



Les biomarqueurs plasmatiques de la maladie d'Alzheimer: actualités et perspectives

Le 11 Décembre 2019

Dr Julien Delrieu

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
Immuno-précipitation/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

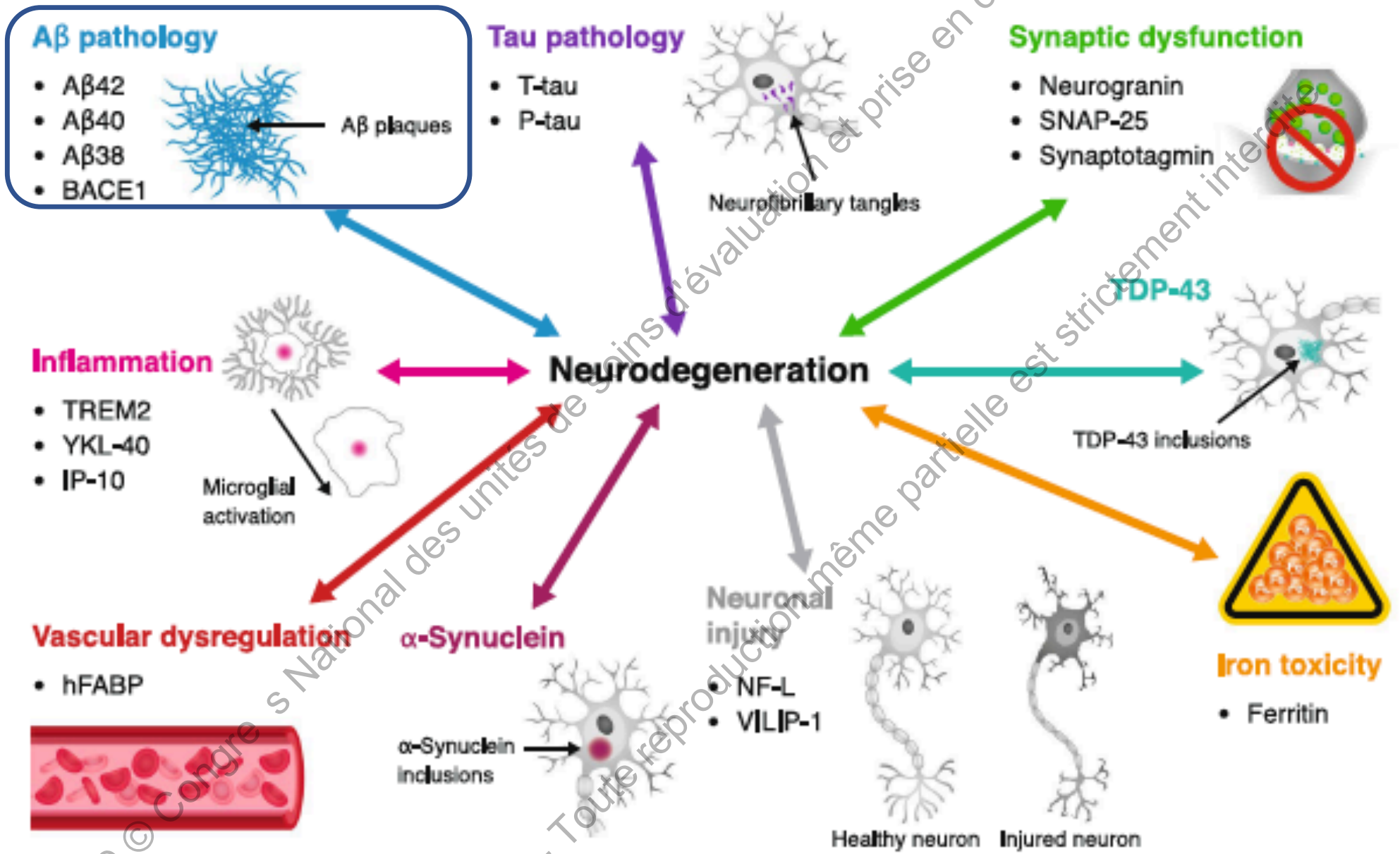
2017, Alzheimer and Dementia. Ovod et al. Spectrométrie de masse Association des marqueurs plasmatiques avec marqueurs de référence

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

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

2019 © Congrès Nationaux des unités de soins d'évaluation et prise en charge

- Marqueurs amyloïdes
- Marqueurs Tau
- Neurofilaments légers
- Autres

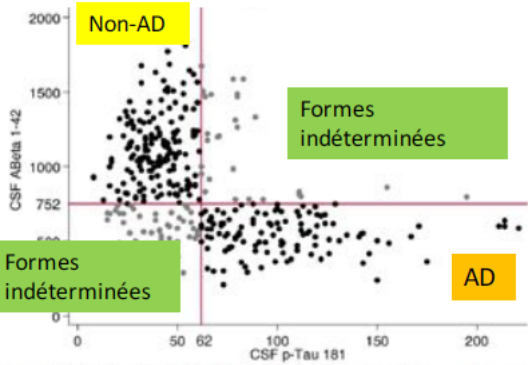


Les gold standard pour « mesurer » la pathologie amyloïde

RESEARCH Open Access

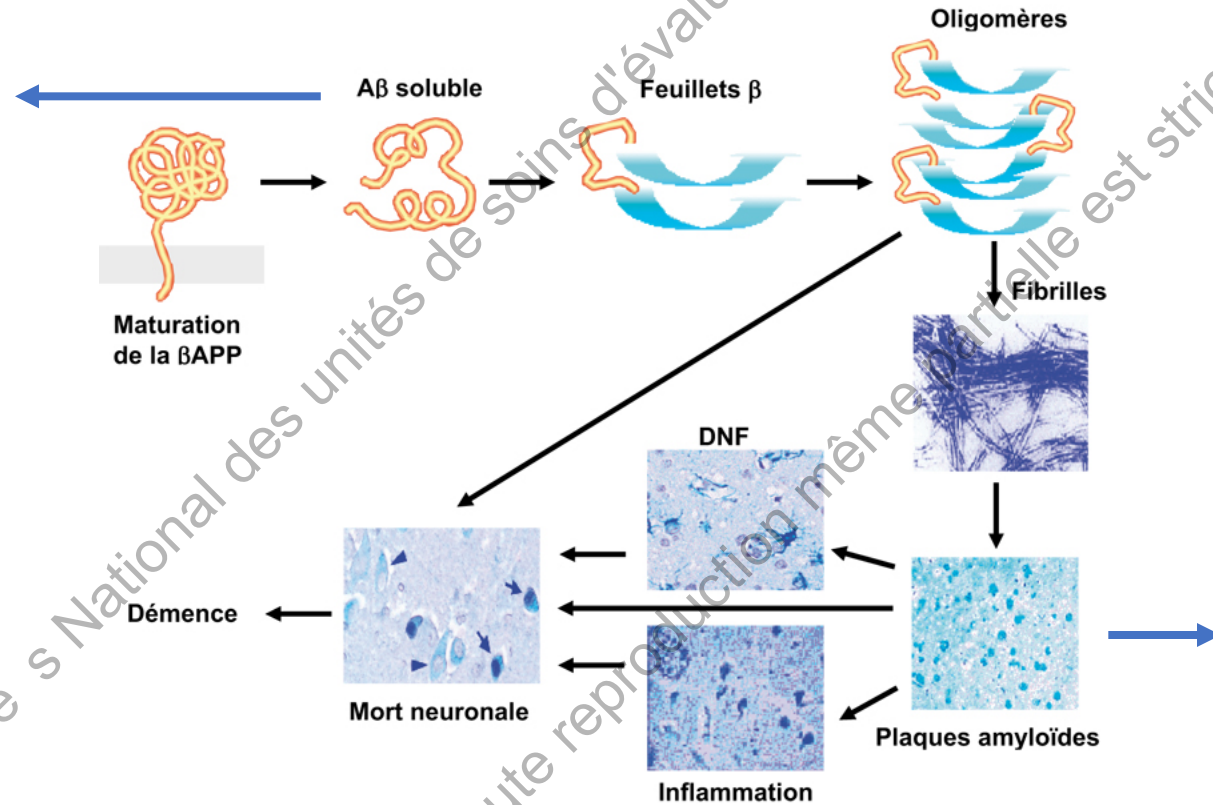
Cerebrospinal fluid amyloid- β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study

Julien Dumurgier^{1,2}, Susanna Schiaini^{1*}, Audrey Gabelle^{1*}, Olivier Vercurse¹, Stéphanie Bombati¹, Jean-Louis Laplanche¹, Karél Floc'h¹, Bernard Sablonnière^{1*}, Ksenia V Kistanenka¹, Constance Delaby¹, Florence Pasquier¹, Jacques Touchon¹, Jacques Hugon¹, Cécile Paquet^{1,2} and Sylvain Lehmann¹

