

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

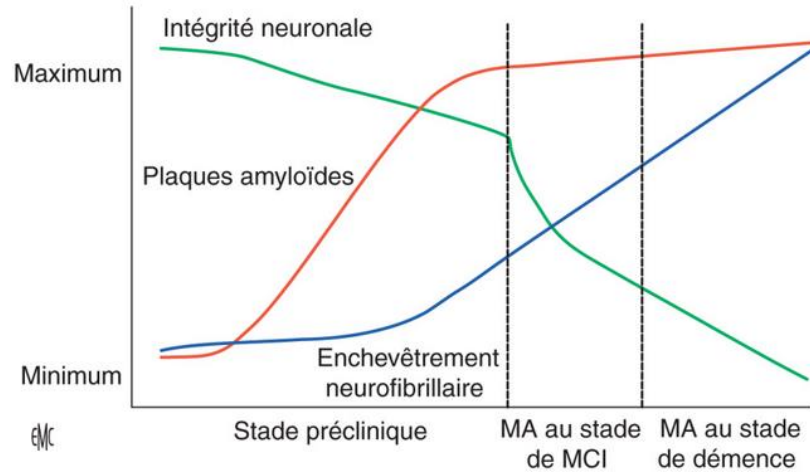
Plan

- 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



TEP amyloïde

(bon VPN en présence de symptômes)

Pathologie tau



LCR :

↑ p-tau181



TEP tau

(recherche)

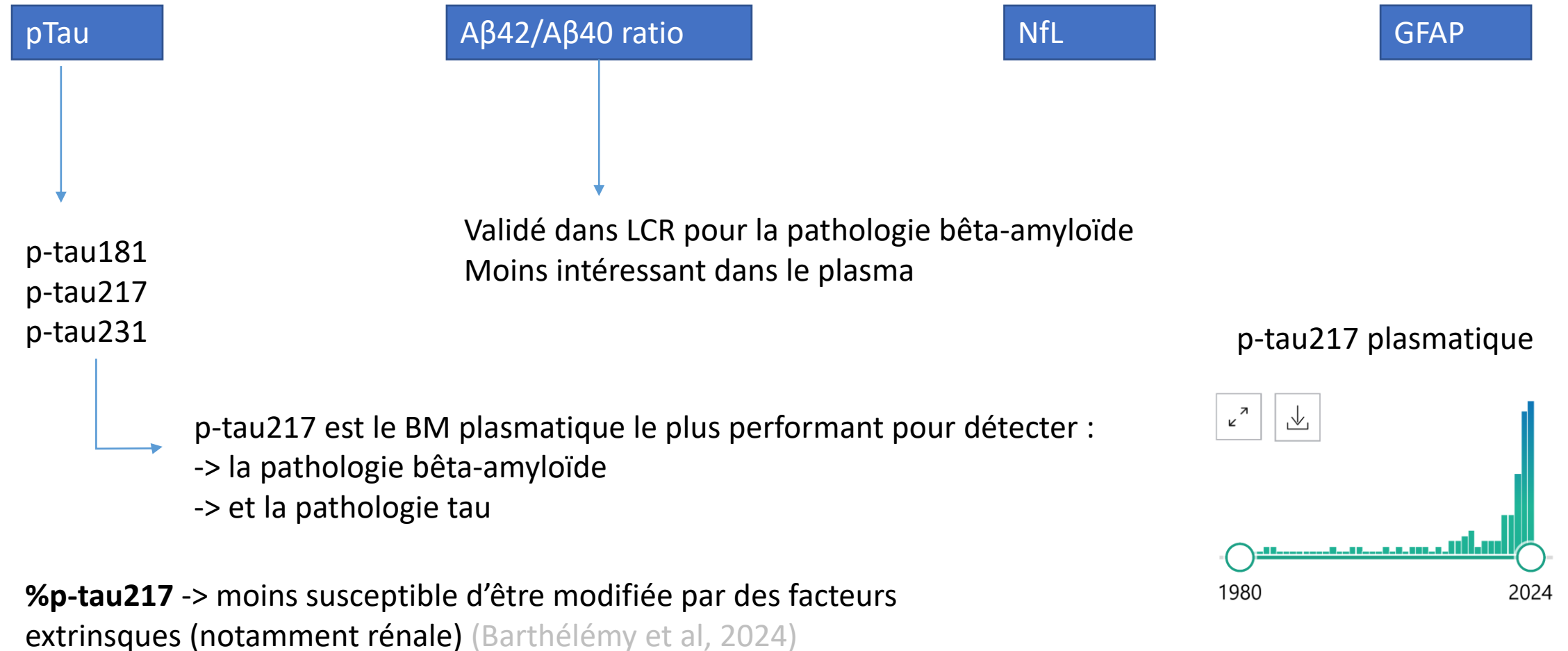
Diagnostic positif :
probabiliste sur fx d'arguments

