

Les nouveaux biomarqueurs plasmatiques dans la pathologie d'Alzheimer : revue de la littérature

Obay Alalousi
Interne de neurologie
Centre de mémoire et du langage
Hôpital Sainte Anne

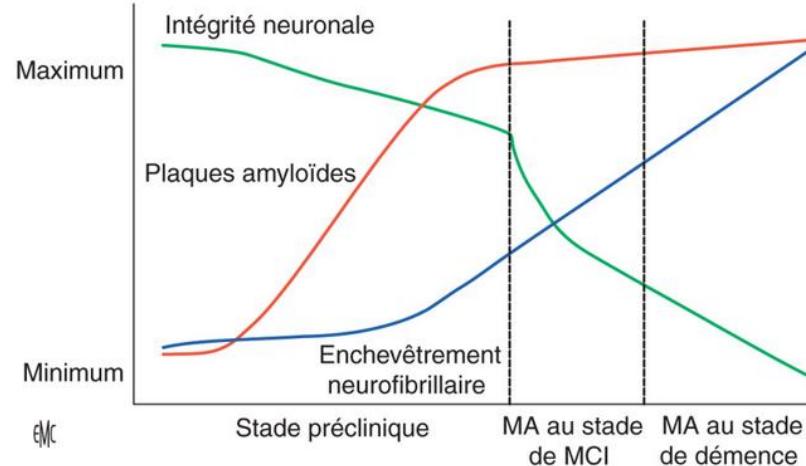
Plan

- Rappel sur la maladie d'Alzheimer
- Les biomarqueurs plasmatiques dans la MA
- Leur intérêt dans le diagnostic positif de MA
- Leur intérêt pronostique dans la MA
- Leur implémentation en pratique courante
- Perspectives

Plan

- Rappel sur la maladie d'Alzheimer
- Les biomarqueurs plasmatiques dans la MA
- Leur intérêt dans le diagnostic positif de MA
- Leur intérêt pronostique dans la MA
- Leur implémentation en pratique courante
- Perspectives

Rappel sur la maladie d'Alzheimer



Le degré de la tauopathie est corrélée aux symptômes cliniques

Biomarqueurs physiopathologiques actuels :

Pathologie A β

LCR :

- ↓ A β 42
- ↓ A β 42/A β 40 ratio

Pathologie tau

LCR :

- ↑ p-tau181

TEP amyloïde
(bon VPN en présence
de symptômes)

TEP tau
(recherche)

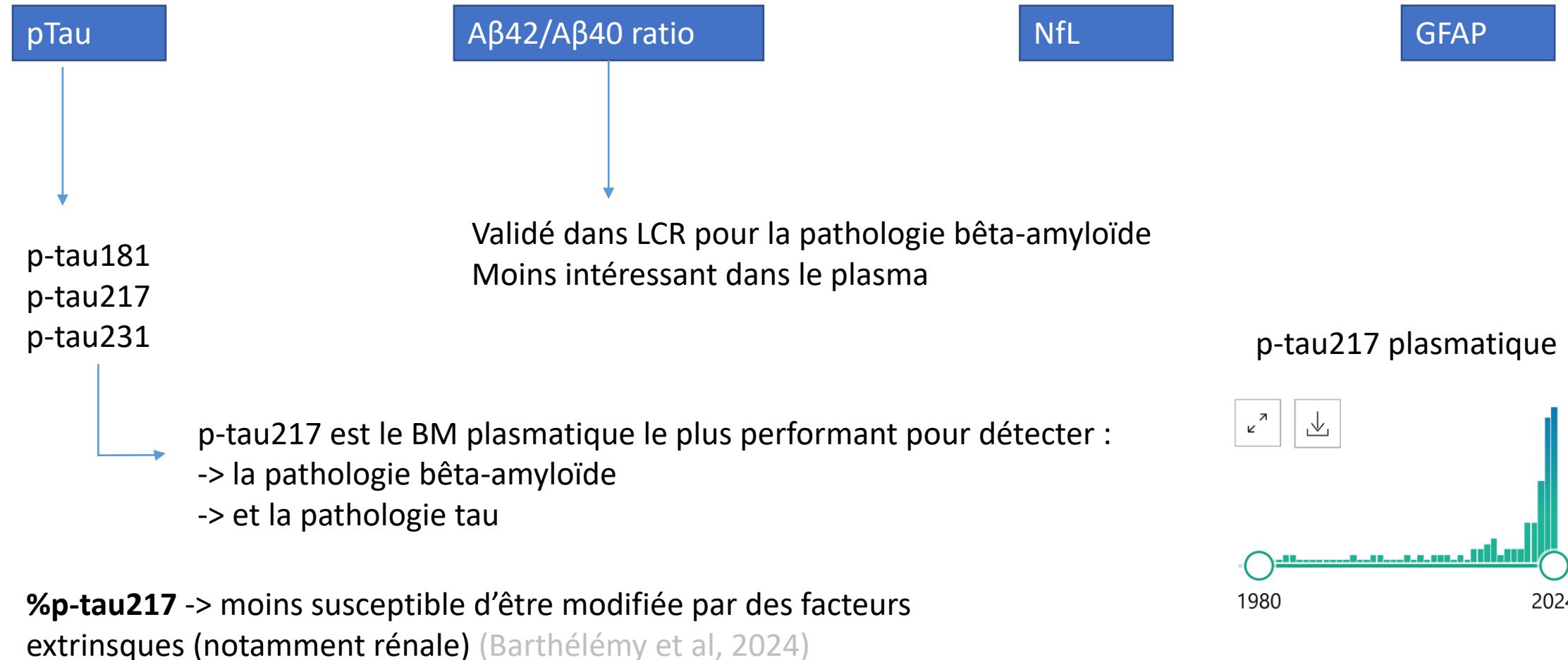
Diagnostic positif :
probabiliste sur fx
d'arguments

30% d'erreurs
diagnostiques dans les
centres spécialisés en
l'absence de
biomarqueurs

Plan

- Rappel sur la maladie d'Alzheimer
- **Les biomarqueurs plasmatiques dans la MA**
- Leur intérêt dans le diagnostic positif de MA
- Leur intérêt pronostique dans la MA
- Leur implémentation en pratique courante
- Perspectives

Les biomarqueurs plasmatiques dans la MA



Plan

- Rappel sur la maladie d'Alzheimer
- Les biomarqueurs plasmatiques dans la MA
- **Leur intérêt dans le diagnostic positif de MA**
- Leur intérêt pronostique dans la MA
- Leur implémentation en pratique courante
- Perspectives

Intérêt des BMp dans le diagnostic positif de MA

Performances diagnostiques du **p-tau217 plasmatique** élevées et comparables au biomarqueurs du LCR

- > Pour la detection de la pathologie bêta-amyloïde et de la pathologie tau
- > Chez les patients ayant une alteration cognitive ou non