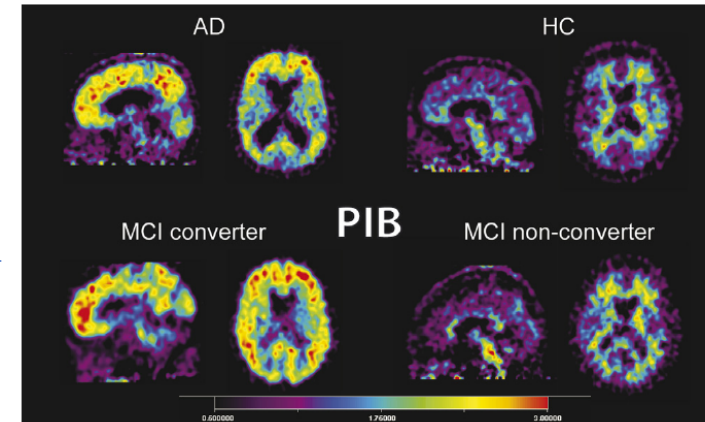


AB42 dans le LCR

MARQUEUR PROXIMAL

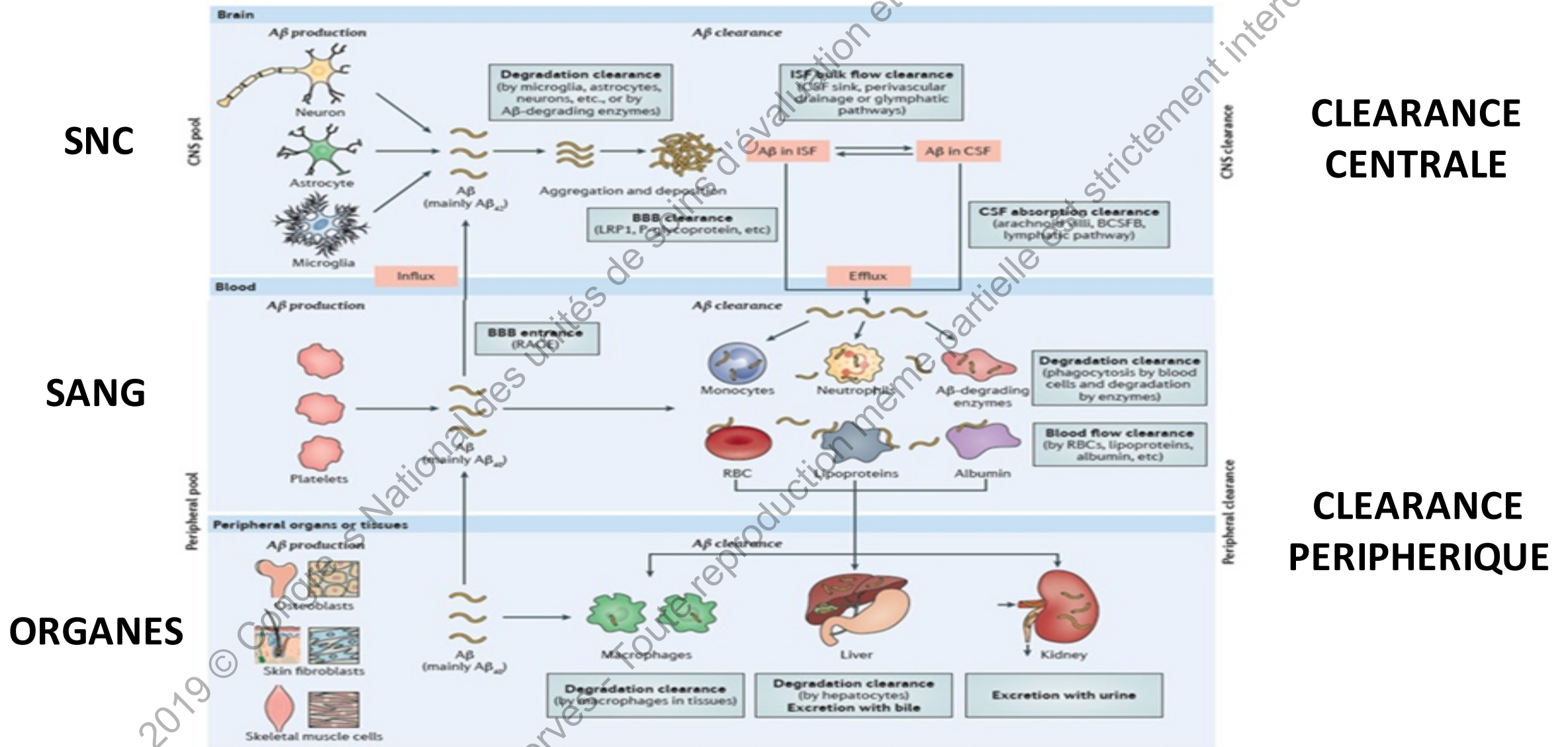


Charge amyloïde en TEP



MARQUEUR DISTAL

Métabolisme central et périphérique de l'« amyloïde »



CLEARANCE CENTRALE

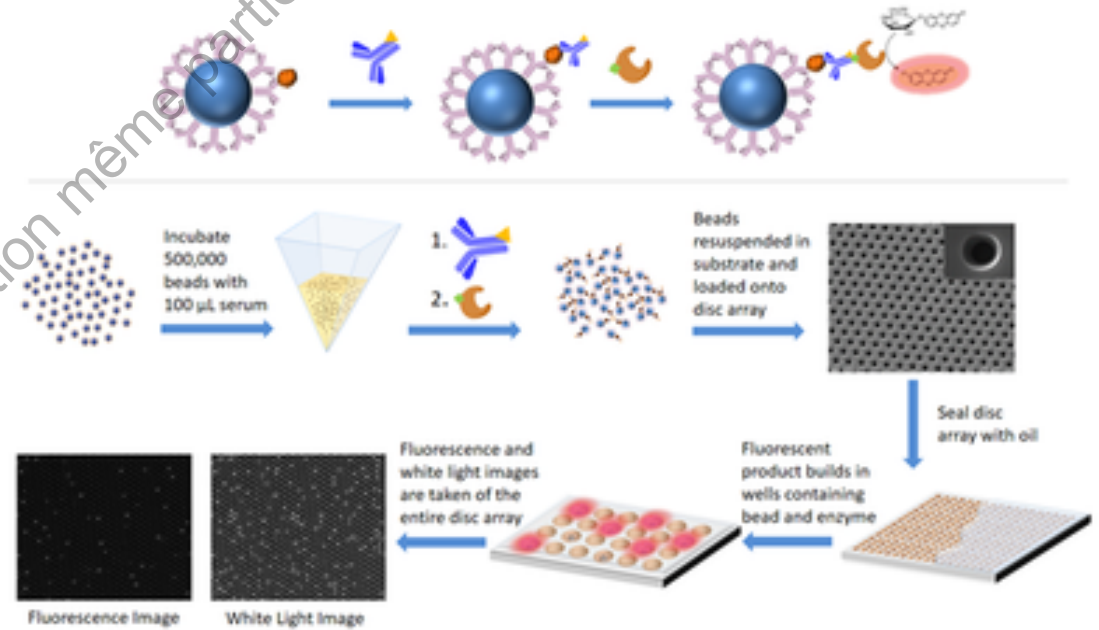
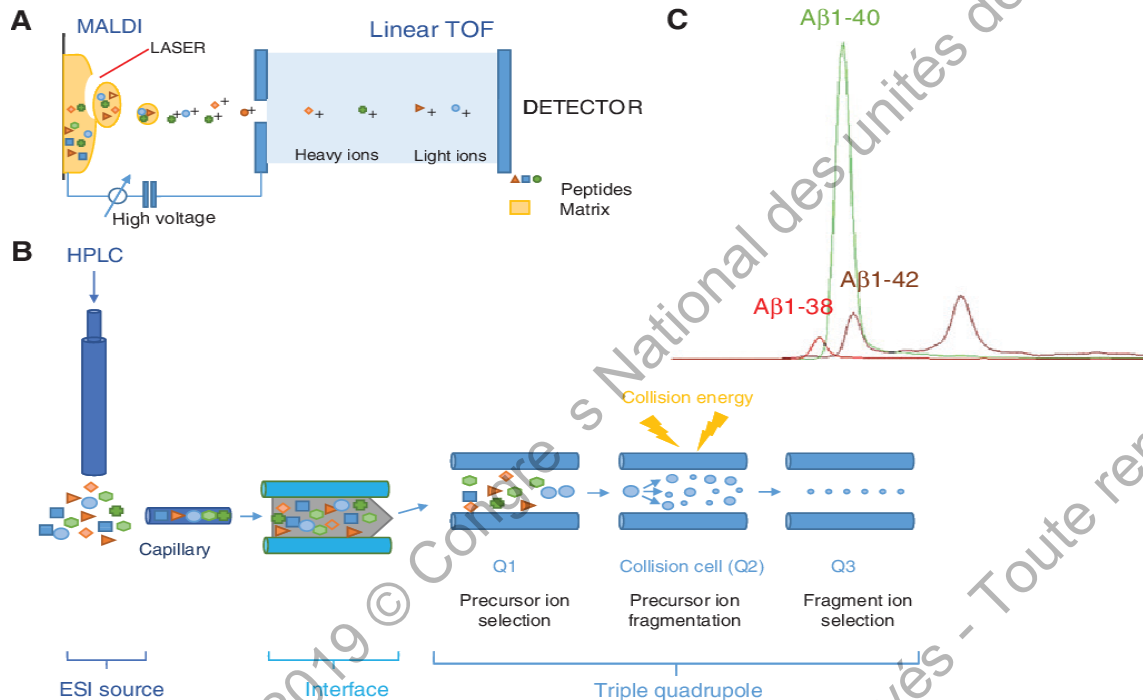
CLEARANCE PERIPHERIQUE