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
Aβ42/Aβ40	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 + Aβ42/Aβ40 + GFAP + NfL + pTau231	0.903	0.866	0.940
Demographics + Aβ42/Aβ40 + GFAP + NfL + pTau181+ pTau231	0.904	0.867	0.941
Demographics + Aβ42/Aβ40 + GFAP + pTau231	0.893	0.853	0.933
Demographics + Aβ42/Aβ40 + GFAP + pTau181+ pTau231	0.894	0.855	0.934
Demographics + Aβ42/Aβ40 + 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 Aβ** et de la **pathologie tau**

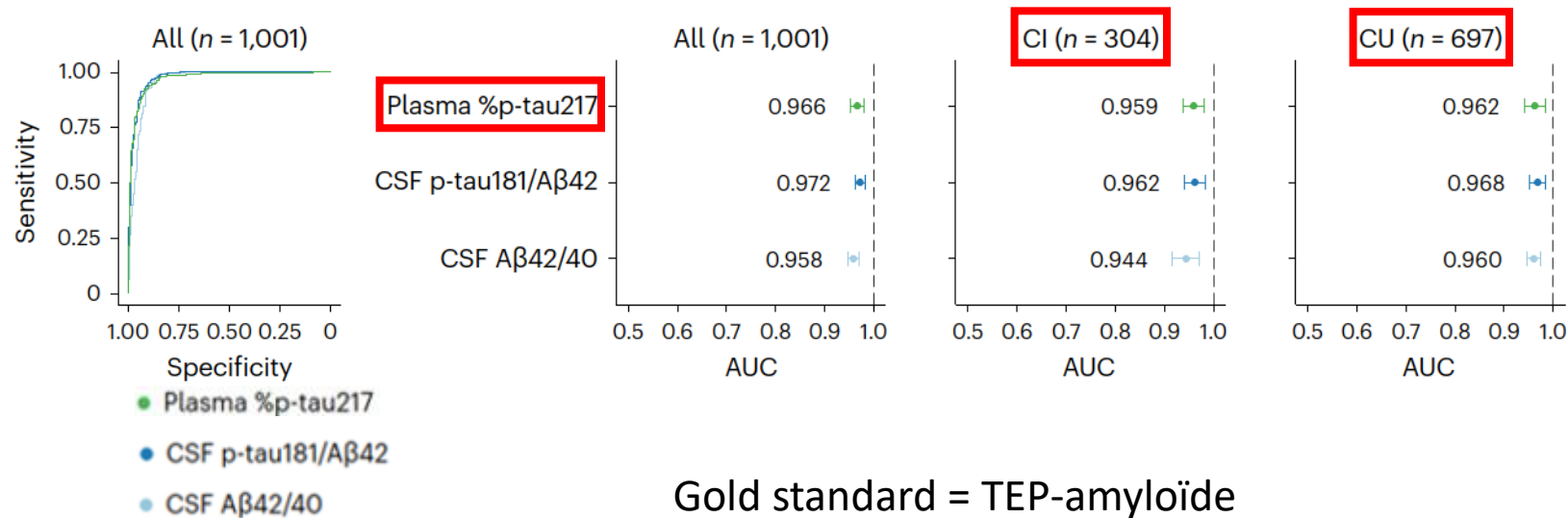
Ashton et al, 2024

Barthélémy et al, 2024

Détection de la pathologie A β

