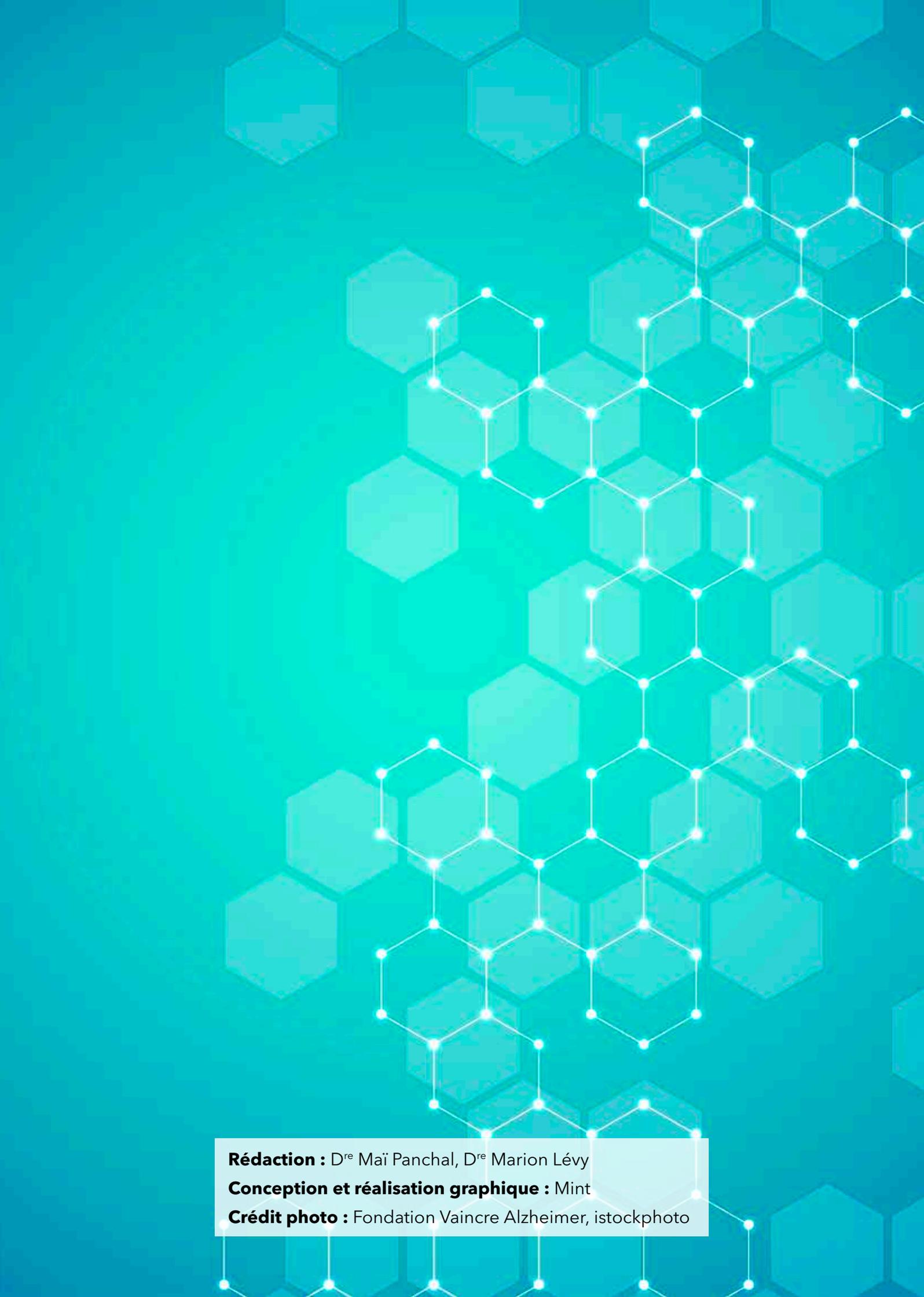


**La recherche médicale spécialisée
dans la maladie d'Alzheimer :**
**Diagnostiquer
la maladie d'Alzheimer :**
**Où en sommes-nous ?
Quel futur pour les malades ?**





Rédaction : D^{re} Maï Panchal, D^{re} Marion Lévy

Conception et réalisation graphique : Mint

Crédit photo : Fondation Vaincre Alzheimer, istockphoto

**La recherche médicale spécialisée
dans la maladie d'Alzheimer :**
**Diagnostiquer
la maladie d'Alzheimer :
Où en sommes-nous ?
Quel futur pour les malades ?**



SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	p. 7
SYNTHÈSE	p. 11
PARTIE 1. L'évolution du diagnostic de la maladie d'Alzheimer de 1980 à nos jours	p. 13
1984 : Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer sur la base des symptômes	p. 15
1980-2000 : Révolution du diagnostic grâce aux nouvelles méthodes issues des avancées de la recherche	p. 16
Une meilleure compréhension biologique de la maladie d'Alzheimer	p. 16
Amélioration des signes cliniques : vers une plus grande précision diagnostique	p. 16
Découverte des biomarqueurs : un tournant majeur dans la pose du diagnostic	p. 17
2000-2015 : Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer de façon plus précoce et spécifique	p. 18
Vers une définition clinico-biologique de la maladie d'Alzheimer	p. 18
Révision des critères : une courte période de consensus	p. 19
2015 – 2023 : Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer sans symptômes?	p. 19
Vers une définition biologique de la maladie d'Alzheimer	p. 19
De nouveaux critères qui soulèvent des débats	p. 20
L'absence de société savante internationale, un frein au consensus	p. 23
Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer sans symptômes : quelles perspectives pour le malade?	p. 25
Enjeux diagnostiques	p. 25
Enjeux éthiques	p. 25
Enjeux thérapeutiques	p. 26
PARTIE 2. Le parcours diagnostique de la maladie d'Alzheimer en France	p. 29
La stratégie nationale du parcours diagnostique des troubles neurocognitifs ..	p. 31
Diagnostic et évaluation en médecine générale	p. 31
Diagnostic étiologique des troubles neurocognitifs en Consultation Mémoire ou chez un spécialiste de la cognition	p. 32
Diagnostic des cas complexes ou ouvrant à une participation à la recherche clinique ..	p. 32

Le parcours diagnostique « réel » de la maladie d'Alzheimer : les atouts et les freins auxquels sont confrontés les malades	p. 36
Le repérage en médecine générale	p. 36
<i>L'absence d'outils de dépistage adaptés</i>	p. 36
<i>L'importance d'une sensibilisation à la maladie d'Alzheimer</i>	p. 37
L'adressage en Consultation Mémoire	p. 38
<i>Une réticence des familles et des médecins</i>	p. 38
<i>Des délais d'attente encore trop longs</i>	p. 39
Les limites actuelles du diagnostic en Centres Mémoire	p. 40
PARTIE 3. Vers un diagnostic de précision de la maladie d'Alzheimer	p. 43
Les biomarqueurs digitaux	p. 45
Évaluation écologique momentanée (ou Ecological Momentary Assessment - EMA) ...	p. 45
Une optimisation des tests neuropsychologiques	p. 46
Les biomarqueurs sanguins	p. 47
Les biomarqueurs sanguins en cours de développement	p. 48
Des biomarqueurs sanguins pour prédire l'évolution de la maladie d'Alzheimer	p. 49
Des biomarqueurs sanguins pour différencier les maladies neurocognitives	p. 50
Vers une commercialisation de nouveaux tests sanguins?	p. 51
Les nouveaux marqueurs émergents	p. 52
L'électroencéphalographie (EEG)	p. 52
L'oculométrie	p. 53
Les fluides biologiques périphériques	p. 53
L'imagerie médicale	p. 54
<i>L'imagerie TEP</i>	p. 54
<i>L'imagerie multimodale</i>	p. 54
<i>L'imagerie rétinienne</i>	p. 55
<i>L'intelligence artificielle intégrée à l'imagerie cérébrale</i>	p. 55
LA FONDATION VAINCRE ALZHEIMER	p. 57
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	p. 59

REMERCIEMENTS

Nous tenons tout particulièrement à remercier les experts scientifiques français et internationaux pour leur contribution à la rédaction de ce rapport. Ces chercheur(e)s et clinicien(ne)s ont apporté leur expertise par le biais d'entretiens.

D^r Jérôme Braudeau



Jérôme Braudeau a obtenu son doctorat en neurosciences à l'Université de Paris XII (Créteil, France) en 2006.

Il a entamé une carrière qui l'a mené dans plusieurs institutions publiques et organisations privées. En 2016, il développe le premier modèle animal de la maladie d'Alzheimer basé sur le transfert de gènes, reproduisant fidèlement le continuum biochimique, cognitif et histologique de la maladie. En 2018, il cofonde l'entreprise Agent SAS avec Baptiste Billoir (HEC Paris) dans le but de créer les premiers tests sanguins hautement spécifiques de la maladie d'Alzheimer, grâce à des biomarqueurs multi-omiques interprétés par des algorithmes d'intelligence artificielle. Ces tests visent à identifier la maladie d'Alzheimer à un stade où les symptômes sont encore subtils ou absents. Une étude multicentrique rétrospective est en cours afin d'industrialiser les tests développés.

D^r Stefan Brodoehl



Stefan Brodoehl est neurologue, médecin-chef du Centre Mémoire de l'université d'Iéna Friedrich Schiller en Allemagne. Après un

doctorat en médecine en 2006, il obtient sa spécialité de neurologie en 2014 puis de gériatrie en 2019. Il est responsable du département «troubles du mouvement/maladie de Parkinson/stimulation cérébrale profonde» de l'université d'Iéna.

D^{re} Flora Duits



Flora Duits est neurologue spécialisée en cognition et comportement au Centre Alzheimer d'Amsterdam. En 2015, elle obtient son doctorat portant sur la

validation et la mise en place des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien pour la maladie d'Alzheimer. Par la suite, elle a suivi une formation spécialisée en neurologie, et a obtenu sa certification en 2022. Également chercheuse postdoctorale, elle allie les consultations de ses patients avec ses activités de recherche et d'enseignement. Ses travaux de recherche se concentrent sur les maladies neurocognitives à début précoce et les biomarqueurs des fluides corporels.

Pr Julien Dumurgier



Julien Dumurgier est Professeur de Neurologie à l'Université Paris Cité et exerce au Centre de Neurologie Cognitive de l'hôpital Lariboisière

à Paris, après avoir fait une mobilité post doctorale à Harvard. Il est spécialisé dans l'épidémiologie de la maladie d'Alzheimer, les problématiques des biomarqueurs des maladies cognitives et du diagnostic précoce. Il préside le Conseil Scientifique de la Banque Nationale Alzheimer, ainsi que le Comité de protection des personnes participant à la recherche biomédicale Ile-de-France 4. Il est porteur d'une étude en cours visant à réévaluer l'intérêt des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer. Il a par ailleurs développé l'application MemScreen, un outil numérique sur smartphone visant à aider les médecins généralistes à tester la mémoire de leurs patients.

Pr^e Kathrin Finke



Kathrin Finke est Professeure et Responsable Psychologique du Centre Mémoire à l'hôpital universitaire de Iéna Friedrich Schiller en

Allemagne. Elle a obtenu son doctorat en neuropsychologie à l'Institut Max-Planck à Munich. Ses recherches se concentrent sur les sciences du comportement et le développement de la télémédecine pour le diagnostic et le suivi des patients. Elle est membre du comité scientifique de l'association allemande Alzheimer Forschung Initiative.

Pr^e Lea Grinberg



Lea Tenenholz Grinberg est Professeure de neuropathologie spécialisée dans le vieillissement cérébral et les troubles du sommeil dans les

maladies neuroévolutives. Elle exerce au Centre Mémoire et Vieillesse de l'Université de Californie, San Francisco (UCSF) et à l'Université de São Paulo. En 2003, la Pr^e Grinberg a été l'une des fondatrices d'une banque de cerveaux à São Paulo qui lui a permis de prouver que le tronc cérébral est la région qui abrite les premières neurodégénérescences détectables dans la maladie d'Alzheimer. Actuellement, elle est la co-responsable de la banque de cerveaux de l'UCSF, où elle réalise le diagnostic neuropathologique des maladies neuroévolutives.

Pr Sylvain Lehmann



Sylvain Lehmann est Professeur des Universités - Praticien Hospitalier à l'Université et au CHU de Montpellier. Il a complété sa formation médicale

à Washington University (St Louis, USA) comme chercheur postdoctoral puis comme assistant professeur. De 1997 à 2002 il a été chercheur Inserm avant d'obtenir en 2003 un poste de Professeur à la Faculté de Médecine de Montpellier. Ses travaux portent sur la biologie des maladies neurodégénératives et sur la thérapie cellulaire. Son laboratoire réalise le diagnostic biologique des maladies neuroévolutives. Il est le directeur de l'Institut des Neurosciences de Montpellier et le directeur du Centre d'Excellence en maladies Neurodégénératives.

Pr^e Charlotte Teunissen



Charlotte Teunissen est Professeure en neurochimie. Ses recherches visent à améliorer les soins des patients atteints de maladies neurologiques en développant des biomarqueurs présents dans les fluides corporels pour le diagnostic, le pronostic et le suivi des réponses aux traitements. Avec son groupe de recherche, elle identifie et valide de nouveaux biomarqueurs pour les intégrer en pratique clinique. Elle est responsable du Centre Alzheimer et Fluide Corporel d'Amsterdam et dirige plusieurs réseaux internationaux sur les biomarqueurs, tels que la « CSF Society » et le consortium « Alzheimer Association-Global Biomarker Standardization », ainsi que le tout récent consortium « Coral Proteomics ». Elle est également la coordinatrice du projet Marie Curie MIRIADE, visant à former 15 nouveaux chercheurs pour accélérer le développement des biomarqueurs des maladies neurocognitives.

D^r Nicolas Villain



Nicolas Villain est maître de conférences en neurologie à Sorbonne Université et neurologue spécialisé dans les troubles cognitifs et comportementaux à l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer, au sein du département de neurologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Il a suivi une formation médicale et clinique à Paris dans le groupe du professeur Bruno Dubois et a fait son doctorat de sciences avec le D^r Gaël Chételat à Caen, où il a travaillé sur la neuroimagerie multimodale et les mécanismes de déconnexion dans la maladie d'Alzheimer. Il dirige actuellement des projets de recherche sur la vulnérabilité des réseaux cérébraux de la maladie d'Alzheimer à

l'aide de la neuroimagerie multimodale et codirige une nouvelle équipe de recherche sur les biomarqueurs fluides de la maladie d'Alzheimer à l'Institut du Cerveau de Paris en lien avec le professeur Kaj Blennow.

Pr David Wallon



David Wallon est Professeur en neurologie. Il dirige le Centre Mémoire de Ressources et de Recherche au CHU de Rouen. Il est également codirecteur du Centre national de référence pour les jeunes malades d'Alzheimer pour le diagnostic et la prise en soins spécifiques de la maladie d'Alzheimer du sujet jeune, notamment la génétique. Après avoir obtenu son doctorat en médecine, il a commencé ses recherches sur la génétique de la maladie d'Alzheimer à début précoce en caractérisant certaines manifestations cliniques associées aux formes autosomiques dominantes rares. Dans ce contexte, il a obtenu un doctorat en neurosciences, suivi d'une mobilité post doctorale à l'UCL de Londres. Il est spécialisé dans la recherche de nouveaux variants génétiques impliqués dans la maladie d'Alzheimer et l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC). Il cherche également à améliorer le diagnostic de l'AAC.

Nous tenons également à exprimer notre gratitude à notre réseau international d'associations et de fondations qui nous a permis d'échanger autour de la thématique, et qui défend également chaque jour les intérêts des malades d'Alzheimer et de leurs familles :

- Alzheimer Forschung Initiative (Allemagne)
- Alzheimer Nederland (Pays-Bas)
- BrightFocus Foundation (États-Unis)
- Stichting Alzheimer Onderzoek (Belgique)



SYNTHÈSE

Le développement récent de nouvelles immunothérapies contre les stades débutants de la maladie d'Alzheimer, telles que le Leqembi® et le Kisunla™, souligne l'importance de développer un parcours diagnostique fluide et précoce pour la prise en charge de la maladie. Actuellement, cette pathologie est souvent sous-diagnostiquée et identifiée tardivement. Les données des registres de santé et des cohortes épidémiologiques estiment qu'en France, 50 % des malades d'Alzheimer ne sont pas ou sont mal diagnostiqués.

Pourtant, la recherche médicale a permis de grandes avancées dans le domaine du diagnostic de la maladie d'Alzheimer, contribuant à l'élaboration et à l'évolution de lignes directrices pour définir un ensemble de critères diagnostiques. L'utilisation, notamment, de la neuropsychologie, des biomarqueurs du liquide céphalo rachidien et de l'imagerie médicale permet à ce jour de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer dès l'apparition de troubles neurocognitifs mineurs, troubles sans conséquence sur la vie quotidienne de la personne.

Europe et États-Unis : deux visions conceptuelles différentes

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par une progression lente et silencieuse, avec la formation dans le cerveau de protéines toxiques qui débute 15 à 20 ans

avant l'apparition des symptômes. Cette phase silencieuse suscite actuellement un débat conceptuel. L'approche américaine définit la maladie sur une base biologique, diagnostiquant les patients à partir d'une mesure biologique anormale, même en l'absence de symptômes. En Europe, une définition clinico-biologique est privilégiée, considérant la majorité de ces personnes sans symptômes comme étant à risque, mais non diagnostiquées comme malades. Ces deux visions parlent de maladies d'Alzheimer avec un pronostic très différent, demandant des traitements distincts. Il est donc essentiel que ces divergences n'entraînent pas le parcours diagnostique des malades qui doivent bénéficier d'un diagnostic précoce, éthique et fiable, et d'un accès à des traitements adaptés.

Les embûches du parcours diagnostique en France

Le parcours diagnostique de la maladie d'Alzheimer demeure complexe et présente de nombreux freins, contribuant à un diagnostic encore trop tardif. Des recommandations nationales, en cours d'élaboration par la Fédération des Centres Mémoire, visent à améliorer ce parcours. Il est important de renforcer notamment le repérage en médecine générale, les délais d'adressage en Consultation Mémoire et de réalisation des examens, la sensibilisation du public sur les bénéfices d'un diagnostic posé au plus tôt, et la formation

des professionnels de santé. Les pouvoirs publics doivent également investir dans une meilleure organisation des soins pour accueillir l'ensemble des malades qui souhaitent bénéficier d'un diagnostic précoce et d'un accès aux futurs traitements.

À ce jour, en l'absence de traitement curatif, il n'est pas recommandé de réaliser un dépistage systématique de la maladie d'Alzheimer dans la population générale. Le diagnostic doit rester centré sur les besoins des patients qui consultent et qui se plaignent de symptômes spécifiques.

Les progrès de la recherche médicale

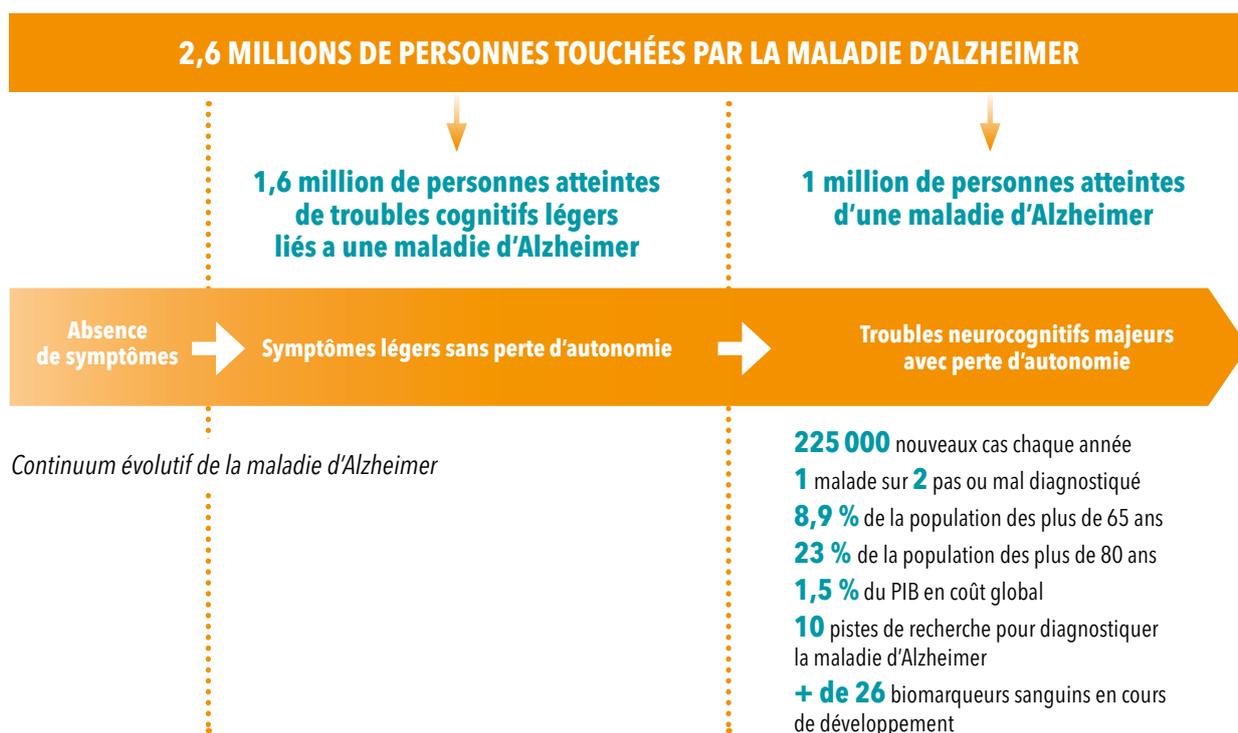
Outre l'amélioration du parcours diagnostique, la recherche médicale doit encore progresser pour permettre un diagnostic plus précoce, spécifique et sensible, moins invasif et moins coûteux. Le développement récent de nouveaux biomarqueurs - digitaux, sanguins ou d'imagerie - et de modèles d'intelligence artificielle promet

d'améliorer le diagnostic de la maladie d'Alzheimer en diversifiant les approches. Mais ces progrès demandent un soutien financier accru à la recherche médicale. La recherche fondamentale est source d'innovations et de concepts nouveaux, indispensable au développement de la recherche clinique. La recherche en santé publique permet l'étude de cohortes et le suivi des malades à long terme, primordiale pour prédire l'évolution de la maladie et développer des biomarqueurs pronostiques.