2019 © Centre National des unités de soins d'évaluation et prise en charge
 Toute reproduction même partielle est strictement interdite

Les techniques de dosage

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

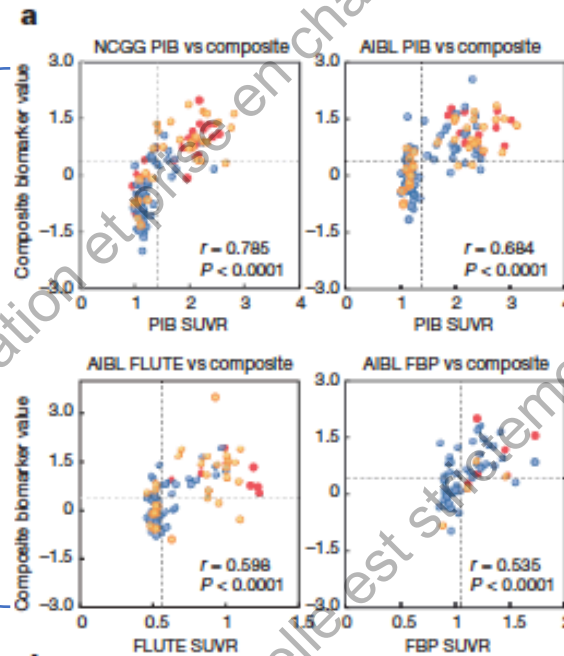
Laboratory	Method	A β species
ADNI Biomarker Core	Simoa (Quanterix)	A β 42, A β 40
Amsterdam	Simoa (in-house)	A β 42, A β 40
Lilly, US	Simoa (in-house)	A β 42, A β 40
MagQu, Taiwan	IMR	A β 42, A β 40
Euroimmun, Germany	ELISA	A β 42, A β 40
Araclon Biotech	ELISA	A β 42, A β 40 total
Roche Diagnostics	Elecsys	A β 42, A β 40
Shimadzu, Japan	IP MALDI	A β 42, A β 40, APP 669-711
UGOT, Sweden	IP LC-MS	A β 42, A β 40, APP 669-711
Washington U.	IP LC-MS	A β 42, A β 40
Araclon	IP LC-MS	A β 42, A β 40



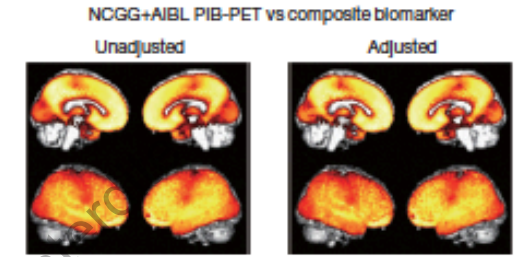
Biomarqueurs amyloïdes plasmatiques et marqueurs du LCR/TEP chez des sujets asymptomatiques, MCI et MA

- 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 AB40/AB42 et composite biomarqueur

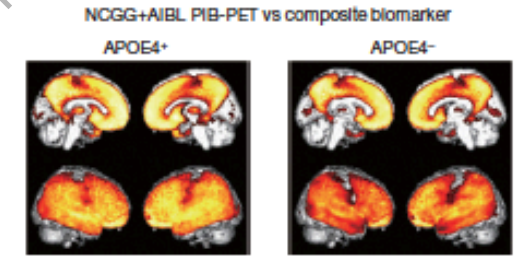
TEP



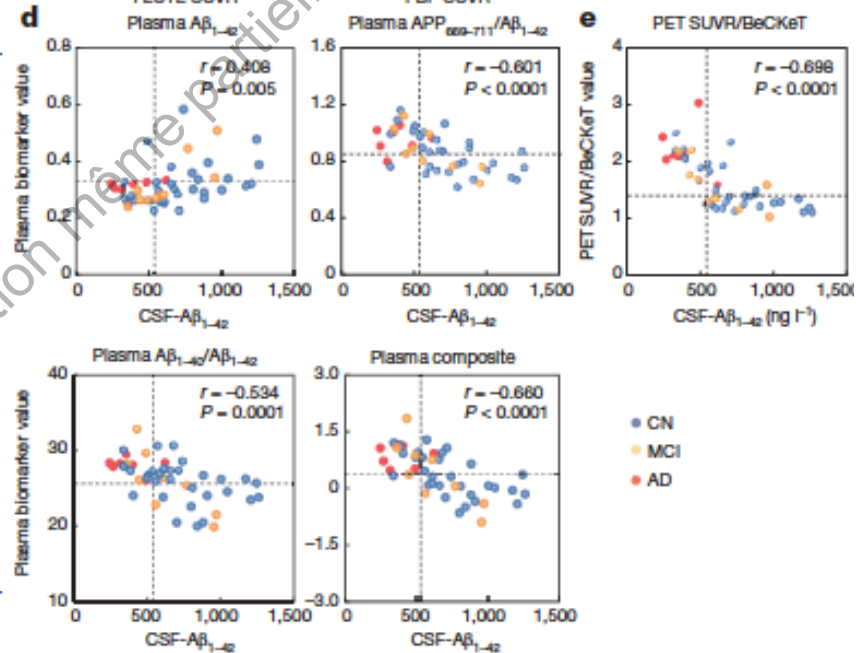
b



c



LCR



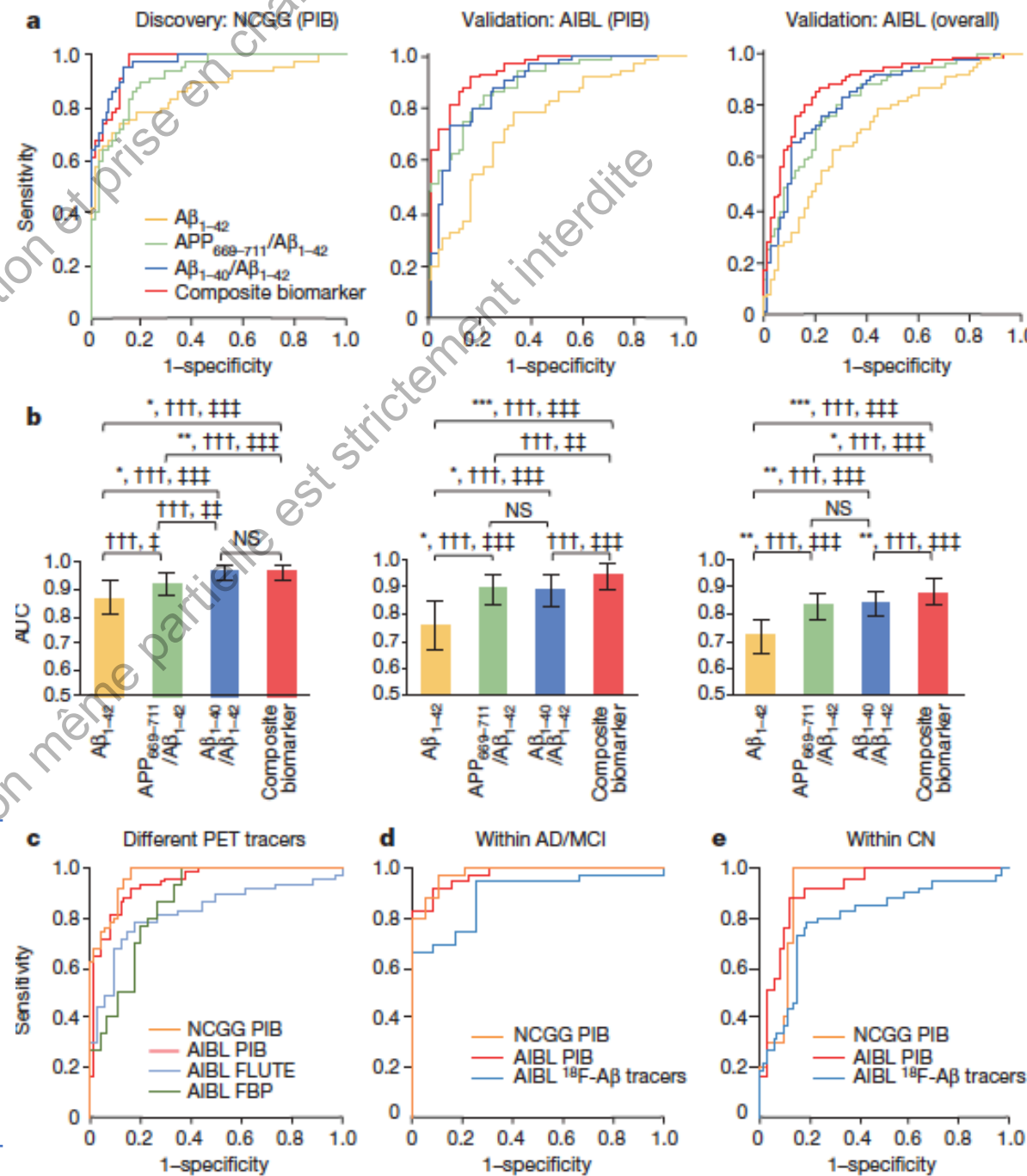
Performances de marqueurs amyloïdes plasmatiques

