

## Séance dédiée : « Imagerie moléculaire dans les maladies du système nerveux »

### COMMUNICATION

#### L'imagerie moléculaire en médecine nucléaire, du biomarqueur au théranostique

MOTS-CLÉS : TEP. TEMP. GAMMA-CAMERA. IMAGERIE MULTIMODALE. RADIOPHARMA-CEUTIQUE. MÉDECINE PERSONNALISÉE. MODÈLE ÉCONOMIQUE

#### *Molecular imaging in nuclear medicine, from biomarkers to theranostics*

KEY-WORDS: PET. SPECT. GAMMA-CAMERA. MULTIOMODAL IMAGING. RADIOTRACER. PERSONALIZED MEDICINE. ECONOMIC MODEL

Éric GUEDJ<sup>1,2,3</sup>

**L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt en relation avec le contenu de cet article.**

### RÉSUMÉ

*La médecine nucléaire par l'intermédiaire de ses instruments d'imagerie TEMP et TEP, et leurs intégrations progressives à une imagerie hybride morpho-fonctionnelle, participe de façon majeure aux évolutions de la médecine personnalisée en apportant des biomarqueurs quantitatifs des signatures moléculaires. Le radiomarquage confère des performances optimales en termes de sensibilité avec une détection sous-picomolaire après introduction*

1. Service Central de Biophysique et Médecine Nucléaire, Hôpital de la Timone, APHM, Marseille, France.
2. Aix-Marseille Université, CNRS, Ecole Centrale Marseille, UMR 7249, Institut Fresnel, Marseille, France.
3. Aix-Marseille Université, CERIMED, Marseille, France.

*Tirés-à-part* : Professeur Eric Guedj, Service Central de Biophysique et Médecine Nucléaire, Hôpital de la Timone, 264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille, France ; e-mail : eric.guedj@ap-hm.fr

*Article reçu le 19 mars 2018, accepté le 15 octobre 2018*

*d'une très faible quantité de traceurs, sans perturber l'environnement à explorer. Ces biomarqueurs se positionnent aujourd'hui pour sélectionner les patients, et aussi dans une perspective médico-économique pour guider, prédire, évaluer les traitements les plus appropriés, en fonction de la caractérisation individuelle des signatures moléculaires de la maladie et des lésions. Cette complexité moléculaire est étroitement liée au pronostic de la maladie, mais également aux traitements spécifiques développés pour être dirigés vers une même cible physiopathologique pour le diagnostic et le traitement, avec le concept de couples compagnons et de théranostiques. Ces différentes évolutions nécessiteront une évolution du modèle économique aujourd'hui dépassé par l'avènement d'explorations de plus en plus variées et complexes, et la persistance en France d'une tarification qualitativement unique dont la seule variable d'ajustement reste le nombre total d'examen TEP réalisés.*

## SUMMARY

Nuclear medicine, through SPECT and PET devices and the evolution towards morpho-functional imaging, is a major contributor to developments in personalized medicine by providing quantitative biomarkers of molecular signatures. Radioactive labelling confers optimal sensibility performance with sub-picomolar whole-body detection after the introduction of very small amount of tracer that not disrupts the molecular environment. Molecular imaging biomarkers are developed to select patients, and also in a medico-economic view, to guide, predict and evaluate most appropriate treatments, including emergent therapies, according to the characterization of molecular signature of the disease and of the lesions. This molecular complexity is closely linked to the prognosis of the disease, but also to specific treatments developed to be directed towards a same pathophysiological target for diagnosis and therapy with the concept of companion drugs and theranostics. These various evolutions will require an evolution of the economic model, nowadays overshadowed in France by the advent of ever more varied and complex explorations, and the persistence of a qualitatively unique pricing whose only adjustment variable remains the total number of PET exams performed.

## INTRODUCTION

Les prises en charge médicale sont aujourd'hui fortement soutenues par les avancées technologiques et scientifiques dans le domaine de l'imagerie, en particulier s'agissant des interactions entre le diagnostic et le traitement. L'imagerie médicale améliore le diagnostic précoce de pathologies qui seraient incurables ou plus difficiles à traiter à un stade plus tardif. Ces explorations contribuent aussi à mieux évaluer les effets des traitements afin de ne pas entretenir des complications et effets secondaires inutiles, et ne pas retarder une alternative thérapeutique qui pourrait être plus efficace. Dans ce contexte, les modèles médicaux évoluent avec le concept de personnalisation, adaptant les prises en charge individuelle à des stratégies dédiées.

