

14:30 - 15:00 (*Salle Plénière*)

NOUVEAUX BIOMARQUEURS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

AVEC LE SOUTIEN INSTITUTIONNEL DE EISAI

J. Dumurgier (Paris)



Nouveaux biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer.

Pr Julien Dumurgier, Neurologue,
Centre de Neurologie Cognitive – Lariboisière Fernand Widal – APHP
Université Paris Cité.



Liens d'intérêt

Participation à des essais thérapeutiques (centre investigateur) :

- Eisai
- Biogen
- NovoNordisk
- Janssen
- Roche

Consultant pour :

- Roche
- Eisai
- Lilly
- NovoNordisk

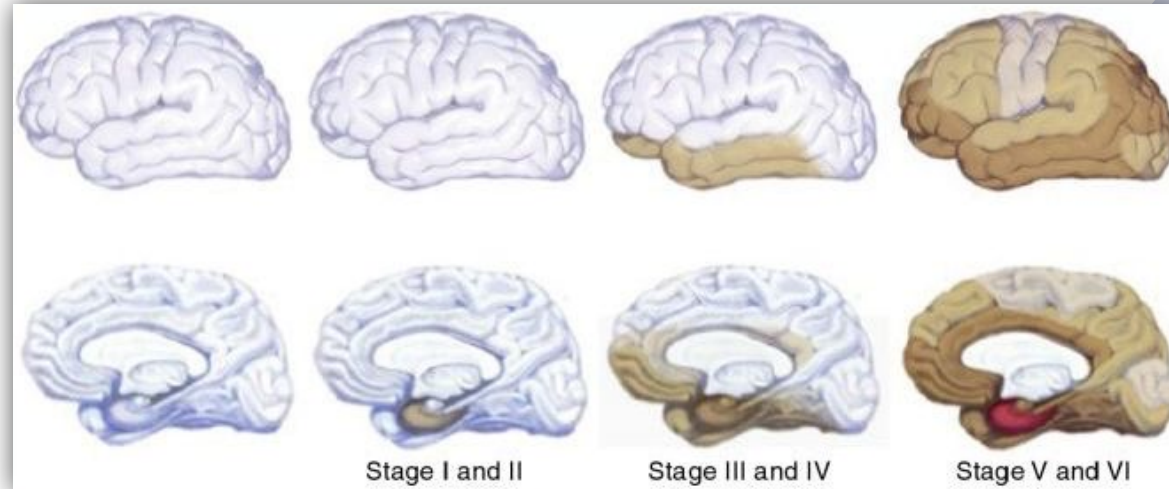
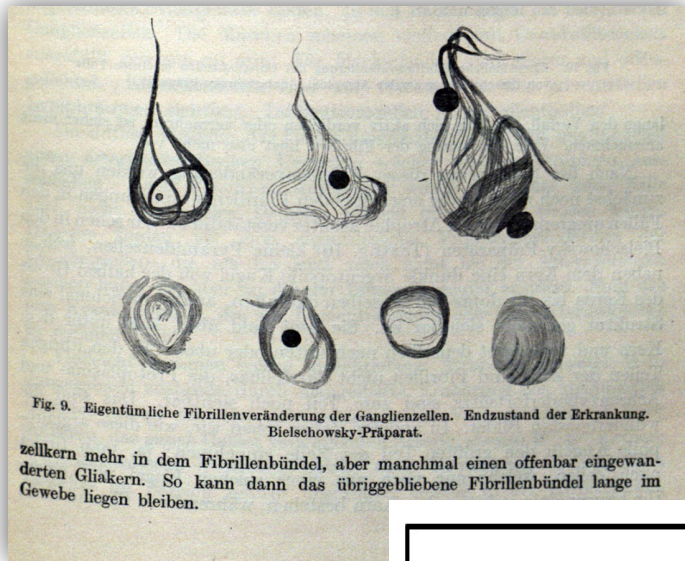


Maladie d'Alzheimer

- Diagnostic de MA longtemps probabiliste et par élimination.
- Critères diagnostiques McKahn 1984, 2011.
- Maladie « fréquente », argument de probabilité.
- Typiquement début après 70 ans.
- Diminution du score MMSE.
- Atteinte de la mémoire épisodique, atteinte des fonctions instrumentales.
- Perte progressive de l'autonomie.
- IRM cérébrale « normale ».
- → Maladie d'Alzheimer « probable ».



