AFTMN - 6 juin 2025

Imagerie cérébrale par TEP Scan pour l'exploration des troubles cognitifs : place actuelle et dans un futur proche.

A. Kas

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière

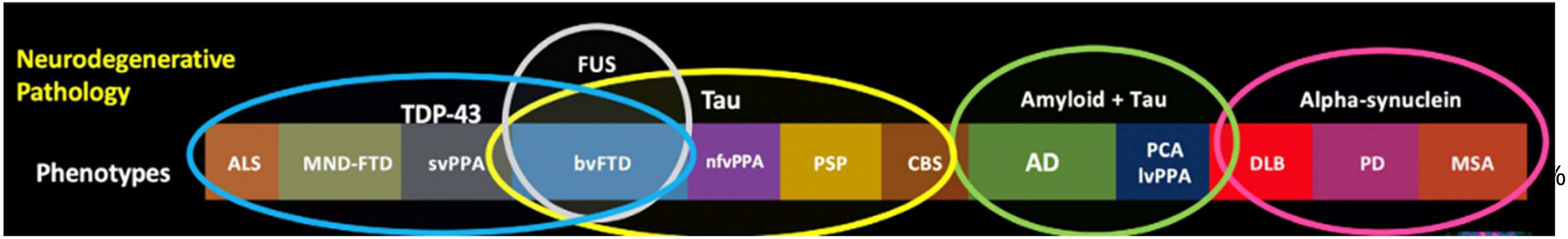
Liens d’intérêt

- Activités non rémunérées: Investigatrice d’essais thérapeutiques dans la maladie d’Alzheimer et des maladies apparentées des laboratoires Biogen, Roche, Eisai, Eli Lilly ;

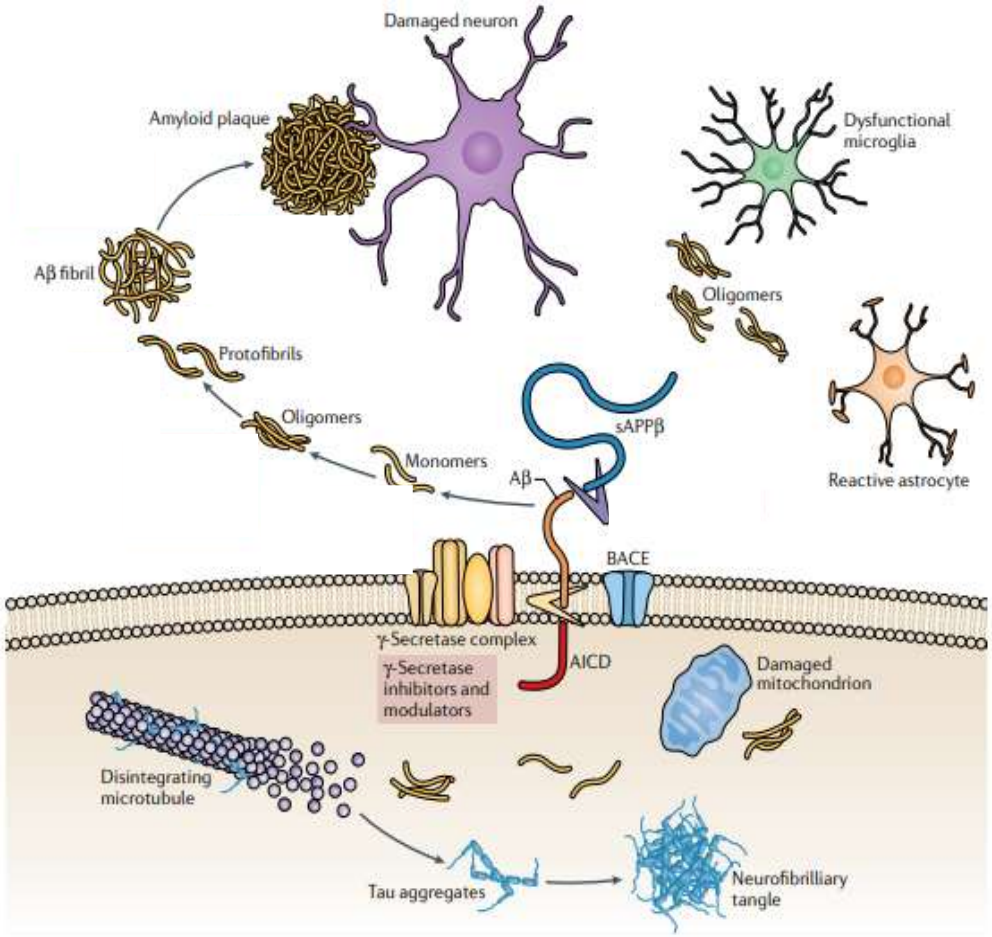
- **Activités rémunérées sans enrichissement personnel:** Keosys (DATTEP) ; vice présidence de la Cdiag de l’HAS ; formation lecture TEP amyloïde (Piramal)

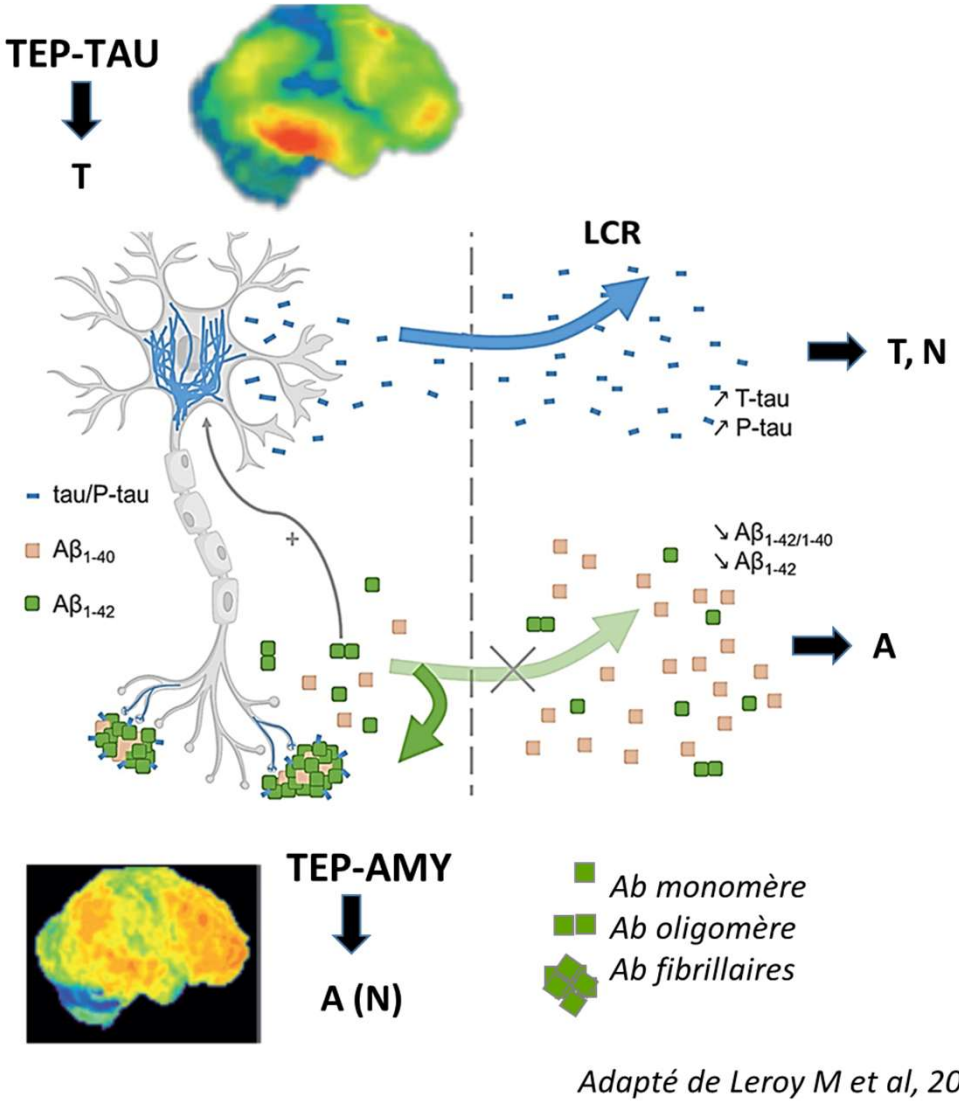
Introduction

- Maladies neurocognitives en France:
  - 1 200 000 dont 850 000 malades Alzheimer
  - Diagnostic tardif
- Depuis 25 ans, avancées importantes dans la maladie d'Alzheimer (MA):
  - Conceptualisation du spectre clinique
  - Capacités à détecter le processus physiopathologique
  - Développement de biomarqueurs
  - Avis favorable de l'EMA en novembre 2024 pour la commercialisation du **Lecanemab**
- Meilleures connaissances des pathologies non MA



Cascade amyloïde et biomarqueurs

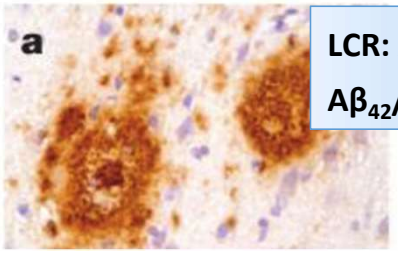




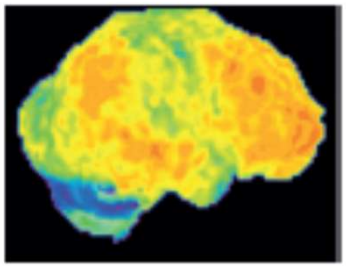
Adapté de Leroy M et al, 2021

Marqueurs de la maladie d'Alzheimer A+ T+ N

Plaques amyloides
= dépôts β amyloïdes (A)



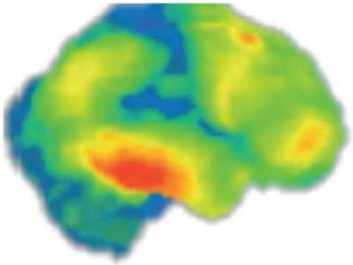
LCR: $A\beta_{42}$ ↘
$A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ↘



TEP amyloïde
11C-PIB,
18F flutemetamol,
18F florbetapir,
18F florbetaben
Se 96% et Spe 100%
Clark Lancet Neurol 2012

