

# BIO MED 2024

LES JOURNÉES POUR L'AVENIR DE LA BIOLOGIE MÉDICALE

JEUDI 23 &  
VENDREDI 24  
MAI 2024

## Marqueurs sanguins de la maladie d'Alzheimer : où en est-on en 2024 ?

Dr. Julien Gere  
Neurologue Praticien Hospitalier  
Centre Hospitalier Métropole Savoie

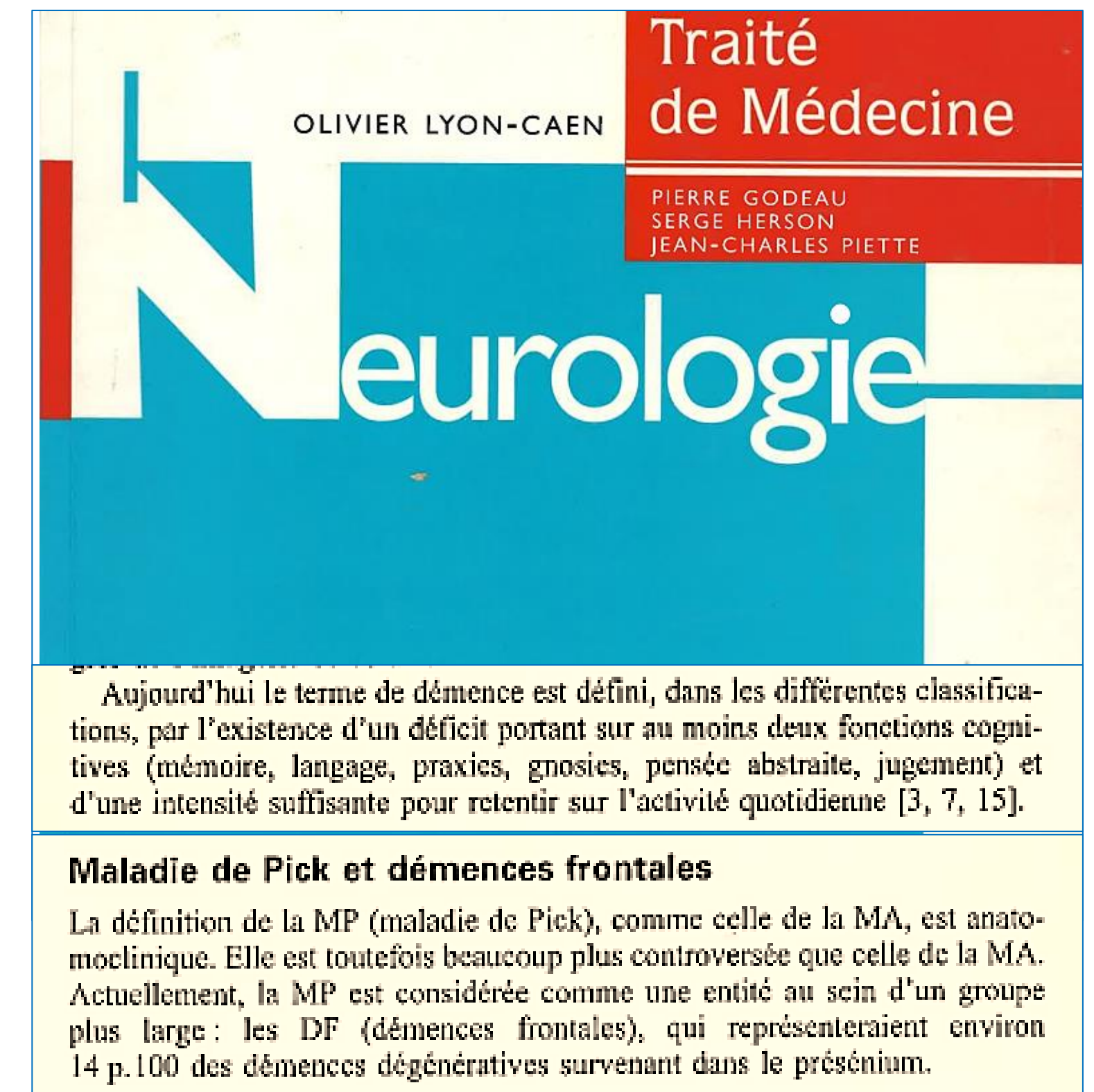
Le contenu scientifique de ces slides et les références utilisées sont entièrement sous la responsabilité de l'auteur et présentent son avis personnel. Certaines données sont susceptibles de ne pas avoir été validées par les autorités de santé.