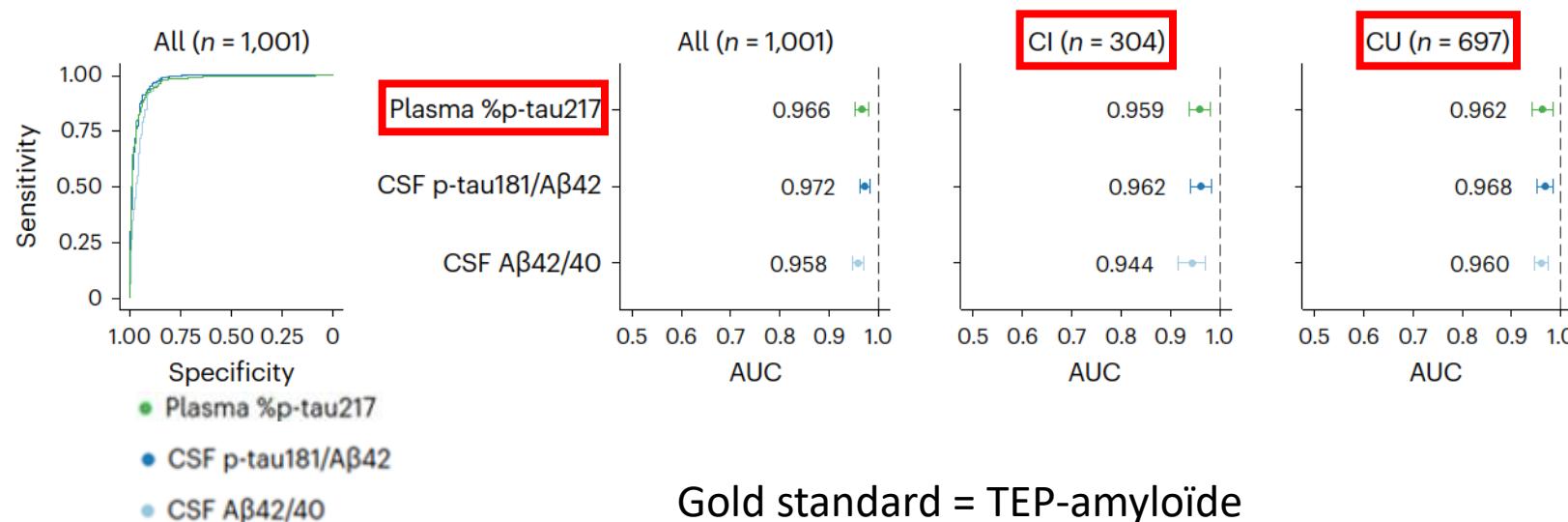
Biomarker	AUC	CI Lower	CI Upper
pTau217	0.931	0.897	0.965
pTau231	0.774	0.711	0.838
A β 42/A β 40	0.770	0.713	0.827
GFAP	0.766	0.704	0.828
pTau181	0.765	0.701	0.829
NfL	0.650	0.581	0.720
Demographics + pTau217	0.940	0.905	0.974
Demographics + A β 42/A β 40 + GFAP + NfL + pTau231	0.903	0.866	0.940
Demographics + A β 42/A β 40 + GFAP + NfL + pTau181+ pTau231	0.904	0.867	0.941
Demographics + A β 42/A β 40 + GFAP + pTau231	0.893	0.853	0.933
Demographics + A β 42/A β 40 + GFAP + pTau181+ pTau231	0.894	0.855	0.934
Demographics + A β 42/A β 40 + GFAP + NfL + pTau181	0.895	0.859	0.932

Peu d'apport du dosage plasmatique des autres BM que le p-tau217 plasmatique pour le diagnostic positif de la **pathologie A β** et de la **pathologie tau**

Détection de la pathologie A β

Très bonnes performances diagnostiques (comparable au BM du LCR) pour détecter la pathologie A β :

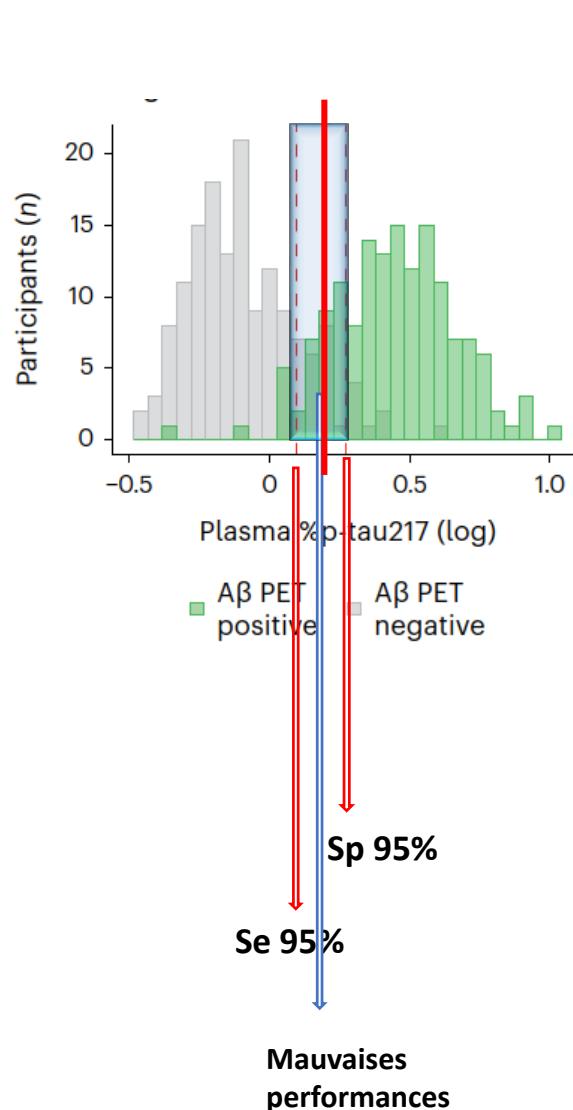
- > Chez l'ensemble des patients
- > Dans le groupe des patients **avec une altération cognitive**
- > Et dans le groupe des patients **sans altération cognitive**



Détection de la pathologie Aβ

Groupe « troubles cognitifs »

MMSE = 24,4 (4,4)



Si 1 cutoff :

Plasma %p-tau217

0.906

CSF p-tau181/A β 42

0.907

CSF A β 42/40

0.899

0.894

0.911

0.852

0.889

0.909

0.834

Si 2 cutoffs :