Dégénérescence neurofibrillaire
= pathologie tau (T)

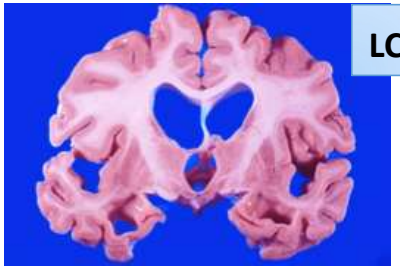
LCR: ptau ↗



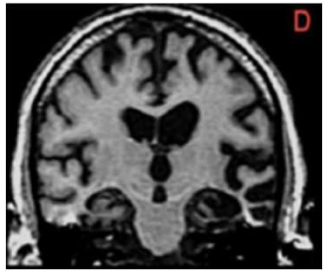
TEP TAU

18F-Flortaucipir
Se 89% Sp 86% TNF Braak V-VI
Fleisher JAMA Neurol 2020
Zhang et al. JAD 2012

Dysfonctionnement neuronal, synaptique, perte neuronale = **neurodégénérescence (N)**

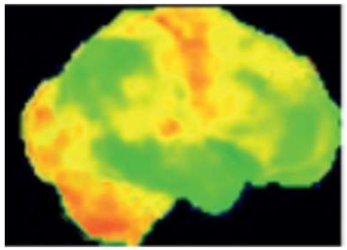


LCR: t-tau ↗



IRM structurelle

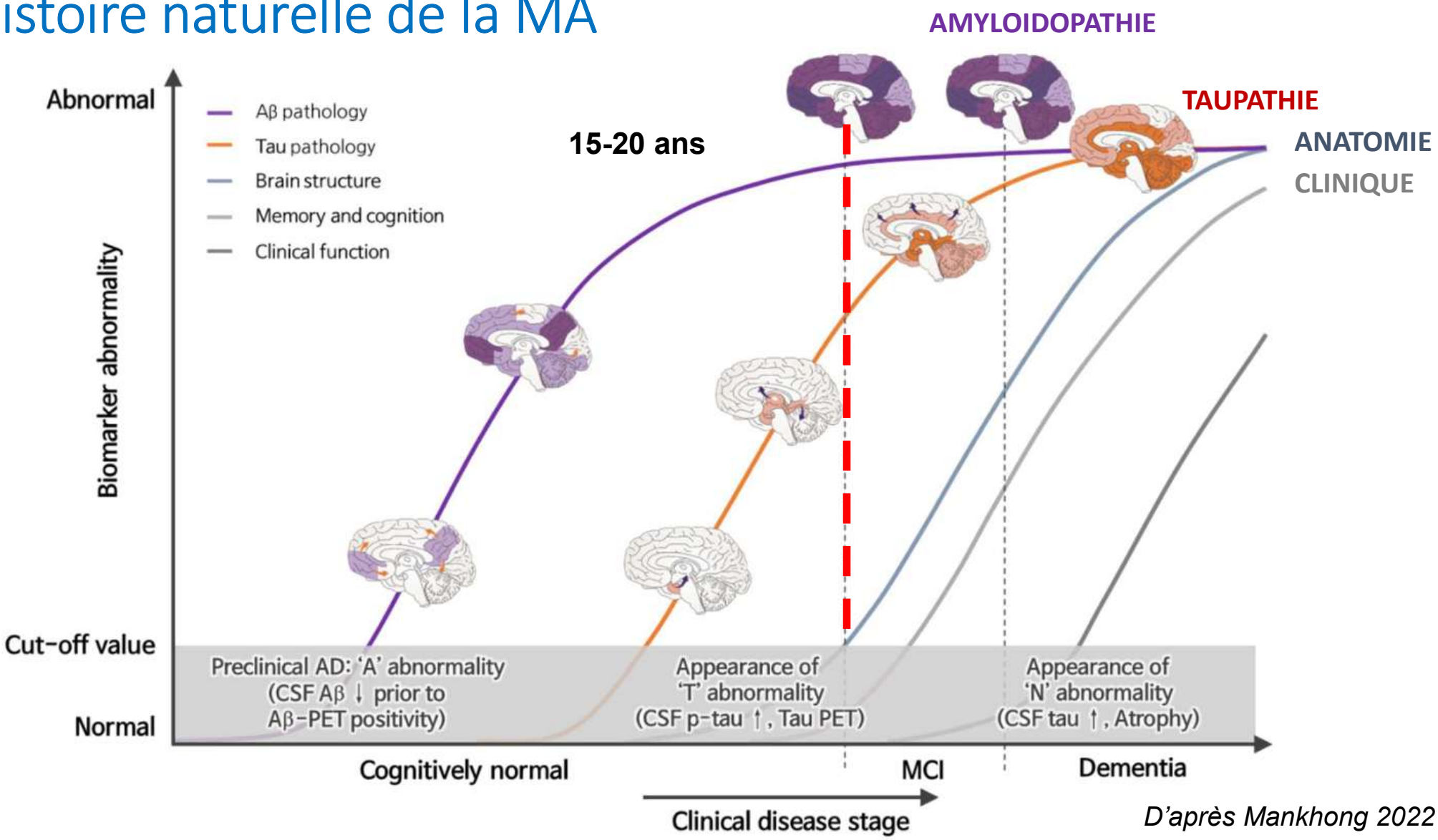
Atrophie mésiotemp
DNF mésiotemporale
Scheltens ., 2002
Braak et Braak, 1996
Duyckaerts, 2009



TEP FDG

Consommation de glucose
Activité synaptique glutamatergique. et astrocytaire
Phelps et al 1979, Zimmer 2017, Magistretti 1999

Histoire naturelle de la MA



D'après Mankhong 2022

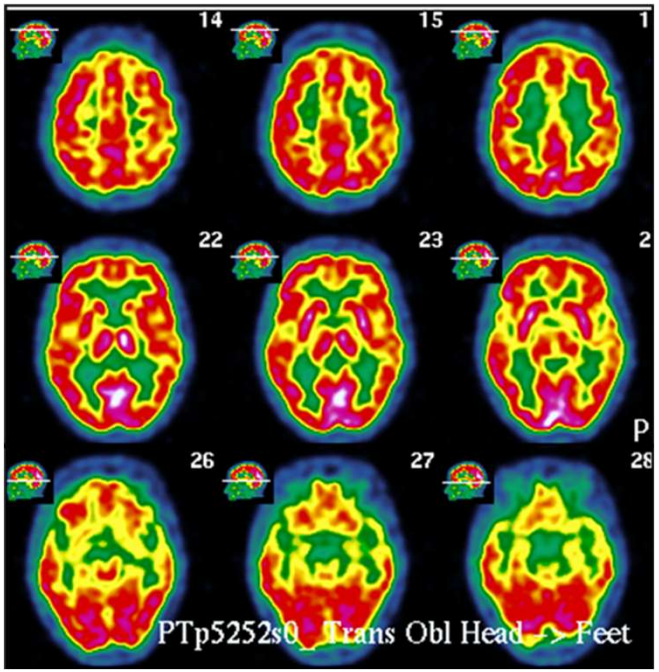
Pourquoi des biomarqueurs

- Font partie des critères diagnostiques internationaux de la MA : A+T+N
- Permettent un diagnostic précoce et de précision dans les présentations cliniques atypiques de la MA ou très débutante
- Ont un impact sur la stratégie de prise en charge
  - Traitement symptomatique adapté
  - Choix des explorations ou avis spécialisés complémentaires
  - Communication d'informations additionnelles (pronostic, adaptations à prévoir)
- Indispensables pour la sélection et le suivi sous traitement anti-amyloide

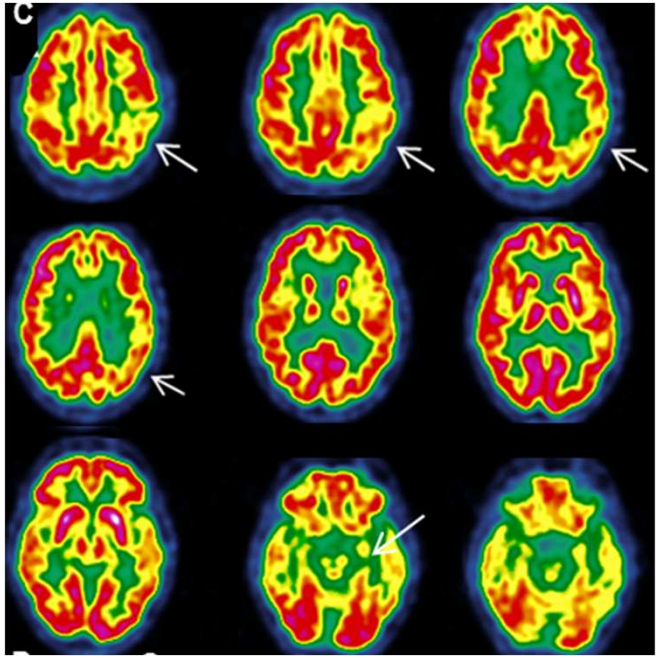
TEP au FDG dans la MA : “N”

- **Marqueur précoce de neurodégénérescence et de progression : “ N” de la classification ATN**
  Topographie des anomalies corrélée à la clinique
  Hypométabolisme plus précoce que l’atrophie en IRM
- **Recommandé pour diagnostiquer la MA avec trouble cognitifs majeurs (2008) et prodromale (2013)**
  Hypométabolisme pariétotemporal, cingulaire post ± mésiotemporal → atteinte corticale diffuse (antérieure et post.)