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

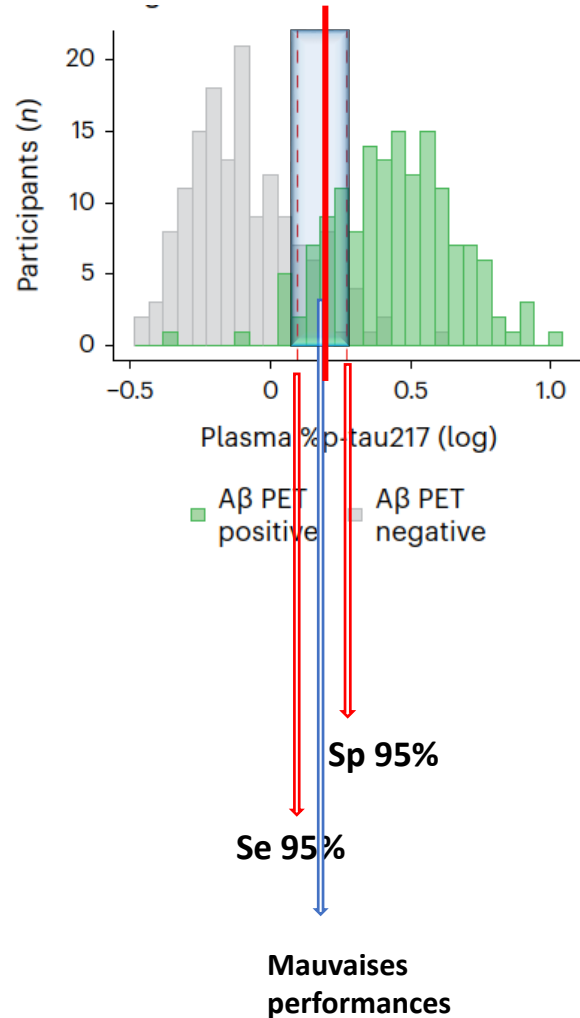
- > Chez l'ensemble des patients
- > Dans le groupe des patients **avec une altération cognitive**
- > Et dans le groupe des patients **sans altération cognitive**



Détection de la pathologie A β

Groupe « troubles cognitifs »

MMSE = 24,4 (4,4)

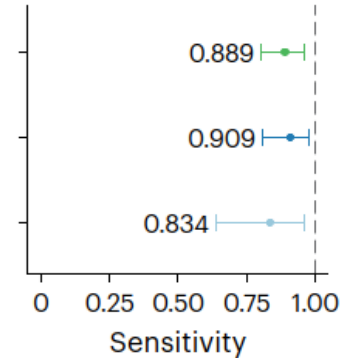
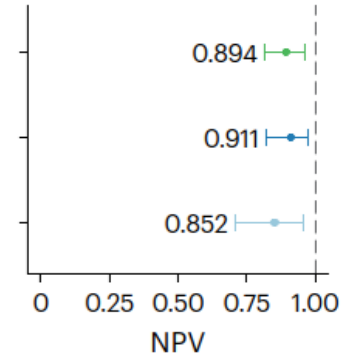
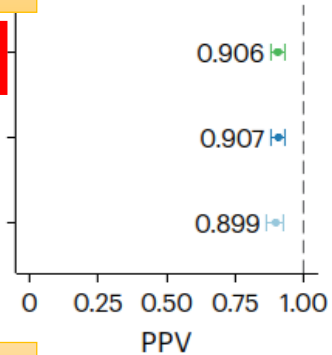


Si 1 cutoff :

Plasma %p-tau217

CSF p-tau181/A β 42

CSF A β 42/40

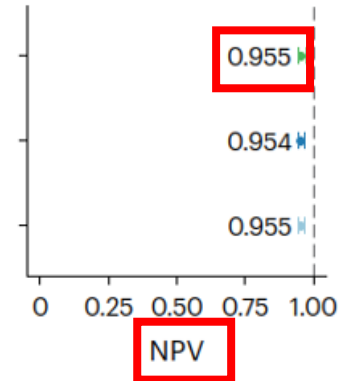
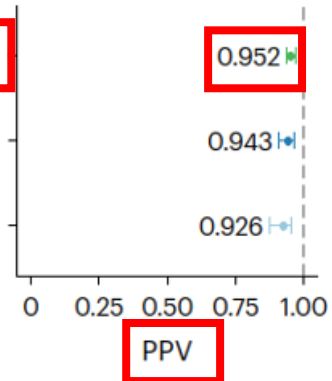


Si 2 cutoffs :

