

Le recours aux biomarqueurs dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Bruno Dubois

CMRR IdF-Sud

Hôpital de la Salpêtrière – Université Paris 6

1984

Les critères NINCDS-ADRDA

Les 3 règles

- 1) Le diagnostic clinique de MA ne peut pas être certifié cliniquement
- 2) Le diagnostic clinique de MA ne peut être que 'probable'
- 3) Le diagnostic clinique de MA ne peut être posé que lorsque la maladie est avancée et atteint le seuil de la démence

MCI

démence

CLINIQUE

MA
probable/possible

POST-
MORTEM

neuropathologie

Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est strictement interdite

The current diagnosis of AD has several limitations

A low accuracy (60 to 80%)

because it does not take into account the specific features of the disease

example from the recent trials with MAB

Late in the course of the disease

only when the dementia threshold is reached !

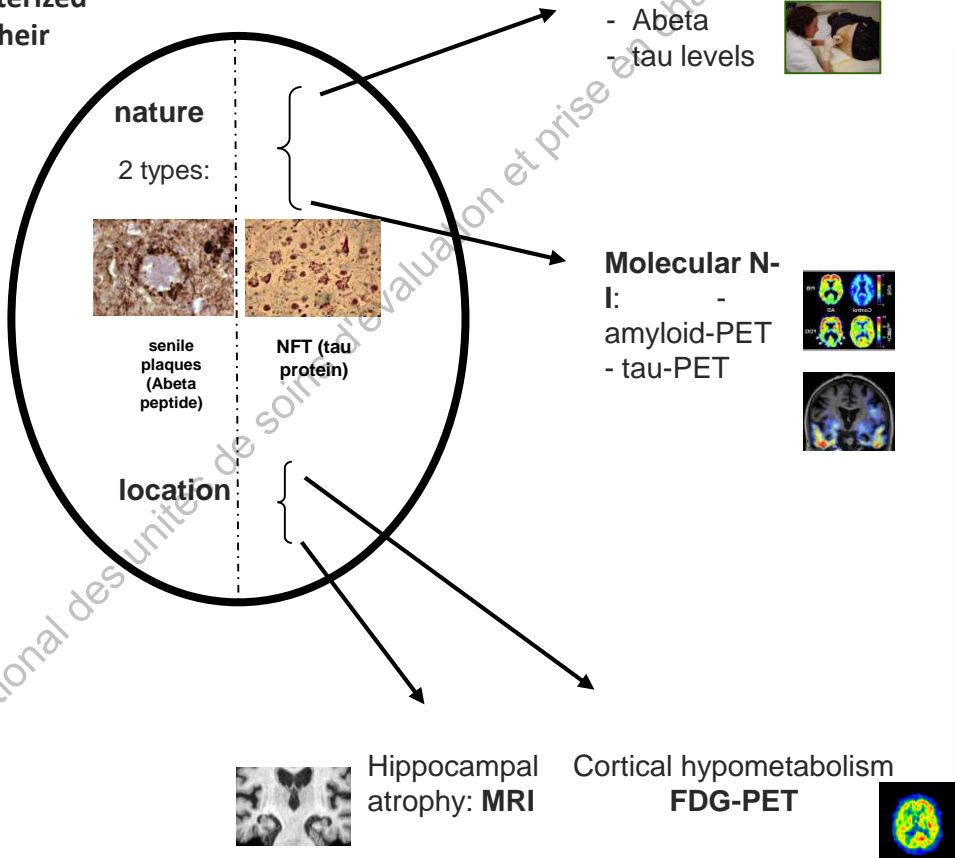
Two objectives:

- 1) to be earlier
- 2) to be more specific

3) Added-value of biomarkers

PATHOPHYSIOLOGICAL BIOMARKERS

AD LESIONS are characterized by their



The 2 types of biomarkers

- Pathophysiological markers = Diagnostic markers**
- Reflect in-vivo pathology (amyloid and tau changes)
 - Are present at all stages of the disease
 - Observable even in the asymptomatic state
 - Might not be correlated with clinical severity
 - Indicated for inclusion in protocols of clinical trials
- Topographical markers = Progression markers**
- Lesser disease specificity
 - Indicate clinical severity (staging marker)
 - Might not be present in early stages
 - Quantify time to disease milestones
 - Indicated for disease progression

