

Rencontres du
vieillessement
2019



Biomarqueurs sanguins de la maladie d'Alzheimer

Dr Julien Delrieu

Le 17 Octobre 2019

2010, Nature Reviews Neurology. Blennow et al. Review
Résultats contradictoires concernant les biomarqueurs plasmatiques amyloïdes

2017, PLoS One. Shekhar et al. Tau et p-Tau > dans la MA/MCI/N Association avec les performances cognitives

2018, Nature. Nakamura et al. VS TEP/LCR Immunoprécipitation/spectrométrie de masse N/MCI/MA

2019, JAMA Neurol. Palmqvist et al VS LCR Combinaison de biomarqueurs incluant le statut APOE Outil de screening?



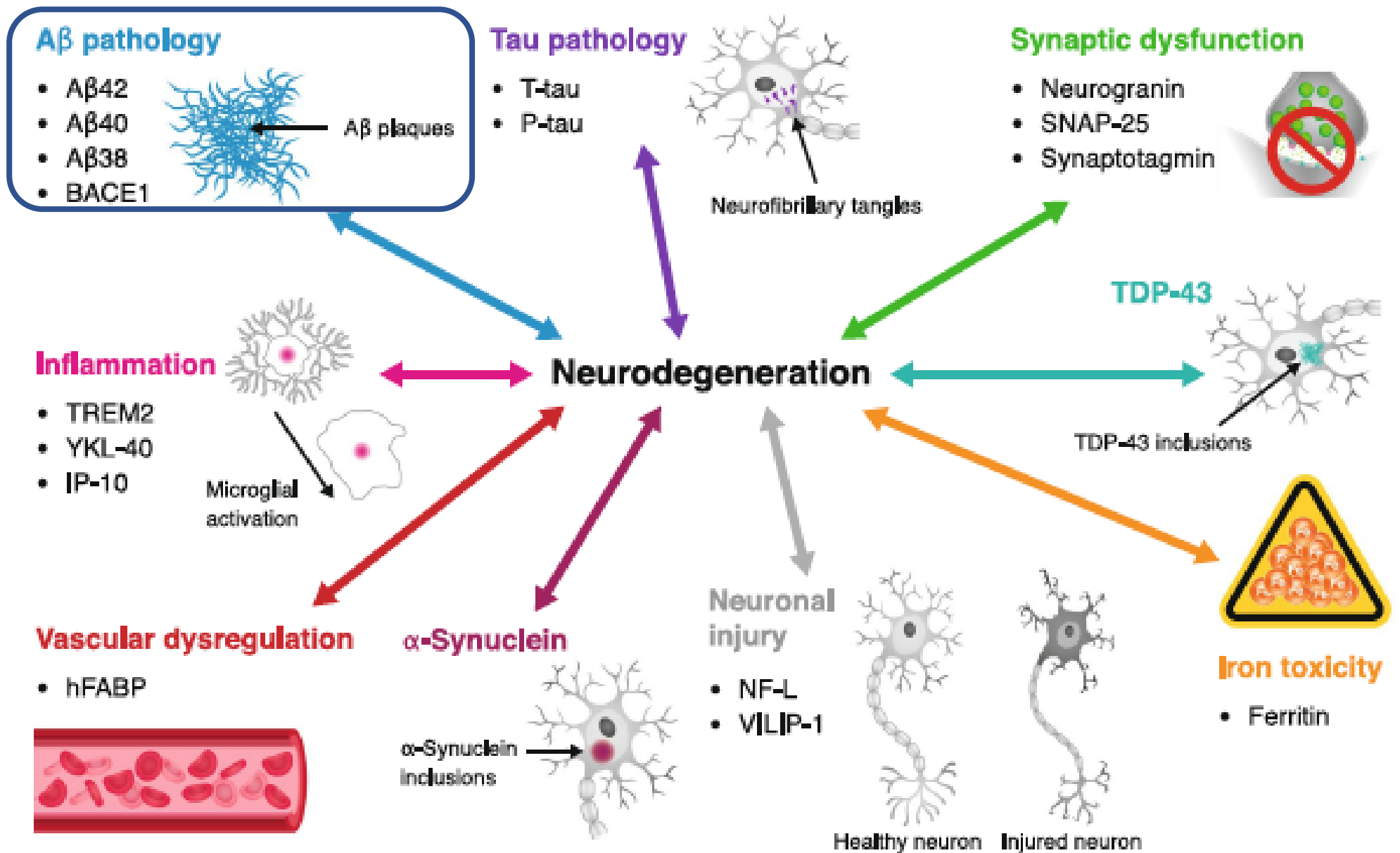
← Développement des marqueurs du LCR et de neuro-imagerie →

2018, Nature Med. Preische et al Dans la MA pré-symptomatique ELISAus Dynamique des NfLs prédictive du début des symptômes cliniques

2017, Alzheimer and Dementia. Ovod et al. Spectrométrie de masse Association des marqueurs plasmatiques avec marqueurs de référence

2019, Neurology. Schindler et al. Ratio AB42/AB40 prédictif de l'accumulation amyloïde cérébrale Spectrométrie de masse

- Marqueurs amyloïdes
- Marqueurs Tau
- Neurofilaments légers
- Autres

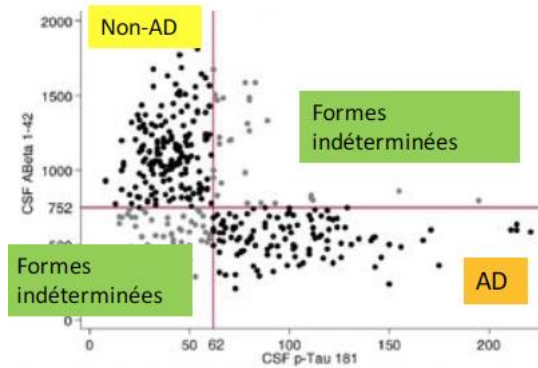


Les gold standard pour « mesurer » la pathologie amyloïde

RESEARCH Open Access

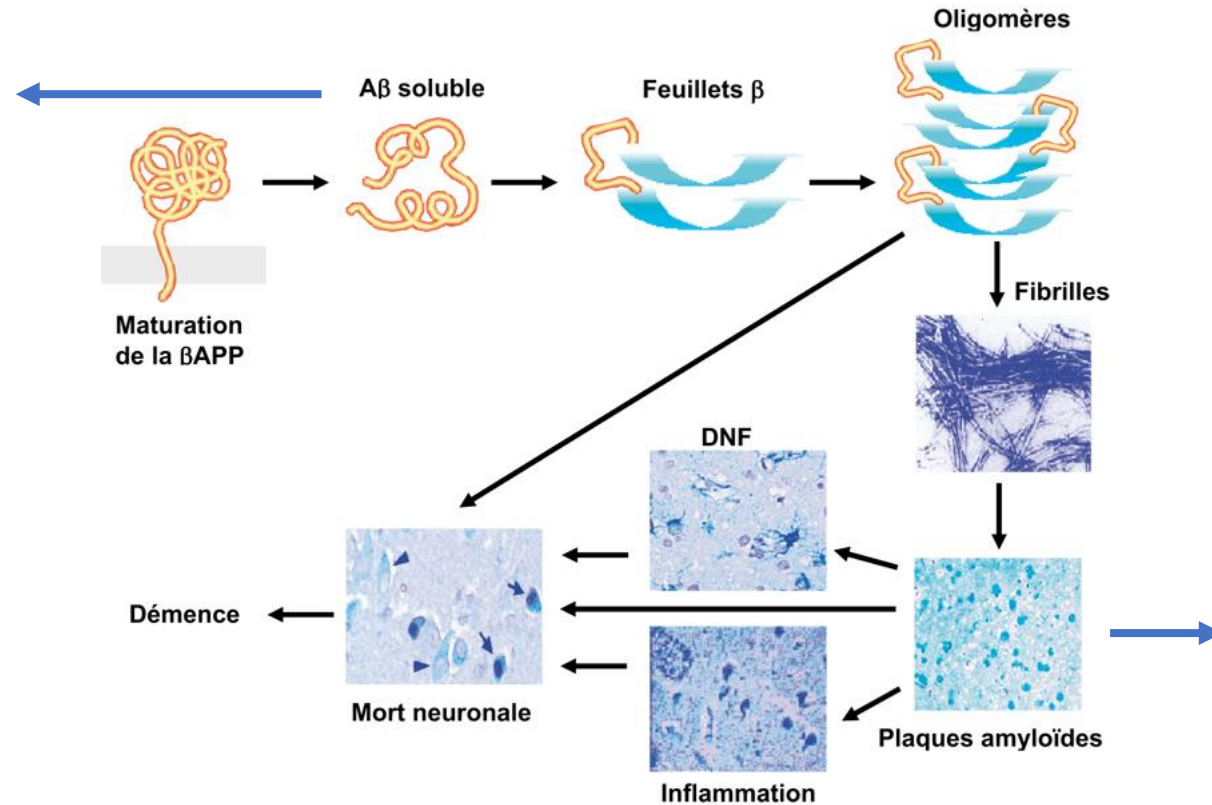
Cerebrospinal fluid amyloid- β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study

Julien Dumurgier^{1,2}, Susanna Schiaini^{1,3}, Audrey Gabelle^{1,6}, Olivier Vercurayse⁷, Stéphanie Bombois⁸, Jean-Louis Laplanche⁹, Katell Feoc'h¹⁰, Bernard Sabonière¹¹, Xenia V Kistanerka⁷, Corstance Delaby¹, Florence Paquier¹, Jacques Touchon¹, Jacques Hugon¹², Claire Paquet¹³ and Sylvain Lehmann¹

