

de la maladie d'Alzheimer et autres démences



Par Sylvia Sinclair

THÈME ABORDÉ : L'IMAGERIE

Retentissement potentiel de l'imagerie de la substance amyloïde *in vivo* sur le traitement et la prise en charge de la maladie d'Alzheimer 4

Nicolaas Paul L.G. Verhoeff, M.D., Ph.D., FRCP

Imagerie et maladie d'Alzheimer : Une revue 13

Christian Bocti, M.D., FRCPC

Imagerie moléculaire en TEP dans la maladie d'Alzheimer 18

Pedro Rosa-Neto, M.D., Ph.D. et Antoine Leuzy

Promouvoir le changement : Faire de la démence une priorité nationale en santé 30

La Société Alzheimer du Canada

de la maladie d'Alzheimer et autres démences



Sur la page couverture ... *Sylvia's Bird*

Cette aquarelle est l'œuvre de Sylvia Sinclair, une dame de 83 ans tout à fait remarquable, qui a reçu un diagnostic de démence tout juste après avoir pris sa retraite de l'enseignement de l'art. L'expression créative nous offre un aperçu de l'esprit de Sylvia, tout comme elle lui ouvre une voie, si temporaire soit-elle, vers nous. Son humour et son attitude positive, malgré la conscience qu'elle a de sa maladie, nous rappellent que nous ne devrions pas laisser nos idées préconçues sur la maladie occulter le potentiel de l'esprit humain. Elle a achevé ce travail au cours d'une séance d'art dirigée par la D^{re} Dalia Gottlieb-Tanaka, qui a mis au point le programme d'activités d'expression créative, ou *Creative Expression Activities Program*, et qui a travaillé avec Sylvia et l'a filmée durant cinq ans.

Comité de rédaction

PRÉSIDENT

Peter N. McCracken, M.D., FRCPC

Médecin en gériatrie
Glenrose Rehabilitation Hospital
Codirecteur, Département de gériatrie
Professeur de médecine,
University of Alberta
Edmonton (Alberta)

Paul J. Coolican, M.D., CCFP, FCFP

Médecin de famille, *St. Lawrence Medical Clinic*
Morrisburg (Ontario)
Membre du personnel médical,
Winchester District Memorial Hospital
Winchester (Ontario)

Shannon Daly, inf. aut., M. Sc. inf.

Infirmière clinique spécialisée en gériatrie,
Grey Nuns Community Hospital & Health Centre
Edmonton (Alberta)

Howard Feldman, M.D., FRCPC

Professeur de médecine,
Département de neurologie,
University of British Columbia
Directeur, *UBC Alzheimer Clinical Trials Unit*
Vancouver (Colombie-Britannique)

Serge Gauthier, M.D., CM, FRCPC

Professeur de neurologie et de neurochirurgie, de psychiatrie et de médecine,
Université McGill
Centre McGill d'études sur le vieillissement
Montréal (Québec)

Bernard Groulx, M.D., CM, FRCPC

Psychiatre en chef, hôpital Sainte-Anne-de-Bellevue
Professeur agrégé,
Université McGill
Centre McGill d'études sur le vieillissement
Montréal (Québec)

Nathan Herrmann, M.D., FRCPC

Professeur, *University of Toronto*
Chef, Service de gérontopsychiatrie
Sunnybrook Health Science Centre
Toronto (Ontario)

Peter J. Lin, M.D., CCFP

Ancien directeur médical,
Health and Wellness Centre, University of Toronto
Directeur, initiatives de projets de soins de santé primaires, Centre canadien de recherche en cardiologie
Directeur médical, *Lincorp Medical Inc.*
Toronto (Ontario)

Kenneth J. Rockwood, M.D., MPA, FRCPC

Professeur de médecine,
Professeur de recherche sur la maladie d'Alzheimer;
Chaire Kathryn Allen Weldon
Chercheur,
Université Dalhousie
Géiatre, *Queen Elizabeth II Health Sciences Centre*
Halifax (Nouvelle-Écosse)

Le Comité de rédaction examine en toute liberté les articles publiés dans cette revue et est responsable de leur exactitude. Les annonceurs n'exercent aucune influence sur la sélection ou le contenu des articles publiés.

Équipe de rédaction

Paul F. Brand

Directeur de la publication

Russell Krackovitch

Directeur de la rédaction,
projets spéciaux

Maeve Brooks

Rédactrice en chef

Mandi Watson

Rédactrice adjointe

Dana Wittenberger

Rédactrice-révisure
(français)

Donna Graham

Coordonnatrice de la
production

Dan Oldfield

Directeur de la
conception graphique

Jennifer Brennan

Services administratifs

Barbara Roy

Adjointe aux services administratifs

Robert E. Passaretti

Éditeur

Copyright 2008 STA HealthCare Communications inc. Tous droits réservés. Ce document est publié par STA HealthCare Communications inc. Les opinions exprimées dans ce document sont celles des auteurs et elles ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur. Les médecins doivent tenir compte de l'état de chaque patient et doivent consulter les monographies de produit approuvées officiellement avant de poser un diagnostic, de prescrire un traitement ou d'appliquer un procédé d'après les suggestions faites dans ce document, enregistrement n° 40063348.

Neuroimagerie de la maladie d'Alzheimer

Par Peter Lin, M.D., CCFP

Ce numéro est consacré aux progrès de la neuro-imagerie de la maladie d'Alzheimer (MA). L'imagerie peut être classée selon trois grandes catégories :

- l'imagerie structurale,
- l'imagerie pathologique,
- l'imagerie fonctionnelle.

Le Dr Bockt examine l'importance de l'imagerie structurale en tomодensitométrie (TDM) et en imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces deux techniques d'imagerie peuvent aider à exclure des maladies et à diagnostiquer la MA parce qu'elles détectent l'atrophie cérébrale, le signe cardinal de la MA, dans les régions stratégiques du cerveau. De même, la découverte d'une maladie cérébrovasculaire asymptomatique est importante, car cette affection assombrit beaucoup le tableau de la démence. La technologie IRM « futuriste » permet même de différencier les faisceaux de substance blanche sains des faisceaux anormaux, ce qui pourrait aider à détecter plus rapidement les neurones malades.

Le Dr Verhoeff décrit l'emploi des radiopharmaceutiques qui se fixent sur la protéine amyloïde ou tau. Ce type d'imagerie pourrait nous aider à déterminer le siège de la maladie et à en mesurer quantitativement le fardeau pathologique. Elle permettrait aussi de détecter

la maladie au stade plus précoce, voire avant une perte neuronale significative. Ce type d'imagerie pathologique aura aussi un rôle critique dans l'évaluation de l'efficacité des nouveaux traitements qui ciblent les plaques amyloïdes et il pourrait accélérer les programmes de recherche des médicaments modificateurs de la maladie.

Enfin, le Dr Rosa-Neto nous fait connaître la technique d'imagerie moléculaire qui mesure la fonction neuronale. La tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodésoxyglucose (FDG), analogue du glucose, permet d'observer les cellules métaboliquement actives et inactives, puisque les neurones malades consomment moins de glucose. Au cours des années qui viennent, grâce à d'autres sondes moléculaires, nous pourrions mesurer l'inflammation de la microglie et même la neurotransmission acétylcholinergique à l'aide de cette même technologie.

On peut dire que toutes ces techniques d'imagerie sont orientées vers un même but : nous aider à comprendre le processus pathologique et à sélectionner les patients à un stade plus précoce de l'évolution de la MA. On pourra peut être un jour fusionner tous ces types d'images pour apprécier la vulnérabilité des patients, ce qui permettra d'administrer des thérapies ciblées à ces patients et de prévenir la maladie.

Retentissement potentiel de l'imagerie de la substance amyloïde *in vivo* sur le traitement et la prise en charge de la maladie d'Alzheimer

Les chercheurs travaillent à la mise au point de médicaments capables d'influer sur le peptide amyloïde bêta (A β) en vue de traiter la maladie d'Alzheimer (MA); ces médicaments ciblent la synthèse, l'agrégation et(ou) la dégradation de l'A β . Quelques agents ont déjà atteint les études de phase 3. Il est donc éminemment pertinent de mesurer la cible neurobiologique de ces médicaments directement *in vivo* dans le cerveau. On pourrait ainsi réduire la taille des populations requises pour les études cliniques futures et lorsque ces médicaments seront commercialisés, on pourra mieux individualiser la stratégie thérapeutique. Nous faisons le point sur la prévalence de la MA par rapport aux autres démences, sur la cascade A β , sur des indicateurs radioactifs de l'A β expérimentaux utilisés en tomographie par émission de positons (TEP) ainsi que sur les applications potentielles de ces indicateurs pour les traitements modificateurs de l'A β .

Par Nicolaas Paul L.G. Verhoeff, M.D., Ph.D., FRCPC

La démence est courante dans la population âgée; le taux de fréquence augmente du double environ tous les cinq ans d'âge, passant de 1 % dans le groupe des 60 ans à 30 % à 40 % chez les personnes âgées de 85 ans et plus^{1,2}. La maladie d'Alzheimer (MA)³ est la principale maladie neurodégénérative, car elle est à l'origine d'environ un à deux tiers des cas de démence^{2,4}. Il va sans dire que les efforts pour améliorer la détection précoce de la MA et étudier les effets des nouveaux traitements contre

la MA ont une grande importance épidémiologique. Des études ont montré que chez les patients atteints de MA, le traitement par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) retarde le déclin cognitif de neuf à 12 mois en moyenne, et l'institutionnalisation de ces patients de 18 mois⁵⁻⁹. En outre, après un an de traitement, on a constaté une meilleure performance cognitive chez les patients qui avaient reçu d'emblée un inhibiteur de l'AChE, par rapport aux patients ayant entrepris le traitement après six mois pendant les études avec la rivastigmine¹⁰, la galantamine¹¹ et le donépézil¹². Il serait donc prudent d'effectuer un examen de neuroimagerie fonctionnelle dans les six mois suivant la découverte d'un déclin cognitif pouvant correspondre à une MA débutante.

Même si la justesse de l'évaluation clinique de la MA³ peut être accrue par le recours à la tomographie par émission de positons métaboliques (TEP) [¹⁸F] fludésoxyglucose^{13,14} ou par la tomographie par émission monophotonique (SPECT)¹⁵, on peut s'attendre à d'autres améliorations grâce à l'imagerie *in vivo* de processus pathologiques plus spécifiques de la MA : dépôts d'AB extraneuronaux¹⁶⁻¹⁹, dégénérescence neurofibrillaire (DNF) intraneuronale^{16,20-22}, et perte des synapses interneuronales^{23,24}. Pour autant que nous sachions, aucun marqueur spécifique de la DNF ou de la perte de synapses n'a encore été élaboré pour l'imagerie *in vivo*. Par conséquent, cet article portera sur les indicateurs radioactifs spécifiques de l'AB.

Nicolaas Paul L.G. Verhoeff, M.D., Ph.D., FRCPC, scientifique-clinicien, *Kunin-Lunenfeld Applied Research Unit*, et psychiatre au *Baycrest Memory Disorders Clinic*, et professeur agrégé de psychiatrie à l'*University of Toronto*

La cascade de l'Aβ

Synthèse de l'Aβ. Les peptides Aβ1-40 et Aβ1-42 (peptides constitués de 40 à 42 acides aminés) sont synthétisés par une protéine transmembranaire appelée APP, pour *amyloid precursor protein*²⁵. Le clivage de l'APP se fait par deux voies¹⁸ :

- La voie non amyloïdogène : l'APP est coupée par l'α-sécrétase en fragments qui ne contiennent pas d'Aβ intact. Cette voie n'aboutit pas au dépôt de substance amyloïde dans le cerveau.
- La voie amyloïdogène : l'APP est coupée par la β-sécrétase (ou enzyme de clivage de l'amyloïde bêta [BACE pour *β-amyloid cleaving enzyme*]) suivie du clivage de la γ-sécrétase. Le clivage de la BACE libère la β-APP qui contient le fragment de peptide Aβ, puis le clivage de la γ-sécrétase libère le peptide Aβ de la protéine β-APP. Les peptides Aβ s'agrègent et forment des plaques séniles dans le parenchyme cérébral ainsi que dans les vaisseaux (angiopathie amyloïde cérébrale, ou AAC) dans la paroi des vaisseaux²⁶.

Agrégation de l'Aβ dans les plaques séniles. Les plaques séniles sont formées de dépôts d'Aβ et elles correspondent aux premiers changements pathologiques à survenir avant la perte neuronale au cours du vieillissement normal et dans le cerveau touché par la MA¹⁷. Les plaques séniles ont deux formes histologiques différentes qui, croit-on, ont des répercussions sur les symptômes et l'évolution de la maladie¹⁷ :

- Les plaques diffuses sont constituées d'Aβ amorphe; elles n'ont pas la structure en feuillets bêta et ne sont pas entourées de neurites dystrophiques²⁷. Ces plaques s'observent dans le vieillissement normal.

- Les plaques à noyau dense (ou plaques neuritiques) sont constituées d'Aβ fibrillaire et elles sont présentes surtout chez les sujets atteints de MA, mais aussi en petits nombres dans le cerveau vieillissant sain²⁸.

L'Aβ fibrillaire a une structure en feuillets qui est détectée de manière spécifique par la coloration au rouge Congo ou à la thioflavine T²⁹. La plupart des indicateurs radioactifs de l'Aβ pour la TEP sont dérivés de ces deux colorants, et on croit qu'ils se lient principalement à l'Aβ fibrillaire.

La démence est courante dans la population âgée; le taux de fréquence augmente du double environ tous les cinq ans d'âge, passant de 1 % dans le groupe des 60 ans à 30 % à 40 % chez les personnes âgées de 85 ans et plus

Indicateurs radioactifs expérimentaux spécifiques de l'amyloïde pour l'imagerie TEP et SPECT (Tableau 1)

La mesure des concentrations d'Aβ *in vivo* dans les diverses aires cérébrales à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (IRM), de la TEP ou de la SPECT soulève un immense intérêt. L'IRM réalise des images de haute résolution, mais il faut administrer de fortes doses d'indicateurs radioactifs comme le Gd[N-4ab/Q-4ab]Abéta-30³⁰ ou le Gd-DTPA-K6Abeta1-30 dans une solution de mannitol en vue d'ouvrir la barrière hématoencéphalique de manière passagère³¹, ou il faut utiliser un champ magnétique très puissant (7 Tesla)³² pour générer un rapport signal/bruit d'intensité suffisante. Notre article porte sur les méthodes d'imagerie TEP et SPECT, qui offrent une plus grande sensibilité pour mesurer des concentrations beaucoup plus faibles des indicateurs radioactifs à petites

molécules capables de traverser la barrière hématoencéphalique³³.

La première expérience *in vivo* ayant permis d'obtenir des images des dépôts A dans le cerveau touché par la MA a été effectuée à l'aide de l'imagerie TEP et d'un indicateur dérivé du malononitrile, le ([¹⁸F]FDDNP) ou [¹⁸F]2-(1-{6-[(2-fluoroéthyl)méthylamino]-2-naphthyl}éthylidend) malononitrile³⁴. Les écarts entre neuf sujets atteints de MA et sept sujets témoins ont été mis en évidence par l'évaluation du temps de rétention relatif (TRR) dans les aires du prosencéphale,

par rapport aux concentrations dans le pont de Varole. Toutefois, étant donné que le TRR est probablement sensible aux concentrations maximales et à l'état d'équilibre des indicateurs radioactifs, des analyses additionnelles ont été effectuées, par exemple la mesure des valeurs de fixation standardisées à l'état d'équilibre, normalisées pour le cervelet et les rapports de volume de distribution de Logan dans le cervelet, comme région de référence³⁵; ces analyses ont procuré des résultats semblables. À l'état d'équilibre, le plus fort degré de rétention a été noté dans l'hippocampe, l'amygdale et le cortex entorhinal, région où prédomine la dégénérescence fibrillaire à l'autopsie²⁰. À l'opposé, des études autopsiques¹⁶ ont montré que les dépôts Aβ à noyau dense se trouvent en concentrations plus fortes dans les lobes latéraux, temporaux et occipitaux, les régions limbiques (hippocampe, amygdale et cortex entorhinal) sont les aires qui

Tableau 1

Indicateurs radiologiques pour l'imagerie de l'Aβ en TEP ou SPECT

Modalité	Indicateur radiologique	Espèce
Tomographie par émission de positons (TEP)	[¹⁸ F]FDDNP	Humain ³⁴
	[¹¹ C]PIB	Humain ⁴²
	[¹¹ C]SB-13	Humain ¹²¹
	[¹¹ C]ST1859	Humain ¹⁰⁴
	[¹¹ C]BF-227	Humain ⁵⁵
	[¹⁸ F]3'-F-PIB	Humain ⁵⁹
	[¹⁸ F]FMS-IMPY	Singe ¹⁰⁵
	[¹⁸ F]FES-IMPY	Singe ¹⁰⁵
	[¹⁸ F]FBM	Souris ¹⁰⁶
	[¹⁸ F]6-métoxyphényl-BTA	Souris ¹⁰⁷
	[¹⁸ F]6-méthylphényl-BTA	Souris ¹⁰⁷
	[¹⁸ F]FPEG-PIB	Souris ¹⁰⁸
	[¹⁸ F]FPEG-stilbènes	Souris ¹⁰⁹
	[¹⁸ F]FPEG-alkynes	Souris ¹¹⁰
	[¹⁸ F]FP-PIB	Souris ¹¹¹
[¹⁸ F]2-méthylphényl-BTA	Souris ¹¹²	
[¹⁸ F]2-méthylphényl-BOX	Souris ¹¹²	
[¹⁸ F]FP-curcumin	Souris ¹¹³	
Tomographie par émission monophotonique (SPECT)	[¹²³ I]IMPY	Humain ⁵⁷
	[¹²³ I]IBOX	Souris ¹¹⁴
	[¹²⁴ I]clioquinol	Souris ¹¹⁵
	[¹²⁵ I]styrylchromones	Souris ¹¹⁶
	[¹²⁵ I]chalcones	Souris ¹¹⁷
	[¹²⁵ I]styrylpyridines	Souris ¹¹⁸
	[¹²⁵ I]bisphényltriazaoles	Souris ¹¹⁹
	[¹²⁵ I]alkynes	Souris ¹²⁰

contiennent le moins de dépôts Aβ à noyau dense. On a donc posé l'hypothèse que le [¹⁸F]FDDNP serait un marqueur *in vivo* à la fois de la dégénérescence neurofibrillaire et des dépôts Aβ diffus et à noyau dense³⁶. Cette propriété pourrait accroître la capacité de l'identificateur de détecter

la MA présymptomatique, mais elle donne aussi à penser que le [¹⁸F]FDDNP ne se fixe pas uniquement sur l'Aβ, ce qui rend plus difficile de surveiller l'efficacité des médicaments modificateurs de l'Aβ. En outre, l'imagerie TEP avec le [¹⁸F]FDDNP risque aussi de produire des résultats

positifs pour l'agrégation de la protéine tau en présence d'une démence fronto-temporale³⁷ et d'une pathologie à prion^{38,39}. L'emploi du [¹⁸F]FDDNP en TEP de l'Aβ est également compliqué par une observation étonnante : le FDDNP entre en compétition avec certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), mais pas avec tous, pour la liaison avec les fibrilles d'Aβ *in vitro* et avec les dépôts d'Aβ (*ex vivo*)⁴⁰; de plus, les variables classiques de l'analyse cinétique de la liaison aux récepteurs (par exemple de l'affinité [1/Kd] et de la densité [Bmax] du récepteur) risquent d'être inadéquates pour mesurer exactement la liaison à l'Aβ⁴¹.