En conclusion

Dans les années à venir, un diagnostic de précision et une médecine personnalisée devraient émerger, à l'instar de ce qui se fait dans le domaine du cancer : comprendre l'évolution de chaque malade, lui offrir un suivi personnalisé, des stratégies de prévention et des thérapies ciblées à des stades précoces. Toutefois, le chemin vers ces objectifs reste long et semé de défis...

La maladie d'Alzheimer en chiffres



PARTIE 1 :
**L'évolution du diagnostic
de la maladie d'Alzheimer
de 1980 à nos jours**

La maladie d'Alzheimer est une pathologie connue depuis longtemps, ayant été identifiée par le psychiatre allemand Aloïs Alzheimer au début du xx^e siècle. Après une période de relative désuétude, l'intérêt pour cette maladie a resurgi progressivement, notamment aux États-Unis dans les années 1970 où la maladie d'Alzheimer est devenue un enjeu majeur de santé publique, soutenu par un investissement financier et scientifique conséquent. Par la suite, les avancées de la recherche, l'utilisation des biomarqueurs (dosage d'indicateurs biologiques qui atteste de la présence ou non de la maladie), l'émergence de nouveaux concepts et la prise en compte des formes atypiques de la maladie ont permis une évolution continue de son diagnostic, tant aux États-Unis qu'en Europe. Cela a conduit aux débats actuels concernant la définition de la maladie d'Alzheimer : l'approche américaine tend vers une définition biologique (la maladie est présente si le dosage des biomarqueurs l'atteste, même en l'absence de signes ou de symptômes). L'approche européenne, quant à elle, privilégie une définition clinico-biologique de la maladie d'Alzheimer, prenant en compte à la fois ses manifestations cliniques (présence de signes et de symptômes) et sa biologie. Il est important de veiller à ce que cette différence de perspective n'intervienne pas dans le droit des malades à bénéficier d'un diagnostic fiable et éthique, à accéder aux traitements thérapeutiques et à participer à la recherche clinique.

1984 : Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer sur la base des symptômes

Dans les années 1980, les consortiums internationaux se sont posé la question de définir des critères diagnostiques précis, partagés par tous. Les premiers critères de 1980 reconnaissent la maladie d'Alzheimer comme principale cause des troubles neurocognitifs majeurs (anciennement nommée «démence sénile»). La maladie d'Alzheimer y est définie par la présence de troubles neurocognitifs chez le malade, avec pertes de mémoire assez sévères pour avoir un retentissement sur sa vie quotidienne¹. Cependant, il faudra attendre l'intervention de deux personnalités américaines pour que la maladie d'Alzheimer soit mise en lumière. En effet, à la suite du diagnostic de Rita Hayworth en 1981, le président Ronald Reagan, ami proche de l'actrice, va alors militer pour que la maladie d'Alzheimer soit reconnue comme un véritable problème de santé publique. À la fin des années 1980, il investira de manière significative dans les institutions gouvernementales de la santé, dont le *National Institute on Aging* (NIA). La maladie d'Alzheimer devient alors davantage connue du grand public, et des investissements financiers importants permettent notamment le développement de grandes avancées dans le domaine (voir chapitre suivant).

En 1984, les premiers critères utilisés dans le diagnostic *in vivo* (du vivant du malade) de la maladie d'Alzheimer sont mis en place

* Les appels de notes 1 à 23 réfèrent tous aux références bibliographiques pP. 59-60.

au niveau mondial. Grâce à un consortium américain appelé NINCDS-ADRDA Work Group (dont le NIA et l'actuelle association américaine *Alzheimer's Association* font partie), ces critères arrivent à un moment clé : celui du développement des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer. En effet, il était nécessaire de développer des critères diagnostiques pour sélectionner les patients qui testeraient les traitements en cours de développement.

Ces critères permettent de poser un diagnostic probabiliste de maladie d'Alzheimer *in vivo*, sur la base de la présence de troubles neurocognitifs avec pertes de mémoire, d'un retentissement sur le quotidien du malade, et de l'absence d'autres maladies neurologiques ou psychiatriques. La maladie d'Alzheimer est donc diagnostiquée « probable » ou « possible » en se référant uniquement à la présence de symptômes². Il s'agit d'une définition purement clinique de la maladie d'Alzheimer. À la même époque sont également mis en place des critères neuropathologiques qui intègrent la nécessité d'observer un certain nombre de lésions dans le cerveau *post-mortem* pour poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer³. Ainsi, le diagnostic « définitif » de maladie d'Alzheimer n'est porté avec certitude qu'après le décès du malade, une fois que le neuropathologiste a examiné la morphologie du cerveau et les lésions cérébrales associées.

1980-2000 : Révolution du diagnostic grâce aux nouvelles méthodes issues des avancées de la recherche

Une meilleure compréhension biologique de la maladie d'Alzheimer

Entre 1984 et 1985, deux grandes découvertes vont permettre d'identifier le contenu

des deux lésions cérébrales principales de la maladie d'Alzheimer : le cœur des « plaques séniles » (appelées aujourd'hui « dépôts amyloïdes ») est composé de la **protéine bêta-amyloïde** et les « dégénérescences neuro-fibrillaires » sont composées d'une forme anormale de la **protéine tau**.

Dans les années 1990, la neuropathologie permet de définir les **stades de progression** de la maladie d'Alzheimer. En effet, cette pathologie ne se développe pas dans le cerveau de manière diffuse mais elle évolue de manière graduelle, en différents stades qui touchent des aires cérébrales précises.

En 1991, les chercheurs émettent l'**hypothèse de la cascade amyloïde**, selon laquelle la protéine bêta-amyloïde est l'élément central et initial qui induit différents mécanismes biologiques anormaux en cascade et amène à l'apparition des symptômes. Le Dr Braudeau souligne : « *En 5 ans, il y a eu des avancées majeures dans la compréhension mécanistique de la maladie d'Alzheimer. Face à ces découvertes, l'approche a été de concevoir des méthodes et des technologies permettant de suivre le développement des deux lésions cérébrales spécifiques de la maladie d'Alzheimer et d'arriver à mesurer ces deux protéines responsables de leur formation.* »

Amélioration des signes cliniques : vers une plus grande précision diagnostique

En parallèle des découvertes biologiques, la **neuropsychologie** se développe avec de nouveaux modèles théoriques qui décrivent les différents types de mémoire. Ces avancées permettent le développement de nouveaux tests qui vont aider à la description neuropsychologique de la maladie d'Alzheimer. À la fin des années 1990, la neuropsychologie permet d'identifier les troubles d'une mémoire spécifiquement touchée dans la maladie d'Alzheimer, à savoir la mémoire épisodique. La mémoire

épisode consiste à recevoir et enregistrer des informations sur des événements spécifiques ou des épisodes datés dans le temps, ainsi que leurs liens spatiaux et temporels.

Les médecins découvrent également que la définition clinique (signes et symptômes) de la maladie d'Alzheimer n'est pas si uniforme, avec l'identification de nouvelles **formes atypiques** de la maladie dans lesquelles les patients développent peu de troubles de la mémoire mais davantage des troubles du langage, des troubles visuo-spatiaux ou des troubles comportementaux. *«À l'époque, ce sont les neuropathologistes qui ont été les premiers à attirer l'attention sur l'existence de cas dont les profils cliniques n'évoquaient certes pas une maladie d'Alzheimer classique, car la personne malade présentait plutôt des troubles du langage ou du comportement. En parallèle, les critères diagnostiques de la Dégénérescence Fronto-Temporale (DFT), une autre maladie neurocognitive, commençaient à émerger. Donc il y avait de nombreuses discussions très animées dans les congrès : le clinicien posait un diagnostic de DFT sur la base des symptômes qui correspondaient aux critères; et le neuropathologiste affirmait que sans l'examen anatomique du cerveau, il était impossible de savoir le diagnostic, et que cela pouvait être aussi bien une forme atypique de maladie d'Alzheimer.»* se souvient le Pr Wallon.

Découverte des biomarqueurs : un tournant majeur dans la pose du diagnostic

Ce qui a marqué un réel tournant dans l'amélioration du diagnostic de la maladie d'Alzheimer est l'arrivée des **biomarqueurs**. Ces biomarqueurs permettent d'indiquer, par des mesures biologiques et des analyses d'imagerie médicale, la présence ou non de la maladie.

Dès le début des années 1980, la Tomographie par Émission de Positons

(TEP) avec injection de glucose radioactif FDG(¹⁸F) est utilisée chez les malades pour visualiser par imagerie l'utilisation du glucose dans le cerveau. Le glucose est le carburant énergétique essentiel du cerveau. L'utilisation de cette **TEP-FDG** chez les malades d'Alzheimer a permis d'observer un défaut d'utilisation du glucose cérébral.

À la fin de cette décennie est apparue l'imagerie par Résonance Magnétique (**IRM**), permettant de mesurer l'atrophie de l'hippocampe chez les malades d'Alzheimer. L'hippocampe est une région cérébrale qui joue un rôle central dans la mémoire et le repérage dans l'espace.

Dans les années 1990 apparaissent déjà les premières techniques de dosage des deux protéines bêta-amyloïde et tau dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des malades d'Alzheimer. Ce liquide entoure le cerveau et la moelle épinière et il peut être prélevé en bas du dos par ponction lombaire. Ces techniques révolutionnaires de **dosage du LCR** vont permettre d'établir chez les malades d'Alzheimer que le niveau de protéine bêta-amyloïde et de protéine tau y est anormal. Pour le Pr Wallon : *«C'est probablement l'utilisation des biomarqueurs du LCR au début des années 2000 qui a permis au médecin clinicien de constater des situations inhabituelles : des personnes ayant des symptômes atypiques qui présentent un profil de biomarqueurs du LCR typique d'une maladie d'Alzheimer (rappelons que les neuropathologistes avaient déjà identifié ces cas depuis longtemps!). Ces situations ont notamment incité les cliniciens à une révision des critères diagnostiques de 1984. À l'inverse, ils observaient aussi des personnes présentant des symptômes évoquant une maladie d'Alzheimer mais dont l'analyse des biomarqueurs est strictement normale et donc incompatible avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer. C'était comme lancer un pavé dans la mare!».*

Chronologie des avancées de la recherche sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

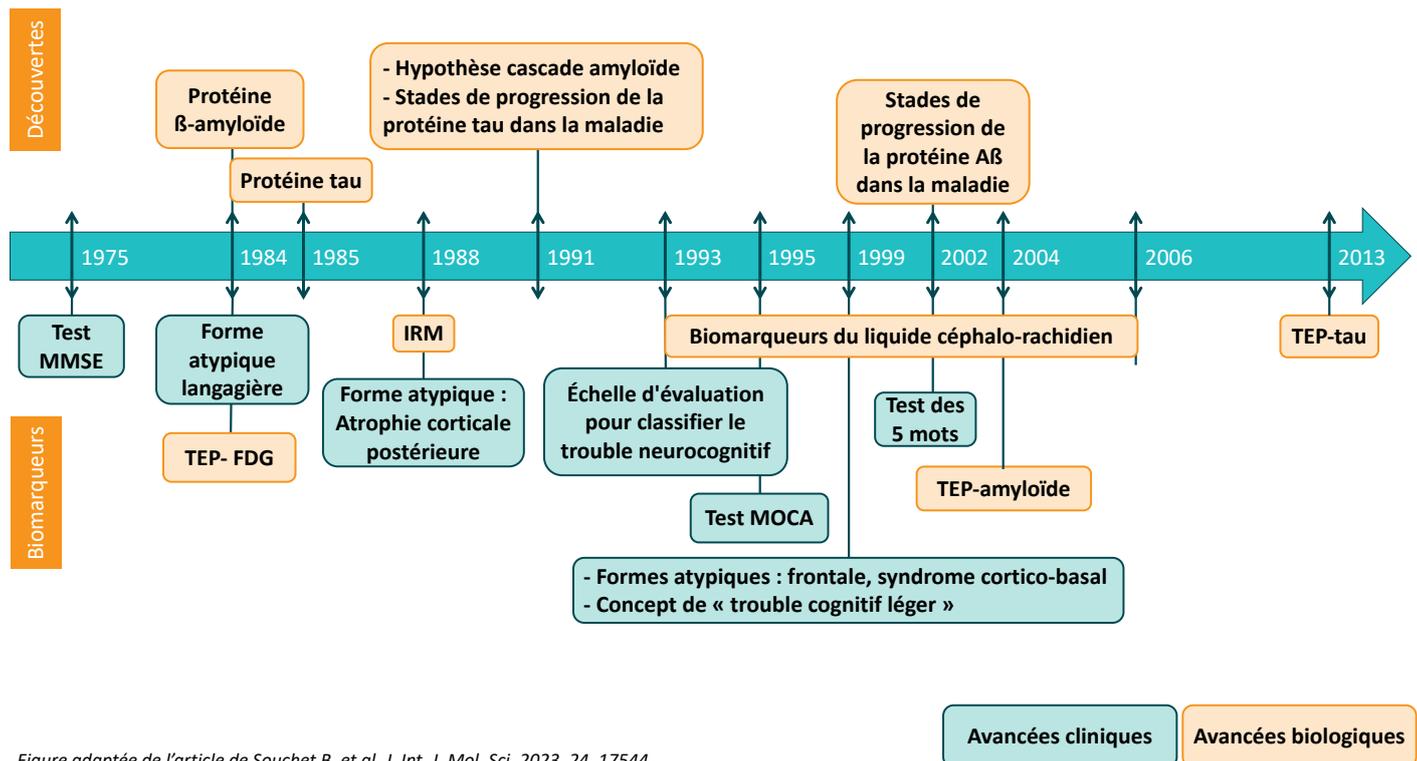


Figure adaptée de l'article de Souchet B. et al. *J. Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 17544.

2000-2015 : Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer de façon plus précoce et spécifique

Vers une définition clinico-biologique de la maladie d'Alzheimer

À partir des années 2000, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer va continuer d'évoluer. Les critères de 1984 permettent de poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer lorsque celle-ci retentit sur la vie quotidienne du malade. Toutefois, les cliniciens se sont aperçus que le patient développe, en premier lieu, des troubles neurocognitifs qui n'interfèrent pas encore avec ses activités de tous les jours. Au début des années 2000 apparaît alors aux États-Unis le concept de « Mild Cognitive Impairment » ou « MCI » (« Troubles Cognitifs Légers » en français), qui permet de poser un

diagnostic plus précoce du vivant de la personne⁴.

Dans ce même temps, les chercheurs commencent à développer des techniques d'imagerie pour observer les lésions cérébrales du vivant de la personne. La **TEP-amyloïde** est ainsi mise au point pour évaluer la densité des « dépôts amyloïdes » dans le cerveau des malades d'Alzheimer, grâce à l'injection par voie intraveineuse d'un traceur radioactif qui se fixe spécifiquement aux lésions cérébrales. Il faudra attendre 2013 pour que la **TEP-tau** soit également développée pour observer les « dégénérescences neurofibrillaires » dans le cerveau des malades d'Alzheimer.

Le statut de « Troubles Cognitifs Légers » semble encore trop généraliste. Ainsi, entre 2000 et 2007, un collège d'experts internationaux appelé IWG (International Working Group), mené par une équipe française, propose de nommer l'ensemble des troubles de la mémoire propres à la pathologie : « syndrome amnésique de type

hippocampique», un défaut de stockage de l'information lié à un dysfonctionnement de la région cérébrale de l'hippocampe. L'objectif est de rendre plus spécifique le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, d'autant que les cliniciens ont désormais bien intégré l'utilisation de l'IRM, de l'imagerie TEP-FDG et TEP-amyloïde et du dosage du LCR pour poser leur diagnostic.

De nouveaux critères apparaissent alors⁵, dont l'objectif est de poser un diagnostic plus précoce et plus spécifique, à un stade dit « prodromal » de la maladie d'Alzheimer (correspondant au stade de « troubles cognitifs légers »). Pour la première fois, la maladie d'Alzheimer n'est plus définie uniquement sur la base d'un ensemble de symptômes, mais elle est diagnostiquée à la fois sur la présence de troubles de la mémoire spécifiques et sur la positivité des biomarqueurs (mesurés par IRM, TEP ou dans le LCR). Il s'agit d'une définition clinico-biologique de la maladie d'Alzheimer.

Révision des critères : une courte période de consensus

En 2010, ces critères de l'IWG sont révisés⁶. Les experts internationaux prennent en compte la complexité de la maladie d'Alzheimer, en incluant le diagnostic de ses formes atypiques (formes découvertes dans les années 1990-2000s) et en introduisant une nouvelle notion : la forme pré-clinique de la maladie d'Alzheimer. La forme pré-clinique serait définie comme la phase silencieuse de la maladie d'Alzheimer durant laquelle les lésions se forment dans le cerveau sur plusieurs années, avant l'apparition des premiers symptômes.

Un an plus tard, le consortium américain NIA-AA (anciennement nommé NINCDS-ADRDA), dans lequel l'ONG américaine *Alzheimer's Association* est fortement impliquée, publie à son tour ses critères diagnostiques⁷. Ils sont assez similaires à ceux publiés par l'IWG en 2010, mis à jour en 2014 (IWG-2⁸). Néanmoins, le consortium

américain maintient encore des critères basés uniquement sur les symptômes, conscient que les méthodes de dosage du LCR par ponction lombaire et les méthodes d'imagerie TEP ne sont pas encore très répandues aux États-Unis. L'utilisation des biomarqueurs n'arrive qu'en soutien et ne sont donc pas indispensables pour poser un diagnostic de maladie d'Alzheimer, contrairement aux critères du consortium international IWG. Dans le cadre de la recherche, l'approche américaine est différente : l'utilisation des biomarqueurs est utilisée pour repérer des personnes avec des « troubles cognitifs légers », voire sans aucun symptôme.

Ainsi, au cours de cette période, il existe deux types de critères, ceux du NIA-AA et ceux de l'IWG, pouvant soulever quelques différences dans la terminologie et l'utilisation des biomarqueurs, mais qui suivent globalement la même philosophie diagnostique et semblent convenir au plus grand nombre de médecins.

Il est à noter qu'en 2013, une nouvelle version du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux va permettre d'introduire un nouveau vocabulaire médical aux États-Unis et dans le monde⁹. Le terme de « démence » va disparaître au profit de « troubles neurocognitifs majeurs », décrivant un déclin cognitif significatif qui retentit sur l'autonomie du malade. Les termes « MCI » ou « troubles cognitifs légers » vont être remplacés par « troubles neurocognitifs mineurs », terme qui traduit un déclin cognitif sans interférence avec l'autonomie dans la vie quotidienne de la personne.

2015 – 2023 : Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer sans symptômes ?

Vers une définition biologique de la maladie d'Alzheimer

En 2016, une réunion commune est organisée entre les groupes NIA-AA et IWG pour discuter du concept de la forme

pré-clinique de la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire la phase silencieuse avant l'apparition des premiers symptômes. Ce stade pré-clinique de la maladie d'Alzheimer est devenu un axe de recherche essentiel, car les chercheurs pensent qu'une intervention thérapeutique au plus tôt dans la maladie offre de meilleures chances de ralentir son évolution. Les deux groupes abordent ensemble toutes les questions concernant la définition, le lexique, les limites et les conséquences éthiques d'un tel stade pré-clinique de la maladie d'Alzheimer, ils tendent vers une conception et un lexique unifiés, bien qu'aucun consensus international ne parvienne finalement à émerger¹⁰. En 2018, le groupe américain NIA-AA publie de nouveaux critères **dans le cadre de la recherche**¹¹. Il propose que la maladie d'Alzheimer, au stade de «troubles neurocognitifs mineurs» (anciennement «MCI») ou au stade de «troubles neurocognitifs majeurs» (anciennement «démence») soit définie uniquement sur la positivité des biomarqueurs. Cette définition ne tient donc plus compte du contexte clinique (absence de symptômes, autres maladies neurologiques...). Il s'agit donc d'un changement de définition de la maladie d'Alzheimer, à l'origine définie comme une entité clinico-biologique en 2011 vers une entité biologique pure en 2018. Ainsi, pour participer à un essai clinique, le patient est identifié comme malade d'Alzheimer si son biomarqueur amyloïde est positif, indépendamment de la présence ou non de symptômes.