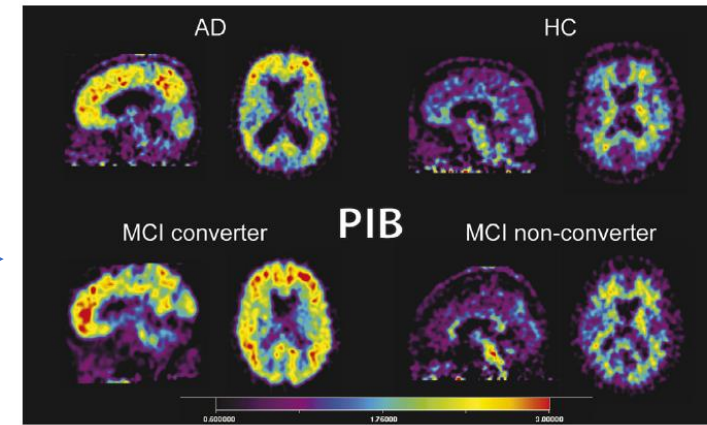


AB42 dans le LCR

MARQUEUR PROXIMAL

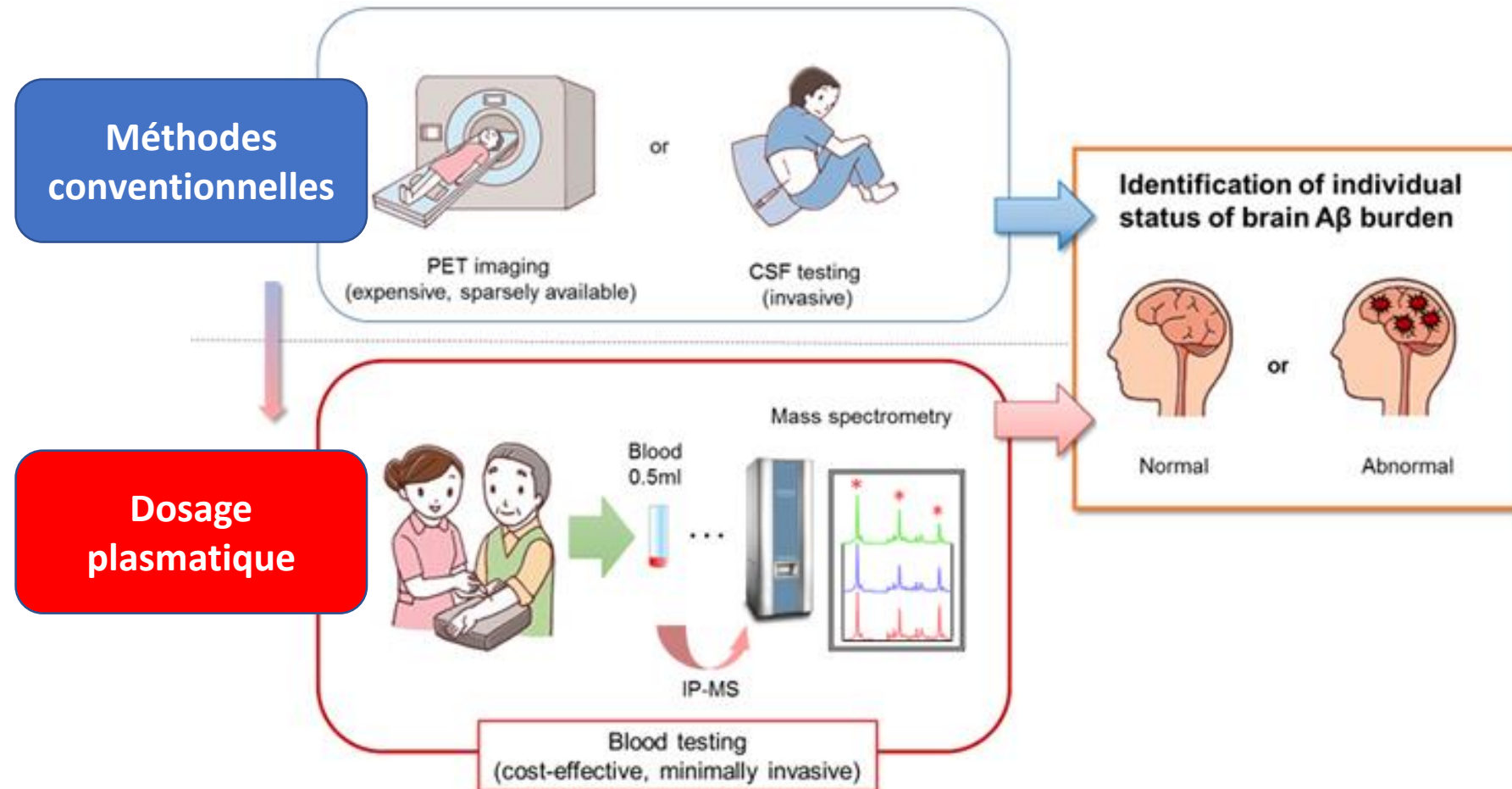


Charge amyloïde en TEP

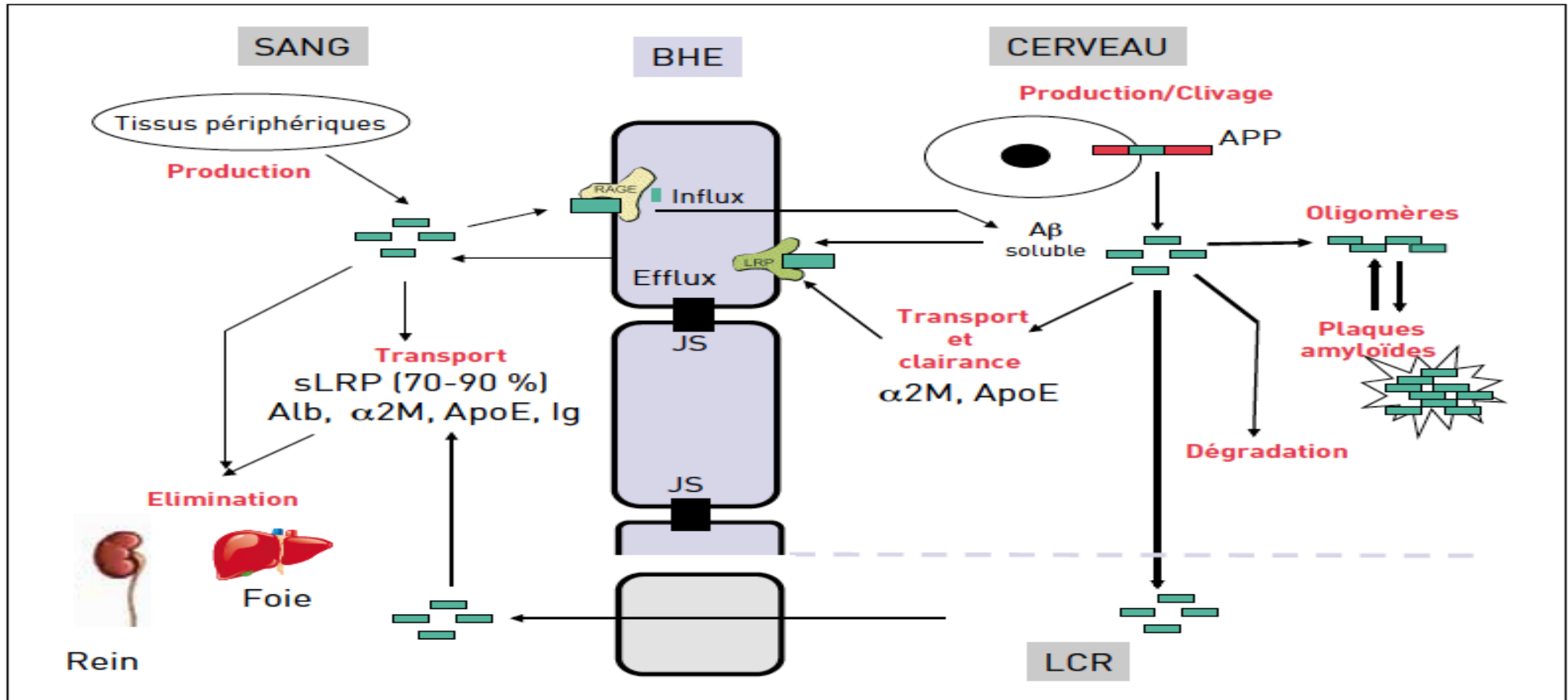


MARQUEUR DISTAL

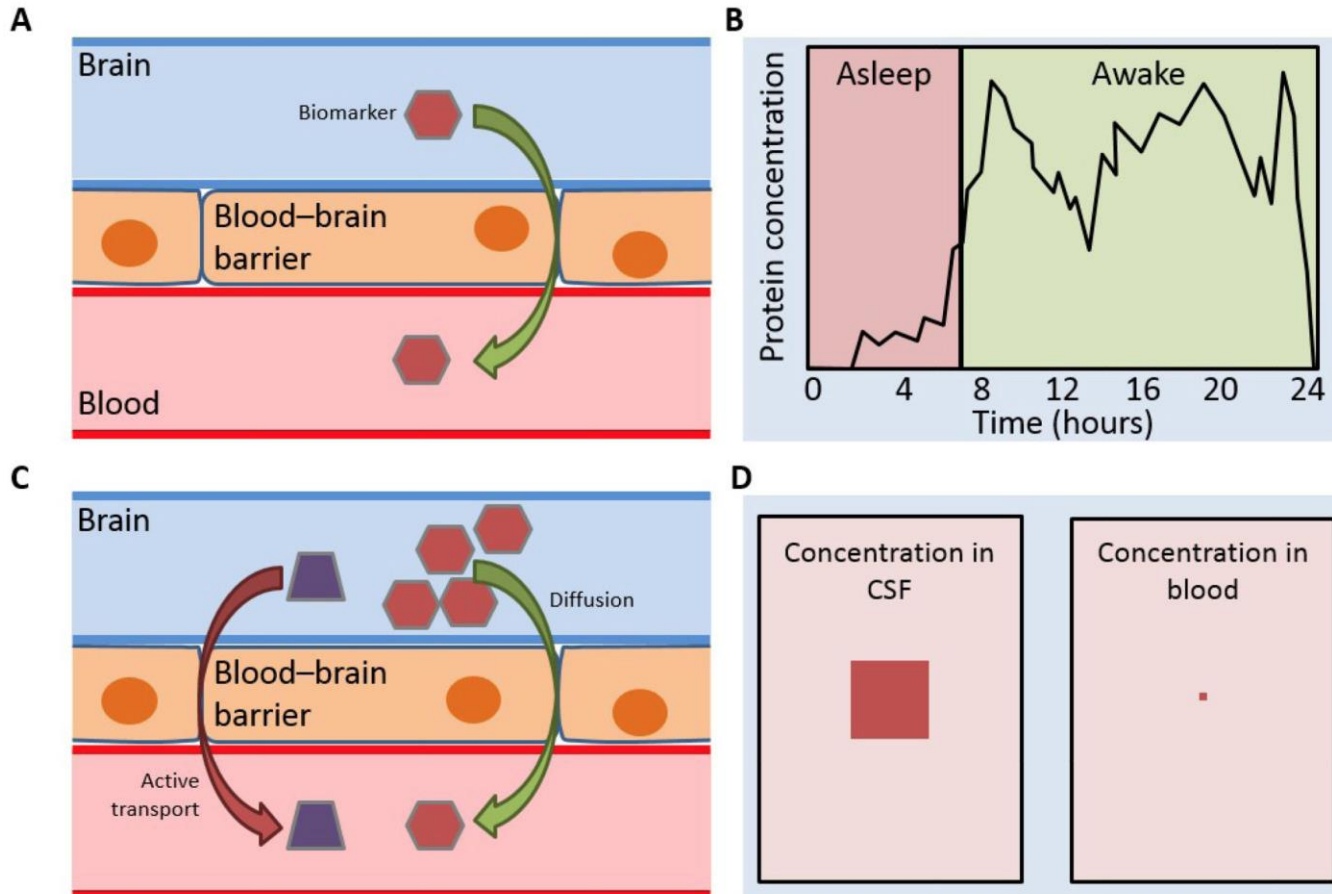
Place des biomarqueurs amyloïdes plasmatiques



Métabolisme central et périphérique de l'« amyloïde »



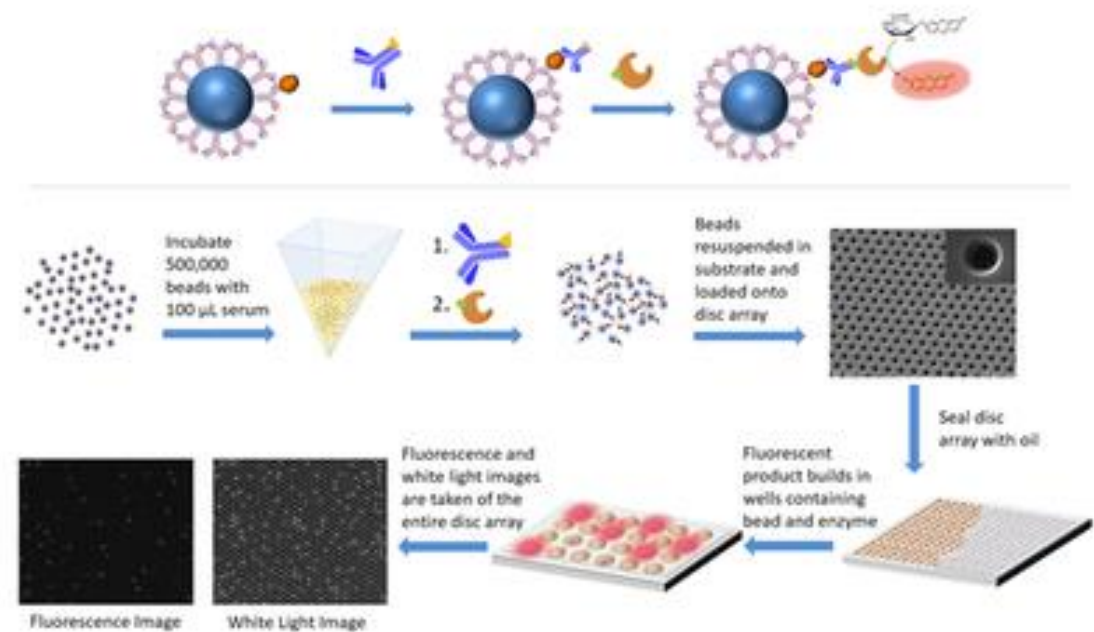
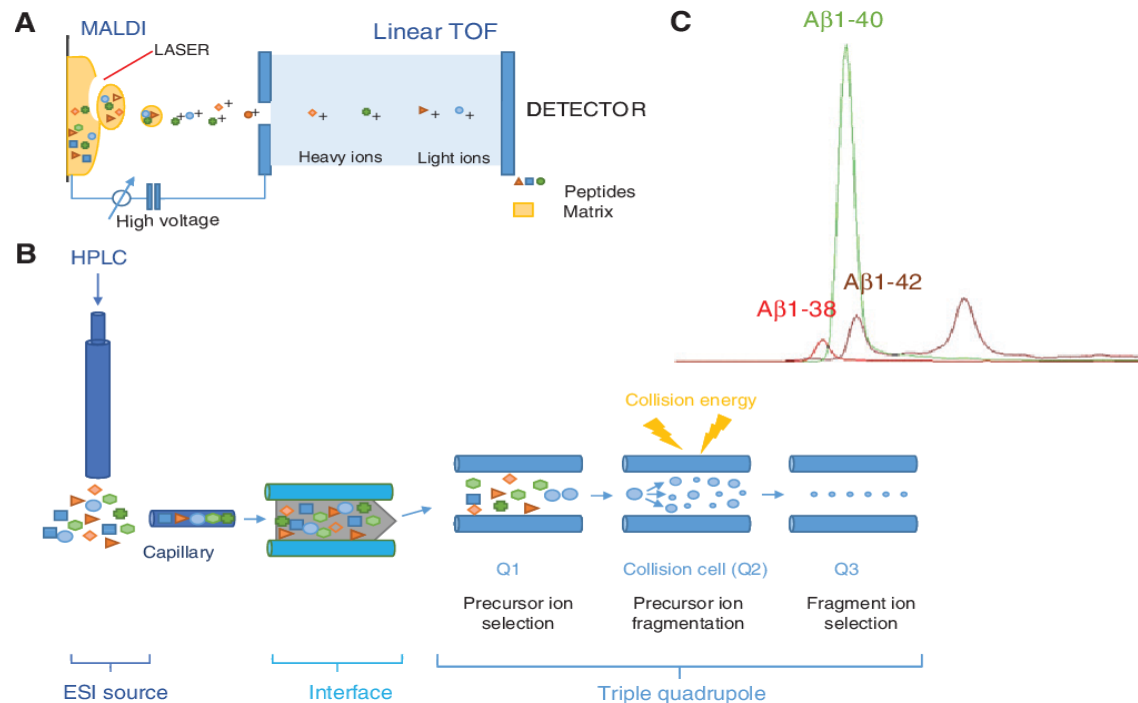
Quelques défis pour le dosage des marqueurs amyloïdes plasmatiques