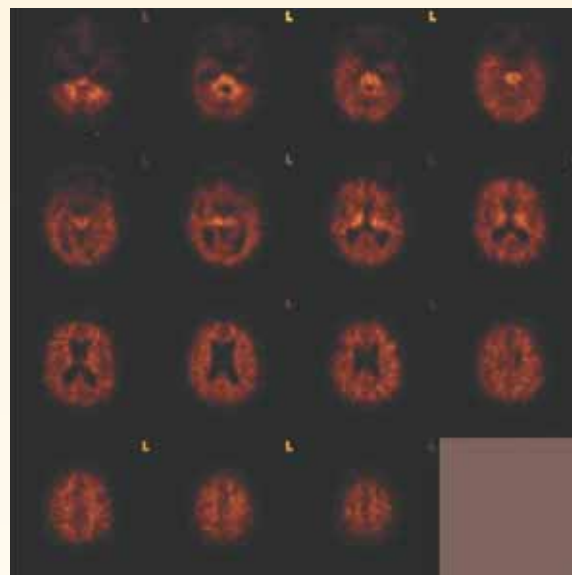
La deuxième expérience *in vivo* réussie pour obtenir une image des dépôts Aβ dans le cerveau touché par la MA a été réalisée à l'aide d'un dérivé de la benzothiazole aniline, le [¹¹C]PIBOu [¹¹C]2-(4'-(méthylaminophényl)-6-hydroxybenzothiazole ([¹¹C]6-OH-BTA-1, qui se lie sélectivement à l'Aβ fibrillaire lorsqu'il est administré *in vivo* à des concentrations d'indicateur radioactif⁴² (Figure 1). Par rapport à neuf sujets témoins en santé, 16 patients atteints de MA légère présentaient une rétention marquée de [¹¹C]PIB dans les aires du cortex associatif, reconnues pour contenir de nombreux dépôts amyloïdes chez des sujets atteints de MA, c'est à dire dans les cortex frontal, pariétal, temporal et occipital ainsi que dans le striatum. La rétention du [¹¹C]PIB était semblable chez les patients atteints de MA et chez les sujets témoins dans les régions du cerveau relativement peu touchées par les dépôts amyloïdes, notamment dans la substance blanche sous-corticale, le pont et le cervelet. Il importe de souligner que des corrélations significatives et fortes ont été observées entre la TEP *in vivo* au [¹¹C]PIB et post-mortem [³H]PIB et le

dosage radio-immunologique de l'A β pour mesurer la fixation des indicateurs dans 14 régions du cerveau d'une patiente de 63 ans atteinte de MA grave⁴³. Une corrélation négative significative entre la rétention du [¹⁸F]FDG et celle du [¹¹C]PIB a été observée dans le cortex pariétal, mais non dans le cortex frontal, lors des évaluations initiales ainsi qu'après deux années de suivi^{44,45}. Cette observation est intéressante parce que des études in vitro ont laissé entendre que la neurotoxicité de l'A β fibrillaire est reliée à une anomalie du transport du glucose⁴⁶ et qu'elle est plus marquée dans des affections où le métabolisme du glucose est réduit⁴⁷, alors que des données de neuropathologie in vivo provenant de l'imagerie en TEP avec le [¹⁸F]FDG et l'autopsie n'ont évoqué des corrélations qu'avec la dégénérescence fibrillaire, mais non avec les dépôts d'A β ⁴⁸.

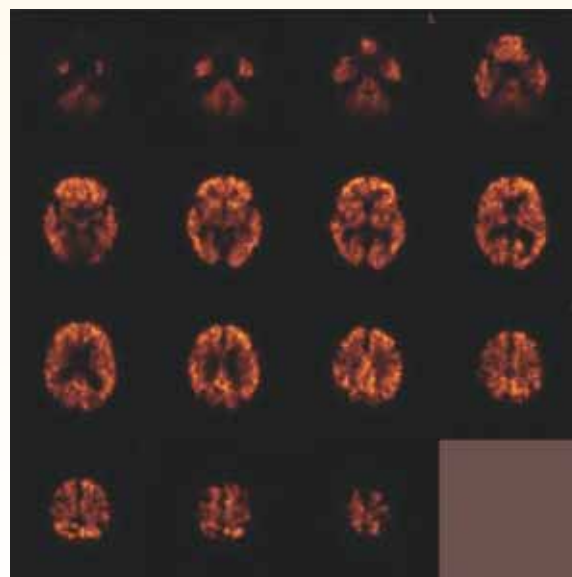
Il se peut que la relation entre le métabolisme du glucose et la pathologie A β ne soit pas la même dans les différentes régions cérébrales des sujets atteints de MA et que la formation de plaques A β ne soit pas directement la cause du dysfonctionnement neuronal⁴⁵ dans toutes les régions du cerveau. Des méthodes de quantification simplifiées ont été validées pour le [¹¹C]PIB par rapport à des modèles cinétiques fondés sur des données artérielles ainsi que sur des approches graphiques et compartimentées^{49,50}; les paramètres mesurés au cours d'un temps d'acquisition de 60 minutes pourraient être semblables à ceux mesurés au cours d'un temps d'acquisition de 90 minutes⁵¹. Des analyses fondées sur l'utilisation de la valeur du voxel portant sur les données de l'imagerie TEP avec le [¹¹C]PIB ont confirmé les données obtenues précédemment concernant la région étudiée^{52,53}; ces analyses ont de plus montré que la

Figure 1

Rétention du [¹¹C]PIB : Sujets témoins c. sujets atteints de MA légère



A. Cartes paramétriques du modèle effractif de Logan pour mesurer la distribution volumique (mesure du potentiel de liaison avec l'A β) provenant de données avec un temps d'acquisition de 0 à 120 minutes après l'injection i.v. de 10,4 mCi de [¹¹C]PIB à un sujet témoin en bonne santé, une femme âgée de 74 ans¹²¹.



B. Cartes paramétriques du modèle effractif de Logan pour mesurer la distribution volumique (mesure du potentiel de liaison avec l'A β) provenant de données avec un temps d'acquisition de 0 à 120 minutes après l'injection i.v. de 9,5 mCi de [¹¹C]PIB à une patiente âgée de 74 ans atteinte de MA légère¹²¹.

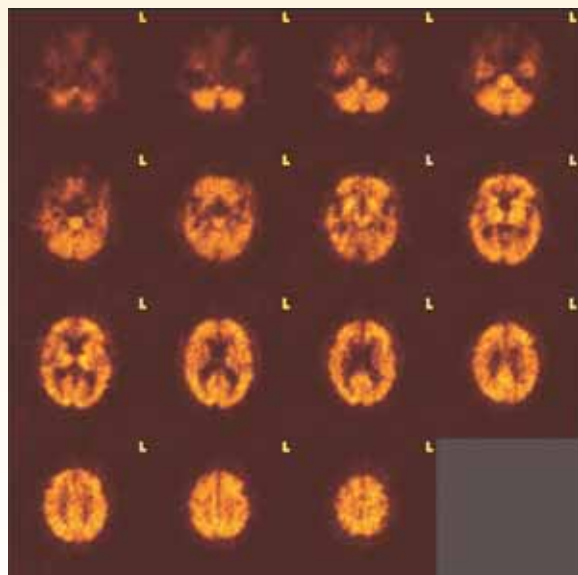
TEP avec le [¹¹C]PIB avait été plus efficace que la TEP au [¹⁸F]FDG pour différencier les sujets atteints de MA légère à modérée des sujets témoins en santé^{53,45}. De même, le [¹¹C]PIB a permis d'obtenir une distinction plus nette entre les sujets atteints de MA et trois sujets témoins, comparativement au [¹⁸F]FDDNP⁵⁴.

La troisième étude in vivo réussie pour observer les dépôts A β dans le cerveau de sujets atteints de MA visait

à comparer le nouveau dérivé du stilbène, le [¹¹C]SB-13 ([¹¹C]4-N méthylamino 4'-hydroxystilbène) et le [¹¹C]PIB chez cinq femmes atteintes de MA, par rapport à six sujets témoins en santé¹²¹ (Figure 2). Les deux indicateurs radiologiques ont manifesté des propriétés de liaison semblables sur le plan de la distribution régionale de la rétention (rétention accrue dans les cortex associatifs frontal et temporal postérieur et dans

Figure 2

Rétention du [¹¹C]SB-13 dans la MA d'intensité modérée



Cartes paramétriques du modèle effractif de Logan pour mesurer la distribution volumique (mesure du potentiel de liaison avec le peptide β -amyloïde) provenant de données avec un temps d'acquisition de 0 à 60 minutes après l'injection i.v. de 9,5 mCi de [¹¹C]SB-13 à une patiente de 73 ans atteinte de MA d'intensité modérée¹²¹.

le cortex associatif pariétal inférieur chez les patientes atteintes de MA, mais non chez les sujets témoins). D'après ces données, le [¹¹C]SB-13 serait aussi efficace que le [¹¹C]PIB pour différencier les sujets atteints de MA des sujets témoins.

La quatrième expérience *in vivo* ayant permis d'observer les dépôts d'A β dans le cerveau touché par la MA a été réalisée à l'aide d'un dérivé du benzoxazole [¹¹C]BF-227 ([¹¹C]2-[2-(2-diméthylaminothiazol-5-yl)éthényl]-6-[2-(fluoro)éthoxy] benzoxazole; les résultats montrent la rétention de l'indicateur radioactif dans les cortex frontaux, temporaux et pariétaux de 10 sujets atteints de MA qu'on a réussi à très bien différencier des 11 sujets témoins⁵⁵.

La cinquième expérience *in vivo* réussie ayant pour but d'examiner les dépôts A β dans le cerveau de sujets atteints de MA a été faite à l'aide de l'imagerie SPECT avec le [¹²³I]IMPY ([¹²³I]6-iodo-2-(4'-diméthylamino)phénylimidazol[1,2]pyridine^{56,57}. Dans une étude, les valeurs moyennes

du rapport de volume de distribution à l'état d'équilibre entre le cortex et le cervelet ont été de 1,25 chez huit sujets atteints de MA, comparativement à 1,06 chez sept sujets témoins en santé⁵⁷, et de 1,22 chez quatre sujets atteints de MA par rapport à 0,85 chez trois sujets témoins dans une autre étude⁵⁶. Il se peut, cependant, que le [¹²³I]IMPY ne soit pas sélectif seulement de l'A β , et selon d'autres données, cet indicateur radioactif se fixe aussi sur les dépôts de prion chez des souris infectées par la tremblante du mouton⁵⁸. D'autres études sont menées pour valider de façon plus complète le [¹²³I]IMPY comme neuromarqueur potentiellement utile pour apprécier l'apparition et l'évolution de la MA. Compte tenu de la demi-vie radioactive plus longue du ¹²³I (13,2 h), ces agents pourraient être synthétisés à un endroit donné, puis transportés dans un centre de médecine nucléaire doté d'un tomographe à émission monophotonique, ce qui rendrait cette technique d'imagerie de l'A β beaucoup plus accessible aux patients partout dans le monde.

Récemment, des expériences *in vivo* ont été menées avec succès auprès de patients atteints de MA à l'aide d'indicateurs pour l'A β marqués au [¹⁸F]^{59,60}. À l'instar de l'isotope ¹²³I, le ¹⁸F a une demi-vie radioactive beaucoup plus longue (110 minutes) que celle du ¹¹C (20 minutes), ce qui permet de réaliser des examens d'imagerie de l'A β dans les centres de TEP n'ayant pas de cyclotron. Maintenant que les services de médecine nucléaire sont beaucoup plus nombreux à posséder un tomographe TEP, il serait possible de rendre cette méthode d'imagerie de l'A β beaucoup plus facilement accessible.

Traitements modificateurs de l'A β

Les traitements modificateurs de l'A β ciblent la synthèse, l'agrégation et (ou) la dégradation du peptide amyloïde. Certains de ces agents sont présentement mis à l'épreuve dans des études cliniques⁶¹⁻⁶⁴. Les activateurs de l' α -sécrétase comprennent les statines et les œstrogènes. Selon une hypothèse, certains inhibiteurs de l'AChE stimuleraient également le clivage de l'APP par la voie non amyloïdogène de l' α -sécrétase⁶⁵. Parmi les inhibiteurs de la sécrétase, on note la molécule TAK-070⁶⁶. Au nombre des inhibiteurs de la gamma-sécrétase, on note le LY45-0139⁶⁷, les composés isocoumarin non peptidiques (inhibiteurs du JLK)⁶⁸, le mésylate d'imatimib ST1571^{69,70} et les AINS⁷⁰. Le groupe des modulateurs de la gamma-sécrétase inclut le R-flurbiprofène (MPC-7869 ou tarenflurbil)^{71,72}. Soulignons que les études de phase 2 avec le tarenflurbil menées au Canada et en Angleterre ont pris fin en 2005 et que ces agents sont mis à l'épreuve dans des études de phase 3 auprès de patients atteints

de MA aux États-Unis et au Canada. Le tarenflurbil a exercé des effets apparents sur la capacité à exécuter les activités de la vie quotidienne, le score CDR (évaluation de la démence clinique) ainsi que sur le score ADAS-cog (sous-échelle cognitive de l'échelle d'évaluation de la maladie d'Alzheimer⁷³).

Au nombre des agents qui visent à bloquer l'agrégation des peptides amyloïdes par antifibrillation, on note le NC-531 (agent mimétique de l'activité de la glycosaminoglycane [tramiprostane])^{61,74}, le PBT-2, le PPI-1019 et le TTP-448. Le tramiprostane avait été mis au point, à l'origine par la société Neurochem de Montréal, au Canada. Les résultats de l'étude de phase 3 ont été colligés, mais nous croyons qu'ils n'ont pas encore été publiés.

Le médicament le plus récent est un stéréoisomère cyclohexanehexol; dans un modèle murin de MA, cet agent a inhibé l'accumulation des oligomères A β , atténué les troubles du comportement de type MA et la neuropathologie de type MA et réduit mortalité prématurée chez des souris transgéniques⁷⁵. Parce que ce médicament réussit à modifier la pathologie A β même après l'apparition des symptômes, il semble qu'il serait très utile non seulement chez des patients atteints de MA au stade préclinique, mais aussi chez ceux atteints de MA manifeste.

On a également examiné les effets de l'immunisation comme traitement modificateur de l'A β chez des souris transgéniques ainsi que chez des patients atteints de MA. Même si l'immunothérapie a amélioré la fonction cognitive chez les souris transgéniques APP^{76,77}, quoiqu'il se peut que cet agent ralentisse le déclin cognitif chez des patients atteints de MA⁷⁸, même s'il a réduit le fardeau des plaques A β

chez des souris transgéniques APP⁷⁹ et peut-être aussi chez des patients atteints de MA⁸⁰, on a dû mettre fin prématurément aux études menées auprès de patients atteints de MA à cause de la survenue d'hémorragies cérébrales⁸¹ et/ou d'une méningo-encéphalite^{80,82}. Des examens pathologiques de prélèvements effectués chez des patients soumis à l'immunothérapie montrent que même si ce traitement n'a pas eu d'effets sur la fréquence ni sur la gravité de l'angiopathie amyloïde cérébrale (ACC), on pouvait avec certitude attribuer les hémorragies aux vaisseaux porteurs de nombreuses plaques amyloïdes; les hémorragies sont survenues seulement dans les régions cérébrales touchées par l'ACC⁸¹. Chez les sujets dont l'organisme a produit des anticorps en réaction à l'immunisation active avec l'agent AN1792, on a constaté une meilleure fonction cognitive, mais une diminution plus marquée du

volume cérébral⁸³. On a examiné les effets de l'immunisation passive chez la souris transgénique PDAPP⁸⁴⁻⁸⁶, mais à notre connaissance, aucune étude clinique n'a encore été réalisée.

Retentissement potentiel de l'imagerie de l'A β sur la prise en charge de la MA

Étant donné que des dépôts A β fibrillaires s'accumulent des décennies avant la manifestation du syndrome clinique de MA^{19,87,88}, l'imagerie de

cette pathologie *in vivo* permettrait d'instaurer beaucoup plus rapidement les traitements qui préviennent l'accumulation des dépôts A β en inhibant la synthèse ou l'agrégation des A β . On a décrit un syndrome de troubles cognitifs légers (TCL) amnésiques et on a montré que ces sujets ont un risque accru d'évolution du TCL vers la MA. Selon la définition retenue et selon le groupe dans lequel on a recruté les sujets atteints de TCL, on a estimé que l'incidence annuelle du TCL évoluant vers la MA était d'environ 12 %, comparativement à un taux de 1 % à 2 % chez des sujets sans trouble cognitif vivant dans la même collectivité⁸⁹. Ces inhibiteurs de la synthèse ou de l'agrégation de l'A β procureraient leur plus grande efficacité aux stades les plus précoces de la maladie, c'est-à-dire en traitement à visée prophylactique plutôt que curative. Tous les résultats combinés de la neuroimagerie de l'A β

in vivo montrent que le traitement doit être instauré dès que possible :

1. Une étude de suivi avec la TEP au [¹¹C]PIB a montré une rétention relativement stable de cet indicateur radioactif sur deux ans chez les sujets atteints de MA légère^{44,90}.
2. Dans le groupe de sujets atteints d'un TCL amnésique, le taux de rétention du [¹⁸F]FDNDP était intermédiaire entre le taux observé chez des sujets sans trouble

cognitif et le taux chez les sujets atteints de MA légère³⁵.

3. Certains sujets atteints d'un TCL amnésique ou des sujets non atteints de démence présentent d'emblée une rétention accrue de l'indicateur radioactif, comparable à la rétention observée chez des sujets atteints de MA légère pour le [¹¹C]PIB^{50,91-95} ou pour le [¹¹C]BF-227⁹⁶.

4. Ces augmentations de la rétention du [¹¹C]PIB observées chez des sujets ne souffrant pas de démence pourraient témoigner du déclin de la performance aux tests cognitifs qui sont très sensibles aux altérations mnésiques de type MA^{94,97-99}.

Il importe de souligner que le modèle de dépôt des plaques Aβ chez des sujets porteurs de mutations PS1 transmises sur le mode autosomique dominant, un facteur prédisposant à une MA familiale d'apparition précoce, diffère de celui qu'on observe dans la MA tardive sporadique, la rétention du [¹¹C]PIB étant plus précoce et plus intense dans le striatum¹⁰⁰. La liaison du [¹¹C]PIB dans le cerveau a été inversement corrélée avec les concentrations d'Aβ 42 dans le liquide céphalorachidien (LCR) des sujets d'un groupe mixte qui affichait des scores CDR allant de 0 (absence de démence)

à 2 (démence modérée)^{90,101}. Notons que chez trois sujets sans trouble cognitif, la rétention du [¹¹C]PIB a été importante lorsque les concentrations d'Aβ 42 étaient faibles dans le LCR, ce qui évoque une MA au stade préclinique^{19,87,88}. Par conséquent, il faudra peut être repérer les patients à risque avant le stade du TCL amnésique pour que ces traitements prophylactiques soient pleinement efficaces.

Étant donné que l'ACC est considérée comme une contre-indication à l'immunothérapie anti-Aβ⁸¹ (voir ci-haut), le dépistage de l'ACC avant immunisation pourrait en améliorer les résultats. L'IRM avec écho de gradient ou pondérée en T2 et l'imagerie de l'A pourraient être réalisées chez les patients atteints de MA pour rechercher une ACC et une amyloïdose cérébrale, respectivement, avant l'immunisation afin de prévenir l'hémorragie cérébrale post-immunisation^{26,81}. En outre, la TEP au [¹¹C]PIB pourrait aussi aider à détecter une ACC en l'absence de amyloïdose cérébrale¹⁰².

Étant donné qu'il n'y pas eu de changements de la liaison à l'A mesurée par la TEP au [¹¹C]PIB sur deux ans chez les sujets atteints de MA légère⁴⁴ et que le taux de fiabilité test retest de la TEP au [¹¹C]PIB est

d'environ 3 % à 7 %^{44,50}, on estime que le traitement anti Aβ devra diminuer d'au moins 15 % le fardeau A avant que son effet soit appréciable¹⁰³. Le recours à la TEP de l'Aβ *in vivo* pourrait accroître l'efficacité des études cliniques, car cette technologie aiderait à mieux définir les populations cibles et à établir un critère neurobiologique pertinent, qui serait plus sensible que les critères cliniques et serait prédictif de l'issue clinique.

Conclusion

L'imagerie de l'Aβ par la TEP est utile à la prise en charge de la MA parce qu'elle permet de :

- vérifier si une amyloïdose cérébrale participe au syndrome de la démence, ce qui pourrait faciliter le diagnostic différentiel des causes probables de la démence;
- déterminer quels patients à risque d'être atteints de la MA seraient de bons candidats à des traitements anti-Aβ (particulièrement des médicaments qui ciblent la synthèse et l'agrégation de l'Aβ);
- choisir les patients pour des traitements anti-Aβ pouvant entraîner des effets indésirables graves, tels l'immunisation Aβ;
- surveiller l'efficacité des traitements anti-Aβ.

Remerciements :

Cet article sous forme d'aperçu clinique a été publié grâce à une bourse « Nouveau Chercheur » de l'Alzheimer's Association; à une bourse « Nouveau Chercheur » de la Société Alzheimer du Canada, de l'Institut du vieillissement (Instituts de recherche en santé du Canada), et de l'Alzheimer Society of Saskatchewan; à une bourse de recherche majeure de la Scottish Rite Charitable Foundation of Canada; ainsi qu'à une bourse « Nouvel Employé » du doyen de l'University of Toronto.

