

Conférence internationale de 2012 de l'Alzheimer's Association (CIAA)

Les lignes directrices les plus récentes sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer et les critères qui l'orientent soulignent l'importance des nouveaux outils de dépistage pour la détection des principaux marqueurs biologiques

Vancouver - En 2011, le National Institute on Aging (NIA) et l'Alzheimer's Association (AA) des États-Unis se sont concertés afin de rédiger de nouvelles lignes directrices pour le diagnostic du spectre pathologique qu'est la maladie d'Alzheimer. La nouvelle classification des formes de la maladie comprend une phase préclinique et une phase marquée par une déficience cognitive légère (DCL). Elle se veut le reflet d'un mouvement au sein des chercheurs qui prônent le dépistage et le traitement de la maladie avant même l'apparition des symptômes. Pour l'heure, les résultats obtenus dans la mise au point d'outils de dépistage qui permettront aux cliniciens de déceler la présence des marqueurs biologiques clés de la maladie d'Alzheimer, notamment les plaques amyloïdes et l'allèle 4 du gène codant pour l'apolipoprotéine E (APOE-e4), premiers signes d'un déclin cognitif, semblent extrêmement prometteurs et viennent valider ces nouvelles lignes directrices.

Un thème essentiel est ressorti de la Conférence internationale de l'Alzheimer's Association (CIAA) de cette année : le dépistage visant à déceler la maladie très tôt chez les adultes encore asymptomatiques et en santé et chez ceux présentant une déficience cognitive légère (DCL). La nouvelle classification des différentes phases de la maladie d'Alzheimer (MA), qui comprend maintenant une phase préclinique caractérisée par une accumulation anormale de bêta-amyloïde, un marqueur biologique, vient appuyer cet axe de la recherche.

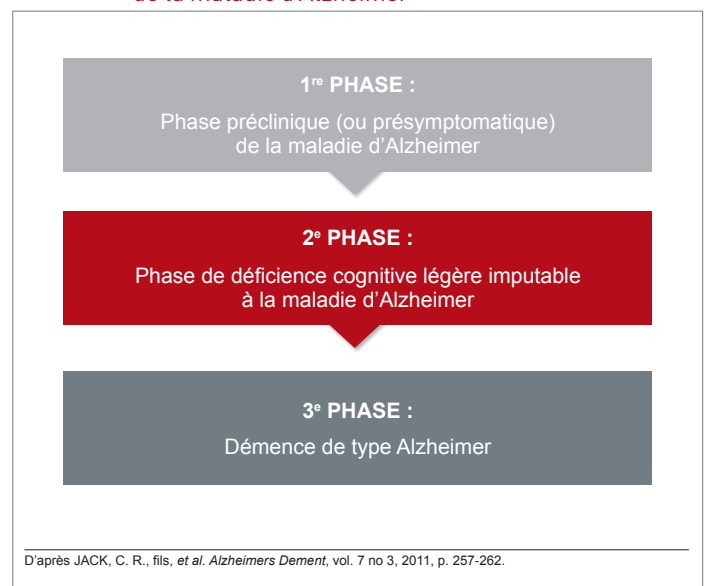
En avril 2011, le National Institute on Aging (NIA) et l'Alzheimer's Association (AA) des États-Unis ont publié ensemble de nouveaux critères et de nouvelles lignes directrices pour le diagnostic de la MA. Ces dernières reconnaissent que l'évolution de la MA se fait en trois phases distinctes : (1) une phase préclinique (présymptomatique), (2) une phase de déficience cognitive légère imputable à la maladie d'Alzheimer, (3) la démence de type Alzheimer (Figure 1).

Selon le NIA, les deux premières phases décrites dans les lignes directrices constituent des critères expérimentaux qui devront être validés. Or les participants à la conférence ont pu constater que de toute évidence, les chercheurs ont réalisé d'immenses progrès en ce sens, surtout pour ce qui est des tests cognitifs et de l'utilisation des techniques d'imagerie visant à déceler l'accumulation de bêta-amyloïde et des signes de neurodégénérescence.