Plasma %p-tau217

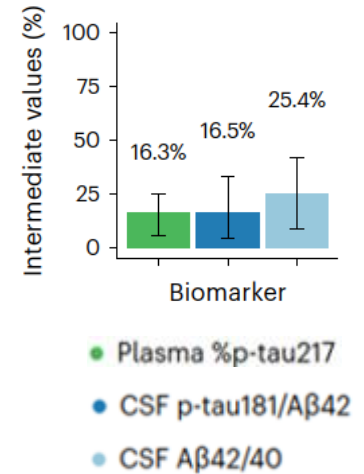
CSF p-tau181/A β 42

CSF A β 42/40



Se choisie 95%

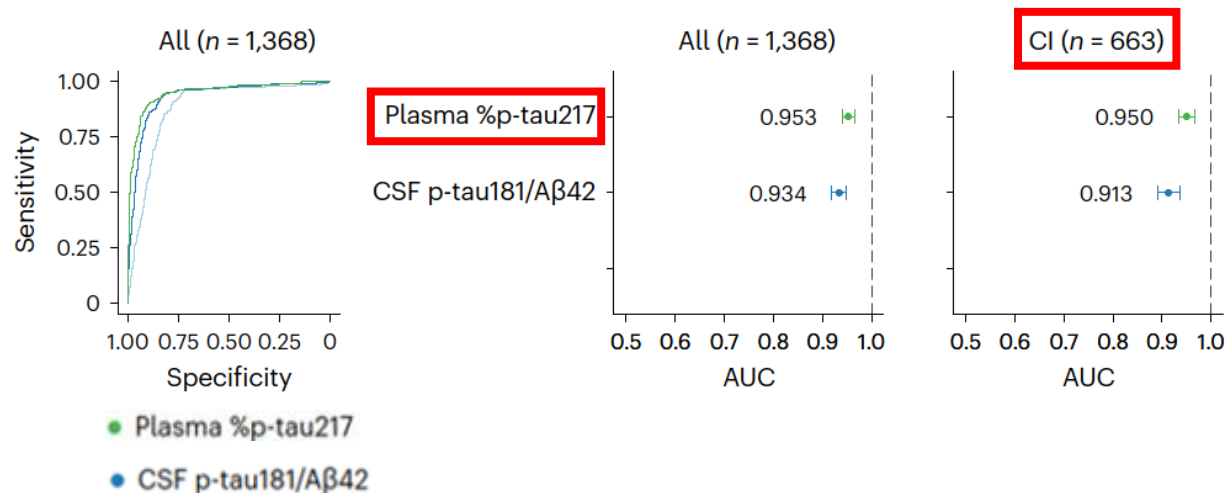
Sp choisie 95%



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**

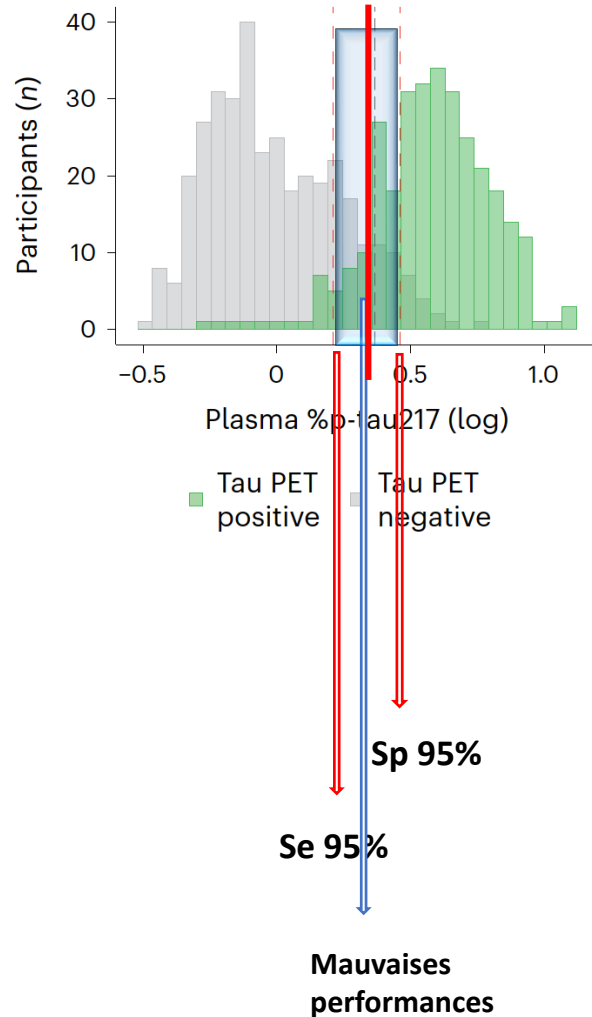


Gold standard = TEP tau

Détection de la pathologie tau

Groupe « troubles cognitifs »