Références :

1. Jorm AF. Cross-national comparisons of the occurrence of Alzheimer's and vascular dementias. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991; 240:218-22.
2. Étude canadienne sur la santé et le vieillissement : Méthodes d'étude et prévalence de la démence. *JAMC* 1994; 150(6):899-913.
3. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et coll. 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. *Neurology* 1984; 34(7):939-44.
4. Stevens T, Livingston G, Kitchen G, et coll. Islington study of dementia subtypes in the community. *Br J Psychiatry* 2002; 180:270-6.
5. Rogers SL, Friedhoff LT. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: An interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *Eur Neuropsychopharmacol* 1998; 8(1):67-75.
6. Imbimbo BP, Verdelli G, Martelli P, et coll. Two-year treatment of Alzheimer's disease with eptastigmine. The Eptastigmine Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10(2):139-47.
7. Coyle J, Kershaw P. Galantamine, a cholinesterase inhibitor that allosterically modulates nicotinic receptors: Effects on the course of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2001; 49(3):289-99.
8. Fago JP. Dementia: Causes, evaluation, and management. *Hosp Pract* 200; 36(1):59-69.
9. Geldmacher DS, Provenzano G, McRae T, et coll. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51(7):937-44.
10. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J (the ENA 713 B352 Study Group). A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 rivastigmine tartrate, a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild

- to moderately severe AD. *Int J Psychopharmacol* 1998; 1:55-65.
11. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, et coll. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000; 54(12):2261-8.
 12. Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B, et coll. Donepezil Study Group. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58(3):427-33.
 13. Silverman DHS. Brain 18 F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: Comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med* 2004; 45(4):594-607.
 14. Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(4):486-510.
 15. Douglal NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of 99mTc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12(6):554-70.
 16. Arnold SE, Hyman BT, Flory J, et coll. The topographical and neuroanatomical distribution of neurofibrillary tangles and neuritic plaques in the cerebral cortex of patients with Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 1991; 1:103-16.
 17. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiology of Aging* 1997; 18:351-7.
 18. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*; 297(5580):353-6.
 19. Thal DR, Rub U, Orantes M, et coll. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 2002; 58(12):1791-1800.
 20. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991; 82:239-59.
 21. Delacourte A, David JP, Sergeant N, et coll. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999; 52(6):1158-65.
 22. Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S, et coll. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1739(2-3):198-210.
 23. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, et coll. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1999; 30(4):572-80.
 24. Masliah E, Mallory M, Alford M, et coll. Altered expression of synaptic proteins occurs early during progression of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56(1):127-9.
 25. Hardy J. Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 1997; 20:154-9.
 26. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, et coll. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: Validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001; 56(4):537-9.
 27. Huang TH, Yang DS, Fraser PE, et coll. Alternate aggregation pathways of the Alzheimer beta-amyloid peptide. An in vitro model of preamyloid. *J Biol Chem* 2000; 275(46):36436-40.
 28. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, et coll. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2006; 63(5):665-72.
 29. Hartley DM, Walsh DM, Ye CP, et coll. Protofibrillar intermediates of amyloid beta-protein induce acute electrophysiological changes and progressive neurotoxicity in cortical neurons. *J Neurosci* 1999; 19(20):8876-84.
 30. Kandimalla KK, Wengenack TM, Curran GL, et coll. Pharmacokinetics and amyloid plaque targeting ability of a novel Peptide-based magnetic resonance contrast agent in wild-type and Alzheimer's disease transgenic mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322(2):541-9.
 31. Sigurdsson EM, Wadghiri YZ, Mosconi L, et coll. A non-toxic ligand for voxel-based MRI analysis of plaques in AD transgenic mice. *Neurobiol Aging* 2007; [Epub ahead of print].
 32. Nakada, T, Matsozawa H, Igarashi H, et coll. Direct visualization of senile plaques of patients in vivo by magnetic resonance microscopy on a 7T clinical system. Communication présentée à la réunion annuelle de l'American Academy of Neurology, qui s'est déroulée du 28 avril au 5 mai 2007, à Boston (MA), É.-U. *Neurology* 2007; 68 (Supplement 1):A98.
 33. Verhoeff NPLG. Ligands for neuroreceptor imaging by positron or single-photon emission tomography. In: Ell PJ, Gambhir SS (eds). *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*. 3rd Edition. Churchill Livingstone, New York, 2004. pp. 1275-94.
 34. Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, et coll. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10(1):24-35.
 35. Small GW, Kepe V, Ercoli LM, et coll. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2006; 355(25):2652-63.
 36. Small GW, Agdeppa ED, Kepe V, Satyamurthy N, Huang SC, Barrio JR. In vivo brain imaging of tangle burden in humans. *J Mol Neurosci* 2002; 19(3):323-327.
 37. Small GW, Kepe V, Huang SC, Wu HM, Siddarth P, Ercoli L, Miller K, Lavretsky H, Wrught BC, Shoghi-Jadid K, Satyamurthy N, Phelps ME, Barrio JR. In vivo brain imaging of tau aggregation in frontal temporal dementia using [¹⁸F]FDNDP positron emission tomography. (Résumé) 9^e Conférence internationale sur la maladie d'Alzheimer et les affections connexes tenue en 2004. *Neurobiology of Aging* 2004; 25 (Supplément S2): S288-S289.
 38. Boxer AL, Rabinovici GD, Kepe V, Goldman J, Furst AJ, Huang SC, Baker SL, O'neil JP, Chui H, Geschwind MD, Small GW, Barrio JR, Jagust W, Miller BL. Amyloid imaging in distinguishing atypical prion disease from Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69(3):283-290.
 39. Kepe V, Ghetti B, Bresjanac M, Huang SC, Smid L, Farlow M, Satyamurthy N, Epperson F, Phelps M, Small G, Barrio J. [¹⁸F]FDNDP PET imaging of prion pathology in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *J Nucl med* 2007; 48 (Supplement 2): 172P.
 40. Agdeppa ED, Kepe V, Petri A, Satyamurthy N, Liu J, Huang SC, Small GW, Cole GM, Barrio JR. In vitro detection of (S)-naproxen and ibuprofen binding to plaques in the Alzheimer's brain using the positron emission tomography molecular imaging probe 2-(1-[6-[[2-[18 F]fluoroethyl](methyl) amino]-2-naphthyl]ethylidene) malononitrile. *Neuroscience* 2003; 117(3):723-30.
 41. Shoghi-Jadid K, Barrio JR, Kepe V, et coll. Imaging beta-amyloid fibrils in Alzheimer's disease: A critical analysis through simulation of amyloid fibril polymerization. *Nucl Med Biol* 2005; 32(4):337-51.
 42. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et coll. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55(3):306-19.
 43. DeKosky ST, Mathis CA, Price JC, et coll. Correlation of in vivo PIB retention and postmortem A levels: A case study. Présenté à la 59^e réunion annuelle de l'American Academy of Neurology, à Boston, MA, le 4 mai 2007.
 44. Engler H, Forsberg A, Almkvist O, et coll. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129(Pt 11):2856-66.
 45. Edison P, Archer HA, Hinz R, et coll. Amyloid, hypometabolism, and cognition in Alzheimer disease: An [¹¹C]PIB and [¹⁸F]FDG PET study. *Neurology* 2007; 68(7):501-8.
 46. Mark RJ, Pang Z, Geddes JW, et coll. Amyloid beta-peptide impairs glucose transport in hippocampal and cortical neurons: involvement of membrane lipid peroxidation. *J Neurosci* 1997; 17(3):1046-54.
 47. Copani A, Koh JY, Cotman CW. Beta-amyloid increases neuronal susceptibility to injury by glucose deprivation. *Neuroreport* 1991; 2(12):763-5.
 48. DeCarli CS, Atack JR, Ball MJ et coll. Post-mortem regional neurofibrillary tangle densities but not senile plaque densities are related to regional metabolic rates for glucose during life in AD patients. *Neurodegeneration* 1992; 1:113-21.
 49. Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA, et coll. Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med* 2005; 46(12):1959-72.
 50. Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, et coll. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005; 25(11):1528-47.
 51. Zhou Y, Ye W, Brasic J, Alexander M, Resnick SM, Wong DF. Evaluation of data acquisition time on the quantification of [¹¹C]PIB PET. Présenté à la 59^e réunion annuelle de l'American Academy of Neurology, à Boston, MA, le 4 mai 2007.
 52. Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, et coll. Voxel-based analysis of PET amyloid ligand [¹¹C]PIB uptake in Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67(9):1575-80.
 53. Ziolk SK, Weisfeld LA, Klunk WE, et coll. Evaluation of voxel-based methods for the statistical analysis of PIB PET amyloid imaging studies in Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2006; 33(1):94-102.f
 54. Tolboom N, Yaqub M, Van der Flier M, et coll. Imaging beta-amyloid deposition in vivo: quantitative comparison between [¹⁸F]FDNDP and [¹¹C]PIB. Présenté à la 59^e réunion annuelle de l'American Academy of Neurology, à Boston, MA, le 4 mai 2007.
 55. Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, et coll. 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl] ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole: A novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* 2007; 48(4):553-61.
 56. Newberg A, Wintering N, Clark C, et coll. Use of 123I IMPY SPECT to differentiate Alzheimer's disease from controls. *J Nucl Med* 2006; 47(Supplement 1):78P.
 57. Marek K, Jennings D, Koren A, et al. [¹¹C]IMPY imaging to assess -amyloid burden in Alzheimer's disease. Présenté à la 59^e réunion annuelle de l'American Academy of Neurology, à Boston, MA, le 4 mai 2007.
 58. Song P, Serge B, Sarradin P, et coll. IMPY, a beta-amyloid imaging probe for prion detection. *J Nucl med* 2006; 47(Supplement 1):134P.
 59. Mathis C, Lopresti B, Mason N, et coll. Comparison of the amyloid imaging agents [¹⁸F]3'-F-PIB and [¹¹C]PIB in Alzheimer's disease and control subjects. *J Nucl Med* 2007; 48 (Supplement 2):56P.
 60. Rowe CC, Ng S, Mulligan R, et coll. First results from human studies of a novel F-18 PET ligand for brain -amyloid imaging. *J Nucl Med* 2007a;48 (Supplement 2):57P.
 61. Aisen PS. The development of anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease: From secretase modulators to polymerisation inhibitors. *CNS Drugs* 2005; 19(12):989-996.
 62. Klafki HW, Staufenberg M, Kornhuber J, et coll. Therapeutic approaches to Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129(Pt 11):2840-55.
 63. Masters CL, Beyreuther K. Alzheimer's centennial legacy: Prospects for rational therapeutic intervention targeting the Abeta amyloid pathway. *Brain* 2006; 129(Pt 11):2823-39.
 64. Vardy ER, Hussain I, Hooper NM. Emerging therapeutics for Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2006; 6(5):695-704.
 65. Verhoeff NPLG. Acetylcholinergic neurotransmission

- and th beta-amyloid cascade: Implications for Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2005; 5(2):277-84.
66. Ghosh AK, Bilcer G, Hong L, et coll. Memapsin 2 (Beta-Secretase) Inhibitor Drug, between Fantasy and Reality. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4(4):418-22.
 67. Siemers ER, Quinn JF, Kaye J, et coll. Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 28;66(4):602-4.
 68. Checler F, Alves da Costa C, Ayrál E, et coll. JLK inhibitors: Isocoumarin compounds as putative probes to selectively target the gamma-secretase pathway. *Curr Alzheimer Res* 2005; 2(3):327-34.
 69. Fraering PC, Ye W, LaVoie MJ, et coll. Gamma-Secretase substrate selectivity can be modulated directly via interaction with a nucleotide-binding site. *J Biol Chem* 2005; 280(51):41987-96.
 70. Evin G, Sernee MF, Masters CL. Inhibition of gamma-secretase as a therapeutic intervention for Alzheimer's disease: Prospects, limitations and strategies. *CNS Drugs* 2006; 20(5):351-72.
 71. Eriksen JL, Sagi SA, Smith TE, et coll. NSAIDs and enantiomers of flurbiprofen target gamma-secretase and lower Abeta 42 in vivo. *J Clin Invest* 2003; 112(3):440-9.
 72. Lleo A, Berezovska O, Herl L, et coll. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs lower Abeta-42 and change presenilin 1 conformation. *Nat Med* 2004; 10(10):1065-6.
 73. Mohs RC, Rosen WG, Davis KL. The Alzheimer's disease assessment scale: an instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull* 1983; 19(3):448-550.
 74. Geerts H. NC-531 (*Neurochem*). *Curr Opin Investig Drugs* 2004; 5(1):95-100.
 75. McLaurin J, Kierstead ME, Hawkes CA, et coll. Cyclohexanexol inhibitors of Abeta aggregation prevent and reverse Alzheimer phenotype in a mouse model. *Nat Med* 2006; 12(7):801-8.
 76. Janus C, Pearson J, McLaurin J, et al. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408(6815):979-82.
 77. Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE, et coll. A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000; 408(6815):982-5.
 78. Hock C, Konietzko U, Streffer JR, et coll. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 2003; 38(4):547-54.
 79. Schenk D, Barbour R, Dunn W, et coll. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999; 400(6740):173-7.
 80. Nicoll JA, Wilkinson D, Holmes C, et coll. Neuropathology of human Alzheimer disease after immunization with amyloid-beta peptide: A case report. *Nat Med* 2003; 9(4):448-52.
 81. Pfeifer M, Boncristiano S, Bondolfi L, et coll. Cerebral hemorrhage after passive anti-Abeta immunotherapy. *Science* 2002; 298(5597):1379.
 82. Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, et coll. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology* 2003; 61(1):46-54.
 83. Fox NC, Black RS, Gilman S, et coll. AN1792(QS-21)-201 Study. Effects of Abeta immunization (AN1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 64(9):1563-72.
 84. DeMattos RB, Bales KR, Cummins DJ, et coll. Brain to plasma amyloid-beta efflux: A measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science* 2002; 295(5563):2264-7.
 85. Dodart JC, Bales KR, Gannon KS, et coll. Immunization reverses memory deficits without reducing brain Abeta burden in Alzheimer's disease model. *Nat Neurosci* 2002; 5(5):452-7.
 86. Wilcock DM, Rojiani A, Rosenthal A, et coll. Passive amyloid immunotherapy clears amyloid and transiently activates microglia in a transgenic mouse model of amyloid deposition. *J Neurosci* 2004; 24(27):6144-51.
 87. Morris JC, Storandt M, McKeel DW Jr, et coll. Cerebral amyloid deposition and diffuse plaques in "normal" aging: Evidence for presymptomatic and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46(3):707-19.
 88. Hulette CM, Welsh-Bohmer KA, Murray MG, et coll. Neuropathological and neuropsychological changes in "normal" aging: Evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. *J Neuropathol Exp Neurol* 1998; 57(12):1168-74.
 89. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256(3):183-94.
 90. Nordberg A, Forsberg A, Engler H, et coll. Imaging of amyloid pathology in prodromal Alzheimer's disease. Présenté à la 59^e réunion annuelle de l'American Academy of Neurology, à Boston, MA, le 4 mai 2007
 91. Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et coll. [¹¹C]PIB in a nondemented population: Potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 67(3):446-52.
 92. Aizenstein H, Nebes RD, Saxton JA, et coll. Amyloid imaging with Pittsburgh Compound-B in non-demented elderly. Présenté à la 59^e réunion annuelle de l'American Academy of Neurology, à Boston, MA, le 4 mai 2007
 93. Devanand DP, Parsey R, Pelton GH, et coll. PET amyloid imaging with [¹¹C]6-H-BTA-1 (PIB) in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy controls. Présenté à la 59^e réunion annuelle de l'American Academy of Neurology, à Boston, MA, le 4 mai 2007
 94. Rentz DM, Eng E, Moran EK, Becker JA, DeKosky ST, Klunk WE, Mathis CA, Sperling RA, Fischman AJ, Johnson KA. Mild memory impairments in normal subjects with high cognitive reserve are associated with amyloid deposition. Human Amyloid Imaging Abstract Book.
 95. Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et coll. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007b; 68(20):1718-25.
 96. Arai H, Okamura N, Tashiro M, et coll. In vivo detection of amyloid deposits in normals, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease patients using [¹¹C]BF-227 and PET. Présenté à la 59^e réunion annuelle de l'American Academy of Neurology, à Boston, MA, le 4 mai 2007
 97. Resnick SM, Zhou Y, An Y, et coll. Longitudinal cognitive change is associated with amyloid deposition measured by 11-C-PIB. Présenté à la 59^e réunion annuelle de l'American Academy of Neurology, à Boston, MA, le 4 mai 2007.
 98. Sperling R, Laviolette P, White E, et coll. Parietal amyloid deposition associated with impaired memory-related functional activity. Présenté à la 59^e réunion annuelle de l'American Academy of Neurology, à Boston, MA, le 4 mai 2007.
 99. Villemagne V, Pike K, Maruff P, et coll. Amyloid burden in ageing subjects with and without cognitive decline. *J Nucl Med* 2007; 48(Supplement 2):57P.
 100. Klunk WE, Price JC, Mathis CA, et coll. Amyloid deposition begins in the striatum of presenilin-1 mutation carriers from two unrelated pedigrees. *J Neurosci* 2007; 27(23):6174-84.
 101. Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et coll. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* 2006; 59(3):512-9.
 102. Johnson KA, Gregas M, Becker JA, et coll. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2007; 62(3):229-34.
 103. Klunk WE, Mathis CA, Price JC, et coll. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129(Pt 11):2805-2807.
 104. Bauer M, Langer O, Dal-Bianco P, et coll. A positron emission tomography microdosing study with a potential anti-amyloid drug in healthy volunteers and patients with Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80(3):216-27.
 105. Cai L, Liow JS, Morse C, et coll. [18 F]FMS-IMPY and [18 F]FES-IMPY as potential radioligands for imaging brain beta-amyloid. *J Nucl Med* 2007; 48(Supplement 2):130P.
 106. Wang C, Easwaramoorthy B, Pichika R, et coll. 18 F-FBM: A new PET radiotracer for imaging beta-amyloid plaques and neurofibrillary tangles. *J Nucl Med* 2006; 47(Supplement 1):217P.
 107. Serdons K, Terwinghe C, Vermaelen P, K et coll. 6-Methoxy-2-(4'-[18 F]fluorophenyl)-1,3-benzothiazole and 6-methyl-2-(4'-[18 F]fluorophenyl)-1,3-benzothiazole as potential amyloidimaging agents. *J Nucl Med* 2006; 47(Supplement 1):31P.
 108. Chandra R, Stephenson K, Kung MP, Hou C, et coll. 2-Arylbenzothiazole derivatives for beta-amyloid plaque imaging. *J Nucl Med* 2006; 47(Supplement 1):217P.
 109. Zhang W, Kung MP, Oya S, et coll. F-18 labeled PEG stilbene derivatives as PET imaging agents for Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2006; 47(Supplement 1):218P.
 110. Chandra R, Oya S, Kung MP, et coll. 18 F-Pegylated alkynes as potential PET imaging agents for Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2007; 48(Supplement 2):301P.
 111. Shoup T, Elmaleh D, Jin Y, et al. [N-2[18 F] Fluoropropyl]2-4' (methylamino)phenyl)-6-hydroxybenzothiazole for potential A amyloid imaging. *J Nucl Med* 2007; 48(Supplement 2):299P.
 112. Lee YS, Jeong J, Chang Y, et coll. Syntheses and evaluation of 2-(4'-[18 F] fluoromethylphenyl) benzothiazole and benzoxazole derivatives as PET agents for -amyloid (A) plaque imaging. *J Nucl Med* 2007; 48(Supplement 2):301P.
 113. Patel P, Collins D, Nistor M, et coll. 18 F-Fluoropropyl curcumin: A potential PET tracer for imaging inflammation and A-plaques. *J Nucl Med* 2007; 48(Supplement 2):22P.
 114. Shih-Ying L, Cheng-Xiang Y, Kang-Wei C, et coll. Syntheses of 123I-IOBOX for binding beta-amyloid plaques in the Tg2576 transgenic mice. *J Nucl Med* 2006; 47(Supplement 1):547P.
 115. Kulkarni P, Roney C, Arora V, et coll. Imaging AD plaques in transgenic and animal model of AD with radioiodinated clioquinol. *J Nucl Med* 2006; 47(Supplement 1):218P.
 116. Ono M, Maya Y, Haratake M, Nakayama M. Synthesis and characterization of styrylchomone derivatives as amyloid imaging agents. *J Nucl Med* 2006; 47(Supplement 1):498P.
 117. Ono M, Haratake M, Nakayama M. Novel chalcones as probes for in vivo detecting of -amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2007; 48(Supplement 2):300P.
 118. Qu W, Kung MP, Hou C, et coll. Novel iodinated styrylpyridines for SPECT imaging of -amyloid plaques. *J Nucl Med* 2007a; 48(Supplement 2):303P.
 119. Qu W, Kung MP, Hou C, et coll. Bisphenyltriazoles as potential imaging agents for Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2007b; 48(Supplement 2):129P.
 120. Qy W, Kung MP, Hou C, Kung H. Radioiodinated alkynes as potential SPECT imaging agents for Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2007c; 48(Supplement 2):302P.
 121. Verhoeff NPLG, Wilson AA, Takeshita S, Trop L, Hussey D, Singh K, Kung HF, Kung MP, Houle S. In vivo imaging of Alzheimer disease -amyloid with [¹¹C]SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 584-595.