Maladie d'Alzheimer

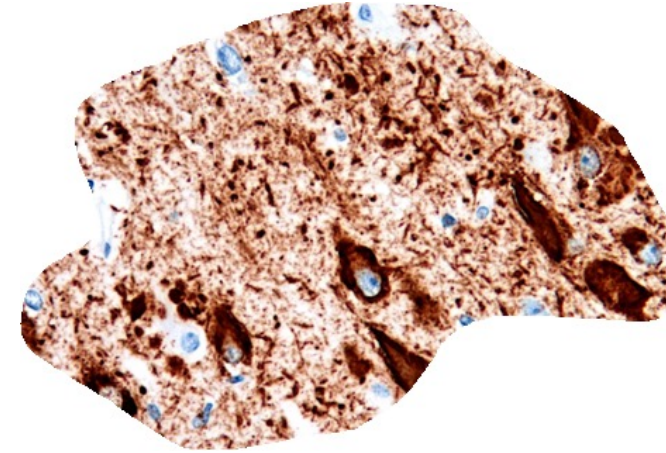
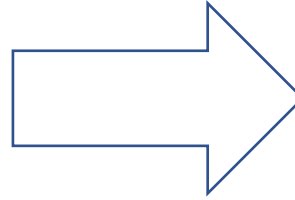


		B: NFT score (Braak stage) ¹		
A: A β /amyloid plaque score (Thal phases) ²	C: Neuritic plaque score (CERAD) ³	B0 or B1 (None or I/II)	B2 (III/IV)	B3 (V/VI)
A0 (0)	C0 (none)	Not ⁴	Not ⁴	Not ⁴
A1 (1/2)	C0 or C1 (none to sparse)	Low	Low	Low ⁵
	C2 or C3 (mod. to freq.) ⁷	Low	Intermediate	Intermediate ⁵
A2 (3)	Any C	Low ⁶	Intermediate	Intermediate ⁵
A3 (4/5)	C0 or C1 (none to sparse)	Low ⁶	Intermediate	Intermediate ⁵
	C2 or C3 (mod. to freq.)	Low ⁶	Intermediate	High

Hyman et al. Alzheimer's and Dementia. 2012.

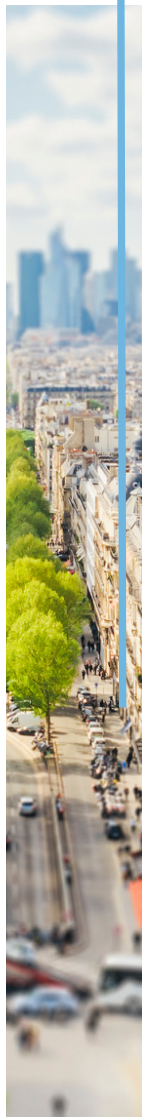


Pathologies neurodégénératives



**Critères diagnostiques
Cliniques.**

**Critères diagnostiques
Neuropathologiques.**



Accuracy of the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease at National Institute on Aging Alzheimer's Disease Centers, 2005– 2010

J Neuropathol Exp Neurol. 2012 April ; 71(4): 266–273.

Thomas G. Beach, MD, PhD¹, Sarah E. Monsell, PhD², Leslie E. Phillips, PhD², and Walter Kukull, PhD²

Neuropathological AD Definition	Clinically Probable AD N = 526
CERAD NP Freq	N = 327
Braak Stage V or VI	Sensitivity 76.6%
N = 427	Specificity 59.5%
CERAD NP Mod or Freq	N = 366
Braak Stage V or VI	Sensitivity = 75.3%
N = 486	Specificity = 63.0%
CERAD NP Freq	N = 370
Braak Stage III - VI	Sensitivity = 75.5%
N = 490	Specificity = 63.6%
CERAD NP Mod or Freq	N = 438
Braak Stage III-VI	Sensitivity = 70.9%
N = 618	Specificity = 70.8%

- **Faible spécificité des critères cliniques de MA.**
- **≈ 70%.**
- **➔ 30% de « faux diagnostics ».**



2010: Les « courbes de Jack »

Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade

Lancet Neurol 2010; 9: 119–28

Clifford R Jack Jr, David S Knopman, William J Jagust, Leslie M Shaw, Paul S Aisen, Michael W Weiner, Ronald C Petersen, John Q Trojanowski