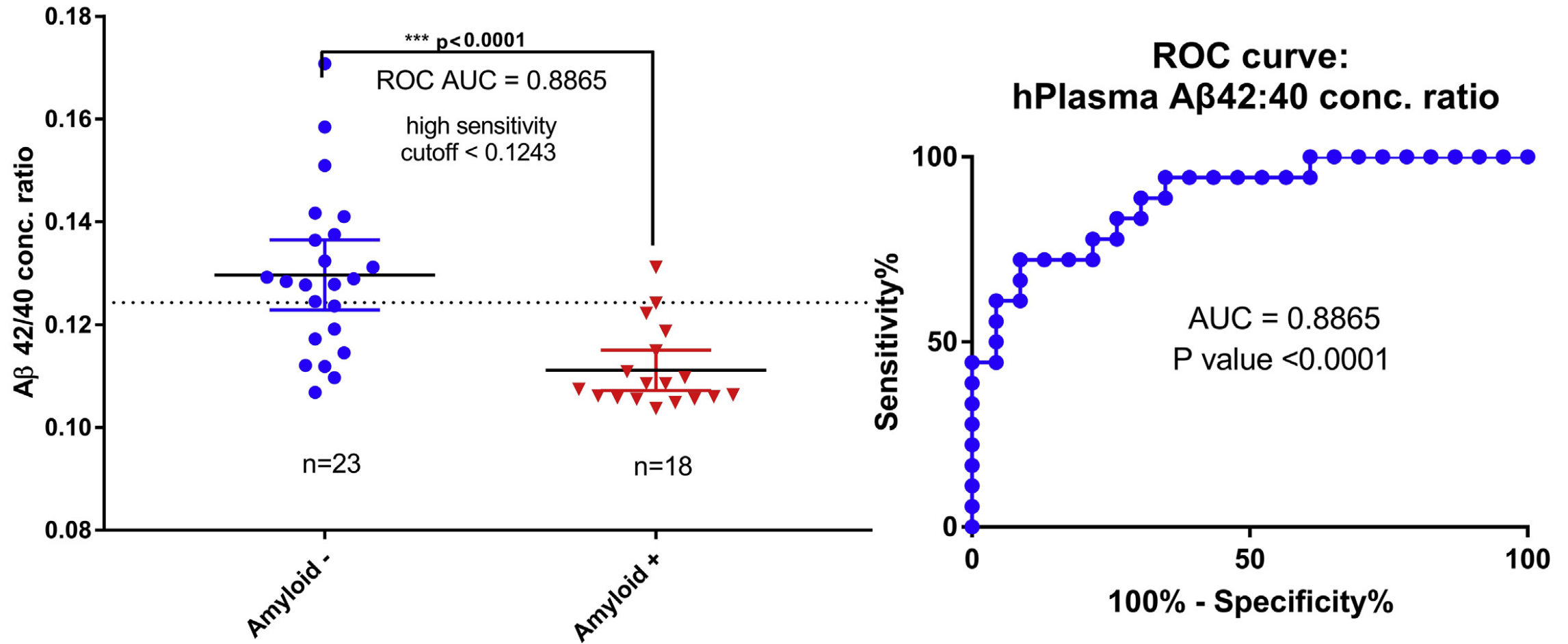
- Interaction avec les protéines dans le sang des marqueurs plasmatiques
- Paramètres associés au taux plasmatique amyloïde:
 - Créatinine
 - High density lipoprotein (HDL)
 - Index de masse corporelle
 - Ethnie
 - Sexe
- Age, taux de plaquettes, protidémie et créatinine peuvent être responsable d'une variation de 12.9% des niveaux plasmatiques amyloïdes

Les techniques de dosage

- Immunodosage automatisé (Elecsys, SiMoA, ...)
- Immunoprécipitation/Spectrométrie de masse



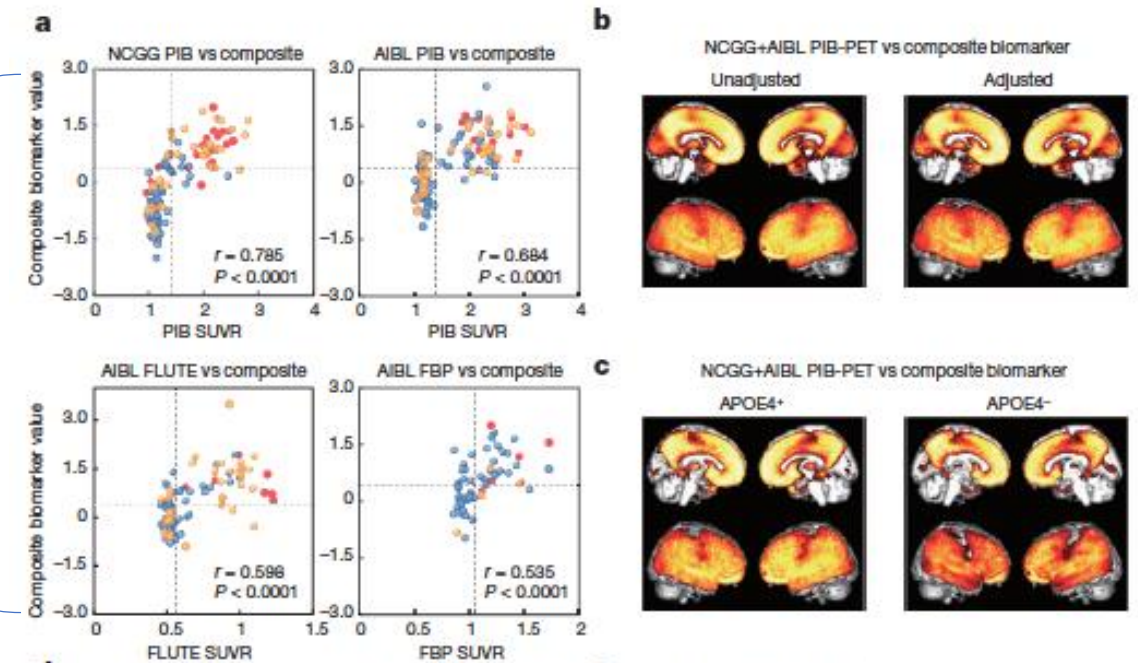
AB42/AB40 par spectrométrie aux stades précoces de la MA



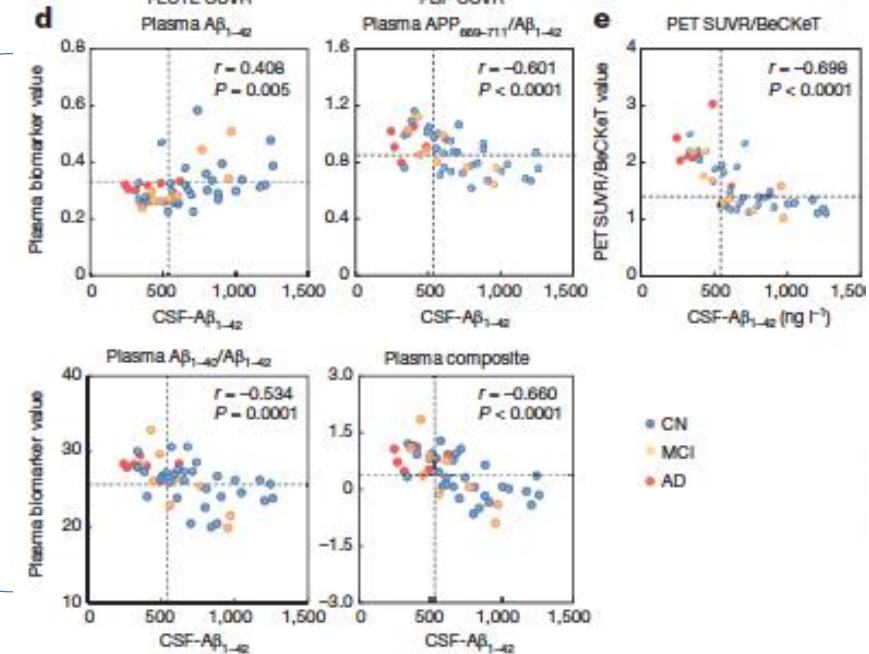
Biomarqueurs amyloïdes plasmatiques et marqueurs du LCR/TEP chez des sujets asymptomatiques, MCI et MA

- Corrélation positive entre les marqueurs amyloïdes plasmatiques et la charge amyloïde quelque soit le radiotraceur
- Corrélation négative entre les marqueurs amyloïdes plasmatiques et $A\beta_{1-42}$ dans le LCR
- Ratio AB42/AB40 et composite biomarqueur