Imagerie et maladie d'Alzheimer : Un aperçu clinique

Dans la maladie d'Alzheimer (MA), la neuro-imagerie ne sert plus uniquement à exclure la présence d'autres processus pathologiques. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurale du cerveau aide à évaluer l'atrophie de l'hippocampe sur des coupes frontales; les cliniciens peuvent confirmer le diagnostic de MA à l'aide d'une simple échelle d'évaluation visuelle. La neuro-imagerie aide aussi à apprécier la contribution de la maladie cérébrovasculaire (MCV) au syndrome clinique de démence. Depuis quelques années, il est devenu évident que la situation la plus courante dans la population générale est la présence concomitante de la MA et de la MCV. Un examen de neuro-imagerie (par la tomodensitométrie [TDM] ou, de préférence, par l'IRM) détecte la MCV asymptomatique, une observation qui influe sur le traitement des facteurs de risque modifiables. La dernière Conférence canadienne de consensus sur la démence a reconnu cette indication.

Christian Bocti, M.D., FRCPC

La neuro-imagerie était jusqu'à maintenant recommandée pour exclure les causes potentiellement réversibles de la démence, même si la prévalence des étiologies traitables de la démence est très faible chez les patients orientés vers les cliniques spécialisées¹. Cette opinion traditionnelle a prévalu en grande partie jusqu'à la publication de l'avant-dernier énoncé de consensus canadien en 1999², qui comprenait des lignes directrices précises limitant les indications de la neuro-imagerie dans l'évaluation de la démence. Toutefois, de grands progrès ont été réalisés depuis la diffusion de ces lignes directrices. Par exemple, dans sa dernière version du

Practice Parameter, l'*American Academy of Neurology* recommande d'effectuer au moins un examen de neuro-imagerie dans tous les cas de démence, sans égard à la forme de la maladie³. Nous vous proposons une revue du rôle de l'imagerie structurale et fonctionnelle dans le diagnostic de la MA. Les progrès futurs de l'imagerie ouvrent des perspectives très intéressantes et nous les résumons brièvement.

Information générale

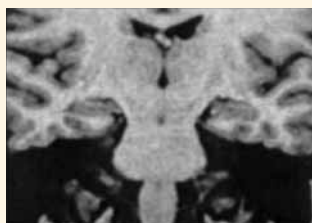
On croit que le processus pathologique qui aboutit à la MA s'amorce des décennies avant la manifestation clinique de la maladie⁴. À un certain stade, des anomalies de la connectivité fonctionnelle et des changements moléculaires surviennent dans les cellules et causent une perte de neurones et une atrophie cérébrale. Cette atrophie évolue selon un modèle anatomique particulier et systématique pour des raisons qui

sont encore un sujet de débats. Selon une hypothèse, le processus pathologique de la MA se poursuit dans les aires cérébrales suivant un ordre décroissant de « potentiel de neuroplasticité »⁵. L'hippocampe et ses connexions dans le cortex entorhinal (partie du lobe temporal médian immédiatement adjacent à l'hippocampe) conservent la plasticité la plus active pendant toute la vie. En effet, la mémorisation de nouveaux souvenirs survient durant l'âge adulte grâce à des changements structuraux dans le complexe hippocampe cortex entorhinal : ces changements structuraux sont appelés « neuroplasticité »⁶. Une neuroplasticité déficiente aurait d'abord un impact sur le lobe temporal médian, puis sur ses connexions dans les systèmes limbique et paralimbique, puis dans le cortex associatif multimodal. Cette sélectivité topographique nous permet de détecter précocement l'atrophie dans les aires temporelles médianes⁷.

Christian Bocti, M.D., FRCPC
Service de neurologie,
Hôpital Maisonneuve Rosemont
Professeur agrégé de clinique
Université de Montréal, Montréal
(Québec)

Figure 1

Échelle d'appréciation de l'atrophie du lobe temporal médian (MTA, pour *Medial Temporal lobe Atrophy*)¹²



MTA = 0



MTA = 1



MTA = 2 (droit) et 4 (gauche)



MTA = 3



MTA = 4

Échelle de 0 à 4. Plus le score est élevé, plus l'atrophie est grave. Si un seul score est indiqué, l'atteinte du lobe gauche reflète celle du lobe droit.

Neuro-imagerie structurale : Atrophie cérébrale

Plusieurs études faisant appel à la TDM et à l'IRM ont démontré que l'hippocampe était significativement moins volumineux chez les sujets atteints de MA, comparativement aux sujets témoins sans MA, avec un taux d'exactitude de la classification d'environ 85 %¹. Il existe un large éventail d'instruments de spécialisation technologique variée qui vont de la simple échelle visuelle⁸ à la méthode d'analyse la plus pointue, soit l'analyse tridimensionnelle de la déformation de l'hippocampe; cette dernière requiert l'accès à du matériel informatique et à des logiciels ultra-perfectionnés ainsi que des connaissances en statistique⁹. Les échelles visuelles (Figure 1) peuvent être utilisées rapidement par les cliniciens (il suffit d'une ou de deux minutes); elles nécessitent peu de formation et ont été validées par rapport à des mesures volumétriques¹⁰⁻¹².

Pour des motifs de facilité d'utilisation et d'accès, cette simple méthode d'analyse des résultats de l'imagerie convient probablement le mieux à la pratique clinique pour l'instant. Des progrès récents permettent de croire que les appareils automatisés pourront éventuellement être utilisés en clinique, mais même ces techniques « simples » sont fondées sur des modèles tridimensionnels standard difficilement accessibles à tous^{13,14}.

On doit se rappeler que l'atrophie de l'hippocampe risque de ne pas être suffisante à elle seule pour diagnostiquer la MA dans les cohortes incluant différents groupes diagnostiques; par exemple, il a fallu combiner le score au mini examen de l'état mental (MMSE) et le score à l'échelle visuelle pour apprécier l'atrophie du

lobe temporal médian pour distinguer la présence et l'absence de la MA chez les sujets d'une étude¹¹; dans une autre étude, on a évalué d'autres structures du lobe temporal¹⁵. Plusieurs autres rapports décrivent la présence d'une atrophie du lobe temporal médian dans d'autres formes de démence que la MA, par exemple dans la démence fronto-temporale¹⁶⁻¹⁸. Néanmoins, un groupe d'experts a récemment recommandé de réviser les critères de recherche dans le domaine de la MA, en incluant l'évaluation de l'atrophie du lobe temporal médian, sans oublier les variables cognitives et les autres biomarqueurs¹⁹.

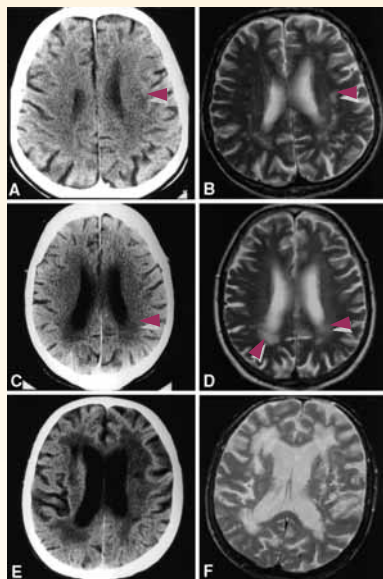
En conclusion, même si l'évaluation de l'atrophie du lobe temporal médian contribue bel et bien à la spécificité diagnostique lorsqu'elle est faite par des experts, cette méthode ne fait pas encore partie des pratiques cliniques et radiologiques courantes. Selon une analyse rigoureuse récente fondée sur des preuves scientifiques, les données sur l'IRM dans le contexte de la médecine de premier recours sont insuffisantes pour recommander l'emploi généralisé de ce type d'évaluation²⁰.

Neuro-imagerie structurale : Maladie cérébrovasculaire

Au cours des dernières années, on a redéfini la maladie cérébrovasculaire (MCV) comme un des principaux facteurs du déclin cognitif et de la démence, notamment la MA. Les lésions ischémiques comme les infarctus lacunaires participent de façon importante au syndrome clinique de démence^{21,22}; cet effet serait additif ou synergique. Dans une série de cas d'autopsies de sujets dans la collectivité, le substrat pathologique le plus courant de la démence réunissait la

Figure 2

Appréciation de la leuco-araïose à l'aide d'échelles³⁵



Les images A à F illustrent les scores 1, 2 et 3 provenant des images de la TDM et de l'IRM. Chaque paire d'images (TMD-IRM) réfère au même patient. Les lésions sont choisies à partir de coupes appariées. Il faut noter que l'angulation de la coupe n'est pas la même dans la TDM et l'IRM (on voit ici des images IRM en séquence pondérée en T2). Un score de 1 témoigne d'une lésion unique évidente à la TDM (A) (indiquée par la flèche); sur l'image IRM (B), les lésions additionnelles sont cotées 2; les images C et D illustrent un score de 2 (remarquez les flèches); en E et F, l'atrophie est décrite par un score de 3.

MCV et la MA; la démence mixte serait plus fréquente dans la population générale que la MA « pure »^{23,24}. De même, des études d'imagerie menées dans la population ont démontré de façon concluante que la prévalence des infarctus cérébraux asymptomatiques est très élevée dans la population générale et que ces infarctus contribuent au déclin cognitif^{25,26}. Compte tenu de ces résultats de recherche, il est très étonnant de constater que, jusqu'à récemment, les recommandations officielles ne

recommandaient pas la neuro-imagerie pour détecter la MCV au cours de l'exploration de la démence. Même si l'on ne s'entend pas encore sur les résultats de neuro-imagerie qui définissent une MCV « significative » dans la démence, on reconnaît en général que la mise en évidence d'une MCV asymptomatique motive la correction énergique des facteurs de risque vasculaires modifiables²⁷. Ces considérations sont à l'origine d'une déclaration faite au cours de la 3^e Conférence canadienne de consensus sur le diagnostic et le traitement de la démence²⁸ : des résultats satisfaisants justifient de recourir à la neuro-imagerie structurale pour écarter un diagnostic de MCV concomitante pouvant modifier le plan de traitement du patient. »

Depuis que la neuro-imagerie fait partie des pratiques cliniques²⁹, des controverses importantes subsistent au sujet des changements de la substance blanche (ou leucoaraïose), qui semblent omniprésents chez le sujet âgé³⁰. Les recherches des dernières années ont enfin permis de mieux comprendre ce phénomène; selon un consensus en voie de s'établir, les lésions confluentes (au contraire des lésions ponctuelles) continuent d'évoluer³¹ et elles sont associées à certains déficits cognitifs ainsi qu'à une invalidité motrice et fonctionnelle³²⁻³⁴. Par conséquent, une leucoaraïose modérément grave est loin d'être un signe négligeable; il est facile de l'évaluer à l'aide d'échelles simples (Figure 2³⁵)^{36,37}.

Techniques ultra-perfectionnées d'imagerie structurale

Nos propos ont porté sur les techniques de neuro-imagerie classiques couramment utilisées en clinique. Les

progrès récents de l'IRM ont révélé qu'on peut détecter une atteinte structurale dans des régions à l'extérieur des zones visiblement anormales sur les images standard : il existe plusieurs techniques perfectionnées, mais nous ne les examinerons pas en détail dans cet article. Une des techniques ayant procuré les résultats les plus prometteurs est l'imagerie du tenseur de diffusion, ou imagerie DTI pour *diffusion tensor imaging*; cette technique permet d'évaluer l'intégrité des fibres de substance blanche en analysant le mouvement des molécules d'eau libres le long des fibres³⁸. Plus les fibres sont en mauvais état, plus les mouvements des molécules deviennent aléatoires, ce qui s'observe à l'imagerie DTI; ces anomalies peuvent être corrélées avec les fonctions cognitives³⁹. Des études ont également montré que la MA s'accompagne d'une détérioration des fibres de substance blanche⁴⁰. Recueillir de telles données reste une prouesse technique et l'imagerie DTI ne sera pas largement disponible avant longtemps.

Neuro-imagerie fonctionnelle

Depuis de nombreuses années, on utilise la médecine nucléaire pour étudier la démence; la tomographie par émission monophotonique (SPECT, pour *single-photon emission computed tomography*) et la tomographie par émission de positons (TEP) ont été mises à l'épreuve comme outil diagnostique de la MA et d'autres démences. Des rapports indiquent que la sensibilité et la spécificité de l'imagerie TEP sont plus grandes que celles de l'évaluation clinique pour le diagnostic précoce de la démence. En outre, l'utilité de l'imagerie TEP pour distinguer la démence fronto-temporale de la MA vient d'être confirmée par une

étude rigoureuse visant à déterminer si cette technique offre un avantage additionnel par rapport à l'examen clinique seul, soit l'évaluation à l'aide d'une échelle visuelle simple effectuée par un clinicien expérimenté⁴¹. L'imagerie SPECT est plus facilement accessible, mais cette technique est en général moins sensible et moins spécifique que l'imagerie TEP^{42,43}. L'imagerie SPECT a néanmoins son utilité dans le diagnostic de la MA⁴⁴ et dans le diagnostic différentiel des démences, parce qu'elle décèle l'hypoperfusion temporale, frontale et antérieure, qui s'observe dans les démences fronto-temporales ainsi que l'hypoperfusion occipitale dans la démence à corps de Lewy^{45,46}.

Techniques ultra-perfectionnées de neuro-imagerie fonctionnelle

Le développement de traceurs spécifiques pour l'imagerie TEP aidera bientôt à observer directement les signes cardinaux neuropathologiques de la MA⁴⁷. Cette nouvelle technique pourrait un jour faciliter le diagnostic précoce de la MA, mais on doit déplorer que les corrélations entre la présence de plaques amyloïdes détectées à l'examen neuropathologique et la fonction cognitive sont loin d'être

contraignantes⁴⁸. De plus, une proportion substantielle de sujets âgés sans trouble cognitif sont porteurs d'un grand nombre de plaques amyloïdes à l'examen pathologique. Il reste à démontrer la spécificité de la technique d'imagerie des plaques amyloïdes, compte tenu de ces corrélats pathologiques établis. Les progrès futurs de l'imagerie de la protéine tau pourraient contribuer de façon importante à ce domaine de recherche parce que la protéine tau et la dégénérescence neurofibrillaire ont été reliées de manière puissante à la fonction cognitive dans la MA⁴⁹.

Conclusion

En résumé, pendant quelques années encore, le diagnostic de la démence demeurera probablement clinique, à toutes fins utiles. Toutefois, certaines techniques d'imagerie courantes pourraient avoir des avantages et être utiles pour le diagnostic. Soulignons, en particulier, l'évaluation systématique de l'atrophie temporale médiane par l'IRM qui pourrait accroître la certitude du diagnostic de MA posé dans des cliniques spécialisées. De même, la mise en évidence de lacunes et l'application d'une méthode simple pour évaluer la

leucoaraïose sur les images de la TDM cérébrale pourraient apporter de l'information pronostique et influencer sur la prise en charge des patients.

Le grand défi que devront relever les cliniciens est la demande accrue de diagnostiquer la MA à un stade très précoce, avec une justesse et une confiance supérieures. Cette demande s'accroîtra encore plus lorsqu'on aura accès à des traitements efficaces capables de modifier le cours de la maladie. Il faudra peut-être utiliser la neuro-imagerie dès le stade initial de la maladie, moment où cette technologie a le plus de chances d'être utile. De nouveaux critères de recherche ont été proposés à cette fin et incluent, à juste titre, l'utilisation de l'atrophie du lobe temporal médian comme biomarqueur dans la neuro-imagerie¹⁷. L'application de ces critères encouragera certainement l'évaluation systématique de cette atrophie par les radiologues et les cliniciens dans les années à venir. Aux États-Unis et au Canada, on crée actuellement une immense base de données à accès libre et cet outil sera certainement très utile pour mieux apprécier la valeur diagnostique de la neuro-imagerie dans la MA⁵⁰.

Références :

- Scheltens P, Fox N, Barkhof F, De Carli C. Structural magnetic resonance imaging in the practical assessment of dementia: beyond exclusion. *Lancet Neurol* 2002; 1:13-21.
- Patterson C, Gauthier S, Bergman H, et coll. Reconnaître, évaluer et traiter les démences : conclusions de la Conférence canadienne de consensus sur la démence. *Can J Neurol Sci* 2001; 28 : Suppl. 1 - S3-S16.
- Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et coll. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56:1143-53.
- Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging* 1997; 18:351-57.
- Mesulam MM. Neuroplasticity failure in Alzheimer's disease: bridging the gap between plaques and tangles. *Neuron* 1999; 24:521-529.
- Squire LR, Stark CE, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27:279-306.
- Jack CR, Jr., Dickson DW, Parisi JE, et coll. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology* 2002; 58:750-57.
- Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et coll. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55:967-72.
- Scher AI, Xu Y, Korf ES, et coll. Hippocampal shape analysis in Alzheimer's disease: a population-based study. *Neuroimage* 2007; 36:8-18.
- Frisoni GB, Scheltens P, Galluzzi S, et coll. Neuroimaging tools to rate regional atrophy, subcortical cerebrovascular disease, and regional cerebral blood flow and metabolism: consensus paper of the EADC. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74:1371-81.

11. Wahlund LO, Julin P, Johansson SE, Scheltens P. Visual rating and volumetry of the medial temporal lobe on magnetic resonance imaging in dementia: a comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69:630-5.
12. Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, Scheltens P. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology* 2004; 63:94-100.
13. Ridha BH, Barnes J, van de Pol LA, et coll. Application of automated medial temporal lobe atrophy scale to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2007; 64:849-54.
14. Gao FQ, Black SE, Leibovitch FS, Callen DJ, Rockel CP, Szalai JP. Linear width of the medial temporal lobe can discriminate Alzheimer's disease from normal aging: the Sunnybrook dementia study. *Neurobiol Aging* 2004; 25:441-48.
15. O'Brien JT, Desmond P, Ames D, Schweitzer I, Chiu E, Tress B. Temporal lobe magnetic resonance imaging can differentiate Alzheimer's disease from normal ageing, depression, vascular dementia and other causes of cognitive impairment. *Psychol Med* 1997; 27:1267-75.
16. Galton CJ, Gomez-Anson B, Antoun N, et coll. Temporal lobe rating scale: application to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70:165-73.
17. van de Pol LA, Hensel A, van der Flier WM, et coll. Hippocampal atrophy on MRI in frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:439-42.
18. Bocti C, Rockel C, Roy P, Gao F, Black SE. Topographical patterns of lobar atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21:364-72.
19. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et coll. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* 2007; 6:734-46.
20. Wahlund LO, Almkvist O, Blennow K, et coll. Evidence-based evaluation of magnetic resonance imaging as a diagnostic tool in dementia workup. *Top Magn Reson Imaging* 2005; 16:427-37.
21. Snowden DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997; 277:813-7.
22. Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnettson L, Smith AD. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. *Lancet* 1999; 354:919-20.
23. Lim A, Tsuang D, Kukull W, et coll. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:564-9.
24. MRC-CFAS. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet* 2001; 357:169-75.
25. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348:1215-22.
26. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2002; 33:21-5.
27. Bocti C, Black S, Frank C. Management of dementia with a cerebrovascular component. *Alzheimer's & Dementia* 2007; 3:398-403.
28. Chow T. Structural Neuroimaging in the Diagnosis of Dementia. Background article for the Third Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia. *Alzheimer's & Dementia* 2007; sous presse.
29. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol* 1987; 44:21-3.
30. Fernando MS, Ince PG. Vascular pathologies and cognition in a population-based cohort of elderly people. *J Neurol Sci* 2004; 226:13-7.
31. Schmidt R, Scheltens P, Erkinjuntti T, et coll. White matter lesion progression: a surrogate endpoint for trials in cerebral small-vessel disease. *Neurology* 2004; 63:139-44.
32. Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, et coll. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain* 2005; 128:2034-41.
33. Pantoni L, Poggesi A, Basile AM, et coll. Leukoaraiosis predicts hidden global functioning impairment in nondisabled older people: the LADIS (Leukoaraiosis and Disability in the Elderly) Study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:1095-1101.
34. Bocti C, Swartz RH, Gao FQ, Sahlas DJ, Behl P, Black SE. A new visual rating scale to assess strategic white matter hyperintensities within cholinergic pathways in dementia. *Stroke* 2005; 36:2126-31.
35. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F, et coll. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* 2001; 32:1318-22.
36. Inzitari D, Simoni M, Pracucci G, et coll. Risk of rapid global functional decline in elderly patients with severe cerebral age-related white matter changes: the LADIS study. *Arch Intern Med* 2007; 167:81-8.
37. Gouw AA, Van der Flier WM, van Straaten EC, et coll. Simple versus complex assessment of white matter hyperintensities in relation to physical performance and cognition: the LADIS study. *J Neurol* 2006; 253:1189-96.
38. Catani M. Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders. *Curr Opin Neurol* 2006; 19:599-606.
39. O'Sullivan M, Morris RG, Huckstep B, Jones DK, Williams SC, Markus HS. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75:441-7.
40. Stahl R, Dietrich O, Teipel SJ, Hampel H, Reiser MF, Schoenberg SO. White matter damage in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: assessment with diffusion-tensor MR imaging and parallel imaging techniques. *Radiology* 2007; 243:483-92.
41. Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, et coll. FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130:2616-35.
42. Silverman DH, Alavi A. PET imaging in the assessment of normal and impaired cognitive function. *Radiol Clin North Am* 2005; 43:67-77, x.
43. Nishishi T, Yatsuya H, Hayasaka K, et coll. Direct comparison study between FDG-PET and IMP-SPECT for diagnosing Alzheimer's disease using 3D-SSP analysis in the same patients. *Radiat Med* 2007; 25:255-62.
44. Waragai M, Yamada T, Matsuda H. Evaluation of brain perfusion SPECT using an easy Z-score imaging system (eZIS) as an adjunct to early-diagnosis of neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci* 2007; 260:57-64.
45. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E, Miller BL. Accuracy of the clinical evaluation for frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2007; 64:830-5.
46. Ishii K, Soma T, Kono AK, Sofue K, Miyamoto N, Yoshikawa T, Mori E, Murase K. Comparison of regional brain volume and glucose metabolism between patients with mild dementia with lewy bodies and those with mild Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 2007 May;48(5):704-11. 47.
47. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et coll. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55:306-19.
48. Giannakopoulos P, Herrmann FR, Bussiere T, et coll. Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease. *Neurology* 2003; 60:1495-1500.
49. Small GW, Kepe V, Ercoli LM, et coll. PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2006; 355:2652-63.
50. Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, et coll. Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Alzheimers Dement* 2005; 1:55-66.