Validation de la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer : le lien entre cette maladie et le déclin neurocognitif

Les chercheurs de la Clinique Mayo ont présenté des données venant appuyer de manière probante les critères du NIA et de l'AA pour le diagnostic que la phase préclinique. Ces données sont issues d'une étude

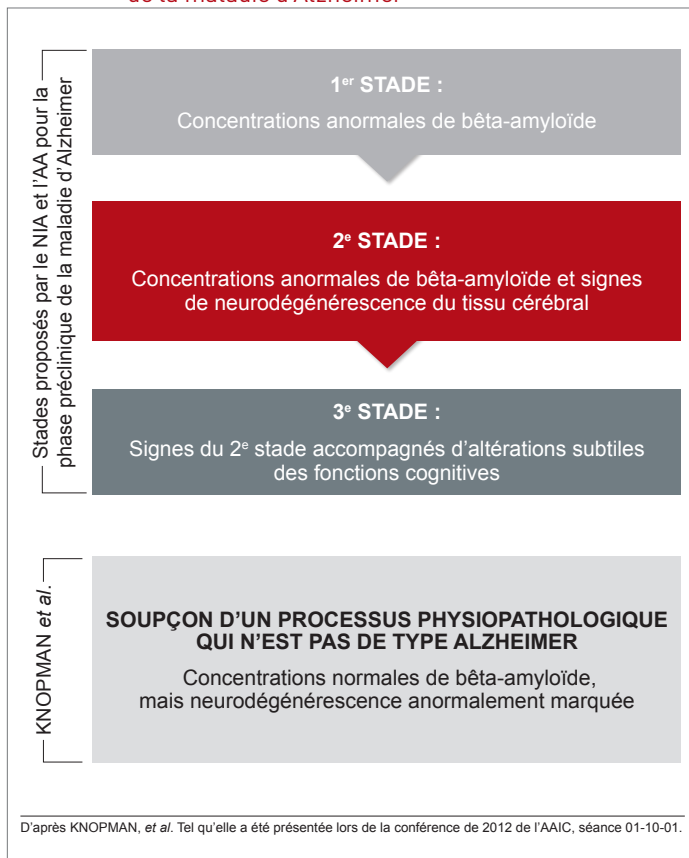
FIGURE 1 | Lignes directrices conjointes de 2011 du NIA et de l'AA : évolution en 3 phases de la maladie d'Alzheimer



effectuée chez 443 participants recrutés à même les sujets d'une étude de plus grande envergure, c'est-à-dire l'étude sur le vieillissement de la Clinique Mayo.

Les trois stades de la phase préclinique de la MA définis dans les lignes directrices du NIA et de l'AA se caractérisent par une accumulation anormale de bêta-amyloïde (1^{er} stade); une accumulation anormale de bêta-amyloïde et des signes de neurodégénérescence du tissu cérébral (2^e stade); les signes du stade 2 jumelés à des altérations subtiles des fonctions cognitives (3^e stade) (Figure 2). Les chercheurs de la Clinique Mayo ont stratifié les participants en fonction de ces trois stades. Ils avaient également prévu un groupe

FIGURE 2 | Une étude permet de reconnaître les différents stades de la phase préclinique de la maladie d'Alzheimer