De nouveaux critères qui soulèvent des débats

En juin 2024, un groupe de travail de l'*Alzheimer's Association* (AA) publie une actualisation des critères et propose de ne plus limiter ses nouveaux critères biologiques à la recherche et de les étendre au diagnostic courant de la

maladie d'Alzheimer¹². Le Dr Villain réagit et explique la position du groupe de travail international IWG : «*Les Européens ne souhaitent pas donner l'impression d'entrer en conflit avec leurs collègues américains. Cependant, quand je compare leurs critères à ma pratique, il m'est difficile d'accepter l'idée qu'une simple prise de sang positive en l'absence de symptômes suffise pour poser un diagnostic de maladie d'Alzheimer et proposer au patient de rentrer dans un essai thérapeutique. De nombreuses données scientifiques montrent que chez une personne sans symptômes et ayant des biomarqueurs positifs, son risque de développer des symptômes de maladie d'Alzheimer est assez faible : seules 5 à 42 % de ces personnes développeront des symptômes de leur vivant. Faut-il donc dire à ces personnes qu'elles ont une maladie d'Alzheimer, alors qu'elles ont un risque inférieur à 50 % de développer des symptômes ? Ce n'est pas si évident. Par ailleurs, des études ont montré que les lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer sont également présentes dans de nombreuses autres maladies neurodégénératives (maladie à corps de Lewy notamment) et vasculaires (angiopathie amyloïde cérébrale) et que ces lésions peuvent contribuer à positiver les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer. Par conséquent, si on diagnostique la maladie d'Alzheimer uniquement sur la positivité des biomarqueurs, une personne atteinte d'une autre maladie neurodégénérative dont les biomarqueurs bêta-amyloïde et/ou tau seraient positifs devrait être classée comme ayant une maladie d'Alzheimer*». Le Pr Wallon ajoute : «*Les personnes sans symptômes qui ont des biomarqueurs du LCR compatibles avec une maladie d'Alzheimer seront certes, à haut risque de développer une maladie d'Alzheimer, mais est-ce qu'ils la développeront nécessairement ? Non. Alors peut-on vraiment réduire la maladie d'Alzheimer à une entité*

biologique, avec un biomarqueur positif mais pas de symptômes ? Non. D'ailleurs, le terme "maladie" correspond bien à une situation pathologique qui induit des symptômes».

Cette définition biologique de la maladie d'Alzheimer, issue des États-Unis, découle de la comparaison de cette maladie avec le diabète ou le cancer, pathologies pour lesquelles il est possible de faire un diagnostic biologique sans avoir de symptômes. Le Dr Villain s'interroge : «La majorité des individus sans symptômes qui ont le biomarqueur amyloïde positif ne développeront pas de symptômes de maladie d'Alzheimer de leur vivant. Pour autant des alternatives existent ! Par exemple dans le cancer, il existe des maladies précancéreuses, qui sont associées à un surrisque d'évoluer vers un authentique cancer sans pour autant que cela soit un cancer asymptotique, ou encore la distinction entre prédiabète et diabète qui n'exposent pas aux mêmes risques cardiovasculaires à long terme. Il est important de prendre en compte ces personnes qui ont des lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer mais qui n'ont pas de symptômes, mais il n'est pas nécessaire de leur porter un diagnostic de maladie d'Alzheimer. Garder deux catégories nosographiques permet de clarifier les choses : nous parlons de maladies avec un pronostic très différent, donc le traitement doit aussi être différent. L'IWG propose justement depuis 2010 deux catégories distinctes : la catégorie des individus à risque de maladie d'Alzheimer, correspondant à ces individus asymptotiques avec des biomarqueurs anormaux, et la maladie d'Alzheimer correspondant aux individus symptomatiques. En créant cette deuxième entité cela permet d'annoncer qu'il y a bien une anomalie biologique qui justifie un suivi et une surveillance particuliers et peut-être dans le futur des traitements

adaptés, sans pour autant créer une anxiété inutile en annonçant une maladie que tout le monde associe, à juste titre, à la dépendance et à un déclin inéluctable. Il existe certes un sous-groupe d'individus asymptotiques à très haut risque que l'on pourrait légitimement diagnostiquer comme ayant une maladie d'Alzheimer même s'ils n'en présentent pas de symptômes. L'IWG a anticipé cela et propose de nommer ces individus à part comme ayant une maladie d'Alzheimer présymptomatique. Mais cela ne doit pas noyer le débat car ces individus sont très largement minoritaires parmi les personnes ayant des biomarqueurs anormaux».

Ainsi en 2021, à travers la publication de nouveaux critères applicables en routine clinique¹³, le groupe IWG insiste sur le maintien d'une définition clinico-biologique de la maladie d'Alzheimer. Le Dr Braudeau explique : «Les critères sont clairs : une personne qui ne présente pas de symptômes n'a pas de maladie d'Alzheimer. Si cette personne asymptotique a des biomarqueurs positifs, alors elle deviendra à risque de développer une maladie d'Alzheimer. La positivité des biomarqueurs est nécessaire au diagnostic de maladie d'Alzheimer, mais elle n'est pas suffisante : il faut également prendre en compte l'apparition des premiers symptômes pour poser un diagnostic de maladie d'Alzheimer». La Dr^e Duits ajoute : «À mon avis, un diagnostic précoce ne signifie pas diagnostiquer la maladie d'Alzheimer avant l'apparition des symptômes, mais plutôt un diagnostic effectué au moment opportun pour le patient. Cela implique la réalisation de tests de biomarqueurs dans le contexte de plaintes et de problèmes cognitifs, avec une prise de décision éclairée et partagée avec le patient. Chaque individu est unique, et chaque patient a ses propres considérations quant à son désir de connaître ou non la pathologie sous-jacente».

En Europe, plusieurs pays ont pris leur disposition pour mettre en place ces nouveaux critères diagnostiques de l'IWG. Récemment, l'Allemagne a édité ses recommandations et estime que le diagnostic de maladie d'Alzheimer ne doit être envisagé que lorsque le malade présente des symptômes, sur la base de tests neurocognitifs probants¹⁴. Actuellement en France, la Fédération des Centres Mémoire travaille sur des recommandations nationales, et sa position sera sensiblement la même que son voisin européen.

Cette divergence de points de vue entre les États-Unis et l'Europe s'explique également par des différences culturelles, historiques et économiques dans le domaine de la santé. Aux États-Unis, la médecine a toujours été étudiée avec une vision plus « biologique » qu'en Europe, et cela se répercute sur la réglementation américaine. Le Pr Wallon explique : « *Même sur le plan de la génétique, il existe depuis longtemps une divergence de position entre l'Europe et les États-Unis. En Europe, on considère que le fait d'être porteur d'une mutation génétique - qui pourrait éventuellement nous rendre malades si l'on vit suffisamment longtemps - ne signifie pas que l'on est déjà malade. En revanche, aux États-Unis, être porteur d'une mutation suffit pour être classé dans une catégorie d'individus considérés comme affectés par une pathologie. D'un point de vue réglementaire, il y a l'obligation de déclarer son statut dans de nombreux contrats d'assurance. Ce n'est pas le cas en France, où un résultat génétique n'est pas un élément justifiant d'une déclaration dans un certificat médical pour une assurance. Cela reflète une vision fondamentalement différente. Concernant le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, c'est un peu la même chose : aux États-Unis, dès que des lésions cérébrales sont détectées dans le cerveau (grâce à la positivité des biomarqueurs),*

l'Alzheimer's Association considère que la personne est malade, même en l'absence de symptômes. Pourtant, il est tout à fait possible de vivre toute sa vie avec des lésions cérébrales sans développer une maladie d'Alzheimer de son vivant. Il est important de souligner que certains neurologues et biologistes américains adoptent une position plus nuancée et moins catégorique. ». La Pr^e Grinberg confirme : « *Ces ajustements suscitent beaucoup de débats. Il y a des personnes qui les soutiennent fortement et d'autres qui ont plusieurs préoccupations à ce sujet. La plupart de ces préoccupations sont liées au fait que tous les individus qui accumulent de l'amyloïde ne connaîtront pas systématiquement de déclin clinique. Doivent-ils alors être soumis à des traitements coûteux et invasifs ? De plus, baser un diagnostic uniquement sur des tests imparfaits (car tous ces biomarqueurs restent très imparfaits par rapport à la neuropathologie) est un risque d'ignorer la nécessité d'une évaluation clinique. On se retrouverait à traiter les gens sur la base d'un examen, et non pas sur celle d'une approche holistique de la maladie* ».

Par ailleurs, la Pr^e Grinberg rappelle qu'il est aussi important de pouvoir adapter le parcours diagnostique en fonction de la structure du système de santé du pays : « *Je pense que nous devrions faire une distinction entre la façon idéale de procéder et ce que le système de santé nous permet de faire. La réalité du terrain fait qu'il y a une pénurie de neurologues partout, y compris aux États-Unis. Ici, certains États ont un neurologue pour 20 000 personnes. Donc, à moins que le système ne change, il sera impossible pour tous ceux qui ont besoin d'un diagnostic de pouvoir aller consulter un spécialiste. Il y a donc un très grand risque que, dans certaines zones, les gens soient traités en fonction de l'examen biologique, ce qui peut être un problème dans le cas de faux négatifs ou de faux positifs.*

Donc en effet, les critères biologiques n'ont pas été élaborés dans le but de remplacer l'évaluation clinique. Et bien sûr, nous ne devons pas nous contenter du minimum parce que le système de santé est insuffisant. C'est pourquoi, il est important que la recherche continue à investiguer sur des moyens plus fiables et efficaces pour poser un diagnostic et qui seraient, en outre, adaptés au système de santé du pays».

L'absence de société savante internationale, un frein au consensus

Historiquement, le domaine de la recherche sur la maladie d'Alzheimer est un domaine encore « jeune » car il s'est développé dans les années 1980. Actuellement, il n'existe pas de société savante internationale composée de cliniciens, chercheurs et autres professionnels de santé dédiés à la maladie d'Alzheimer. Le Dr Villain explique : « Dans la maladie de Parkinson, il existe l'International Parkinson and Movement Disorder Society®, une organisation regroupant les meilleurs spécialistes mondiaux qui proposent leur propre journal scientifique, élaborent des directives internationales, organisent des congrès mondiaux, et bien plus encore. Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, c'est l'association de patients américaine Alzheimer's Association qui a pris ce rôle en main dès le début des années 1980. Ce sont d'ailleurs eux qui ont permis la médiatisation de la maladie d'Alzheimer, de lever des fonds importants et d'investir énormément dans la recherche. Ce sont eux qui ont créé le journal scientifique international "Alzheimer's & Dementia Journal" et le

congrès international AAIC (Alzheimer's Association International Conference®). En tant que médecins et scientifiques, nous aurions pu établir une gouvernance médicale internationale dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, similaire à une société savante internationale, mais cela ne s'est pas fait ». Par ailleurs, aux États-Unis, l'Alzheimer's Association adopte une approche très proactive dans le développement de nouveaux critères diagnostiques et de traitements innovants. Selon le Dr Villain : « Cette attitude découle à la fois d'une culture propre à l'Amérique du Nord, caractérisée par un engagement plus marqué dans le lobbying et d'importants échanges entre le public et le privé. À sa création, l'Alzheimer's Association a massivement levé des fonds pour la recherche sur la maladie d'Alzheimer avec une promesse : mettre fin à la maladie d'Alzheimer. Cette mentalité de pionniers les a incités à soutenir vigoureusement la mise en place de nouveaux traitements, quel qu'en soit le coût et les effets secondaires, quitte à simplifier les voies pour y parvenir et notamment la définition de la maladie elle-même ». Ce sentiment est partagé en Allemagne. En effet, la Pr^e Finke soutient qu' « en ne vérifiant pas l'état cognitif du patient, nous entrons dans une procédure où il est acquis qu'une personne qui a les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer sera en mesure de recevoir des traitements coûteux. Par ailleurs, cette initiative pourrait rendre difficile la vérification de l'efficacité des futurs traitements. En effet, sans vérification de l'état cognitif du patient, nous ne pourrions pas vérifier si le traitement aura un effet clinique ni s'il sera efficace ».

L'évolution des critères diagnostiques entre les États-Unis et l'Europe

	Critères Américains	Critères Européens
1984	NINCDS-ADRDA Work Group	
	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostic probable ou possible de la maladie d'Alzheimer <ul style="list-style-type: none"> • Définition clinique <ul style="list-style-type: none"> → Diagnostic basé sur les symptômes → Pertes de mémoire assez sévères pour avoir un retentissement sur sa vie quotidienne • Définition neuropathologique <ul style="list-style-type: none"> → Confirmation du diagnostic après autopsie du cerveau par la présence des dépôts amyloïdes et/ou des dégénérescences neurofibrillaires 	
2000s	<ul style="list-style-type: none"> • Concept de « Mild Cognitive Impairment » ou « MCI » ou « Troubles Cognitifs Légers » → Diagnostic plus précoce du vivant de la personne 	
2007		IWG
	<ul style="list-style-type: none"> • Définition clinique • MCI • Diagnostic basé sur les symptômes 	<ul style="list-style-type: none"> • Définition clinico-biologique • Syndrome amnésique de type hippocampique • Diagnostic basé sur les symptômes et les biomarqueurs pour détecter les 1ers stades
2010		IWG
		<ul style="list-style-type: none"> • Intégration des formes atypiques et de la forme préclinique de la maladie d'Alzheimer
2011	NIA-AA	
	<ul style="list-style-type: none"> • Concept de troubles cognitifs mineurs, troubles cognitifs majeurs et précliniques 	
2014		IWG-2
		<ul style="list-style-type: none"> • Mise à jour de l'utilisation des biomarqueurs dans le processus du diagnostic
2018	NIA-AA	
	<ul style="list-style-type: none"> • Définition clinico-biologique • Utilisation des biomarqueurs dans le cadre de la recherche 	<ul style="list-style-type: none"> • Définition clinico-biologique
2024	AA	
	<ul style="list-style-type: none"> • Définition biologique • Diagnostic basé sur les biomarqueurs seuls 	<ul style="list-style-type: none"> • Définition clinico-biologique • Diagnostic basé sur les symptômes et les biomarqueurs

Depuis la publication des premiers critères diagnostiques en 1984, la recherche a permis à la maladie d'Alzheimer de bénéficier de 9 lignes directrices concernant les critères diagnostiques. Il existe un réel consensus mondial sur la définition de la maladie d'Alzheimer lorsque le malade présente déjà des symptômes : c'est une maladie clinico-biologique, dont le diagnostic est basé à la fois sur la présence de symptômes précis et sur la positivité des biomarqueurs. Actuellement, un débat conceptuel émerge à propos de la phase pré-clinique de la maladie : la vision américaine considère que les personnes sans symptômes ayant des biomarqueurs positifs sont désignées comme malades d'Alzheimer. La vision européenne, quant à elle, s'attache à diagnostiquer ces personnes comme étant à risque de développer une maladie d'Alzheimer.

Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer sans symptômes : quelles perspectives pour le malade ?

Encore aujourd'hui, la définition exacte de la phase pré-clinique, durant laquelle la personne n'a pas encore de symptômes, n'est pas encore universellement acceptée. La définition américaine considère que toute personne ayant un biomarqueur amyloïde positif (donc présentant des « dépôts amyloïdes » dans le cerveau) est entrée dans « le continuum » de la maladie d'Alzheimer. La définition européenne considère que cette phase correspond à un facteur de risque de développer une maladie d'Alzheimer, et non la maladie en elle-même.

Ces divergences peuvent-elles avoir un réel impact sur le diagnostic et la prise en charge du malade ? Sont présentés ci-dessous les enjeux potentiels sur le plan diagnostique, éthique et thérapeutique.

Enjeux diagnostiques

Au-delà des erreurs diagnostiques qu'engendrerait, selon les experts, une

définition purement biologique de la maladie d'Alzheimer, une autre dérive possible est le développement d'un surdiagnostic de maladie d'Alzheimer : « *Si la maladie est uniquement basée sur la positivité d'un biomarqueur, un des risques est de proposer des tests sanguins indépendamment d'une Consultation Mémoire et sans contexte clinique* », explique le Dr Villain, « *or la maladie d'Alzheimer est plus complexe que cela, et il faudra utiliser ces tests correctement, avec une prescription par un médecin ayant dressé un profil clinique défini du patient, et qui interprètera les résultats dans un contexte précis. Les critères américains soulignent également l'importance de ce contexte mais sans le détailler, laissant libre cours à l'interprétation et donc ouvrant la porte à une importante iniquité dans le diagnostic d'un patient à l'autre puisque qu'il dépendra désormais énormément de l'expertise du clinicien qui interprètera ces tests* ».

Enjeux éthiques

Informar les personnes ayant un biomarqueur positif de la maladie d'Alzheimer mais ne présentant aucun symptôme peut soulever des défis éthiques. D'un côté, une prise de conscience du risque personnel de développer une maladie d'Alzheimer peut inciter les personnes à adopter des comportements bénéfiques réduisant ce risque. Mais connaître son statut de biomarqueurs peut également être délétère. En effet, une personne diagnostiquée malade d'Alzheimer au stade pré-clinique peut engendrer de l'anxiété, de la dépression, mais aussi de la discrimination de la part de son entourage ou au travail.

Par ailleurs, peut-on traiter une personne pour une maladie dont elle n'a pas encore de symptômes ? Les personnes conscientes de leur risque accru de développer une maladie d'Alzheimer sont plus disposées à vouloir réduire ce risque, en participant,

par exemple, à des interventions cliniques ou préventives. Sans être informées de leur risque, les personnes sans trouble neurocognitif sont plus réticentes à recevoir un traitement médicamenteux en cours de développement, du fait de leurs potentiels effets secondaires et de la lourdeur des protocoles médicaux. Ainsi, les cliniciens considèrent que le statut positif des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer ne devrait pas être divulgué à un patient qui ne présente pas de symptômes, sauf si ce dernier en fait la demande et souhaite participer à des protocoles de recherche clinique. Le Pr Wallon confirme : *« En Europe, dans le cadre de la recherche, il est tout à fait possible de garder des dimensions éthiques, par exemple, en ne révélant pas à une personne qui n'a pas de symptômes qu'elle a une positivité au biomarqueur amyloïde. Cela n'empêchera pas de la prendre en charge correctement et de la suivre, en lui proposant des nouveaux traitements en cours de développement qui correspondraient à son statut ».*

La question éthique sera donc également de savoir quand réaliser les futurs tests sanguins et qui pourra en bénéficier. Le Dr Brodoehl explique : *« Nous pensons que le défi pour l'avenir sera de savoir quelles personnes sélectionner et tester. Devrons-nous nous limiter aux personnes à risque ? À mon avis, les déficits cognitifs devraient être l'outil de sélection requis parce qu'actuellement, il est trop coûteux de tester tout le monde de plus de 60 ans. Ainsi, lorsque des biomarqueurs sanguins seront disponibles, le médecin généraliste pourra effectuer ces tests puis envoyer les patients vers des centres plus spécialisés ».*

Enjeux thérapeutiques

La définition d'une phase pré-clinique de la maladie d'Alzheimer est d'une importance particulière pour les immunothérapies anti-amyloïde émergentes (**Leqembi®** et

Kisunla™) car pouvoir intervenir à un stade aussi précoce offrirait de réelles chances de ralentir le déclin neurocognitif et le processus biologique de la maladie. Cependant, ces traitements n'ont pour l'instant jamais été validés sur des personnes sans symptômes. Pour le Pr Wallon : *« les Américains sont poussés par cette stratégie de mettre en place ces futurs traitements le plus tôt possible, notamment chez les personnes asymptomatiques ayant un biomarqueur amyloïde positif ».* Pour autant, en France, cela nécessitera des preuves scientifiques pertinentes avant d'envisager une telle stratégie pour le plus grand nombre. Le Dr Braudeau explique : *« Les recommandations américaines pourraient impliquer qu'aux États-Unis, une personne sans troubles cognitifs peut être potentiellement traitée par les immunothérapies anti-amyloïdes. Mais en France, éthiquement, il n'est pas question de traiter des personnes qui n'ont pas de symptômes. »* Le Dr Villain ajoute : *« Les nouvelles immunothérapies anti-amyloïdes permettent d'illustrer parfaitement les difficultés associées à une définition biologique élargie de la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire englobant des personnes asymptomatiques avec des biomarqueurs anormaux jusqu'aux stades terminaux de la maladie. Ces traitements sont en effet malheureusement associés à des effets secondaires non négligeables qui exposent aux risques d'œdème et d'hémorragie cérébraux (Amyloid-Related Imaging Abnormalities - ARIA). Ces ARIA sont graves chez environ 1 % des patients traités, avec des décès chez 0,3 % des patients traités. Ce risque peut donc être jugé comme acceptable lorsque l'on traite un patient symptomatique, dont on sait qu'il évoluera inexorablement vers la dépendance. En revanche, si on parle maintenant d'un individu totalement asymptomatique et qui n'a que 20 % de risque de développer des symptômes, cela devient déraisonnable.*

Donc il est important de garder une distinction entre ces personnes à risque de développer une maladie d'Alzheimer des patients atteints de maladie d'Alzheimer, afin de personnaliser leur prise en charge.» Par ailleurs, il faudra amplifier la recherche sur ces populations de personnes à risque de maladie d'Alzheimer. Le Dr Villain indique que « *ce n'est pas parce que l'on distingue deux catégories de maladies que l'on nie toute recherche aux stades asymptomatiques, bien au contraire ! Nous avons encore beaucoup à apprendre de ces individus à risque, et notamment les facteurs pronostiques d'apparition de la maladie d'Alzheimer chez ces personnes. Il faut donc continuer à soutenir la recherche pour identifier de nouveaux biomarqueurs*

pronostiques. Ceci permettra également de mieux mener des essais thérapeutiques chez ces individus en identifiant les plus à risque de développer des symptômes».