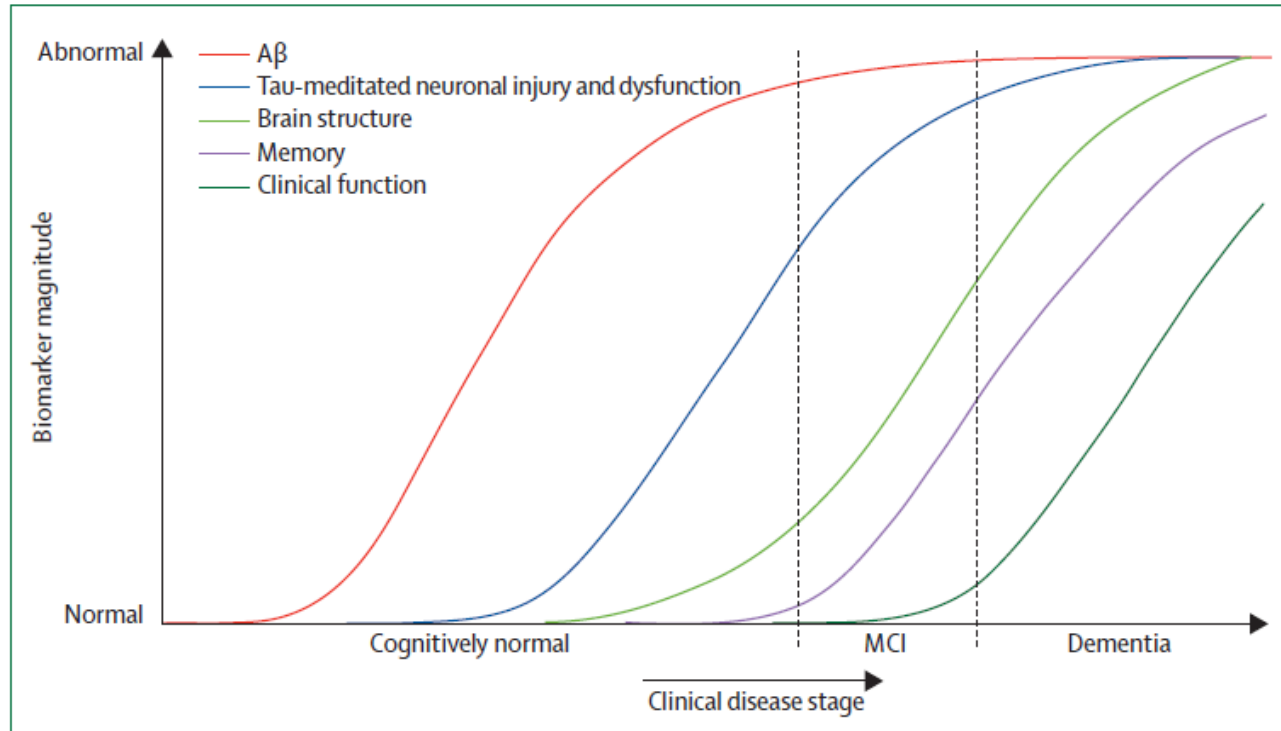
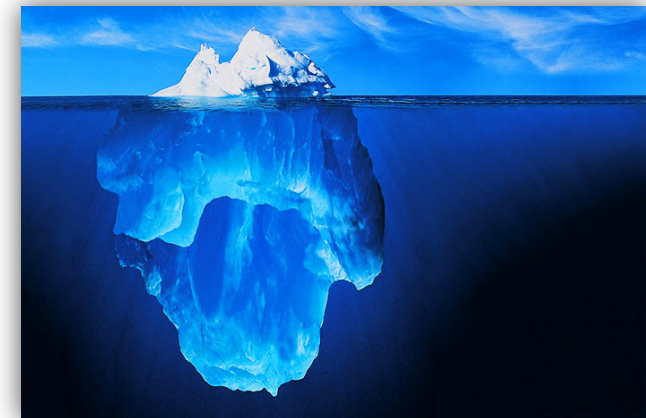


Figure 2: Dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade

- Modélisation de l'évolution de la maladie d'Alzheimer en fonction de la cinétique des biomarqueurs, basée sur l'hypothèse de la cascade amyloïde.
 - Accumulation des plaques amyloïdes.
 - Puis accumulation des DNF.
- Modélisation de la partie pré-clinique de la maladie d'Alzheimer.



2018 National Institute on Aging—Alzheimer's Association (NIA-AA) Research Framework

NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease

- **2018: NIA-AA propose un diagnostic « biologique » de la MA** basée sur les biomarqueurs : classification AT(N).
- A+: diminution du peptide CSF AB42 ou du ratio CSF AB42/40 ou PET amyloïde positif.
- T+: augmentation de CSF p-tau 181 ou PET Tau positif.
- N+: augmentation CSF tau, ou atrophie IRM T1, ou anomalie PET-FDG.