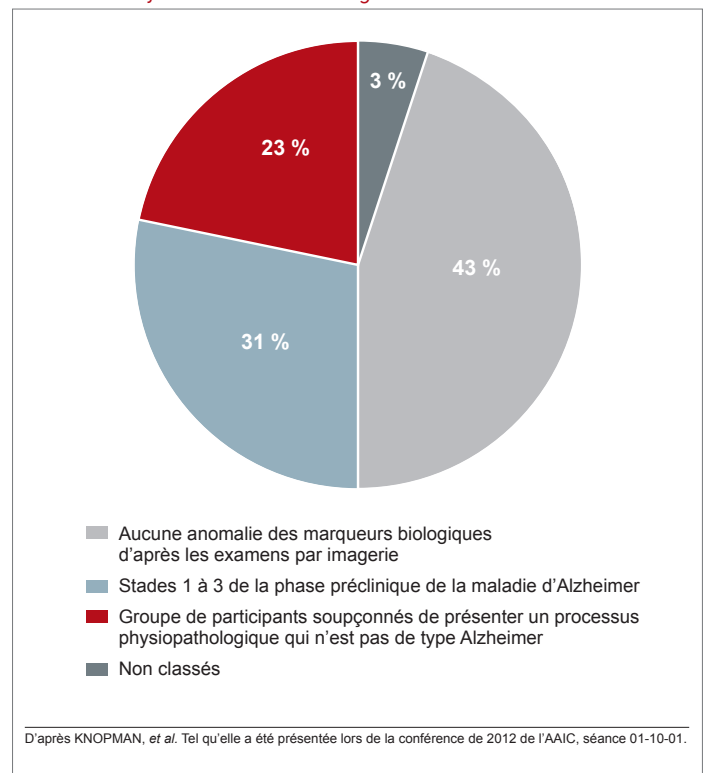


pour les participants soupçonnés d'un processus physiopathologique quelconque, mais qui n'était pas de type Alzheimer. Y étaient classés les participants ayant des concentrations de bêta-amyloïde normales, mais montrant une neurodégénérescence anormalement marquée. Les marqueurs biologiques ont été étudiés au moyen d'examens par IRM, par tomographie par émission de positons (TEP) au [¹⁸F]-fluorodésoxyglucose (FDG) et par TEP reposant sur l'utilisation de composé B de Pittsburgh marqué au ¹¹C (PiB) dans le cas de la détection des plaques amyloïdes. Les chercheurs ont ensuite comparé les résultats obtenus avec le bilan des marqueurs biologiques dressé chez des témoins dont les fonctions cognitives étaient normales afin d'y relever les différences.

Or les données colligées ont montré que sur les 443 participants dont les fonctions cognitives étaient normales, 189 (43 %) n'avaient pas obtenu de résultats anormaux aux examens par imagerie visant à détecter les marqueurs biologiques, 137 (31 %) en étaient aux stades 1 à 3 de la phase préclinique de la MA, 102 (23 %) étaient soupçonnés d'être aux prises avec un processus physiopathologique autre que la maladie d'Alzheimer et 15 (3 %) n'ont pu être classés (Figure 3).

Comme on pouvait s'y attendre, le risque que les fonctions cognitives se détériorent était significativement plus élevé chez les participants qui en étaient aux stades 1 à 3 de la phase préclinique de la MA que chez ceux ayant obtenu des résultats négatifs aux épreuves de dépistage

FIGURE 3 | Résultats de l'étude réalisée chez 443 participants ayant une fonction cognitive normale



des marqueurs biologiques ($p < 0,001$). En revanche, comparativement à celle des participants au stade 1 ou 2 de la phase préclinique, la substance blanche des participants classés dans le groupe soupçonné de présenter un processus physiopathologique autre que la MA ne montrait pas d'hypersignal plus franc, ni d'infarctus cortical ou sous-cortical. En outre, l'état des participants au stade 2 ou 3 de la phase préclinique risquait davantage de se dégrader que celui des participants classés dans le groupe soupçonné de présenter un processus physiopathologique autre que la MA ($p = 0,04$). En poussant plus loin les examens, les chercheurs ont constaté que les données de ces deux groupes de patients étaient similaires, sauf que le groupe soupçonné de présenter un processus physiopathologique autre que la MA comptait moins de porteurs de l'allèle 4 du gène codant pour l'apolipoprotéine E (APOE e4).