Il est important de continuer d'informer le grand public sur la maladie d'Alzheimer, sa complexité, ses symptômes et l'intérêt pour le malade et ses proches de poser un diagnostic au plus tôt. Du côté de la pratique des cliniciens, la France devrait suivre les recommandations nationales émanant de la Fédération des Centres Mémoire et sera particulièrement claire vis-à-vis des messages qui seront délivrés aux malades sur leur diagnostic et leur accès aux traitements thérapeutiques en cours de développement. Il est important de garder à l'esprit que la recherche sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer et des autres maladies neurocognitives doit encore se développer, pour un diagnostic plus précoce, plus spécifique, plus sensible et moins coûteux.

PARTIE 2 :
**Le parcours diagnostique
de la maladie d'Alzheimer
en France**

La maladie d'Alzheimer et les maladies neurocognitives sont souvent sous-diagnostiquées et détectées tardivement. D'après les données françaises issues des registres de santé et des cohortes épidémiologiques, il est estimé qu'un malade sur deux ignore sa maladie et ne l'apprend qu'à un stade avancé. En France, le parcours diagnostique est complexe et jalonné d'obstacles. Face à ces défis, une stratégie de diagnostic graduée et personnalisée des troubles neurocognitifs a été proposée. Cette approche clarifie les étapes de la démarche diagnostique, en définissant le rôle crucial du médecin généraliste, les conditions de recours aux consultations spécialisées, aux biomarqueurs et à la recherche clinique. L'objectif de ce parcours « idéal » est d'offrir au malade le bon diagnostic au moment opportun, avec les examens appropriés et une prise en charge personnalisée. La France possède de nombreux atouts qui permettent d'homogénéiser les pratiques et les méthodes diagnostiques sur le territoire national, mais le parcours « réel » du diagnostic montre encore des faiblesses à plusieurs niveaux. Ces points critiques pourraient être résolus par des solutions concrètes, nécessitant un réel investissement des secteurs public et privé dans le domaine de l'information, de la formation, de la structuration des soins et de la recherche.

La stratégie nationale du parcours diagnostique des troubles neurocognitifs

En 2017, les représentants du Collège de la Médecine Générale, de la Fédération des Centres Mémoire de Ressources et

de Recherche, de la Société Française de Gériatrie et de Gérontologie, de la Fédération Française de Neurologie, de la Société Francophone de Psychogériatrie et de Psychiatrie de la Personne Âgée (SF3PA), ainsi que la gouvernance du plan « maladies neurodégénératives 2014-2019 » ont proposé une stratégie graduée et personnalisée pour le diagnostic des troubles neurocognitifs, impliquant à la fois la médecine générale et les médecins spécialistes (neurologue, gériatre, psychiatre)¹⁵.

Ce parcours théorique permet de prendre en compte les différents acteurs médicaux et de couvrir toutes les étapes du parcours diagnostique, allant du repérage d'une situation à risque par le médecin généraliste jusqu'au diagnostic des cas complexes par les médecins spécialistes de la cognition.

Diagnostic et évaluation en médecine générale

Le rôle du médecin généraliste est essentiel dans le diagnostic des troubles neurocognitifs. En effet, sa position de première ligne lui confère un rôle central dans la détection précoce, le diagnostic et l'orientation vers des soins spécialisés et le suivi des troubles neurocognitifs.

Le rôle du médecin généraliste est celui qui pose le diagnostic de troubles neurocognitifs mineurs ou majeurs. Pour cela, il évalue la plainte cognitive en interrogeant le patient et son entourage sur les types de troubles, les antécédents familiaux, les co-pathologies et les facteurs de risque (risques cardiovasculaires, troubles de

l'humeur et du sommeil, prise de médicaments, isolement social etc.). En utilisant des tests neuropsychologiques (MMSE, MOCA, test des 5 mots) et des échelles d'évaluation de l'autonomie ou de degré de dépendance (IADL), le médecin analyse les capacités cognitives et fonctionnelles de la personne. Ainsi, le médecin généraliste peut éliminer un trouble d'origine psychologique ou psychiatrique (anxiété, dépression, bipolarité etc.). En prescrivant des examens complémentaires (bilan sanguin, IRM, échographie thyroïdienne etc.), il peut également éliminer une autre maladie curable (troubles métaboliques, AVC, troubles de la thyroïde etc.).

Si les tests ne révèlent pas la présence de troubles neurocognitifs, le médecin rassure le patient et lui propose un suivi, notamment pour éviter la saturation des Centres Mémoire (CMRR) et des spécialistes. Face à des situations à risque de développer des troubles neurocognitifs, le médecin peut proposer au patient la mise en place d'approches de prévention (régime alimentaire, activité physique, stimulation cognitive etc.). En cas de troubles neurocognitifs détectés, le médecin généraliste en informe la personne malade et l'oriente vers une Consultation Mémoire ou un spécialiste de ville, afin d'en déterminer les causes. Le médecin transmet les informations médicales importantes liées au patient, dont les antécédents familiaux, les traitements en cours et les résultats des examens effectués (tests neuropsychologiques, bilan sanguin, IRM etc.).

Diagnostic étiologique des troubles neurocognitifs en Consultation Mémoire ou chez un spécialiste de la cognition

Au sein des Consultations Mémoire françaises et des consultations libérales, les médecins spécialistes de la cognition (neurologue, gériatre ou psychiatre) vont

prescrire des examens complémentaires, comme un bilan neuropsychologique (réalisé par un neuropsychologue), une IRM et des examens sanguins, s'ils n'ont pas déjà été réalisés par le médecin généraliste. L'ensemble de ces examens va permettre de confirmer chez le patient le diagnostic de troubles neurocognitifs (soit mineurs : sans perte d'autonomie, soit majeurs : avec perte d'autonomie). Le médecin spécialiste pose alors le diagnostic étiologique des troubles neurocognitifs : une maladie d'Alzheimer, une autre maladie neurocognitive (maladie à corps de Lewy, dégénérescence fronto-temporale, démence vasculaire etc.) ou une autre pathologie (troubles métaboliques, hydrocéphalie etc.).

Après l'annonce explicite du diagnostic auprès du malade et de ses proches, le médecin spécialiste propose au patient une stratégie thérapeutique, l'informe sur l'existence d'associations de malades et de fondations de recherche, et évoque les aides possibles.

Il est important de préciser que le médecin généraliste continue à suivre son patient après la pose du diagnostic. C'est lui qui réalise le plan de soins personnalisé du malade, incluant la demande de prise en charge d'une affection longue durée à la sécurité sociale, les démarches de prévention secondaire (prévenir l'évolution de la maladie) et de prévention tertiaire (prévenir les complications de la maladie), la mise en place de supports post-diagnostiques et de thérapies spécifiques (psychologue, psychomotricien, ergothérapeute, orthophoniste, Equipe Spécialisée Alzheimer, etc.) et l'information sur l'accès à la recherche clinique.

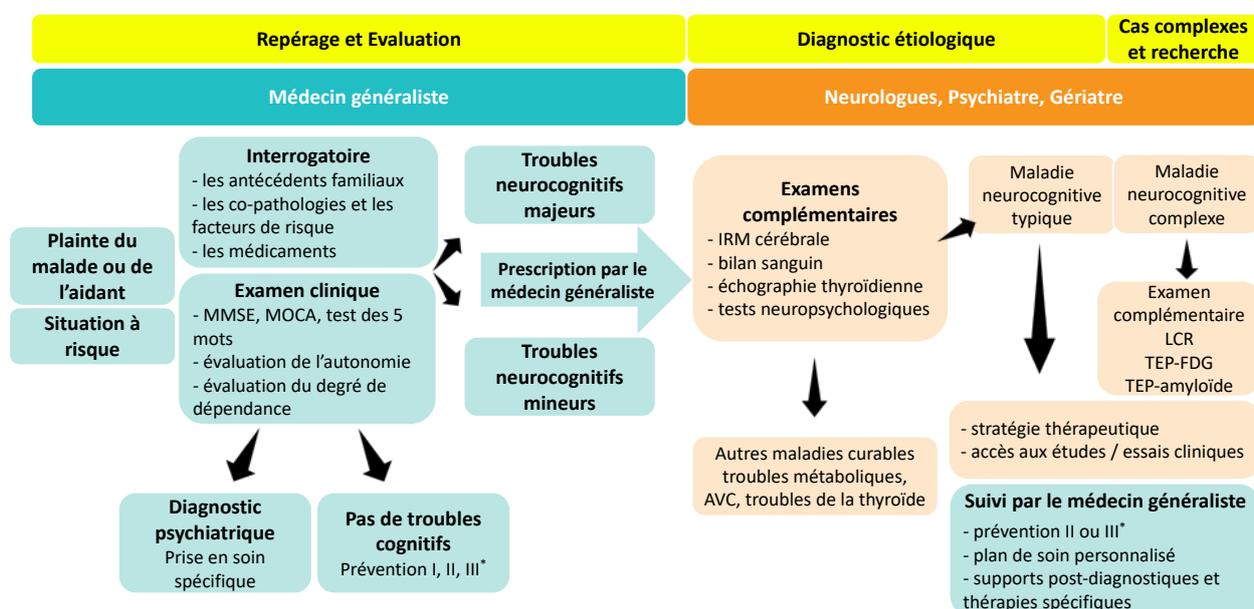
Diagnostic des cas complexes ou ouvrant à une participation à la recherche clinique

Face à des cas complexes (patient jeune de moins de 65 ans, maladie neuro-évolutive

rapide, formes atypiques), le médecin spécialiste peut réaliser des examens complémentaires, comme la ponction lombaire, un TEP-scan (TEP-FDG, TEP-amyloïde) et/ou un EEG (électroencéphalogramme). La ponction lombaire et la TEP-amyloïde permettent de mesurer les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer. Ils sont réalisés en cas de doute diagnostique, ou si le patient souhaite participer à un essai clinique qui justifie un recours à l'analyse des biomarqueurs. Depuis 2022 en France, l'examen de

la TEP-amyloïde utilisant le traceur radioactif flutémétomol(18F) est remboursé dans le cadre du diagnostic, même si cette prise en charge n'est réalisée que sous certaines conditions (ponction lombaire contre-indiquée ou formes atypiques). Pour ces cas complexes, le médecin généraliste est également celui qui propose une prise en soin spécifique du malade, incluant une démarche de prévention, des supports psycho-sociaux et l'accès possible aux essais cliniques.

Stratégie nationale du parcours diagnostique des troubles neurocognitifs



* Prévention I ou primaire : prévenir l'apparition de la maladie
 Prévention II ou secondaire : prévenir l'évolution de la maladie
 Prévention III ou tertiaire : prévenir les complications de la maladie

Figure adaptée de l'article de Krolak-Salmon P. et al. La Presse Médicale, décembre 2017

Le diagnostic moléculaire des formes génétiques rares de la maladie d'Alzheimer

Récemment, le centre national de référence pour les malades Alzheimer jeunes (CNRMAJ) a mis à jour des critères simplifiés du diagnostic moléculaire des formes héréditaires rares de maladie d'Alzheimer¹⁶. Le Pr Wallon explique cette nouvelle démarche diagnostique. « Dès le début de l'apparition de symptômes d'une maladie d'Alzheimer avant l'âge de 65 ans, que ce soit une forme atypique, avec troubles du langage par exemple, ou une forme typique avec troubles de la mémoire, le médecin peut adresser un prélèvement sanguin au laboratoire de génétique moléculaire du CHU de Rouen.

Ce laboratoire accomplit des missions de diagnostic au niveau national, notamment pour la maladie d'Alzheimer à début précoce. Il est nécessaire de fournir également un arbre généalogique de la famille, car les généticiens vont réaliser un travail important d'interprétation des résultats pour déterminer s'il y a une transmission de la maladie de génération en génération. L'objectif principal de la réalisation d'un diagnostic moléculaire est de déterminer si le patient et sa famille sont porteurs d'une mutation génétique causale qui entraîne le développement de la maladie d'Alzheimer (mutations génétiques concernant les gènes APP, PSEN1 et PSEN2).

Lorsque le diagnostic de forme héréditaire de la maladie d'Alzheimer est établi (on parle de forme autosomique dominante), un conseil génétique peut intervenir. Il est important de comprendre que l'absence de mutation détectée chez le patient index exclut le recours à un conseil génétique.

Quel est le rôle du conseil génétique ? Il permet de donner à la famille une information précise sur la mutation génétique identifiée, sur la maladie qu'elle confère, les

signes associés et la possibilité de bénéficier de candidats-médicaments en cours de développement. Il réalise également le diagnostic prénatal en accompagnant les couples porteurs d'une mutation souhaitant avoir des enfants, mais également le diagnostic pré-implantatoire qui consiste, chez un couple porteur d'une mutation génétique, à pratiquer une fécondation in vitro et à tester génétiquement les embryons obtenus afin de garantir que l'enfant à naître n'est pas porteur. »

Comment se déroule le parcours diagnostique de la maladie d'Alzheimer à l'étranger ?

Le réseau des Centres Mémoire unique en France

La grande force de la France reste son mode de fonctionnement à travers le réseau national des Centres Mémoire. En effet, les démarches diagnostiques y sont harmonisées sur le territoire français. À l'étranger, on retrouve généralement des grands centres qui satellisent des modes de fonctionnement différents.

Aux États-Unis

Aux États-Unis, la prise en charge d'une personne qui a une plainte cognitive ou qui s'en inquiète va dépendre de plusieurs facteurs et notamment de son lieu d'habitation, du type d'assurance auquel elle a droit et de son niveau d'éducation. Les États-Unis sont un pays très vaste avec des zones rurales qui, bien souvent, ne peuvent pas proposer un nombre suffisant de médecins ou la présence de médecins formés aux symptômes associés aux troubles neurocognitifs mineurs. La P^{re} Grinberg explique : « *Tout le monde peut diagnostiquer quelqu'un à un stade modéré voire avancé de la maladie d'Alzheimer, mais je pense que la zone critique se trouve dans les premiers stades, lorsque les personnes présentent des changements subjectifs ou subtils. Cette difficulté à diagnostiquer est encore plus marquée chez les personnes qui développent une maladie neurocognitive avant 65 ans, car certains médecins généralistes n'associent pas encore ces maladies à un plus jeune âge. Ainsi, elles peuvent être interprétées comme un trouble psychiatrique ou dissociatif. Habiter dans une zone urbaine, où se situe, de surcroît, un centre spécialisé, permet donc, dans un premier temps, d'avoir accès à un médecin généraliste qui va pratiquer les premiers tests cliniques puis orienter la personne vers un neurologue spécialisé. Par ailleurs, des tests complémentaires, comme la TEP-amyloïde ou une ponction lombaire, pourront être proposés. Ce processus peut prendre jusqu'à environ 6 mois. Ainsi, vous pouvez avoir les meilleurs soins ici, le meilleur diagnostic, mais cela dépend tellement de la localisation géographique et du statut socio-économique qu'il est difficile de généraliser. Si vous avez accès à l'un de nos centres réputés et que votre assurance le prend en charge, vous ne pouvez pas être mieux placé ! Vous pouvez obtenir un rendez-vous dans un Centre Mémoire en deux ou trois mois environ, obtenir un diagnostic précis et rapide. Vous pouvez également avoir accès à des essais cliniques ou à des traitements approuvés, ainsi qu'à une équipe de soins spécialisée (infirmières, groupes de soutien pour les aidants, nutritionnistes, etc). C'est l'avantage d'avoir un système privé.* »

• Le cas de la ponction lombaire

De manière générale, les nord-américains sont davantage tournés vers les biomarqueurs sanguins ou la TEP-amyloïde et sont moins favorables à la ponction lombaire, contrairement à la France qui a un accès facile aux biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien car cet examen est intégré en soin courant. Cela a d'ailleurs facilité la publication de nombreux articles internationaux incorporant la France. En effet, la ponction lombaire est moins coûteuse que la TEP en Europe alors qu'aux États Unis, les patients payent leur propre examen. Cependant, avec la mise sur le marché des nouveaux traitements anti-amyloïdes, les patients pourront être plus favorables à une ponction lombaire si nécessaire. La confiance accordée au neurologue sur la pratique est aussi un critère à prendre en compte.

En Allemagne

En Allemagne, en cas de plainte de mémoire ou d'autres troubles neurocognitifs, le patient va en premier lieu consulter son médecin généraliste qui va réaliser les premiers tests de contrôle et/ou envoyer le patient vers un centre spécialisé ou une clinique de la mémoire. Dans ces cliniques, le patient sera pris en charge par un neurologue ou un psychiatre qui s'occupera de retracer les antécédents médicaux du patient. Des tests neuropsychologiques seront ensuite réalisés

par un psychologue ou un neuropsychologue spécialisé. En cas de doute, ou si le résultat n'est pas évident, les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (tau et amyloïde) sont ensuite évalués. Une analyse par la TEP-amyloïde ou au FDG (détection du glucose) peut également être envisagée en fonction de la disponibilité de la technologie.

Au regard de la taille de son territoire, l'Allemagne souffre de disparités au niveau des infrastructures et, le plus souvent, ce sont les centres universitaires qui sont équipés des technologies adéquates. De la même manière qu'aux États Unis, dans les zones rurales, les patients peuvent être diagnostiqués très tardivement. « À Thuringe (land en Allemagne, ndr), nous avons seulement une clinique de la mémoire qui applique la TEP-amyloïde. C'est pourquoi la plupart des cliniques utilisent l'analyse des biomarqueurs par le LCR. Actuellement, il est recommandé de réaliser une TEP-amyloïde dans les cas où le diagnostic reste incertain après l'évaluation du LCR. En effet, la TEP coûte environ 1 000 à 1 400 €, ce qui est assez cher, ce n'est donc pas un outil de dépistage. Par ailleurs, les assurances n'en couvrent pas toujours les frais » explique le Dr Brodoehl.

« Il y a aussi un autre problème auquel l'Allemagne doit faire face. Rappelons qu'après la réunification, beaucoup de gens ont quitté l'ancienne RDA (République Démocratique Allemande) et nous sommes maintenant dans une situation où la prévalence de la maladie d'Alzheimer dans les années à venir sera beaucoup plus élevée à l'est par rapport à l'ouest, avec moins de jeunes pour s'occuper des personnes plus âgées. C'est un problème auquel nous faisons face et qui est, je pense, une spécificité allemande que l'on ne retrouve pas ailleurs » précise la Pr^e Finke.

Aux Pays-Bas

Aux Pays-Bas, le patient consulte tout d'abord un médecin généraliste. Le déficit neurocognitif est alors uniquement diagnostiqué sur une base clinique en combinaison avec une imagerie de type IRM. Les patients peuvent être ensuite orientés vers un neurologue ou un gériatre, qui sont le plus souvent regroupés dans des cliniques de la mémoire.

Ces cliniques sont organisées de manière multidisciplinaire, ce qui signifie qu'il y a au moins un médecin spécialiste de la cognition (neurologue/gériatre), un neuropsychologue et une infirmière spécialisée. Parfois, un psychiatre gériatrique ou un radiologue peut être impliqué. Ces cliniques peuvent également travailler en réseau avec des organisations de soins à domicile. Les examens d'imagerie sont souvent disponibles, ainsi que la batterie de tests neuropsychologiques. Ces lieux sont généralement des cliniques universitaires qui vont être spécialisées dans les cas atypiques de la maladie d'Alzheimer, notamment pour les malades jeunes.