TEP



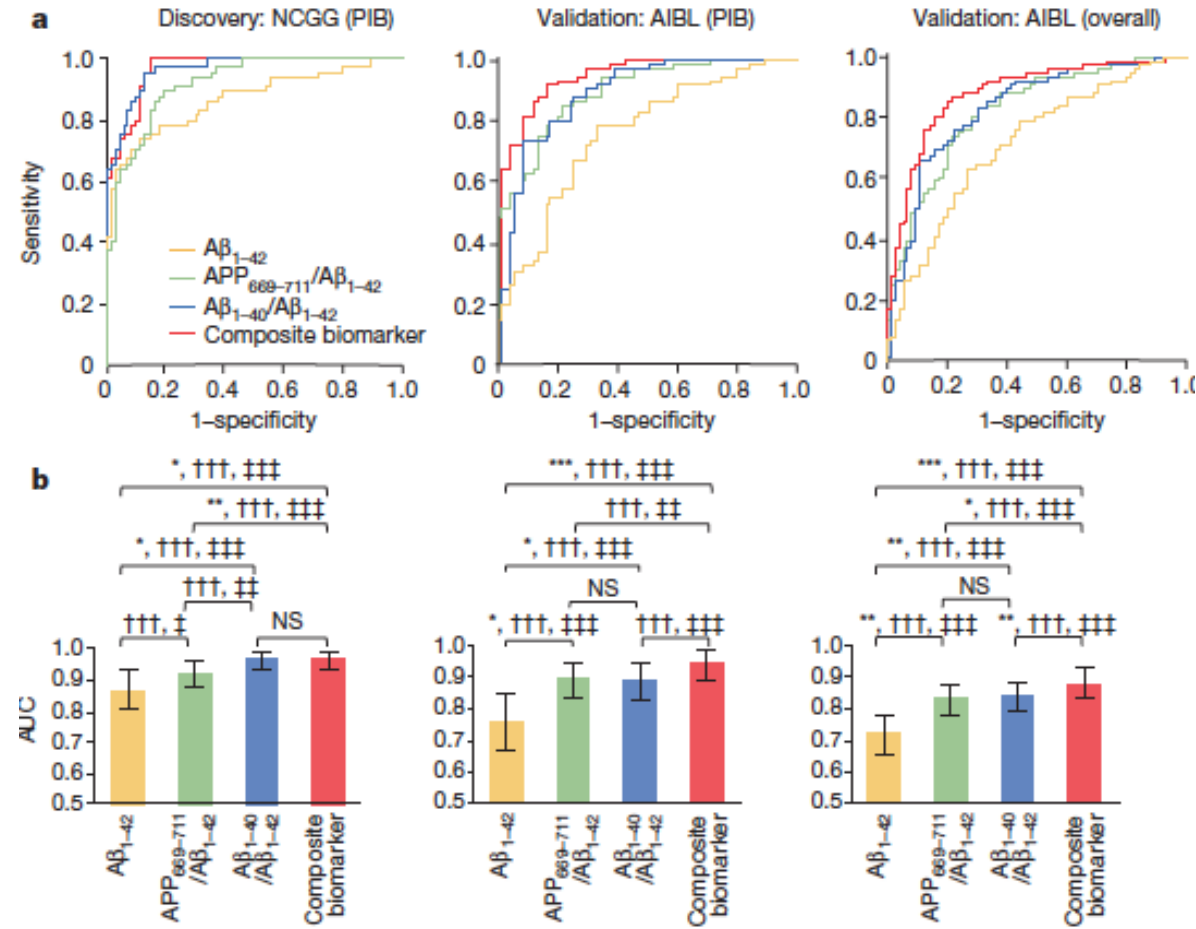
LCR



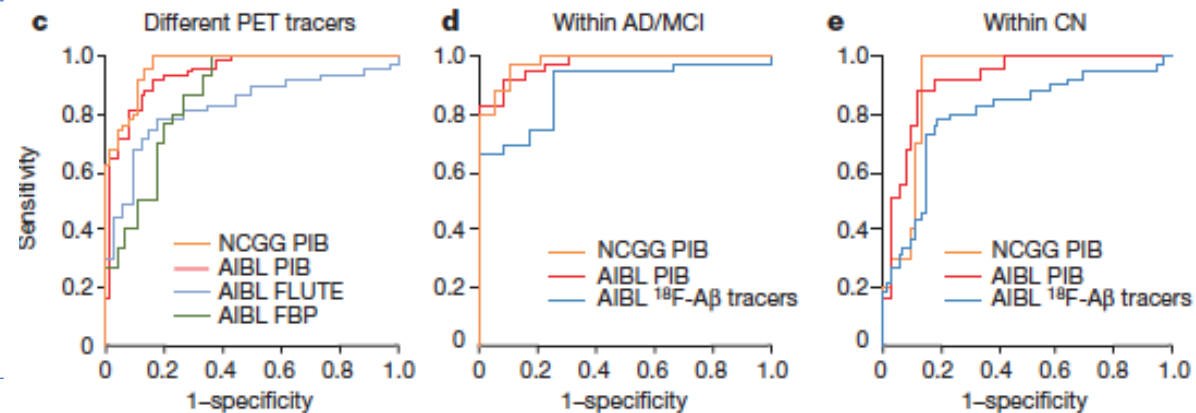
Performances de marqueurs amyloïdes plasmatiques

- Performances diagnostiques de tous les marqueurs amyloïdes vs TEP amyloïde
 - Composite > AB42/AB40 > AB42
 - MA et MCI > asymptotiques
- Composite biomarqueur le plus performant
 - Précision diagnostique de >90% avec TEP-PIB comme référence

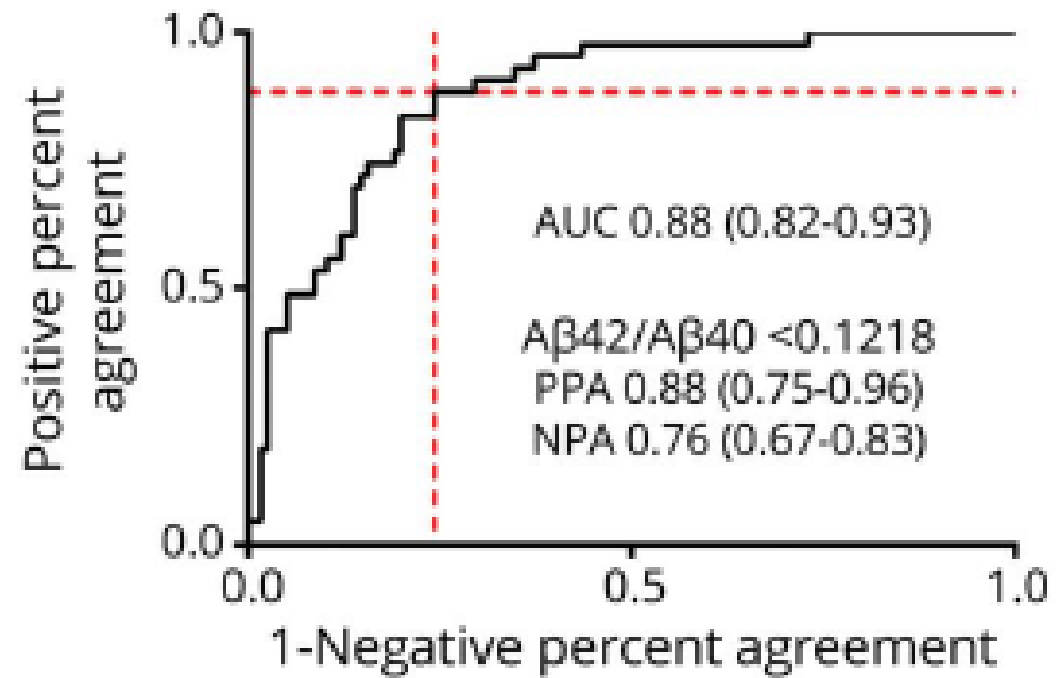
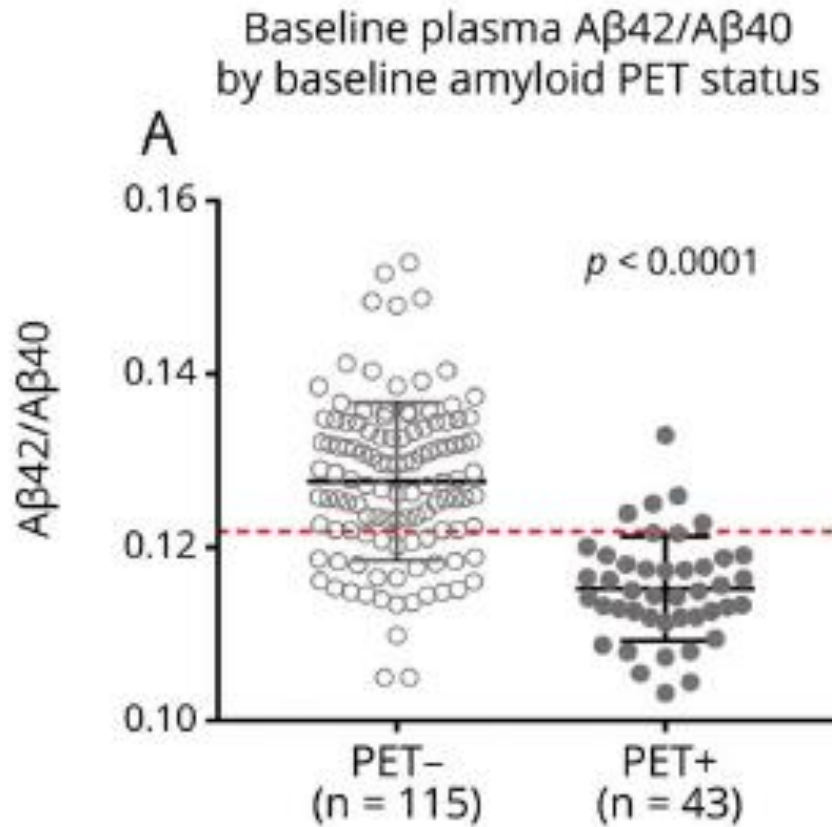
COHORTES