La Médecine Nucléaire par l'intermédiaire de ses instruments d'imagerie TEMP (Tomographie d'Emission Mono-Photonique, correspondant au mode d'acquisition tomographique de la gamma-caméra) et TEP (Tomographie par Emission de

Positons), et leurs intégrations progressives à une imagerie hybride morpho-fonctionnelle (Tomodensitométrie [TDM] ou Imagerie par Résonance Magnétique [IRM]), participe de façon majeure à ces évolutions en apportant des biomarqueurs quantitatifs des signatures moléculaires [1, 2]. Ces biomarqueurs se positionnent aujourd'hui pour sélectionner les patients sur le concept de médecine personnalisée, et aussi dans une perspective médico-économique pour guider, prédire, évaluer les traitements les plus appropriés, y compris les plus innovants et les plus ciblés, en fonction de la caractérisation individuelle des signatures moléculaires de la maladie et des lésions.

Ces modifications moléculaires précèdent le plus souvent les modifications morphologiques et structurales associées, avec des outils sensibles pour le diagnostic et l'évaluation précoce [3, 4]. Les signatures moléculaires évoluent avec l'histoire naturelle des maladies, mais également avec les effets des traitements. Elles évaluent par ailleurs mieux la complexité entière de la maladie, à l'échelle de chaque patient, et chez le même sujet, à l'échelle de chaque lésion. Cette complexité moléculaire est étroitement liée au pronostic de la maladie, mais également aux traitements spécifiques développés pour être dirigés vers une même cible physiopathologique pour le diagnostic et le traitement, avec le concept de couples compagnons (exemple du couple « imagerie amyloïde » et « traitement anti-amyloïde » aujourd'hui évalué en recherche sur des essais cliniques) [5], ou d'agents bimodaux diagnostique et thérapeutique, dits « théranostiques » dans une approche plus uniciste (exemple de l'émergence de la radiothérapie moléculaire ciblant les récepteurs de peptide comme ceux de la Somatostatine par du Lutétium 177 comme traitement émergent des tumeurs neuroendocrines du tube digestif, évaluées en imagerie moléculaire sur la même cible radiomarquée par du Gallium 68 pour une détection TEP) [6].

## **PROBLÉMATIQUE DE L'IMAGERIE MOLÉCULAIRE**

La problématique générale de l'imagerie moléculaire est celle du dépôt sélectif d'un agent physique d'imagerie diagnostique et/ou thérapeutique (théranostique) sur une cible biologique, et s'étend à sa détection et son analyse. Le marquage par des émissions radioactives gamma ou béta+ est révélé par la détection de simple photon ou de paires de photons par imagerie TEMP ou TEP, en couplage multimodale possible avec du Scanner X (TDM) ou de l'IRM, réalisant une imagerie hybride. Ce radiomarquage apporte des performances optimales en termes de sensibilité avec une détection sous-picomolaire après introduction d'une très faible quantité de traceurs (qq micro à qq pico-grammes), sans perturber l'environnement à explorer. Ces techniques non-invasives sont particulièrement pertinentes pour explorer et suivre des maladies multifocales « corps-entier » (infection, inflammation, cancer), mais également des pathologies considérées comme « purement » fonctionnelles (exemple des pathologies psychiatriques) [7] ou « moléculaire » (exemple de la perte dopaminergique dans la maladie de Parkinson). L'imagerie TEP ouvre la voie à un

