

Les biomarqueurs du LCR et du plasma : utilisation diagnostique et pronostique dans la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés

CSF and plasma biomarkers: Diagnostic and prognostic use in Alzheimer's disease and related dementia

^aCentre mémoire ressources recherche Languedoc-Roussillon, université Montpellier I, hôpital Gui de Chauliac, CHRU Montpellier, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

^bInserm U1040, biochimie-protéomique clinique, IRB – CCBHM, CHRU de Saint-Éloi, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

^cInserm U1061, hôpital La Colombière, Pavillon 42, 39, avenue Charles-Flahault, 34093 Montpellier cedex 5, France

A. Gabelle ^{a,b}
J. Touchon ^{a,c}
S. Lehmann ^{a,b}

RÉSUMÉ

Ces dix dernières années ont été le témoin de la révolution conceptuelle dans le champ diagnostique de la maladie d'Alzheimer (MA). La pensée scientifique s'est enrichie du concept de continuum physiopathologique de la maladie et de l'apport des biomarqueurs pour un diagnostic *in vivo*, et ce dès les stades précoces de la maladie. L'utilisation de ces biomarqueurs nous permet maintenant de passer d'une entité clinico-pathologique à un concept d'entité clinico-biologique. Parmi les trois types de biomarqueurs : biologiques, d'imagerie morphologique et fonctionnelle, les biomarqueurs du LCR possèdent l'avantage principal de refléter *in vivo* en une seule investigation les deux lésions neuro-pathologiques caractéristiques du processus Alzheimer. La pertinence de l'utilisation des biomarqueurs du LCR est d'ailleurs bien validée en recherche mais leur évaluation en pratique clinique de routine dans les centres Mémoire ne fait que débiter. Nous décrivons les caractéristiques des biomarqueurs du LCR et leurs apports en termes de diagnostics positifs et différentiels de la MA, mais également dès les stades précoces de la maladie. L'étude PLM combinant les données de plus de 1200 patients intégrés dans les bio-banques des trois CMRRs (Paris-Nord, Lille et Montpellier) sera présentée. Elle permet d'avancer des réponses concernant la pertinence de l'utilisation des trois biomarqueurs du LCR en consultation Mémoire, mais également de proposer un consensus dans le champ de l'harmonisation des procédures pour limiter l'impact des facteurs pré-analytiques. Enfin, pour s'affranchir des contraintes de la ponction lombaire, de nombreuses recherches se focalisent sur l'utilisation des biomarqueurs plasmatiques. Nous en décrivons les intérêts et les limites. Un point particulier sera développé concernant leur impact comme facteur pronostique du déclin cognitif.

© 2013 Publié par Elsevier Masson SAS.

SUMMARY

*Over the last 10 years, there has been a paradigmatic shift in the diagnostic field of Alzheimer's disease (AD). Scientific thought has enriched the concept of the pathophysiological continuum of the disease and pointed out the contribution of biomarkers for *in vivo* diagnosis, specifically during the early stages of the disease. The use of these biomarkers has enabled us to move from a clinic-pathological entity to a clinic-biological entity. Among the three types of biomarkers – biological,*

Mots clés

Maladie d'Alzheimer
 Biomarqueurs
 Liquide céphalo-rachidien
 Plasma
 Peptide amyloïde
 Protéine Tau

Keywords

*Alzheimer disease
 CSF biomarkers
 Plasma biomarkers
 Amyloid peptide
 Tau protein*

Auteur correspondant :

A. Gabelle,
 centre mémoire ressources
 recherche Languedoc-
 Roussillon, université
 Montpellier I, hôpital Gui de
 Chauliac, CHRU Montpellier,
 80, avenue Augustin-Fliche,
 34295 Montpellier, France.
 Adresse e-mail :
 audreygabelle@hotmail.com

morphological and functional brain imaging – CSF biomarkers have the main advantage to reflect the two pathophysiological lesions of the Alzheimer process in a unique in vivo investigation. The relevance of CSF biomarkers is well validated in research but the evaluation of their interest and diagnostic accuracy in routine clinical practice in Memory centers is just beginning. We describe the characteristics of CSF biomarkers and their contributions in terms of positive and differential diagnosis of AD, but also during the early stages of the disease. The PLM study (CMRRs Paris-Nord, Lille and Montpellier), combining data from over 1200 patients included in the three CMRRs bio-banks, will be presented. It allows us to put forward answers about the relevance of using three CSF biomarkers in Memory consultation, but also to propose a consensus for procedures harmonization to reduce the impact of pre-analytical factors. Finally, to overcome the constraints of lumbar puncture, much research focuses on the use of plasma biomarkers. We describe their usefulness and limitations. A specific point will be developed regarding their impact as a prognostic factor for cognitive decline.

© 2013 Published by Elsevier Masson SAS.