Biomarker profiles and categories

AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's continuum
A+T+(N)-	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	

Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group

Lancet Neurol 2021; 20: 484–96

Bruno Dubois, Nicolas Villain*, Giovanni B Frisoni, Gil D Rabinovici, Marwan Sabbagh, Stefano Cappa, Alexandre Bejanin, Stéphanie Bombois, Stéphanie Epelbaum, Marc Teichmann, Marie-Odile Habert, Agneta Nordberg, Kaj Blennow, Douglas Galasko, Yaakov Stern, Christopher C Rowe, Stephen Salloway, Lon S Schneider, Jeffrey L Cummings, Howard H Feldman*

1 The diagnosis of Alzheimer's disease is clinical–biological. It requires the presence of both a specific clinical phenotype of Alzheimer's disease (phenotype positive) and biomarker evidence of Alzheimer's disease pathology (amyloid-positive and tau positive).

- Critères de l'International Working Group (2021), mené par Bruno Dubois, définit la MA comme une entité clinico-biologique.
- Symptômes cliniques compatible avec une maladie d'Alzheimer.
- Biomarqueurs tau et beta-amyloïde.



Biomarqueurs du LCR

- Biomarqueurs de référence pour le diagnostic biologique de MA.
- Utilisation ++ en pratique clinique pour le diagnostic.
- Nécessite tube de recueil spécifique (polypropylène), laboratoires expérimentés.
- Dosage CSF AB42, CSF p-Tau 181, CSF t-Tau.
- Utilisation croissante du dosage de CSF AB40, ratio CSF AB42/40 meilleur reflet de la pathologie beta-amyloïde.
- Permet la définition du profil ATN en un seul examen.
- Kits développés par Laboratoire Fujiribio et Roche Diagnostic.
- Développement ces dernières années d'automates de mesure : amélioration de la variabilité inter-centre dans les dosages, amélioration de la rapidité d'obtention des résultats.



PET AMYLOIDE

- Imagerie de médecine nucléaire, radioligands fixant la plaque amyloïde.
- AMM depuis 2013 mais longtemps non disponibles en France.
- Obtention récente d'un avis favorable de la HAS pour deux radioligands :
 - Flutémétamol (VIZAMYL) en juillet 2022.
 - Florbétabène (NEURACEQ) en avril 2023.
- Conditions d'utilisation stricte :
 - Contre-indications à la ponction lombaire.
 - Résultats discordants/non conclusifs après biomarqueurs LCR.
 - Cause incertaine après évaluation par un médecin spécialisé.
- Permet le diagnostic « d'amyloïdose cérébrale ».
- Forte valeur prédictive négative.
- Accès devenus possibles en pratique clinique courante, mais nombre d'examen limité.



MOTIF DE L'EXAMEN

Patient de 84 ans. Evaluation de la charge cérébrale en plaques β -amyloïdes. Sous anticoagulants.

TECHNIQUE

Isotope utilisé : FLUTEMETAMOL(VIZAMYL) - F18

Poids : 75 kg

Heure d'injection : 14:03

Appareil : GE Discovery IQ5, installé le 08/09/2021

Analyse automatisée semi-quantitative de la charge amyloïde par logiciel dédié Cortex ID Suite (GEHC) par comparaison à une base de données de genre et de tranche d'âge concord

Activité : 108 MBq

Taille : 169 cm

Heure de passage caméra 90 min après IV

Champ exploré : crâne

N° lot : VIZ2409

IMC : 26.26 kg/m²

FDL = 58 mGy.c

RESULTATS*Analyse visuelle :*

Diminution du contraste substance blanche/substance grise sur l'ensemble du cortex, avec une fixation augm substance grise, réalisant un comblement cortical diffus avec perte de l'aspect en doigt de gant.

Régions d'analyses cibles	Résultats
Cortex frontal	Positif
Précuneus / Cortex cingulaire postérieur	Positif
Cortex temporal latéral	Positif
Cortex pariétal	Positif
Striatum	Positif

A noter :

- Cortex occipital : Négatif
- Régions d'accumulation les plus marquées : cortex frontal et temporal latéral.

Analyse automatisée semi-quantitative :

Z-score > 2 DS sur l'ensemble des régions d'analyses cibles : cortex frontal / précuneus - cortex cingula temporal latéral / cortex pariétal / striatum.