Plasma %p-tau217

0.952

CSF p-tau181/A β 42

0.943

CSF A β 42/40

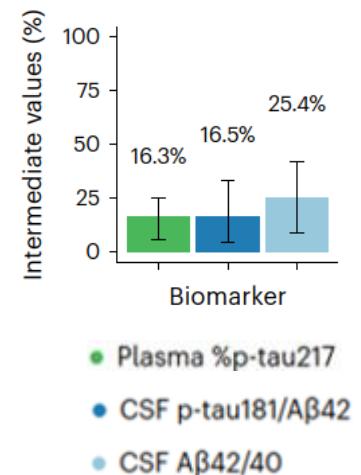
0.926

0.955

0.954

0.955

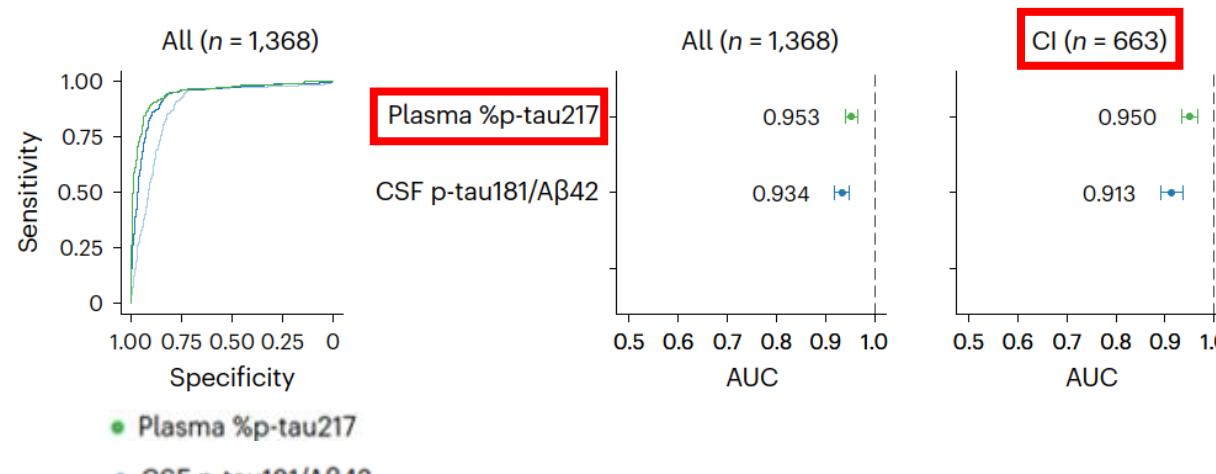
Se choisie 95%
Sp choisie 95%



Détection de la pathologie tau

Très bonnes performances diagnostiques (comparable au BM du LCR) pour détecter la pathologie tau :

- > Chez l'ensemble des patients
- > Dans le groupe des patients **avec une altération cognitive**
- > Et dans le groupe des patients **sans altération cognitive**

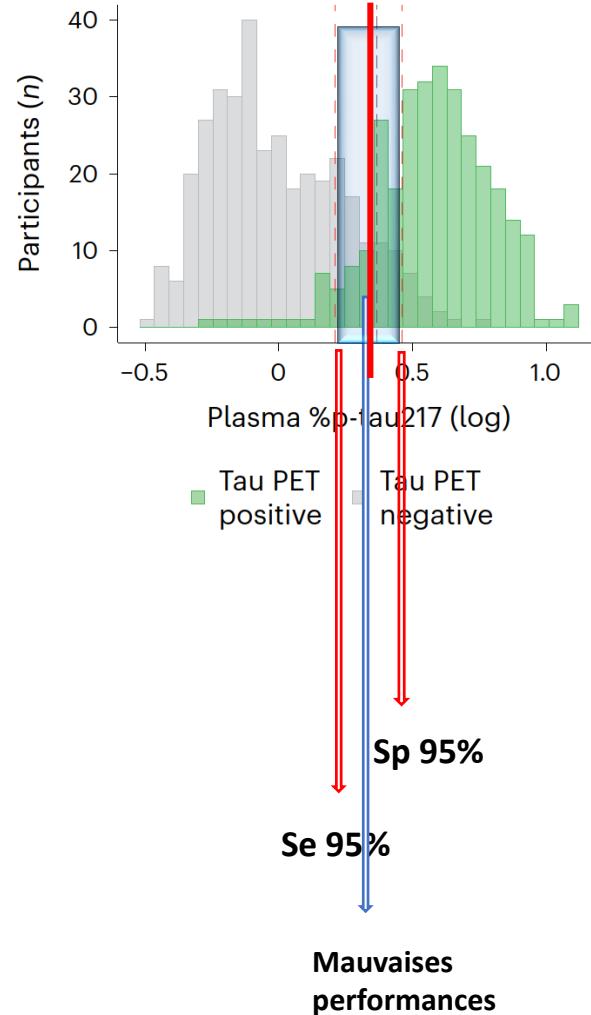


Gold standard = TEP tau

Détection de la pathologie tau

Groupe « troubles cognitifs »

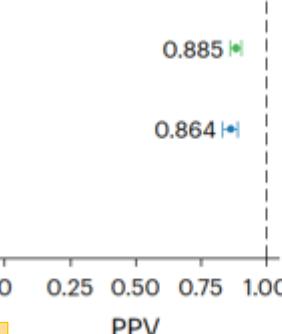
MMSE = 24,4 (4,4)



Si 1 cutoff :

Plasma %p-tau217

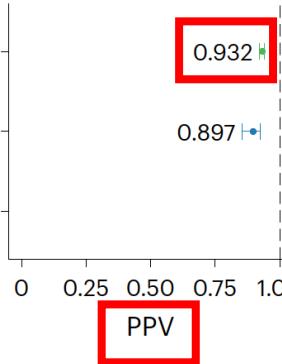
CSF p-tau181/A β 42



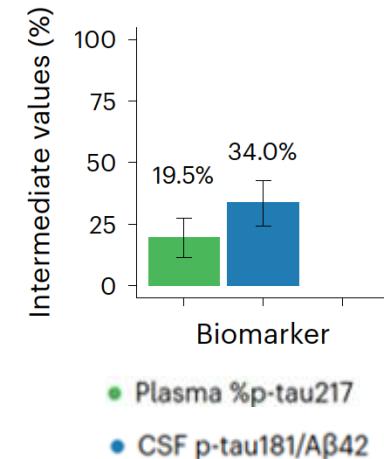
Si 2 cutoffs :

Plasma %p-tau217

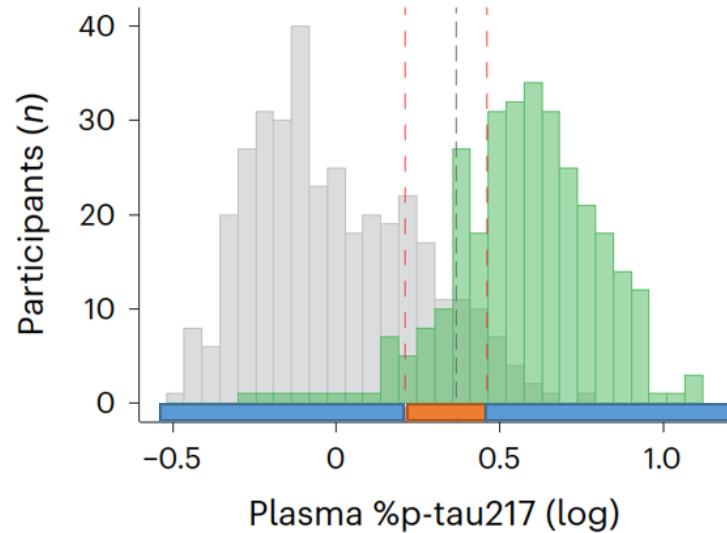
CSF p-tau181/A β 42



Se choisie 95%
Sp choisie 95%



Patients en zone grise

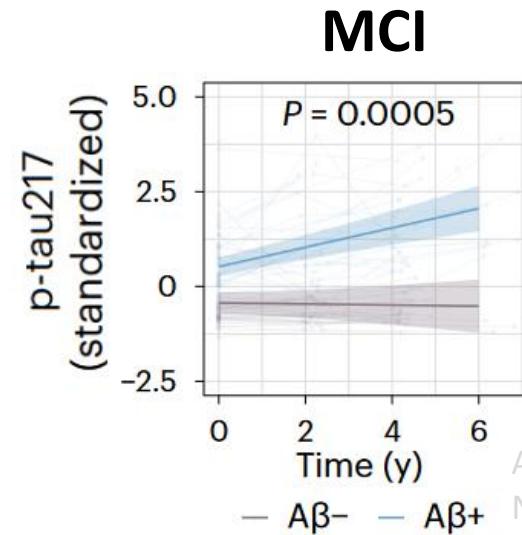


Compromis :

↑↑↑ performances diagnostiques en dehors
de la zone grise

↓↓↓ performances diagnostiques dans la
zone grise

-> Réduction du recours aux BM actuels (PL,
TEP amyloïde) de l'ordre de 80%



Ashton et al.
Nat Med (2022)

S'aider des BM physiopath standards :
-> LCR
-> TEP amyloïde
-> Intérêt d'un contrôle de p-tau217
plasmatique ???