potentiel plus large d'atomes radiomarqués bien distribués dans les moléculaires organiques, avec le Fluor 18, équivalent biochimique du groupement hydroxyle, mais aussi potentiellement en recherche sur certains centres le Carbone 11, l'Azote 13, ou l'Oxygène 15, avec une instrumentation plus favorable que celle associée aux gamma-caméras (meilleure résolution, meilleure sensibilité, meilleure quantification). Les émetteurs gamma utilisés en détection TEMP sont à l'exception de l'exemple de l'iode pour le thyroïde non présents à l'état naturel au sein des molécules organiques (Technétium 99m, Indium 111, ...), et doivent donc y être incorporés sans modifier les propriétés pharmacologiques des molécules tracées. L'utilisation de la radioactivité, indispensable compte-tenu de ses performances de sensibilité exceptionnelles (facteur 10 millions par rapport à celles de l'IRM), est bien sur associée à de nombreuses contraintes. La demi-vie radioactive oblige à une logistique rigoureuse, ce qui est encore plus vrai pour les émetteurs du positon (demi-vie < 2h) que pour les émetteurs initialement utilisés en gamma-caméra (demi-vie de 6h pour le Technétium 99m). S'ajoute à ces difficultés, les contraintes de production, les émetteurs utilisés en TEP sont produits par des cyclotrons médicaux, et nécessitent en approvisionnement industriel régulier, plusieurs fois par jour, des services de Médecine Nucléaire avec une proximité géographique entre le site de production et d'utilisation. A l'inverse, les isotopes gamma tels que le Technétium 99m sont plus facilement gérés au quotidien par la disponibilité de générateurs au sein des radiopharmacies hospitalières.

## ACTIVITÉS DE MÉDECINE NUCLÉAIRE ET MODÈLE ÉCONOMIQUE

En termes d'activités (<https://www.sfmn.org/index.php/la-societe/informations-professionnelles>), près de 1,5 millions d'examen TEMP et TEP sont réalisés chaque année en France, avec 160 examens TEMP pour 10.000 habitants, contre 60 pour la TEP. Les centres de Médecine Nucléaire publics et privés comptent en moyenne 3 médecins, avec un praticien par caméra (212 centres au total, 54 % d'entre eux sont publics). Alors que l'activité TEMP est stable pour environ 1 million d'examen par an, l'activité TEP connaît un essor régulier d'environ 9 % par an (x250 % entre 2009 et 2016). La multimodalité est devenue la règle pour l'exploration TEP, et en très forte progression en imagerie TEMP devenant aujourd'hui majoritaire pour ces explorations (54 % des caméras aujourd'hui installées ; +10 % en 3 ans). Avec 94 % des explorations, le 18F-FDG reste le radiotracer essentiel en TEP. Le 2° radiopharmaceutique le plus utilisé en TEP est la 18F-Choline pour le cancer de la prostate avec une progression de +300 % en 4 ans. L'introduction industrielle de nouveaux traceurs TEP, et la réalisation de ces nouveaux examens par les services, et notamment les CHU et les CNLCC, est aujourd'hui rendue financièrement complexe par l'existence d'un forfait technique unique, commun pour tous les traceurs pour des coûts d'achat variant pourtant potentiellement d'un facteur 10 entre le 18F-FDG (environ 200 €), et les traceurs les plus innovants dont le coût d'achat pour la structure, alors essentiellement publique, est très supérieure à la valorisation

du forfait technique. La seule modulation de tarification concerne l'activité, quel que soit les examens TEP réalisés en termes de traceurs ou de complexité de prise en charge, avec un forfait technique passant de 1.000 à 550 € au-delà du 1 000<sup>e</sup> examen.