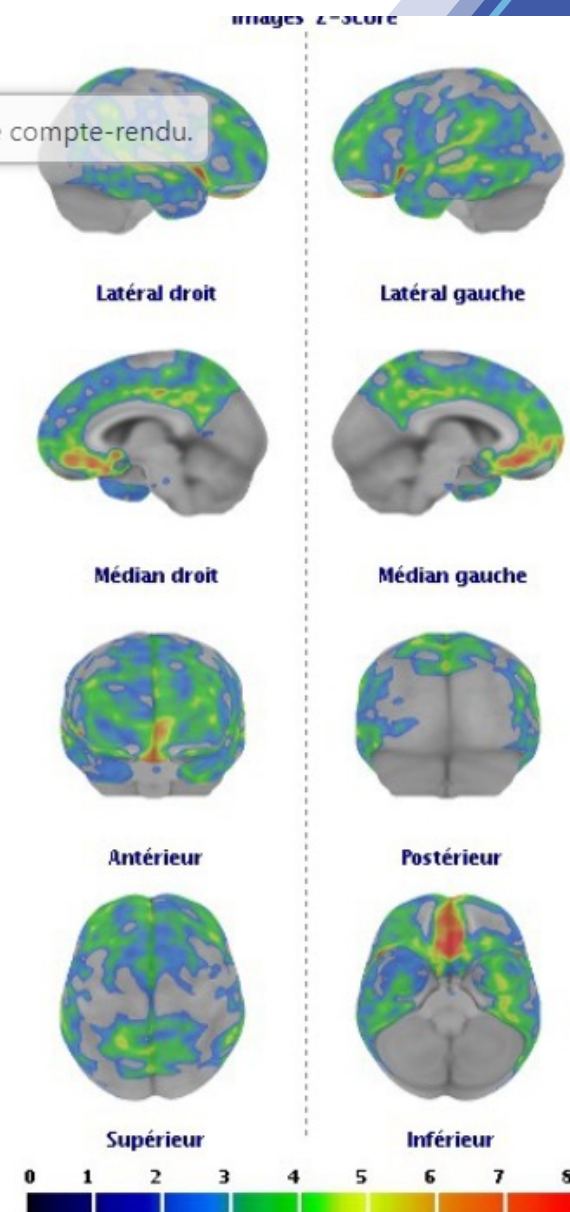
A noter :

- Z-score du cortex occipital, restant dans les normales : +1,71 à gauche ; +1,03 à droite.
- Z-score des régions les plus intenses : +6,2 en frontal gauche et +6,07 en temporal gauche.

CONCLUSION

Accumulation corticale diffuse du traceur de plaques amyloïdes. TEP amyloïde positive.

Région	Rapport de fixation	Z-Score
Composite	0,78	6,29
Prefrontal R	0,79	6,04
Prefrontal L	0,81	6,20
Anterior Cingulate R	0,81	5,20
Anterior Cingulate L	0,84	4,93
Precuneus PostCing R	0,79	5,65
Precuneus PostCing L	0,80	5,33
Parietal R	0,73	4,79
Parietal L	0,72	4,73
Temporal Lateral R	0,75	5,43
Temporal Lateral L	0,77	6,07
Occipital R	0,58	1,03
Occipital L	0,62	1,71
Sensorimotor R	0,70	3,55
Sensorimotor L	0,71	3,89
Temporal Mesial R	0,52	0,18
Temporal Mesial L	0,52	0,12
Cerebellum Grey	0,37	-0,94
Cerebellum Whole	0,45	-1,11
Pons	1,00	0,00
Région de référence: Pons		



Neurofilaments à chaînes légères

- « Vieux dosages » marqueurs de mort neuronale aspécifique.
- Intérêt croissant dans le diagnostic des maladies neurodégénératives.
- Dosable dans le sang et/ou le LCR, forte corrélation entre les 2 dosages.
- Implémentation récente dans le soin courant dans un nombre croissant de laboratoire.
- Dosage augmentée dans la plupart des maladies neurodégénératives.
- Intérêt pour le diagnostic des DLFT (↗↗ NFI).
- Intérêt pour distinguer pathologies psychiatriques vs maladie neurodégénérative.
- Marqueur de neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer : futur suivi thérapeutique ?
Valeur pronostique ? Epilepsie associée ?

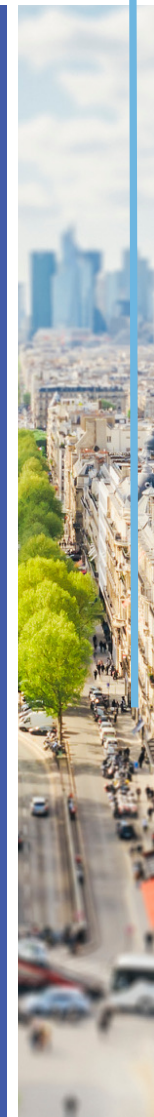


Neurofilaments à chaînes légères

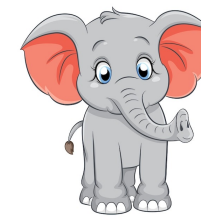
- Les dosages ont été réalisés par technique ELISA avec le kit fourni par Uman Diagnostics®.
- Valeurs de LCR NFL de référence du fournisseur :