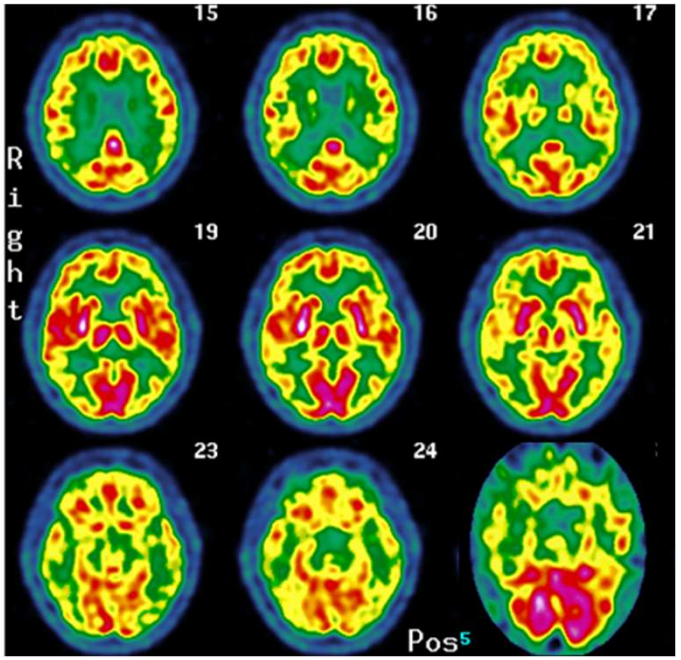
TEP FDG NORMAL



MA débutante

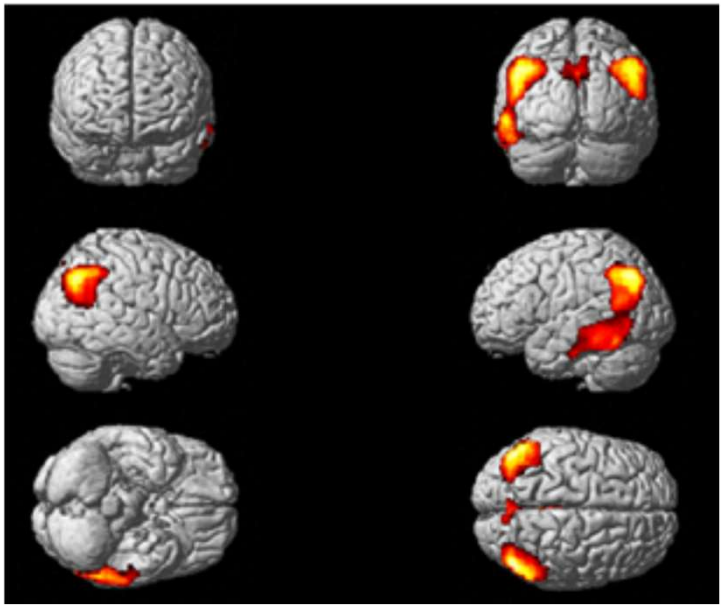


MA au stade de DEMENCE



Diagnostic de MA débutante

Morbelli 2017



L'hypométabolisme pariéto-temporal et cingulaire post. est un marqueur précoce de MA chez des patients avec troubles cognitifs modérés

Mobelli 2017, Chetelat 2003, Mobelli 2015,

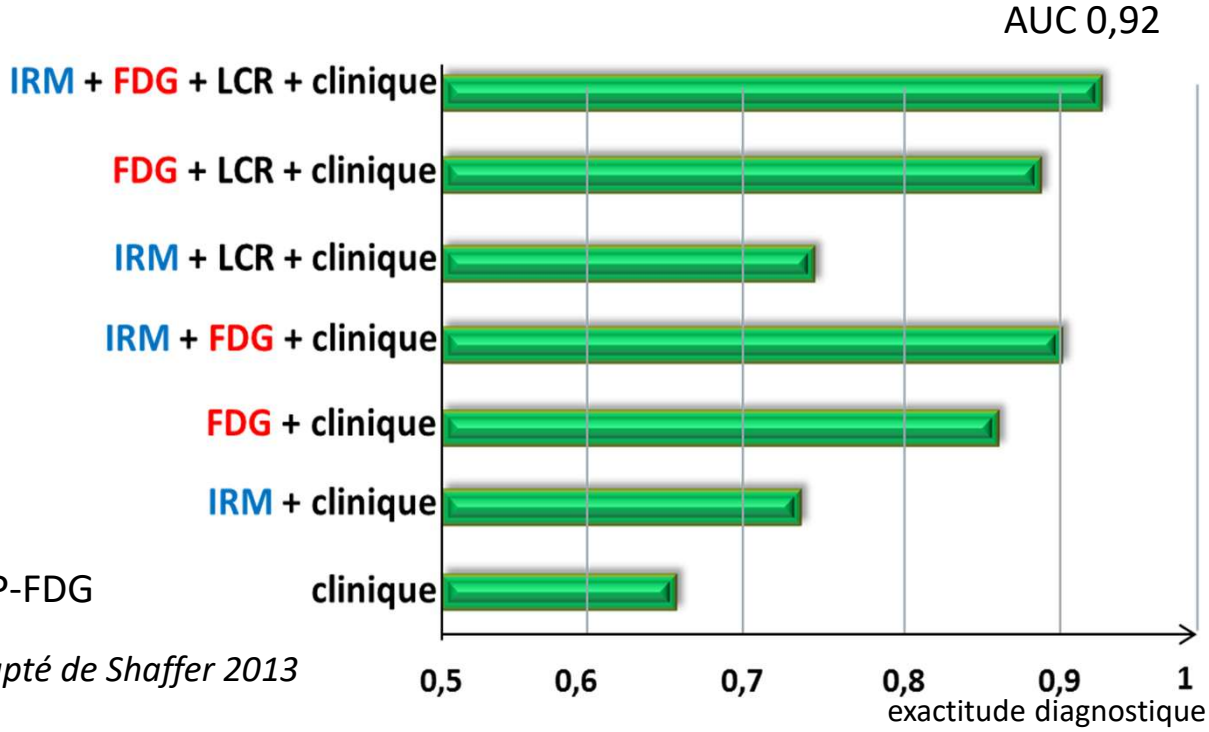
Smalaigic 2015, Smalaigic 2018, Schaffer 2013

Améliore l'exactitude diagnostique par rapport à la clinique, l'IRM ou le LCR seuls ***(Schaffer 2013)***

97 patients MCI suivis 4 ans (cohorte ADNI)

Diminution du taux d'erreurs diagnostiques :

De 27% pour le LCR + IRM à 9% avec ajout du TEP-FDG

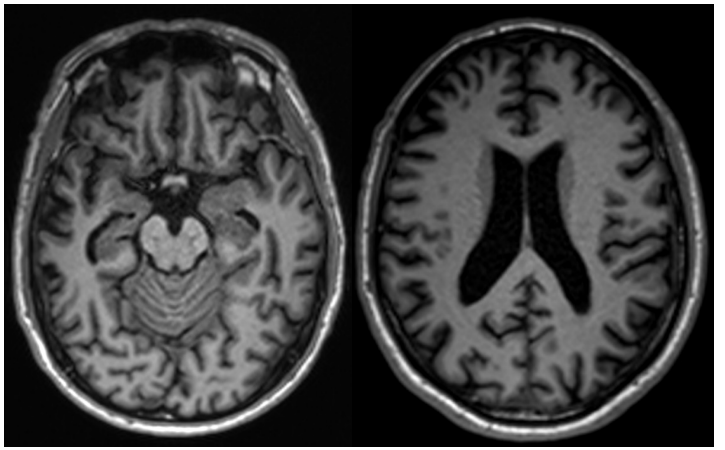


Adapté de Shaffer 2013

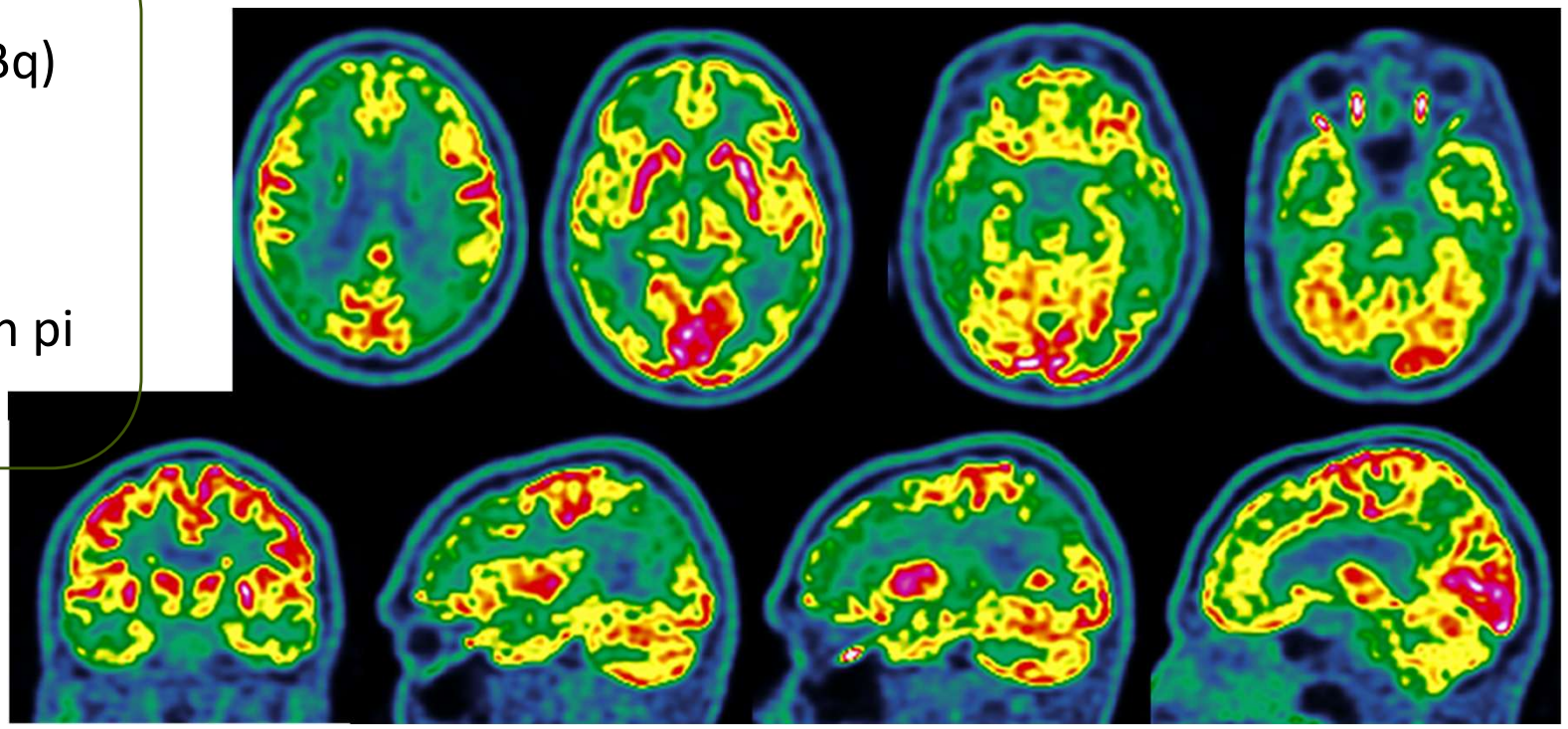
H 47 ans en activité
MMSE 20/30
troubles cognitifs majeurs
LCR + pour une MA