Plan

- Rappel sur la maladie d'Alzheimer
- Les biomarqueurs plasmatiques dans la MA
- Leur intérêt dans le diagnostic positif de MA
- **Leur intérêt pronostique dans la MA**
- Leur implémentation en pratique courante
- Perspectives

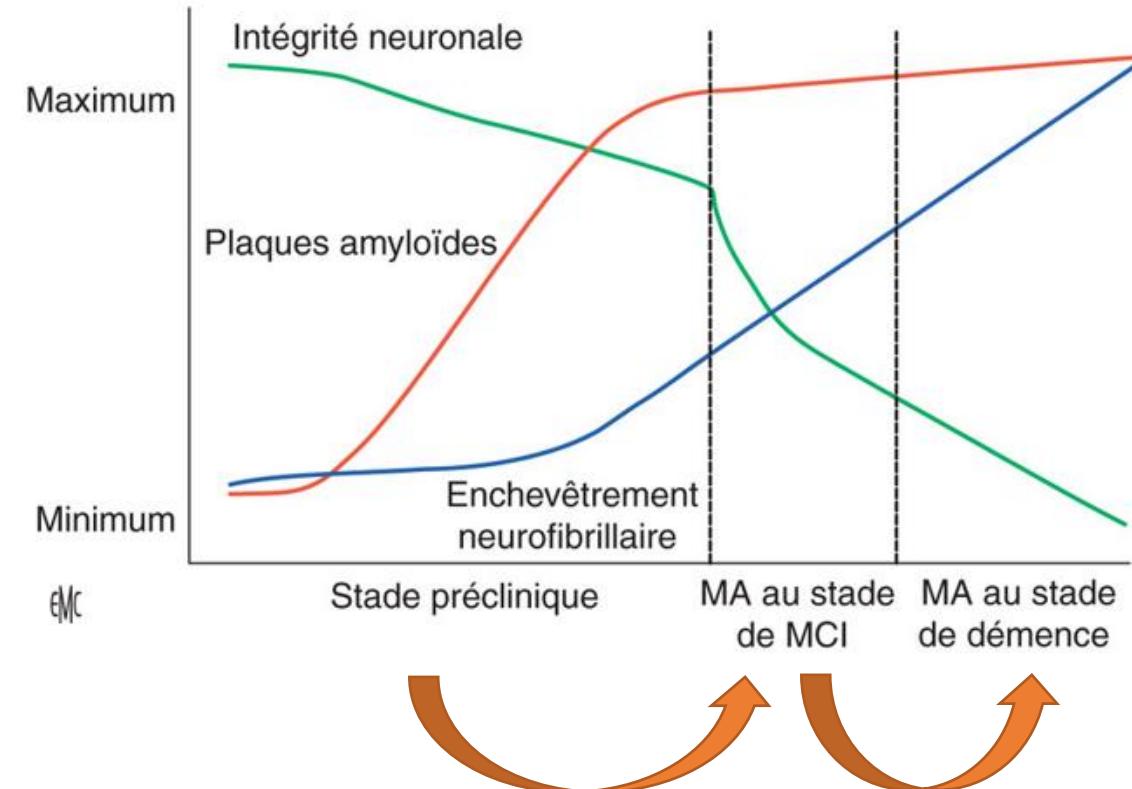
Valeur pronostique des BMp dans la pathologie d'Alzheimer

Meilleur BMp prédictif : plasma P-tau217

(Mattsson-Carlgren et al, 2023)

p-tau181 et p-tau231 plasmatiques -> peu d'intérêt pronostique

(Mendes et al. 2024)



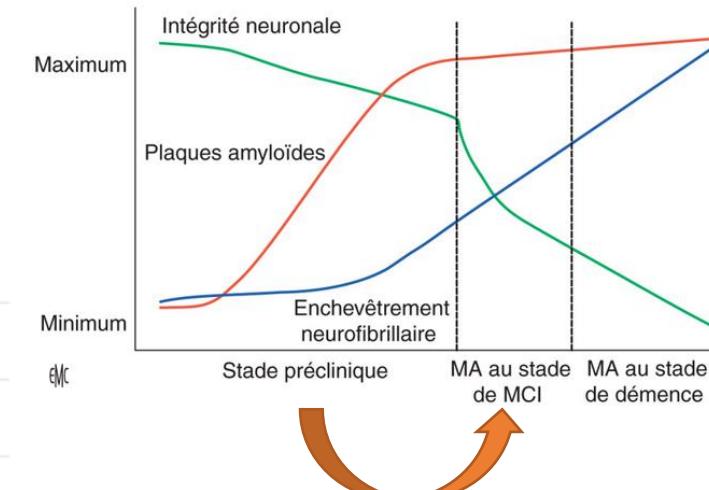
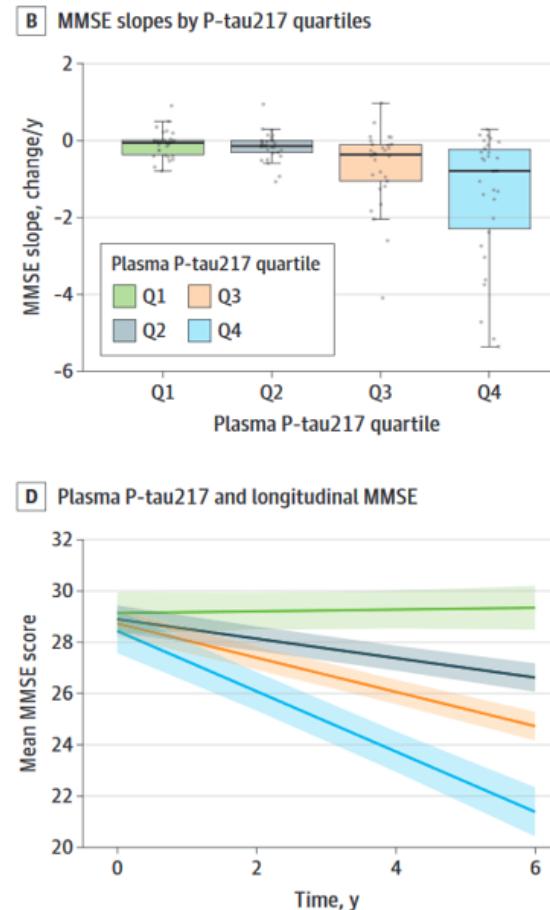
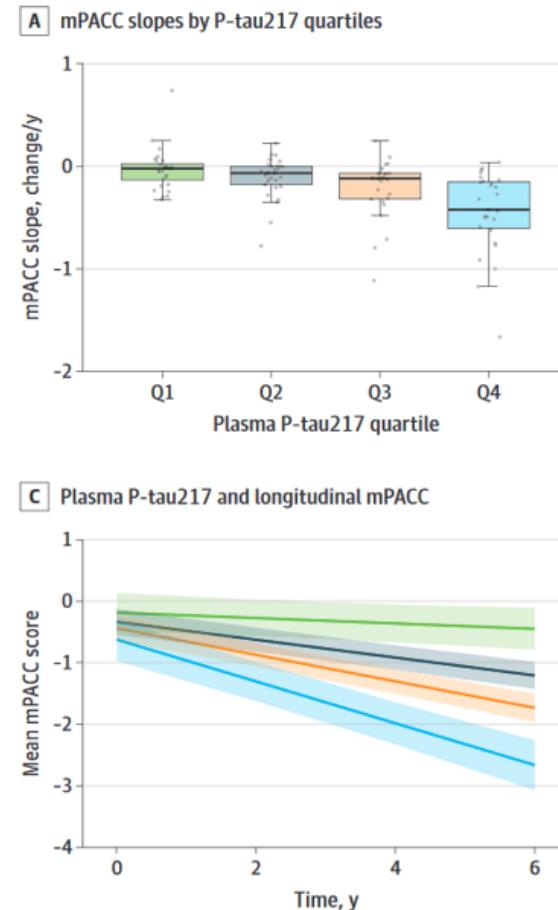
Valeur pronostique du p-tau217 plasmatique dans la pathologie d'Alzheimer

Risque de progression du stade asymptomatique => stade MCI ?