Liens d'intérêts : travaux et présentations en partenariat avec les laboratoires  
BIOGEN, MERCK, NOVARTIS, SANOFI, ROCHE

Historiquement, la neurologie étant une spécialité clinique, un tableau clinique égalait un nom.

Jusque dans les années 1990 le principal déficit définissait la nosologique et la classification corticale | sous corticale | autre.

Atteinte corticale	Comportement	Pick	1892
	Mémoire antérograde	Alzheimer	1907
	Langage	Mesulam	1982
	Vision	Benson	1988
Atteinte sous corticale	Hallucination extrapyramidal	Lewy	1910
	Dysautonomie extrapyramidal	Shy Drager	1960
	Oculomotricité extrapyramidal	Steel Richardson	1963
	Cognitif et extrapyramidal	Richardson	1967
	Démence vasculaire	Hachinski (rare)	1975



A partir des années 1990 avec les études sur les protéines tau et amyloïdes, puis sur les synucléïnes, puis sur les gènes codants pour les diverses protéines impliquées, ont mis en évidence une décorrélation entre clinique, génétique et protéines impliquées.

Exemple 1 : un syndrome, des protéines différentes

Profil clinique Alzheimer

Protéine A $\beta$  (extracellulaire)

Tau phosphorylée (intracellulaire)

Exemple 2 : une protéine, des syndromes différents

TDP43

Aphasie primaire progressive sémantique

Paralyse supra nucléaire progressive

Au total en 2024 la classification des pathologies neuro dégénérative repose toujours sur la clinique  
 Mais le diagnostic repose sur les protéines impliquées

MEMOIRE	VISION	LANGAGE		COMPORTEMENT				ATYPIE	
Trouble cognitif mnésique	Trouble visuospatial	Atteinte du langage Logopénie, agrammatisme, trouble sémantique		Comportement frontal ou syndrome dysexécutif Atrophie temporale	Syndrome dysexécutif Hallucination ou Parkinsonisme	Syndrome dysexécutif Trouble oculomoteur Et Parkinsonisme	Syndrome dysexécutif néocortical Et Parkinsonisme	Atteinte cognitive non catégorisée	
Atrophie medio temporale	Atrophie pariéto occipitale	Atrophie focale hémisphère dominant		Atrophie temporale	Imagerie non contributive				
Maladie d'Alzheimer	Atrophie Corticale postérieure (Benson)	Aphasie primaire progressive logopénique	APP agrammatique/ sémantique	Démence frontale Ou variante frontale de la maladie d'Alzheimer	DCL	PD MCI	PSP	DCB	?
Spectre AD			Spectre DLFT		Lewy		Taupathie motrice		?

Cet enrichissement de la nosologie, n'a cependant qu'un faible intérêt clinique s'il n'a pas de conséquences sur le pronostic ou la thérapeutique (un diagnostic précoce de démence doit toujours être évalué éthiquement).

### Alzheimer's Disease Biomarkers — Timing Is Everything

and from those who did not.<sup>1</sup> The determination of when Alzheimer's disease begins remained a priority, because early diagnosis and management might lessen the burden on patients and families.

The accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer's disease has been controversial. The National Alzheimer's Coordinating Center reported data from the National Institute on Aging Alzheimer's Disease Centers that indicated that the sensitivity of clinical diagnosis ranged from 70.9 to 87.3% and specificity varied from 44.3 to 70.8%, as compared with the reference standard of pathological diagnosis at autopsy.<sup>2</sup> The emer-

sporadic Alzheimer's disease. Levels of CSF  $A\beta_{42}$  and the ratio of  $A\beta_{42}$  to  $A\beta_{40}$  in participants in whom Alzheimer's disease developed diverged from the levels in participants who remained cognitively normal at 18 years (for  $A\beta_{42}$  levels) and 14 years (for the ratio of  $A\beta_{42}$  to  $A\beta_{40}$ ) before clinical signs of disease appeared. The level of phosphorylated tau 181 in CSF increased 11 years before onset, and the level of neurofilament light chain, a measure of neurodegeneration, increased 9 years before diagnosis. These changes were followed by hippocampal atrophy and cognitive decline a few years later. Of interest, as the dis-