IRMc normale

séquence 3D T1



TEP-TDM FDG
2 MBq/kg (min 125 MBq)
A jeun depuis 6h
Glycémie < 1,6 g/L
Repos neurosensoriel
Acquisition: 30 - 60 min pi
Durée : 5 à 20 min



TEP au FDG

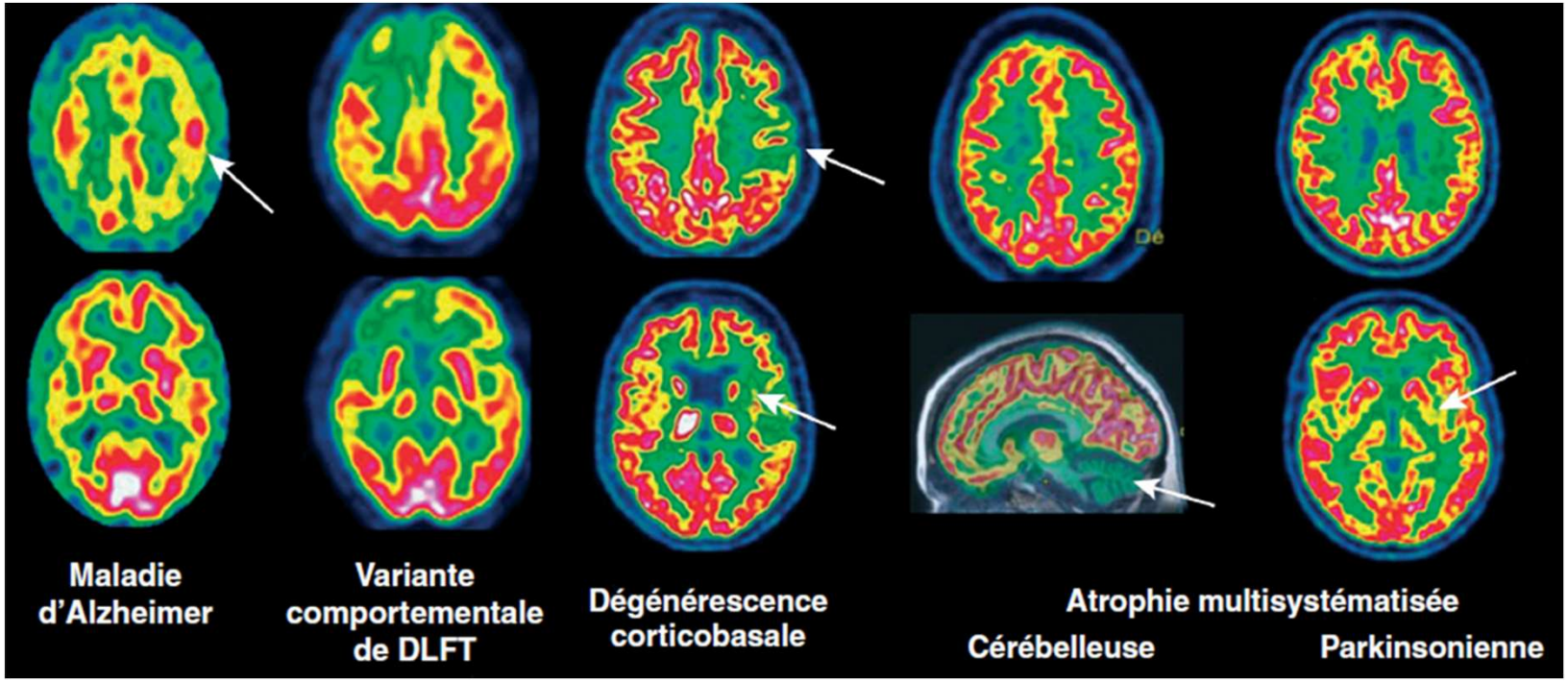
Intérêt pour le diagnostic différentiel

Critère diagnostique support des DLFT et des APP *(Rascovski 2011, Gorno-Tempini 2011)*

Critère secondaire dans MCL et dans la PSP (*Mc Keith 2017, Hoglinger 2017)*

Intérêt en l'absence d'orientation diagnostique évidente *(Laforce 2010; Nobili 2018; Frisoni 2024)*

les anomalies ne sont pas spécifiques de lésions physiopathologiques



TEP AMYLOIDE : “A”

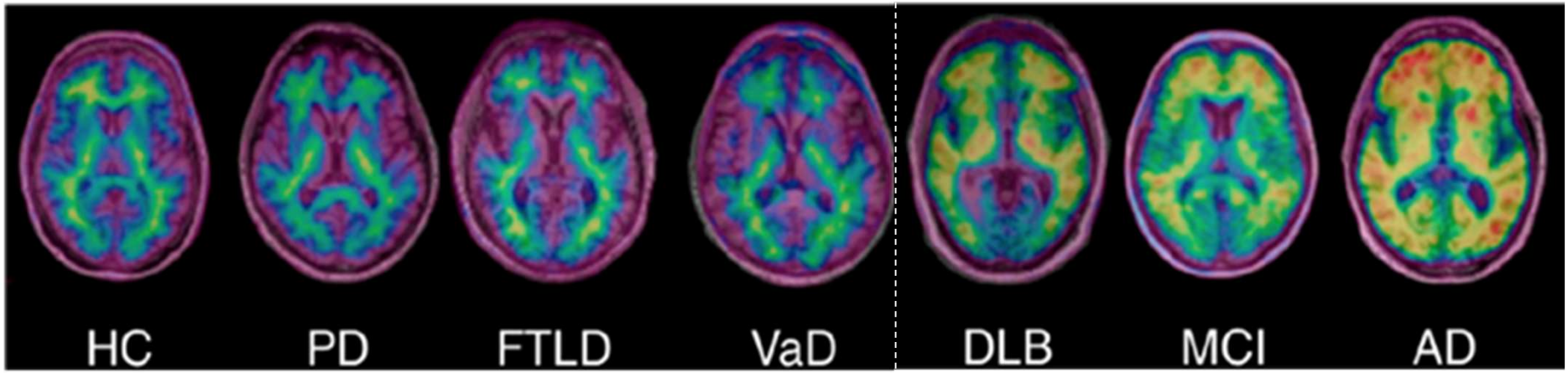
Distribution cérébrale des plaques amyloide *in vivo* dans la MA

- Se 86-100% Spe 88-100% vs. histo *(Salloway 2017; Clark 2012, Sabri 2015)*

Accumulation « silencieuse » 10-20 ans avant les 1ers symptômes de MA puis plateau

Examen pathologique quelque soit le stade et la présentation clinique de la MA

- Critères diagnostic de MA en cas de suspicion clinique : « A » *(Dubois 2014, 2024; Jack 2018, 2024)*
- Un TEP AMYLOIDE négatif écarte le diagnostic de MA
- ce n’est pas un marqueur de progression de la MA, non corrélé à la sévérité du déclin cognitif



TEP AMY-	**TEP AMY+**
Sujet sain, Parkinson, DFT, démence vasculaire	MA prodromale et démence Copathologie MA

Impact de la TEP AMYLOIDE sur la prise en charge des patients

- **Impact sur le diagnostic**
  - 30 à 40% des diagnostics initiaux de MA ont un TEP négatif jusqu'à 50% dans MCI dans IDEAS
  - augmentation du niveau de confiance dans le diagnostic étiologique
  - réduction du nombre de diagnostics incertains (72% à 16% IDEAS)
- **Impact sur la stratégie de prise en charge (84% en cas de TEP AMY- Cecaldi et al)**
  - Traitement symptomatique ciblé
  - Explorations ou avis spécialisés complémentaires
  - Communication d'informations additionnelles (pronostic, adaptations à prévoir) (50% Ceccaldi et al)
- **Impact sur l'institutionnalisation et la mortalité à moyen terme des patients**

iDEAS
Imaging Dementia—Evidence For Amyloid Scanning

Added value of ^{18}F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study

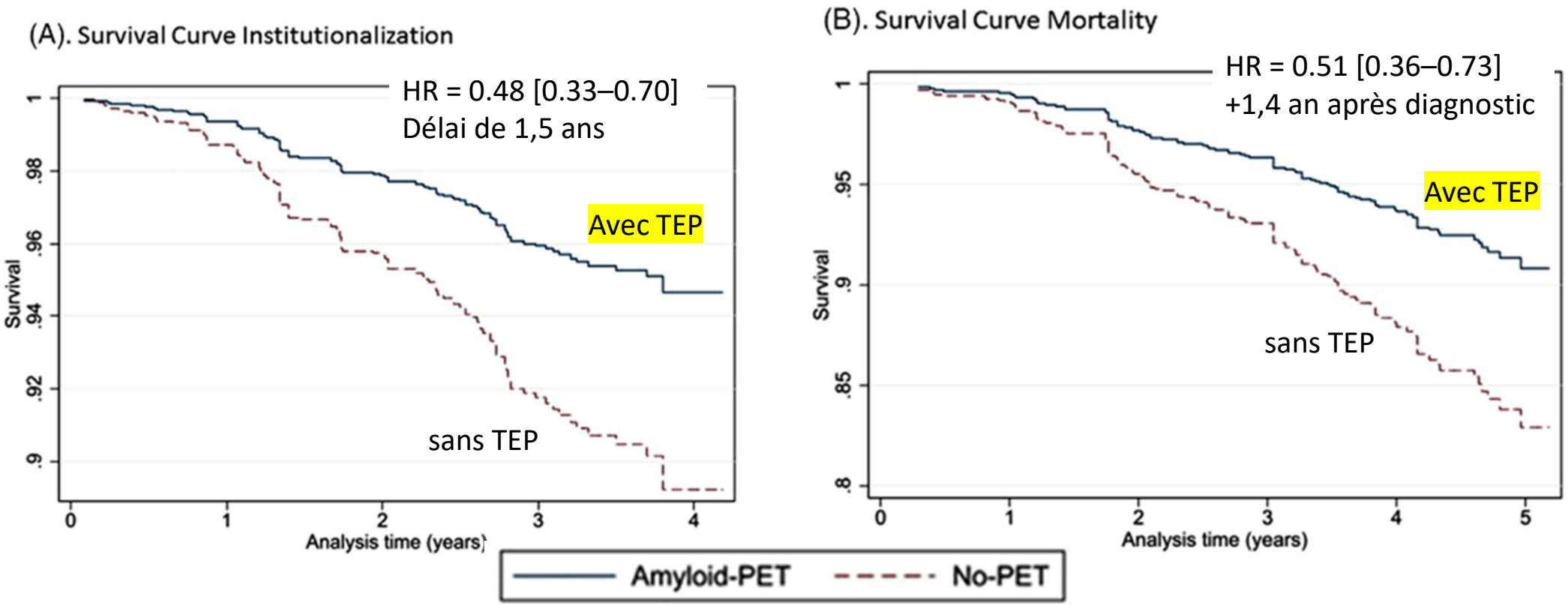
Alzheimer's & Dementia 14 (2018) 293-305