« Lorsqu'elle était alliée à une neurodégénérescence, l'accumulation de bêta-amyloïde décelée par imagerie était assortie d'un risque plus élevé de déclin cognitif que la seule présence d'une neurodégénérescence, a fait remarquer le Dr David Knopman, du Département de neurologie du Centre de recherche sur la maladie d'Alzheimer de la Clinique Mayo, de Rochester, au Minnesota, et chercheur principal de cette étude. Ces résultats nous ont confirmé que les critères établis par le NIA et l'AA pour définir la phase préclinique de la MA permettent de repérer parmi des personnes ayant des fonctions cognitives normales celles qui risquent de voir ces dernières décliner », a-t-il ajouté.

Les tests cognitifs

Yen Ying Lim, doctorante à l'université de Melbourne, en Australie, a présenté d'autres données probantes faisant

un parallèle entre l'accumulation de bêta-amyloïde et l'altération des fonctions cognitives chez des adultes âgés, mais en santé. Ces données ont révélé que la mémoire des personnes âgées en santé dont les tissus cérébraux montraient une accumulation importante de bêta-amyloïde s'était effritée en 18 mois, même si ces sujets obtenaient des résultats tout à fait normaux aux évaluations neuropsychologiques classiques. « Ces observations nous portent à croire qu'en procédant à des évaluations répétées pour repérer les moindres changements dans la mémoire de chaque sujet, nous serons mieux à même de reconnaître la MA à ses tout débuts », a affirmé madame Lim.

Au début de cette étude prospective, qui a été réalisée chez 141 participants à l'étude *Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle* (AIBL), les chercheurs ont déterminé si les sujets étaient porteurs de l'allèle 4 de l'apoprotéine E (APOE-e4) et ont mesuré l'accumulation de bêta amyloïde en ayant recours à la tomographie par émission de positons et du composé B de Pittsburgh marqué au ¹¹C. Au début et au terme des 18 mois de l'étude, les participants ont également subi la batterie de tests abrégée CogState, des examens neuropsychologiques et médicaux approfondis, de même que des évaluations de leurs habitudes de vie.

Selon les analyses fondées sur des modèles mixtes linéaires, ajustées d'après les résultats enregistrés au début de l'étude, les fonctions cognitives des adultes âgés en santé ayant obtenu des résultats anormaux lors de la TEP effectuée avec du PiB au 18^e mois s'étaient significativement détériorées par rapport au début de l'étude. Les résultats restaient les mêmes si le modèle tenait compte de l'APOE-e4. Cela dit, les sujets âgés en santé qui étaient porteurs de l'APOE-e4 ont obtenu des résultats encore pires aux exercices faisant appel à leur mémoire visuelle que les sujets qui ne l'étaient pas. Les données ainsi recueillies laissent suggérer qu'il existe un lien entre une forte accumulation de bêta-amyloïde et un déclin accéléré des fonctions cognitives, notamment la mémoire visuelle et la mémoire verbale.

Une autre étude effectuée avec la batterie de tests abrégée CogState chez un sous-groupe de participants à l'étude AIBL a permis de constater que chez les sujets porteurs sains de l'allèle 4 de l'apolipoprotéine E, les capacités mémorielles étaient liées à l'importance de l'accumulation de bêta-amyloïde dans le cerveau.

Cette étude a servi à évaluer les liens entre l'ampleur de l'accumulation de bêta-amyloïde dans les tissus cérébraux, la mémoire épisodique, l'attention, le fonctionnement psychomoteur et les scores cliniques chez 144 personnes âgées en santé, 30 personnes âgées présentant une DCL et 20 adultes atteints de la MA, qui se sont prêtés à une TEP avec PiB visant à détecter des plaques amyloïdes et à un génotypage axé sur l'APOE-e4.

Les résultats obtenus ont montré que, peu importe le sous-groupe clinique étudié, il y avait un lien entre l'accumulation de bêta-amyloïde dans les tissus cérébraux et la mémoire épisodique des sujets

présentant une DCL et qu'il existait un tel lien, quoique plus ténu, chez les personnes âgées en santé. En outre, ce lien était plus fort chez les porteurs de l'APOE-e4 âgés mais en santé que chez les sujets qui n'en étaient pas porteurs. Pour ce qui est du groupe atteint de la MA, les chercheurs n'ont établi aucun lien de la sorte.