TOPOGRAPHICAL BIOMARKERS

Dubois et al, *Lancet Neurology* 2010

Clinical Observation

Mrs. P, 62 year old

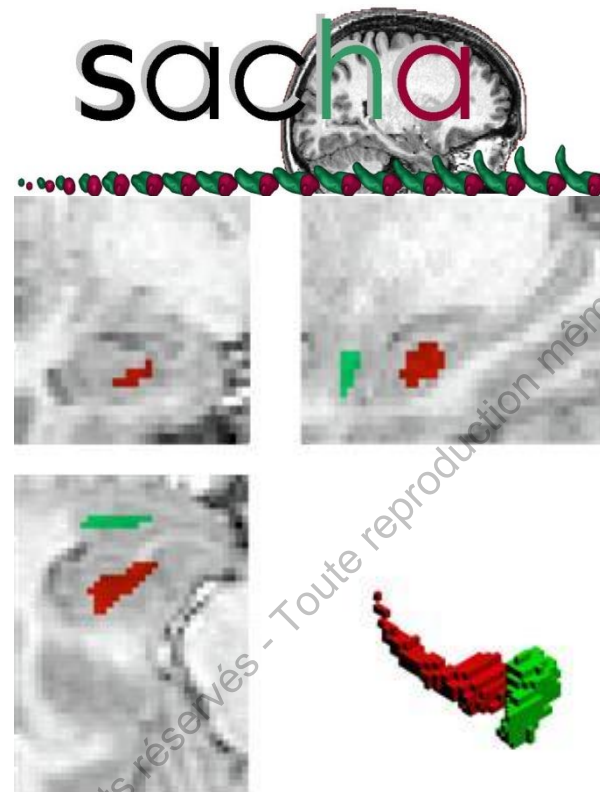
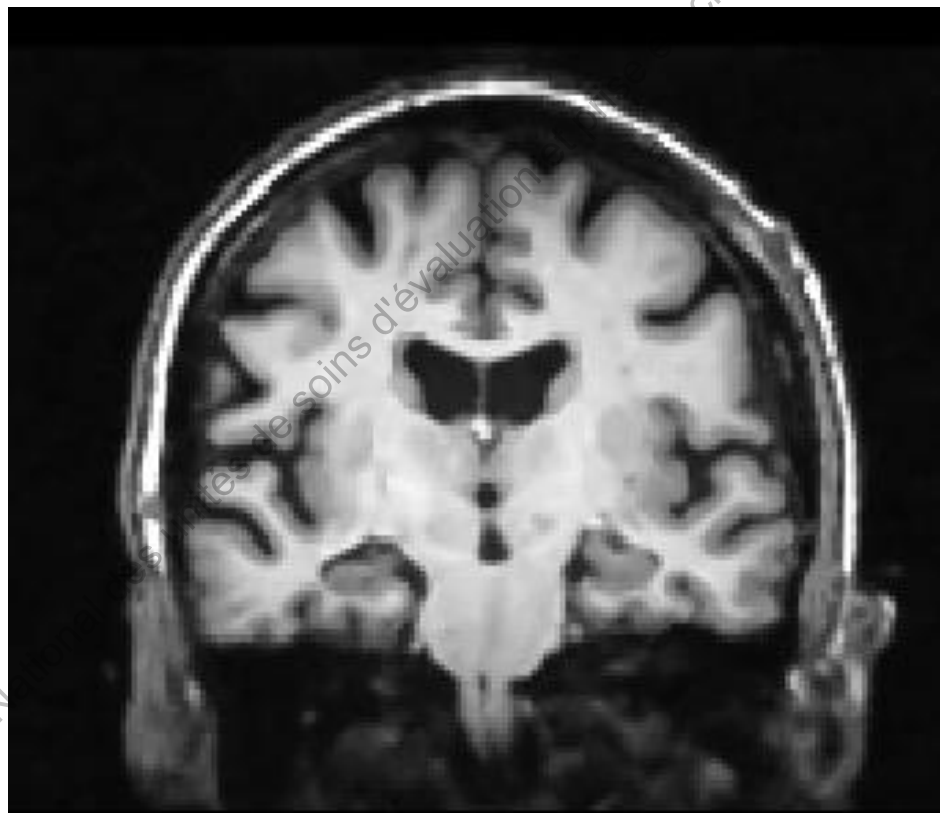
History of memory impairment without loss of autonomy.
No abnormality on neurological exam.
CDR: 0.5