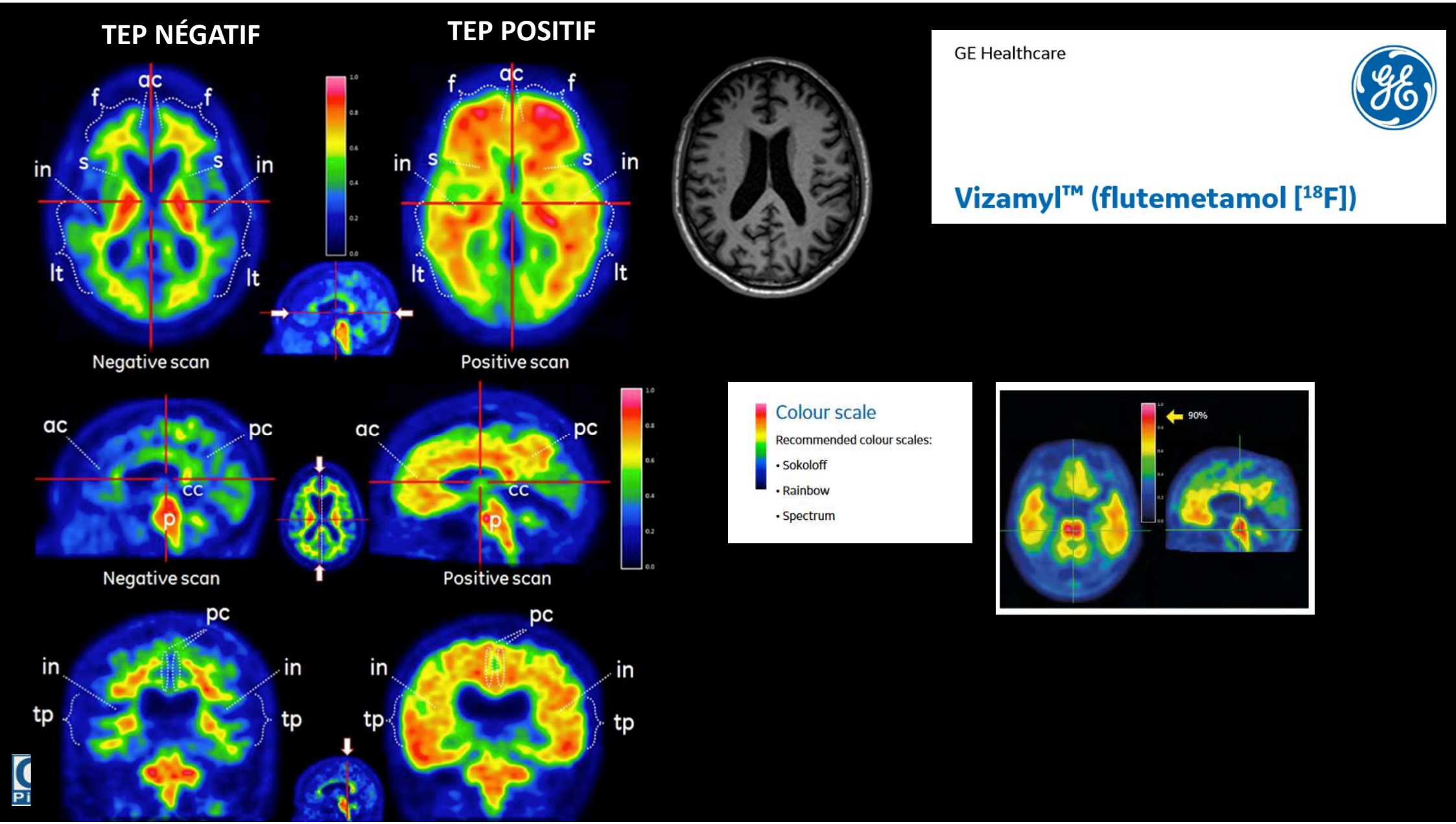
A more precise diagnosis by means of amyloid PET contributes to delayed institutionalization, lower mortality, and reduced care costs in a tertiary memory clinic setting

Ingrid S. van Maurik[1,2,3,4] | Hana M. Broulikova[5] | Arenda Mank[1,2,3,4] | Els D. Bakker[1,2] | Arno de Wilde[1,2,6] | Femke H. Bouwman[1,2] | Andrew W. Stephens[7] | Bart N. M. van Berckel[8] | Philip Scheltens[1,2,6] | Wiesje M. van der Flier[1,2,3,4]

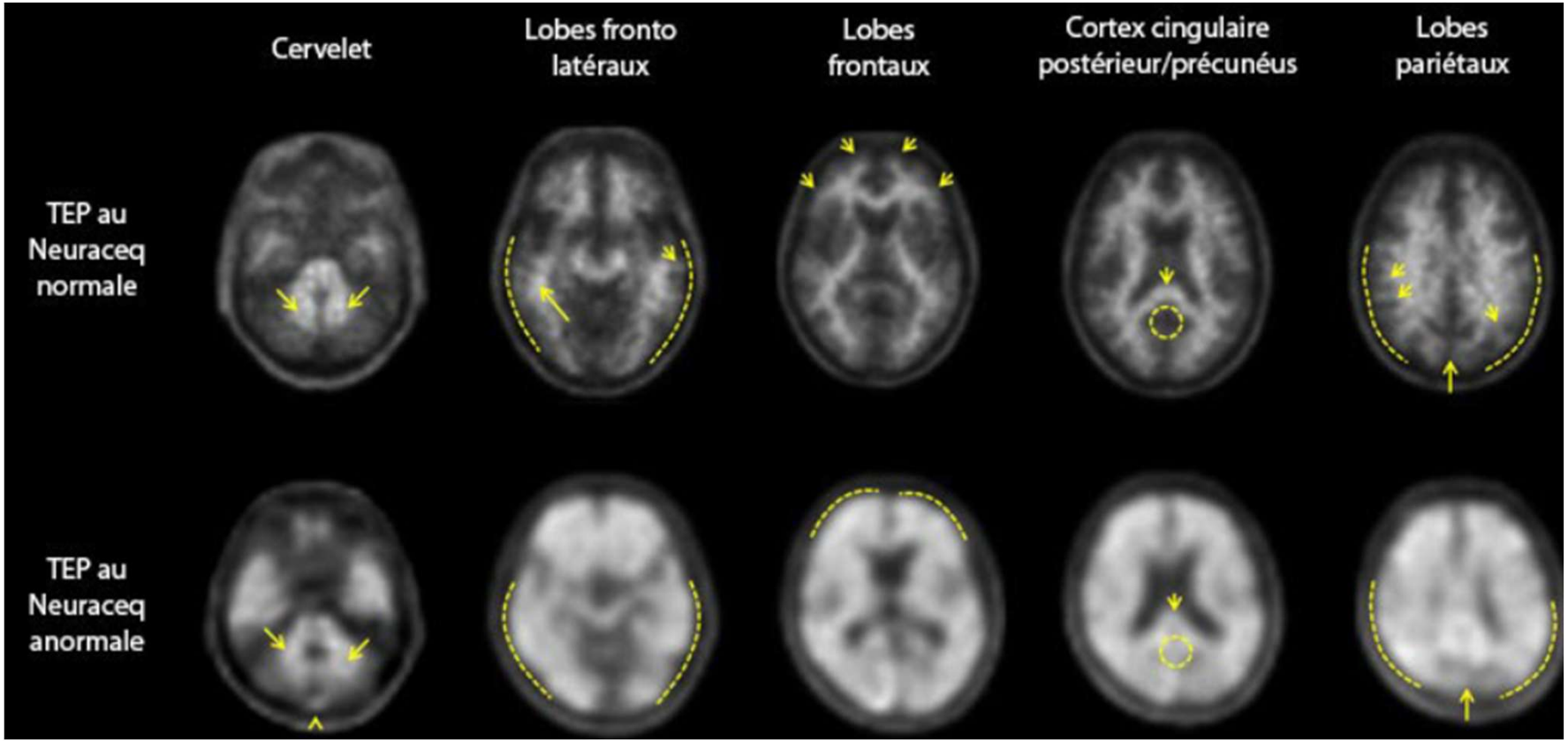
Dans le groupe avec TEP AMY (FBB) :

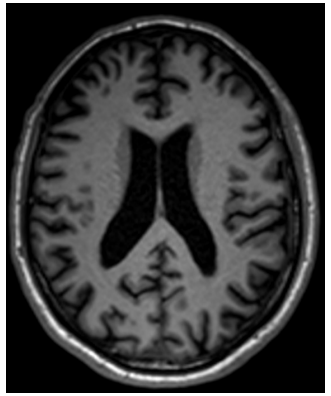
- 11 vs 18% de mortalité sur 4±1 ans de suivi
- 10 vs 21% d'institutionalisation sur 4-5 ans de suivi
- cout moindre en dépenses de santé




TEP NÉGATIF
TEP POSITIF
ac
f
f
s
s
in
in
lt
lt
Negative scan
Positive scan
ac
pc
cc
p
Negative scan
Positive scan
pc
in
in
tp
tp
GE Healthcare
Vizamyl™ (flutemetamol [18F])
Colour scale
Recommended colour scales:
• Sokoloff
• Rainbow
• Spectrum
90%