Imagerie moléculaire en TEP dans la maladie d'Alzheimer

La recherche a montré que la tomographie par émission de positons (TEP) aide les spécialistes à établir le diagnostic précoce et le diagnostic différentiel de la maladie d'Alzheimer (MA). Les Drs Rosa-Neto et Leuzy expliquent comment la TEP apporte de l'information essentielle sur divers aspects de la physiologie du cerveau altérées par la démence.

Pedro Rosa-Neto, M.D., Ph.D., et Antoine Leuzy

Techniques d'imagerie moléculaire

L'imagerie moléculaire du cerveau a pour but de mesurer quantitativement divers processus biologiques par la modélisation des interactions entre une sonde moléculaire et une molécule cible naturellement présente dans un organisme vivant. Les techniques d'imagerie moléculaire cérébrale comme la tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie par émission monophotonique (SPECT) aident les chercheurs cliniciens à enregistrer et à analyser ces interactions *in vivo*. La

TEP et la SPECT réalisées à l'aide de sondes moléculaires spécifiques sont suffisamment sensibles pour détecter des processus biologiques de l'ordre de la picomole (10^{-12}), mais leur résolution spatiale est limitée. À l'opposé, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) offre une remarquable résolution spatiale (de l'ordre du sous-millimètre), mais elle est moins sensible (micromole; 10^{-6}) que la TEP et la SPECT (Tableau 1). Ensemble, ces techniques apportent de l'information critique sur les altérations de l'anatomie de la physiologie cérébrale qu'on observe dans la démence et elles guident les explorations diagnostiques et les interventions thérapeutiques.

La nature de l'imagerie TEP

Dans la démence, l'étude en TEP vise à mesurer quantitativement des processus biologiques importants, mais altérés dans le cerveau des patients atteints de démence, par exemple le métabolisme du glucose, le débit sanguin cérébral, la disponibilité des neurorécepteurs et la détection de molécules reliées à la maladie (plaques amyloïdes, dégénérescences

neurofibrillaires [DNF], marqueurs de l'inflammation)¹. La TEP est une technologie complexe qui exige des compétences spécialisées dans plusieurs domaines comme la médecine nucléaire, la radiochimie, l'imagerie, la cinétique et les neurosciences. La réalisation de la TEP comprend les étapes suivantes :

1. la production d'un radioisotope;
2. la synthèse d'un radiopharmaceutique;
3. l'acquisition de données;
4. la reconstruction des images;
5. l'évaluation d'un résultat pertinent sur le plan biologique effectuée par l'analyse des cartographies de distribution de la radioactivité dans le cerveau enregistrées durant l'étude (Figure 1).

Le radioisotope est en général produit à l'aide d'un accélérateur de particules appelé cyclotron médical (Figure 1A) qui génère un faisceau de protons ou de deutérons à haute énergie dirigé contre une cible constituée des noyaux d'atomes stables. Ce processus aboutit à la transmutation du noyau cible en un radioisotope émetteur de positons ayant une courte

Pedro Rosa-Neto, M.D., Ph.D.
Professeur adjoint de
neurologie/neurochirurgie et de
psychiatrie,
Université McGill
Affilié au Centre de recherche
Douglas, Montreal (Quebec).

Antoine Leuzy
Associé de recherche au Centre
d'imagerie cérébrale de l'Institut
neurologique de Montréal,
Université McGill, Montréal
(Québec).

durée de vie (Figure 1B). La décomposition spontanée de ce radioisotope se fait selon la demi-vie spécifique du radioisotope ([¹⁵O], deux minutes; [¹¹C], 20,4 minutes et [¹⁸F], 109,8 minutes). Le produit de la décomposition du radioisotope est un anti-électron appelé positon. Après sa production au moyen du cyclotron, le radioisotope émetteur de positons est incorporé chimiquement dans un radiopharmaceutique (Figure 1C). Les positons libérés par le radioisotope incorporé dans le radiopharmaceutique entrent en collision avec les électrons qui les entourent. Cette collision entre le positon émis et tout électron voisin libère l'énergie de masse au repos des deux particules sous forme de deux photons de haute énergie (rayons gamma) de 511 KeV chacun. Les photons sont libérés à un angle de 180 degrés. La dématérialisation survient dans le champ de vision du tomographe, un anneau de détecteurs convertit les photons coïncidents en lumière, qui est par la suite amplifiée par des photomultiplicateurs. Enfin, les événements captés par le tomographe sont analysés à l'aide d'algorithmes qui reconstituent les données en créant une cartographie de la distribution de la radioactivité dans le cerveau en fonction du temps (Figure 1F).

La TEP enregistre les interactions entre les radiopharmaceutiques et les molécules étudiées. La TEP évalue mathématiquement les modèles des distributions spatio-temporelles des radioisotopes émetteurs de positons dans le cerveau ou dans toute autre partie du corps (Figure 1F). Hormis quelques exceptions, les radioisotopes émetteurs de positons administrés aux patients atteints de démence sont incorporés dans des sondes moléculaires appelées radiopharmaceutiques (Figure 1C); par conséquent, on peut présumer que la distribution de la radioactivité

enregistrée par la caméra tomographique concorde avec la distribution du produit radiopharmaceutique dans le cerveau ou dans un autre organe. L'emploi de modèles mathématiques permet d'extraire les données pertinentes sur le plan biologique des modèles de distribution spatio-temporelle des radioisotopes émetteurs de positons enregistrés durant la TEP. Toutefois, les résultats obtenus à l'aide de ces modèles mathématiques seront justes à condition que le radiopharmaceutique:

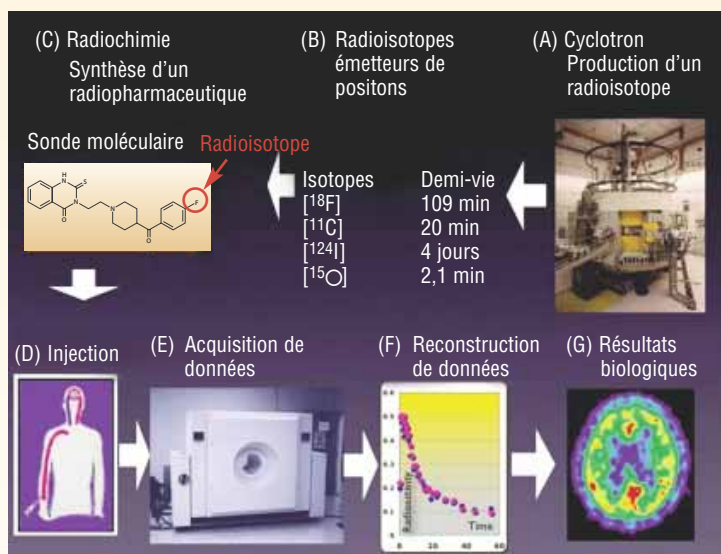
1. exerce une interaction sélective seulement avec la molécule étudiée dans le cerveau durant l'étude en TEP;
2. soit présent en « concentration de radiotracer » (en dose infime sans aucun effet pharmacologique).

En recherche clinique sur la démence, les paramètres biologiques pertinents comprennent la biodistribution des radiopharmaceutiques, l'identification des molécules reliées à la maladie et l'estimation des taux de transport moléculaire et du métabolisme énergétique.

Résultats d'imagerie TEP pertinents à la maladie d'Alzheimer (MA)

Les études post-mortem montrent que le processus physiopathologique de la MA débute longtemps avant l'apparition des symptômes cliniques^{2,3}. À cause de sa haute sensibilité et de sa nature non effractive, l'imagerie TEP permet par conséquent de détecter la présence de

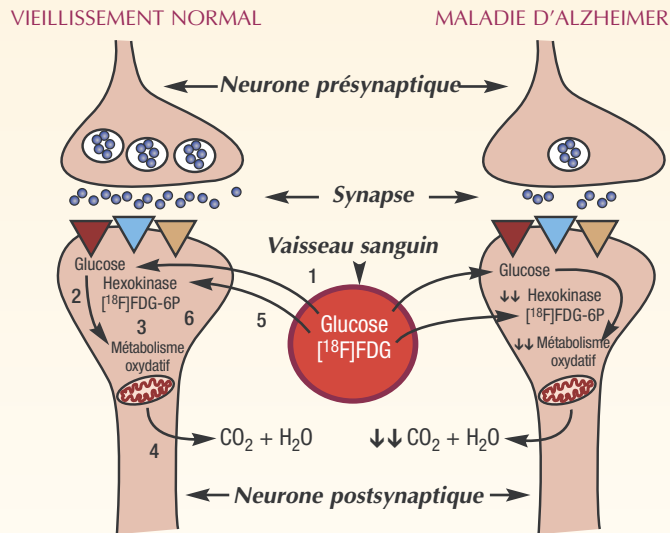
Figure 1
Aperçu des étapes nécessaires à la réalisation d'une TEP



La production de radioisotopes pour la TEP se fait à partir de radioisotopes émetteurs de positons dont la vie est de courte durée. Par conséquent, un cyclotron (A) et un appareil de radiochimie doivent être situés à proximité du tomographe pour que les radioisotopes émetteurs de positons puissent être apportés rapidement pour (B) le radiomarquage des radiopharmaceutiques (C). L'appareil de radiochimie est nécessaire à la synthèse et au contrôle de la qualité des radiopharmaceutiques servant à la TEP. Pour réaliser la TEP, il faut injecter dans une veine une très faible dose de la sonde moléculaire (D). Le tomographe TEP (E) enregistre la distribution dynamique de la radioactivité (F) pendant la durée de l'étude. Les images illustrant les concentrations du radiopharmaceutique dans le cerveau sont reconstruites à l'aide de méthodes ultra-perfectionnées. Le traitement plus poussé des images TEP procurera ensuite les résultats biologiques pertinents (G). Les paramètres biologiquement pertinents sont souvent exprimés à l'aide d'une gamme de couleurs, qui sont des représentations numériques d'un processus biologique pour chaque voxel dans le cerveau.

Figure 2

Représentation schématisée de l'absorption du [¹⁸F]FDG par le cerveau vieillissant normal et celui atteint de MA



Le glucose sanguin est acheminé par les vaisseaux sanguins dans les cellules du cerveau (1) où il est soumis à un métabolisme anaérobie (2) et oxydatif (3) qui produit de l'énergie, du CO₂ et de l'eau (H₂O) (4). La consommation d'énergie et de glucose est reliée à la fonction de la cellule; par conséquent, le métabolisme du glucose est reconnu comme un indicateur de la fonction cérébrale. Au cours d'une étude en TEP, le métabolisme du glucose est mesuré après l'injection intraveineuse d'une dose infime de [¹⁸F]FDG. Une fois dans le sang, le [¹⁸F]FDG est transporté par les vaisseaux sanguins vers les neurones (5). La TEP mesure la quantité de [¹⁸F]FDG-6P accumulée dans les neurones, car la phosphorylation du [¹⁸F]FDG par l'intermédiaire de l'hexokinase empêche l'évacuation subséquente du [¹⁸F]FDG-6P de ces neurones (6). Les concentrations de [¹⁸F]FDG dans le tissu cérébral et le plasma servent à calculer un paramètre pertinent sur le plan biologique, appelé taux de métabolisme cérébral du glucose. Ce taux de métabolisme cérébral du glucose permet d'estimer le taux d'utilisation du glucose par le cerveau. La faible activité synaptique attribuable au processus pathologique de la MA (7) réduit le métabolisme du glucose et, par conséquent, réduit aussi la fixation du [¹⁸F]FDG dans le cerveau des patients atteints de MA (à droite), comparativement aux sujets sains (à gauche).

molécules pathologiques. En effet, des études d'imagerie longitudinales ont démontré le potentiel de la TEP pour déceler la MA présymptomatique ou prodromique dans une population ayant un risque génétique élevé ainsi que chez des sujets manifestant un trouble mnésique léger⁴⁻⁸. En général, les études en TEP portant sur la MA visent à mesurer quantitativement les anomalies métaboliques, à détecter les protéines anormales pathognomoniques de la MA (tau et amyloïde) ainsi que le déclin de la neurotransmission^{9,10}. La TEP associée à diverses sondes moléculaires peut aider à diagnostiquer la maladie,

à en surveiller l'évolution et les effets du traitement. Le Tableau 2 énumère plusieurs radiopharmaceutiques TEP utilisés en recherche sur la MA.

Imagerie des anomalies du débit sanguin et du métabolisme dans le cerveau de patients atteints de MA.

Les études pionnières du métabolisme dans le cerveau réalisées par Kety et Lassen^{3,10} vers le milieu des années 1950 ont montré un déclin global de la perfusion et du métabolisme dans le cerveau de patients atteints de démence. Plus tard, l'imagerie tomographique a révélé que les effets délétères de la démence sur le débit sanguin et le métabolisme

cérébral ne s'observent pas partout dans le cerveau, mais qu'ils sont plutôt associés à un grave dysfonctionnement de certaines régions du cerveau^{11,12} (Figures 2 et 3).

On évalue le métabolisme du glucose dans des régions du cerveau à l'aide de la TEP et de la sonde moléculaire fluorodésoxyglucose en double phase marquée au fluor-18 ([¹⁸F]FDG), substance analogue au glucose normalement consommé par le cerveau^{13,14}. En résumé, l'accumulation de [¹⁸F]FDG dans une aire cérébrale donnée est proportionnelle au taux de métabolisme du glucose dans cette aire (Figure 2)^{13,15}. Dans des cas de MA caractéristique, le déclin du métabolisme du glucose (hypométabolisme) et du débit sanguin dans le cerveau s'observe d'abord dans le cortex pariéto-temporal postérieur et dans le cortex de la partie postérieure du corps calleux (Figure 3)^{11,12,16}. Au cours de l'évolution de la MA, les déclinés métaboliques s'étendent progressivement à d'autres régions cérébrales initialement épargnées au stade précoce de la maladie. On croit que l'hypométabolisme révélé par la TEP chez les patients atteints de MA témoigne de plusieurs processus pathologiques qui sous-tendent la pathologie de la MA, par exemple la perte d'activité synaptique, la gliose et le dépôt de plaques amyloïdes¹⁷⁻¹⁹. Des études récentes ont également montré une relation entre l'hypométabolisme dans le cortex pariéto-temporal postérieur et le cortex de la partie postérieure du corps calleux avec divers facteurs de vulnérabilité à la MA, comme la présence d'un polymorphisme génétique pour l'apoptosine E de type epsilon-4¹²⁻¹⁴. De plus, les résultats de plusieurs études indépendantes suggèrent fortement

Tableau 1

Résumé des modalités d'imagerie moléculaire servant à l'exploration de la MA

	TEP	SPECT	IRM
Sensibilité	Concentration picomolaire	Concentration picomolaire	Concentration micromolaire
Résolution anatomique caractéristique	5 mm ³	10 mm ³	Moins de 1 mm ³
Quantification	Absolute	Semi quantitative	Semi quantitative
Radioisotopes couramment employés	[¹⁸ F]FDG, [¹¹ C], [¹⁵ O]	[^{99m} Tc] [¹²³ I]	Aucun

que la TEP au [¹⁸F]FDG est suffisamment sensible pour détecter l'hypométabolisme cérébral plusieurs années avant l'apparition des symptômes de MA²⁰⁻²². On voit donc que la mesure quantitative du métabolisme cérébral chez des patients atteints de MA a un potentiel clinique parce que le diagnostic précoce de la MA permet des interventions en temps opportun à l'aide d'agents modificateurs de la maladie qui visent à retarder l'apparition et l'évolution de la MA.

Aujourd'hui, la TEP au [¹⁸F]FDG est indiquée par un spécialiste pour les patients affichant un déclin cognitif documenté depuis au moins six mois et ayant reçu récemment un diagnostic de démence satisfaisant aux critères diagnostiques de la MA. Bien que la justesse de la TEP au [¹⁸F]FDG dans le diagnostic de la MA puisse être supérieure à celle de l'évaluation clinique initiale²⁵, la valeur diagnostique de la TEP au [¹⁸F]FDG est limitée parce que l'hypométabolisme régional n'est pas un signe spécifique de la MA. La TEP effectuée à l'aide de radioligands qui ciblent des aspects spécifiques de la neuropathologie de la MA s'avère un domaine de recherche à forte valeur translationnelle.

Imagerie de la pathologie cérébrale dans la MA. Grâce aux progrès de la radiochimie, on utilise maintenant de nouveaux radioligands spécialement conçus pour mesurer

quantitativement des aspects pathologiques de la MA. L'imagerie des plaques amyloïdes^{26,31} et de la neuroinflammation^{19,43,44} associée à la MA a suscité beaucoup d'intérêt. L'imagerie de la pathologie cérébrale en TEP pourrait avoir un retentissement important sur les médicaments modificateurs de la maladie, car cette stratégie thérapeutique vise des mécanismes en particulier comme la formation des plaques amyloïdes, la neuroprotection et la neurorestauration.

Imagerie des molécules anormales reliées à la maladie. L'accumulation progressive d'agrégats protéiques anormaux, notamment des dépôts de protéines amyloïdes ou tau sont des signes pathologiques cardinaux de la MA. Les dépôts anormaux de protéines amyloïdes dans le cerveau de patients atteints de MA s'observent sous forme de plaques neuritiques, d'angiopathie amyloïde et de dépôts amyloïdes diffus. Selon l'hypothèse de la cascade amyloïde dans la MA, les dégénérescences neurofibrillaires, la perte de neurones, l'atteinte vasculaire et la démence sont des conséquences directes de l'accumulation progressive d'amas de protéines amyloïdes dans le cerveau²²⁻²⁴. Ainsi, si l'on réussit à mesurer quantitativement le fardeau amyloïde (accumulation de protéines amyloïdes) dans le cerveau de patients atteints de MA,

on pourrait faciliter le diagnostic et le suivi de l'évolution de la maladie^{35,55}. Une autre application importante de l'imagerie des protéines anormales reliées à la maladie est d'améliorer la spécificité et la justesse du diagnostic de la MA et des états de prédominance.

Même si plusieurs sondes moléculaires TEP visant à détecter les plaques amyloïdes ont été mises à l'épreuve, le radioisotope [¹¹C]PIB et la sonde [¹⁸F]FDDNP se sont révélés jusqu'à maintenant les radiopharmaceutiques les plus efficaces pour détecter la pathologie de la MA^{35,36}. Même s'il semble que le [¹¹C]PIB soit plus spécifique des plaques amyloïdes, on croit que le [¹⁸F]FDDNP manifeste une affinité pour les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Des études préliminaires indiquent que ces principaux radiopharmaceutiques se lient fortement aux tissus cérébraux touchés par la MA, par exemple les lobes frontaux, temporaux et pariétaux. Toutefois, l'accumulation de dépôts amyloïdes dans le cerveau ne s'observe pas seulement dans la MA d'importance clinique; ils surviennent aussi pendant le vieillissement normal et au stade asymptomatique de la MA²⁸⁻³¹.

Le concept de l'imagerie des plaques amyloïdes est mis à l'épreuve et on peut espérer que l'imagerie TEP à l'aide d'agents amyloïdes sera bientôt disponible en clinique.

Imagerie de la neuroinflammation dans la MA. Le [¹¹C]PK11195 est un radiopharmaceutique qui se lie sélectivement au récepteur périphérique de la benzodiazépine présent dans la microglie activée, cellule qui participe aux réactions inflammatoires cérébrales. Des études *in vivo* portant sur diverses maladies dégénératives, dont la MA, montrent que l'inflammation est un processus actif sous-jacent dans la MA. On observe une hyperfixation du [¹¹C]PK11195 dans le cortex entorhinal, dans l'hippocampe et dans le cortex de la partie postérieure du corps calleux des patients atteints de MA. En fait, la neuroinflammation, mise en évidence par l'hyperfixation du [¹¹C]PK11195, a également été observée chez des patients atteints de MA manifestant des symptômes cliniques légers^{19,43,44}. L'importance clinique des techniques d'imagerie de l'inflammation et des plaques amyloïdes est encore à l'étude.