Âge	Référence
<30 ans	< 380 pg/mL
30-40 ans	< 560 pg/mL
40-60 ans	< 890 pg/mL
> 60 ans	< 1850 pg/mL

Prenom	Age	LCR NFL pg/ml (ELISA Uman Diagnostics®)
MARCEL	69	878,8
FRANCOISE	80	746,7
RICHARD	66	656,3
WALTER	82	1777,5
JOCELYNE	75	1325,2
GERARD	82	2951,5
DIDIER	66	2757,1
CATHERINE	69	1604,5
REGINE	80	2305,0
CATHERINE	75	1237,8
MARIE		
CASTILLE	61	2781,5
ISABELLE	70	11444,05
ANNE	66	1141,9
VIOLAINE	79	2664,4
BENOIT	61	1011,7
FRANCE	70	705,4
ANNIE	71	1326,8
MUSTAPHA	76	1736,4
NICOLE	68	2255,6
JEEWANTEE	63	695,8
BERNARD	72	1251,0
MATHURINE	73	934,0
MATHURINE	75	972,1
MARTINE	72	1352,3



Tau phosphorylée plasmatique



- Dosage de la forme phosphorylée de tau lors d'une prise de sang.
- Dosage par spectrométrie de masse, par technique SIMOA, développement récent de kit Elisa.
- Plusieurs isoformes de tau phosphorylée dosables: pTau 217 semble le plus performant.
- Essors considérable des travaux de recherche ces trois dernières années (Oskar Hansson).
- Reflet de la pathologie amyloïde cérébrale.
- Place de ce dosage à définir :
 - En consultation mémoire ?
 - Eliminer une amyloidose d'encéphale ?
 - Remplacer la ponction lombaire ?
 - En soin primaire ?
 - Aide à l'orientation des patients avec plainte cognitive.
 - En dépistage ?
 - Essai clinique en cours sur sujets asymptomatiques avec ptau plasmatique augmenté.



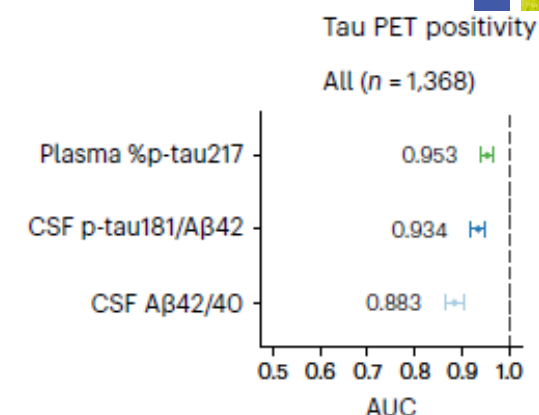
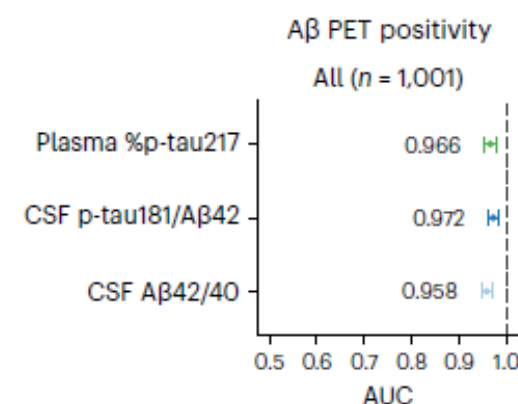
Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests

nature medicine

Published online: 21 February 2024

- Comparaison marqueurs plasmatiques : ptau-217, ratio AB40/42 plasmatique à biomarqueurs du LCR pour détecter PET amyloïde positif et PET tau positif.
- Cohorte suédoise (BioFINDER-2 cohort) et US (Knight ADRC).
- Ptau-217 plasmatique était équivalent au CSF pour détecter les PET amyloïde positif et supérieur au CSF pour détecter les PET Tau positif.

for Aβ PET and 87–88% for tau PET status, which was clinically equivalent to CSF tests, further improving to 95% using a two-cutoffs approach. Blood plasma %p-tau217 demonstrated performance that was clinically equivalent or superior to clinically used FDA-approved CSF tests in the detection of AD pathology. Use of high-performance blood tests in clinical practice can improve access to accurate AD diagnosis and AD-specific treatments.



