

FORMATION CONTINUE

La maladie d'Alzheimer préclinique

Un concept utile?

Depuis sa première description, les connaissances sur la maladie d'Alzheimer ont fortement augmentées. Pourtant, encore beaucoup de questions restent ouvertes. Particulièrement le diagnostic précoce chez le patient individuel reste difficile.

Il y a plus d'un siècle, Aloïs Alzheimer décrivait les dépôts amyloïdes et les lésions neurofibrillaires dans la maladie qui porte maintenant son nom. Ces deux lésions sont aussi présentes dans les subdivisions de l'hippocampe et certaines régions néocorticales de personnes cognitivement intactes; leur densité augmente avec l'âge (1).

Depuis, le concept a évolué et la maladie d'Alzheimer (MA) est actuellement perçue comme un processus lentement progressif avec une longue phase pré-morbide. Le développement de biomarqueurs dans le liquide céphalorachidien (LCR) et les progrès technologiques en neuroimagerie sont à la base de la notion de MA préclinique. Ce concept implique l'existence de stades asymptomatiques de la maladie qui se caractérisent par l'apparition de déficits fonctionnels puis de modifications structurelles de certaines régions corticales en l'absence de manifestations cliniques de la maladie. L'apparition précoce d'altérations biologiques évoquant une MA chez des personnes encore cognitivement intactes est maintenant bien documentée. Ils peuvent survenir plusieurs années voire plusieurs dizaines d'années avant les premiers symptômes et définissent ainsi une phase préclinique qui peut s'inscrire dans une très longue temporalité (2).

Définition de cas précliniques

Selon Jack et collaborateurs, l'apparition de marqueurs précliniques obéit à un ordre strict. Ils proposent un modèle séquentiel où les premiers marqueurs reflètent la présence d'une déposition amyloïde (3). La présence d'amyloïde dans le cerveau, visualisée par une tomographie à émission de positons (PET) avec comme ligand le composé B de Pittsburgh (PIB), qui reconnaît l'Abeta fibrillaire, précède de plusieurs années la survenue d'une démence et corrèle inversement avec la concentration d'Abeta 42 dans LCR (4). Elle a été décrite dans 20 à 30% de contrôles de la population générale et se retrouve chez quasiment toutes les personnes porteuses d'un risque génétique d'Alzheimer familial (5,6). Cette accumulation d'Abeta serait responsable de la perte synaptique progressive qui survient dans la MA. Les premiers signes biologiques sont l'augmentation des protéines Tau et phospho-Tau dans le LCR, l'hypométabolisme cérébral au PET FDG



Pr Panteleimon Giannakopoulos
Chêne-Bourg

(18-fluoro deoxy-glucose) et un schéma d'activation anormal à l'IRM fonctionnelle lors de tâches cognitives (7,8). Certaines altérations morphologiques subtiles peuvent déjà être détectées à l'IRM structurelle, notamment une diminution du volume hippocampique et un amincissement cortical. Selon le modèle de Jack, l'ensemble de ces biomarqueurs deviennent positifs bien avant le début de la démence et les marqueurs amyloïdes atteignent un plateau à l'apparition des premiers déficits cognitifs (3).

Des nouveaux critères diagnostiques de la MA ont été développés sur la base de ce modèle, ils divisent la phase de MA préclinique en 3 stades (9):

- ▶ Stade 1. Marqueurs amyloïdes positifs (PET PIB ou LCR Abeta 42)
- ▶ Stade 2. Critères du stade 1 plus positivité des marqueurs de pathologie neuronale dégénérative (Tau et phospho-TAU dans le LCR, déficits métaboliques au PET FDG, modifications structurelles à l'IRM)
- ▶ Stade 3. Critères des stades précédents plus un déclin cognitif subtil (ne remplissant pas les critères de MCI [Mild cognitive impairment, en français trouble cognitif léger])