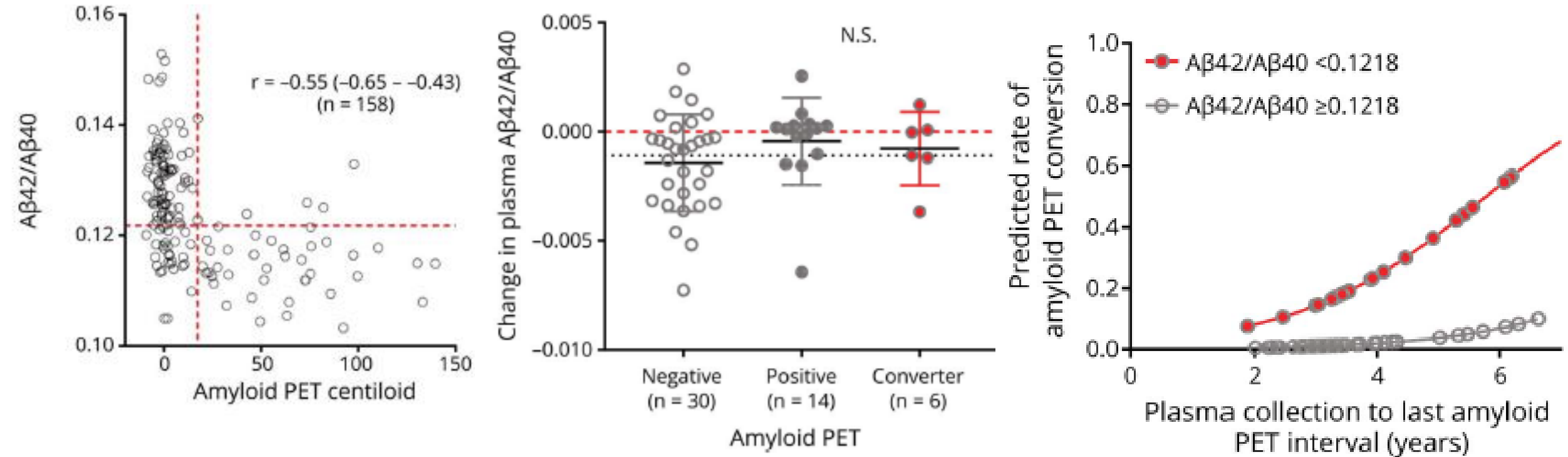
SEVERITE COGNITIVE ET TRACEURS



AB42/AB40 sanguins chez les sujets asymptomatiques

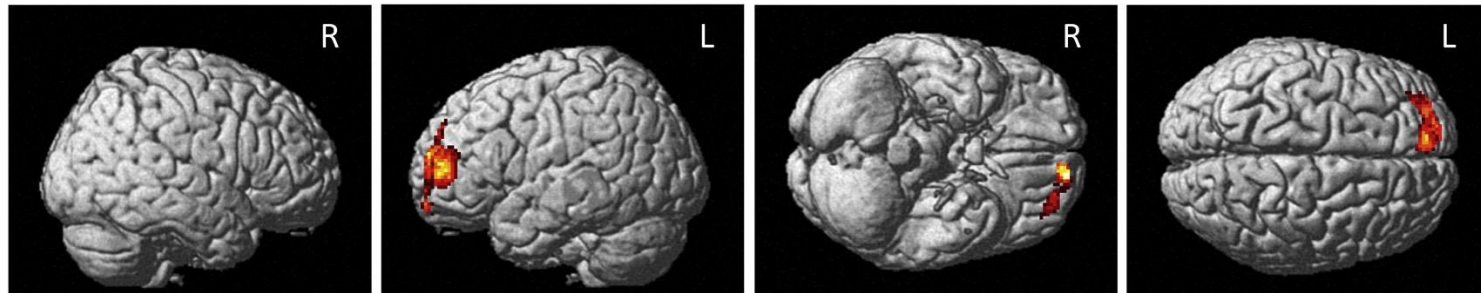


AB42/AB40 sanguins chez les sujets asymptomatiques



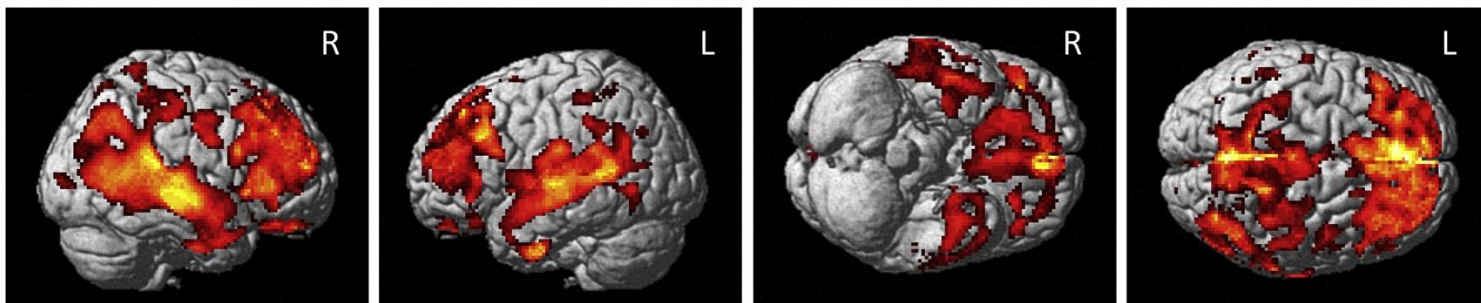
A

FP42:FP40 vs
Amyloid PET



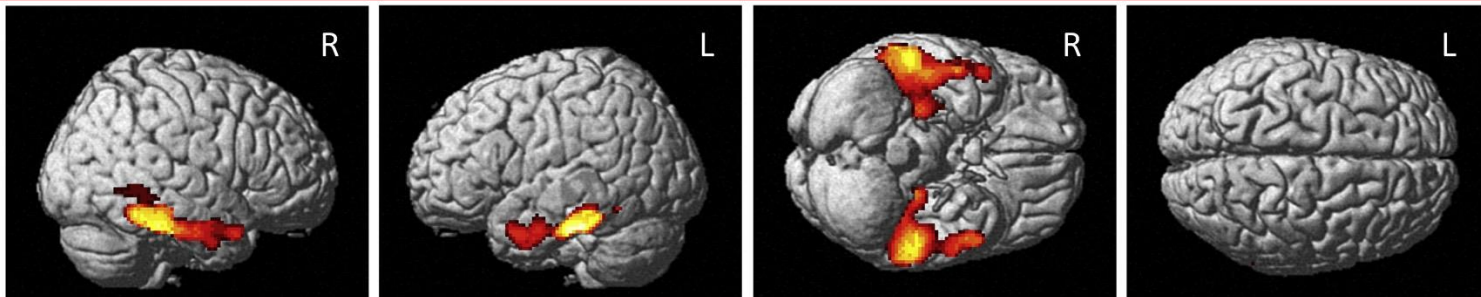
B

TP42:TP40 vs
Amyloid PET



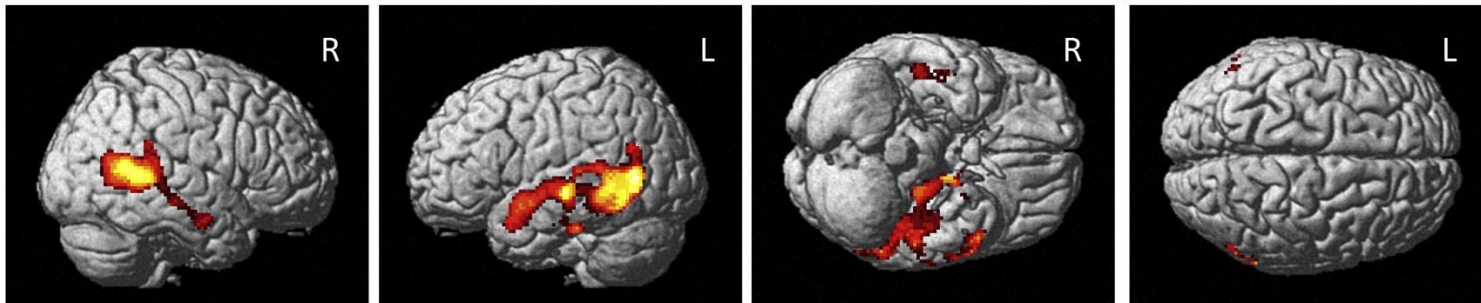
C

FP42:FP40 vs
Tau PET



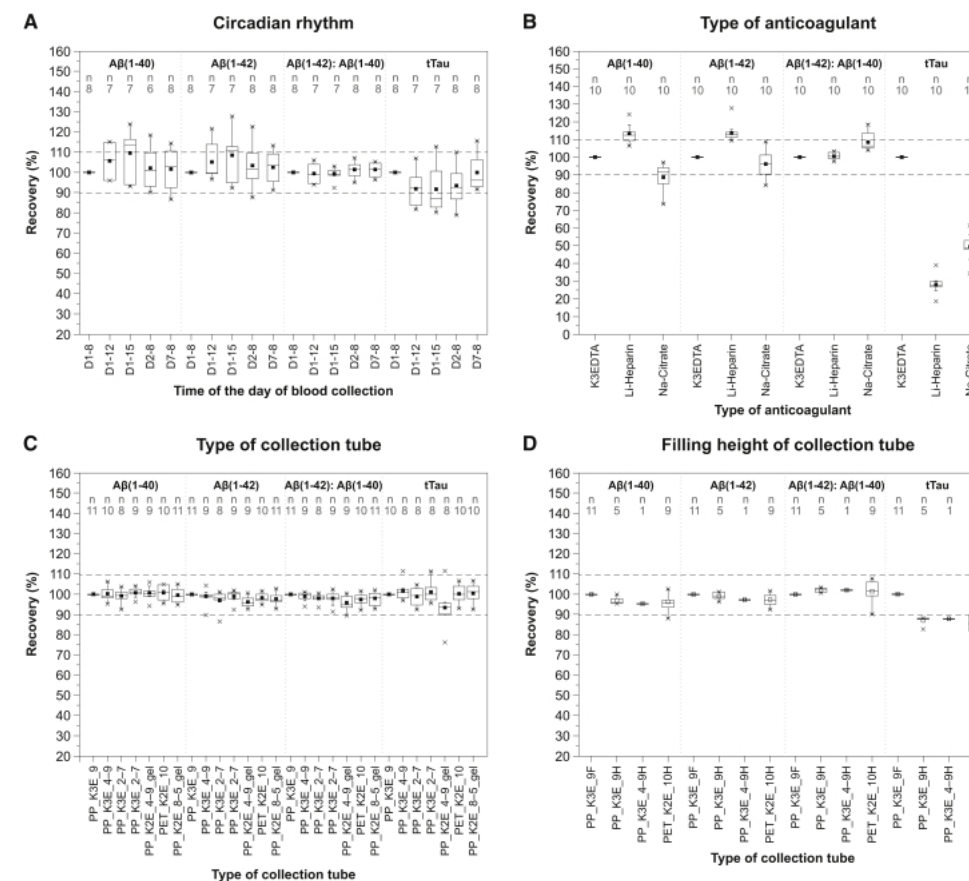
D

TP42:TP40 vs
Tau PET



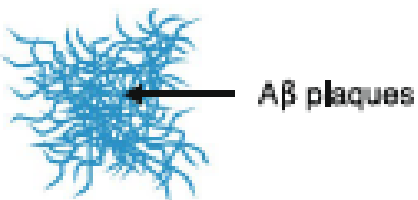
Quelles sont les prochaines étapes?

- Standardisation des méthodes pré-analytiques
 - Anticoagulants, tubes, heure de prélèvement, ...
- Âges extrêmes de la vie
- Place comme outils de screening en médecine générale?



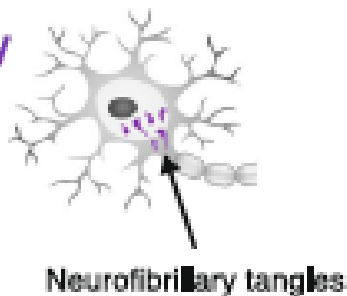
Aβ pathology

- Aβ42
- Aβ40
- Aβ38
- BACE1



Tau pathology

- T-tau
- P-tau



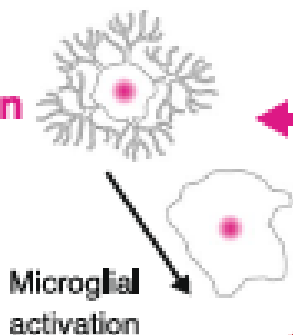
Synaptic dysfunction

- Neurogranin
- SNAP-25
- Synaptotagmin



Inflammation

- TREM2
- YKL-40
- IP-10



Neurodegeneration

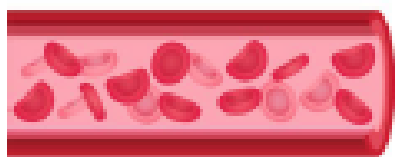
TDP-43

TDP-43 inclusions



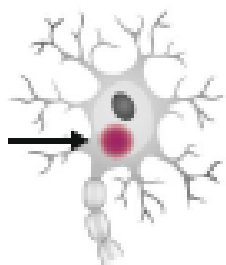
Vascular dysregulation

- hFABP



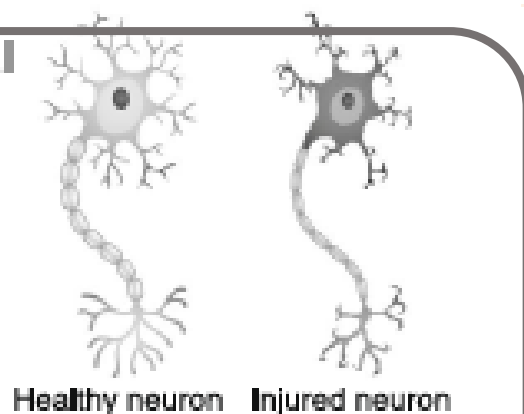
α-Synuclein

α-Synuclein inclusions



Neuronal injury

- NF-L
- VILIP-1

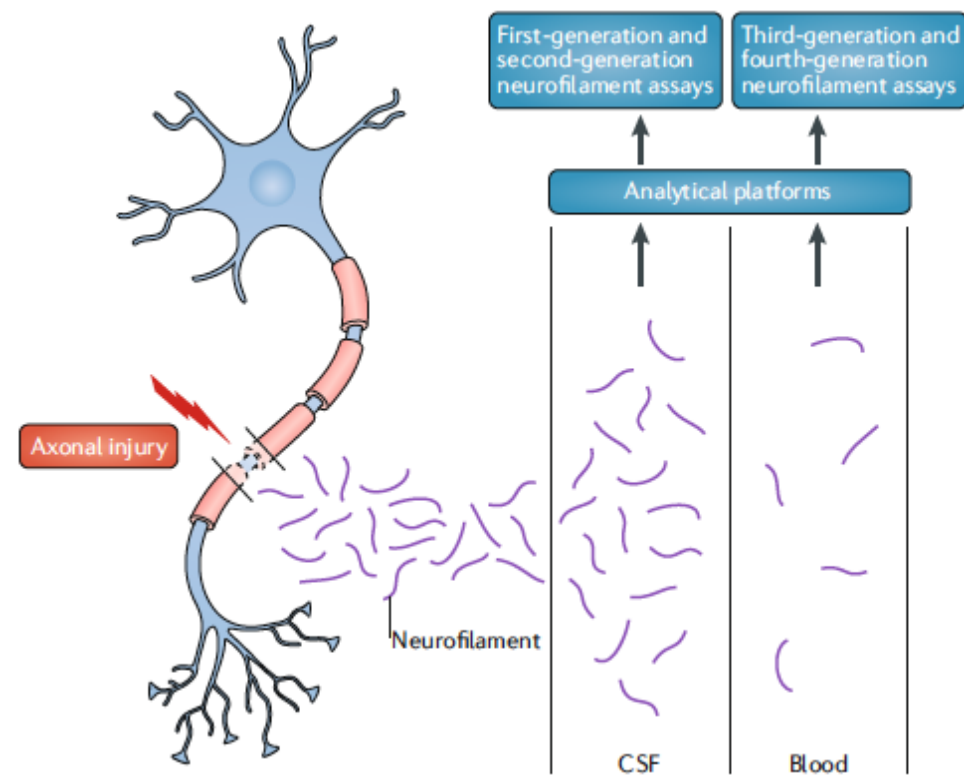
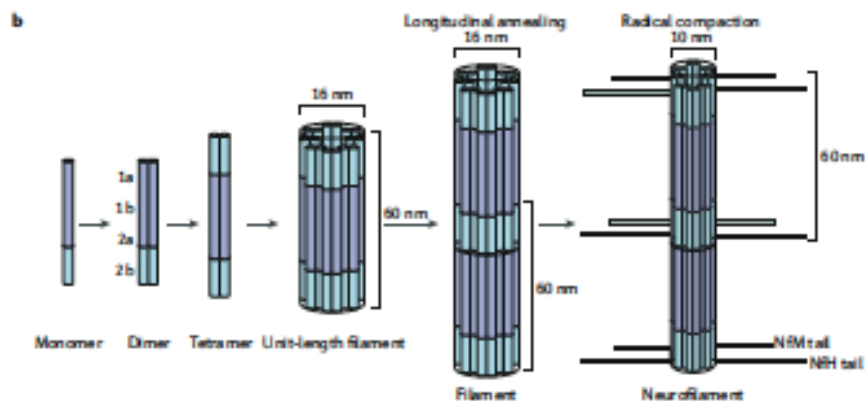