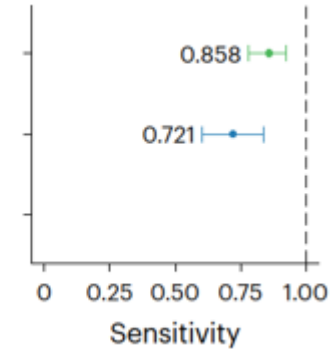
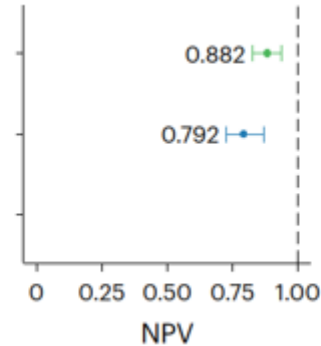
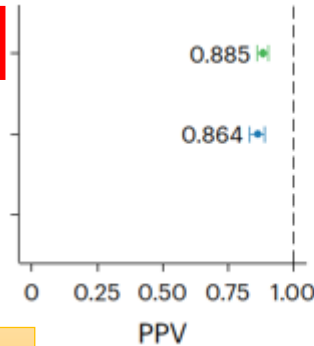
MMSE = 24,4 (4,4)



Si 1 cutoff :

Plasma %p-tau217

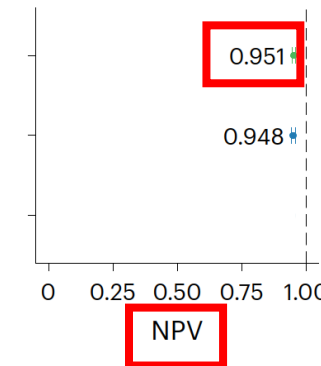
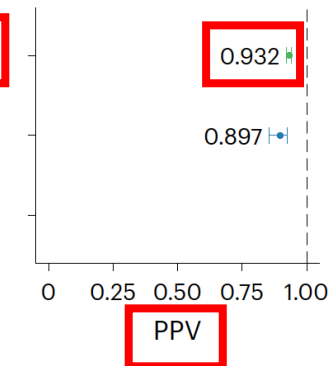
CSF p-tau181/A β 42



Si 2 cutoffs :

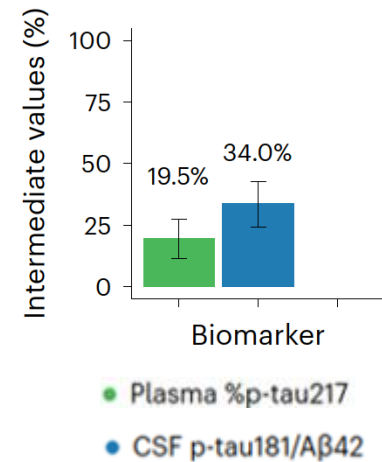
Plasma %p-tau217

CSF p-tau181/A β 42

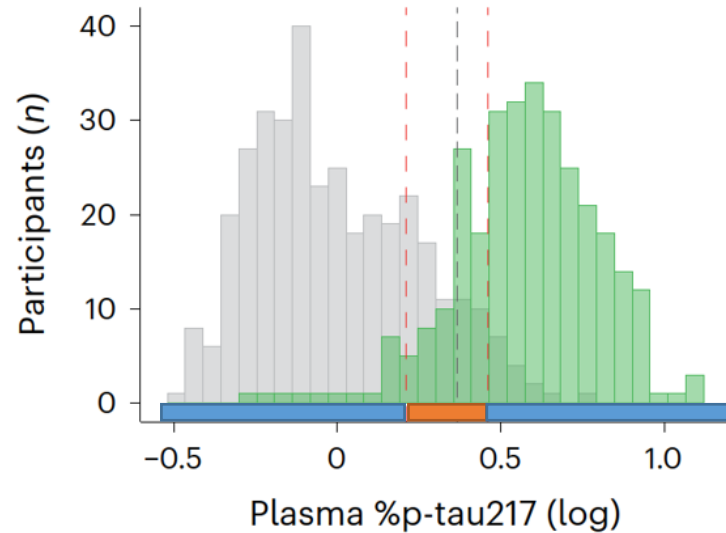


Se choisie 95%

Sp choisie 95%



Patients en zone grise



Compromis :

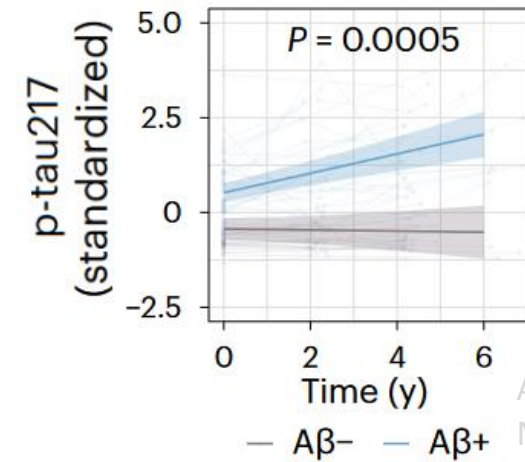
↑↑↑ performances diagnostiques en dehors de la zone grise