Le diagnostic est confirmé grâce à la réalisation d'une ponction lombaire accompagnée d'autres analyses. Les TEP sont réalisées dans des centres spécialisés, et le plus souvent dans le cadre de projets de recherche ou lorsque que la ponction lombaire n'est pas possible.

Certaines cliniques possèdent une organisation bien rodée. La Pr^e Teunissen détaille comment s'organise un processus de diagnostic dans sa clinique : « Nous proposons une solution tout en un : les patients arrivent dans notre centre et subissent tous les tests possibles, à l'exception de la TEP. Toutes les analyses nécessaires sont effectuées pendant un jour, le lundi, mardi ou mercredi, le LCR est analysé le jeudi. Le vendredi de cette même semaine, il y a une réunion multidisciplinaire de 13 h à 15 h où les cas de la semaine sont discutés avec les différents acteurs, et un diagnostic est établi. Une réunion est ensuite planifiée pour la semaine suivante ou la semaine d'après pour expliquer au patient les résultats. Une fois que vous êtes pris en charge, c'est assez rapide. Ce n'est pas le cas dans toutes les cliniques, mais c'est ainsi que c'est organisé à Amsterdam. »

Cependant, il arrive que les patients ne soient pas toujours orientés vers un centre spécialisé après leur passage chez le médecin généraliste, notamment pour les patients âgés de plus de 75 ans. Pour la Pr^e Teunissen, « les gens ne sont pas forcément conscients de la valeur ajoutée d'avoir un diagnostic étiologique précis de la maladie d'Alzheimer. De plus, ils peuvent penser que ce n'est pas nécessaire puisqu'il n'y a pas de traitement. Cela dépend donc de la sensibilisation du médecin généraliste sur les dernières avancées de la recherche sur la maladie d'Alzheimer. » Toutefois, il est important de noter que le rôle central du médecin généraliste, notamment en tant que premier contact, est un avantage de ce système. Cela contribue à maintenir les coûts des soins relativement bas, bien que ces coûts tendent également à augmenter aux Pays-Bas.

Le parcours diagnostique « réel » de la maladie d'Alzheimer en France : les atouts et les freins auxquels sont confrontés les malades

Sur le terrain national, le parcours diagnostique de la maladie d'Alzheimer présente à la fois des atouts et des freins. Grâce à une structuration efficace des Centres Mémoire à l'échelle nationale, le pays dispose d'un maillage de 30 Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) et plus de 400 Consultations Mémoire (CM) de territoire et de proximité, représentant une vraie force sur le plan diagnostique. Le Plan National Alzheimer 2008-2012 a joué un rôle important pour faciliter l'homogénéisation des pratiques entre les Centres Mémoire. Cette initiative a permis la standardisation des bilans neuropsychologiques et l'harmonisation de l'utilisation des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR) pour renforcer la qualité et la précision du diagnostic. Un autre atout majeur est la constitution de données diagnostiques importantes, telles que la Banque Nationale Alzheimer, avec déjà un million de patients enregistrés dans cette base de données par les Centres Mémoire de France.

Cependant, il existe de nombreux freins en termes d'accès au diagnostic, qui rendent le parcours difficile pour le malade et son entourage. Ces obstacles sont présents à différentes étapes, dès le repérage en médecine générale, à l'adressage en Consultation Mémoire, et également lors de la pose diagnostique. Avec l'émergence des nouvelles immunothérapies capables de ralentir le déclin neurocognitif chez les malades d'Alzheimer au stade débutant, il est important de repérer ces points de rupture pour tendre vers un diagnostic plus précoce.

Le repérage en médecine générale

L'absence d'outils de dépistage adaptés

Selon la Haute Autorité de Santé, le repérage des troubles neurocognitifs est une mission de santé publique du médecin généraliste¹⁷. En effet, l'enjeu d'un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer - c'est-à-dire un diagnostic posé au plus tôt - se met en place dès la médecine de premier recours. Comme l'explique le Pr Wallon : *« En France, c'est la porte d'entrée principale. Nous avons un mode de fonctionnement où nous passons d'abord par le médecin traitant ou le médecin de famille ; donc il faut réussir à accompagner et à former cette médecine de premier recours pour mettre en place les filières adaptées »*. Et pourtant, plusieurs obstacles compliquent le repérage des troubles neurocognitifs, comme le nombre insuffisant de médecins généralistes et la réduction constante de leur temps de consultation. En 2014, la durée moyenne d'une consultation en médecine générale était de 16,7 minutes par patient¹⁸, durée trop courte si le médecin souhaite l'interroger, évaluer son autonomie et pratiquer des tests neuropsychologiques, le test cognitif et mnésique MMSE ayant déjà une durée d'environ 15 minutes. Le Pr Wallon ajoute : *« Il est également important d'avoir à l'esprit la manière dont le médecin généraliste aborde la question avec le patient. Si ce dernier ne souhaite pas parler de sa mémoire ou s'il n'a pas conscience de la sévérité de ses troubles (ce qu'on appelle l'anosognosie, un symptôme fréquent chez le malade d'Alzheimer), le médecin généraliste peut penser que tout va bien de ce côté-là et il ne va pas aller plus loin. »*

Il est donc important de pouvoir proposer des outils de dépistage rapides et simples d'utilisation pour les médecins généralistes, afin qu'ils puissent orienter le patient de manière optimale. Le Pr Dumurgier explique : *« Cela fait 40 ans que nous disposons de tests difficiles à implémenter en médecine générale, car ils prennent*

généralement 10 à 15 minutes et souffrent d'un certain nombre de limitations : maîtrise imparfaite des consignes par les médecins et durée de passation élevée difficilement compatible avec une consultation de médecine générale. En pratique, ces tests ne sont que peu réalisés en médecine générale, pouvant entraîner une perte de temps dans la démarche du diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. Il est donc important de développer des nouveaux outils digitaux rapides et précis à destination des médecins généralistes, face à une plainte cognitive qui paraît souvent peu spécifique et très fréquente. » Plusieurs applications numériques, disponibles sur smartphone et tablette, sont en cours de validation et pourraient aider à repérer une plainte cognitive en population générale (voir Partie 3). Selon le Pr Dumurgier : « Une autre approche serait de favoriser la sensibilisation des médecins généralistes au repérage et à la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. Et il faudrait également pouvoir investir dans l'organisation de soins, car les Centres Mémoire experts ne pourront pas soigner l'ensemble des patients. Donc il faudrait repenser le dialogue entre l'hôpital, la médecine générale et les différentes Consultations Mémoire. Pour l'instant, il reste beaucoup d'incertitudes... ». Par ailleurs, il est important que les médecins généralistes puissent suivre leurs patients dans le temps, par exemple pour repérer une potentielle évolution d'une plainte cognitive vers une maladie d'Alzheimer débutante. C'est ce qu'expose le Pr Lehmann : « Souvent le médecin généraliste va pratiquer un premier test neuropsychologique de type MMSE, et si le résultat est normal, il ne revoit son patient que dans 6 mois, voire un an après. Or on risque de manquer ce patient s'il rentre dans un stade léger de maladie d'Alzheimer. On peut envisager de suivre ces personnes grâce à des tests sanguins. Mais attention, il faudra bien encadrer l'utilisation des biomarqueurs sanguins en médecine générale, car il ne

faudrait pas utiliser des techniques diagnostiques non suffisamment validées et qui ne soient pas associées à un parcours de soin bien défini ». Une prise de sang est accessible et peu invasive, et elle permettrait d'améliorer et d'accélérer la prise en charge des malades d'Alzheimer. Un patient qui est orienté vers une Consultation Mémoire avec des résultats d'une IRM et d'un test sanguin déjà effectués en médecine générale va réduire son temps de pose diagnostique, car selon le résultat du test sanguin, il ne sera peut-être pas nécessaire de pratiquer une ponction lombaire par la suite. En France, les cliniciens misent beaucoup sur l'arrivée des biomarqueurs sanguins pour accélérer le parcours diagnostique de la maladie d'Alzheimer (voir Partie 3).

L'importance d'une sensibilisation à la maladie d'Alzheimer

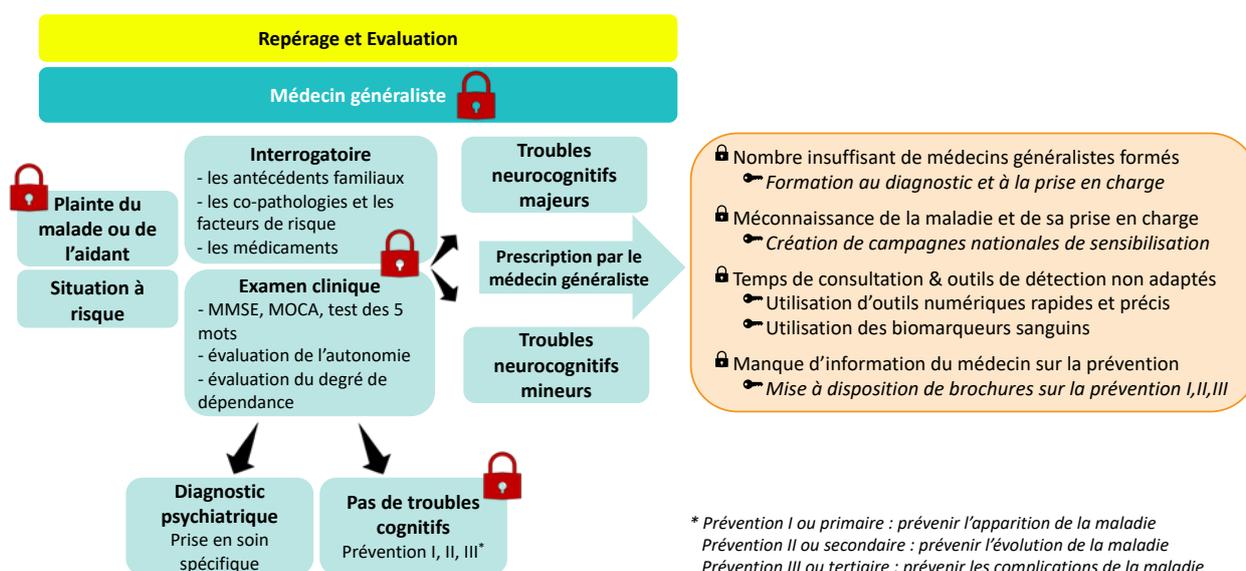
Le repérage des troubles neurocognitifs n'est pas seulement l'affaire des médecins généralistes. C'est aussi l'affaire du grand public, qui manque souvent d'information sur l'importance et les bénéfices d'un diagnostic précoce et qui n'ose pas consulter un médecin généraliste en cas de doute. Le Pr Wallon rappelle les enjeux actuels de se faire diagnostiquer le plus tôt possible : « Un diagnostic précoce répond à des problématiques, même si on n'a pas encore de traitements curatifs. Il répond au questionnement des familles, il permet la mise en place des accompagnements médico-sociaux et d'une prévention secondaire pour éviter l'aggravation du malade, il permet également d'anticiper des situations complexes, comme un malade jeune qui est encore en activité professionnelle et qui doit adapter son travail, voire l'arrêter pour éviter un licenciement. Le diagnostic précoce permet également de mettre en route le diagnostic différentiel : si la ponction lombaire est négative, alors il faut aller plus loin et chercher d'autres causes. Donc plus on fait cela précocement, plus on gagne du temps. Il ne faut pas oublier qu'on

peut avoir une autre maladie pour laquelle on aurait un traitement».

Informers la population générale peut faciliter le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer, notamment à travers la réalisation de campagnes de sensibilisation à destination du grand public. « Actuellement, il y a un changement de paradigme car je pense que le grand public veut davantage savoir, il est plus proactif dans la démarche

diagnostique. Il ne faut plus se retrouver dans une situation qui était celle du cancer il y a 20 ans : on ne préférerait pas savoir qu'on était malade, et le dépistage du cancer se faisait à des stades trop avancés. Maintenant, il existe des campagnes de dépistage du cancer à la télévision, à la radio et sur les réseaux sociaux. C'est ce qu'il faut développer pour la maladie d'Alzheimer. » souligne le D^r Braudeau.

Le parcours diagnostique réel - repérage et évaluation : les freins rencontrés et les solutions proposées



L'adressage en Consultation Mémoire

Une réticence des familles et des médecins

Le fatalisme face à l'absence de traitements efficaces pour la maladie d'Alzheimer constitue un obstacle majeur dans la prise en charge des troubles neurocognitifs. Ce sentiment d'impuissance, souvent partagé par les médecins généralistes, engendre une réticence à adresser leurs patients vers des Consultations Mémoire spécialisées. En effet, le D^r Villain explique qu'« en France, une vision familiale et médicale encore patriarcale persiste malgré d'importants progrès ces dernières années. Cette vision affirme qu'en l'absence de traitement, diagnostiquer la maladie d'Alzheimer serait

inutile. Cette perception est partagée tant par les médecins que par les familles, freinant ainsi le processus de diagnostic. En voyant leur proche décliner, les familles et les médecins généralistes reconnaissent les signes, mais n'approfondissent pas, faute de traitement curatif. Pourtant, toutes les recommandations disponibles démontrent qu'un diagnostic est bénéfique, même sans thérapie curative». Les médecins généralistes sont en première ligne pour identifier et orienter les patients souffrant de troubles neurocognitifs, donc il est important de mieux les former. Par ailleurs, les données médicales adressées par les médecins généralistes à la Consultation Mémoire sont encore insuffisantes. Le D^r Villain ajoute que « pour la plupart des patients adressés par leur médecin généraliste en Consultation

Mémoire, nous recevons une lettre d'adressage minimaliste. Parfois il est noté les antécédents médicaux et les traitements que suit le patient, ce qui nous aide déjà beaucoup, surtout dans ce contexte de troubles cognitifs où les patients sont, par définition, moins informatifs qu'à l'accoutumée. Plus rarement, un test MMSE, un bilan sanguin et une IRM sont réalisés comme recommandé par la Haute Autorité de Santé, le Collège de Médecine Générale et les spécialistes des troubles neurocognitifs. Pourtant, cela permet de gagner significativement du temps dans le diagnostic, alors que les délais ne cessent de s'allonger au-delà parfois du raisonnable, et que ce temps s'accompagne d'une légitime anxiété. Les médecins généralistes sont malheureusement « sous l'eau », dans un contexte de démographie médicale difficile. Il ne faut néanmoins pas négliger un réel besoin de formation et d'investissement sur ces consultations longues qui sont valorisées par la sécurité sociale ». Pour exemple, le diplôme national DIU MA2 est une formation nationale qualifiante ouverte à tous les professionnels de santé impliqués dans le diagnostic et la prise en charge des maladies neurocognitives, dont les médecins généralistes.



Des délais d'attente encore trop longs

Au sein d'un Centre Mémoire expert de type CMRR, le délai d'obtention d'un rendez-vous peut varier entre 3 et 9 mois. Au sein des Consultations Mémoire de territoire, le délai est plus variable mais il peut s'étendre jusqu'à 6 mois. Le Dr Villain témoigne : « Au CMRR de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, il y a actuellement 6-9 mois d'attente malgré nos efforts pour hiérarchiser les acceptations des demandes. Malheureusement, le parcours diagnostique n'est pas encore bien connu de la population générale ni des médecins généralistes. Il ne faut pas aller dans un CMRR en première intention. Il faut tout d'abord se diriger vers une Consultation Mémoire de proximité, de territoire ou un

neurologue de ville. Le CMRR a principalement pour rôle de traiter les demandes de second avis (cas particuliers : malades jeunes, formes atypiques). Certes, chaque CMRR a en plus un rôle de Consultation Mémoire de territoire : le sud de Paris en ce qui nous concerne, mais si les gens habitent en banlieue lointaine, nous ne pouvons pas les prendre s'ils sont adressés directement par leur médecin traitant en l'absence d'atypie argumentée ». L'arrivée potentielle de nouvelles immunothérapies risque d'allonger davantage le délai d'attente pour une Consultation Mémoire en CMRR. Le Dr Villain expose ses craintes : « Si les immunothérapies anti-amyloïdes arrivent en France, je pense que cela va empirer car peut-être que la population se mobilisera pour consulter rapidement dès les premiers signes de perte de mémoire, afin de bénéficier de ces traitements spécifiques aux stades débutants de la maladie. Aux États-Unis, à la Mayo Clinic (fédération hospitalo-universitaire et de recherche américaine, ndlr) les cliniciens proposent le Leqembi® aux patients depuis septembre 2023 et ils ont vu leur nombre de bilans neuropsychologiques augmenter de 40 % en 3 mois. De plus ces traitements requièrent un dosage des biomarqueurs qui ne sont actuellement réalisés que chez moins de 10 % des patients ». Une récente étude a modélisé la capacité du système de soins américain à détecter, diagnostiquer et traiter la maladie d'Alzheimer¹⁹. Le rapport révèle qu'en 2025, les patients américains devront attendre en moyenne 18 mois pour accéder à une Consultation Mémoire et aux biomarqueurs diagnostiques, avant d'avoir accès à un traitement. « On pourrait imaginer un scénario semblable en France », ajoute le Dr Villain, « et malheureusement, le système actuel du CMRR est déjà saturé donc comment va-t-on pouvoir s'adapter ? Nos 9 mois d'attente pourraient devenir une vraie perte de chance pour les patients : on verra des patients qui ne pourront plus être traités car le délai d'attente aura été

trop long, la maladie aura trop avancé et ils ne seront plus éligibles aux traitements. Il sera nécessaire d'augmenter les moyens, d'améliorer la coordination avec la médecine générale et les Consultations Mémoire de proximité et de territoire pour réduire le délai d'attente ». Un annuaire, disponible en ligne, a été développé par la Fédération des Centres Mémoire qui permet de recenser l'ensemble des CMRR et des Consultations Mémoires de territoire de France et des DROM-COM.



Les limites actuelles du diagnostic en Centres Mémoire

La principale lacune dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer en Centres Mémoire réside dans l'accessibilité au diagnostic de précision, c'est-à-dire l'accès aux biomarqueurs du LCR, qui n'est pas encore disponible pour tous. En effet, il est encore difficile de pratiquer une ponction lombaire rapidement en France. « *En suivant un parcours normal impliquant tout d'abord une Consultation Mémoire de territoire, puis un CMRR qui programme une ponction lombaire, suivi de l'attente des résultats d'analyse, il peut s'écouler jusqu'à un an. Cette durée est particulièrement pénible pour les familles qui ne comprennent pas pourquoi c'est si long* » indique le Pr Wallon. Une solution possible serait de former les Consultations Mémoire de territoire à réaliser eux-mêmes les ponctions lombaires, afin d'augmenter la capacité à poser un diagnostic plus précoce. Le Pr Wallon souligne tout de même qu' « *il faudrait surtout former les équipes des Consultations Mémoire de territoire à réaliser les ponctions lombaires dans les conditions recommandées notamment pour l'analyse. Il n'y a rien de pire que d'effectuer une ponction lombaire si les conditions ne sont pas adaptées. Par exemple, il faut utiliser un type de tube à essai spécifique, sinon les dosages seront faussés et les résultats ne seront pas*

interprétables. Par ailleurs, toutes ces structures de relais doivent être formées à reconnaître les formes atypiques de la maladie d'Alzheimer, comme une forme langagière par exemple ».

Autre solution : s'appuyer sur l'examen d'imagerie TEP-amyloïde qui est un acte proposé et remboursé lorsque la ponction lombaire est contre-indiquée. Le Pr Wallon expose toutefois plusieurs limites : « *Concernant le récent remboursement de la TEP-amyloïde, son coût reste élevé et il existe des problèmes techniques liés à la production du radiotraceur utilisé. De plus, les centres capables de réaliser des TEP-scan sont souvent des centres spécialisés en oncologie. Ainsi, face au choix entre une TEP-amyloïde pour compléter un diagnostic, et une TEP pour le diagnostic d'un cancer, la priorité est évidente... la réalisation de la TEP-amyloïde n'est donc pas si simple. En outre, la TEP-amyloïde fournit des informations sur la protéine bêta-amyloïde, mais pas sur la protéine tau, ce qui n'est pas le cas pour la ponction lombaire. Les biomarqueurs du LCR offrent donc une valeur ajoutée par rapport à la TEP-amyloïde* ».