« La découverte de ce parallèle entre l'accumulation de bêta-amyloïde dans les tissus cérébraux et la mémoire porte à croire que des marqueurs de la maladie d'Alzheimer détectables à la radiographie, par scintigraphie cérébrale, témoignent de changements mémoriels très subtils, mais seulement chez les personnes qui d'emblée, sont un peu plus exposées à la maladie », a déclaré le chercheur principal de cette étude, le Dr Paul Maruff, Professeur à l'Institut de recherche en santé mentale de l'état de Victoria, à l'université de Melbourne, en Australie.

« Ces observations laissent entrevoir un protocole pour le dépistage de la MA dès ses tout débuts. Il allierait une évaluation objective de la mémoire à l'aide d'un système tel que le système CogState et la détermination du risque génétique individuel de MA au moyen d'analyses sanguines et de scintigraphies cérébrales avec un composé permettant de détecter la bêta-amyloïde dans le cerveau, a-t-il ajouté. La batterie de tests abrégée CogState est très sensible aux changements qui se produisent dans le cerveau et qui ont un lien avec la MA, même chez les personnes qui sont parfaitement en santé. »

Les critères régissant la DCL appliqués au diagnostic du spectre pathologique qu'est la MA

Les lignes directrices à visée diagnostique proposées par le NIA et l'AA pour la DCL imputable à la MA comportent trois niveaux de certitude : nul, intermédiaire et très élevé. Elles sont énoncées dans l'ordre correspondant à la disponibilité des marqueurs biologiques et sont en voie de validation au sein de la population générale. Or le Dr Ronald Petersen, chercheur principal de l'étude sur le vieillissement de la Clinique Mayo et Directeur du Centre de recherche sur la maladie d'Alzheimer de cet établissement situé à Rochester, au Minnesota, et ses collègues ont étudié ces critères à cette fin chez 156 des participants à cette étude (âge moyen : 82 ans) qui présentaient une DCL avérée. Ces sujets ont subi un examen par IRM 3T, une TEP avec FDG et une TEP avec PiB au moment du diagnostic de DCL. Il convient de noter que ces examens ont été effectués dans l'ignorance du diagnostic clinique. Les résultats obtenus par les participants ont ensuite été qualifiés de normaux ou d'anormaux selon les révélations de la TEP avec PiB pour ce qui est des plaques amyloïdes et l'ampleur de la neurodégénérescence évaluée d'après le volume hippocampique mesuré par IRM et par TEP avec FDG.

Selon les résultats obtenus, 12 % des participants ne montraient aucun autre signe de neurodégénérescence hormis la présence des plaques amyloïdes révélées par la TEP avec PiB. Cela dit, 55 % des participants avaient des plaques amyloïdes objectivées par la TEP avec PiB, ainsi qu'une atrophie visible à l'IRM ou un hypométabolisme révélé par la TEP avec FDG, ou les deux. Comme il fallait

s'y attendre, le portage de l'allèle 4 de l'apoprotéine E était en étroite corrélation avec l'accumulation de bêta-amyloïde.

« Ces résultats nous montrent que les nouveaux critères diagnostiques utilisés pour la DCL imputable à la maladie d'Alzheimer sont très valables, a affirmé le Dr Petersen. Des plaques amyloïdes ou des plaques amyloïdes alliées à un autre signe de neurodégénérescence ont été décelées chez soixante-sept pour cent des participants. Nous sommes donc d'avis que les deux tiers des participants risquent fortement d'être atteints de démence de type Alzheimer un jour. »