Cohortes prospectives

171 participants **A β +**
asymptomatiques

p-tau217 at baseline
Suivi longitudinal des scores
MMSE et mPACC



Valeur pronostique du p-tau217 plasmatique dans la pathologie d'Alzheimer

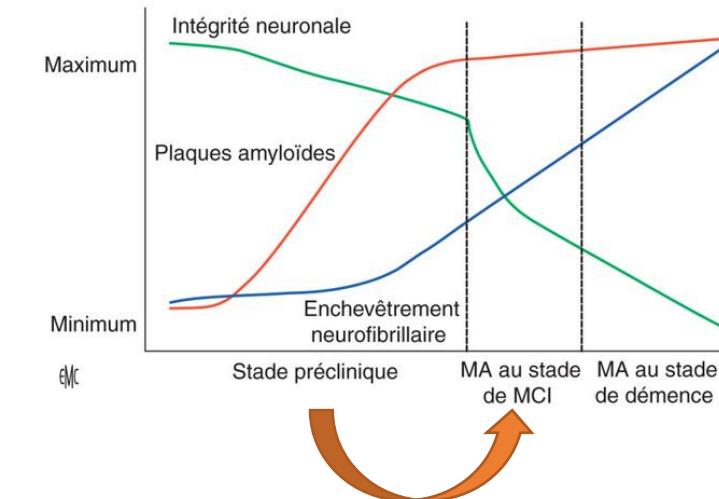
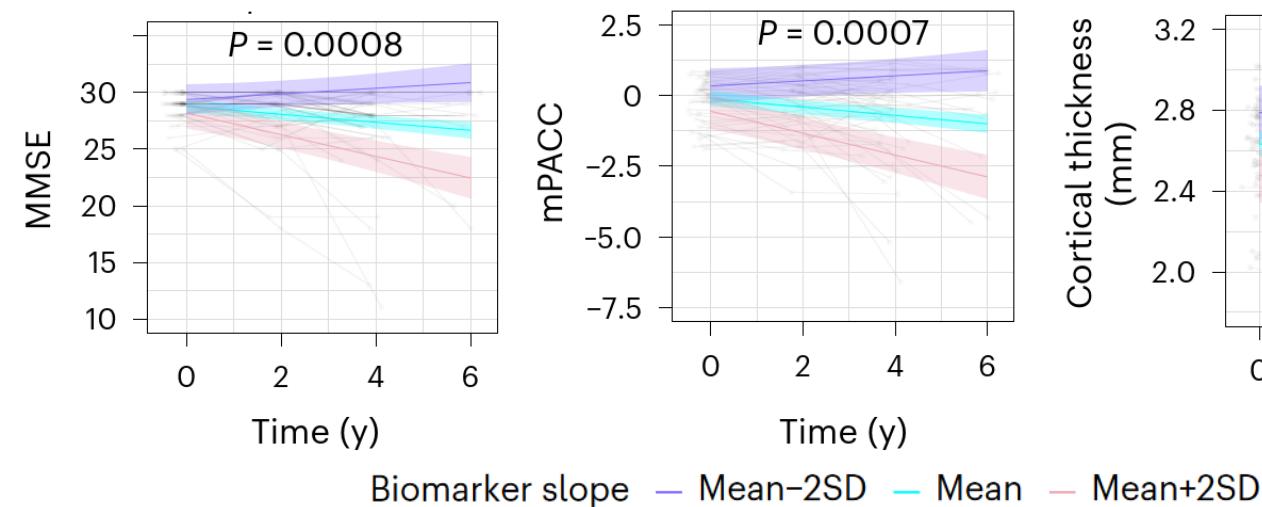
Risque de progression du stade asymptomatique => stade MCI ?

147 sujets A β + asymptomatiques

BMp : +/- 3 échantillons sur +/- 4 ans

Suivi longitudinal :

- > biologique (p-tau217 plasmatique)
- > Cognitif : scores MMSE et mPACC
- > morphologique : atrophie corticale



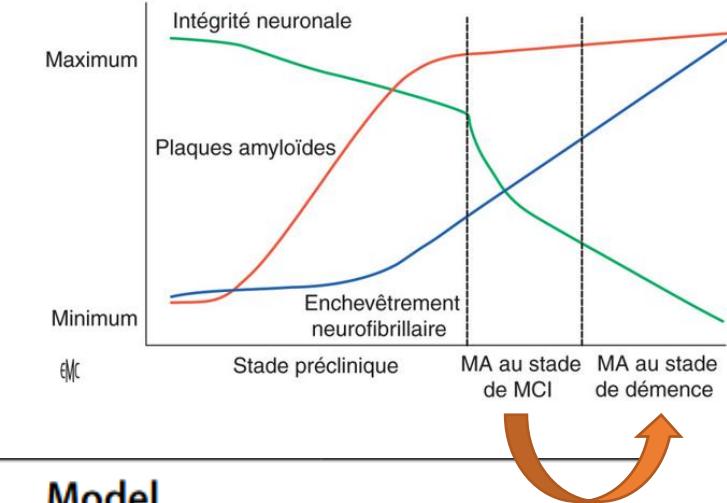
Valeur pronostique du p-tau217 plasmatique dans la pathologie d'Alzheimer

Risque de progression du stade MCI => stade démentiel ?

110 patients ayant une **MCI amnésique due à MA**

Réévaluation à 3 ans :

- > 84 ont progressé en stade de MA démentielle
- > 26 n'ont pas progressé



n = 80	Model	AICc	AUC [95% CI]
	p-tau 217	76.2	0.840 [0.748, 0.933]

Peu d'apport supplémentaire de combiner d'autres BMp au p-tau217
à visée pronostique chez les patients ayant une MCI due à MA

Avant de passer à l'implémentation en pratique courante

ptau-217 est le meilleur biomarqueur plasmatique dans la pathologie/maladie d'Alzheimer

- > Performances diagnostiques élevées et comparables aux BM du LCR
- > Bonnes performances pronostiques (prédit le déclin cognitif)

} p-tau217 suffisant à lui-même
(peu d'intérêt de combinaison à d'autres BMP)

La méthode de 2 cutoffs améliore les performances diagnostiques

- > laissant une zone « indécise » => recours au BM actuels (PL, TEP amyloïde)
- > Réduction du recours aux BM actuels (PL, TEP amyloïde) de l'ordre de 80%

Potentiel du monitorage longitudinal du ptau-217 à visée diagnostique et pronostique

- > Augmentation dans le temps chez les patients du groupe symptomatique A β + vs. dans le groupe symptomatique A β -
- > L'augmentation longitudinale est associé au risque de conversion des patients A β + asymptomatiques en MA

Plan

- Rappel sur la maladie d'Alzheimer
- Les biomarqueurs plasmatiques dans la MA
- Leur intérêt dans le diagnostic positif de MA
- Leur intérêt pronostique dans la MA
- **Leur implémentation en pratique courante**
- Perspectives

Recommendations de “The Global CEO Initiative on Alzheimer’s Disease” aux Etats-Unis

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

Recommendations for clinical implementation of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease

July 2024

nature reviews neurology

Consensus statement

 Check for updates

Acceptable performance of blood biomarker tests of amyloid pathology – recommendations from the Global CEO Initiative on Alzheimer’s Disease

July 2024

Implémentation en pratique clinique :

-> en tant qu'outil de screening de MA (chez sujet symptomatique !)