## APPLICATIONS EN PATHOLOGIE CÉRÉBRALE

Appliquée aux pathologies cérébrales, l'imagerie moléculaire permet aujourd'hui d'explorer en routine clinique les mécanismes biologiques suivants : la perfusion cérébrale (TEMP <sup>99m</sup>Tc-HMPAO/ECD), la consommation métabolique de glucose (TEP <sup>18</sup>F-FDG), la neurotransmission dopaminergique avec le ciblage présynaptique du transporteur de la dopamine (TEMP DaTSCAN©) et l'imagerie de l'activité décarboxylase (TEP <sup>18</sup>F-FDOPA), la neurotransmission noradrénergique avec la recapture préganglionnaire (TEMP <sup>123</sup>I-MIBG). L'imagerie TEP des plaques amyloïdes a aujourd'hui un statut intermédiaire avec une AMM européenne obtenue pour 3 traceurs (flutematomol, florbetapir, florbetaben), après un premier brevet académique (Université de Pittsburgh pour le PIB) [8], et une utilisation dans plusieurs pays européens, avec toutefois pour la France un avis négatif de l'HAS pour les 2 premiers dossiers déposés, et un 3<sup>e</sup> et dernier dossier en cours d'instruction. L'utilisation de ces différents biomarqueurs moléculaires fait l'objet de recommandations portées par la fédération des CMRR (Centres Mémoire de Ressources et de Recherche) et la SFMN (Société Française de Médecine Nucléaire) [9]. S'agissant de la recherche, les autres cibles moléculaires d'intérêt concernent aujourd'hui principalement l'imagerie de la phosphorylation de la protéine TAU [10], et l'imagerie de la neuro-inflammation par activation microgliale (protéine TSPO) [11].

À titre d'exemples, les études TEMP évaluant l'activité du transporteur de la Dopamine (DaTSCAN©) mettent en évidence une dénervation nigro-striée supérieure à 50 % au diagnostic clinique initial de maladie de Parkinson [12], ouvrant la voie à l'introduction de ce biomarqueur dans des stratégies de diagnostic précoce sur des essais thérapeutiques de neuroprotection. L'imagerie TEP *in vivo* de la plaque amyloïde démontre également une identification possible de ces dépôts 15 ans après les premiers symptômes de maladie d'Alzheimer [4]. Les essais thérapeutiques dont les premiers résultats se sont avérés négatifs ont ainsi montré un sur-diagnostic clinique, avec environ 30 % de patients inclus comme présentant une maladie d'Alzheimer par les centres internationaux de référence, mais sans amyloïdopathie identifiée à l'imagerie, expliquant au moins en partie l'absence de résultats significatifs de ces essais, et rendant incontournable l'intégration de biomarqueurs sur les prochaines études [5]. L'imagerie TEP au <sup>18</sup>F-FDG (18-fluorodéoxyglucose) est aussi récemment devenue un outil incontournable dans le diagnostic et l'évaluation thérapeutique précoces des encéphalites, cet examen réalisant également le bilan étiologique d'extension sur une imagerie volumique réellement corps-entier comme utilisé depuis plus longtemps en Oncologie [13]. Il est enfin à noter que l'imagerie

moléculaire permet aussi de mieux comprendre les mécanismes de compensation et de plasticité en présence de lésions cérébrales. En ce sens, les études menées sur la maladie d'Alzheimer montrent le peu de redondance entre imagerie morphologique/structurale et imagerie fonctionnelle/moléculaire [14, 15], avec des informations hautement complémentaires renforçant l'intérêt des collaborations multidisciplinaires voire même d'une intégration des techniques d'imagerie.

À cette richesse moléculaire, s'ajoute aujourd'hui en clinique et en recherche la possibilité de moduler les conditions d'administration et d'exploration du processus biologique. Cette imagerie est par exemple utilisée depuis des décennies pour explorer la perfusion myocardique en situation d'effort et de stress, et plus récemment en condition ictale pour l'identification de la zone épileptogène dans le cadre du bilan pré-chirurgical de l'épilepsie focale pharmaco-résistante [16]. Cette opportunité tout à fait originale repose sur le fait que pour certains de ces cibles moléculaires l'évènement physiologique exploré est figé par l'injection du radiopharmaceutique, l'imagerie réalisée à distance reflétant alors les conditions biologiques à l'instant — ou à la période — de l'injection. Cette possibilité ouvre la voie à une imagerie moléculaire cérébrale d'activation sur des paradigmes ne pouvant être réalisés à l'intérieur d'une IRM, avec par exemple en recherche la possibilité d'explorer les substrats de la marche, ou en association avec des paradigmes de réalité virtuelle, l'exposition à des situations phobiques au cours desquels le patient pourra réagir avec l'environnement.