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

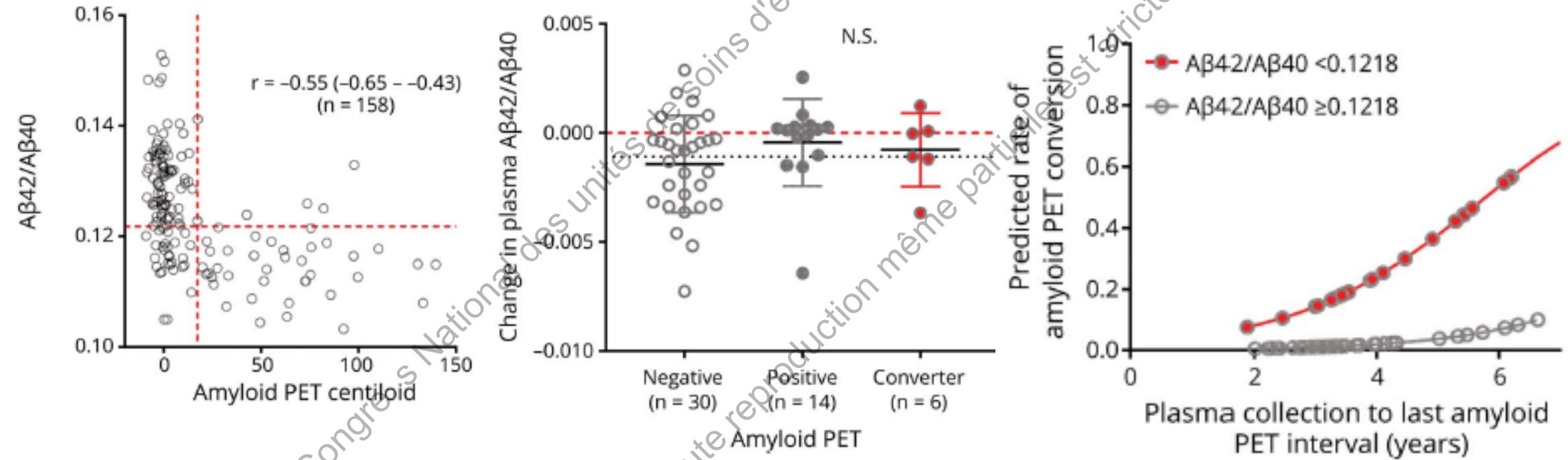
Hakamura et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. Nature 2018.

SEVERITE COGNITIVE ET TRACEURS

COHORTES

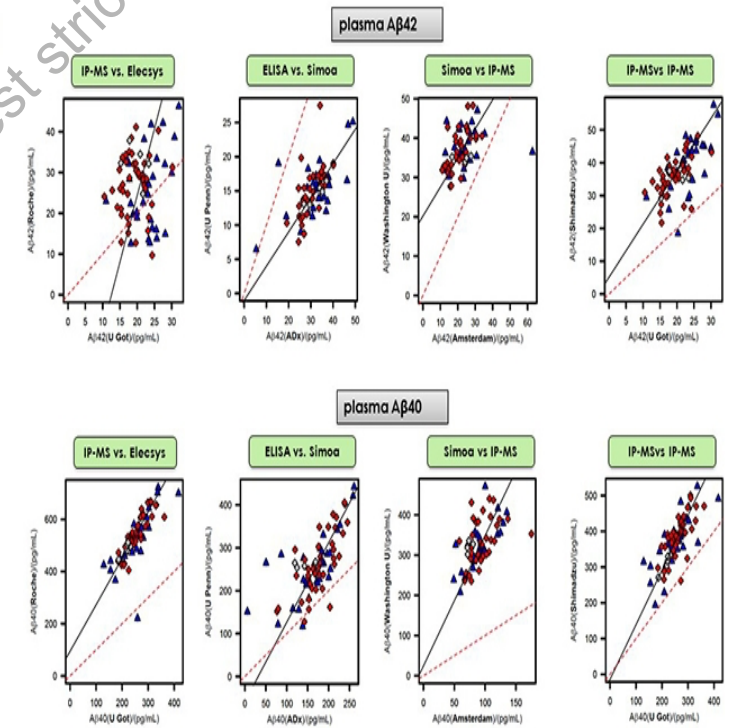


AB42/AB40 sanguins chez les sujets asymptomatiques



Corrélation entre les différentes méthodes de dosage de l'« amyloïde » plasmatique

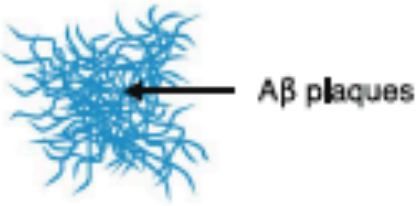
Ab42	U Got	Euroimmun	U Penn	Araclon ELI	Araclon ELI	Araclon LC- Roche	MagQu	Lilly (all)	Lilly (7 outli)	Shimadzu	Amsterdam	Amsterda	Washington U	
U Got	1,00	0,43	0,45	0,16	0,14	0,60	0,07	0,01	-0,04	0,10	0,63	0,38	0,37	
Euroimmun		1,00	0,62	0,21	0,18	0,43	0,45	-0,09	0,24	0,40	0,60	0,66	0,72	
U Penn			1,00	0,23	0,24	0,59	0,27	0,11	0,23	0,25	0,63	0,46	0,45	
Araclon ELISA				1,00	1,00	0,21	-0,04	0,19	0,26	0,22	0,29	0,15	0,14	
Araclon ELISA (Two outliers removed)					1,00	0,20	-0,04	0,24	0,26	0,21	0,25	0,13	0,11	
Araclon LC-MS						1,00	0,13	-0,09	0,04	0,13	0,61	0,32	0,29	
Roche							1,00	0,02	0,25	0,28	0,11	0,46	0,48	
MagQu								1,00	0,03	-0,05	-0,08	-0,06	-0,11	
Lilly									1,00	1,00	0,02	0,35	0,33	
Lilly (7 outliers removed)										1,00	0,06	0,44	0,44	
Shimadzu											1,00	0,44	0,42	
Amsterdam												1,00	0,46	
Amsterdam (1 outlier removed)													1,00	
Washington U														1,00



2019 © Congrès National des unités de soins d'évaluation et prise en charge des maladies neurodégénératives - Toute reproduction même partielle est strictement interdite