Iron toxicity

- Ferritin

Neurofilaments chaine légère dans le plasma

- Support rigide au cytosquelette des axones
- Marqueur de lésion axonale
- Non spécifique à la MA
- Commun à toutes les pathologies neuro-dégénératives



NfLs et pathologies neuroévolutives

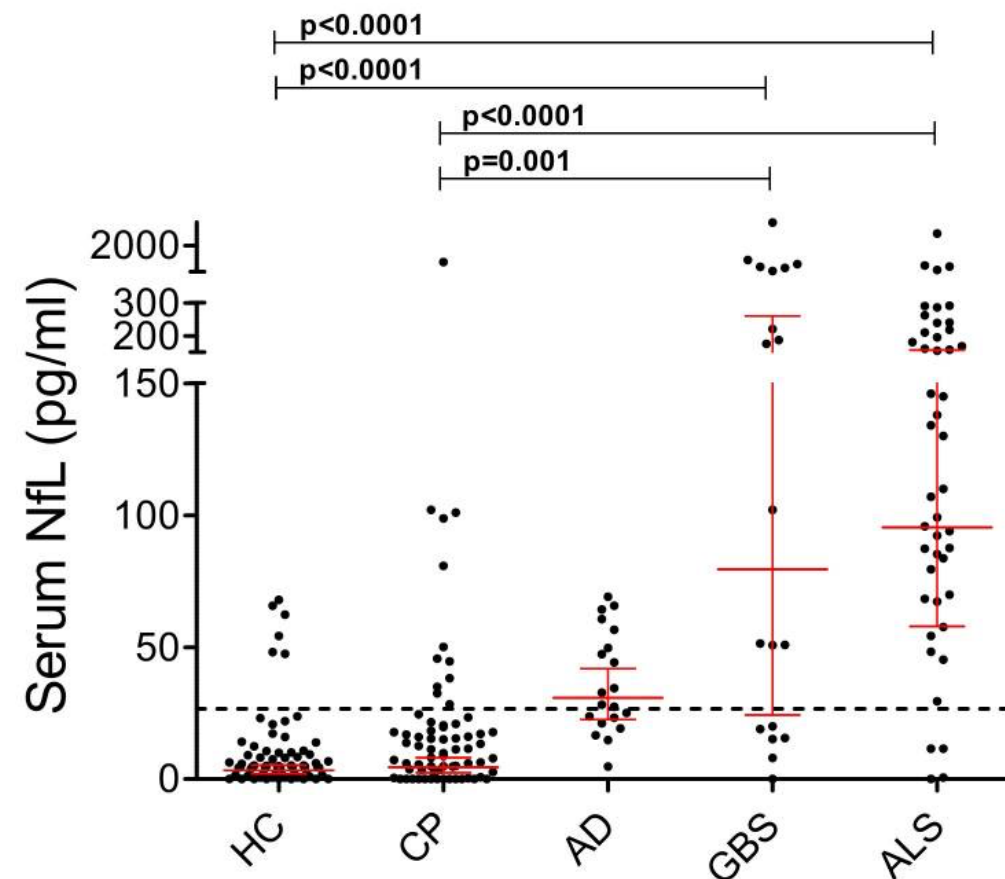
Box 1 | Relevance of neurofilaments to neurological disorders

Neurofilaments have been studied in several neurological disorders, and, in many, good evidence supports their diagnostic and prognostic value and/or their use for monitoring treatment responses. The disorders reviewed here are as follows:

- Multiple sclerosis
- Dementia
- Stroke
- Traumatic brain injury
- Amyotrophic lateral sclerosis
- Parkinson disease
- Huntington disease
- Bipolar disorder (limited evidence for clinical utility)

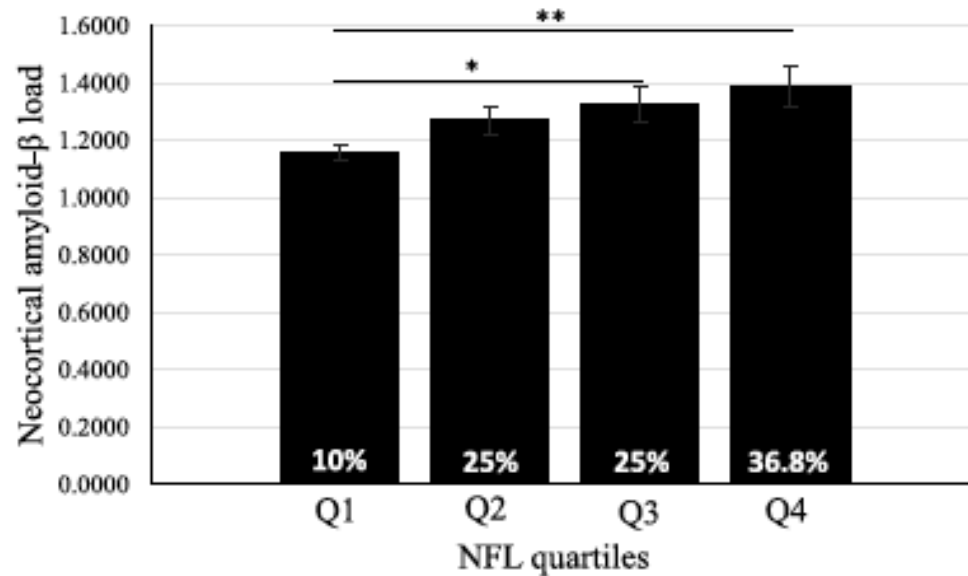
In addition, neurofilaments could be of relevance in many other neurological disorders, but their association with these disorders has not systematically been studied. Such disorders include the following:

- Epilepsy
- Encephalitis
- Meningitis
- Hypoxic brain injury
- Optic neuropathies
- Intracranial pressure
- Neurotoxicity
- Peripheral neuropathies including Guillain-Barré syndrome, chronic inflammatory demyelinating neuropathy and Charcot-Marie-Tooth disease