↓↓↓ performances diagnostiques dans la zone grise

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

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

MCI



Intérêt potentiel du monitoring longitudinal de p-tau217 plasmatique pour différencier des troubles cognitifs du à MA vs. à autres pathologies

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

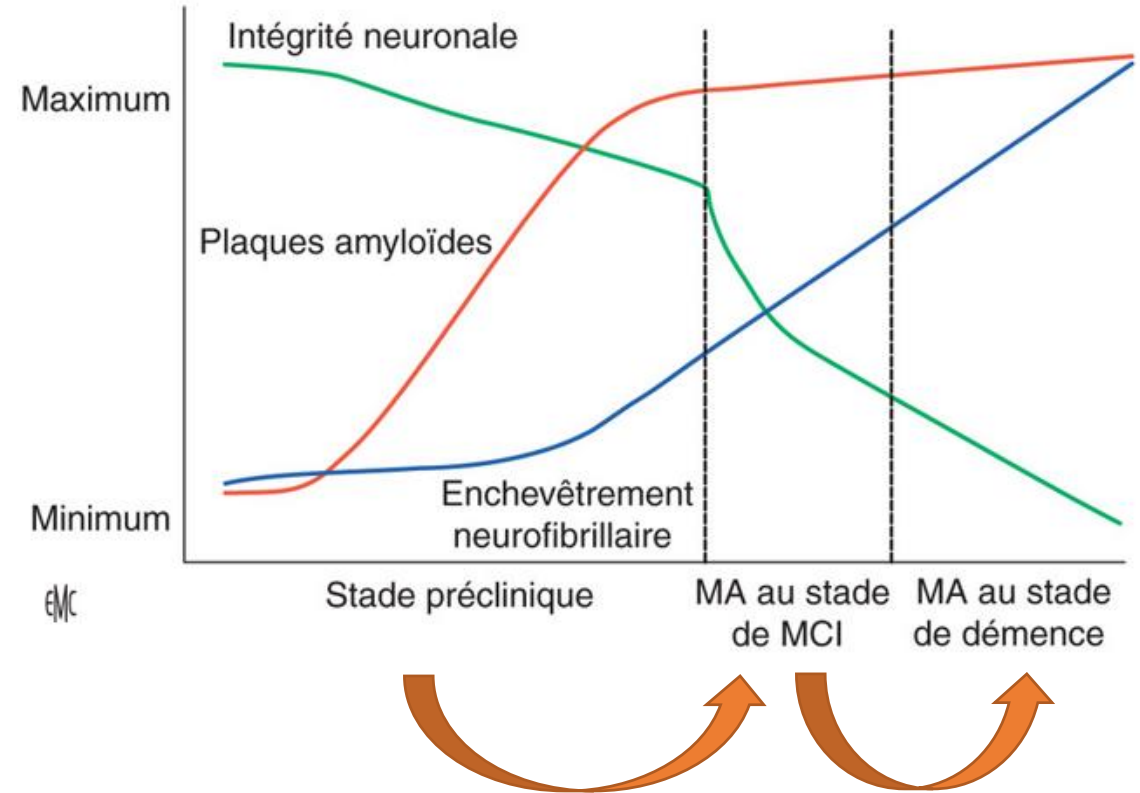
Valeur pronostique des BMp dans la pathologie d'Alzheimer

Meilleur BMp prédictif : plasma P-tau217

(Mattsson-Carlgrén 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

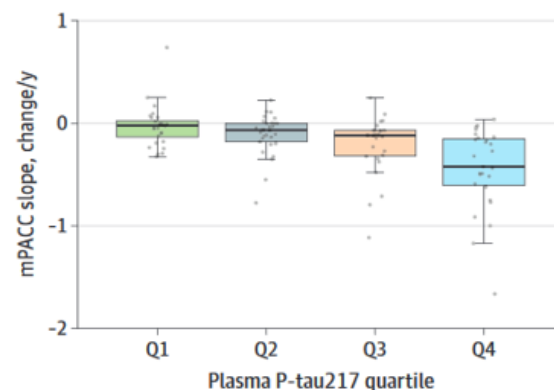
Risque de progression du stade asymptomatique => stade MCI ?