L'arrivée imminente des biomarqueurs sanguins de la maladie d'Alzheimer pourrait aider à réduire le délai d'attente pour la ponction lombaire. Le Pr Wallon précise que « *la prise de sang va permettre d'aller plus vite, en créant des « coupe-circuits » pour les patients ne devant pas attendre un an avant de pouvoir bénéficier d'une ponction lombaire. Car actuellement, on réalise beaucoup de ponctions lombaires pour lesquelles le diagnostic n'est pas une maladie d'Alzheimer. Donc la prise de sang permettra de sélectionner les patients dont les résultats sanguins montrent qu'ils doivent aller rapidement jusqu'à la ponction lombaire. Il y aura ainsi moins d'attente pour obtenir un diagnostic précis* ». La place des biomarqueurs sanguins réside donc dans une aide au diagnostic précoce. Le Pr Lehmann insiste sur ce rôle d'accélérateur

du diagnostic : «*Attention, avoir un biomarqueur sanguin positif à l'amyloïde ne veut pas dire qu'on a une maladie d'Alzheimer ! Il sera nécessaire de réaliser d'autres examens. Le but de l'utilisation des biomarqueurs sanguins, c'est de réussir à repérer les malades d'Alzheimer plus tôt, et non de poser le diagnostic sur une simple prise de sang*». Ces biomarqueurs sanguins seront d'autant plus importants si les nouveaux traitements anti-amyloïdes arrivent en France, afin de faciliter le recours aux biomarqueurs classiques de la maladie d'Alzheimer, indispensables avant de mettre en place ces traitements. Toutefois, tous les patients ne seront pas éligibles aux futurs traitements. «*Ces immunothérapies ont une balance bénéfique/risque qui doit être prise en compte avant de traiter les patients. En effet, si un patient atteint de maladie d'Alzheimer est traité par l'immunothérapie lecanemab et s'il est porteur des 2 allèles du gène APOE4 (facteur de risque génétique le plus important de la maladie d'Alzheimer), il présente 6 fois plus de risque de faire des ARIA. Le risque d'hémorragie est également augmenté si le patient est sous anticoagulants. Au vu de ces chiffres, il est donc recommandé aux États-Unis de réaliser un génotypage de l'allèle du gène APOE avant toute initiation du traitement et d'informer les malades de leur risque.*» indique le Dr Villain.

Autre défi identifié lors de la pose diagnostique par les médecins spécialistes des Centres Mémoire : trouver le bon équilibre entre proposer un diagnostic de précision grâce à la ponction lombaire - qui permet d'avoir la certitude d'un diagnostic de maladie d'Alzheimer - et l'absence actuelle de traitement thérapeutique au stade très précoce de la maladie d'Alzheimer (stade « prodromal »). Le Pr Wallon explique comment il gère cette problématique : «*Il faut être très transparent avec le patient dans la démarche diagnostique, et il faut lui dire qu'il est totalement libre de choisir. S'il a un trouble neurocognitif mineur, on peut*

s'arrêter là. Est-ce que cela peut être une maladie d'Alzheimer ? La réponse est oui. Est-ce que c'est forcément une maladie d'Alzheimer ? La réponse est non, ça peut être autre chose. La réalisation d'une ponction lombaire peut répondre à cette question. Si le patient souhaite la faire, on y va. Et si la ponction lombaire du patient est positive, je lui annonce qu'il a un trouble cognitif léger en lien avec une maladie d'Alzheimer, et je lui propose toujours de participer à la recherche clinique car il y a beaucoup d'études qui existent à ce stade. Le plus important, c'est de remettre le patient au centre de sa propre décision, même si je l'accompagne toujours, car il ne peut pas prendre de décision sans avoir les connaissances de ce qui est possible de faire ou pas».

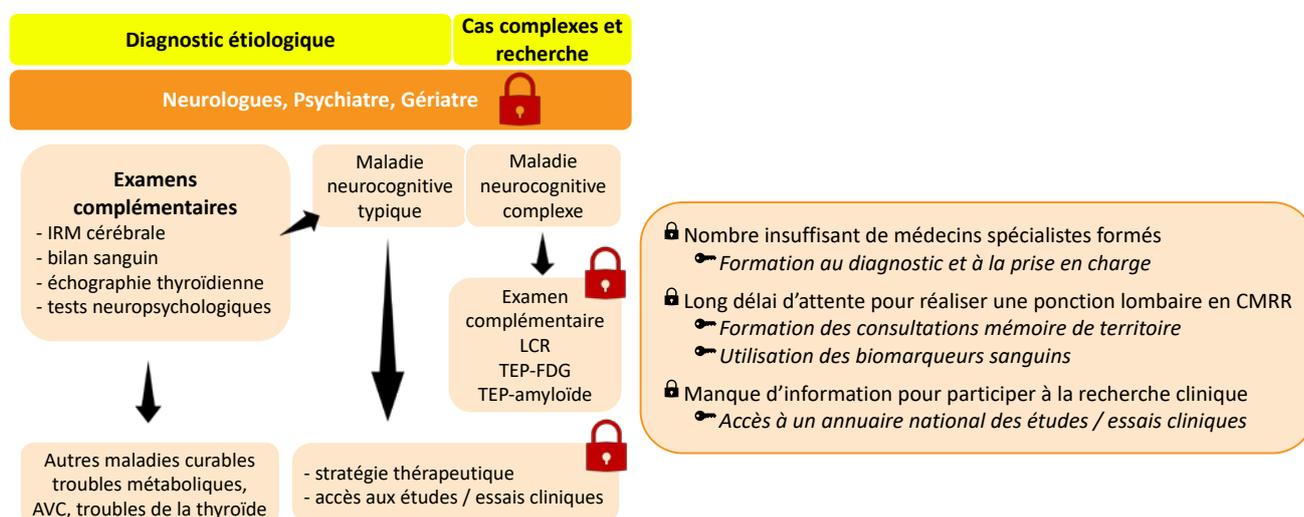
À l'heure actuelle, les traitements symptomatiques, non remboursés en France, ne sont pas recommandés au stade « prodromal » de la maladie d'Alzheimer. La prise en charge recommandée est de dépister et traiter les troubles du sommeil, de gérer les facteurs de risque vasculaires, d'encourager les interventions multimodales (alimentation équilibrée, exercice physique, entraînement neurocognitif) et de mettre en place une prise en charge orthophonique. Il est également important d'informer le patient sur la possibilité de rentrer dans une étude clinique en cours. En effet, le « devoir de recherche », concept défendu par le Pr Joël Ménard qui a élaboré le Plan Alzheimer 2008-2012, est un moyen pour les patients et les aidants de se mobiliser contre la maladie d'Alzheimer en participant à la recherche pour eux si possible, et pour les futurs malades. Un annuaire national, développé par la Fondation Vaincre Alzheimer et la Fédération des Centres Mémoire, recense l'ensemble des études et des essais cliniques en France sur les maladies neurocognitives. Il est disponible en ligne pour le grand public et les professionnels de santé.



À la suite de la pose diagnostique, les Centres Mémoire informent systématiquement le médecin « adresseur » du

diagnostic et de la décision de prise en charge de leurs patients.

Le parcours diagnostique réel – diagnostic étiologique et cas complexes : les freins rencontrés et les solutions proposées



* Prévention I ou primaire : prévenir l'apparition de la maladie
Prévention II ou secondaire : prévenir l'évolution de la maladie
Prévention III ou tertiaire : prévenir les complications de la maladie

En France, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer reste un défi, souvent posé encore trop tardivement. De nouvelles recommandations nationales pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer sont en cours de rédaction par la Fédération des Centres Mémoire. Elles permettront de proposer des solutions à destination des médecins généralistes et spécialistes.

À l'heure actuelle, il n'est pas recommandé de réaliser un dépistage systématique de la maladie d'Alzheimer en population générale. Il n'est donc pas utile de faire passer des examens à des personnes qui ne se plaignent pas ou qui ne sont pas demandeurs. Il est essentiel de garder une approche diagnostique centrée sur les besoins du patient qui consulte.

Par ailleurs, si les nouvelles immunothérapies reçoivent une autorisation de mise sur le marché en France, un

nouveau défi à relever sera le suivi des patients pour surveiller l'apparition d'effets secondaires (hémorragies et œdèmes cérébraux). Il sera nécessaire d'accueillir les malades qui se plaignent de maux de tête et de pratiquer une IRM. Or l'hôpital ne pourra pas absorber l'ensemble de ces patients. Les malades d'Alzheimer traités devront être suivis en ville avec le soutien des centres privés d'imagerie, à l'instar du suivi des patients atteints de la sclérose en plaque. En 2020, l'Observatoire Français de la Sclérose en Plaques a fourni un effort d'homogénéisation des protocoles d'imagerie à destination de l'ensemble des radiologues. Il serait pertinent de s'inspirer de cette stratégie de suivi pour les malades d'Alzheimer traités. En France, on estime qu'en moyenne 300 000 malades d'Alzheimer seraient éligibles aux traitements d'immunothérapie anti-amyloïde²⁰.

PARTIE 3 :
**Vers un diagnostic de
précision de la maladie
d'Alzheimer**

Les futures méthodes de diagnostic de la maladie d'Alzheimer se profilent comme étant plus précises, spécifiques, précoces, faciles d'accès et potentiellement moins coûteuses. La prise en charge est d'autant plus bénéfique si elle est mise en place dès le début de la pathologie. Il est donc important de pouvoir diagnostiquer les malades au plus tôt. Le développement de nouveaux biomarqueurs innovants – biomarqueurs digitaux, fluidiques, électroencéphalographiques, oculométriques et en imagerie – dont certains associés à des modèles d'intelligence artificielle, promettent d'améliorer le parcours diagnostique dans son ensemble. Ces avancées témoignent d'une diversification des approches diagnostiques et des technologies non invasives qui offrent à la population française la perspective d'un diagnostic précoce et de précision.

Les biomarqueurs digitaux

Les biomarqueurs digitaux sont des mesures obtenues à partir d'applications et de plateformes numériques disponibles sur smartphones ou tablettes. Ces outils digitaux incluent une variété de données portant sur différentes fonctions (la cognition, la locomotion, l'état nutritionnel, l'audition etc.). L'analyse de ces données à l'aide d'algorithmes d'intelligence artificielle peut fournir des indices précoces sur les changements neurocognitifs subtils d'une personne.

Évaluation écologique momentanée (ou Ecological Momentary Assessment – EMA)

L'évaluation écologique momentanée est une stratégie de collecte de données en temps réel dans la vie quotidienne des patients, le terme écologique désignant l'environnement dans lequel les données sont collectées.

Ces outils peuvent tout d'abord aider à identifier des personnes à risque de développer une maladie d'Alzheimer pour les intégrer au plus vite dans le parcours de soin vers le médecin généraliste et le médecin spécialiste. L'application « Santé-Cerveau », développée au sein de l'hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris, va proposer une série de questionnaires et de tests neurocognitifs en version numérique. Le Dr Villain explique : *« Il est essentiel de progresser vers le développement d'outils numériques réalisables depuis chez soi. Les tests de mémoire actuels possèdent une certaine sensibilité, mais il est possible de l'augmenter en réalisant des tests répétés sur le même individu. La norme ne serait plus la population générale avec toute sa variabilité, mais bien l'individu lui-même et son évolution personnelle, ce qui permettrait d'accroître cette sensibilité diagnostique. Pour la première utilisation de « Santé-Cerveau », il est important qu'un médecin ou une infirmière explique comment effectuer le test. Ensuite, la personne pourrait continuer à le réaliser chez elle, avec un suivi tous les six mois, par exemple, afin de détecter des signes d'affaiblissement qui pourraient alerter sur un risque de développer des troubles neurocognitifs*

et déclencher une consultation.» Pour la Pr^e Finke : «*Dans le domaine des nouveaux marqueurs cognitifs, je pense que l'évaluation écologique momentanée, qui peut être appliquée à domicile pendant que les patients effectuent différentes tâches cognitives, aura un impact. Actuellement, nous avons ce problème de voir un patient une seule fois et de le comparer à des normes de personnes du même âge et de même éducation. Mais honnêtement, nous ne savons pas comment cette personne a évolué au cours des deux dernières années. Il sera important d'utiliser des données intra-individuelles pour examiner le comportement d'une personne susceptible d'être affectée. Cela améliorera aussi le diagnostic neuropsychologique*».

Autre outil intéressant, davantage focalisé sur la fragilité des seniors, est l'application mobile ICOPE MONITOR. Ce dispositif, développé par le Gérontopôle du CHU de Toulouse, permet d'évaluer rapidement les fonctions des personnes âgées (risque de chute, dénutrition, troubles neurocognitifs etc.) tous les 6 mois. L'objectif est de suivre l'ensemble de ces fonctions pour prévenir l'apparition de maladies chroniques liées à l'avancée en âge, dont le déclin neurocognitif.

Une optimisation des tests neuropsychologiques

La clinique virtuelle appelée «La clinique du Docteur Mémo» vise également à repérer les personnes ayant une plainte cognitive au sein de la population générale. Elle permet de proposer un parcours de prise en charge en ligne, intégrant la constitution d'un dossier médical sur internet, une consultation avec un médecin généraliste, si nécessaire, pour évaluer la mémoire et les capacités cognitives, et une consultation de restitution des résultats, après réalisation d'examen complémentaires. Née à l'Institut du Cerveau à Paris, cette clinique «hors-les-murs» est en

cours de validation scientifique et elle est basée sur le développement d'algorithmes d'intelligence artificielle qui visent à prédire l'évolution des fonctions cognitives pour anticiper la prise en charge des patients. En Allemagne, les approches télémédicales se développent également. Le Dr Brodoehl résume : «*D'après nos observations, entre le moment où le patient arrive chez le médecin généraliste pour parler de ses troubles cognitifs et le moment où il arrive en centre spécialisé, il peut se passer plusieurs mois, voire des années. Les outils de dépistage chez le médecin généraliste seront donc d'une importance capitale. Actuellement, nous travaillons sur un projet de télémédecine pour améliorer cette situation. La région de Thuringe compte 2,5 millions d'habitants et nous sommes le seul hôpital universitaire. Nous n'arrivons pas à atteindre ces personnes éloignées suffisamment tôt dans le diagnostic et elles ne pensent pas à venir jusqu'ici non plus. C'est pourquoi, il est important d'améliorer la structure médicale en adoptant des approches télémédicales. Plus la structure médicale est bonne, plus le diagnostic se fera tôt!*»

Sur le terrain, la plainte cognitive reste un motif fréquent de consultation en médecine générale. Il est donc important pour l'ensemble des médecins généralistes de pouvoir facilement discriminer les patients qui auront besoin d'investigations plus poussées sur le plan neurologique des patients avec une plainte cognitive bénigne. L'application «Memscreen»*, développée au sein de l'hôpital Lariboisière-Fernand Widal à Paris, est destinée aux médecins généralistes dans leur évaluation clinique d'une personne avec une plainte cognitive. Cet auto-test est réalisé en autonomie par la personne, sous la supervision du médecin : «*Les avantages de «Memscreen» sont multiples : une très*

* Projet de recherche soutenu par la Fondation Vaincre Alzheimer en 2023.

grande facilité d'utilisation par le médecin, une très grande reproductibilité entre les examinateurs, une rapidité du test avec une durée moyenne de 4 minutes, et une interprétation automatisée des résultats. Cette application permet aux médecins généralistes de repérer les patients qui nécessitent des investigations plus approfondies (IRM, bilan neuropsychologique etc.). L'outil optimise donc le circuit diagnostique des patients en réduisant le retard de prise en charge. Il est à noter que beaucoup de patients préfèrent passer les tests de manière « neutre » sur une tablette numérique, plutôt que de répondre à des

questions cognitives par un médecin, situation qui peut être génératrice de stress » explique le Pr Dumurgier.

Concernant l'évaluation neuropsychologique, plusieurs tests, habituellement utilisés à l'aide d'un papier et d'un stylo, sont en cours de développement en version numérique, comme c'est le cas pour l'application MoCA Test (Montreal Cognitive Assessment Test). Ce test neuropsychologique numérique est plus court que sa version papier et intègre des fonctionnalités automatisées pour des performances identiques dans la détection précoce de troubles neurocognitifs légers.

Les principaux biomarqueurs digitaux développés en France



<https://www.genious-healthcare.com/portfolio-item/santecerveau/>



MEMscreen

Disponible sur Google Play et Apple Store



L'INNOVATION AU SERVICE DU BIEN VIEILLIR

<https://www.icope.fr/je-m-evalue>
disponible sur Google Play et Apple Store



<https://mocacognition.com/fr/digitaltools/>



<https://docteurmemo.fr/>

Les biomarqueurs sanguins

Les biomarqueurs actuels du liquide céphalo-rachidien (LCR), obtenus par ponction lombaire, ont une bonne sensibilité et spécificité pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Ces biomarqueurs permettent de contribuer à la pose diagnostique dès le

stade précoce de la maladie. Ils contribuent également à la recherche médicale, pour constituer des cohortes définies de patients, améliorer la qualité des inclusions dans les essais cliniques, et contribuer au développement de thérapies ciblées. L'arrivée imminente des biomarqueurs sanguins, approche moins invasive et plus simple, permettra d'accélérer la pose du diagnostic.

Les biomarqueurs sanguins en cours de développement

La recherche sur l'identification de nouveaux biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer a permis la détection des deux protéines bêta-amyloïde et tau dans le sang. Ces deux protéines, produites dans le cerveau, traversent la barrière hémato-encéphalique pour arriver dans la circulation sanguine. Ces protéines peuvent se trouver à une concentration 100 fois plus faible dans le plasma que dans le LCR. C'est grâce à la mise au point de nouvelles méthodologies, telles que les immunodétections ultrasensibles et la spectrométrie de masse quantitative, qu'il a été possible de les détecter directement dans le sang.

Parmi les nouveaux biomarqueurs sanguins, différentes formes de protéine tau (nommées **p-tau(181)**, **p-tau(217)** et **p-tau(231)**) et de protéine bêta-amyloïde (nommées **Aβ42** et **Aβ40**) ont été identifiées. Le Pr Lehmann précise que « *c'est avec la mesure de la protéine p-tau(217) dans le plasma qu'on détecte le mieux la présence de dépôts amyloïdes dans le cerveau des patients. En effet, la p-tau(217) est produite principalement dans le cerveau et elle est spécifique de la maladie d'Alzheimer. Contrairement aux peptides bêta-amyloïdes produits dans tout notre corps* ». L'arrivée en France de ces biomarqueurs sanguins en routine clinique est prévue pour 2024/2025. Leur rôle, en tant qu'examen clinique de première ligne, permettra d'orienter au mieux les patients dans le parcours diagnostique. Si ces biomarqueurs sanguins s'avèrent négatifs, il n'y aura pas d'intérêt à réaliser des examens plus poussés, comme la ponction lombaire et la TEP-amyloïde. Si ces biomarqueurs sanguins sont positifs, ils permettront d'orienter les patients vers d'autres examens. Mais en aucun cas le diagnostic de maladie d'Alzheimer ne peut être posé uniquement sur la base de ces biomarqueurs sanguins.

Il est également possible de suivre un autre biomarqueur plasmatique, appelé **NfL** ou neurofilaments, qui signe la présence de dégénérescence neuronale. Les neurofilaments font partie des protéines qui constituent le « squelette » du neurone. En cas de souffrance neuronale, elles sont libérées et détectables dans le sang. Les neurofilaments sont utilisés en routine clinique pour prédire la transition vers une forme symptomatique de maladie d'Alzheimer, lors du suivi des patients atteints d'une forme génétique de maladie d'Alzheimer ou des patients atteints de trisomie 21, à risque élevé de développer la maladie d'Alzheimer. Les neurofilaments sanguins sont également utiles pour différencier la dégénérescence fronto-temporale des troubles psychiatriques.

D'autres biomarqueurs de la neurodégénérescence ont montré un intérêt, comme les protéines **S100b** (S100 calcium-binding protein B) et **NSE** (Neuron-Specific Enolase), même si leur utilisation semble limitée pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

La pathologie de la maladie d'Alzheimer est associée à un processus neuro-inflammatoire qui peut être toxique pour le cerveau. Des biomarqueurs de la neuro-inflammation ont été découverts il y a quelques années, comme les protéines **GFAP** (Glial Fibrillary Acidic Protein) et **TREM2** (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2). Le dosage de ces biomarqueurs dans le sang pourrait donc informer sur la présence, la nature et le suivi de la neuro-inflammation chez les malades d'Alzheimer, même aux premiers stades de la maladie*. Actuellement, ces résultats ne permettent pas encore d'envisager un diagnostic en routine clinique à court terme. Néanmoins, l'intérêt de développer des biomarqueurs sanguins

* Projet de recherche (D^e Agathe Vrillon) financé par la Fondation Vaincre Alzheimer en 2021.

spécifiques des différentes voies biologiques impliqués dans la maladie d'Alzheimer reste pertinent. Le Dr Braudeau explique : « Si nous souhaitons développer une nouvelle thérapie ciblant, par exemple, la neuroinflammation, comment allons-nous inclure les patients dans l'étude clinique ? Actuellement, nous devons les sélectionner en fonction de la présence de la protéine bêta-amyloïde ou de la protéine tau dans le cerveau. Mais comment démontrer que le traitement anti-neuroinflammatoire atteint effectivement sa cible si le biomarqueur utilisé ne correspond pas à son mode d'action ? C'est pour cela qu'il est important de développer de nouveaux biomarqueurs candidats ».