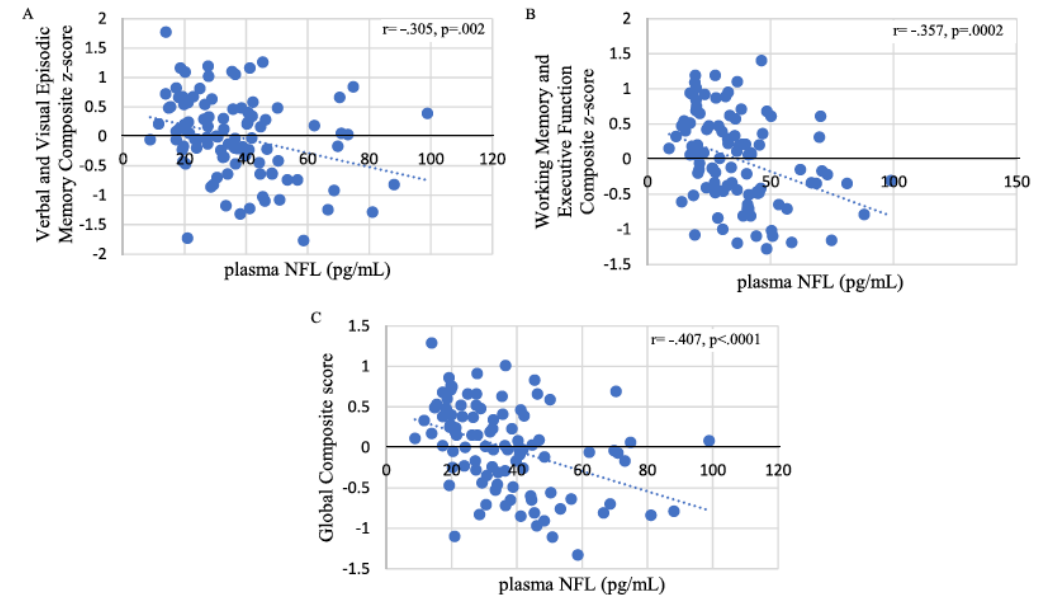


NfLs plasmatiques chez les sujets asymptomatiques

NfLs et charge amyloïde

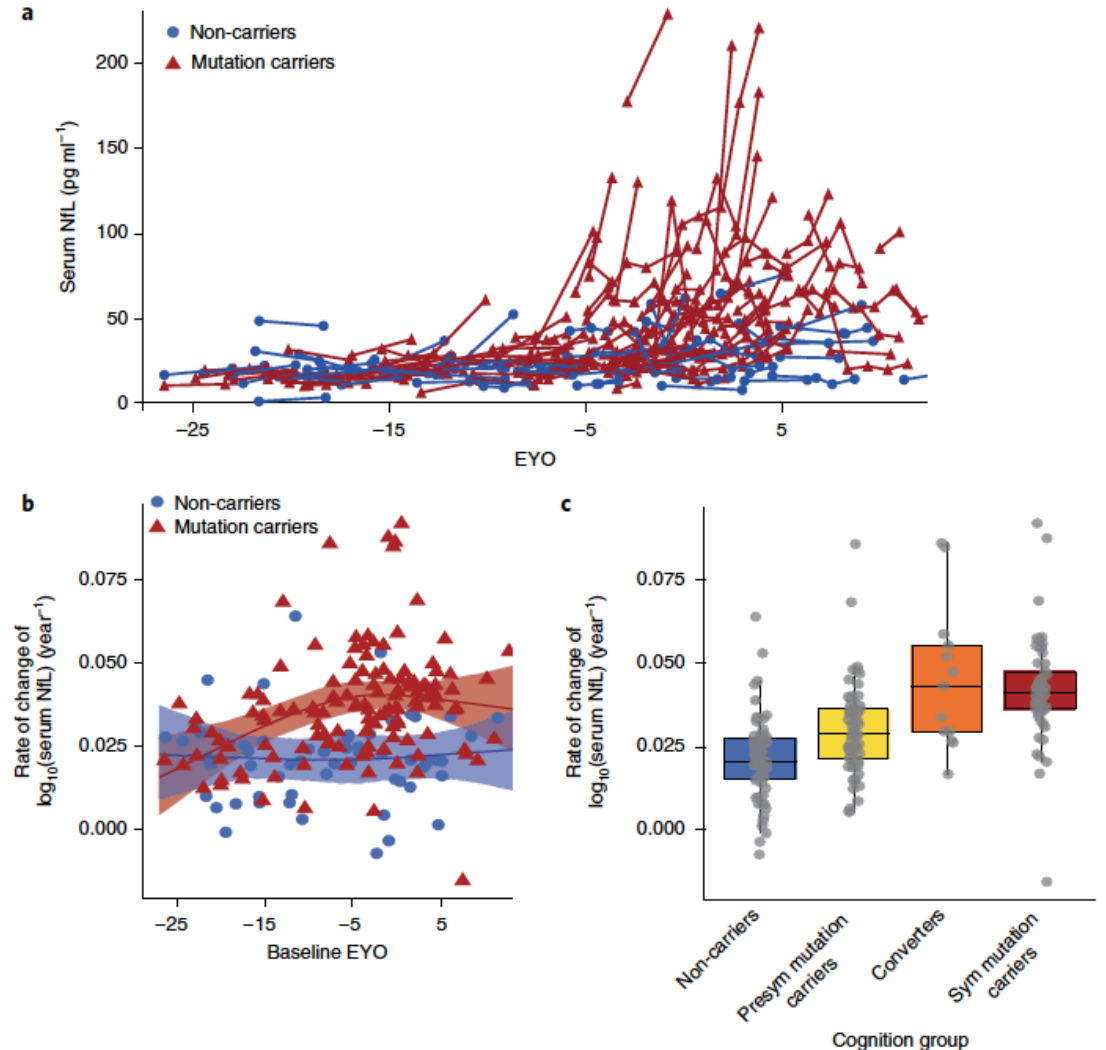


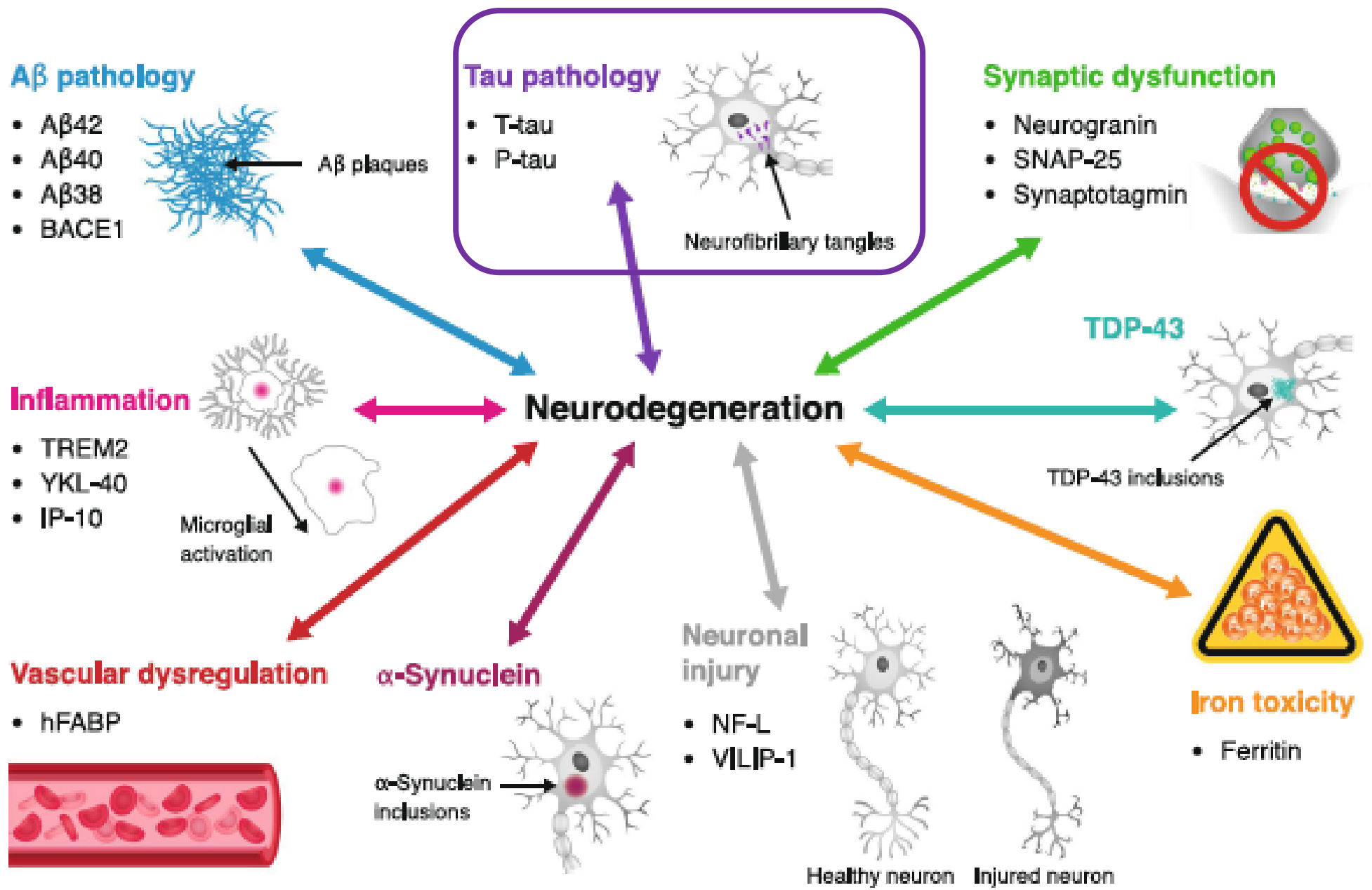
NfLs et performances cognitives



NfLs plasmatiques au stade pré-symptomatique de la MA

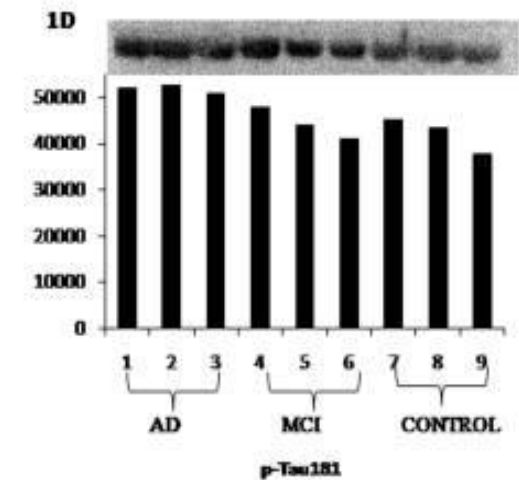
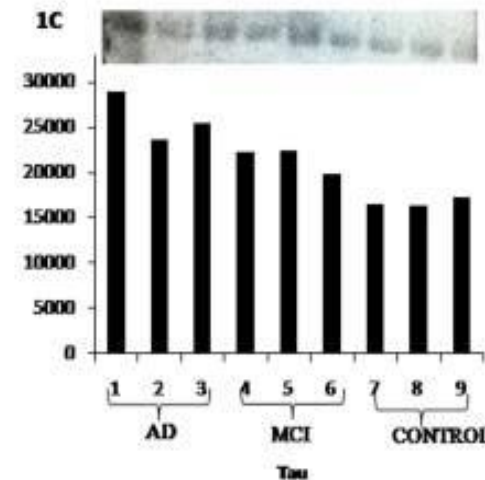
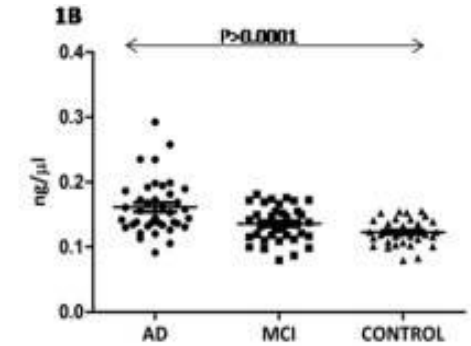
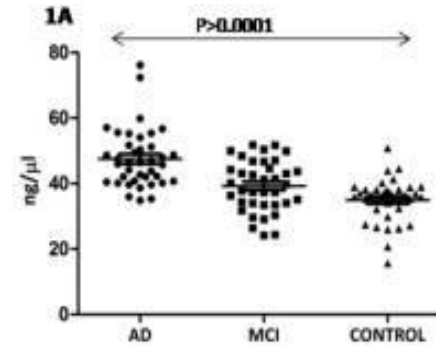
- Dynamique des NfLs discrimine les sujets porteurs et non-porteurs d'une mutation autosomique dominante (DIAN network)
 - 10 ans avant le début présumé des symptômes
- Dynamique des NfLs plus prédictive que la réalisation d'un seul dosage

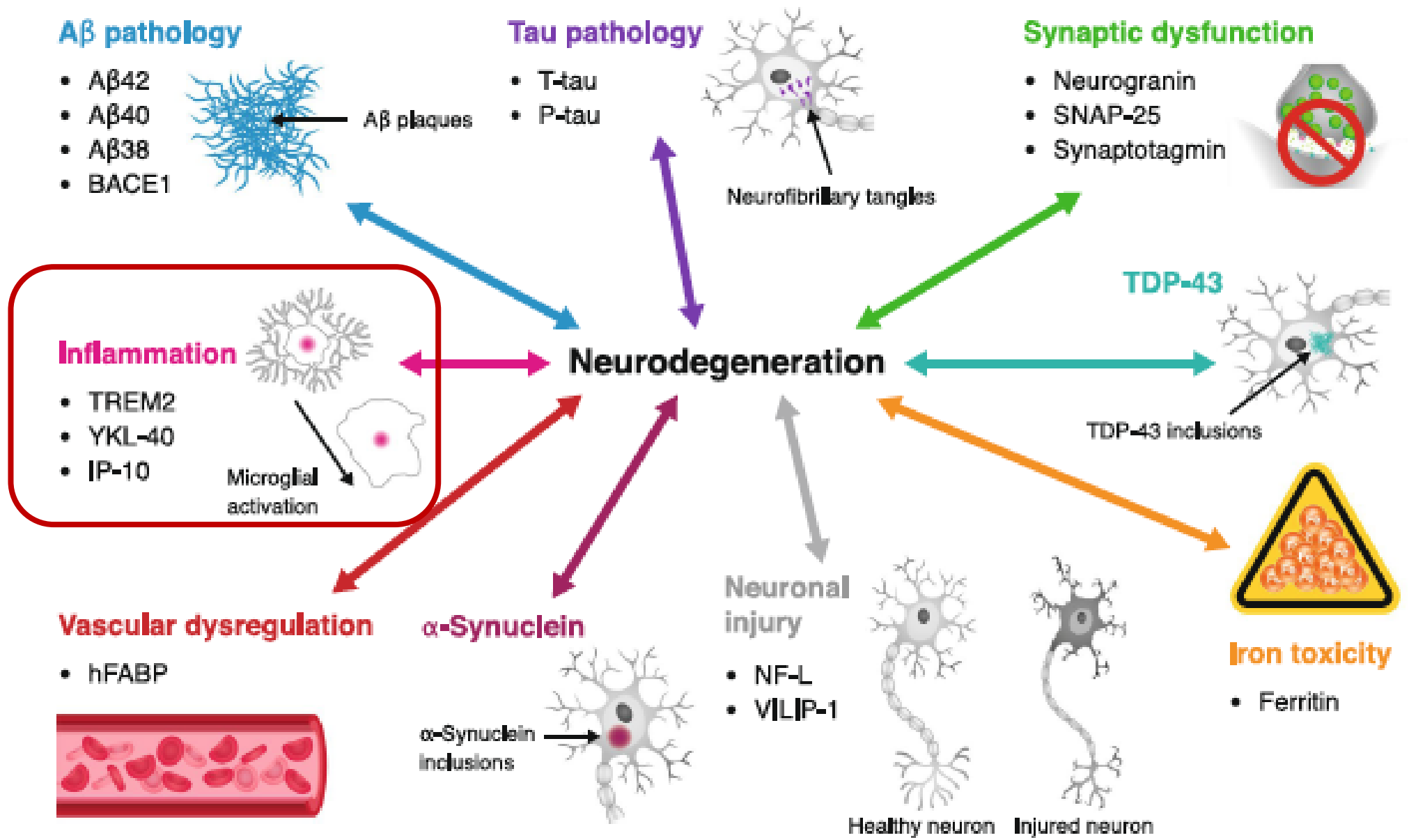




Tau and p-Tau sanguins dans la maladie d'Alzheimer

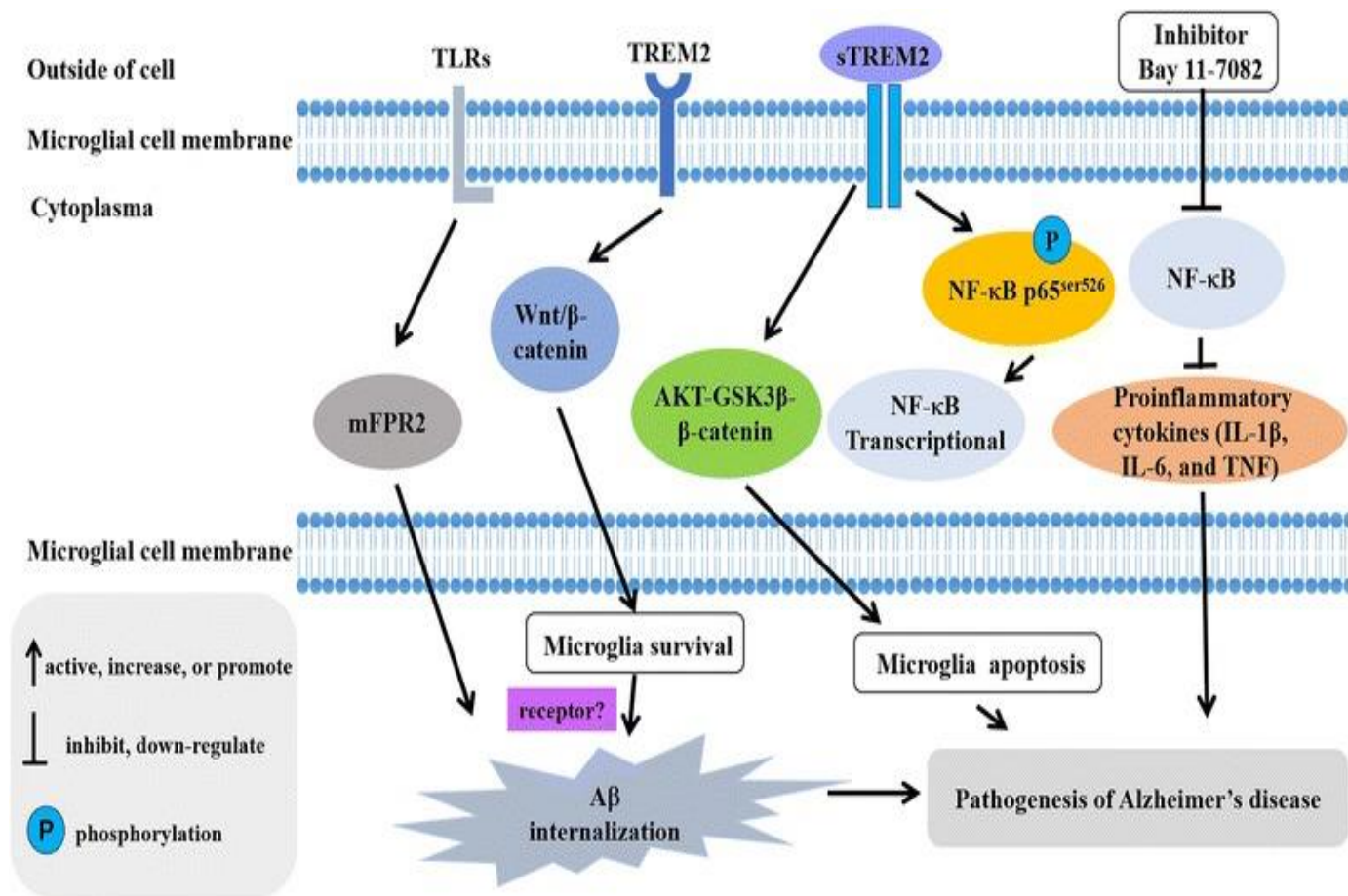
- Tau et p-Tau MA>MCI
- Tau et p-Tau MA>contrôles
- Association entre Tau et p-Tau dans le sang et scores MoCA



