

COMMUNICATION

Imagerie moléculaire de demain : quels biomarqueurs et pour quelle maladie ?

MOTS-CLÉS : TEP. TEMP. BIOMARQUEURS. IMAGERIE MOLÉCULAIRE MÉDICAMENTS RADIO-PHARMACEUTIQUE

Molecular imaging of tomorrow: which biomarkers and for which disease?

KEY-WORDS: PET. SPECT. BIOMARKERS. MOLECULAR IMAGING. RADIOPHARMACEUTICALS

Pierre PAYOUX ^{1,2}

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

INTRODUCTION

Avec l'avènement des biomarqueurs, l'imagerie moléculaire prend désormais une place de premier plan dans la définition même des pathologies neurodégénératives. Ainsi, que ce soit dans la démence à corps de Lewy [1] ou encore de la maladie d'Alzheimer [2] les examens de médecine nucléaire font partie intégrante des consensus diagnostics. La place des biomarqueurs dans cette pathologie a récemment été mise en exergue par une définition non plus clinique mais biologique de la maladie reposant sur les seuls critères de l'amylose, de la taupathies et de l'existence d'une neurodégénération [3] Les deux présentations précédentes (Pr E Guedj, Dr A Gabelle) ont clairement démontrées tout l'intérêt de ces biomarqueurs pour la prise

1. ToNIC, Toulouse NeuroImaging Center, Université de Toulouse, Inserm, UPS, France.

2. Service de Médecine Nucléaire, CHU Toulouse-Purpan, place du Dr Baylac, Toulouse, France.

Tirés-à-part : Professeur Pierre PAYOUX. Service de Médecine Nucléaire, CHU Purpan, place du Dr Baylac, 31059 Toulouse Cedex. Tel: +33-561772129 ; Fax: +33-561777592 ; e-mail : pierre.payoux@inserm.fr

Article reçu le 26 mars 2018, accepté le 15 octobre 2018

en charge des patients tant sur le plan du diagnostic que des suivis cliniques et thérapeutiques.

POURQUOI DE NOUVEAUX BIOMARQUEURS ?

La course constante à la sensibilité et à la spécificité alimente largement la recherche sur les biomarqueurs et tout particulièrement en neurosciences. Plus précoces, plus sensibles, plus spécifiques sont les règles qui régissent ce domaine d'activité. Pour la seule maladie d'Alzheimer se sont succédées la scintigraphie de perfusion (ECD, HMPAO), la TEP au FDG et plus récemment la scintigraphie des plaques amyloïdes. Ces outils pourtant déjà efficaces se verront prochainement complétés par des traceurs ciblant la protéine Tau à l'étage cérébral afin d'améliorer la spécificité et par des marqueurs de la neuroinflammation pour évaluer la future évolution de la maladie [4]. Toutefois, la TEP est dans ce contexte confrontée à des explorations moins coûteuses et non ionisantes tels que les marqueurs du LCS qui ont actuellement la préférence des pouvoirs publics. La place de la TEP s'inscrit alors dans les contre-indications ou insuffisance de ces autres moyens diagnostiques.

Dans un tel contexte, l'objectif de l'imagerie moléculaire est ici de suivre au mieux l'histoire naturelle de la maladie et bien évidemment d'évaluer *in vivo* les éventuelles interventions à visée thérapeutiques.

Si le champ des démences a fait l'objet de très nombreux développements de biomarqueurs ces dernières années [5] les autres thématiques ne sont pas en reste et notamment dans le domaine des pathologies neurovasculaires où, en complément de l'imagerie IRM, quelques équipes utilisent l'imagerie moléculaire pour mettre en évidence les processus physiopathologiques impliqués dans les saignements. C'est ainsi que dans les hémorragies cérébrales, l'angiopathie amyloïde peut être désormais caractérisée par une TEP amyloïde [6] et la neuroinflammation péri-lésionnelle mesurée en mesurant en TEP la surexpression des 18-kDa TSPO dans les cellules gliales avec la TEP au 18F-DPA-714 [7]

Dans le domaine des mouvements anormaux la TEP à la F-Dopa et au FDG ainsi que la TEMP à l'ioflupane et à la MIBG font désormais partie du quotidien du médecin nucléaire [8]. Toutefois de réelles attentes existent quant à la mise au point de traceurs visant directement l'alpha synucleopathie ce qui permettrait une nette amélioration des performances de l'imagerie moléculaire [9]. Ce marqueur fait l'objet de très nombreuses recherches dans le monde mais sans résultats probants pour l'heure.

MODÈLE DE DÉVELOPPEMENT

Si comme nous l'avons vu avec le Professeur Guedj, le modèle médico économique de l'imagerie moléculaire reste fragile en routine clinique, cela est encore plus vrai dans le cadre de la recherche.

Le développement de traceurs innovant en imagerie moléculaire justifie la mise en place de réseaux multidisciplinaires couteux associant radiophysiciens et cyclotrons pour la production des isotopes, chimistes et radiochimistes pour la production des molécules d'intérêts et leurs marquages, spécialistes d'imagerie préclinique et enfin radiopharmaciens et médecins nucléaires pour parvenir à une validation *in vivo*. Une étape essentielle à ce difficile programme de développement associe neuroscientifiques fondamentaux et cliniques [10].