(possible immédiatement)

-> en tant qu'outil de diagnostic positif de MA

(perspective)

Implémentation en pratique clinique

-> en tant qu'outil de screening de MA (chez sujet symptomatique !)

En soins primaires :

Praticiens concernés :

- > Tout médecin non neurologue non gériatre n'ayant pas reçu de formation particulière dans les troubles cognitifs
- > « nurse practitioners »

Chez quels sujets :

- Chez sujets > 55 ans uniquement
- Avec alteration cognitive :
 - > Tests cognitifs
 - > Et/OU à l'anamnèse : déclin cognitive progressif, de préférence confirmée avec un accompagnant
- Symptômes compatibles avec MA
- Après évaluation des autres causes différentielles

Diminuer le retard diagnostique
-> Donanumab efficace chez les patients MA symptomatiques quand la pathologie tau est faible à modérée

-> 31-74% des patients avec MA symptomatique ne sont pas identifiés correctement en soins primaires

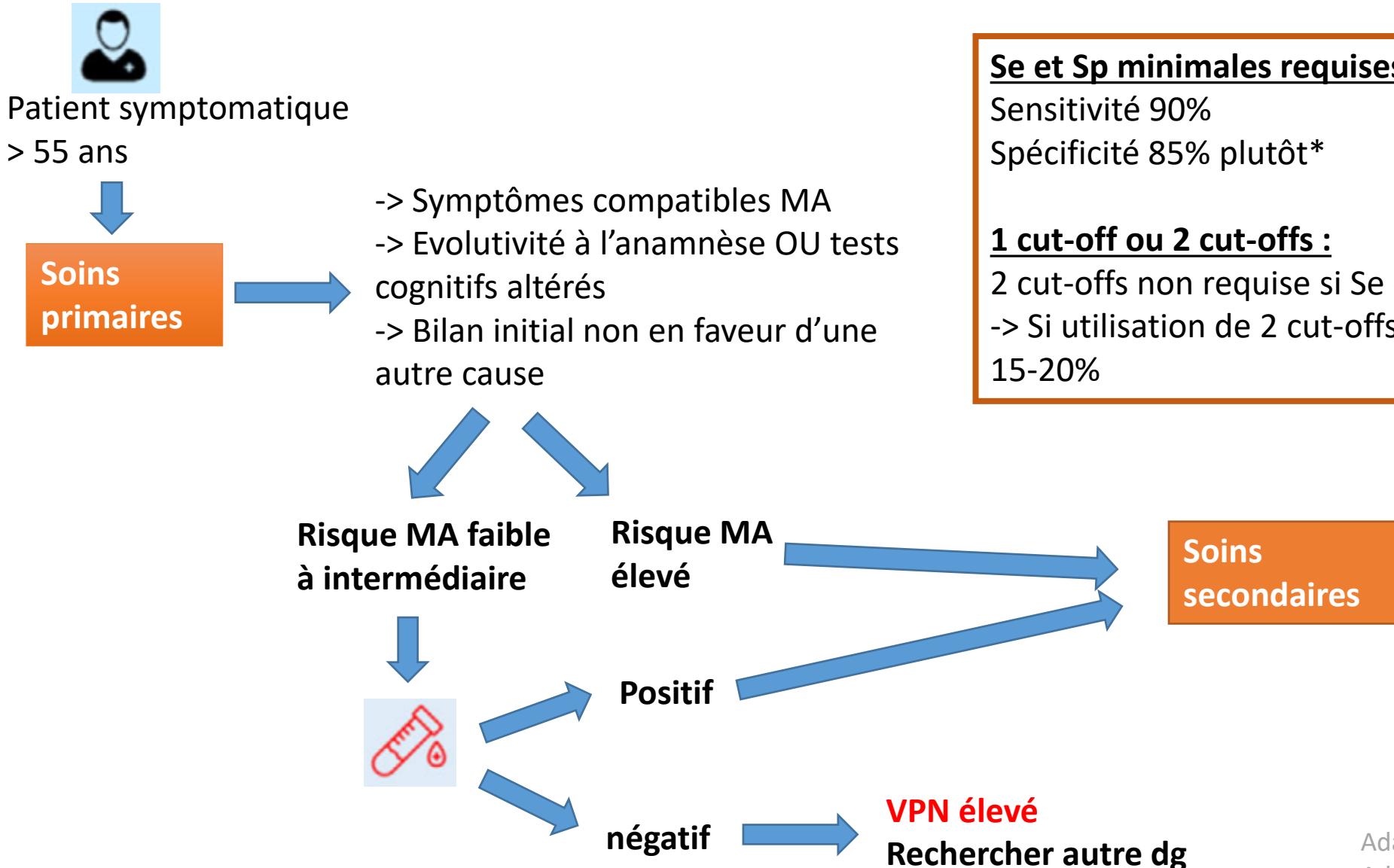
Non validé chez le tout-venant !!!

Pas un test de dépistage de masse !!!