Neuropsychological evaluation
MMSE: 25/30
RL-RI: free recall: 4/48
RL-RI: total (free + cued) recall: 27/48

Brain MRI
No vascular lesions
Automated measure of hippocampal volume

Clinical Observation

Mrs. P, 62 year old

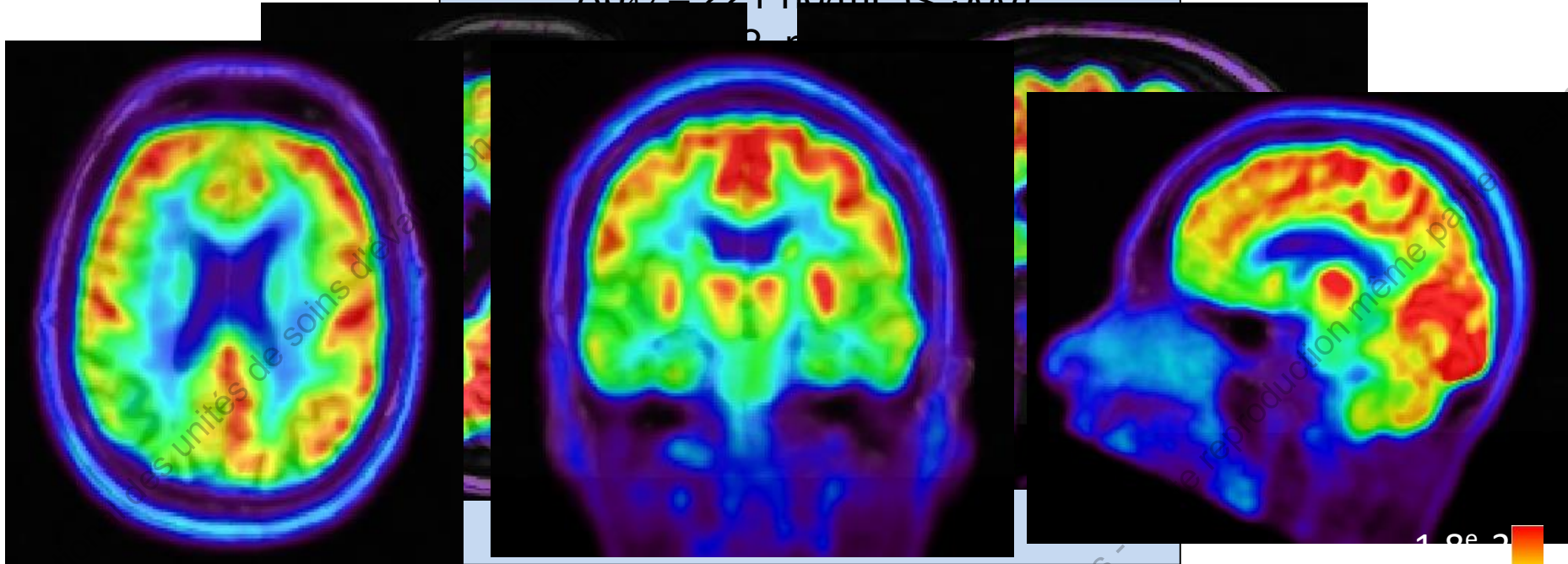


Left Hippocampus = 2.39 cm³
Right Hippocampus = 2.18 cm³

Clinical Observation (2)

CSF Biomarkers:

AB₄₂ = 221 ng/ml (< 500)



PiB-PET
Positive Captation

Performance des biomarqueurs de MA

Mme. P., 62 ans

syndrome amnésique de type hippocampique ; CDR 0,5

LCR : $A\beta_{42}$ diminuée, P-Tau élevée; ratios anormaux

IRM volumique: atrophie des 2 hippocampes

PET-FDG: hypométabolisme temporal

PET-PIB : rétention significative dans les aires corticales

Diagnostic:

- **MA**
- **stade prodromal**



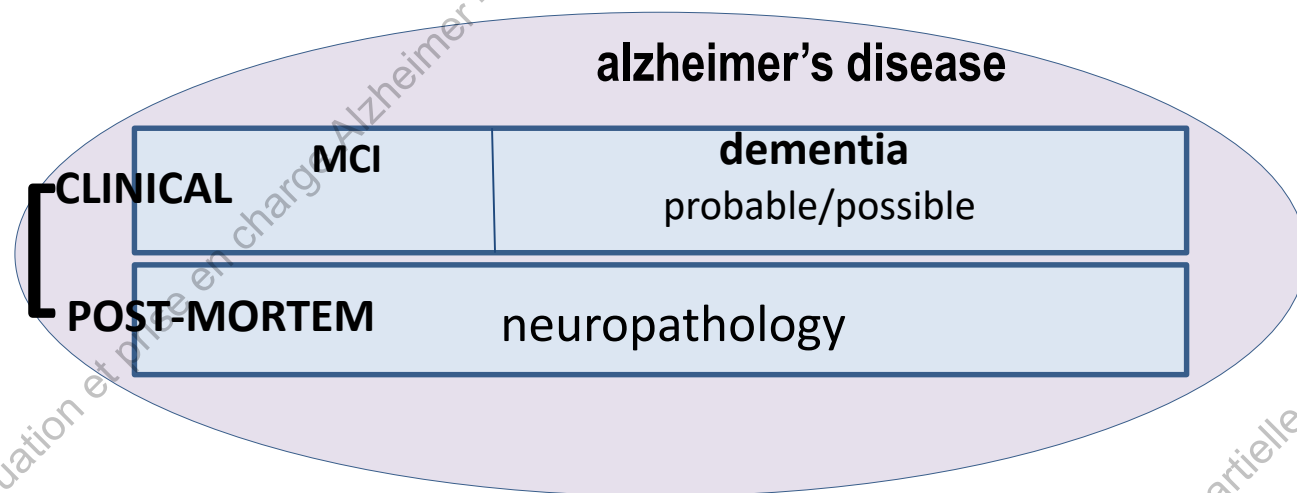
- **Projet de recherche**
- **Essai clinique**