## **ÉVOLUTION ET PERSPECTIVES**

Au-delà de la multimodalité et des efforts d'intégration technologiques de l'imagerie hybride et notamment TEP-IRM, avec le gain d'informations apportées par des approches complémentaires (« 1+1=3 ») [17], les développements actuels portent sur l'avènement de détecteurs solides améliorant encore les performances de sensibilité et de résolution spatiale de l'imagerie moléculaire, aussi bien en TEP qu'en TEMP, sur des imageurs corps entier ou dédiés à l'exploration d'un organe spécifique [18]. L'amélioration de la sensibilité est en enjeu majeur pour permettre de diminuer les doses de radiopharmaceutiques administrées dans un objectif de radioprotection (facilitant encore la répétition des examens, y compris sur des populations pédiatriques) et d'optimisation du modèle économique. Cette amélioration ouvre aussi la voie à des explorations dynamiques 3D, avec l'obtention de nouveaux biomarqueurs quantifiés par l'amélioration de la résolution temporelle [19], permettant de distinguer des processus biologiques (pathologique vs physiologiques ; infection/inflammation vs cancer) [20]. Les évolutions passent également par l'émergence de nouveaux outils de traitements automatisés des images pour des biomarqueurs robustes et reproductibles, améliorant la formation et la pratique au quotidien [21].

## CONCLUSION

Au total, et pour conclure, l'imagerie en Médecine Nucléaire connaît aujourd'hui 3 évolutions majeures s'agissant des explorations cérébrales, contribuant à un impact significatif sur la prise en charge des patients [22], avec 1/ la transition d'une approche topographique (hypoperfusion/hypométabolisme) à une approche réellement moléculaire (biomarqueurs), 2/ la transition d'une approche visuelle reposant sur le niveau d'expertise du praticien à des outils de plus en plus automatisés, standardisés, robustes et reproductibles avec un accès plus large à des biomarqueurs quantifiés, et enfin 3/ d'un lien de plus en plus fort du diagnostic aux traitements — et en recherche aux essais cliniques — avec l'émergence de couples de médicaments compagnons et de théranostiques. Ces différentes évolutions nécessiteront une évolution du modèle économique aujourd'hui dépassé par l'avènement d'explorations de plus en plus variées et complexes, et la persistance d'une tarification qualitativement unique dont la seule variable d'ajustement en imagerie TEP reste le nombre total d'examen réalisés.

### Remerciements :

Ce travail a été réalisé dans le cadre de DHU-Imaging grâce au support d'A\*MIDEX (n° ANR-11-IDEX-0001-02) financé par les Investissements d'Avenir du programme du gouvernement français, et géré par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR).

## RÉFÉRENCES

- [1] Lammertsma AA. Forward to the Past: The Case for Quantitative PET Imaging. *J Nucl Med.* 2017;58:1019-24.
- [2] Subramaniam RM. Precision Medicine and PET/Computed Tomography: Emerging Themes for Future Clinical Practice. *PET Clin.* 2017;12:xi-xii.
- [3] Kostakoglu L, Coleman M, Leonard JP, Kuji I, Zoe H, Goldsmith SJ. PET predicts prognosis after 1 cycle of chemotherapy in aggressive lymphoma and Hodgkin's disease. *J Nucl Med.* 2002;43:1018-27.
- [4] Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2012;367:795-804.
- [5] Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, Fox NC, Bullock R, Klunk WE, et al. 11C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol.* 2010;9:363-72.
- [6] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of. *N Engl J Med.* 2017;376:125-35.
- [7] Guedj E, Camilleri S, Niboyet J, Dupont P, Vidal E, Dropinski JP, et al. Clinical Correlate of Brain SPECT Perfusion Abnormalities in Fibromyalgia. *Journal of Nuclear Medicine.* 2008; 49:1798-803.