Blood Biomarkers to Detect Alzheimer Disease in Primary Care and Secondary Care

Sebastian Palmqvist, MD, PhD; Pontus Tideman, MSc; Niklas Mattsson-Carlgren, MD, PhD; Suzanne E. Schindler, MD, PhD; Ruben Smith, MD, PhD; Rik Ossenkoppele, PhD; Susanna Calling, MD, PhD; Tim West, PhD; Mark Monane, MD, MBA; Philip B. Verghese, PhD; Joel B. Braunstein, MD, MBA; Kaj Blennow, MD, PhD; Shorena Janelidze, PhD; Erik Stomrud, MD, PhD; Gemma Salvadó, PhD; Oskar Hansson, MD, PhD

- Patients avec plainte cognitive vus en soin primaire.
- Comparaison d'un diagnostic uniquement basé sur les biomarqueurs sériques (combinaison ptau-217 et ratio amyloïde), diagnostic en soin primaire, diagnostic par expert en consultation mémoire.

used) in the secondary care cohort (the prospectively analyzed part), dementia specialists had an overall diagnostic accuracy of 71% (95% CI, 67%-76%) when Alzheimer disease pathology was used as an outcome, which was significantly lower than the prospectively measured diagnostic accuracy of 92% (95% CI, 89%-95%) when the APS2 was used and 91% (95% CI, 88%-94%) when the percentage of p-tau217 alone was used (Figure 3A). The mean certainty of the assessment

After the standard clinical evaluation (no biomarker data were used) in the primary care cohort (prospectively analyzed part), the primary care physicians had an overall diagnostic accuracy of 58% (95% CI, 51%-65%) when Alzheimer disease pathology was used as an outcome, which was significantly lower than the diagnostic accuracy of the prospectively measured APS2 (89% [95% CI, 85%-94%]) and the percentage of p-tau217 alone (90% [95% CI, 86%-94%]) (Figure 3B). The

Meaning This blood test (the APS2) had high diagnostic accuracy for identifying Alzheimer disease among individuals with cognitive symptoms in primary and secondary care, providing superior performance compared with the diagnostic accuracy after standard clinical evaluation (not using Alzheimer disease biomarkers).



Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup

Alzheimer's Dement. 2024;20:5143–5169.

Alzheimer's & Dementia®
THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

Clifford R. Jack Jr.¹ | J. Scott Andrews² | Thom
Billy Dunn⁵ | Ana Graf⁶ | Oskar Hansson^{7,8} |

BOX 1: Fundamental principles

It is necessary to separate syndrome (clinically identified impairment) from biology (etiology).

Alzheimer's disease (AD) is defined by its biology with the following implications.

AD is defined by its unique neuropathologic findings; therefore, detection of AD neuropathologic change by biomarkers is equivalent to diagnosing the disease.

AD exists on a continuum. The disease is first evident in vivo with the appearance of disease-specific Core biomarkers while people are asymptomatic. Pathophysiologic mechanisms involved with processing and clearance of protein fragments may be involved very early in the disease process, but these are not yet well understood.

Symptoms are a result of the disease process and are not necessary to diagnose AD.

Unimpaired individuals with abnormal biomarker test results are at risk for symptoms due to AD. They are not at risk for a disease they already have.

Clinical syndromes commonly seen with AD may also be caused by disorders other than AD, and therefore clinical presentation alone is not diagnostic of AD.

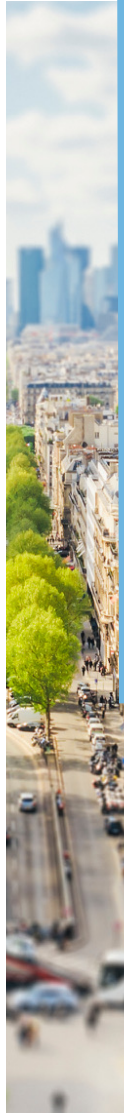
The same AD biology may result in different phenotypic presentations.



Clifford R. Jack Jr.¹ | J. Scott Andrews² | The
Billy Dunn⁵ | Ana Graf⁶ | Oskar Hansson^{7,8}

TABLE 1 Categorization of fluid analyte and imaging biomarkers.