INTRODUCTION

Ces dix dernières années ont été le témoin de la révolution conceptuelle dans le domaine des affections neurodégénératives et en particulier dans le champ diagnostique de la maladie d'Alzheimer (MA). La pensée scientifique s'est enrichie du concept de continuum physiopathologique de la maladie et de l'apport des biomarqueurs pour un diagnostic in vivo, dès les stades précoces de la maladie. Ainsi, les plaques extracellulaires de protéine β -amyloïde et les dépôts neuro-fibrillaires intracellulaires correspondant aux lésions neuro-pathologiques caractéristiques de la MA sont présentes de nombreuses années avant l'apparition de la plainte cognitive. Selon l'hypothèse de Jack et al., les dépôts amyloïdes constitués de peptide insoluble β -amyloïde seraient les plus précoces dans la frise chronologique d'apparition des lésions neuro-pathologiques (Jack et al., 2010). Chez les sujets génétiquement prédisposés à la MA, les modifications structurelles et fonctionnelles, contemporaines d'un excès de production du peptide amyloïde dans le plasma et dans le liquide céphalorachidien (LCR), sont présentes presque 20 ans avant les premiers signes cliniques de la maladie (Fleisher et al., 2012). La recherche devait donc s'orienter sur la découverte de marqueurs permettant d'optimiser le diagnostic de la maladie dès les stades précoces, à la fois pour optimiser la prise en charge des patients et pour évaluer les stratégies thérapeutiques innovantes visant à ralentir voire à bloquer le processus pathologique. Reflétant in vivo les lésions neuro-pathologiques et les modifications structurelles et fonctionnelles de la MA, trois types de biomarqueurs furent développés et sont actuellement disponibles en recherche : les marqueurs d'imagerie morphologique (IRM, volumétrie de l'hippocampe), fonctionnelle (TEP ou *Pittsburgh Compound B*, PIB) et les marqueurs biologiques soit du LCR (dosages du peptide A β 42, de la protéine Tau et de sa forme phosphorylée P-Tau₁₈₁) soit du plasma (dosages des peptides amyloïdes A β 42, A β 40 et ses formes tronquées A β n-42, A β n-40). L'utilisation de ces biomarqueurs doit nous permettre de passer d'une entité clinico-pathologique à un concept d'entité clinico-biologique. Les biomarqueurs d'imagerie morphologique, fonctionnelle et du LCR font partie intégrante des nouveaux critères de recherche « diagnostic » de la MA et de son stade précoce (MA prodromale) qui ont été récemment proposés (Dubois et al., 2010 ; Sperling et al., 2011). Bien qu'ils restent des biomarqueurs de recherche, leur utilisation en pratique clinique de routine dans les centres Mémoire tend à se généraliser.

Dans cet article, nous nous focaliserons sur la pertinence de l'utilisation diagnostique et pronostique des biomarqueurs du

LCR et du plasma dans le champ de la MA et des syndromes apparentés, en se basant sur les données en recherche et en pratique clinique de routine dans les centres mémoire ressources et recherche.

CARACTÉRISTIQUES GÉNÉRALES DES BIOMARQUEURS BIOLOGIQUES

Un biomarqueur correspond à un marqueur du vivant. Il se doit de souscrire à plusieurs critères : être fiable, précis, reproductible, pouvoir idéalement provenir d'un geste non invasif comme la prise de sang ou modérément invasif telle la ponction lombaire (PL) et avoir une sensibilité (Se) et une spécificité (Sp) supérieures à 80 %. L'utilisation du LCR comme prélèvement biologique de référence dans l'analyse des biomarqueurs se base sur les avantages inhérents à ses propriétés cérébrales, source idéale de données physiopathologiques et diagnostiques. Une modification biologique, en particulier protéique du LCR peut refléter les processus neuro-dégénératifs en cours. De plus, les effets secondaires (infections post-PL, syndrome post-PL...) restent rares (< 0,3 %) chez les sujets âgés et les nouvelles modalités de prélèvements (aiguille souple, anesthésies cutanées et gazeuses, formation des jeunes médecins au geste par des stimulateurs de PL, hypnose-analgésie, musicothérapie lors de la PL...) limitent l'appréhension du geste et de la douleur.

Trois principaux biomarqueurs protéiques sont utilisés dans le champ des affections neurodégénératives : le peptide A β , la protéine Tau totale (T-Tau) et sa forme phosphorylée (P-Tau). Le peptide A β 42 est le produit de cascades de clivages protéolytiques de l'APP par les β et γ -sécrétases. Les taux d'A β 42 sont corrélés à l'intensité des dépôts d'A β au niveau des plaques amyloïdes dans le néocortex et l'hippocampe dans les cerveaux autopsiés. La fraction peptidique A β 42 est détectée par Elisa avec un *Innotest β -amyloid* qui analyse les anticorps 3D6 et 21F12. Les taux A β 42 varient avec l'âge. Ils sont évalués à 792 ± 182 pg/mL pour la tranche d'âge (21–50 ans) et à 790 ± 228 pg/mL pour celle de (51–70 ans). Selon InnoGenetics®, le test A β 42 est considéré comme positif si sa valeur est inférieure à 450 pg/mL mais nous discuterons des valeurs seuils diagnostiques ultérieurement.

La protéine Tau, localisée au niveau des axones, comprend six iso-formes différentes dans le cerveau humain et de nombreux sites de phosphorylation. D'un point de vue physiopathologique, la concentration de Tau dans le LCR reflète l'intensité globale de la dégénérescence neuronale. Les nouvelles techniques d'Elisa, détectant toutes iso-formes de la protéine Tau

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3087248>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3087248>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)