Imagerie de la neurotransmission anormale dans la MA. Il existe de nombreuses descriptions des

anomalies de diverses voies de la neurotransmission dans la MA, par exemple, les voies de la sérotonine, du glutamate et de l'acétylcholine. La mesure quantitative *in vivo* de ces anomalies pourrait aider les chercheurs cliniciens à mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la MA et à proposer de nouvelles cibles thérapeutiques; on espère que cette nouvelle technologie se traduira par une meilleure qualité de vie des patients atteints de MA.

Imagerie de la neurotransmission cholinergique. Le déclin de la neurotransmission cholinergique a des conséquences cliniques importantes parce que les mécanismes d'action des trois médicaments approuvés par la FDA pour traiter la MA ont pour but de stimuler la neurotransmission acétylcholinergique dans le cerveau en inhibant l'acétylcholinestérase (AChE), l'enzyme qui dégrade l'acétylcholine. Des études post-mortem chez des patients atteints de MA ont en effet montré des diminutions importantes de l'innervation cholinergique et une

réduction globale de la capacité de synthèse de l'acétylcholine. Ces observations, alliées à la dégénérescence du noyau basal de Meynert, renforcent puissamment l'hypothèse que la neurotransmission par l'acétylcholine est anormale dans la MA. Selon d'autres auteurs, la mesure quantitative *in vivo* de la neurotransmission cholinergique présynaptique chez les patients atteints de MA à l'aide de la TEP n'a qu'une valeur limitée à cause de la neurotransmission cholinergique³¹. Par conséquent, on s'attend à ce que les progrès éventuels de la radiochimie permettent de mieux mesurer quantitativement la neurotransmission cholinergique dans le cerveau humain vivant. Des études effectuées à l'aide de la [¹¹C]physostigmine, du [¹¹C]méthyl-4-pipéridyl-acétate ([¹¹C]MP4A) et du [¹¹C]méthyl-pipéridine-4-yl-propionate ([¹¹C]PMP) confirment les détériorations de la neurotransmission cholinergique observées au cours d'études post mortem; certaines de ces études ont démontré des

Tableau 2

Résumé des sondes moléculaires TEP employées en recherche sur la MA

	Processus biologique étudié	Sondes moléculaires	Résultats caractéristiques dans la MA
Métabolisme (Références : 12,16-18, 48-52)	Métabolisme du glucose	[¹⁸ F]FDG	Hypométabolisme
	Métabolisme de l'oxygène	[¹⁵ O]O ₂	Hypométabolisme
	Débit sanguin cérébral	[¹⁵ O]H ₂ O	Réduction du débit sanguin
Pathologie (Références : 19,21 17,18,25,26,29,30)	Neuroinflammation	[¹¹ C]PK11195	Changements inflammatoires (aucun changement)
	Plaques amyloïdes	[¹¹ C]PIB	Fardeau amyloïde élevé
	Plaques amyloïdes + DNF	[¹⁸ F]FDDNP	Fardeau amyloïde élevé
Neurotransmission (hippocampe/cortex) (Références : 2,35,36,41-44,53,54)	Sérotonine 5-HT _{1A}	[¹⁸ F]MPPF	Hypofixation
	Sérotonine 5-HT _{2A}	[¹⁸ F]altanserin [¹⁸ F]setoperone	Inchangée Hypofixation
	Dopamine D ₂	[¹¹ C]FLB	Hypofixation
	GABA	[¹¹ C]flumazenil	Inchangée
	Activité de l'acétylcholinestérase (AChE)	[¹¹ C]PMP, [¹¹ C]MP4A	Réduction de l'AChE

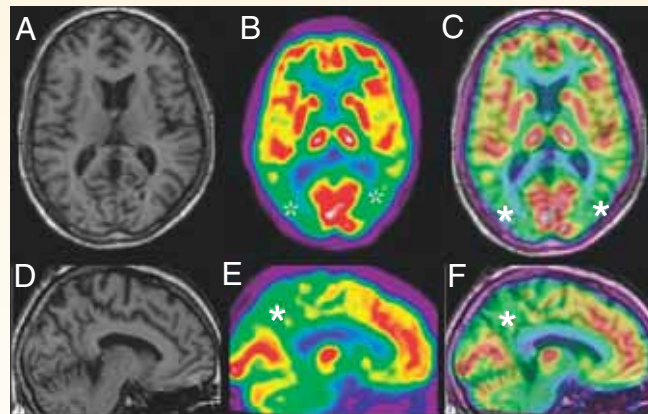
corrélations entre les dysfonctions cholinergiques et les déficits cognitifs chez des patients atteints de MA³⁰⁻³⁶. Les récepteurs cholinergiques, muscariniques et nicotiniques ont été étudiés chez des patients atteints de MA, mais l'interprétation des résultats est entravée par la faible spécificité de la plupart des neurorécepteurs muscariniques et nicotiniques. En résumé, les résultats d'études à l'aide de radiopharmaceutiques comme la [¹¹C]nicotine donnent à penser à un déclin des récepteurs nicotiniques cholinergiques dans la MA; des études avec des radiopharmaceutiques sélectifs des récepteurs muscariniques comme la [¹¹C]benzotropine, du [¹¹C]-N-méthyl-4-pipéridyl benzilate et du [¹⁸F]A85380 montrent également des déclins de la neurotransmission acétylcholinergique dans la MA⁴⁷⁻⁴⁹. Aucun produit radiopharmaceutique utilisé en TEP n'a encore permis de mesurer quantitativement les aspects présynaptiques de la neurotransmission cholinergique.

Imagerie de la neurotransmission sérotoninergique et dopaminergique dans la MA. Au contraire des produits radiopharmaceutiques cholinergiques, la plupart des sondes moléculaires sérotoninergiques et dopaminergiques pour la TEP permettent de quantifier de manière sélective, fiable et exacte, les divers aspects de la neurotransmission sérotoninergique et dopaminergique.

Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A} sont abondants dans les régions cérébrales touchées par la MA. En dépit des résultats contradictoires au sujet de la liaison avec le récepteur 5-HT_{1A} dans l'hippocampe des patients au stade de la prodrome, il semble que les patients atteints de MA présentent des déficits

Figure 3

Déclins typiques du métabolisme du glucose chez le patient atteint de MA



Clichés composites montrant des images IRM (en A et D), TEP au [¹⁸F]FDG (en B et E) et les images TEP/IRM fusionnées (en C et F) obtenues chez une patiente âgée de 70 ans ayant un diagnostic de MA probable. On remarque que dans les images fusionnées (en C et F), l'IRM ajoute une résolution spatiale à l'image TEP. L'astérisque indique la jonction temporo-pariétale postérieure (B et C) et le corps calleux postérieur (E et F), aires cérébrales touchées par un hypométabolisme caractéristique dans la MA.

substantiels de la liaison aux récepteurs 5-HT_{1A} dans l'hippocampe^{50,51}. On a également décrit des déclins de la liaison avec les récepteurs dopaminergiques D₂ dans l'hippocampe chez des patients atteints de MA⁵¹. À l'opposé, la liaison aux récepteurs GABA-ergiques (de l'acide gamma-aminobutyrique) dans l'hippocampe et le néocortex ne semble pas altérée dans la MA^{52,53}. L'information au sujet de la disponibilité des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A} est contradictoire et devra être élucidée⁵⁴⁻⁵⁶. Dans le striatum, même si les récepteurs dopaminergiques D₂ ne sont pas touchés par la MA, les récepteurs D₁ sont légèrement moins nombreux⁵⁷. Tous ces résultats soulignent le rôle de la neurotransmission dopaminergique et sérotoninergique dans l'hippocampe dans l'étiologie de la MA, mais d'autres recherches devront être menées pour évaluer leur signification clinique.

Orientations futures de l'imagerie TEP dans la MA

Il ne fait aucun doute que la principale mission des chercheurs en imagerie de la MA est de mettre au point de nouvelles techniques d'imagerie permettant de diagnostiquer avec justesse les états prodromatiques. En outre, les recherches en radiochimie doivent viser à élaborer de nouveaux radiopharmaceutiques permettant d'observer directement les terminaisons présynaptiques cholinergiques, des radiotraceurs pour évaluer la fonction synaptique dans laquelle intervient le glutamate ainsi que des sondes moléculaires efficaces pour détecter la protéine tau. Il se pourrait toutefois qu'une seule méthode d'imagerie ne puisse procurer une exactitude diagnostique suffisante pour détecter la démence avant le stade de MA. Par conséquent, l'imagerie multimodale à l'aide de plusieurs sondes moléculaires pourrait offrir une solution de rechange aux méthodes d'imagerie unimodale actuelles.

Conclusions

La documentation récente montre que seule la TEP au [¹⁸F]FDG offre la pertinence clinique nécessaire pour aider les spécialistes à établir le diagnostic précoce et le diagnostic différentiel de la MA.

L'imagerie moléculaire à l'aide de la TEP et de divers radiopharmaceutiques chez les patients atteints de MA apporte de l'information précieuse sur les divers aspects de la neurobiologie de la démence. De plus, la TEP a des applications potentielles en recherche, notam-

ment le diagnostic précoce, le suivi de l'évolution de certains biomarqueurs durant la progression de la démence et le suivi de l'efficacité du traitement. Il faut espérer que ces applications expérimentales se traduiront rapidement en bienfaits pour les patients atteints de MA.

Références :

1. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et coll. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: Revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet neurology* 2007; 6:734-46.
2. Phelps ME. PET: The merging of biology and imaging into molecular imaging. *J Nucl Med* 2000; 41:661-81.
3. Lassen NA, Munck O, Tottey ER. Mental function and cerebral oxygen consumption in organic dementia. *A. M. A* 1957; 77:126-33.
4. Foster NL, Chase TN, Fedio P et coll. Alzheimer's disease: Focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology* 1983; 33:961-5
5. Mosconi L, Tsui WH, Rusinek H et coll. Quantitation, regional vulnerability, and kinetic modeling of brain glucose metabolism in mild Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:1467-79.
6. Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging. *Annual review of neuroscience* 2006; 29:449-76.
7. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA et coll. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995; 36:1238-48.
8. Mosconi L, Brys M, Glodzik-Sobanska L, et coll. Early detection of Alzheimer's disease using neuroimaging. *Experimental gerontology* 2007; 42:129-38.
9. McGeer PL, Kamo H, Harrop R et coll. Comparison of PET, MRI, and CT with pathology in a proven case of Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36:1569-74.
10. Mazziotta JC, Toga AW, Frackowiak RSJ (2000). *Brain mapping: The disorders*. San Diego: Academic Press, pp. 669.
11. Toga AW, Mazziotta JC. (2002). *Brain mapping: The methods*. 2nd ed. San Diego: Academic Press, pp. 877.
12. Small GW, Mazziotta JC, Collins MT et coll. Apolipoprotein E Type 4 allele and cerebral glucose metabolism in relatives at risk for familial Alzheimer disease. *Jama* 1995; 273:942-7
13. Reiman EM, Chen K, Alexander GE et coll. Correlations between apolipoprotein E epsilon 4 gene dose and brain-imaging measurements of regional hypometabolism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2005; 102:8299-302
14. Mosconi L, Perani D, Sorbi S et coll. MCI conversion to dementia and the APOE genotype: A prediction study with FDG-PET. *Neurology* 2004; 63:2332-40
15. Teipel SJ, Drzezga A, Bartenstein P, et coll. Effects of donepezil on cortical metabolic response to activation during (18)FDG-PET in Alzheimer's disease: A double-blind cross-over trial. *Psychopharmacology* 2006; 187:86-94
16. Mega MS, Cummings JL, O'Connor SM, et coll. Cognitive and metabolic responses to metrifonate therapy in Alzheimer disease. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2001; 14:63-8
17. Blennow K, Zetterberg H. Pinpointing plaques with PIB. *Nature medicine* 2006; 12:753-4.
18. Nordberg A. PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *Lancet neurology* 2004; 3:519-27
19. Groom GN, Junck L, Foster NL et coll. PET of peripheral benzodiazepine binding sites in the microgliosis of Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1995; 36:2207-10
20. Diorio D, Welner SA, Butterworth RF et coll. Peripheral benzodiazepine binding sites in Alzheimer's disease frontal and temporal cortex. *Neurobiology of aging* 1991;12:255-58
21. Cagnin A, Brooks DJ, Kennedy AM et coll. In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 2001; 358:461-467
22. Van Broeck B, Van Broeckhoven C, Kumar-Singh S. Current insights into molecular mechanisms of Alzheimer disease and their implications for therapeutic approaches. *Neurodegener Dis* 2007; 4:349-65
23. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: The amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992; 256:184-5
24. Hardy J, Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Trends Pharmacol Sci 1991; 12:383-8
25. Engler H, Forsberg A, Almkvist O et coll. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006; 129:2856-66
26. Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED et coll. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10:24-35

Vous pouvez consulter la liste intégrale des références au :
www.stacommunications.com/adreview.html.

Une lueur d'espoir

www.alzheimer.ca
L'aide d'aujourd'hui. L'espoir de demain.

On voudrait l'éviter...

On la craint...

On la combat...

C'est la maladie d'Alzheimer
qui provoque des lésions au cerveau,
affecte la mémoire et ébranle la vie.

La Société Alzheimer offre une lueur
d'espoir aux personnes atteintes et à
leur famille. La Société fournit de
l'information, du soutien et du
financement pour la recherche sur les
causes et le traitement de la maladie.
Nous luttons ensemble.

Société Alzheimer

1-800-616-8816



Résumé des renseignements posologiques



Critères de sélection des patients

CLASSE THÉRAPEUTIQUE : Inhibiteur de la cholinestérase

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ARICEPT (chlorhydrate de donépézil) est indiqué pour le traitement symptomatique de la démence de type Alzheimer d'intensité légère, modérée et sévère. L'efficacité d'**ARICEPT** chez les patients atteints d'alzheimer léger ou modéré a été établie au moyen de 2 études cliniques comparatives avec placebo de 24 semaines et d'une autre de 54 semaines. Son efficacité chez les patients atteints d'alzheimer sévère a été établie dans le cadre de 2 études cliniques comparatives avec placebo de 24 semaines/6 mois.

Le traitement par les comprimés **ARICEPT** devrait être prescrit par un praticien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer (ou après consultation d'un tel spécialiste).

CONTRE-INDICATIONS

ARICEPT (chlorhydrate de donépézil) est contre-indiqué chez les patients hypersensibles à ce produit ou à d'autres dérivés de la pipéridine.

POPULATIONS PARTICULIÈRES

Femmes enceintes et femmes qui allaitent

On n'a pas établi l'innocuité d'**ARICEPT** durant la grossesse et l'allaitement; par conséquent, ce médicament ne doit pas être administré aux femmes aptes à procréer ni à celles qui allaitent sauf si, de l'avis du médecin, les avantages potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques encourus par le fœtus ou le nourrisson.

Enfants

On n'a pas effectué d'essai rigoureusement contrôlé permettant d'établir l'innocuité et l'efficacité d'**ARICEPT** pour traiter quelque maladie que ce soit chez l'enfant. Par conséquent, **ARICEPT** n'est pas recommandé chez l'enfant.

Personnes âgées (≥65 ans)

Chez les patients atteints d'alzheimer, on a constaté que la fréquence des effets indésirables (nausées, diarrhée, vomissements, insomnie, fatigue et anorexie) était proportionnelle à la dose et à l'âge tout en étant plus élevée chez les femmes. Comme l'administration d'inhibiteurs de la cholinestérase et la maladie d'Alzheimer peuvent s'accompagner d'une perte de poids importante, on doit faire preuve de prudence quand on administre **ARICEPT** à des patients âgés de faible poids, surtout s'ils ont ≥ 85 ans.

Patients âgés présentant d'autres maladies

On dispose de très peu de données sur l'innocuité d'**ARICEPT** chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée ou sévère et qui présentent d'autres maladies importantes. Pour cette raison, en présence d'une des maladies chroniques courantes chez cette population âgée, on ne doit administrer **ARICEPT** qu'après en avoir soigneusement soupesé les risques et les avantages et on doit exercer une étroite surveillance du traitement afin de déceler d'éventuels effets indésirables. On doit également faire preuve de prudence dans l'administration de doses d'**ARICEPT** supérieures à 5 mg. Dans la maladie d'Alzheimer sévère, on doit envisager la possibilité d'une vasculopathie concomitante et de facteurs de risque de manifestations indésirables ou de mortalité d'origine vasculaire.

Patients atteints de démence vasculaire

Trois études cliniques de six mois ont été menées dans le but d'évaluer l'innocuité et l'efficacité d'**ARICEPT** pour le traitement symptomatique de la démence chez des personnes qui répondaient aux critères de démence vasculaire probable ou possible du NINDS-AIREN. Ces critères ont été conçus pour diagnostiquer la démence qui semble être strictement d'origine vasculaire

et exclure les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Dans deux de ces études, **ARICEPT** ne s'est pas révélé efficace pour traiter les patients atteints de démence vasculaire.

Selon la marge d'innocuité rapportée à l'issue de ces études comparatives, la fréquence des effets indésirables observés en cours de traitement était en général plus élevée chez les patients atteints de démence vasculaire (86 %) que chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (75 %). Ce phénomène s'observait tant chez les patients traités par **ARICEPT** que chez ceux du groupe placebo, et serait probablement lié aux facteurs de comorbidité, plus nombreux chez les sujets atteints de démence vasculaire.

Dans deux de ces études, le taux de mortalité était plus élevé chez les patients traités par **ARICEPT** durant la phase à double insu; ce résultat s'est révélé statistiquement significatif dans une des deux études. Pour l'ensemble des trois études, le taux de mortalité dans le groupe **ARICEPT** (1,7 %, 25/1475) était numériquement plus élevé que dans le groupe placebo (1,1 %, 8/718), mais cette différence n'était pas statistiquement significative (*voir la rubrique Renseignements supplémentaires sur le produit*).

Aucune donnée n'indique une hausse du risque de mortalité lorsque **ARICEPT** est administré à des patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée.



Renseignements relatifs à l'innocuité

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Système cardiovasculaire

À cause de leur effet pharmacodynamique, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent exercer un effet vagotonique sur la fréquence cardiaque (p. ex., une bradycardie). Cet effet potentiel peut être particulièrement important chez les patients atteints de la maladie du sinus ou d'un autre trouble de la conduction supraventriculaire.

Pour la conduite des essais cliniques sur la maladie d'Alzheimer, on a exclu la plupart des patients atteints d'une affection cardiovasculaire grave, mais on a inclus les cas d'hypertension maîtrisée (TAD <95 mmHg), et de bloc de branche droit, ainsi que les sujets porteurs d'un stimulateur cardiaque. Par conséquent, la prudence est de mise en ce qui a trait au traitement des patients qui ont une coronaropathie et une insuffisance cardiaque. Par ailleurs, on a associé des épisodes de syncope avec l'administration d'**ARICEPT**. On recommande donc de ne pas administrer **ARICEPT** aux patients présentant des troubles de la conduction (à l'exception du bloc de branche droit) y compris la maladie du sinus ou des épisodes de syncope dont on ne connaît pas la cause.

Appareil digestif

Compte tenu de leur mode d'action principal, on peut s'attendre à ce que les inhibiteurs de la cholinestérase fassent augmenter la sécrétion d'acide gastrique, par suite de la stimulation cholinergique. Par conséquent, les patients prédisposés aux ulcères – p. ex., ceux qui ont des antécédents de maladie ulcéreuse ou qui reçoivent en concomitance des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), y compris de fortes doses d'acide acétylsalicylique (AAS) – doivent faire l'objet d'une surveillance étroite permettant de déceler tout saignement digestif, qu'il soit occulte ou évident. Des essais cliniques n'ont démontré aucune augmentation de la fréquence des cas d'ulcère gastroduodénal ou de saignement digestif avec **ARICEPT** par rapport au placebo (*voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES*).

ARICEPT a provoqué de la diarrhée, des nausées et des vomissements dans les essais cliniques comparatifs, effectués auprès de patients atteints de la maladie d'Alzheimer; ces effets étaient prévisibles en raison de ses propriétés pharmacologiques. Ils sont survenus plus souvent avec la dose de 10 mg qu'avec celle de 5 mg et ont été, dans la plupart des cas, bénins et transitoires. Ces effets ont duré parfois de 1 à 3 semaines et ont disparu avec la poursuite du traitement (*voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES*). L'administration de la dose de 5 mg/j durant 4 à 6 semaines préalablement au traitement par la dose de 10 mg/j s'est accompagnée d'un taux moindre d'intolérance digestive.

Appareil génito-urinaire

Même si on n'a pas observé ce trouble durant les essais cliniques sur **ARICEPT**, il importe de savoir que les cholinomimétiques peuvent entraîner une obstruction vésicale.

Fonction hépatique

On dispose de peu d'information sur la pharmacocinétique d'**ARICEPT** chez les patients atteints d'alzheimer qui présentent une insuffisance hépatique.

On recommande donc de surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables dans cette population de patients.