Mielke MM et al. 2024
Schindler et al. 2024
John R. Sims et al. 2023

Implémentation en pratique clinique

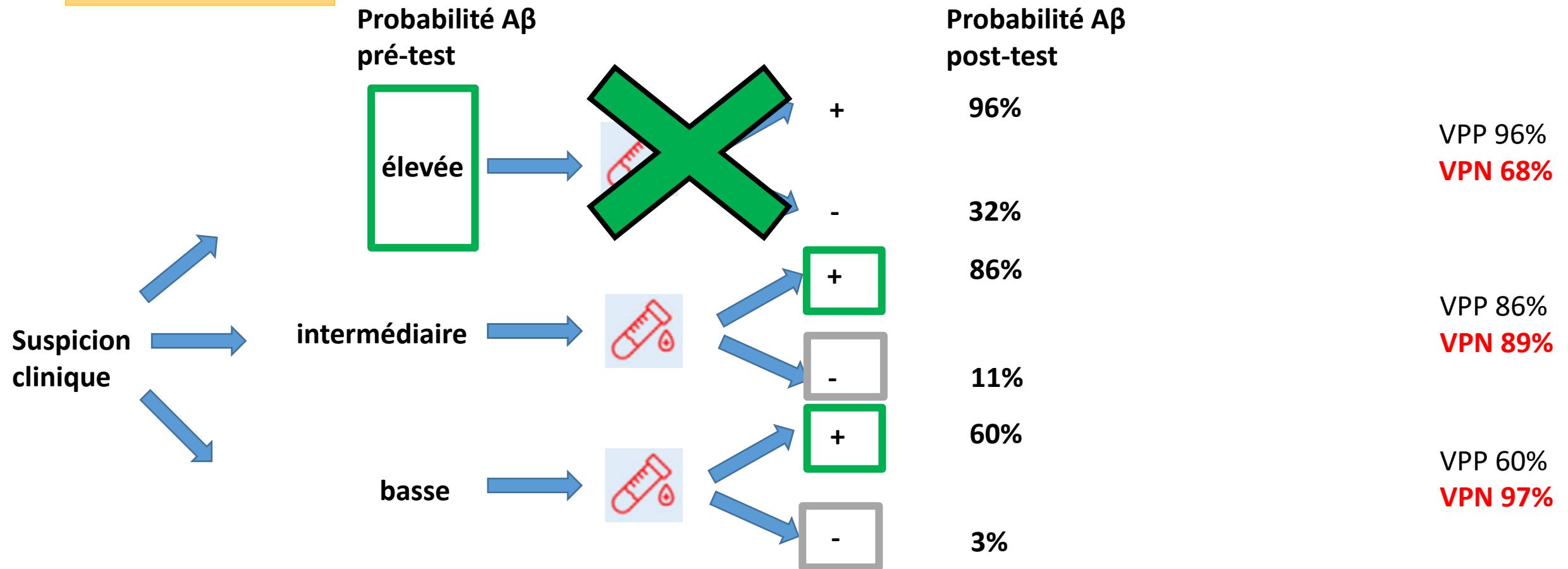
-> en tant qu'outil de screening de MA (chez sujet symptomatique !)



Implémentation en pratique clinique

-> en tant qu'outil de screening de MA (chez sujet symptomatique !)

En soins primaires :



Adresser à un spécialiste

Rechercher autre cause aux troubles cognitifs, en soins primaires

Implémentation en pratique clinique

-> en tant qu'outil de screening de MA (chez sujet symptomatique !)

En soins primaires :

Paramètres : Age et MMSE

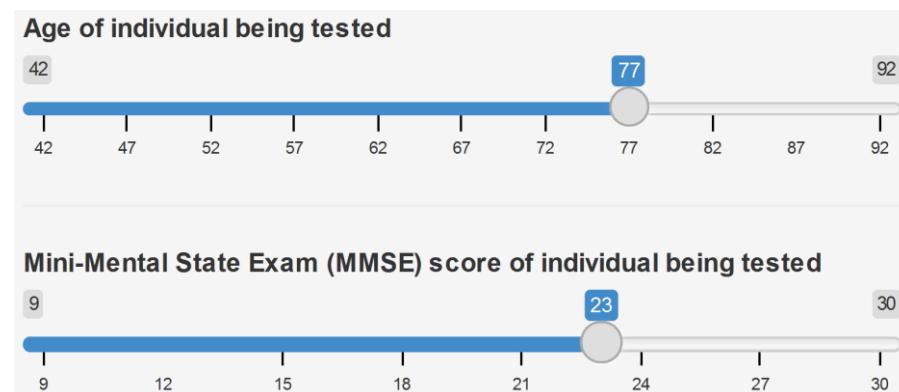
Output : Probabilité pré-test prédite (modèle de régression logistique)

S'aider éventuellement de calculatrices en lignes

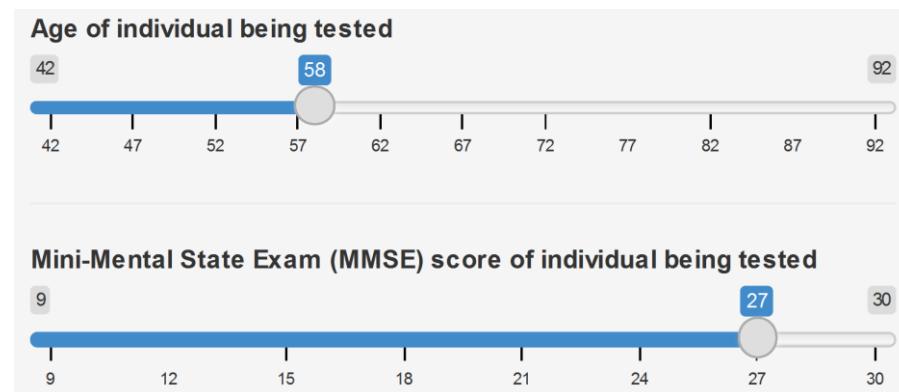
A condition :

- > Symptômes compatibles avec MA
- > En l'absence d'arguments pour des altérations cognitives « guérissables »

Non validé chez le tout-venant !!!



Risque d'A β
(probabilité pré-test) = 84%



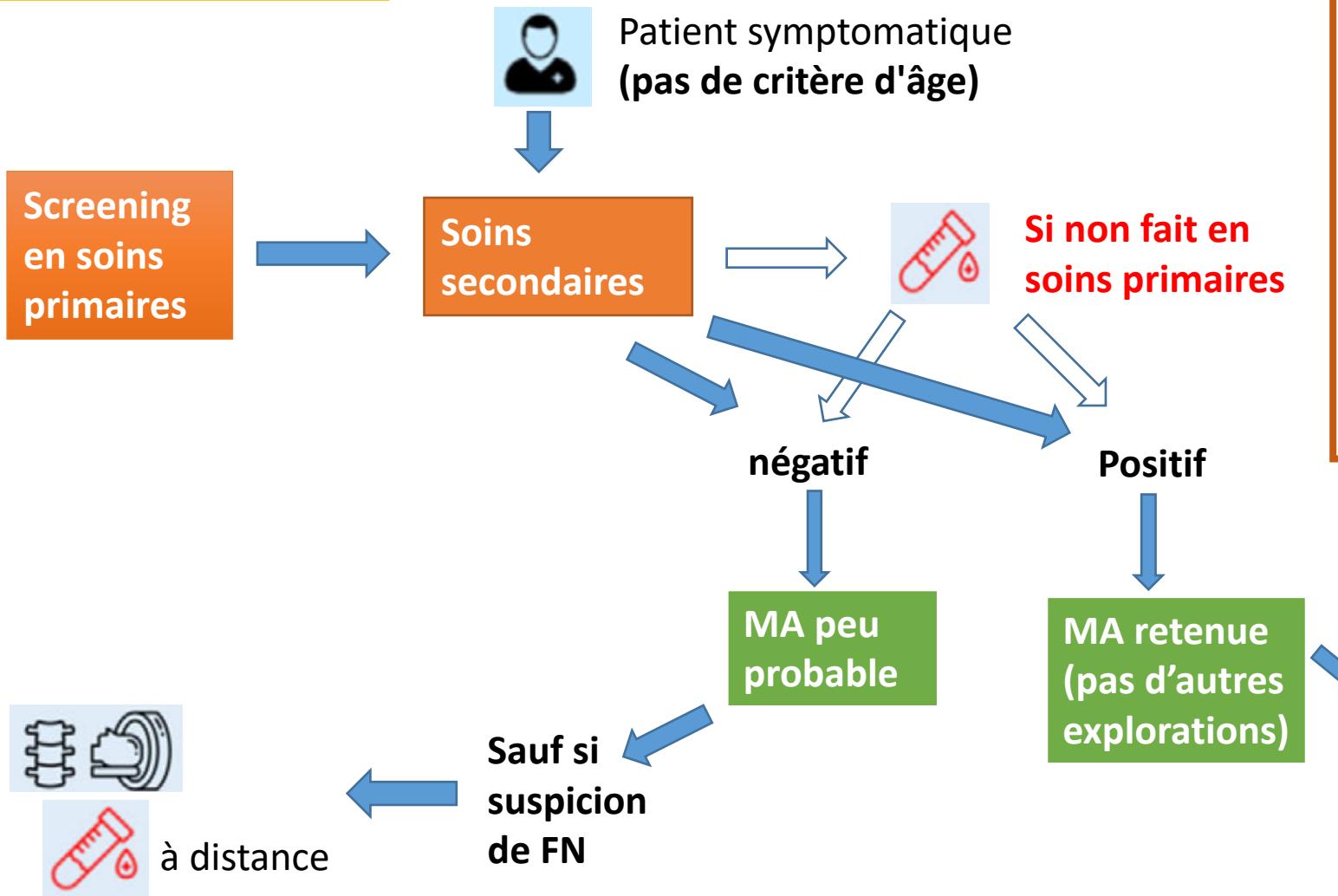
Risque d'A β
(probabilité pré-test) = 25%