Dans le monde seuls quelques centres sont à même d'assurer un tel développement et récemment, un modèle de structuration a été proposé en France par le programme d'Investissements d'Avenir géré par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR). Ce programme pluridisciplinaire intitulé IRON a pour objectif le transfert en clinique de radiopharmaceutiques innovants pour l'imagerie TEP en oncologie et neurologie et en radiothérapie moléculaire. Ce type de projet fédérateur a permis pour la seule thématique de la neuro-inflammation l'obtention de financements pour 5 essais cliniques, dont 3 multicentriques, avec l'acquisition de nouveaux financements (PHRC, Fondation Alzheimer, INCa, Conseils Régionaux, Europe, SATT...) et de nouvelles collaborations industrielles établies (<http://www.labex-iron.com/>)

Ainsi, si dans le domaine des neurosciences, les cibles d'intérêt ne manquent pas, leur développement rend indispensable une collaboration multidisciplinaire et des développements longs et couteux. A ces freins techniques et scientifiques s'associent une double législation particulièrement contraignante ; celle des médicaments et des rayonnements ionisants (Code de la santé publique — Article L5121-1.).

PERSPECTIVES

Durant ces dernières décades, les biomarqueurs ont définitivement envahis le champ des neurosciences avec la mise en place de critères diagnostiques faisant de plus en plus appel à l'imagerie moléculaire que ce soit en TEP ou en TEMP. Avec un recul de près de 20 ans la question est désormais non plus de discuter leur efficacité en terme de ciblage mais plutôt d'évaluer leur pertinence en terme d'intérêt clinique afin de les proposer le plus largement possible à la communauté. Les obstacles sont nombreux (autorisation de mise sur le marché, couts, prise en charge par la collectivité, accès à des centres spécialisées) Ainsi encore en 2018 seuls quelques médicaments radiopharmaceutiques peuvent être utilisés dans la prise en charge des patients souffrant de troubles neurologiques. Pour la seule maladie d'Alzheimer, seules la TEP FDG et la TEMP à l'HMPAO (perfusion) et au Ioflupane (Transporteurs dopaminergiques) sont utilisés en routine clinique. Les traceurs des plaques amyloïdes pourtant reconnus depuis plus de 10 ans ne franchissent pas la barrière administrative de la commission de transparence et les résultats des études portant sur des traceurs innovants tels que les traceurs Tau ou de la neuroinflammation présentent encore trop de résultats contradictoires pour faire l'objet d'une intégration à des démarches diagnostiques pertinentes. Cette relative inefficacité à amener rapidement des mar-

queurs pourtant pertinents dans le monde du soin courant doit nous conduire à harmoniser nos pratiques en recherche clinique et déjà quelques auteurs proposent d'utiliser des voies de développement inspirées de la recherche en Oncologie [11]. De tels processus de développement dans un schéma translationnel enchainant plusieurs phases reprenant un schéma structuré adapté de l'oncologie et permettant la validation de l'utilité clinique et des soins seraient particulièrement bénéfique mais nécessiterait que la communauté de la neuroimagerie modifie ses stratégies de recherche et de développement. C'est sans doute le prix à payer pour de nouveaux biomarqueurs d'imagerie moléculaire parvienne à améliorer notre pratique médicale.

Remerciements

Ce travail a été réalisé dans le cadre du Labex IRON (No. ANR-11-LABX-0018-01) financé par les Investissements d'Avenir du programme du gouvernement français, et géré par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR).

RÉFÉRENCES

- [1] McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 4 juill 2017;89:88-100.
- [2] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS—ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 1 août 2007;6:734-46.
- [3] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. avr 2018;14:535-62.
- [4] Hamelin L, Lagarde J, Dorothée G, Leroy C, Labit M, Comley RA, et al. Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: a prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging. *Brain J Neurol*. avr 2016;139(Pt 4):1252-64.
- [5] Payoux P, Salabert AS. New PET markers for the diagnosis of dementia. *Curr Opin Neurol*. déc 2017;30:608-16.
- [6] Raposo N, Planton M, Péran P, Payoux P, Bonneville F, Lyoubi A, et al. Flortetapir imaging in cerebral amyloid angiopathy-related hemorrhages. *Neurology*. 19 juill 2017.
- [7] Ribeiro M-J, Vercouillie J, Debiais S, Cottier J-P, Bonnaud I, Camus V, et al. Could 18F-DPA-714 PET imaging be interesting to use in the early post-stroke period? *EJNMMI Res*. 6 juin 2014;4:28.
- [8] Nobili F, Westman E, Kogan RV, Pereira JB, Massa F, Grazzini M, et al. Clinical utility and research frontiers of neuroimaging in movement disorders. *Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of*. déc 2017;61:372-85.
- [9] Brooks DJ, Tambasco N. Imaging synucleinopathies. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 2016; 31:814-29.

- [10] Barbet J, Arlicot N, Gaugler M-H, Chérel M, Guilloteau D, Kraeber-Bodéré F. Editorial: Innovative Radiopharmaceuticals in Oncology and Neurology. *Front Med* [Internet]. 11 janv 2017 [cité 19 mars 2018]; 3. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5225142/>
- [11] Frisoni GB, Boccardi M, Barkhof F, Blennow K, Cappa S, Chiotis K, et al. Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers. *Lancet Neurol*. 1 août 2017 ; 16:661-76.