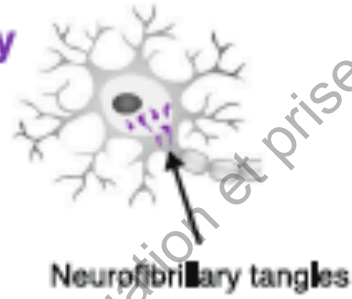
Aβ pathology

- Aβ42
- Aβ40
- Aβ38
- BACE1



Tau pathology

- T-tau
- P-tau



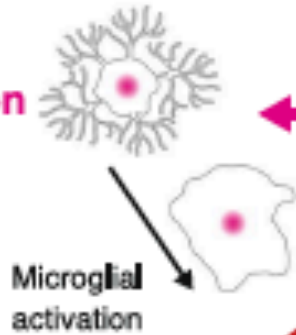
Synaptic dysfunction

- Neurogranin
- SNAP-25
- Synaptotagmin



Inflammation

- TREM2
- YKL-40
- IP-10



Neurodegeneration

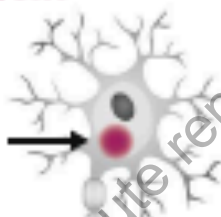
Vascular dysregulation

- hFABP



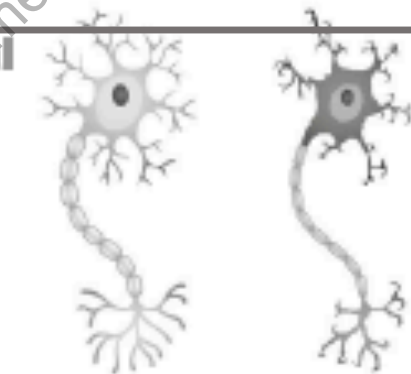
α-Synuclein

α-Synuclein inclusions



Neuronal injury

- NF-L
- VILIP-1

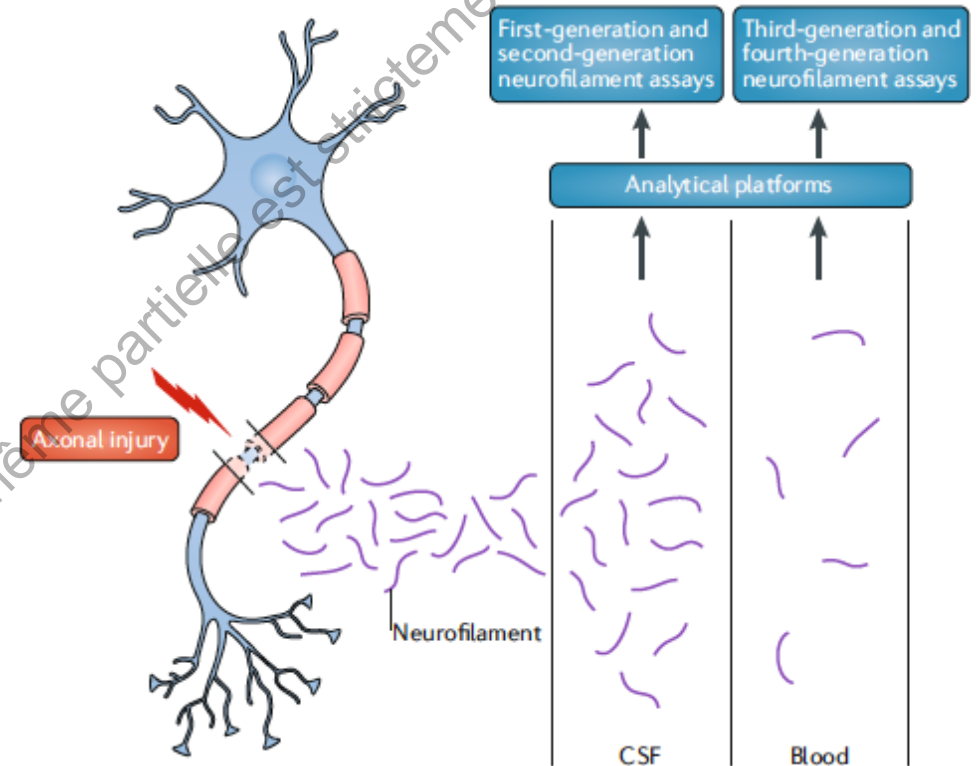
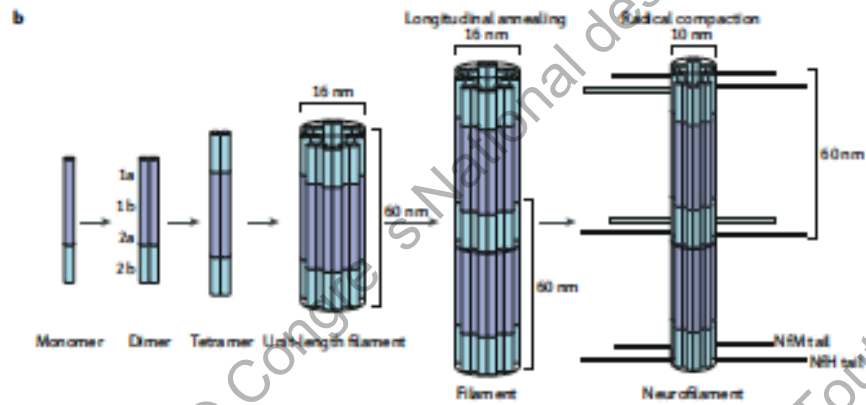


Iron toxicity

- 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

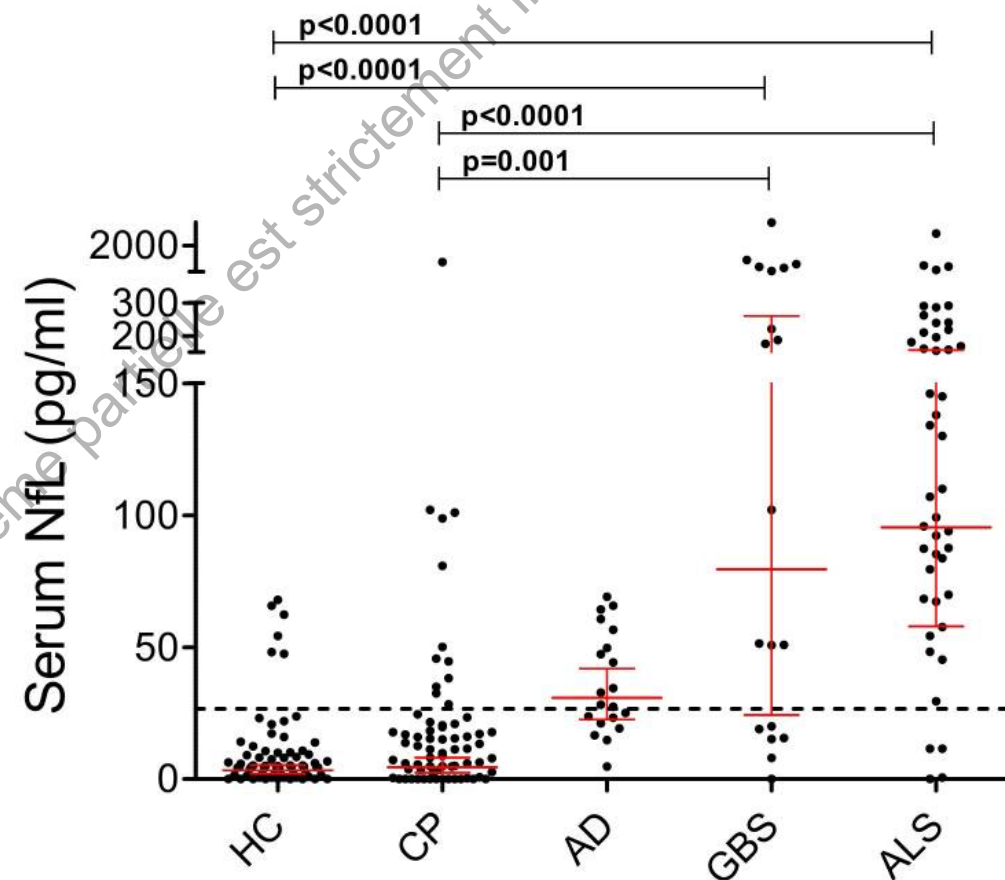
Box 1 | Relevance of neurofilaments to neurological disorders

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)