The conceptual shift

1984

NINCDS-ADRDA

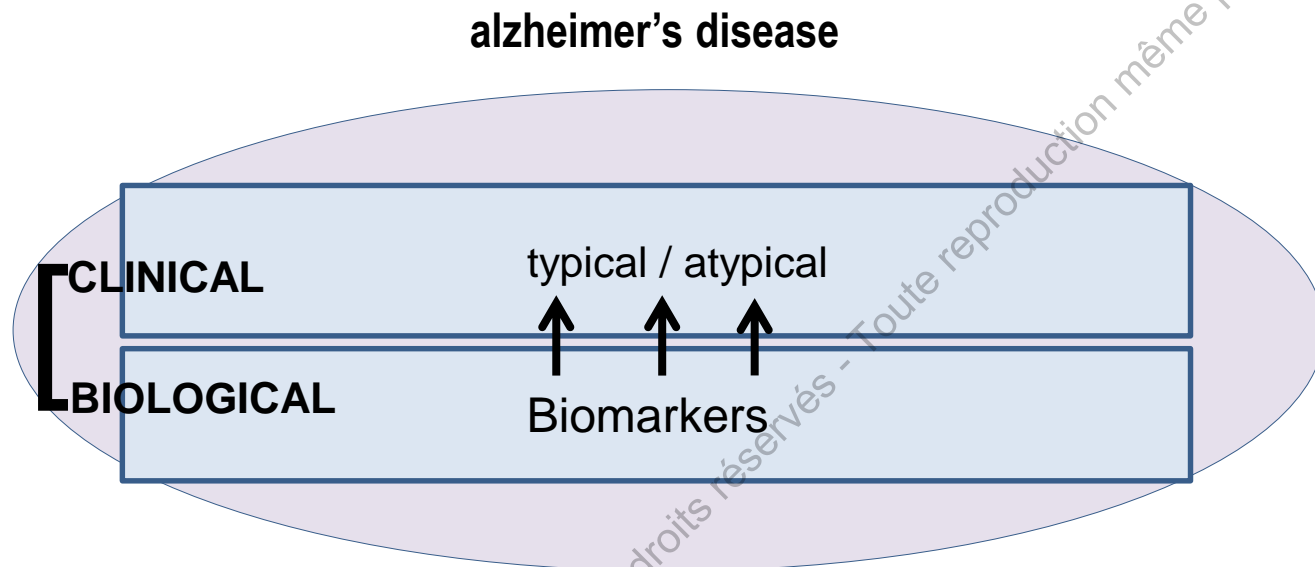
clinical pathological
entity



2007

IWG

clinical biological
entity



Les nouvelles règles

Les biomarqueurs étant considérés comme des substituts de la pathologie,

→ 1) le diagnostic clinique peut être établi in vivo

→ 2) la référence au syndrome démentiel n'est plus nécessaire

The « IWG-2 criteria »

Lancet Neurol, 2014

A simplified algorithm is proposed:

In any condition and at any stage of the disease, the diagnosis of AD relies on the presence of a pathophysiological marker.

Typical

- Amnestic syndrome of the Hipp. type

Atypical

- Posterior cortical atrophy
- Logopenic variant
- Frontal variant

Asymptomatic at risk

- No AD phenotype (typical or atypical)

Presymptomatic (AD mutation)

- No AD phenotype (typical or atypical)

- **CSF** (low β 1-42 and high T or P-tau)

OR

- **Amyloid PET** (high retention of tracer)

New Diagnostic approach

Before 2007

- 1) dementia: loss of autonomy
- 2) elimination of other causes of dementia:
 - ❖ blood exams : endocrinopathies, infectious or inflammatory disorders...
 - ❖ CT-Scan/MRI : vascular lesions, tumor, hydrocephalus...

Diagnosis based on an exclusionary process

Since 2007

- 1) an amnestic syndrome of the hippocampal type
- 2) integration of biomarkers in the diagnostic process:
 - ❖ a biological signature on CSF
 - ❖ the visualisation of brain lesions with PET amyloid tracer

Diagnosis based on positive arguments

Applicability of the New Criteria: When?

1) In research settings: A high diagnostic accuracy is needed for:

- study of **specific outcomes**: requires well phenotyped cohorts
- academic **research projects**: not on heterogeneous population with a low/intermediate likelihood of diagnostic accuracy
- inclusion in **clinical trials** : most of ongoing trials are based on the New Criteria: **BMS** (*γ secretase inhibitor*); **Affiris** (*immunotherapy*); **Roche** (*immunotherapy*); **Lilly** (*BACE inhibitor*); **Nutricia** (*Medical food-Souvenaid*); **Sanofi** (*immunotherapy*) ...

2) In specific clinical conditions: BMs increase diagnostic accuracy that may be required in case of:

- young onset AD
- complex cases: PCA, PPA...

HAS (2011): Examens paracliniques spécialisés

Dans des cas difficiles ou atypiques, des examens paracliniques peuvent être proposés par les équipes spécialisées.

Imagerie fonctionnelle

- La réalisation systématique d'une TEMP, d'un DATscan ou d'une TEP n'est pas recommandée pour porter un diagnostic positif de MA.
- Une TEMP, voire une TEP, peut être demandée en cas de démence atypique, ou s'il existe un doute sur une DLFT ou autre atrophie focale.
- Un DATscan peut être envisagé si doute sur une DCL.

Analyse du LCR

- Une analyse standard du LCR (cellules, glucose, protéines, électrophorèse des protéines) est recommandée si présentation atypique et/ou rapidement évolutive (suspicion de maladie inflammatoire, infectieuse, paranéoplasique ou de Creutzfeldt- Jakob).
- Le dosage des protéines TAU totales, phosphorylées et A β 42 peut être réalisé en cas de doute dg et en particulier chez les patients jeunes.

Conclusions

With benefit of pathophysiological biomarkers

Diagnosis of AD established *in vivo* with high diagnostic accuracy

Disease can be recognized before dementia

Disease can be suspected before symptoms

Disease modifying treatments might be initiated in preclinical state

Discovery of biomarkers has induced a shift in AD

Conceptual framework: From a dementia to a disease

Treatment strategies: From treatment to prevention