Malgré sa contribution majeure à l'approche systématique des événements biologiques liés à l'évolution de la MA, ce modèle présente des limites conceptuelles. La présence isolée de marqueurs amyloïdes ne suffit pas pour établir un diagnostic de MA préclinique et ne prend pas en compte la pathologie vasculaire liée au vieillissement cérébral. La séquence décrite passant des marqueurs biochimiques aux déficits métaboliques puis aux modifications morphologiques se base sur une hypothèse qui reste controversée, selon laquelle l'accumulation d'amyloïde fibrillaire agit comme un agent causal ou déclenchant des modifications synaptiques et de la perte neuronale. De plus, l'apparition tardive de marqueurs de neurodégénérescence n'est pas la règle. En effet, les marqueurs biochimiques Tau et structuraux (IRM) peuvent se positiver en présence d'un PET PIB négatif (10). Une étude récente qui a suivi 1209 personnes cognitivement intactes âgées de 50 à 95 ans a montré que l'atrophie hippocampique pouvait précéder l'apparition d'une déposition amyloïde anormale au PET PIB (11). La diminution de la taille de l'hippocampe survient dès 30 ans, devient significative après 60 ans et est indépendante de l'ApoE4 alors qu'un PET amyloïde positif survient après 70 ans et est lié à la présence d'allèles Apo E4. Ces données suggèrent que l'accumulation d'Abeta sur-

vient tard dans la vie sur le substrat de modifications structurales liées à l'âge. Une autre étude chez des contrôles âgés a pu définir deux schémas distincts d'atrophie:

1. un amincissement cortical lié à Tau et
2. une diminution du volume de l'hippocampe en rapport avec Abeta.

La combinaison de ces mécanismes pourrait entraîner de manière synergique une subtile détérioration cognitive (12).

A la recherche de marqueurs prédictifs de la MA préclinique

L'imagerie PET amyloïde a été initialement considérée comme un outil principal pour détecter le début du processus Alzheimer chez les personnes encore cognitivement intactes. Des observations longitudinales ont montré que 3% des personnes âgées chaque année deviennent amyloïde positives à l'imagerie PET. Parmi les contrôles de la population générale, 6% sont positifs à 60 ans et 50% à 90 ans (13). Deux études clé ont montré que 20 à 30% des personnes âgées sans troubles cognitifs font l'objet d'une augmentation du marquage amyloïde à l'imagerie PET PIB (14,15). Cette déposition se rencontre principalement dans le cortex cingulaire postérieur, le précuneus et le cortex préfrontal. L'évolution du marquage amyloïde est très variable selon la valeur de base (plus elle est élevée plus le risque de progression augmente), les différences interindividuelles et la durée du suivi. Une positivité au PET PIB dans cette population a été associée à un déclin dans la mémoire épisodique visuelle et verbale et un risque de 25% d'évolution vers des troubles cognitifs légers voire une MA (16). Il est important de noter que les personnes présentant des troubles cognitifs légers sans déposition amyloïde restent cognitivement stables pendant au moins 36 mois (17). Un examen PET PIB négatif serait donc un élément rassurant.

Toutefois plusieurs autres publications suggèrent que la neurodégénérescence peut survenir sans lien temporel avec la déposition amyloïde fibrillaire et que la plupart des cas de MA précliniques ne suivent pas le modèle de Jack décrit plus haut. Ceci est compatible avec une vision plus large de l'hypothèse amyloïde qui postule une voie de neurodégénérescence directe indépendante de l'amyloïde, liée à la pathologie Tau et aboutissant à la formation de lésions neurofibrillaires (18).

L'âge joue également un rôle important. Une étude récente portant sur 1000 personnes sans troubles cognitifs a montré que 80% des contrôles âgés de plus de 85 ans présentent au moins un marqueur positif de la MA alors que ceci est exceptionnel à 50 ans (19). D'autres études ont rapporté que l'effet protecteur de l'éducation, du niveau socioéconomique et de l'exercice physique sur l'expression clinique de la maladie s'accompagne aussi d'une diminution de la progression au PET PIB. Considérés dans leur ensemble, les éléments ci-dessus soulignent la nécessité d'une approche multidimensionnelle pour la prédiction des trajectoires cognitives chez les contrôles sains âgés.