L'ensemble de ces biomarqueurs pourraient également être utiles dans le cadre de la surveillance des patients qui auraient accès aux traitements d'immunothérapies. « Lorsqu'on envisagera une application à grande échelle pour traiter l'ensemble de la population concernée, la surveillance des hémorragies et œdèmes cérébraux (ARIA) par IRM posera un défi considérable. L'espoir réside peut-être dans le développement de nouveaux biomarqueurs sanguins capables de limiter le recours systématique à l'IRM pour la surveillance des ARIA. La mesure des biomarqueurs de type NfL, GFAP, S100b, NSE etc. pourrait éventuellement indiquer la présence d'ARIA, ouvrant de nouvelles perspectives pour la surveillance de ces traitements » souligne le Dr Villain.

Des biomarqueurs sanguins pour prédire l'évolution de la maladie d'Alzheimer

Un autre enjeu des biomarqueurs sanguins est leur potentielle valeur pronostique, c'est-à-dire leur capacité à prédire l'évolution de la maladie. « Plus on avance dans la connaissance de la maladie d'Alzheimer, plus on découvre qu'il existe différents

sous-types de maladie, et c'est pour cela qu'on parle de médecine de précision. Trouver des biomarqueurs pronostiques permettra d'identifier le sous-type de maladie de chaque patient, afin de lui proposer une action thérapeutique la plus optimale » explique le Pr Lehmann.

À l'heure actuelle, il n'existe pas encore de biomarqueurs sanguins pronostiques validés pour le soin courant, et c'est un axe de recherche en cours de développement. Le Pr Dumurgier insiste sur le fait que « les biomarqueurs actuels ne sont pas prédictifs. Avoir une quantité élevée de protéine tau dans le LCR ne signifie pas qu'on est à un stade avancé de la maladie d'Alzheimer. Cette maladie présente une évolution très hétérogène d'un malade à un autre, et nous ne sommes pas encore capables de prédire comment les patients vont évoluer. Certains d'entre eux conservent un même niveau d'autonomie, d'échange et de lucidité de nombreuses années, d'autres seront sensiblement moins bien au bout d'un an. Cela fait encore partie des défis de cette maladie. Il faut donc pouvoir appréhender la vitesse d'évolution de la maladie d'Alzheimer, ce qui nécessite que le patient soit suivi régulièrement en Consultation Mémoire ».

Le développement de nouveaux biomarqueurs sanguins pronostiques nécessite donc le suivi des malades sur le long terme à travers la constitution et l'étude de cohortes de patients. Comme le souligne le Pr Wallon : « Nous ne sommes pas vraiment aidé par les instances publiques pour financer ce type de cohortes en France, et on manque cruellement de moyens. Dans le domaine du cancer, cela a pourtant été fait, avec des cohortes de malades qui ont permis d'identifier des biomarqueurs prédictifs. Pour répondre à ce défi, il faut avoir une approche plus spécifique, ciblée sur la maladie d'Alzheimer et non sur les maladies neurodégénératives en général.

Toutes ces maladies sont complexes et ce n'est pas en les regroupant qu'on arrivera à développer des biomarqueurs pronostiques. Le financement de ces cohortes est très couteux, l'investissement est également lourd pour les investigateurs afin que les données soient exploitables pour la recherche. Mais c'est nécessaire !».

Des biomarqueurs sanguins pour différencier les maladies neurocognitives

L'avenir des biomarqueurs sanguins repose également sur leur capacité à différencier les maladies neurocognitives entre elles. La maladie à corps de Lewy, les dégénérescences fronto-temporales, l'angiopathie amyloïde sont des pathologies qui n'ont pas encore de biomarqueurs diagnostiques hautement spécifiques.

Il est possible de mettre en évidence dans le sang et dans le LCR la protéine alpha-synucléine, dont les agrégats cérébraux sont présents chez les malades à corps de Lewy, grâce à la méthode d'amplification Real-Time Quaking-Induced Conversion (RT-QuIC). Mais cette technique ne permet pas encore de quantifier la protéine,

étape nécessaire dans le développement d'un test diagnostique. Concernant les dégénérescences fronto-temporales, des recherches sur la détection de la protéine TDP-43 dans le sang et dans le LCR sont en cours.

Il est nécessaire d'entreprendre des recherches innovantes dans le domaine du diagnostic différentiel, particulièrement dans le cas où le malade présente plusieurs pathologies, comme par exemple, une maladie à corps de Lewy associée à une maladie d'Alzheimer. Le Pr Lehmann ajoute : « Toutes ces protéines impliquées dans les différentes maladies neurocognitives adoptent des structures anormales ou se replient de manière incorrecte, ce qui entraîne leur agrégation ; et selon leurs structures, ces protéines peuvent se propager dans différentes régions cérébrales. Dans le diagnostic différentiel, il y a donc cette notion importante de la « souche » de protéine impliquée et de la présence potentielle de co-pathologies. C'est un domaine d'innovation qui a réellement besoin de financement supplémentaire pour arriver à proposer une prise en charge spécifique pour chaque patient ».

Tableau récapitulatif du contexte d'utilisation des biomarqueurs sanguins

Situation clinique	Signes cliniques	Prise en charge	Biomarqueurs	Calendrier
Maladie d'Alzheimer dans un contexte génétique	<ul style="list-style-type: none"> Trisomie 21 Formes génétiques rares 	<ul style="list-style-type: none"> Médecin généraliste Centres Mémoire 	NfL	En cours d'utilisation
Orientation diagnostique après détection d'un trouble cognitif	Troubles neurocognitifs légers	<ul style="list-style-type: none"> Médecin généraliste Centres Mémoire 	p-Tau, A β	À court terme
Prédire l'évolution de la maladie d'Alzheimer	Maladie d'Alzheimer débutante	<ul style="list-style-type: none"> Centres Mémoire Neurologues 	NfL, GFAP, p-Tau, A β , génotypage ApoE4	À moyen terme
Surveillance des immunothérapies anti-Alzheimer	<ul style="list-style-type: none"> Troubles neurocognitifs légers Maladie d'Alzheimer débutante 	<ul style="list-style-type: none"> Centres Mémoire Neurologues 	NfL, GFAP, S100b, NSE...	À moyen et long terme
Diagnostic différentiel des maladies neurocognitives	Troubles neurocognitifs	<ul style="list-style-type: none"> Centres Mémoire Neurologues 	NfL, GFAP, p-Tau, A β , génotypage ApoE4, alpha-synucléine, TDP-43	À moyen et long terme

Tableau adapté de l'article de Delaby C. et al. Med Sci (Paris). 2024 Apr;40(4):351-360.

Vers une commercialisation de nouveaux tests sanguins ?

Les biomarqueurs sanguins peuvent être mesurés et quantifiés grâce aux nouvelles technologies innovantes d'immunodétection ultrasensibles. Certaines méthodes ont été développées dans le cadre de la recherche, notamment la technologie SIMOA (Single Molecular Array), qui permet la mesure de concentrations infimes d'une protéine dans le plasma. D'autres techniques sont davantage adaptées à une analyse en routine clinique comme celles des automates d'analyse. Le Pr Lehmann signale que deux ans auparavant « *il n'y avait aucune technologie prête pour analyser les biomarqueurs sanguins en routine clinique. Il y a 1 an, une seule technologie existait, et maintenant il y en a au moins trois. C'est un marché en pleine expansion qui demande de gros investissements car leur développement et leur validation coûtent très chers. Plusieurs sociétés de diagnostic in vitro sont actuellement en train de valider des tests sanguins de haute qualité. Par ailleurs, de nouvelles technologies très prometteuses émergent, capables de doser un ensemble de biomarqueurs dans une simple goutte de sang, même si elles ne sont pas encore commercialisées pour l'instant* ».

D'autres sociétés de biotechnologie se positionnent très en amont, en développant des biomarqueurs sanguins pour diagnostiquer les personnes sans symptômes qui vont développer une maladie d'Alzheimer. Le Dr Braudeau, CEO de la société AgenT, explique sa stratégie : « *Notre méthode diagnostique est basée sur un test sanguin multi-omique, c'est-à-dire que nous combinons l'analyse de la génomique, de la lipidomique, de la*

*protéomique et de la métabolomique à partir d'une simple prise de sang**. L'objectif est d'identifier les personnes sans symptômes dont on est sûrs qu'ils vont développer une maladie d'Alzheimer quelques années plus tard. Avec notre méthode, nous pourrions réaliser des tests sanguins pour savoir quelles voies biologiques sont touchées (neuroinflammation, stress oxydatif, dysfonctionnement du métabolisme énergétique, présence de dépôts amyloïdes etc.) et en fonction des résultats, proposer aux personnes des traitements les plus adaptés. On s'oriente donc vers une médecine personnalisée ». La publication des données scientifiques de l'étude clinique menée actuellement par AgenT permettra d'évaluer la pertinence de cette approche multi-omique.

Concernant la future commercialisation de ces tests sanguins, la question de leur remboursement par la sécurité sociale pourra se poser, notamment s'ils sont massivement prescrits et réalisés par les laboratoires d'analyse privés. Le Pr Lehmann alerte sur la situation à venir : « *Attention, il faudra encadrer l'utilisation des tests sanguins en médecine générale. Il ne faudrait pas se retrouver dans une situation où on utilise des tests diagnostiques non suffisamment validés. En France, quand un examen biologique remboursé est réalisé par un laboratoire privé, ce dernier récupère l'argent de la sécurité sociale qui paye à la place du patient. C'est l'inverse de ce qui se passe lorsqu'on réalise un tel examen à l'hôpital : l'hôpital, qui a un budget global, doit déboursier de l'argent pour acheter les kits, payer le personnel etc. mais il ne reçoit rien sur son budget ! On se retrouve dans une situation assez inquiétante : plus les laboratoires privés font ces tests et plus ils gagnent de l'argent, et plus l'hôpital fait ces tests, moins il en*

* La multi-omique est une technologie qui permet d'analyser notre génome (ADN), notre métabolisme (par la biochimie), notre ARN et nos protéines. Cette discipline permet ainsi de collecter un large éventail de données liées à nos processus biologiques.

gagne. Excepté si les tests sont considérés comme de l'innovation, auquel cas ils sont répertoriés au sein du Référentiel des actes Innovants Hors Nomenclature (RIHN). En théorie, ces tests restent innovants entre de 2 à 5 ans, et ensuite ils sont évalués pour savoir s'ils peuvent être remboursés par la sécurité sociale. Actuellement, les tests sanguins basés sur la protéine bêta-amyloïde font partie des actes innovants, ce qui permet à l'hôpital de récupérer un peu d'argent lorsqu'il réalise ces tests. Certains nouveaux tests comme pour mesurer les neurofilaments (NfL) ne sont pas pour l'instant inclus dans les RIHN».

Les nouveaux marqueurs émergents

Ces dernières années, une nouvelle recherche est en cours de développement pour identifier des marqueurs subtils de la phase silencieuse de la maladie d'Alzheimer, phase très précoce s'étalant entre 15 à 20 ans avant l'apparition des premiers symptômes.

L'électroencéphalographie (EEG)

L'EEG est une technique qui mesure l'activité électrique du cerveau en plaçant des électrodes sur le cuir chevelu. Une technologie d'EEG à haute densité a été mise au point pour mesurer l'activité cognitive à haute résolution et révéler des profils de fragilité cérébrale. En enregistrant non pas des modifications de la mémoire, mais des modifications subtiles du profil électrique cérébral, cet outil pourrait permettre de réaliser le diagnostic de maladie d'Alzheimer en amont des premiers symptômes. «Les symptômes sont une manifestation assez tardive dans la maladie d'Alzheimer. Donc le développement d'un outil d'EEG a clairement un intérêt pour montrer les conséquences neuronales subtiles dues au dépôt des protéines toxiques dans le cerveau» précise le Pr Dumurgier.



Casque EEG à très haute densité. Image issue de l'article de Robinson, A. K et al. M. J. et al. Sci Rep 7, 16248 (2017)

Autre marqueur intéressant : **le rythme circadien**, c'est-à-dire l'horloge interne qui rythme sur 24 heures les fonctions de l'organisme, dont le sommeil. L'EEG va permettre de détecter des changements très précoces du cycle veille-sommeil. En effet, une signature bien spécifique de ce cycle serait retrouvée chez les malades d'Alzheimer des années avant l'apparition d'autres symptômes plus courants comme les troubles de la mémoire. Le Pr Dumurgier explique : «*Nous savons que le sommeil a une place très importante dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. En effet, pendant le sommeil, le système glymphatique* permet d'éliminer les déchets accumulés dans le cerveau, dont la protéine bêta-amyloïde. Et nous savons qu'il existe une déstructuration du rythme veille-sommeil chez les malades. Donc l'étude fine du rythme circadien et du système glymphatique** pourrait être utilisée comme un mar-*

* Le système glymphatique est un système de gestion des déchets dans le cerveau humain.

** Projet de recherche transfrontalier France-Pays-Bas (Pr Éric Jouvent, Paris & Pr Anil Tuladhar, Nijmegen) financé par la Fondation Vaincre Alzheimer et son association partenaire Alzheimer Nederland en 2024.

queur de répercussion du dépôt cérébral de la protéine bêta-amyloïde et pourrait représenter une dérégulation mesurable 5 à 10 ans avant le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer».

Par ailleurs, les mesures de l'EEG et du rythme circadien pourraient également être utilisées comme marqueur d'efficacité d'un traitement thérapeutique. L'utilisation d'échelles d'évaluation neurocognitive est souvent difficile pour mesurer une amélioration subtile de la mémoire, tandis que ces nouveaux marqueurs pourraient mesurer chez les patients l'efficacité d'un traitement sur des paramètres biologiques précis.

L'oculométrie

L'oculométrie est une autre technologie avancée et non invasive qui offre des mesures fiables des différents mouvements oculaires lors de l'exécution de tâches. Le patient, en regardant des images, va fixer des points précis pour les découvrir et les analyser, et les mouvements oculaires engendrés permettent de recueillir des informations sur le fonctionnement neurocognitif et cérébral. Plusieurs études ont montré que la perturbation de certaines tâches de suivi oculaire peut efficacement révéler une déficience cognitive. Ainsi, l'utilisation des technologies de suivi oculaire à faible coût a un intérêt pertinent dans un



Image d'un oculomètre prise au laboratoire du Pr Payoux au Centre de Neuroimagerie de Toulouse.

potentiel diagnostique de maladie d'Alzheimer. Récemment, des études ont montré qu'une région cérébrale, nommée le Locus Cœruleus, était touchée de façon précoce dans la maladie d'Alzheimer. Or la taille de la pupille est un indice pertinent de la fonction du Locus Cœruleus. Ainsi, des enregistrements de la dilatation de la pupille peuvent permettre d'évaluer le dysfonctionnement de cette région cérébrale. Des études sont en cours pour réussir à détecter la maladie d'Alzheimer de manière très précoce, avant l'apparition des symptômes, grâce à un diagnostic basé notamment sur cette réponse pupillaire*.

Les fluides biologiques périphériques

Ces dernières années, d'autres fluides corporels ont retenu l'attention des chercheurs²². La salive, les larmes**, les sécrétions nasales et l'urine sont de nouveaux marqueurs biologiques périphériques en cours de développement. En effet, ces fluides peuvent être directement ou indirectement le reflet des changements qui surviennent dans notre cerveau et pourraient être une manière facile, accessible, et prédictible de détecter certains marqueurs de la maladie d'Alzheimer. De récentes études ont d'ailleurs montré la présence de la protéine bêta-amyloïde et parfois de la protéine tau dans ces fluides.

Parmi les nouveaux axes de recherche investigués dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, l'étude de l'impact de cette maladie sur l'ensemble du corps est une piste émergente. Par exemple, il a été montré que le microbiote intestinal joue un rôle important dans la maladie d'Alzheimer. Aussi, analyser des fluides biologiques périphériques comme l'urine pourrait donner

* Projet de recherche (Pr Pierre Payoux) financé par la Fondation Vaincre Alzheimer en 2022.

** Projet de recherche (Dr Raoul Kanav Khanna) financé par la Fondation Vaincre Alzheimer en 2024.

une indication sur l'état métabolique et physiopathologique d'un individu et participer au diagnostic. Cependant, l'analyse de l'urine ne fait pas encore consensus auprès de la communauté scientifique car elle ne reflète pas directement les changements survenus dans le cerveau.

Par ailleurs, il est important de noter certaines limitations à ces potentielles méthodes diagnostiques. Les techniques expérimentales ne sont pas encore uniformisées, ce qui entraîne une faible standardisation des analyses. En outre, les biomarqueurs analysés se trouvent en trop faibles concentrations dans ces fluides.

Des études suggèrent qu'une combinaison de plusieurs biomarqueurs pourrait améliorer la précision du diagnostic par rapport à l'utilisation d'un seul biomarqueur. C'est pourquoi, ces nouvelles pistes peuvent représenter un atout intéressant pour un diagnostic plus précoce, pour le suivi des patients dans les essais cliniques ou pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

À plus long terme, l'utilisation de ces biomarqueurs fluidiques pourrait également conduire à la mise en place de tests de dépistage de la maladie d'Alzheimer.

L'imagerie médicale

L'imagerie TEP

L'imagerie a pour principal objectif d'observer les modifications se produisant dans le cerveau du vivant du malade. Cela fournit des informations essentielles non seulement sur les altérations causées par la maladie d'Alzheimer, mais également sur le suivi et l'évolution de la maladie chez un même patient. Dernièrement, une des avancées les plus attendues est la TEP-tau. Tout comme la TEP amyloïde, la TEP-tau nécessite l'injection d'un traceur radioactif, le [18F]-flortaucipir. Ce radiotracer se fixe sur les dégénérescences neurofibrillaires, les lésions cérébrales induites par la

modification de la protéine tau. La TEP-tau permet de communiquer une information directe sur le déclin neurocognitif car les dégénérescences neurofibrillaires seraient à l'origine de certains symptômes identifiés dans la maladie d'Alzheimer. La TEP-tau est déjà utilisée dans le cadre de la recherche. Son utilisation en routine clinique pourrait s'avérer indispensable dans les cas de diagnostic complexe, et lors de l'administration des nouvelles immunothérapies. En effet, il sera primordial de savoir si les troubles neurocognitifs sont bien à l'origine d'une maladie d'Alzheimer.

En parallèle, d'autres études se concentrent également sur l'utilisation de la TEP pour détecter les marqueurs de la neuro-inflammation²³. Cette technique pourrait apporter des données complémentaires aux biomarqueurs sanguins et du LCR, notamment dans le suivi de la neuroinflammation chez les malades d'Alzheimer. La TEP pourrait ainsi éclaircir les liens entre les pathologies amyloïdes/tau et la neuroinflammation.

L'imagerie multimodale

La combinaison de différents types d'imagerie est aussi une technique intéressante en cours de développement. En effet, combiner l'IRM et la TEP permettrait non seulement de réaliser un diagnostic différentiel des maladies neurocognitives, mais également de les diagnostiquer à des stades précoces. Actuellement, des projets comme celui du Dr Lagarde*, utilisent une approche d'imagerie multimodale associant une IRM pour l'analyse du sodium et une TEP-FDG pour le métabolisme du glucose. La combinaison de ces deux techniques permettrait de distinguer la dégénérescence fronto-temporale d'une autre maladie neurocognitive à des stades plus précoces.

* Projet de recherche transfrontalier France-Allemagne (Dr Julien Lagarde, Paris et Dr Alexa Haeger, Aachen) financé par la Fondation Vaincre Alzheimer et son association partenaire Alzheimer Forschung Initiative en 2023.

L'imagerie rétinienne

Ces dernières années, le développement de l'imagerie rétinienne comme biomarqueur potentiel de la maladie d'Alzheimer s'est considérablement développée. Cette technologie émergente, basée sur l'hypothèse que la rétine est une fenêtre ouverte sur le cerveau, permettrait d'identifier des marqueurs peu coûteux et non invasifs de la phase précoce de la maladie d'Alzheimer. Par exemple, certaines études ont montré des changements dans les couches neuronales rétiniennes correspondant à l'accumulation de la protéine bêta-amyloïde dans le cerveau. De nouvelles études portent sur l'identification de mesures rétiniennes spécifiques pour différencier les maladies neurocognitives*. L'objectif à long terme est de pouvoir réaliser un examen de la rétine en centre d'ophtalmologie et de rediriger les patients vers des Centres Mémoire spécialisés le plus tôt possible.