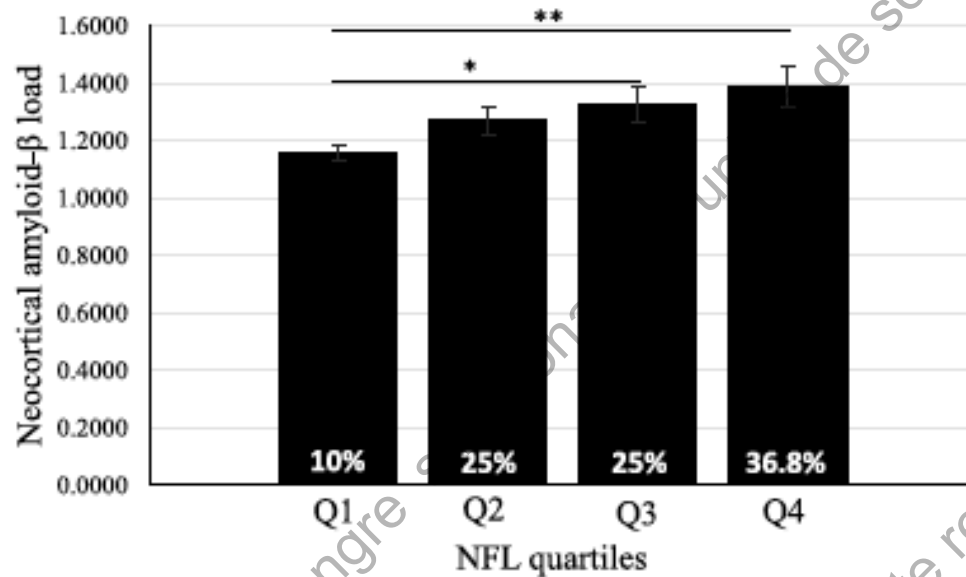
In addition, neurofilaments could be of relevance in many other neurological disorders, but their association with these disorders has not systematically been studied. Such disorders include the following:

- 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

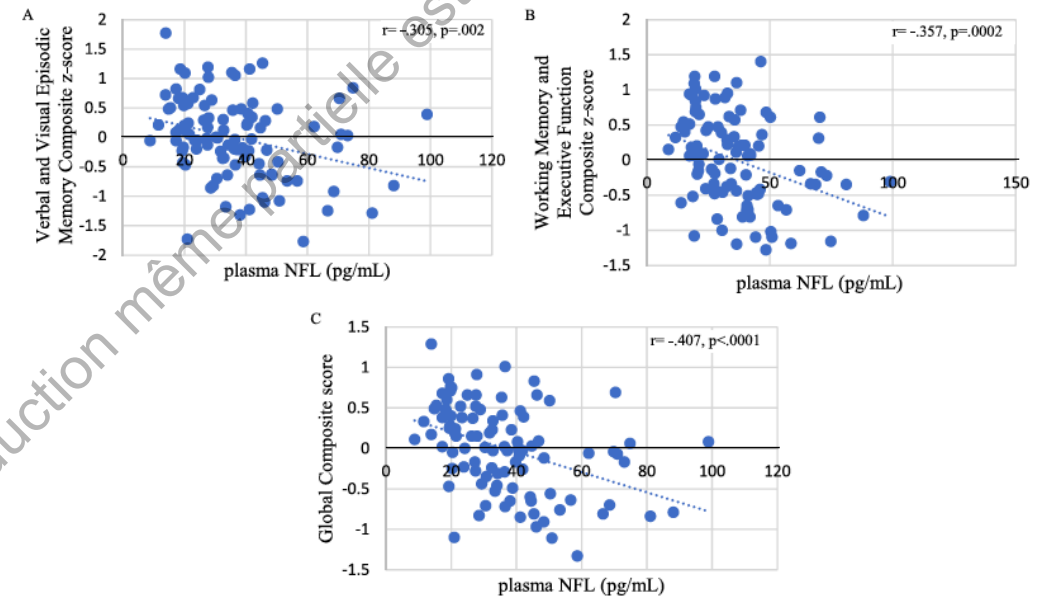


NfLs plasmatiques chez les sujets asymptomatiques

NfLs et charge amyloïde

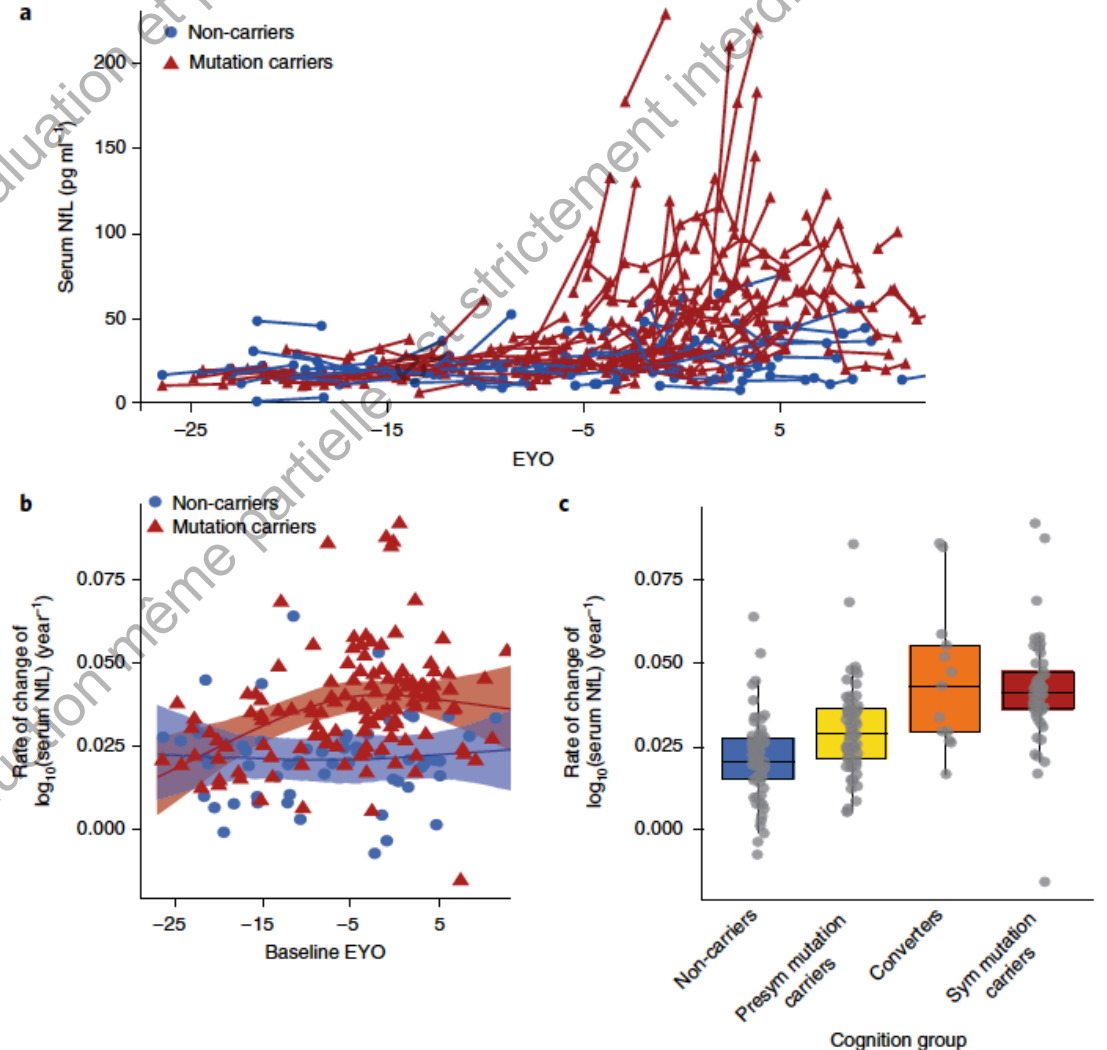


NfLs et performances cognitives



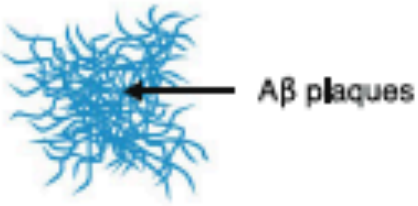
NfLs plasmatiques au stade pré-symptomatique de la MA