Cohortes prospectives

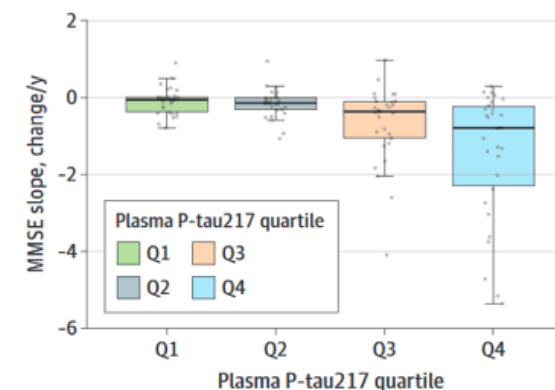
171 participants $A\beta+$
asymptomatiques

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

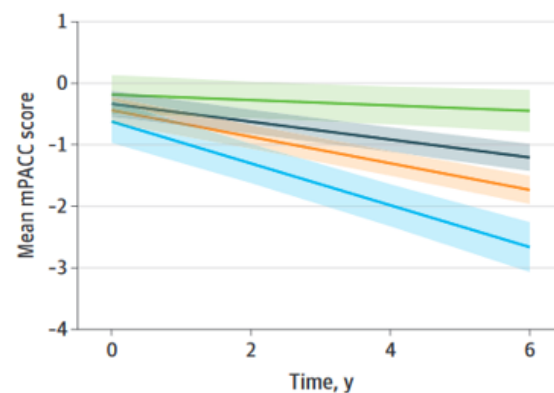
A mPACC slopes by P-tau217 quartiles



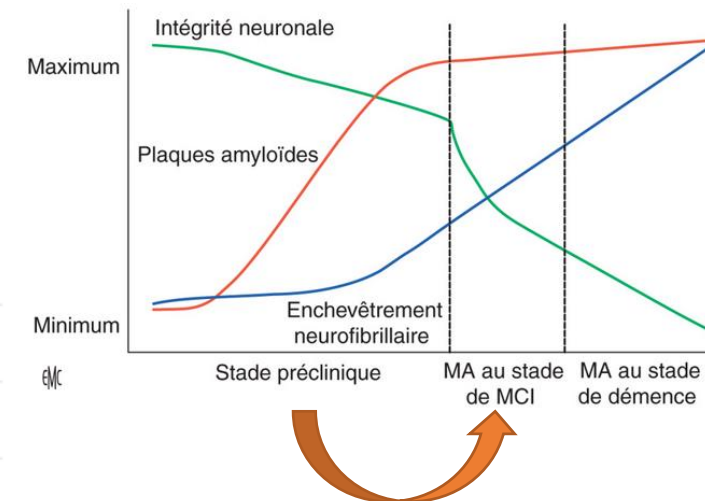
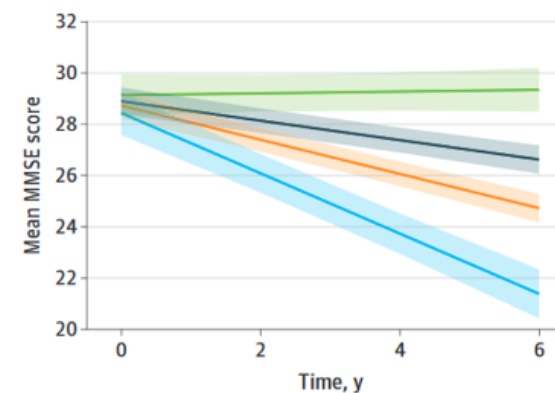
B MMSE slopes by P-tau217 quartiles