Implémentation en pratique clinique

-> en tant qu'outil de confirmation dg de MA

(pers)

En soins secondaires



Praticiens concernés en soins secondaires :
-> neurologues, gériatres, "geriatric psychiatrists", généralistes ayant reçu une formation spécialisée

Se et Sp minimales requises :

Sensibilité 90%

Spécificité 90%

1 cut-off ou 2 cut-offs :

2 cut-offs non requise si Se et Sp requises atteintes

-> Si utilisation de 2 cut-offs : zone intermédiaires < 15-20%

Adapted from Mielke et al. 2024

Adapted from Schindler et al. 2024

Implémentation en pratique clinique

-> en tant qu'outil de confirmation dg de MA

(perspective)

En soins secondaires

Probabilité A β
pré-test

élevé



+

-

+

intermédiaire



-

+

-

basse



Pathologie A β retenue

MA éliminée

Probabilité A β
post-test

97%

VPP 97%

VPN 69%

31%

PL, TEP-amyloïde
Recontrôle BMp à distance

90%

VPP 90%

VPN 90%

10%

PL ou TEP-amyloïde

VPP 69%

VPN 97%

69%

3%

Avantages p-tau217 :

- ↓ recours à d'autres examens diagnostiques : PL, TEP amyloïde
- ↓ recours aux centres spécialisés de mémoire (attention au risque d'augmentation paradoxale de la demande)
- Moins invasive
- Moins couteux
- Plus accessible (simple prise de sang vs. HDJ d'un centre spécialisé/plateforme de médecine nucléaire)
- Utilisable en soins primaires
- ↓ délais diagnostiques => détection plus précoce pour traiter plus précocément à l'arrivée des immunothérapies anti-amyloïde

Limites / Enjeux

- > Nécessité de formation et de sensibilisation des médecins primaires, notamment les médecins traitants
- > La population générale consultant le MT peut être différente des cohortes faites en centres de mémoires
- > PAS de dépistage de masse à l'heure actuelle !!
- > Information du patient = importance majeure en soins primaires

Quand sera-t-il implémenté ?

Les tests de dosage plasmatique de pTau-217 répondent aujourd'hui aux critères minimaux requis à leur implantation, à visée de screening et à visée de diagnostic positif

Plan

- Rappel sur la maladie d'Alzheimer
- Les biomarqueurs plasmatiques dans la MA
- Leur intérêt dans le diagnostic positif de MA
- Leur intérêt pronostique dans la MA
- Leur implémentation en pratique courante
- **Perspectives**

Nouveau design des études thérapeutiques ?

(simple prise de sang vs. plateforme de médecine nucléaire / PL)

- > Plus simple à organiser (rdv, déplacements, personnels, ..)
- > Moins invasive
- > Moins couteux
- > Moins de biais de sélection (refus PL répétée, CI PL, géographiques,)
- > Davantage de sujets inclus ? Meilleure puissance ?

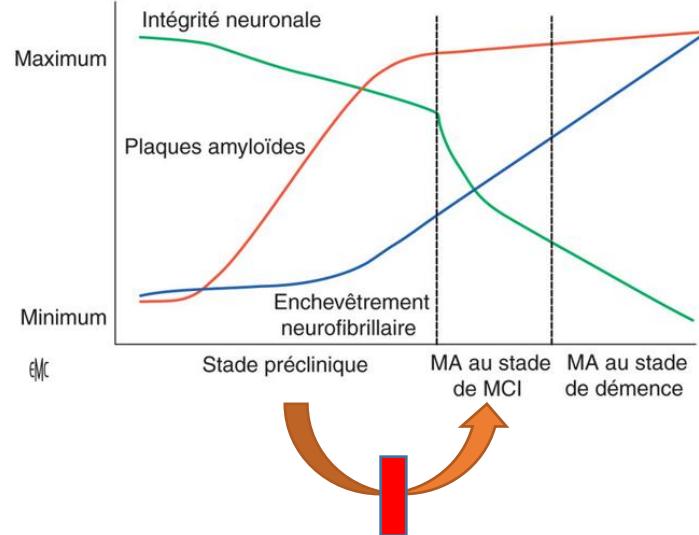
Procédures d'inclusion
simplifiées

Procédures de monitoring de
l'effet thérapeutiques
simplifiées

Reste à valider

Procédures d'inclusion simplifiées

SKYLINE study design: Efficacy and safety of gantenerumab in participants at risk for or at the earliest stages of Alzheimer's disease



PRESCREENING

p-tau¹⁸¹ plasmatique



15%
expected
Aβ+
prevalence¹

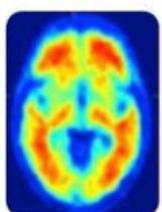
MAIN SCREENING

Elecsys® CSF test



OR

Amyloid PET scan



RANDOMISATION

Eligible Aβ+
participants

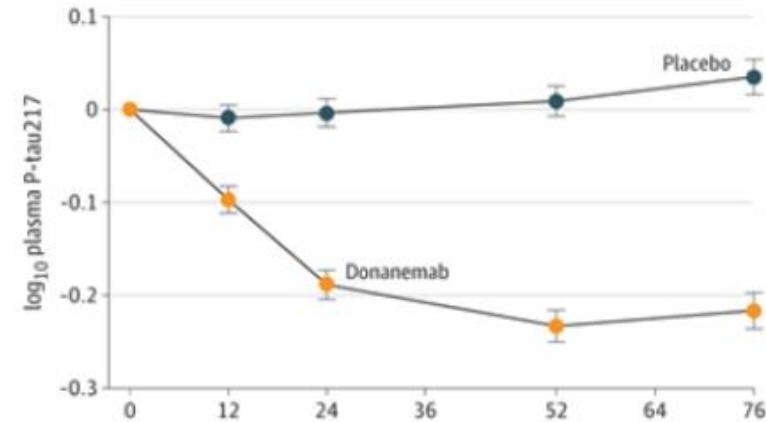


Participants : sujets Aβ+ asymptomatiques

**Etude de phase 3 en double aveugle,
contre placebo**
-> de l'effet de la gantenerumab chez les
patients Aβ+ asymptomatiques

2022 à 2028

Procédures de monitoring de l'effet thérapeutiques simplifiées



Monitorage de p-tau217 plasmatique

John R. Sims et al. 2023