Système nerveux

Crises convulsives: On a rapporté quelques cas de crises convulsives en association avec **ARICEPT** dans le cadre des essais cliniques et des déclarations spontanées d'effets indésirables. Les cholinomimétiques peuvent entraîner une baisse du seuil de déclenchement des crises convulsives et en augmenter ainsi le risque. Toutefois, les crises convulsives peuvent aussi constituer une manifestation de la maladie d'Alzheimer. On doit donc soigneusement soupeser les bienfaits et les risques du traitement par **ARICEPT** chez les patients qui ont des antécédents de crises convulsives.

ARICEPT n'a pas fait l'objet d'études chez les patients présentant des caractéristiques de la maladie de Parkinson. On ne connaît donc pas l'efficacité et l'innocuité d'**ARICEPT** chez ces patients.

Considérations périopératoires

Anesthésie: Comme **ARICEPT** est un inhibiteur de la cholinestérase, il risque d'amplifier la relaxation musculaire qu'entraînent les curarisants comme la succinylcholine durant l'anesthésie.

Fonction rénale

On dispose de peu d'information sur la pharmacocinétique d'**ARICEPT** chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer qui présentent une insuffisance rénale. On recommande donc de surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables dans cette population de patients.

Appareil respiratoire

À cause de l'effet cholinomimétique des inhibiteurs de la cholinestérase, on doit faire preuve de prudence au moment de prescrire ces médicaments à des patients ayant des antécédents d'asthme ou de bronchopneumopathie obstructive. **ARICEPT** n'ayant pas fait l'objet d'études chez des patients traités pour de telles affections, on doit faire preuve de prudence si on l'administre dans ces circonstances.

GRAVITÉ ET FRÉQUENCE DES EFFETS INDÉSIRABLES

Maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée

Au total, 747 patients atteints de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée ont été traités par **ARICEPT** (chlorhydrate de donépézil) dans le cadre d'essais cliniques comparatifs. Parmi eux, 613 personnes (82 %) ont participé à l'essai jusqu'à la fin. Parmi les groupes de sujets ayant reçu **ARICEPT**, le traitement a duré en moyenne 132 jours (soit entre 1 et 356 jours).

Lors des essais cliniques comparatifs sur **ARICEPT**, le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables parmi les groupes traités par 5 mg/j du médicament s'est révélé comparable à celui des groupes témoins ayant reçu un placebo, soit 5 % environ. Chez les patients qui sont passés à la dose de 10 mg/j après seulement 7 jours de traitement par 5 mg/j, on a noté un taux d'abandon plus élevé, soit 13 % (voir le tableau 1).

Les effets indésirables les plus fréquents – c'est-à-dire ceux dont la fréquence s'est chiffrée à 5 % au moins, chez les patients recevant 10 mg/j d'**ARICEPT**, tout en étant 2 fois plus élevée que chez les témoins ayant reçu un placebo – s'expliquent facilement par les effets cholinomimétiques d'**ARICEPT**. Il s'agit des effets suivants : nausées, diarrhée, insomnie, vomissements, crampes musculaires, fatigue et anorexie.

Ces effets se sont révélés généralement bénins et transitoires : ils se sont résorbés graduellement durant le traitement par **ARICEPT** et sans nécessiter de réglage posologique.

Certaines observations permettent de croire que la fréquence de ces effets indésirables pourrait varier en fonction de la durée d'administration de la dose de 5 mg/j précédant celle de 10 mg/j (voir le tableau 2 et la rubrique **Renseignements supplémentaires sur le produit**).

Renseignements supplémentaires sur le produit

Maladie d'Alzheimer sévère

Au total, 573 patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère ont été traités par **ARICEPT** dans le cadre d'études cliniques comparatives. Parmi eux, 441 personnes (77 %) ont participé à l'essai jusqu'à la fin. Dans toutes les

études, le traitement à double insu durait 24 semaines. La durée moyenne du traitement dans l'ensemble des groupes ayant reçu **ARICEPT** était de 148,4 jours (plage de 1 à 231 jours). La dose moyenne d'**ARICEPT** était de 7,5 mg/j.

Lors des essais cliniques menés auprès de patients atteints de maladie d'Alzheimer sévère, on a exclu la plupart des personnes présentant des affections concomitantes d'importance. En présence d'une des maladies chroniques courantes chez la population âgée, on ne doit administrer **ARICEPT** qu'après en avoir soigneusement soupesé les risques et les avantages, et il faut exercer une étroite surveillance du traitement afin de déceler d'éventuels effets indésirables.

Lors des essais cliniques comparatifs sur la maladie d'Alzheimer sévère, le taux d'abandon pour cause d'effets indésirables a atteint 11,3 % chez les patients traités par **ARICEPT**, comparativement à 6,7 % dans le groupe placebo. Les effets indésirables ayant le plus fréquemment mené à l'abandon du traitement, et survenus plus souvent chez les patients traités par **ARICEPT** que chez ceux recevant le placebo, étaient la diarrhée, les nausées, les vomissements, les infections des voies urinaires, la baisse de l'appétit et l'agressivité. Chacun de ces effets indésirables a entraîné l'abandon de moins de 2 % des patients traités par **ARICEPT**.

La fréquence des effets indésirables associés au traitement de la maladie d'Alzheimer sévère a été comparable à celle observée dans le traitement de la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée (voir le tableau 4).

Les effets indésirables les plus fréquents – c'est-à-dire ceux observés chez 5 % au moins des patients et dont la fréquence a été 2 fois plus élevée que chez les témoins – étaient les suivants : vomissements, diarrhée, nausées et agressivité. En général, la majorité des effets indésirables ont été considérés comme étant d'intensité légère à modérée par les investigateurs.

Les résultats des essais cliniques comparatifs indiquent que la fréquence des effets indésirables comme les vomissements, les infections des voies urinaires, l'incontinence urinaire, la pneumonie, les chutes, la baisse de l'appétit, l'agressivité, l'agitation, les hallucinations et la confusion pourraient être plus élevée chez les patients traités par **ARICEPT** et les témoins atteints d'alzheimer sévère que chez ceux atteints d'alzheimer d'intensité légère à modérée.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Des rapports volontaires d'effets indésirables associés dans le temps à **ARICEPT** ont été reçus après sa mise en marché; parmi ces effets, certains ne sont pas mentionnés ci-dessus, et on ne dispose pas de données suffisantes à leur sujet pour établir une relation de cause à effet avec le médicament; il s'agit des effets suivants : douleur abdominale, cholécystite, convulsions, bloc cardiaque (tous les types), anémie hémolytique, hépatite, hyponatrémie, pancréatite et éruption cutanée.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Administration concomitante avec d'autres médicaments

Avec les anticholinergiques: À cause de leur mode d'action, les inhibiteurs de la cholinestérase risquent d'entraver l'action des médicaments anticholinergiques.

Avec les cholinomimétiques et les autres inhibiteurs de la cholinestérase: On peut s'attendre à un effet synergique quand les inhibiteurs de la cholinestérase sont administrés en concomitance avec de la succinylcholine ou des curarisants similaires, ou avec des agents cholinergiques comme le bétanécéol.

Avec les psychotropes: Dans les essais cliniques comparatifs, peu de patients étaient traités par des neuroleptiques, des antidépresseurs ou des anticonvulsivants. Par conséquent, on dispose de peu de renseignements sur l'interaction d'**ARICEPT** avec ces médicaments.

Interactions médicament-médicament

On a mené des études de pharmacocinétique, de courte durée uniquement, sur l'administration d'une dose unique chez des volontaires jeunes, pour évaluer le potentiel d'interaction d'**ARICEPT** avec la théophylline, la cimétidine, la warfarine et la digoxine. On n'a décelé aucun effet d'importance sur la pharmacocinétique de ces médicaments. De telles études n'ont pas été menées auprès de patients âgés (voir la rubrique **Renseignements supplémentaires sur le produit**).

Il est possible d'aviser Santé Canada de toute réaction inattendue ou grave à ce médicament en composant le 1-866-234-2345.



Administration

Considérations posologiques

Le traitement par **ARICEPT** (chlorhydrate de donépézil) ou **ARICEPT RDT** devrait être prescrit par un praticien expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer (ou après consultation d'un tel spécialiste).

Populations particulières: En présence d'une des maladies chroniques courantes chez les personnes âgées, on ne doit administrer **ARICEPT** aux patients atteints d'alzheimer qu'après en avoir soigneusement soupesé les risques et les avantages, et on doit exercer une étroite surveillance du traitement afin de déceler d'éventuels effets indésirables. On recommande de faire preuve de prudence lorsqu'on utilise **ARICEPT** chez ces populations de patients. Les effets indésirables sont plus fréquents chez les personnes de faible poids, chez les patients de 85 ans ou plus et chez les femmes.

Posologie recommandée et réglage posologique

Adultes: La dose initiale recommandée d'**ARICEPT** ou d'**ARICEPT RDT** est de 5 mg une fois par jour. On devra maintenir cette dose durant 4 à 6 semaines avant de l'augmenter si on le juge nécessaire, afin d'éviter ou de réduire la fréquence des effets indésirables les plus courants (*voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES*) et de laisser le temps aux concentrations plasmatiques d'atteindre l'état d'équilibre. Le médecin peut, s'il le juge nécessaire, porter la dose à 10 mg par jour, après 4 à 6 semaines de traitement par la dose de 5 mg par jour. La dose maximale recommandée est de 10 mg une fois par jour. On doit surveiller étroitement l'apparition d'effets indésirables au moment de la mise en route du traitement ou de toute augmentation de la dose.

Populations particulières: Les effets indésirables sont plus fréquents chez les personnes de faible poids, chez les femmes et chez les patients de ≥ 85 ans. Chez les femmes âgées de faible poids, il ne faut pas dépasser la dose de 5 mg/j. Chez les patients dont les fonctions cognitives sont altérées, il peut être nécessaire de superviser l'administration de ce médicament, comme de tout autre médicament.

Administration

On recommande de prendre **ARICEPT** une fois par jour, le matin ou le soir. Le médicament peut être pris à jeun ou avec des aliments.

Les comprimés **ARICEPT** doivent être avalés entiers avec de l'eau.

Le patient doit placer le comprimé **ARICEPT RDT** sur sa langue et le laisser se dissoudre avant de l'avaler, avec de l'eau.



Études de référence

- Seltzer B *et al.* Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2004;61:1852-1856.
- Rogers SL *et al.* A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998;50:136-145.

Renseignements supplémentaires sur le produit

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Femmes enceintes et femmes qui allaitent

Des études de tératologie menées chez des rates gravides ayant reçu jusqu'à 16 mg/kg/jour et chez des lapines gravides ayant reçu jusqu'à 10 mg/kg/jour n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène avec **ARICEPT**.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Au cours des essais cliniques comparatifs portant sur des doses de 5 ou de 10 mg d'**ARICEPT** chez des patients atteints d'alzheimer léger ou modéré, 536 patients âgés de 65 à 84 ans et 37 patients âgés de ≥ 85 ans ont été traités par **ARICEPT**. Lors des essais cliniques comparatifs menés auprès de patients atteints d'alzheimer sévère, 158 patients âgés de ≤ 74 ans, 276 patients âgés de 75 à 84 ans et 139 patients âgés de ≥ 85 ans ont reçu **ARICEPT**.

Patients atteints de démence vasculaire

Taux de mortalité observés au cours d'études portant sur **ARICEPT** et la démence vasculaire

Étude	Placebo	ARICEPT à 5 mg	Valeur p*	ARICEPT à 10 mg	Valeur p*
307	3,5% (7/199)	1,0% (2/198)	0,17	2,4% (5/206)	0,57
308	0,5% (1/193)	1,9% (4/208)	0,37	1,4% (3/215)	0,62
319	0% (0/326)	1,7% (11/648)	0,02	*	S/O
Ensemble	1,1% (8/718)	1,7% (25/1475)			0,35

* Aucun groupe de traitement par **ARICEPT** à 10 mg dans l'étude 319.

* Les valeurs p s'appliquent au donépézil à 5 mg vs le placebo et au donépézil à 10 mg vs le placebo.

La plupart des morts observées après l'administration d'**ARICEPT** ou du placebo semblaient liées à des causes vasculaires variées, ce qui était prévisible étant donné la présence concomitante de maladies vasculaires chez ces sujets âgés et fragiles. Dans l'ensemble de ces trois études, la proportion de patients ayant éprouvé des effets indésirables graves était similaire dans les deux groupes de traitement (environ 15%), tout comme la proportion de patients ayant subi une manifestation indésirable grave de nature cardiovasculaire ou vasculaire cérébrale (mortelles et non mortelles, environ 8%). La proportion de patients ayant subi une manifestation indésirable mortelle de nature cardiovasculaire ou vasculaire cérébrale était numériquement plus élevée dans le groupe **ARICEPT** que dans le groupe placebo, mais cette différence n'était statistiquement significative dans aucune des trois études.

EFFETS INDÉSIRABLES

Maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée

Le tableau 1 ci-dessous énumère les effets indésirables le plus souvent à l'origine de l'abandon du traitement; il s'agit d'effets observés chez au moins 2% des patients et dont la fréquence a été 2 fois plus élevée que chez les témoins.

Tableau 1. Effets indésirables le plus souvent à l'origine de l'abandon chez les patients atteints d'alzheimer léger à modéré d'après les essais cliniques comparatifs avec placebo

Groupe	Placebo	5 mg/j d'ARICEPT	10 mg/j d'ARICEPT
Nombre de sujets	355	350	315
Effets – taux d'abandon			
Nausées	1%	1%	3%
Diarrhée	0%	<1%	3%
Vomissements	<1%	<1%	2%

On a mené un essai en mode sans insu à ce sujet chez 269 patients ayant reçu un placebo durant des essais de 15 et de 30 semaines. Ces patients ont reçu une dose de 5 mg/j durant 6 semaines avant de commencer le traitement avec la dose de 10 mg/j. On a noté que les taux des effets indésirables courants étaient inférieurs à ceux observés chez les sujets des essais cliniques comparatifs ayant reçu 10 mg/j après une période de traitement de 1 semaine seulement à 5 mg/j, et qu'ils étaient comparables à ceux notés chez les patients traités uniquement par 5 mg/j.

Le tableau 2 montre les différences de taux des effets indésirables les plus fréquents selon que le traitement par **ARICEPT** est précédé de l'administration initiale de 5 mg/j durant 1 ou 6 semaines.

Tableau 2. Comparaison des taux d'effets indésirables chez des patients atteints d'alzheimer léger à modéré traités par une dose de 10 mg/jour après 1 semaine et 6 semaines de traitement initial à 5 mg/jour

Effet indésirable	Pas de traitement initial		Traitement initial de 1 semaine à 5 mg/j		Traitement initial de 6 semaines à 5 mg/j	
	Placebo (n=315)	5 mg/j (n=311)	10 mg/j (n=315)	10 mg/j (n=269)	10 mg/j (n=269)	10 mg/j (n=269)
Nausées	6%	5%	19%	6%	19%	6%
Diarrhée	5%	8%	15%	9%	15%	9%
Insomnie	6%	6%	14%	6%	14%	6%
Fatigue	3%	4%	8%	3%	8%	3%
Vomissements	3%	3%	8%	5%	8%	5%
Crampes musculaires	2%	6%	8%	3%	8%	3%
Anorexie	2%	3%	7%	3%	7%	3%

Les effets mentionnés proviennent d'essais cliniques menés chez des sujets sélectionnés avec le plus grand soin et soumis à une étroite surveillance. En pratique médicale courante ou lors d'autres essais cliniques, les taux des effets rapportés peuvent varier, étant donné que les circonstances thérapeutiques, le genre de patients et le mode de déclaration des effets indésirables peuvent être différents.

Le tableau 3 énumère les signes et les symptômes apparus durant le traitement lors des essais cliniques comparatifs avec placebo, et dont la fréquence s'est chiffrée à au moins 2% chez les sujets traités par **ARICEPT** tout en étant supérieure à celle observée chez les témoins sous placebo. Dans l'ensemble, la fréquence des effets indésirables s'est révélée plus élevée chez les femmes et augmentait avec l'âge.

Tableau 3. Maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée: Effets indésirables rapportés durant les essais cliniques comparatifs avec placebo, dont la fréquence s'est chiffrée à au moins 2% chez les sujets traités par ARICEPT tout en étant supérieure à celle observée chez les témoins sous placebo

Effets indésirables (regroupés par appareil)	Placebo n=355	ARICEPT n=747
Pourcentage de patients ayant subi un effet indésirable	72	74
Organisme dans son entier		
Céphalées	9	10
Douleurs de localisation variable	8	9
Accident	6	7
Fatigue	3	5
Système cardiovasculaire		
Syncope	1	2
Appareil digestif		
Nausées	6	11
Diarrhée	5	10
Vomissements	3	5
Anorexie	2	4
Systèmes sanguin et lymphatique		
Echymoses	3	4
Métabolisme et nutrition		
Maigrissement	1	3
Appareil locomoteur		
Crampes musculaires	2	6
Arthrite	1	2
Système nerveux		
Insomnie	6	9
Étourdissements	6	8
Dépression	<1	3
Rêves étranges	0	3
Somnolence	<1	2
Appareil génito-urinaire		
Mictions fréquentes	1	2

Autres effets indésirables observés durant les essais cliniques chez les patients atteints d'alzheimer d'intensité légère à modérée

Préalablement à la commercialisation, on a administré **ARICEPT** à plus de 1700 personnes atteintes d'alzheimer d'intensité légère à modérée, au cours d'essais cliniques de durées diverses, menés dans différents pays; environ 1200 personnes en ont pris durant au moins 3 mois et plus de 1000, durant au moins 6 mois. Les essais comparatifs ou non menés aux États-Unis ont porté sur près de 900 patients; parmi ceux qui ont été traités par la plus forte dose, soit 10 mg/j, 650 l'ont été durant 3 mois, 475, durant 6 mois et 115, durant plus de 1 an. La durée du traitement a varié entre 1 et 1214 jours.

Les médecins investigateurs ont rapporté les effets indésirables apparus durant le traitement en se servant des termes de leur choix à l'issue de 3 essais cliniques comparatifs avec placebo et de 2 essais en mode sans insu menés auprès de personnes atteintes d'alzheimer d'intensité légère à modérée. Pour obtenir une estimation valable de la proportion de sujets ayant présenté des effets similaires, on a intégré les données des différents essais et on a réparti les effets entre diverses catégories condensées et normalisées à l'aide d'une version modifiée du dictionnaire COSTART; la fréquence des effets a ensuite été calculée à partir de l'ensemble des données provenant de tous les essais. Dans la liste ci-dessous, on s'est servi des mêmes catégories. Les fréquences correspondent au nombre de patients, sur les 900 ayant participé aux essais, qui ont subi des effets indésirables durant le traitement par **ARICEPT**. On a inclus tous les effets qui ont été signalés à au moins 2 reprises. Les effets déjà mentionnés dans les tableaux 2 et 3 ne sont pas inclus (soit ceux survenus à une fréquence $>2\%$). Par ailleurs, on a également exclu les termes du dictionnaire COSTART trop généraux pour être informatifs et les effets indésirables moins susceptibles d'être causés par le médicament. Les effets sont regroupés par appareil et selon leur fréquence, soit $\geq 1\%$ et $<2\%$ (c.-à-d. chez 1 à 2 patients sur 100; fréquent), soit $<1\%$ (c.-à-d. chez 1 à 10 patients sur 1000; rare). Les effets rapportés ne sont pas nécessairement attribuables à **ARICEPT** et dans la plupart des cas, on les a observés à la même fréquence chez les témoins des groupes placebo au cours des essais comparatifs.

Organisme dans son entier: ($\geq 1\%$ et $<2\%$) grippe, douleur dans la poitrine et mal de dents; ($<1\%$) fièvre, œdème facial, œdème périorbitaire, hémie hitale, abcès, cellulite, frissons, sensation de froid, sensation de plénitude dans la tête, sensation de pression dans la tête et apathie. **Système cardiovasculaire:** ($\geq 1\%$ et $<2\%$) hypertension, vasodilatation, fibrillation auriculaire, bouffées vasomotrices et hypotension; ($<1\%$) angine de poitrine, hypotension orthostatique, infarctus du myocarde, extrasystoles ventriculaires, arythmie, bloc AV (1^{er} degré), insuffisance cardiaque, artérielle, bradycardie, angiopathie périphérique, tachycardie supraventriculaire et thromboses veineuses profondes. **Appareil digestif:** ($\geq 1\%$ et $<2\%$) incontinence fécale, hémorragie digestive, ballonnement et douleur épigastrique; ($<1\%$) éructations, gingivite, hausse de l'appétit, flatulence, abcès périodontale, cholélitase, diverticulite, salivorrhée, sécheresse de la bouche, herpès labial, gastrite, côlon irritable, œdème de la langue, malaise épigastrique, gastro-entérite, hausse des transaminases, hémorroïdes, iléus, polyipsie, icter, méliana, ulcère duodénal et ulcère gastrique.