Biomarker category	CSF or plasma analytes	Imaging
Core Biomarkers		
Core 1		
A (Aβ proteinopathy)	Aβ 42	Amyloid PET
T ₁ : (phosphorylated and secreted AD tau)	p-tau217, p-tau181, p-tau231	
Core 2		
T ₂ (AD tau proteinopathy)	MTBR-tau243, other phosphorylated tau forms (e.g., p-tau205), non-phosphorylated mid-region tau fragments ^a	Tau PET
Biomarkers of non-specific processes involved in AD pathophysiology		
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	Anatomic MRI, FDG PET
I (inflammation) Astrocytic activation	GFAP	
Biomarkers of non-AD copathology		
V vascular brain injury		Infarction on MRI or CT, WMH
S α-synuclein	αSyn-SAA ^a	

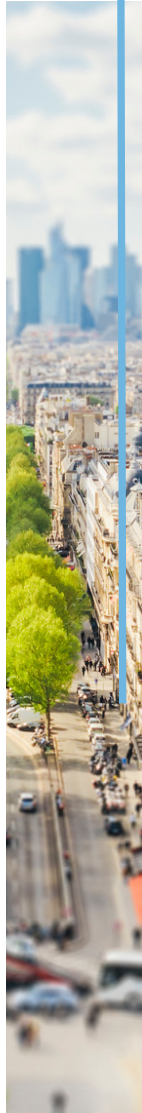


Clifford R. Jack Jr.¹ | J. Scott Andrews² | Thomas G. Beach³ | Teresa Buracchio⁴ | Billy Dunn⁵ | Ana Graf⁶ | Oskar Hansson^{7,8} | Carole Ho⁹ | William Jagust¹⁰ |

TABLE 3 Biological staging.

	Initial-stage biomarkers (A)	Early-stage biomarkers (B)	Intermediate-stage biomarkers (C)	Advanced-stage biomarkers (D)
PET	Amyloid PET A+T ₂ –	Tau PET medial temporal region A+T _{2MTL} +	Tau PET moderate neocortical uptake A+T _{2MOD} +	Tau PET high neocortical uptake A+T _{2HIGH} +
Core 1 fluid	CSF Aβ42/40, p-tau181/Aβ42, t-tau/Aβ42, and accurate ^a Core 1 plasma assays can establish that an individual is in biological stage A or higher, but cannot discriminate between PET stages A–D at present.			

- Place du PET tau pour évaluer la progression biomarqueurs de la maladie :
 - A : PET tau négatif.
 - B : PET tau positif dans la région temporal interne.
 - C : diffusion corticale modérée.
 - D : diffusion corticale diffuse.



Recommandations Fédération des Centres Mémoires GT sur le diagnostic précoce de MA (travaux en cours)

Recommandations du groupe de travail

- Le diagnostic de maladie d'Alzheimer au stade précoce est un diagnostic clinico-biologique, nécessitant à la fois la mise en évidence de performances cognitives anormales lors d'un bilan neuropsychologique et la positivité de biomarqueurs objectivant à la fois une anomalie du peptide beta-amyloïde (diminution du peptide A β 42 ou du ratio A β 42/40 dans le LCS ou TEP amyloïde positif) et de la protéine tau phosphorylée (augmentation de la protéine tau phosphorylée dans le LCS ou TEP-Tau anormal).
- Le bilan neuropsychologique est nécessaire pour porter le diagnostic de maladie d'Alzheimer au stade précoce.
- Le diagnostic à un stade précoce nécessite l'expertise d'un médecin formé à la consultation mémoire, après intégration de l'ensemble des données cliniques et paracliniques.
- Le diagnostic de maladie d'Alzheimer reste un diagnostic probabiliste.
- L'atteinte de la mémoire épisodique verbale est évocatrice du diagnostic mais d'autres formes cognitives sont possibles : notamment visuelles, langagières, ou dysexécutives/comportementales.



Recommandations Fédération des Centres Mémoires GT sur le diagnostic précoce de MA (travaux en cours)

- La réalisation d'une évaluation des biomarqueurs est recommandée en l'absence de contre-indication pour le diagnostic précoce de maladie d'Alzheimer, les symptômes cliniques ayant une spécificité imparfaite pour diagnostiquer la maladie d'Alzheimer neuropathologique. La ponction lombaire permet d'évaluer à la fois le peptide beta-amyloïde ($A\beta_{42}$, ratio amyloïde 40/42) et la protéine tau (tau phosphorylé). En cas de contre-indication ou d'impossibilité de réaliser la ponction lombaire, une TEP amyloïde peut être proposée.
- En l'absence de possibilité d'analyse des biomarqueurs, le suivi évolutif et l'absence de mise en évidence d'un diagnostic différentiel permettront d'étayer le diagnostic de maladie d'Alzheimer.



Nouveaux biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer.

Pr Julien Dumurgier, Neurologue,
Centre de Neurologie Cognitive – Lariboisière Fernand Widal – APHP
Université Paris Cité.