L'intelligence artificielle intégrée à l'imagerie cérébrale

Le développement de nouveaux marqueurs radiologiques assistés par Intelligence Artificielle (IA) est en pleine expansion pour envisager un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. En effet, l'IA peut améliorer l'analyse des données issues des images médicales de type IRM et TEP. Pour exemple, des chercheurs ont montré qu'à partir d'une IRM de cerveau d'un malade d'Alzheimer, l'IA pouvait créer une image synthétique de la TEP-amyloïde correspondante, alors que le patient n'a pas passé cet examen. Ainsi, grâce à sa haute capacité à traiter des données complexes, l'IA peut recréer des images permettant de déterminer si le patient a des dépôts amyloïdes dans le cerveau sur la base d'une simple

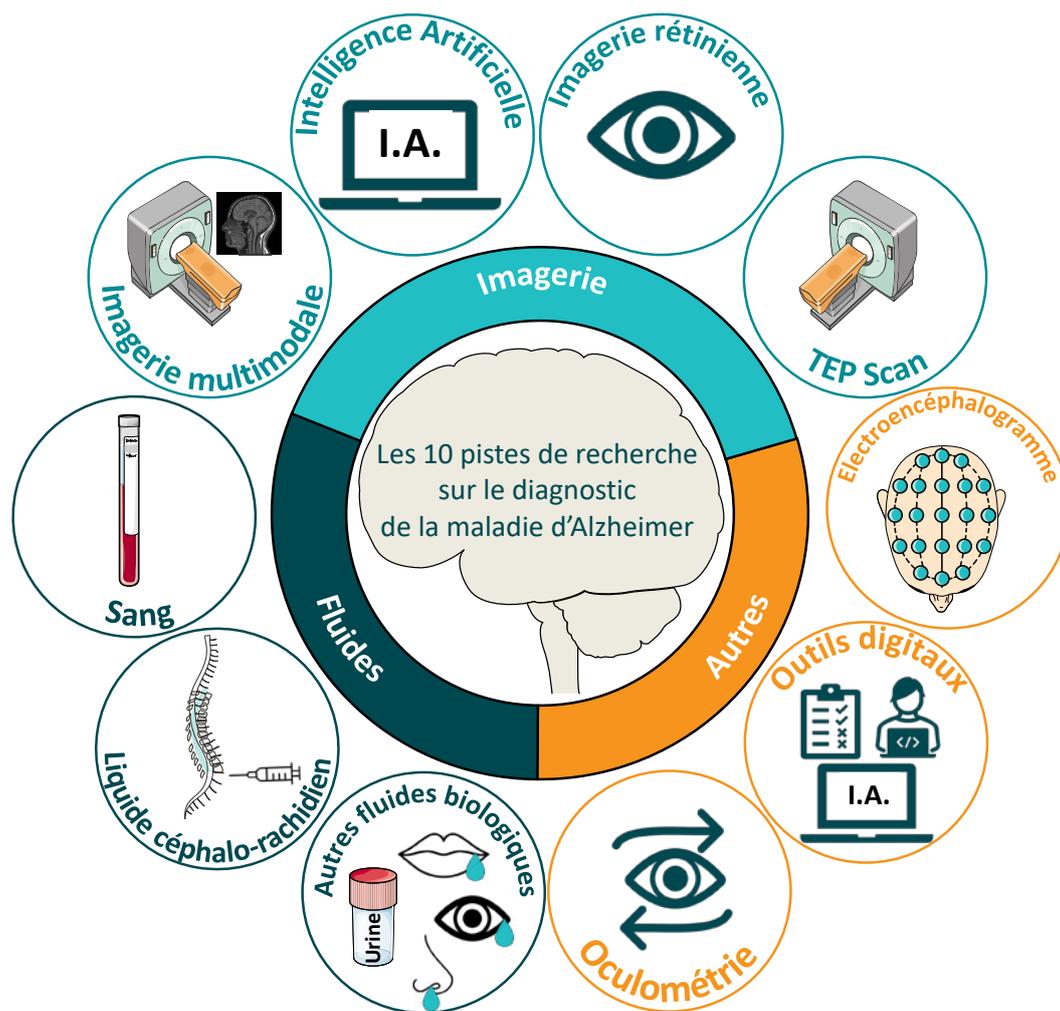
IRM, examen qui normalement ne permet pas de le savoir. La création d'images TEP synthétiques est particulièrement importante en France, car l'accès à la TEP-amyloïde y est assez limité.

Au-delà du diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer, les nouveaux traitements d'immunothérapies vont également accélérer le développement de l'IA pour suivre l'apparition des potentiels effets secondaires des traitements, comme les hémorragies et les œdèmes cérébraux (ARIA). L'IA va permettre de développer des techniques d'imagerie plus prédictives du risque de transformation hémorragique chez les patients qui seront sous traitement, comme le logiciel Icobrain aria qui est en cours d'homologation par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA). Ce logiciel est une solution d'IRM cérébrale basée sur l'IA pour détecter et quantifier de manière automatisée les ARIA, ce qui permettra notamment d'augmenter la confiance et le temps de lecture des radiologues.

Le Dr Brodoehl conclut : «*Étant donné la diversité de tous ces patients, il n'y aura pas un seul test diagnostique spécifique. Ce dont je suis assez sûr, c'est que ce sera une combinaison intelligente de tous ces outils. Donc, si nous utilisons par exemple des approches d'apprentissage automatique permettant de combiner tous ces biomarqueurs : résultats neuropsychologiques, imagerie, biomarqueurs sanguins et d'autres facteurs comme les facteurs socio-épidémiologiques, alors je pense que nous pourrons créer des modèles d'IA bien meilleurs pour identifier les patients à risque de développer une maladie d'Alzheimer.*»

* Projet de recherche transfrontalier France-Pays-Bas (Pr Séverine Sabia, Paris et Pr Coen Stehouwer, Maastricht) financé par la Fondation Vaincre Alzheimer et son association partenaire Alzheimer Nederland en 2024.

Les 10 principaux axes de recherche sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer



Vers un diagnostic de précision et une médecine personnalisée

L'émergence des premières immunothérapies anti-amyloïdes a ouvert la voie à des avancées diagnostiques prometteuses dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, pour tendre vers un parcours diagnostique précoce et optimisé. Le développement de biomarqueurs sanguins, d'outils digitaux et de modèles d'IA permettra d'identifier les meilleurs répondeurs aux traitements, tout en minimisant les risques secondaires. Cependant, le manque actuel de moyens financiers freine ces progrès, tant dans le secteur privé que public. Mais l'arrivée de futurs traitements pourrait susciter l'espoir d'une relance du soutien financier de la part des investisseurs, en particulier pour les structures privées, en faveur du développement de nouvelles méthodes de diagnostic

précoce. Il est également nécessaire de développer la recherche en santé publique pour l'étude de cohortes et de soutenir la recherche fondamentale, source indispensable d'innovations et de concepts nouveaux. Les recherches innovantes, bien que risquées, doivent être encouragées, avec des financements accrus en cas de résultats prometteurs.

Dans les années futures, grâce à un diagnostic de précision, la médecine personnalisée, déjà en application dans des maladies multifactorielles comme le cancer, fera un bond en avant. L'Intelligence Artificielle et les nouveaux biomarqueurs prédictifs pourront informer sur les caractéristiques d'évolution de chaque malade. Ces progrès orienteront le suivi des patients, offrant des stratégies de prévention adaptées et des thérapies innovantes à des stades précoces.



LA FONDATION VAINCRE ALZHEIMER

Créée en 2005, Vaincre Alzheimer est une Fondation Reconnue d'Utilité Publique.

Elle est née de la volonté de grands experts scientifiques qui ont souhaité s'unir à travers un réseau d'associations indépendant et international, pour répondre aux nombreux besoins de la recherche médicale dans le domaine de la maladie d'Alzheimer et des autres maladies neurocognitives. Ce réseau est composé de BrightFocus Foundation (États Unis), Alzheimer Nederland (Pays-Bas), Alzheimer Forschung Initiative (Allemagne), SAO/FRA (Belgique) et de la Fondation Vaincre Alzheimer (France).

Dès ses débuts, les structures européennes décident d'organiser un appel à projets de recherche annuel commun. De là s'est créé un comité scientifique européen, composé de 33 experts bénévoles qui, chaque année, sélectionne les meilleurs projets à financer en France. Ce comité est appuyé par plus de 5 000 experts mondiaux du réseau, ce qui permet de garantir une vision actuelle de la recherche mondiale. Par ailleurs, la procédure unique de gestion des conflits d'intérêt au sein de la sélection

des projets est un gage de transparence et de rigueur de la Fondation Vaincre Alzheimer. Le comité scientifique recommande le financement des projets sur un seul critère : l'excellence scientifique.

Forte de cette expertise internationale, la Fondation Vaincre Alzheimer développe trois axes stratégiques pour répondre aux enjeux nationaux actuels :

→ Soutenir la recherche médicale d'excellence au niveau national et international, pour accélérer l'arrivée de nouveaux traitements et un jour pouvoir **GUÉRIR** les maladies neurocognitives ;

→ Former les professionnels de santé pour améliorer le diagnostic et la prise en charge et renforcer les liens entre médecins, chercheurs et malades pour mieux **SOIGNER** ;

→ Sensibiliser le grand public, les malades et leurs proches aux méthodes de prévention de la maladie et ainsi **PRÉVENIR**.

Devenue une référence dans le domaine de la lutte contre la maladie d'Alzheimer, la Fondation Vaincre Alzheimer bénéficie du label IDEAS qui atteste de la qualité de ses bonnes pratiques en matière de gouvernance, finances, de pilotage et d'évaluation.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. *American Psychiatric Association, DSM-III: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 3^e édition. Spitzer Robert L. APA, January 1, 1980.
2. «Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease». McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E.-M. *Neurology*. 1984 Jul;34(7):939-44. doi: 10.1212/wnl.34.7.939.
3. *Diagnosis of Alzheimer's disease*. Khachaturian Z.-S. *Arch Neurol*. 1985 Nov; 42(11):1097-105. doi: 10.1001/archneur.1985.04060100083029.
4. «Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome». Petersen R.-C., Smith G.-E., Waring S.-C., Ivnik R.-J., Tangalos E.-G., Kokmen E. *Arch Neurol*. 1999 Mar; 56(3):303-8. doi: 10.1001/archneur.56.3.303. ET Current concepts in mild cognitive impairment. Petersen R.-C., Doody R., Kurz A., Mohs R.-C., Morris J.-C., Rabins P.-V., Ritchie K., Rossor M., Thal L., Winblad B. *Arch Neurol*. 2001 Dec;58(12): 1985-92. doi: 10.1001/archneur.58.12.1985.
5. «Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria». Dubois B., Feldman H.-H., Jacova C., Dekosky S.-T., Barberger-Gateau P., Cummings J., Delacourte A., Galasko D., Gauthier S., Jicha G., Meguro K., O'Brien J., Pasquier F., Robert P., Rossor M., Salloway S., Stern Y., Visser P.-J., Scheltens P. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):734-46. doi: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3.
6. «Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon». Dubois B., Feldman H.-H., Jacova C., Cummings J.-L., Dekosky S.-T., Barberger-Gateau P., Delacourte A., Frisoni G., Fox N.-C., Galasko D., Gauthier S., Hampel H., Jicha G.-A., Meguro K., O'Brien J., Pasquier F., Robert P., Rossor M., Salloway S., Stern Y., Visser P.-J., Scheltens P., Salloway S., Sarazin M., de Souza L.-C., Stern Y., Visser P.-J., Scheltens P. *Lancet Neurol*. 2010 Nov; 9(11):1118-27. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70223-4. Epub 2010 Oct 9.
7. «The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease». McKhann G.-M., Knopman D.-S., Chertkow H., Hyman B.-T., Jack C.-R. Jr, Kawas C.-H., Klunk W.-E., Koroshetz W.-J., Manly J.-J., Mayeux R., Mohs R.-C., Morris J.-C., Rossor M.-N., Scheltens P., Carrillo M.-C., Thies B., Weintraub S., Phelps C.-H. *Alzheimers Dement*. 2011 May;7(3):263-9. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.005. Epub 2011 APR 21.
8. «Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria». Dubois B., Feldman H.-H., Jacova C., Hampel H., Molinuevo J.-L., Blennow K., DeKosky S.-T., Gauthier S., Selkoe D., Bateman R., Cappa S., Crutch S., Engelborghs S., Frisoni G.-B., Fox N.-C., Galasko D., Habert M.-O., Jicha G.-A., Nordberg A., Pasquier F., Rabinovici G., Robert P., Rowe C., Salloway S., Sarazin M., Epelbaum S., de Souza L.-C., Vellas B., Visser P.J., Schneider L., Stern Y., Scheltens P., Cummings J.-L. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):614-29. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0.
9. *American Psychiatric Association, DSM-5: diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 5^e édition, Washington American Psychiatric Association, 2013.
10. «Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria». Dubois B., Hampel H., Feldman H.-H., Scheltens P., Aisen P., Andrieu S., Bakardjian H., Benali H., Bertram L., Blennow K., Broich K., Cavado E., Crutch S., Dartigues J.F., Duyckaerts C., Epelbaum S., Frisoni G.-B., Gauthier S., Genthon R., Gouw A.-A.,

Habert M.-O., Holtzman D.M., Kivipelto M., Lista S., Molinuevo J.-L., O'Bryant S.-E., Rabinovici G.-D., Rowe C., Salloway S., Schneider L.-S., Sperling R., Teichmann M., Carrillo M.-C., Cummings J., Jack C.-R. Jr; Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on «The Preclinical State of AD»; July 23, 2015; Washington DC, USA. *Alzheimers Dement.* 2016 Mar; 12(3):292-323. doi: 10.1016/j.jalz.2016.02.002.

11. «NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease». Jack C.-R. Jr, Bennett D.-A., Blennow K., Carrillo M.-C., Dunn B., Haeberlein S.-B., Holtzman D.-M., Jagust W., Jessen F., Karlawish J., Liu E., Molinuevo J.-L., Montine T., Phelps C., Rankin K.-P., Rowe C.-C., Scheltens P., Siemers E., Snyder H.-M., Sperling R.; Contributors. *Alzheimers Dement.* 2018 Apr; 14(4):535-562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018.

12. «Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup». Jack C.-R., Andrews J.-S., Beach T.-G., et al., *Alzheimer's Dement.* 2024; 1-27. <https://doi.org/10.1002/alz.13859>

13. «Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group». Dubois B., Villain N., Frisoni G.-B., Rabinovici G.-D., Sabbagh M., Cappa S., Bejanin A., Bombois S., Epelbaum S., Teichmann M., Habert M.-O., Nordberg A., Blennow K., Galasko D., Stern Y., Rowe C.-C., Salloway S., Schneider L.-S., Cummings J.-L., Feldman H.-H. *Lancet Neurol.* 2021 Jun; 20(6):484-496. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00066-1. Epub 2021 APR 29.

14. *The German S3 guidelines on dementia.* Jessen F, Bohr L, Kruse C, Dodel R. *Die S3-Leitlinien Demenzen. Nervenarzt.* 2023 Jul; 94(7):609-613. German. doi: 10.1007/s00115-023-01492-6. Epub 2023 May 26. PMID: 37233772.

15. «[Towards a national strategy on the diagnosis of neurocognitive disorders. A shared approach among the French National College of General Practitioners and specialists of neurocognitive disorders]. Vers une stratégie nationale de diagnostic des troubles cognitifs. Approche commune du Collège de médecine générale et des spécialistes des troubles neurocognitifs». Krolak-Salmon P. et al. *Presse Med.* 2018 Jan; 47(1):75-83. doi: 10.1016/j.lpm.2017.10.029.

16. «Assessment of Mendelian and risk-factor genes in Alzheimer disease: A prospective nationwide clinical utility study and

recommendations for genetic screening». *Genet Med.* Nicolas G. et al., 2024 May; 26(5):101082. doi: 10.1016/j.gim.2024.101082. Epub 2024 Jan 24. PMID: 38281098.

17. *HAS. Guide parcours de soins des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée.* Mai 2018.

18. «ECOGEN : étude des Eléments de la COnsultation en médecine GENérale». Letrilliart L. et al. *Exercer, la revue française de médecine générale.* 2014. Volume 25(114) : 148-157.

19. *Modeling Early Detection and Geographic Variation in Health System Capacity for Alzheimer's Disease-Modifying Therapies.* Liu J.-L. et al. *Research Reports. RAND Corporation.* Jan 30, 2024. doi.org/10.7249/RRA2643-1.

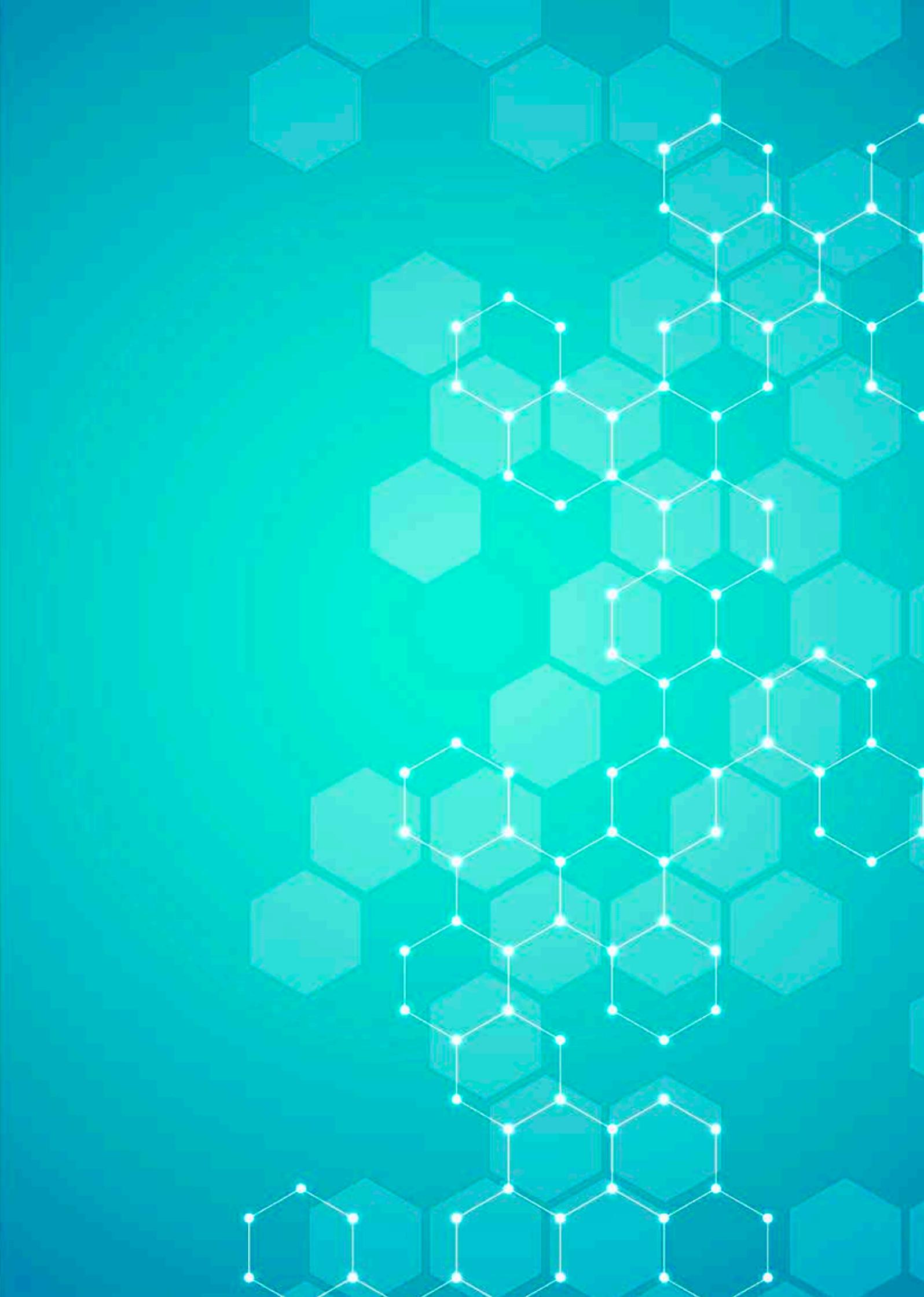
20. «High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 2: putative scenarios and timeline in case of approval, recommendations for use, implementation, and ethical considerations in France». Villain N., Planche V., Levy R. *Review. Rev Neurol (Paris).* 2022 Dec; 178(10):999-1010. doi: 10.1016/j.neurol.2022.08.002.

21. «Vers un diagnostic biologique sanguin de la maladie d'Alzheimer ? [On the road to biological blood diagnosis of Alzheimer's disease?]. Delaby C., Lehmann S. *Med Sci (Paris).* 2024 Apr; 40(4):351-360. doi: 10.1051/medsci/2024037.

22. «Non-Invasive Nasal Discharge Fluid and Other Body Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease». Jung D.H., Son G., Kwon O.H., Chang K.A., Moon C. *Pharmaceutics.* 2022 Jul 22; 14(8):1532. doi: 10.3390/pharmaceutics14081532. PMID: 35893788; PMCID: PMC9330777.

23. «Novel brain PET imaging agents: Strategies for imaging neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment». Huang J. *Front Immunol.* 2022 Sep 23; 13:1010946. doi: 10.3389/fimmu.2022.1010946. PMID: 36211392; PMCID: PMC9537554.

Certaines figures ont été créées en utilisant des images de Servier Medical Art. Servier Medical Art par Servier est sous licence Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/>).





**FONDATION
VAINCRE
ALZHEIMER**

47 rue de Paradis, 75010 Paris • Tél. : 01 42 46 50 86

www.vaincrealzheimer.org