^{18}F-florbetaben (Neuraceq®)



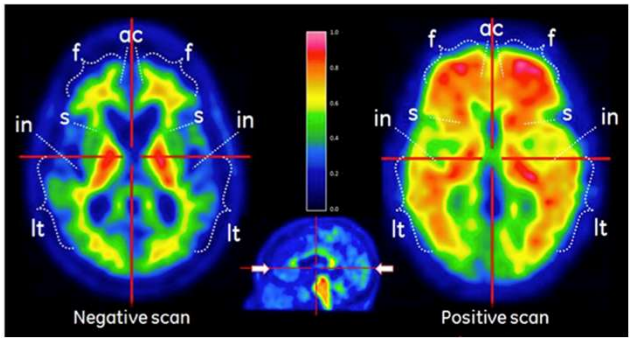


Absence de dépôts amyloïdes
Bords concaves de la fixation
Digitations
Contraste SB/SG préservé

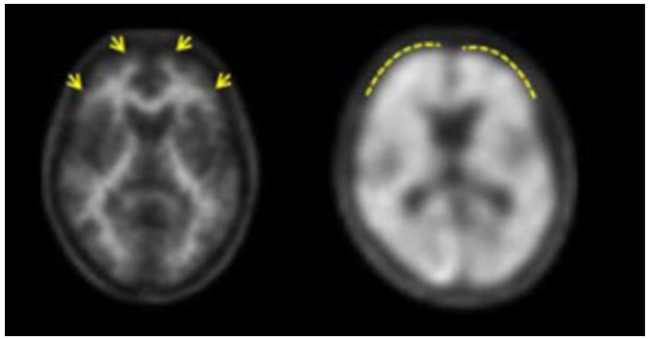
Dépôts amyloïdes diffus
Aspect convexe, disparition du contraste SG/SB
1 ou plusieurs régions cérébrales dans lesquelles le contraste SB/SG est réduit ou absent

HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

18F-FLUTEMETAMOL (Vizamyl)



18F-FLORBETABEN (Neuraceq)



Avis favorable au remboursement pour la TEP amyloide en cas de suspicion de MA avec présentation clinique atypique AVEC

- ✓ déficit cognitif objectivé confirmé
- ✓ cause du trouble cognitif incertaine après évaluation par un médecin spécialisé et explorations selon guidelines
- ✓ en cas de ponction lombaire contre-indiquée, non réalisable ou de résultats équivoques non interprétables ou discordants avec la clinique

Avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques.

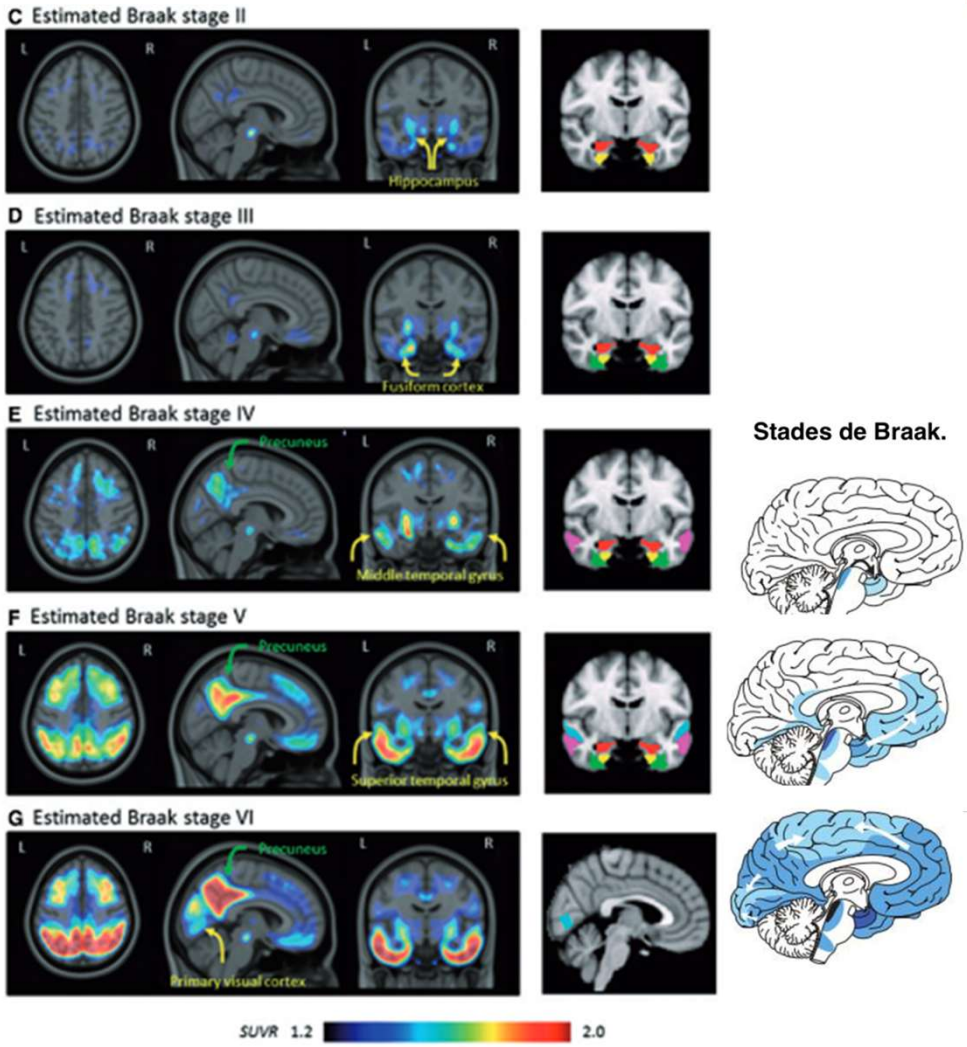
Procédure de réalisation

Vizamyl = 185 MBq / repos 90 min / acquisition 20 min
Neuraceq = 300 MBq / repos 90 min / acquisition 20 min
Pas de jeun ni restriction sur la glycémie ni repos neurosensoriel
Echelle de couleurs différentes

TEP TAU (Flortaucipir) : “T”

- **Marqueur récent < 10 ans**
- **Marqueur des dégénérescences neurofibrillaires**
  - Affinité élevée pour la taupathie de la MA
  - Marqueur de progression (stades de Braak et Braak)

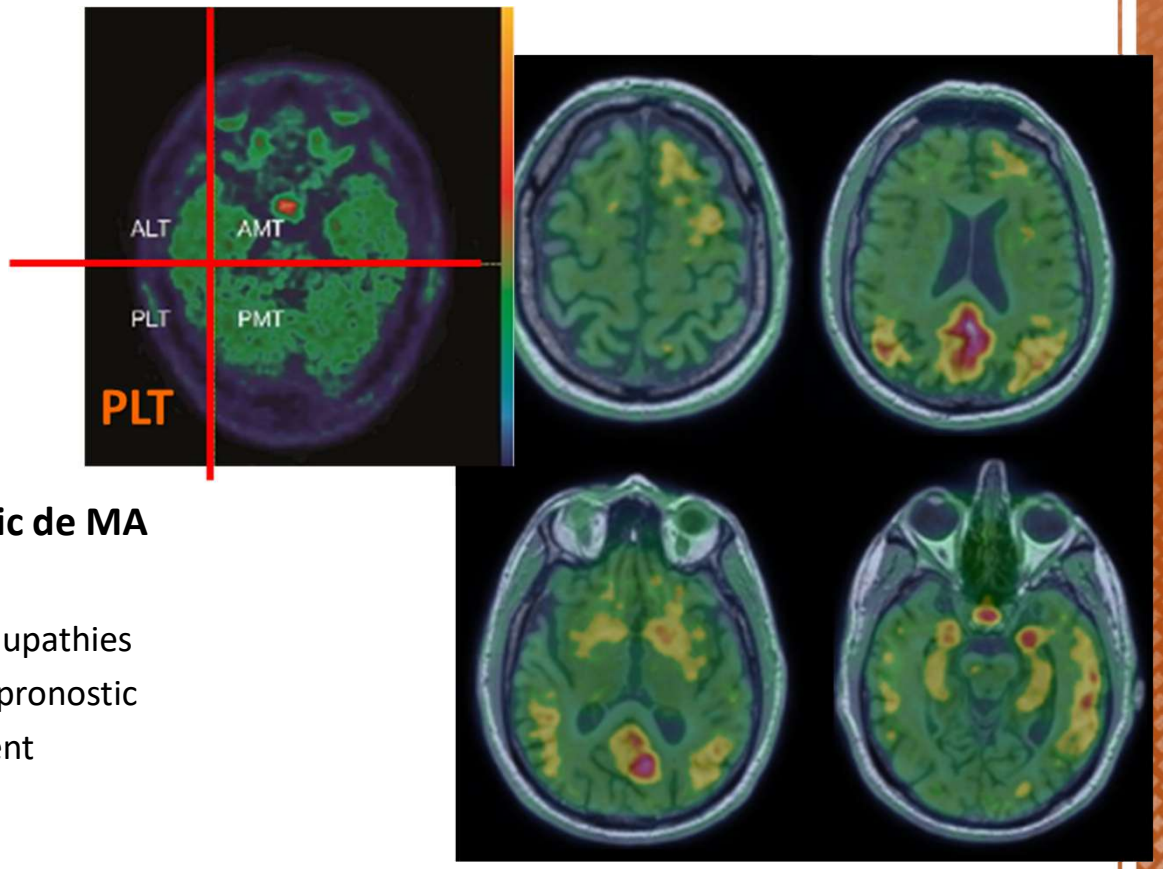
Schwarz, Brain 2016



1-Fleisher et al, 2020 ; Lowe et al Alzh & dementia 2019

TEP TAU (Flortaucipir) : “T”

- **Marqueur récent < 10 ans**
- **Marqueur des dégénérescences neurofibrillaires**
  - Affinité élevée pour la taupathie de la MA
  - Marqueur de progression (stades de Braak et Braak)
- **Approuvé par FDA (2020), EMA (2024) pour le diagnostic de MA**
- **Potentiel important**
  - Compréhension des mécanismes physiopathologiques des taupathies
  - Une fixation dans le cortex pariéto-temporal est de mauvais pronostic
  - Essais thérap. : sélection des patients, réponse sous traitement
- **Limites**
  - Moins sensible pour des stades moins avancés (MCI …)



MA au stade de trouble cognitif majeur au stade léger

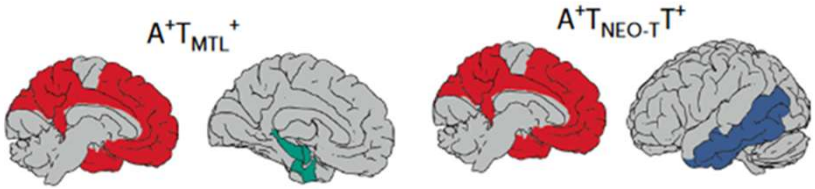
Fixation pathologique dans le cortex pariétal et temporal latéro-post (PLT)

1-Fleisher et al, 2020 ; Lowe et al Alzh & dementia 2019

Amyloid and tau PET-positive cognitively unimpaired individuals are at high risk for future cognitive decline

nature medicine

Rik Ossenkoppele et al.