Richard Mayeux – N ENGL J Med 390;8 –  
Feb 22, 2024 – p761

### Clinique (vs examen anatomopathologique) :

Clinique seule t0 (Se 71-87% Sp 44-70%)

Inutilisable pour les cas individuels

### Biomarqueurs (dont divergence par rapport aux sujets sains)

Taux  $A\beta$  : 18 ans (Se 80% Sp 85%)

Ratio  $A\beta$  1-42/1-40 14 ans (Se 85% Sp 90%)

Taux de Tau p 181 : 11 ans (Se 80% Sp 85%)

Taux NfL : 9 ans

Utilisable de façon combinée pour l'aide au diagnostic mais insuffisant pour une prescription ciblée d'anticorps monoclonaux.

La proposition thérapeutique des anticorps monoclonaux (anti tau), en raison de leur balance bénéfique/risque exige un diagnostic plus précis :

**Dementia diagnosis in the anti-amyloid era**

In Europe, the number of people at risk of cognitive impairment is expected to rise significantly in the coming years, because of the rapid ageing of its population. The advent of disease-modifying drugs for Alzheimer's disease offers hope. The anti-amyloid drugs aducanumab, lecanemab, and donanemab have been shown to remove amyloid from the brain during the earliest stages of Alzheimer's disease and slow cognitive decline. Research on these drugs is moving forward at pace, and their use will be implemented in clinical practice soon, if evidence confirms these positive findings. However, implementation presents logistical

Lancet Neurol . 2024 Mar;23(3):219.

**ADACANUMAB** (autorisation FDA – refus EMA ) :

22% de diminution du déclin sur échelle CDR-SB

35% d'ARIA (anomalies IRM dont œdèmes et hémorragies)

**LECANEMAB** (autorisation FDA – en attente EMA)

27% de diminution du déclin sur échelle CDR-SB

12% d'ARIA (anomalies IRM dont œdèmes et hémorragies)

**LECANEMAB** (attente FDA – en attente EMA)

32% de diminution du déclin sur échelle CDR-SB

24% d'ARIA (anomalies IRM dont œdèmes et hémorragies)

MEMOIRE	VISION	LANGAGE		COMPORTEMENT				ATYPIE	
Trouble cognitif mnésique	Trouble visuospatial	Atteinte du langage Logopénie, agrammatisme, trouble sémantique		Comportement frontal ou syndrome dysexécutif Atrophie temporale	Syndrome dysexécutif Hallucination ou Parkinsonisme	Syndrome dysexécutif Trouble oculomoteur Et Parkinsonisme	Syndrome dysexécutif néocortical Et Parkinsonisme	Atteinte cognitive non catégorisée	
Atrophie medio temporale	Atrophie pariéto occipitale	Atrophie focale hémisphère dominant		Atrophie temporale	Imagerie non contributive				
Maladie d'Alzheimer	Atrophie Corticale postérieure (Benson)	Aphasie primaire progressive logopénique	APP agrammatique/ sémantique	Démence frontale Ou variante frontale de la maladie d'Alzheimer	DCL	PD MCI	PSP	DCB	?
Spectre AD			Spectre DLFT		Lewy		Taupathie motrice		?



MEMOIRE	VISION	LANGAGE	COMPORTEMENT				ATYPIE		
Trouble cognitif mnésique	Trouble visuospatial	Atteinte du langage Logopénie, agrammatisme, trouble sémantique	Comportement frontal ou syndrome dysexécutif Atrophie temporale	Syndrome dysexécutif Hallucination ou Parkinsonisme	Syndrome dysexécutif Trouble oculomoteur Et Parkinsonisme	Syndrome dysexécutif néocortical Et Parkinsonisme	Atteinte cognitive non catégorisée		
Atrophie medio temporale	Atrophie pariéto occipitale	Atrophie focale hémisphère dominant	Atrophie temporale	Imagerie non contributive					
Maladie d'Alzheimer	Atrophie Corticale postérieure (Benson)	Aphasie primaire progressive logopénique	APP agrammatique/ sémantique	Démence frontale Ou variante frontale de la maladie d'Alzheimer	DCL	PD MCI	PSP	DCB	?
Spectre AD			Spectre DLFT		Lewy		Taupathie motrice		?