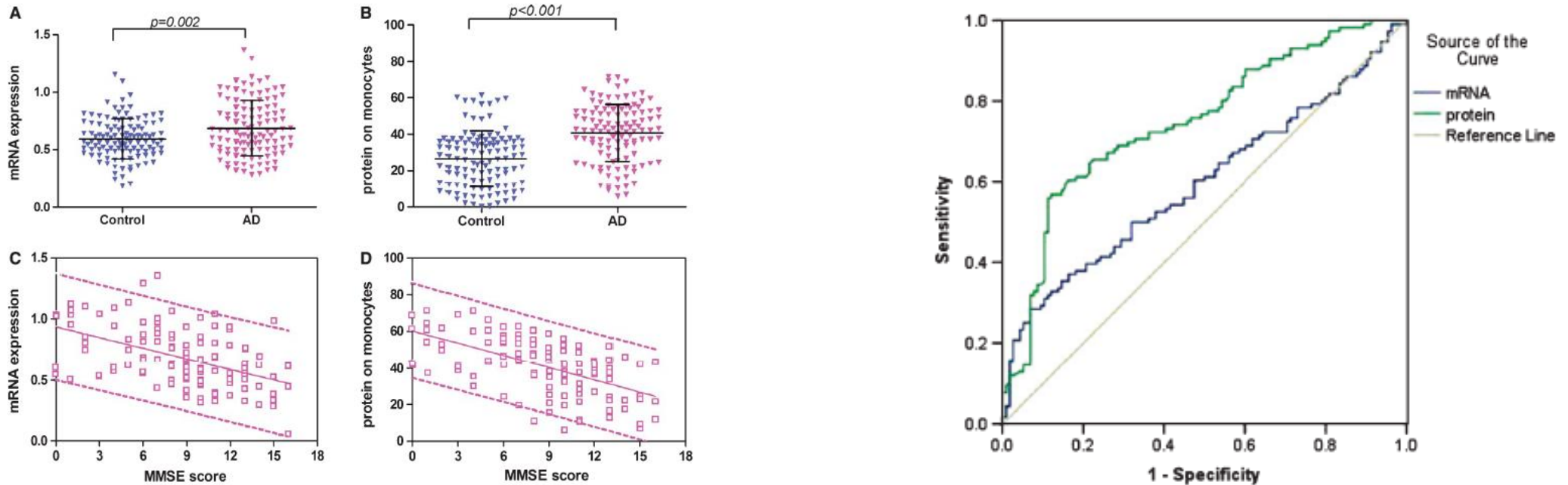


TREM2 dans la maladie d'Alzheimer

- Monocytes, macrophages, cellules dendritiques et microglie
- Glycoprotéine de surface: domaine extracellulaire « immunoglobuline » like
- Impliquée dans la régulation de la réponse inflammatoire et la phagocytose des débris cellulaires par la microglie
- Implication dans le neurogénèse?



TREM2: Expression ARNm et cytométrie

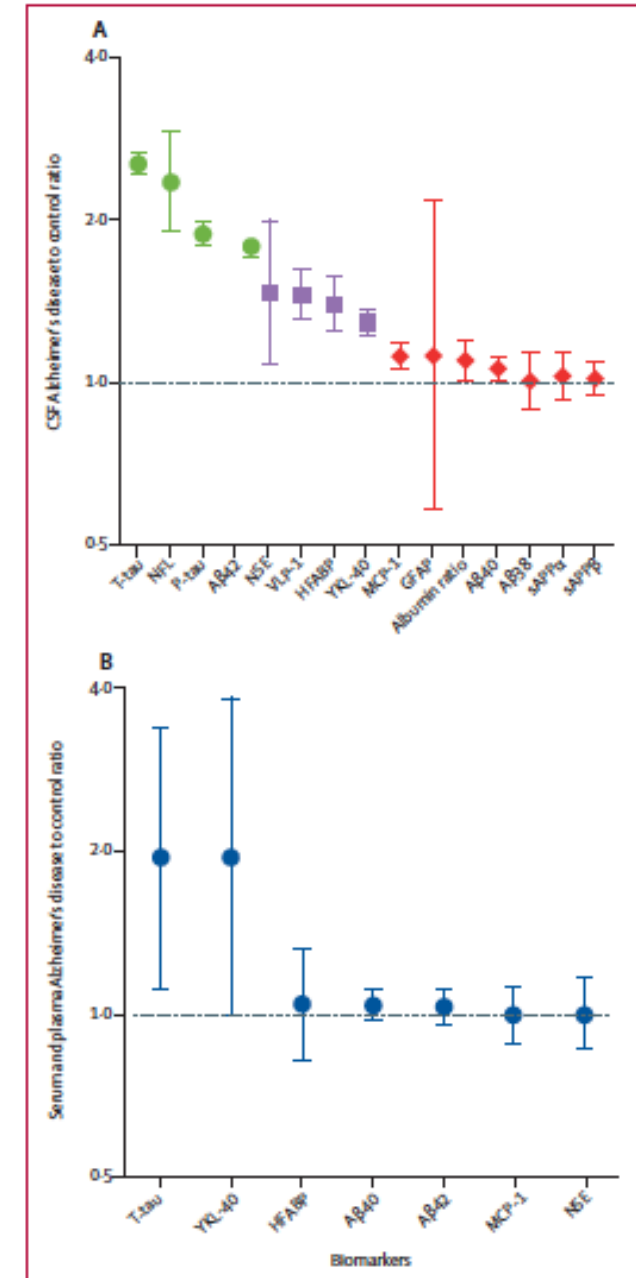


- Dosage de la protéine TREM2 avec cytométrie en flux+++

YKL-40 dans la maladie d'Alzheimer

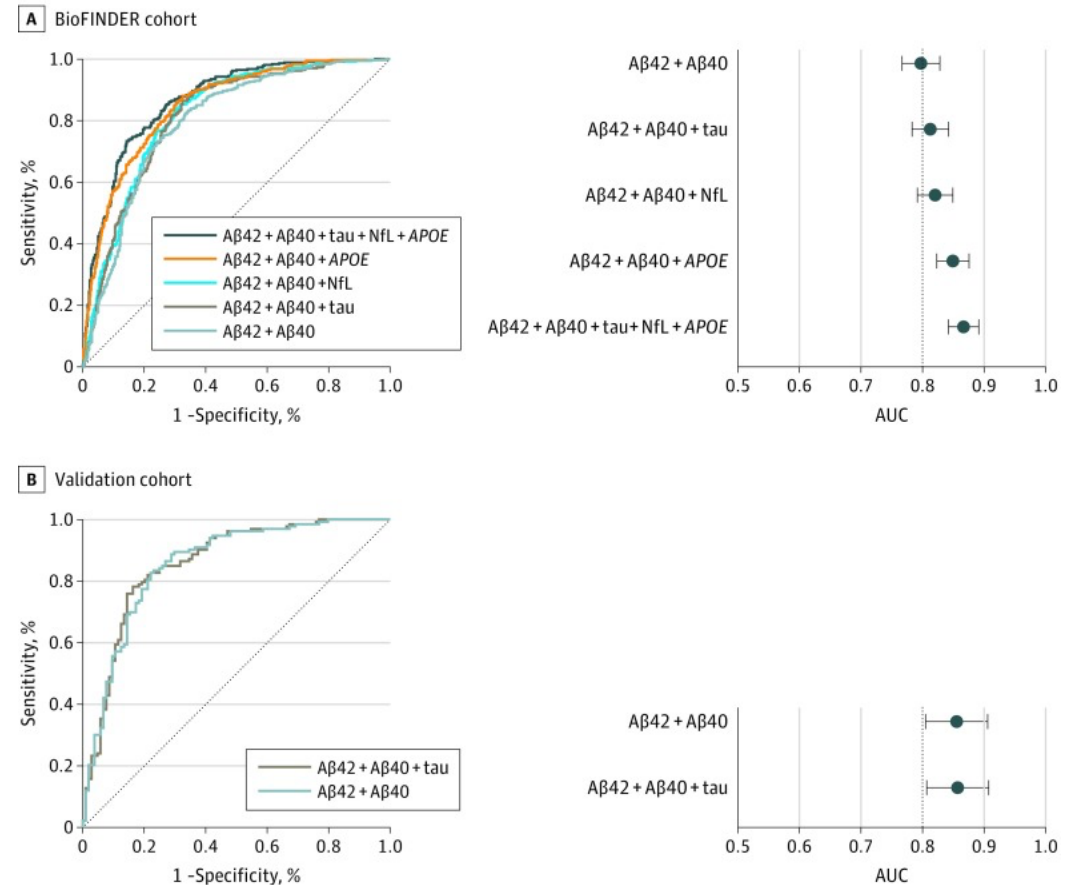
- Implication dans l'inflammation et l'angiogénèse
- Exprimée par les astrocytes dans l'environnement des plaques amyloïdes
- Analyse dans 6 cohortes indépendantes de MA et 5 de sujets contrôles

Olson et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2016.



Quid d'une combinaison de biomarqueurs plasmatiques?

- Immunodosage automatisé
- En association avec Tau, NFL, APOE?
- A tous les stades de la MA
- Référence: Elecsys ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ dans le LCR
- Sensibilité +++
 - Ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ dans le plasma + statut APOE
 - Outil de screening en soins primaires?



Intérêt des biomarqueurs plasmatiques en recherche clinique

Biomarker	Patient/clinical trial subject selection	Assessment of disease state and/or prognosis	Target engagement	Other
A β 42	✓*	○*	○	
A β 40	○†	○†	○	
A β 38	○†	○†	○	
BACE1	○	○		
T-tau	✓±	○±		□ Δ
P-tau	✓±	○±		□
hFABP	○	○		
TREM2	○			
YKL-40	○	○		
IP-10	○			
Neurogranin	○	○		□ Δ
SNAP-25	○			Δ
Synaptotagmin	○			Δ
α -Synuclein	○			
TDP-43	○	○		
Ferritin	○	○		
VILIP-1	○	○		Δ
NF-L	○	○		□ Δ

A β 38 amyloid beta 38, A β 40 amyloid beta 40, A β 42 amyloid beta 42, AD Alzheimer's disease, BACE1 β -site amyloid precursor protein cleaving enzyme 1, hFABP heart-type fatty acid-binding protein, IP-10 interferon- γ -induced protein 10, NF-L neurofilament light, P-tau phosphorylated tau, SNAP-25 synaptosome-associated protein 25, TDP-43 transactive response DNA-binding protein 43, TREM2 triggering receptor expressed on myeloid cells 2, T-tau total tau, VILIP-1 visinin-like protein 1

✓ Accepted (validated) use

○ Potential use, supportive data available

□ Speculative use for drug response monitoring, no supportive data available

Δ Speculative use for toxicity/adverse reactions minimization, no supportive data available

* Alone or when measured as a ratio with tau

† When measured as a ratio with A β 42

± Alone or when measured as a ratio with A β 42

Intérêt des biomarqueurs plasmatiques en pratique clinique

Aide au diagnostic positif de la MA

Diagnostic différentiel

Screening des sujets avec une plainte cognitive en soins primaires

 **Classification ATN**

En conclusion

- Biomarqueurs amyloïdes sanguins en cours de validation+++
- Disponibilité, coût, caractère non invasif
- Utilité pour le screening des patients en MG avec une plainte cognitive
- Combinaison de biomarqueurs sanguins
- Possibilité dans le futur d'un phénotypage biologique complet?