- [8] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55:306-19.
- [9] Koric L, Guedj E, Habert MO, Semah F, Branger P, Payoux P, et al. Molecular imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and related disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 2016;172:725-34.
- [10] Villemagne VL, Doré V, Burnham SC, Masters CL, Rowe CC. Imaging tau and amyloid- $\beta$  proteinopathies in Alzheimer disease and other conditions. *Nat Rev Neurol*. 2018.
- [11] Tronel C, Largeau B, Santiago Ribeiro MJ, Guilloteau D, Dupont AC, Arlicot N. Molecular Targets for PET Imaging of Activated Microglia: The Current Situation and Future Expectations. *Int J Mol Sci*. 2017;18.
- [12] Booij J, Hemelaar TG, Speelman JD, de Bruin K, Janssen AG, van Royen EA. One-day protocol for imaging of the nigrostriatal dopaminergic pathway in Parkinson's disease by [123I]FPCIT SPECT. *J Nucl Med*. 1999;40:753-61.
- [13] Morbelli S, Djekidel M, Hesse S, Pagani M, Barthel H, (EANM) NCotEAoNM, et al. Role of (18)F-FDG-PET imaging in the diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016; 15:1009-10.
- [14] Guedj E, Barbeau EJ, Didic M, Felician O, de Laforte C, Ranjeva JP, et al. Effects of medial temporal lobe degeneration on brain perfusion in amnesic MCI of AD type: deafferentation and functional compensation? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;36:1101-12.
- [15] Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, Asada T, Nakano S, Sakamoto S, et al. Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *J Nucl Med*. 2002;43:304-11.
- [16] Verger A, Lagarde S, Maillard L, Bartolomei F, Guedj E. Brain molecular imaging in pharmaco-resistant focal epilepsy: Current practice and perspectives. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174:16-27.
- [17] Townsend DW, Carney JP, Yap JT, Hall NC. PET/CT today and tomorrow. *J Nucl Med*. 2004; 45 Suppl 1:4S-14S.
- [18] Wright CL, Binzel K, Zhang J, Knopp MV. Advanced Functional Tumor Imaging and Precision Nuclear Medicine Enabled by Digital PET Technologies. *Contrast Media Mol Imaging*. 2017;2017:5260305.
- [19] Passow S, Specht K, Adamsen TC, Biermann M, Brekke N, Craven AR, et al. Default-mode network functional connectivity is closely related to metabolic activity. *Hum Brain Mapp*. 2015; 36:2027-38.
- [20] Oprea-Lager DE, Vincent AD, van Moorselaar RJ, Gerritsen WR, van den Eertwegh AJ, Eriksson J, et al. Dual-phase PET-CT to differentiate [18F]Fluoromethylcholine uptake in reactive and malignant lymph nodes in patients with prostate cancer. *PLoS One*. 2012; 7:e48430.
- [21] Guedj E, Cammilleri S, Verger A. Predictive medicine: towards a multi-parametric imaging for a personal risk stratification. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:196-8.
- [22] Ceccaldi M, Jonveaux T, Verger A, Krolak-Salmon P, Houzard C, Godefroy O, et al. Added value of Alzheimers Dement. 2017.



## DISCUSSION

### M. Charles-Henri MALBERT

*La présence des cyclotrons au niveau métropolitain permet d'obtenir du  $^{18}F$  à peu près partout en France. Cependant cela ne masque-t-il pas les marques en TC  $^{99m}$  (pénurie radiale planifiée en 2021) et en  $Ga^{68}$ ?*

*Le délai pour obtenir un générateur  $Ga^{68}$  est actuellement d'un an.*

Les mesures correctrices qui ont été prises à la suite de la précédente crise du Molybdène nous mettent raisonnablement à l'abri d'une nouvelle pénurie de  $^{99m}Tc$ .

S'agissant des générateurs de  $^{68}Ga$ , ils permettent effectivement d'accéder au radiomarquage de peptides avec des cibles extrêmement pertinentes pour l'imagerie oncologique, et des couples théranostiques pour la thérapie. Au-delà des difficultés de livraison actuelles, leur usage est limité à naturellement quelques centres universitaires qui ont à la fois la maîtrise radiopharmaceutique et l'activité suffisante pour soutenir l'achat et l'exploitation d'un générateur. D'autres stratégies sont actuellement en voie d'aboutir pour proposer un radiomarquage de ces cibles au Fluor 18, avec un accès potentiellement aussi large que celui du  $^{18}FDG$ .

### M. Gérard MILHAUD

*Vous détectez la maladie d'Alzheimer 15 ans avant son expression clinique. Y a-t-il des signes de démence qui apparaissent durant cette période d'incubation ?*

En l'occurrence, il s'agit bien ici de sujets asymptomatiques, sans plainte cognitive sur cette période.