		Marqueur Amyloïde		
		+	+/-	-
Marqueur TAU	+	AD+		
	-	FDG + AD+	PET Am + AD +	~
		FDG -	PET Am - ~	

D'après Frisoni et al, European interosciatal recommendation for the biomarker-based doagnosis of neurocognitive disorders. Lancet Neurol 2024;23:302-12

MEMOIRE	VISION	LANGAGE		COMPORTEMENT			ATYPIE		
Trouble cognitif mnésique	Trouble visuospatial	Atteinte du langage Logopénie, agrammatisme, trouble sémantique		Comportement frontal ou syndrome dysexécutif Atrophie temporale	Syndrome dysexécutif Hallucination ou Parkinsonisme	Syndrome dysexécutif Trouble oculomoteur Et Parkinsonisme	Syndrome dysexécutif néocortical Et Parkinsonisme	Atteinte cognitive non catégorisée	
Atrophie medio temporale	Atrophie pariéto occipitale	Atrophie focale hémisphère dominant		Atrophie temporale	Imagerie non contributive				
Maladie d'Alzheimer	Atrophie Corticale postérieure (Benson)	Aphasie primaire progressive logopénique	APP agrammatique/sémantique	Démence frontale Ou variante frontale de la maladie d'Alzheimer	DCL	PD MCI	PSP	DCB	?
Spectre AD			Spectre DLFT		Lewy		Taupathie motrice		?

FDG		
+	+/-	-
DFLT+	A+ T+ AD+	~
	A+ T-	
	~	
	A - -	

D'après Frisoni et al, European interosciatal recommendation for the biomarker-based doagnosis of neurocognitive disorders. Lancet Neurol 2024;23:302-12

MEMOIRE	VISION	LANGAGE		COMPORTEMENT			ATYPIE		
Trouble cognitif mnésique	Trouble visuospatial	Atteinte du langage Logopénie, agrammatisme, trouble sémantique		Comportement frontal ou syndrome dysexécutif Atrophie temporale	Syndrome dysexécutif Hallucination ou Parkinsonisme	Syndrome dysexécutif Trouble oculomoteur Et Parkinsonisme	Syndrome dysexécutif néocortical Et Parkinsonisme	Atteinte cognitive non catégorisée	
Atrophie medio temporale	Atrophie pariéto occipitale	Atrophie focale hémisphère dominant		Atrophie temporale	Imagerie non contributive				
Maladie d'Alzheimer	Atrophie Corticale postérieure (Benson)	Aphasie primaire progressive logopénique	APP agrammatique/sémantique	Démence frontale Ou variante frontale de la maladie d'Alzheimer	DCL	PD MCI	PSP	DCB	?
Spectre AD		Spectre DLFT		Lewy		Taupathie motrice		?	

FDG		
+	+/-	-
AD+ forme PSP ou DCB	A+ T+ AD+	~
	A+ T-	
	~	
	A- -	

D'après Frisoni et al, European interosciatal recommendation for the biomarker-based doagnosis of neurocognitive disorders. Lancet Neurol 2024;23:302-12

## Marqueurs sanguins de la maladie d'Alzheimer : où en est-on en 2024 ?

En 2024 :

- Le diagnostic clinique n'est pas précis
- L'utilisation de marqueurs LCR classiques améliore le diagnostic, parfois le redresse
- L'incertitude résiduelle n'a pas de conséquences pratiques dans la prise en charge médicale hors AC monoclonaux

Cependant, l'autorisation (à confirmer) d'anticorps monoclonaux

- Imposera un degré de Sensibilité et de Spécificité diagnostic élevé
- En raison d'effets secondaires potentiellement graves et inacceptables en cas de mauvais diagnostic
- D'où la nécessité de poursuivre la pertinence de score combinés cliniques, biomarqueurs biologiques et d'imageries