Le déclin observé dans les cas de MA est graduel : résultats d'une sous-étude

Si à la capacité de reconnaître les personnes susceptibles de souffrir de démence de type Alzheimer venait s'ajouter la possibilité de déterminer la vitesse à laquelle la maladie évolue et de recenser les facteurs pouvant influencer cette évolution à court terme — disons dans les 3 à 6 mois — cela permettrait de mieux définir les nouvelles modalités de traitement étudiées dans le cadre des essais cliniques réalisés chez les patients qui en sont à la phase préclinique de la maladie ou qui présentent une DCL. Les données issues de la sous-étude intitulée *AIBL-Rate of Change Sub-Study* (ROCS) ont révélé qu'il est possible de surveiller de près la mémoire et d'autres fonctions cognitives telles que l'attention et la mémoire à court terme chez les personnes en santé, chez celles dont les fonctions cognitives sont légèrement affaiblies et chez celles qui sont atteintes de la MA.

Cette étude a été réalisée chez 205 des participants à l'étude AIBL, répartis en quatre groupes se déclinant comme suit : 64 personnes âgées en santé, 51 adultes présentant une altération subjective de la mémoire (ASM), 48 adultes aux prises avec une DCL et 42 adultes atteints de la MA. Chacun des participants s'est prêté à la batterie de tests informatisés CogState d'une durée de 20 minutes tous les mois pendant 3 mois. Cette batterie

de tests comprenait des mesures de l'apprentissage verbal, de la vitesse de traitement, de l'attention, de la mémoire épisodique visuelle, de l'apprentissage de la discrimination visuelle, de la mémoire à court terme et de la mémoire épisodique verbale.

Le Dr Maruff a précisé : « Comme nous nous y attendions, les résultats obtenus à cette très courte batterie de tests ont été différents d'un groupe à l'autre, ceux du groupe MA ayant fait ressortir une altération majeure de la mémoire et de l'attention, alors que ceux du groupe DCL ont mis au jour une altération modérée de la mémoire.

Toutefois, nous avons noté que même lorsque les participants passaient les mêmes tests à plusieurs reprises durant un très court laps de temps, disons quatre fois en trois mois, les résultats ne changeaient dans aucun des groupes. Par ailleurs, les mesures de stabilité étaient équivalentes dans les quatre groupes.

Ces données nous portent à croire que lorsqu'elle sert à évaluer les fonctions cognitives en clinique, la batterie de tests abrégée CogState peut être utilisée de façon répétée sans perdre sa sensibilité et que son utilisation convient aux personnes en santé et chez celles qui sont atteintes de démence. Les cliniciens n'auront donc pas à avoir recours à différents instruments de mesure selon le type de patients concernés. »

Conclusion

Les résultats présentés ci-dessus sont chargés de promesses et permettront d'élargir l'arsenal d'outils cliniques servant au dépistage et au traitement de la MA. Comme c'est le cas pour les maladies cardiovasculaires, on ne saurait trop insister sur l'importance de repérer très tôt les personnes extrêmement exposées à la MA. Ce dépistage offrira l'occasion d'intervenir rapidement, voire de prendre des mesures possiblement préventives, d'où l'amélioration de la qualité de vie des personnes touchées, mais aussi de celle des membres de leur famille et des prestataires de soins de santé. ●

NE PAS DISTRIBUER

L'information et les opinions formulées aux présentes sont celles des participants et ne reflètent pas forcément celles de Communications Xfacto inc. ou du commanditaire. La diffusion de ce rapport de conférence a été rendue possible grâce au soutien de l'industrie en vertu d'une convention écrite garantissant l'indépendance rédactionnelle. Ce document a été créé à des fins didactiques et son contenu ne doit pas être vu comme faisant la promotion de quelque produit, mode d'utilisation ou schéma posologique que ce soit. Avant de prescrire un médicament, les médecins sont tenus de consulter la monographie du produit en question. Toute distribution, reproduction ou modification de ce programme est strictement interdite sans la permission écrite de Communications Xfacto inc. © 2012. Tous droits réservés. The Medical Xchange^{MC}