Défis conceptuels et perspectives

L'identification de marqueurs prédictifs de la MA représente un défi majeur mais c'est aussi un des domaines de recherche les plus prometteurs de la neurobiologie humaine. Il existe un large consensus autour de la nécessité de pouvoir détecter in situ la MA dès les stades précliniques et, si possible, bien avant l'émergence de troubles cognitifs légers. Des progrès ont été effectués dans la distinction de groupes de personnes selon leur risque de développer

une MA mais l'importante variabilité inter-individuelle oblige une recherche sur des grands collectifs. Elle rend extrêmement difficile la prédiction au niveau d'une seule personne et l'application individuelle de futurs traitements et des stratégies de prévention primaire.

Pr Panteleimon Giannakopoulos

Hôpitaux Universitaires de Genève
Département de santé mentale et de psychiatrie
Service de psychiatrie générale, Belle-Idée
2 chemin du Petit-Bel-Air, 1225 Chêne-Bourg
Panteleimon.Giannakopoulos@hcuge.ch

+ **Conflit d'intérêts:** L'auteur n'a déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Références :

1. Giannakopoulos P et al. Assessing the cognitive impact of Alzheimer disease pathology and vascular burden in the aging brain: the Geneva experience. *Acta Neuropathol* 2007;113(1):1-12
2. Lazarczyk MJ et al. Preclinical Alzheimer disease: identification of cases at risk among cognitively intact older individuals. *BMC Med* 2012;10:127
3. Jack CR, Jr et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010;9(1):119-28
4. Forsberg A et al. High PIB retention in Alzheimer's disease is an early event with complex relationship with CSF biomarkers and functional parameters. *Curr Alzheimer Res* 2010;7(1):56-66
5. Fagan AM et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* 2006;59(3):512-9
6. Villemagne VL et al. High striatal amyloid beta-peptide deposition across different autosomal Alzheimer disease mutation types. *Arch Neurol* 2009; 66(12):1537-44
7. Fagan AM et al. Cerebrospinal fluid tau and ptau(181) increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: implications for future clinical trials of Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* 2009;1(8-9):371-80
8. Liang P et al. Functional disconnection and compensation in mild cognitive impairment: evidence from DLFC connectivity using resting-state fMRI. *PLoS One* 2011;6(7):e22153
9. Sperling RA et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):280-92
10. Sperling RA et al. Preclinical Alzheimer disease-the challenges ahead. *Nat Rev Neurol* 2013;9(1):54-8
11. Jack CR, Jr. et al. Age, Sex, and APOE epsilon4 Effects on Memory, Brain Structure, and beta-Amyloid Across the Adult Life Span. *JAMA Neurol* 2015;72(5):511-9
12. Wang L et al. Spatially distinct atrophy is linked to beta-amyloid and tau in preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 2015;84(12):1254-60
13. Rowe CC et al. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. *Neurobiol Aging* 2010;31(8):1275-83
14. Aizenstein HJ et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* 2008;65(11):1509-17
15. Pike KE et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 2007;130(Pt 11):2837-44
16. Villemagne T et al. Intercalary segmental reconstruction of long bones after malignant bone tumor resection using primary methyl methacrylate cement spacer interposition and secondary bone grafting: the induced membrane technique. *J Pediatr Orthop* 2011;31(5):570-6
17. Lim YY et al. Effect of amyloid on memory and non-memory decline from preclinical to clinical Alzheimer's disease. *Brain* 2014;137(Pt 1):221-31
18. Giacobini E, Gold G. Alzheimer disease therapy-moving from amyloid- β to tau. *Nat Rev Neurol* 2013;9(12):677-86
19. Jack CR et al. Age-specific population frequencies of cerebral beta-amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2014;10:997-1005

Messages à retenir

- ◆ La MA préclinique se reconnaît par des marqueurs biochimiques et des modifications métaboliques et morphologiques dans certaines régions cérébrales.
- ◆ La distinction de groupes de personnes à risque de développer une MA a largement progressé
- ◆ La prédiction de la MA d'une seule personne reste très difficile
- ◆ L'identification de marqueurs prédictifs de la MA continue d'être un défi majeur