E4, TEP Tau)
- Sujets asymptomatiques.
- Bénéfice/risque (TEP irradiant)
- Suivi sur 10 ans



Merci pour votre attention ...

Dr Delrieu Julien
Pr Pierre Payoux
Nathalie Vayssière
Hélène Gros Dagnac
Florence Remy
Dr Anne Sophie Salabert