Système endocrinien: (<1%) diabète sucré et goutte.

Systèmes sanguin et lymphatique: (<1%) anémie, thrombocythémie, thrombopénie, éosinophilie et érythrocytopenie.

Troubles de la nutrition: (≥1% et <2%) déshydratation; (<1%) goutte, hypokaliémie, hausse du taux de créatine kinase, hyperglycémie, gain pondéral et hausse du taux de lactocodéshydrogénase.

Appareil locomoteur: (≥1% et <2%) fracture osseuse; (<1%) faiblesse musculaire et fasciculations.

Système nerveux: (≥1% et <2%) délire, tremblements, irritabilité, paresthésies, agressivité, vertige, ataxie, hausse de la libido, agitation, pleurs anormaux, nervosité et aphasie; (<1%) accident vasculaire cérébral, hémorragie intracrânienne, épisode ischémique transitoire, instabilité de l'humeur, névralgie, sensation locale de froid, spasme musculaire, dysphorie, démarche anormale, hypertonie, hypokinésie, névrodermite, engourdissement (localisé), paranoïa, dysarthrie, dysphasie, hostilité, baisse de la libido, mélanocolie, retrait affectif, nystagmus, va-et-vient et crises convulsives.

Appareil respiratoire: (≥1% et <2%) dyspnée, mal de gorge et bronchite; (<1%) épistaxis, écoulement rétronasal, pneumonie, hyperventilation, congestion pulmonaire, sibilance, hypoxie, pharyngite, pleurésie, affaissement des alvéoles pulmonaires, apnée du sommeil et ronflement.

Peau et annexes cutanées: (≥1% et <2%) abrasion, prurit, transpiration profuse et urticaire; (<1%) dermatite, érythème, modification de la couleur de la peau, hyperkératose, alopecie, mycose, zona, hirsutisme, vergetures, sueurs nocturnes et ulcère cutané.

Organes sensoriels: (≥1% et <2%) cataracte, irritation oculaire et vue brouillée; (<1%) sécheresse des yeux, glaucome, mal d'oreilles, acouphènes, blépharite, baisse de l'ouïe, hémorragie rétinienne, otite externe, otite moyenne, dysgueusie, hémorragie des conjonctives, bourdonnements d'oreille, mal des transports et myopie (perception de points brillants ou noirs).

Appareil génito-urinaire: (≥1% et <2%) incontinence urinaire et nycturie; (<1%) dysurie, hématurie, urgence des mictions, métrorragie, cystite, énurésie, hypertrophie de la prostate, pyélonéphrite, incapacité d'uriner, fibroadénomatose du sein, maladie polykystique du sein, mastite, pyurie, insuffisance rénale et vaginite.

Innocuité en traitement de longue durée dans la maladie d'Alzheimer d'intensité légère à modérée

Lors de 2 essais en prolongation menés sans insu sur l'alzheimer d'intensité légère à modérée, des patients (n=885) ont pris **ARICEPT** durant plus de 2 ans. Dans un de ces essais, 763 patients, qui avaient terminé soit un essai antérieur de 15 semaines ou un autre, de 30 semaines, ont continué à recevoir **ARICEPT** durant une période pouvant aller jusqu'à 152 semaines tandis qu'on en évaluait l'innocuité et les effets neuropsychologiques. La marge d'innocuité d'**ARICEPT**, lors de cet essai en prolongation, a correspondu à celle qu'on avait observée lors des essais comparatifs avec placebo. Après 1 an et 2 ans de traitement, 76% (n=580) et 49% (n=374) des patients, respectivement, prenaient toujours **ARICEPT** (durée cumulative de 48 et de 108 semaines de traitement).

Maladie d'Alzheimer sévère

On énumère au tableau 4 les signes et les symptômes apparus durant le traitement lors des essais cliniques comparatifs avec placebo et dont la fréquence s'est chiffrée à au moins 2% chez les sujets traités par **ARICEPT** tout en étant supérieure à celle observée chez les témoins sous placebo.

Tableau 4. Maladie d'Alzheimer sévère: Effets indésirables rapportés durant les essais cliniques comparatifs avec placebo dont la fréquence s'est chiffrée à au moins 2% chez les sujets traités par ARICEPT tout en étant supérieure à celle observée chez les témoins sous placebo

Effets indésirables (regroupés par appareil)	Placebo n=465	ARICEPT n=573
Pourcentage de patients ayant subi un effet indésirable	74	81
Appareil digestif		
Diarrhée	4	10
Vomissements	4	8
Nausées	3	6
Incontinence fécale	1	2
Organisme dans son entier		
Pyrexie	1	2
Douleur thoracique	0	2
Infections et infestations		
Infection des voies urinaires	7	8
Rhinopharyngite	6	8
Pneumonie	3	4
Blessures, empoisonnements, complications secondaires à une intervention		
Chute	9	10
Contusion	2	4
Lacération cutanée	1	2
Épreuves de laboratoire		
Hausse du taux de créatine kinase	1	2
Métabolisme et nutrition		
Anorexie	2	4
Baisse de l'appétit	1	3
Déshydratation	1	2
Appareil locomoteur et tissu conjonctif		
Douleur au dos	2	3
Arthrose	1	2
Système nerveux		
Céphalées	3	5
Somnolence	0	2
Signes psychiatriques		
Agressivité	2	5
Insomnie	3	4
Agitation	2	3
Hallucinations	1	2
État de confusion	1	2
Appareil rénal et urinaire		
Incontinence urinaire	2	3
Appareil respiratoire		
Toux	1	2
Peau		
Eczéma	1	2
Appareil vasculaire		
Hypertension	1	2

Lorsque la fréquence était <0,5%, on a utilisé une fréquence de 0.

Parmi les autres effets indésirables survenus à une fréquence d'au moins 2% chez les patients traités par **ARICEPT**, et à une fréquence inférieure ou égale chez les témoins, on compte les suivants: douleur abdominale, fatigue, gastro-entérite, excoriation, étourdissements, anxiété et dépression.

Innocuité en traitement de longue durée dans la maladie d'Alzheimer sévère

Durant l'étude 315, une étude comparative avec placebo et répartition aléatoire d'une durée de 24 semaines menée auprès de patients atteints d'alzheimer sévère, à la fin de la période de traitement en double insu, 229 patients ont été admis à la phase de traitement sans insu par **ARICEPT** pendant une période additionnelle pouvant atteindre 12 semaines. Par conséquent, à la fin de la phase sans insu, 111 patients avaient suivi jusqu'à 36 semaines de traitement par **ARICEPT** et 118 patients avaient suivi jusqu'à 12 semaines de traitement par **ARICEPT**.

Les appareils les plus souvent touchés ainsi que les types et les fréquences des effets indésirables les plus souvent signalés durant les 12 semaines de traitement sans insu par **ARICEPT** ont été semblables à ceux observés durant les 24 semaines de traitement en double insu.

Les effets indésirables d'ordre digestif (diarrhée, nausées, vomissements, anorexie) ont été rapportés à une fréquence supérieure chez les patients qui ont reçu le traitement par **ARICEPT** pendant une période pouvant atteindre 12 semaines. Parmi les autres effets indésirables signalés à une fréquence plus élevée chez les patients traités par **ARICEPT** pendant une période pouvant atteindre 12 semaines, on compte: infection, insomnie, pneumonie, fièvre, étourdissements, hypertension, asthénie, tremblements, pharyngite, hallucinations, convulsions et kystes.

Chez les patients traités par **ARICEPT** pendant une période pouvant atteindre 36 semaines, on a rapporté des blessures accidentelles, une incontinence urinaire et des infections des voies urinaires survenant à des fréquences plus élevées.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Médicaments à fort taux de fixation aux protéines plasmatiques: On a effectué des études in vitro du taux de déplacement du

donépétil, un médicament fortement lié (96%), et d'autres médicaments, comme le furosémide, la digoxine et la warfarine. À des concentrations variant entre 0,3 et 10 µg/mL, le donépétil n'a pas affecté le taux de fixation du furosémide (5 µg/mL), de la digoxine (2 ng/mL) ni de la warfarine (3 µg/mL) à l'albumine humaine. De même, le taux de fixation du donépétil à l'albumine humaine n'a pas été affecté par le furosémide, la digoxine ni la warfarine.

Effet d'ARICEPT sur la biotransformation d'autres médicaments: Des études in vitro démontrent un faible taux de fixation du donépétil aux isoenzymes CYP 3A4 et 2D6 (Ki moyenne d'environ 50 à 130 µM), ce qui, compte tenu de la concentration plasmatique thérapeutique du donépétil (164 nM), est signe d'une faible probabilité d'interférence. Lors d'une étude de pharmacocinétique, l'administration d'**ARICEPT** à 18 volontaires sains, à raison de 5 mg/j durant 7 jours, n'a pas eu d'effets d'importance clinique sur la pharmacocinétique du kétoconazole. Aucun autre essai in vivo n'a été mené pour évaluer l'effet d'**ARICEPT** sur la clairance des médicaments métabolisés par les isoenzymes CYP 3A4 (cisapride, térafénadine, etc.) et CYP 2D6 (imipramine, etc.). On ignore si **ARICEPT** peut agir comme inducteur enzymatique.

Effet des autres médicaments sur la biotransformation d'ARICEPT: Le kétoconazole et la quinidine, qui inhibent respectivement les enzymes 3A4 et 2D6 du CYP450, inhibent la biotransformation du donépétil in vitro. Lors d'une étude de pharmacocinétique, après avoir administré **ARICEPT** et du kétoconazole à 18 volontaires sains, à raison de 5 mg/j et de 200 mg/j, respectivement, durant 7 jours, on a observé une concentration plasmatique moyenne de donépétil de 30 à 36% plus élevée environ que lorsque celui-ci est administré seul.

Les inducteurs des enzymes CYP 2D6 et CYP 3A4 (phénytoïne, carbamazépine, dexaméthasone, rifampicine [ou rifampine], phénobarbital, etc.) pourraient faire augmenter la vitesse d'élimination d'**ARICEPT**.

Des études de pharmacocinétique ont démontré que la biotransformation d'**ARICEPT** n'est pas affectée de façon notable par l'administration concomitante de digoxine ou de cimétidine.

Interactions médicament-aliment

Les aliments n'ont pas d'effet sur la vitesse ni sur le taux d'absorption du chlorhydrate de donépétil.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec des herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

Les interactions du médicament avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes: Une surdose d'un inhibiteur de la cholinestérase peut se solder par une crise cholinergique qui se caractérise par des nausées et des vomissements intenses, du ptialisme, de la sudation, de la bradycardie, de l'hypotension, de l'hypoventilation, un collapsus et des convulsions. Une faiblesse musculaire progressive peut également survenir et avoir une issue fatale si les muscles respiratoires sont atteints.

Traitement: La demi-vie d'élimination d'**ARICEPT** (chlorhydrate de donépétil) aux doses thérapeutiques étant de 70 heures environ, dans le cas d'un surdosage, on doit s'attendre à mettre en œuvre une surveillance et un traitement prolongés des effets indésirables et toxiques. Comme dans n'importe quel cas de surdosage, on doit appliquer des mesures générales visant à maintenir les fonctions vitales. On peut administrer un anticholinergique tertiaire, comme l'atropine, à titre d'antidote en cas de surdose d'**ARICEPT**. On recommande de l'administrer par la voie intraveineuse, sous forme de sulfate, en réglant la dose en fonction de l'effet recherché: soit une injection i.v. initiale de 1 à 2 mg suivie d'injections subséquentes en fonction de la réponse du patient. On a rapporté des réponses atypiques de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque, avec d'autres cholinomimétiques administrés en concomitance avec des anticholinergiques quaternaires comme le glycopyrrolate. On ne sait pas si **ARICEPT** ou ses métabolites peuvent être éliminés de l'organisme par dialyse (hémodialyse, dialyse péritonéale ou hémofiltration). Chez les animaux, on a observé divers signes de toxicité proportionnels à la dose: diminution des mouvements spontanés, décubitus, démarche titubante, larmolement, convulsions cloniques, hypoventilation, ptialisme, myosis, fasciculations et baisse de la température de surface corporelle.

Monographie fournie sur demande.



ARICEPT[®], Eisai Co. Ltd./Pfizer Canada Inc., licencié
© 2007 Pfizer Canada Inc., Kirkland (Québec) H9J 2M5



Société Alzheimer

CANADA

Des nouvelles de la Société Alzheimer du Canada

Promouvoir le changement : Faire de la démence une priorité nationale en santé

En tant que voix nationale des personnes touchées par la maladie d'Alzheimer et les affections connexes, la Société Alzheimer a un rôle important à jouer lorsqu'il s'agit de plaider en faveur du changement au sein de nos gouvernements, tant provinciaux que fédéral.

Environ un demi-million de Canadiens sont touchés par la démence, soit un Canadien sur 13 âgé de plus de 65 ans, une situation qui dépasse la simple préoccupation en matière de santé. Le fardeau de cette maladie risque d'accabler le système de soins de santé si on n'apporte pas de changements radicaux au financement de la recherche et à la prestation des soins.

Par son apport aux programmes et aux projets destinés expressément aux personnes vivant avec la maladie d'Alzheimer ou une affection connexe, la Société Alzheimer contribue à améliorer la qualité de vie de toutes les personnes touchées par la démence.

« La Société Alzheimer est convaincue que la recherche est la clé de la découverte d'une cure et qu'il est essentiel d'investir suffisamment dans la recherche scientifique si nous voulons éradiquer la démence », a déclaré Scott Dudgeon, président-directeur général de la Société Alzheimer du Canada. « Nous croyons que les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'une affection connexe ont besoin d'un meilleur soutien, de meilleurs soins et de meilleurs traitements. »

Par conséquent, la Société Alzheimer du Canada mise sur le succès des initiatives antérieures du gouvernement fédéral et elle demande au gouvernement du Canada de parrainer l'élaboration d'une stratégie canadienne pour la prise en charge de la démence.

Stratégie canadienne pour la prise en charge de la démence

Cette stratégie aura pour but d'orienter l'élaboration des politiques et la prestation des soins et elle sera fondée sur les efforts concertés des décideurs, des administrateurs du système de santé, des cliniciens, des chercheurs et des dispensateurs de soins.

Elle englobera tous les aspects qui ont une incidence directe sur la vie des personnes touchées par la maladie d'Alzheimer ou une affection connexe, à savoir : la recherche, la prévention, le diagnostic, l'amélioration des traitements, des soins aux patients et des soins aux aidants.

« Nous reconnaissons les avancées importantes dans le développement de biomarqueurs et l'utilisation de la neuroimagerie pour faciliter un diagnostic fiable et rapide et une intervention précoce », a reconnu le Dr Jack Diamond, directeur scientifique de la Société Alzheimer du Canada. « Un volet de cette stratégie visera à mettre en œuvre les moyens requis pour accélérer le déploiement de ces nouvelles technologies diagnostiques. »

Faites entendre votre voix

Il est minuit moins cinq. Vu l'évolution de la démographie au Canada, il s'avère essentiel d'appliquer des mesures préventives pour éviter une épidémie de démence.

« Déjà, de nombreux Canadiens ont relevé le défi et sont devenus des défenseurs des droits de ces malades. Des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'une affection connexe, des aidants, des amis et des familles unissent leurs voix pour devenir de puissants agents de changement; elles travaillent de concert pour créer un avenir sans maladie d'Alzheimer », a ajouté M. Dudgeon. « Vous aussi pouvez faire une différence. Faites entendre votre voix en devenant un défenseur Alzheimer dès aujourd'hui. »

La Société Alzheimer est un organisme à but non lucratif qui se consacre à aider les gens touchés par la maladie d'Alzheimer. La Société conçoit des programmes de soutien et d'information à l'intention des personnes atteintes, de leur famille et de leurs équipes soignantes. La Société subventionne également la recherche et la formation sur la maladie d'Alzheimer au Canada. Pour plus de renseignements, veuillez communiquer avec votre section locale de la Société Alzheimer ou consultez le www.alzheimer.ca.

Mindscales

2008

En vedette dans le cadre de la troisième Conférence internationale sur l'expression créative, la communication et la démence



Mindscales 2008, une exposition d'art créé par des personnes âgées atteintes de démence, sera présentée du 2 au 16 juin 2008., à l'*Emily Carr Institute of Arts and Design*, à Granville Island, Vancouver. L'exposition suivra l'ouverture de la troisième Conférence internationale sur l'expression créative, la communication et la démence, qui aura lieu les 30 et 31 mai 2008, l'institut Emily Carr. L'exposition sera ouverte au public et des dons volontaires seront acceptés à l'admission.

Ces événements sont organisés par la *Society for the Arts in Dementia Care* et l'Institut des neurosciences, de la santé mentale et des toxicomanies, dans le but d'attirer l'attention sur les aptitudes créatives des personnes âgées atteintes de démence, ainsi que de mettre l'accent sur la recherche en cours portant sur l'amélioration de la qualité de vie des personnes âgées.

Au programme, des conférenciers invités à l'avant-garde de leurs domaines respectifs. Ils arriveront des États-Unis, de l'Australie, ainsi que d'universités des provinces atlantiques et pacifiques, afin de discuter de leurs recherches et de leurs approches pratiques en terme de soins des patients atteints de démence.

De surcroît, un souper élégant est prévu pour les participants à la conférence, au *Granville Island Hotel*, suivi d'un concert de piano mettant en vedette les pianistes convoités Tami et Yuval Admony. Le concert sera ouvert au public et les intéressés pourront se procurer les billets en ligne.

De plus amples renseignements sont affichés sur le Web à l'adresse : www.cecd-society.org. Les professionnels, les praticiens et le grand public intéressé seront les bienvenus.

Pour obtenir toute information supplémentaire, veuillez vous adresser à : D^{re} Dalia Gottlieb-Tanaka, au (604) 986-6408, ou à l'adresse info@cecd-society.org

Aidez-la à établir le contact^{1,2†‡}

OPTEZ POUR ARICEPT^{MD}

Maintenant
indiqué pour
l'alzheimer
sévère!

ARICEPT est indiqué pour le traitement symptomatique de la démence de type Alzheimer d'intensité légère, modérée et sévère.

ARICEPT ne modifie pas l'évolution sous-jacente de la maladie.

Chez les patients atteints d'alzheimer d'intensité légère à modérée, voici les effets indésirables le plus souvent observés (chez au moins 5% des patients et à une fréquence 2 fois plus élevée que chez les témoins ayant reçu un placebo) lors du traitement par ARICEPT à 10 mg/j, après augmentation de la dose suivant les recommandations : nausées, diarrhée, insomnie, vomissements, crampes musculaires, fatigue et anorexie. Ces effets sont généralement légers et passagers, et se résorbent graduellement durant le traitement sans qu'on ait à régler la dose.

Chez les patients atteints d'alzheimer sévère, les effets indésirables le plus souvent observés étaient les vomissements, la diarrhée, les nausées et l'agressivité (observés chez au moins 5% des patients et à une fréquence 2 fois plus élevée que chez les témoins ayant reçu un placebo). En général, la majorité des effets indésirables ont été considérés comme étant d'intensité légère à modérée par les investigateurs.

† Dans le cadre d'une étude comparative avec placebo, d'une durée de 24 semaines, menée à double insu, 153 patients atteints d'alzheimer léger (MMSE entre 21 et 26) ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir soit ARICEPT à 5 mg/j durant les 6 premières semaines, après quoi la dose était portée à 10 mg/j (n=96), soit un placebo (n=57). Dans le groupe ARICEPT, 37% des patients ont vu leur score à l'ADAS-cog s'améliorer d'au moins 4 points et 10%, d'au moins 7 points, contre 16% et 7%, respectivement, dans le groupe placebo.

‡ Dans le cadre d'une étude multicentrique, comparative avec placebo, d'une durée de 24 semaines, menée à double insu, 473 patients (MMSE entre 10 et 26) ont été répartis de façon aléatoire pour recevoir ARICEPT à 5 mg/j, ARICEPT à 10 mg/j ou un placebo. À la suite de cette phase à double insu de 24 semaines, tous les patients ont été soumis à un repos thérapeutique de 6 semaines avec prise d'un placebo en simple insu. On a observé une détérioration significativement moindre à l'échelle CIBIC-plus chez les patients qui avaient pris l'une ou l'autre dose d'ARICEPT que chez ceux ayant reçu le placebo (le score à l'échelle CIBIC-plus à la fin de l'étude s'établissait à 4,15 et à 4,07 chez les patients traités par ARICEPT à 5 mg et à 10 mg/j, respectivement, et à 4,51 chez les patients du groupe placebo [$p = 0,0047$ et $p < 0,0001$]).



ARICEPT^{MD}, Eisai Co. Ltd. / Pfizer Canada Inc., licencié
© 2007 Pfizer Canada Inc., Kirkland (Québec) H9J 2M5

Célébrons **10** Ans

Une fois par jour
Aricept^{MD}
chlorhydrate de donepézil en comprimés à 5 mg et à 10 mg
Premier traitement de l'alzheimer au Canada

i Voir le résumé des renseignements posologiques à la page 26