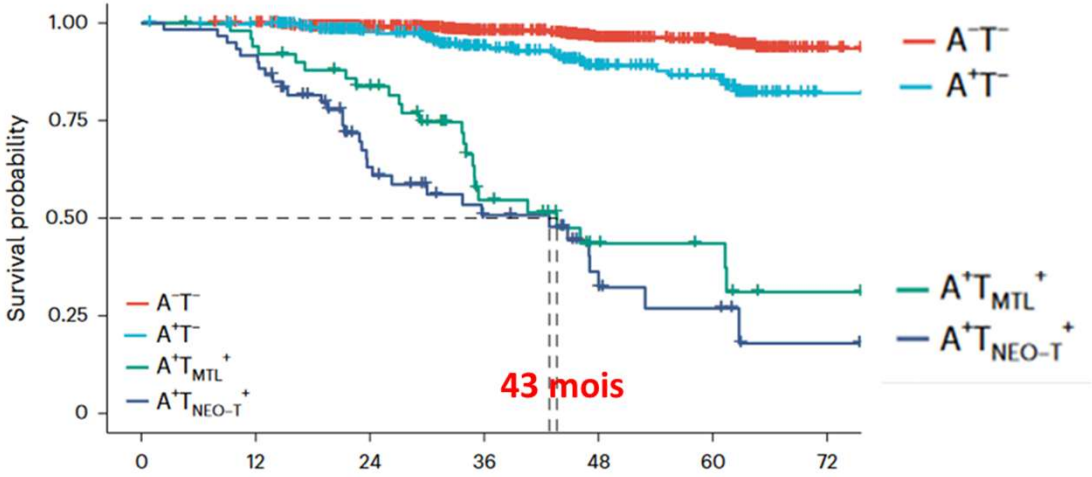
1 325 sujets sans trouble cognitif

Multicohortes Suivi 4 – 6 ans

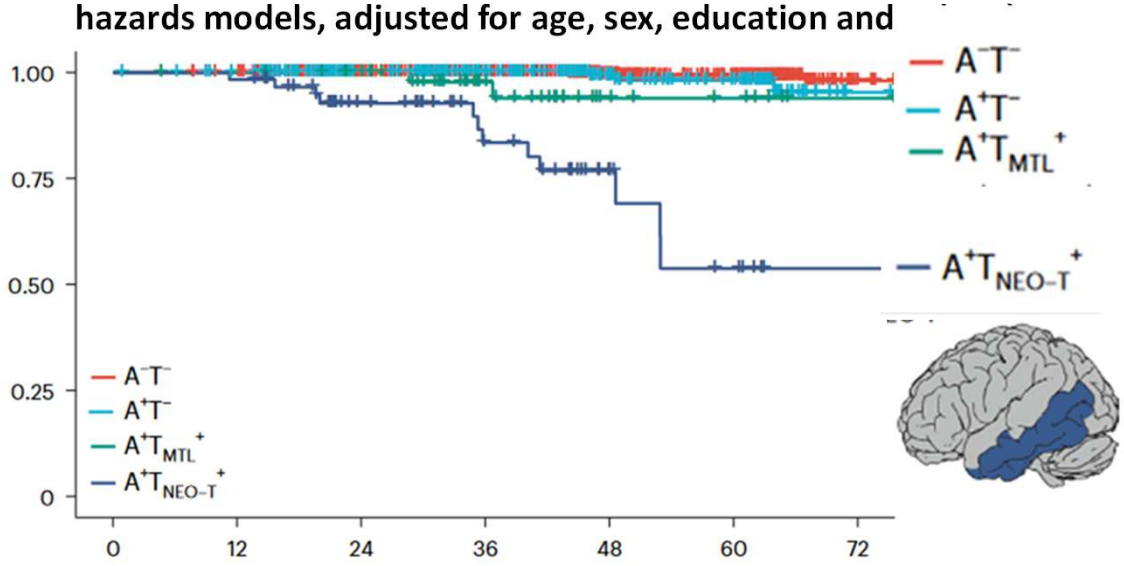
- Faible risque (1%) de survenue de symptômes de la MA chez des sujets asymptomatiques A+T- (25% de la cohorte)
- Sur-risque de déclin cognitif à court terme chez les sujets A+T+
- $A+T+_{NEOT}$ population la plus à risque de survenue de démence (46% à 6 ans)

Berger et al, 2024 ; Huszár et al 2024

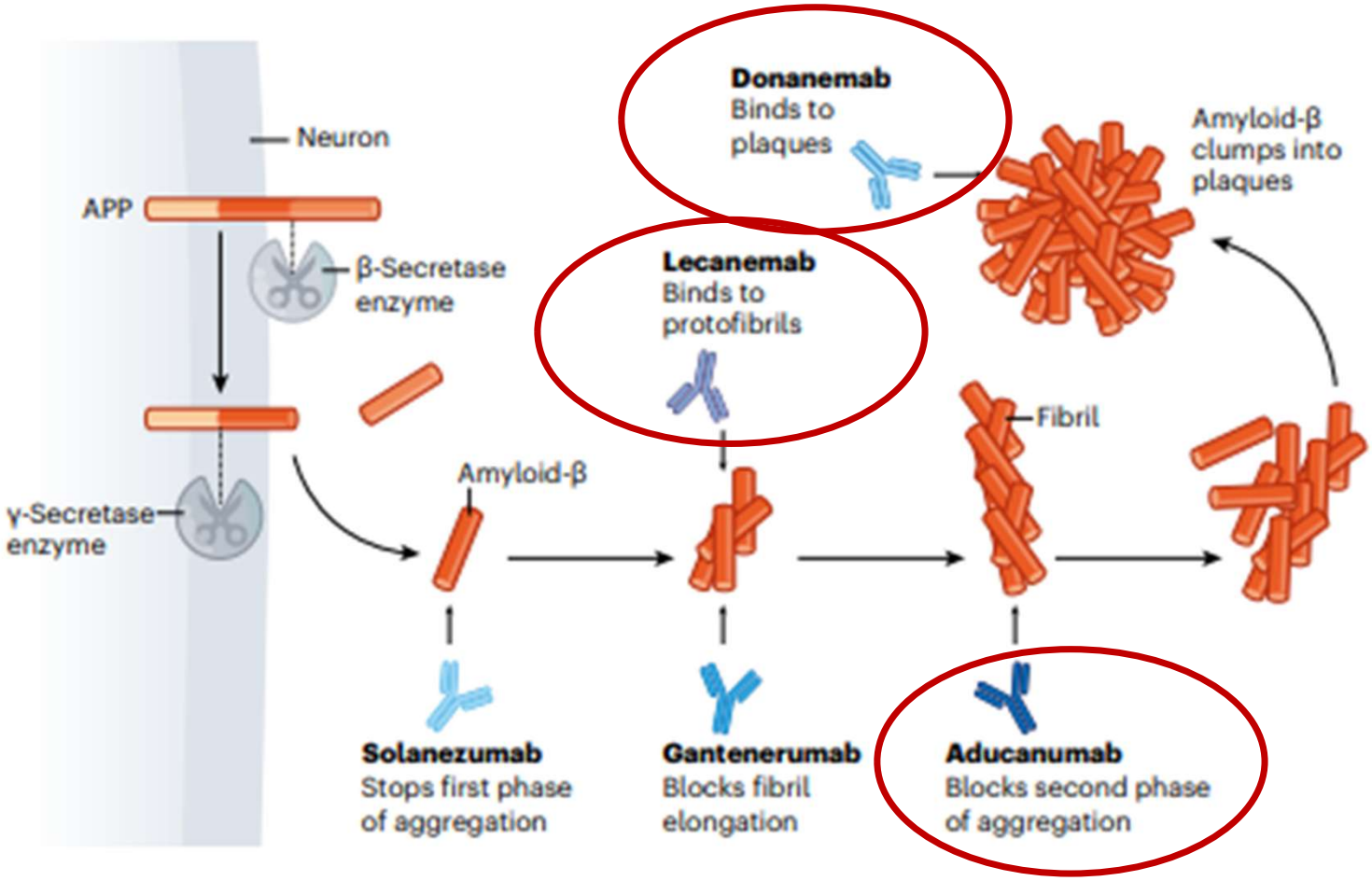
Progression to MCI (Cox proportional-hazards models, adjusted for age, sex, education and cohort)



Progression to all-cause dementia (Cox proportional-hazards models, adjusted for age, sex, education and