- 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



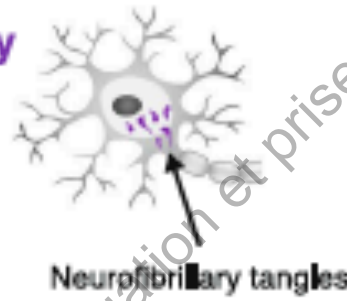
Aβ pathology

- Aβ42
- Aβ40
- Aβ38
- BACE1



Tau pathology

- T-tau
- P-tau



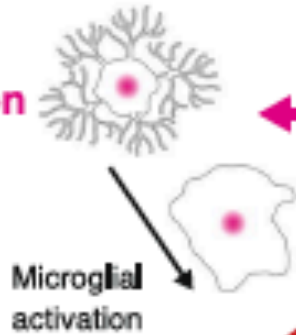
Synaptic dysfunction

- Neurogranin
- SNAP-25
- Synaptotagmin



Inflammation

- TREM2
- YKL-40
- IP-10



Neurodegeneration

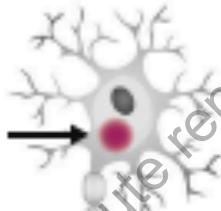
Vascular dysregulation

- hFABP



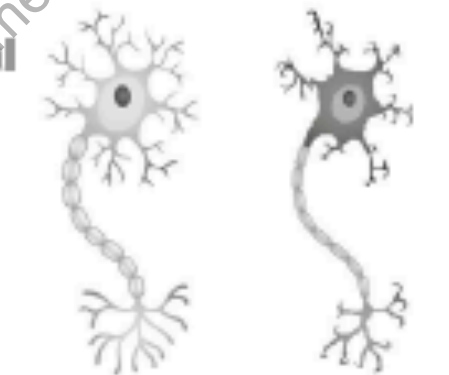
α-Synuclein

α-Synuclein inclusions



Neuronal injury

- NF-L
- VILIP-1

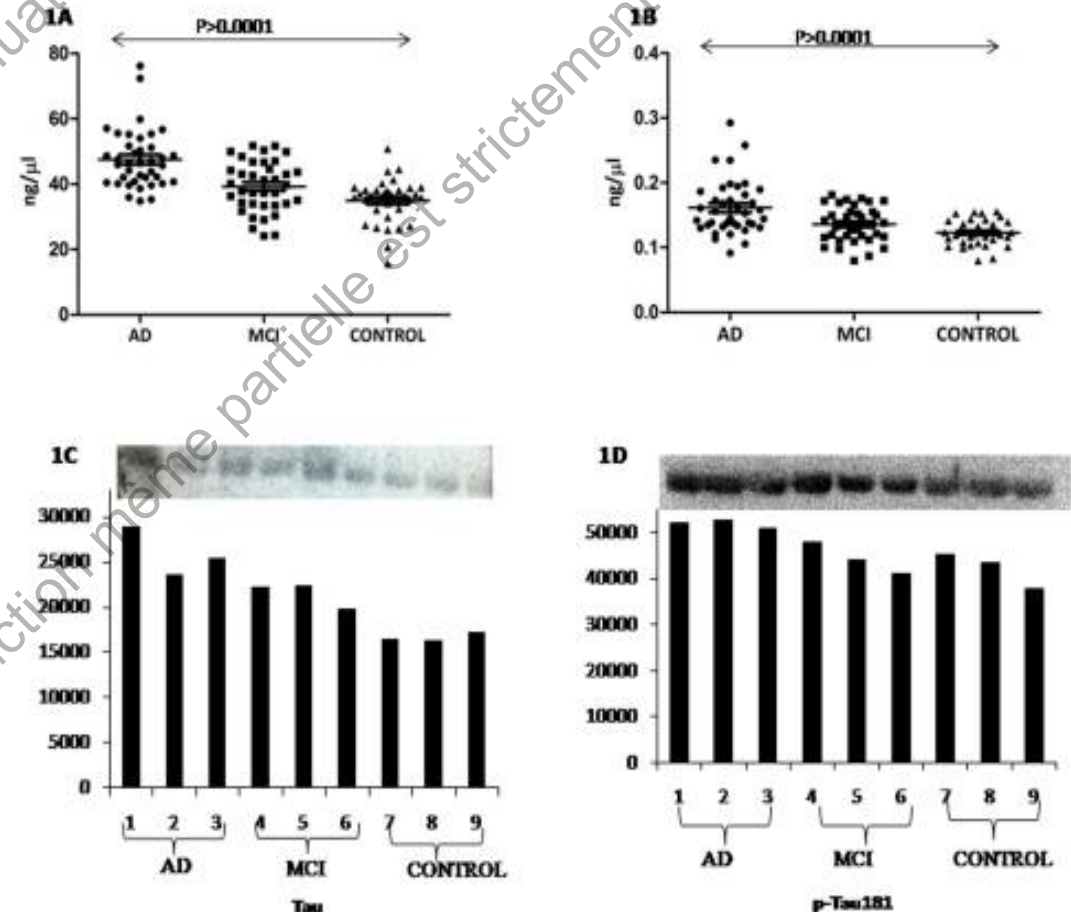


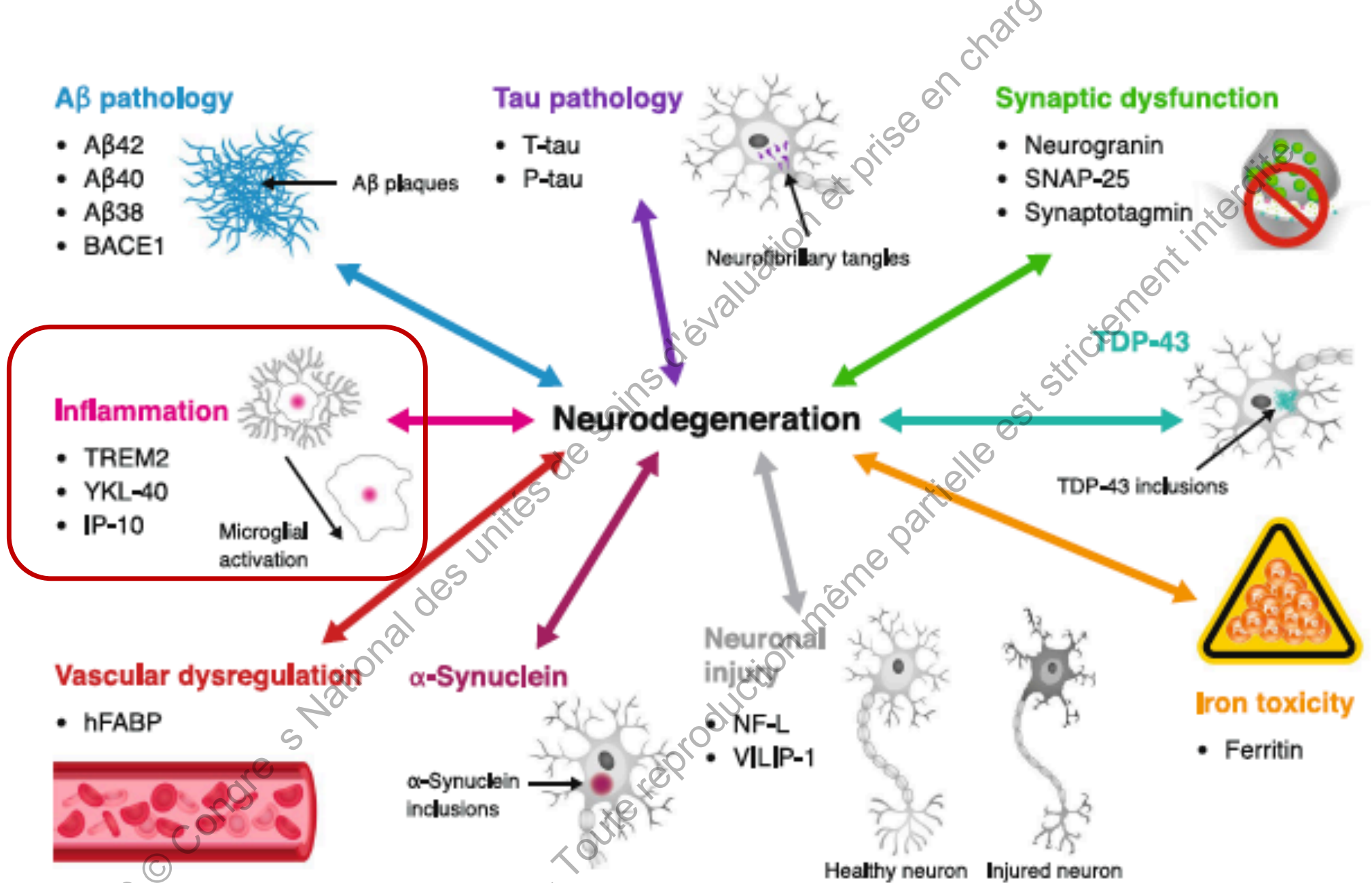
Iron toxicity

- Ferritin

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

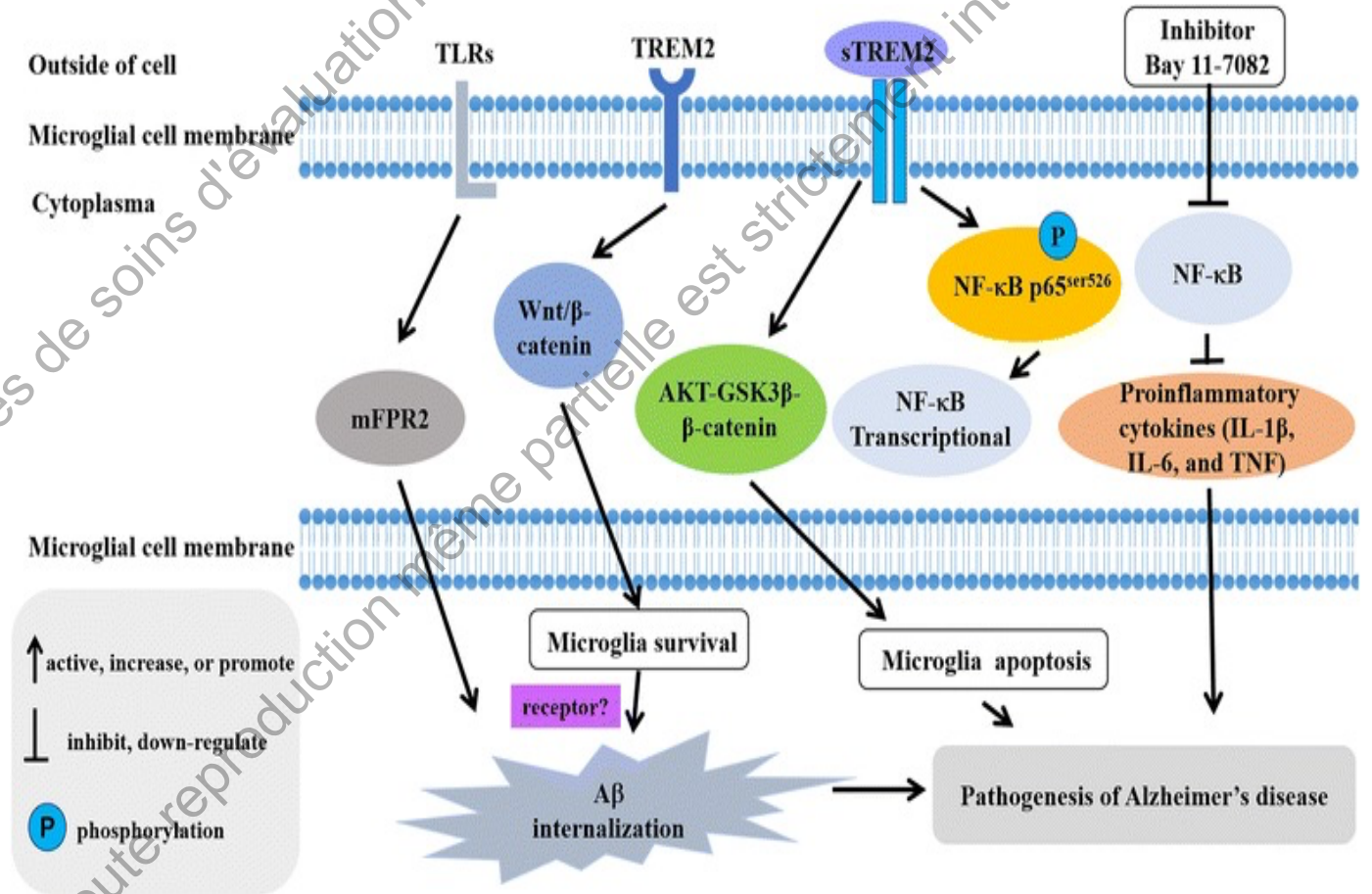
- Tau et p-Tau MA>MCI
- Tau et p-Tau MA>contrôles
- Association entre Tau et p-Tau dans le sang et scores MoCA



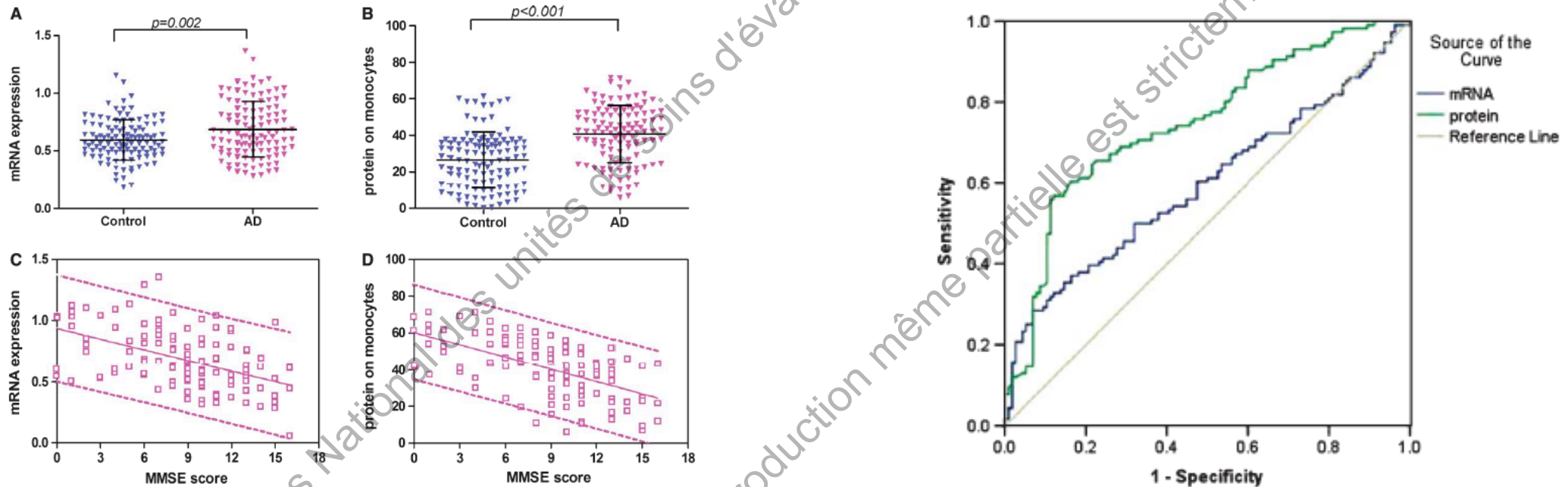


TREM2 dans la maladie d'Alzheimer

- 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 la neurogénèse?



TREM2: Expression ARNm et cytométrie

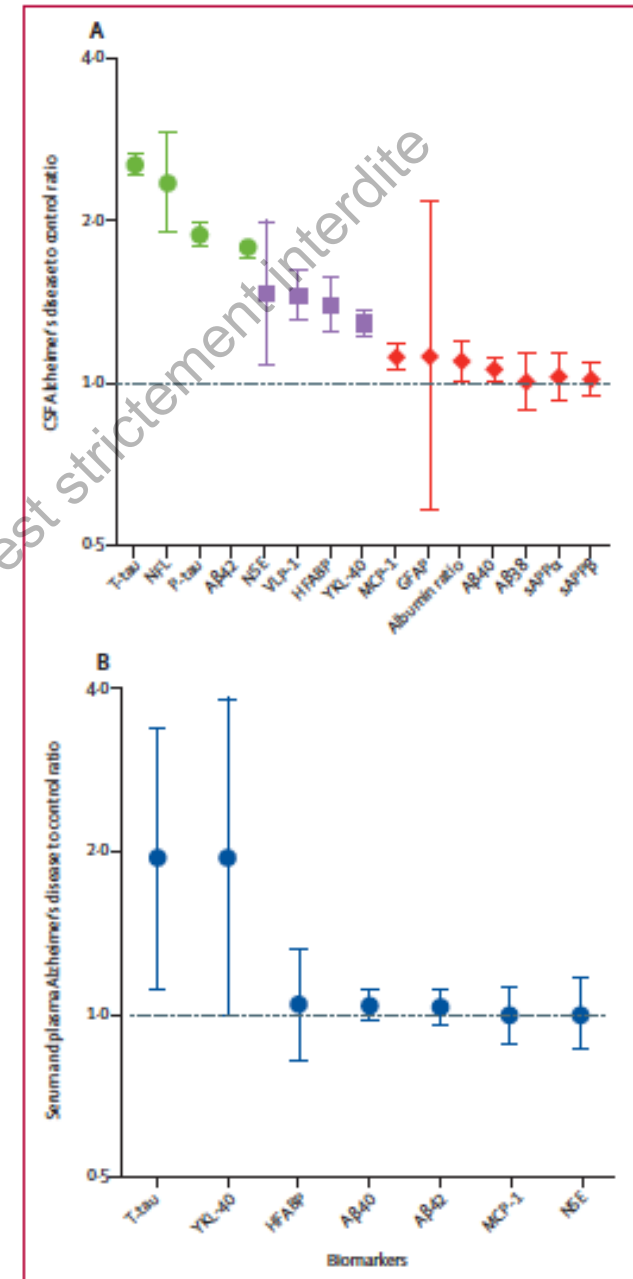


- Dosage de la protéine TREM2 avec cytométrie en flux+++

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.



En conclusion

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