Immunothérapies anti-amyloides à forte clairance



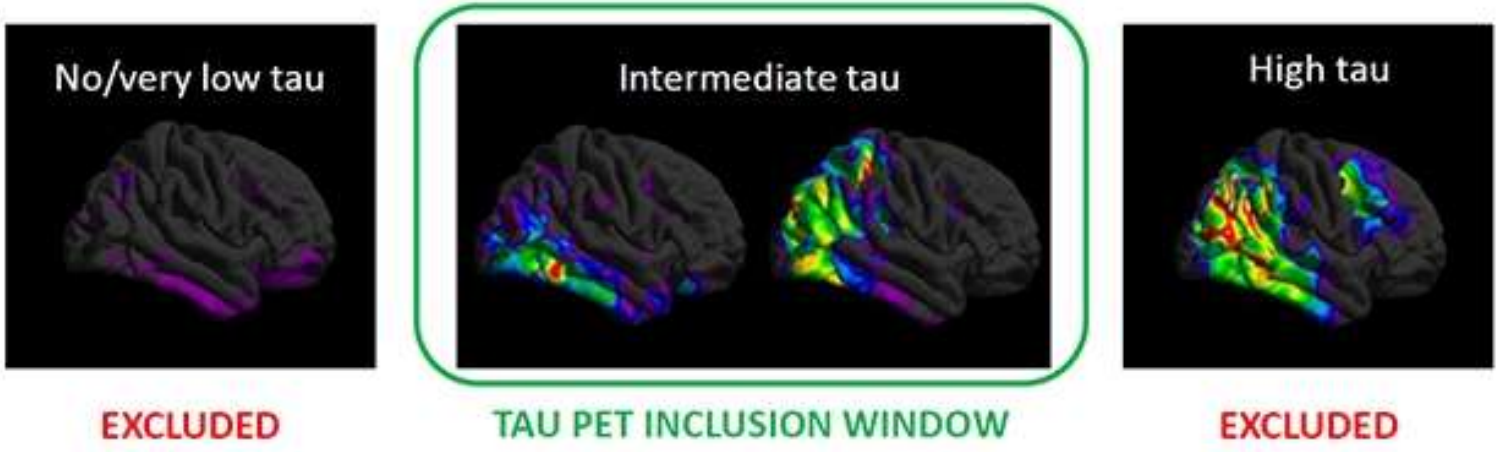
Imagerie TEP dans les essais thérapeutiques

- **TEP AMY dans les essais thérapeutiques anti-amyloides**
  - Pour sélectionner les populations avec MA sous-jacente
  - Pour évaluer la réponse au traitement
- **Plusieurs essais thérapeutiques ciblés sur la pathologie amyloïde ont fait la preuve d'une réduction des dépôts amyloïdes**
- **Stratification supplémentaire sur la TEP tau (Donanemab)**

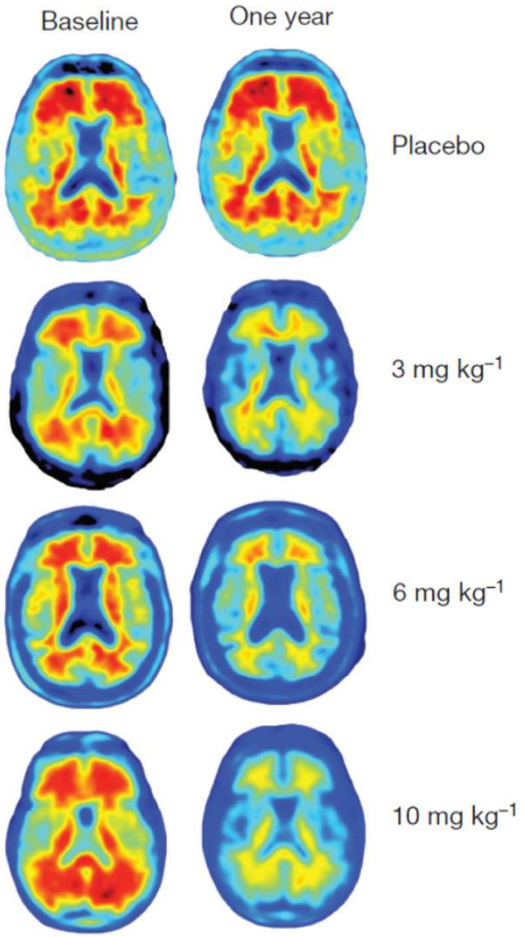
  Difficulté de montrer des effets sur cognitions aux stades précoces

  → nécessité de prévoir avec précision la détérioration future d'une population peu ou non symptomatique

  → Intérêt de combinaison de marqueurs amyloïdes, tau, génétiques



Courtoisie de Lilly – Alzhforum)

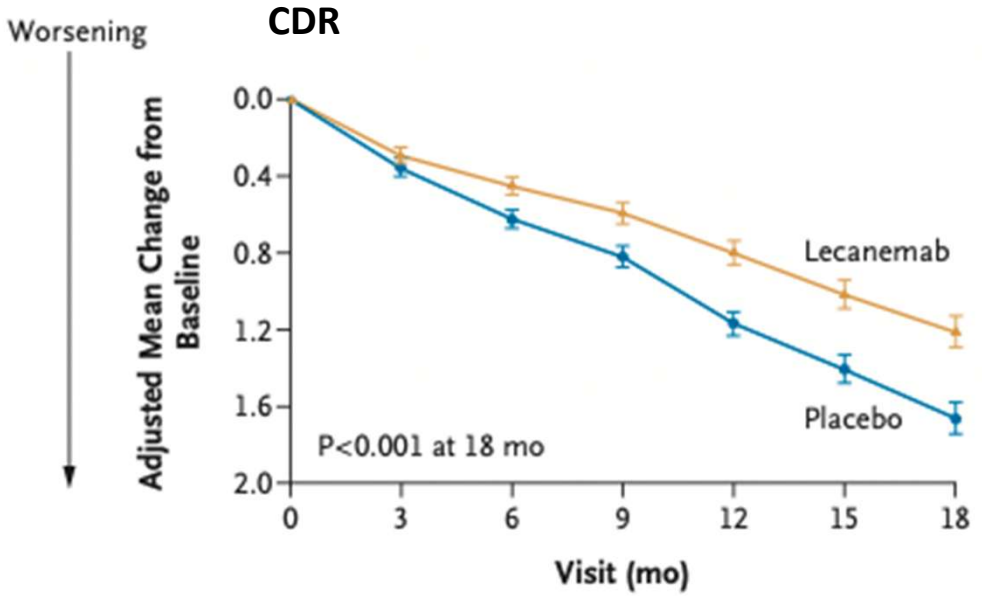


Effet dose dépendant de l'Aducanumab sur les dépôts amyloïdes
Sevigny et al. Nature 2016

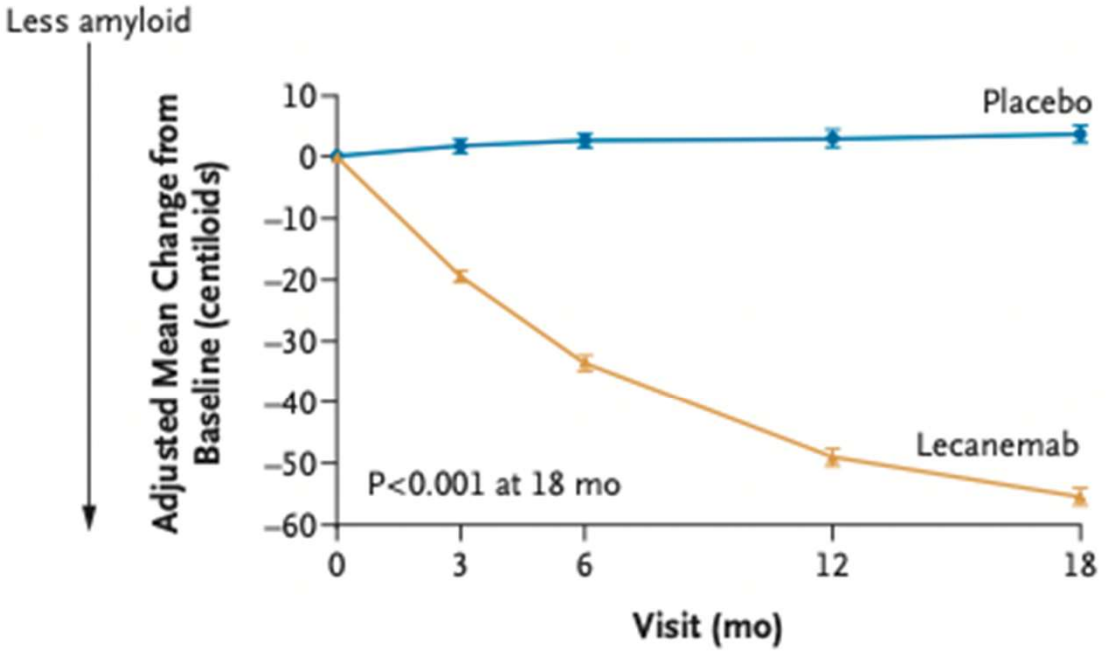
Lecanemab in Early Alzheimer's Disease

C.H. van Dyck, C.J. Swanson, P. Aisen, R.J. Bateman, C. Chen, M. Gee, M. Kanekiyo, D. Li, L. Reyderman, S. Cohen, L. Froelich, S. Katayama, M. Sabbagh, B. Vellas, D. Watson, S. Dhadda, M. Irizarry, L.D. Kramer, and T. Iwatsubo

MA prodromale ou démence stade léger
MMSE ≥ 22
Status amyloide: LCR ou TEP-AMY+ [78±45 centiloides]
Injection intra-veineuse tous les 15 j



No. of Participants							
Lecanemab	859	824	798	779	765	738	714
Placebo	875	849	828	813	779	767	757



No. of Participants					
Lecanemab	354	296	275	276	210
Placebo	344	303	286	259	205

Commercialisation des immunothérapies anti-AB

	Cibles thérapeutiques	Validation par les agences		Recommandations des sociétés savantes		Sélection des patients		Suivi des patients	
		FDA	EMA	USA	France	TEP AMY	TEP tau#	TEP AMY	TEP tau
Aducanumab*	fibrilles	2021	non	X	NA	X	NA		NA
Lecanemab	protofibrilles	2023	2024	X	X	X	NA		NA
Donanemab	plaques	2024	En cours			X	X	X	NA

* l'aducanumab n'est plus commercialisé depuis janvier 2024

en France

Cummings et al., 2022 doi: 10.14283/jpad.2022.34; Cummings et al., 2023 doi: 10.14283/jpad.2023.30; Villain et al., 2025 soumis à JPAD

Take Home Message

Démarche diagnostique avec biomarqueurs en support de la clinique, encadrée par des recommandations nationales et internationales

- TEP FDG examen performant et accessible
- TEP AMY en 2eme intention après une ponction lombaire en cas de suspicion de MA
- TEP TAU autorisée par l'EMA mais les indications en soins courants restent à définir

Les traitements innovants ouvrent des perspectives de prise en charge

- TEP AMY pour la sélection des bons patients pour les essais thérapeutiques
- TEP AMY pour l'évaluation de la réponse thérapeutique dans les essais
- Pour le suivi ?