C Plasma P-tau217 and longitudinal mPACC



D Plasma P-tau217 and longitudinal MMSE



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

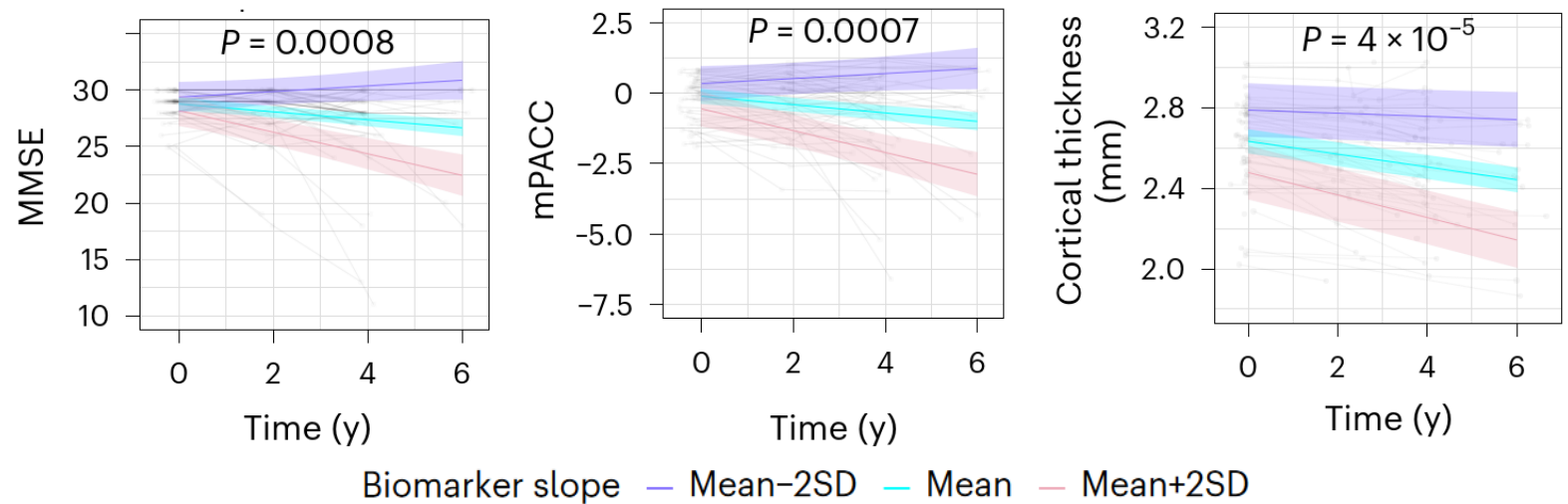
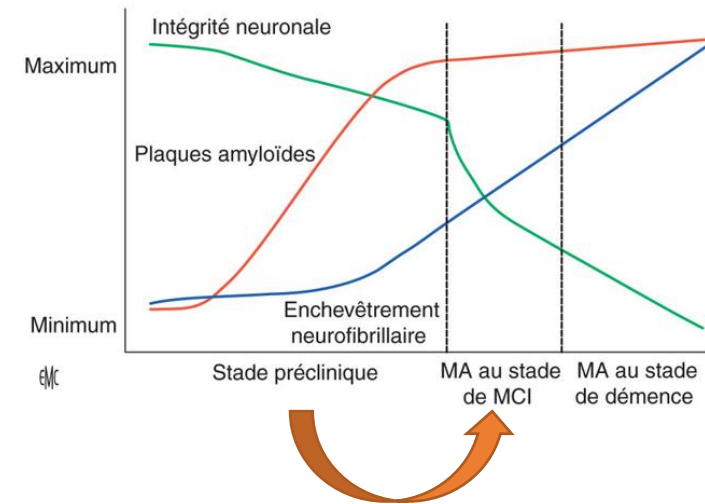
Risque de progression du stade asymptomatique => stade MCI ?

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

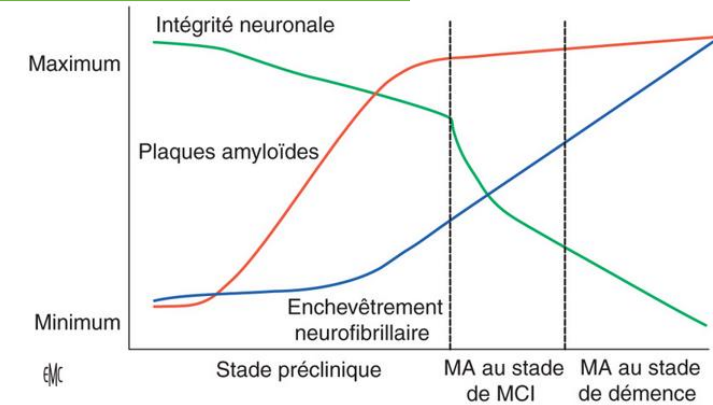
Risque de progression du stade MCI => stade démentiel ?

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 monitoring longitudinal du ptau-217 à visée diagnostique et pronostique

- > Augmentation dans le temps chez les patients du groupe symptomatique $A\beta+$ vs. dans le groupe symptomatique $A\beta-$
- > L'augmentation longitudinale est associée au risque de conversion des patients $A\beta+$ 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 altération 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 !!!

Implémentation en pratique clinique

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



Patient symptomatique
> 55 ans



**Soins
primaires**



-> Symptômes compatibles MA
-> Evolutivité à l'anamnèse OU tests
cognitifs altérés
-> Bilan initial non en faveur d'une
autre cause

Risque MA faible
à intermédiaire

Risque MA
élevé



Positif

négatif

**Soins
secondaires**

VPN élevé
Rechercher autre dg

Se et Sp minimales requises :

Sensitivité 90%

Spécificité 85% plutôt*

1 cut-off ou 2 cut-offs :

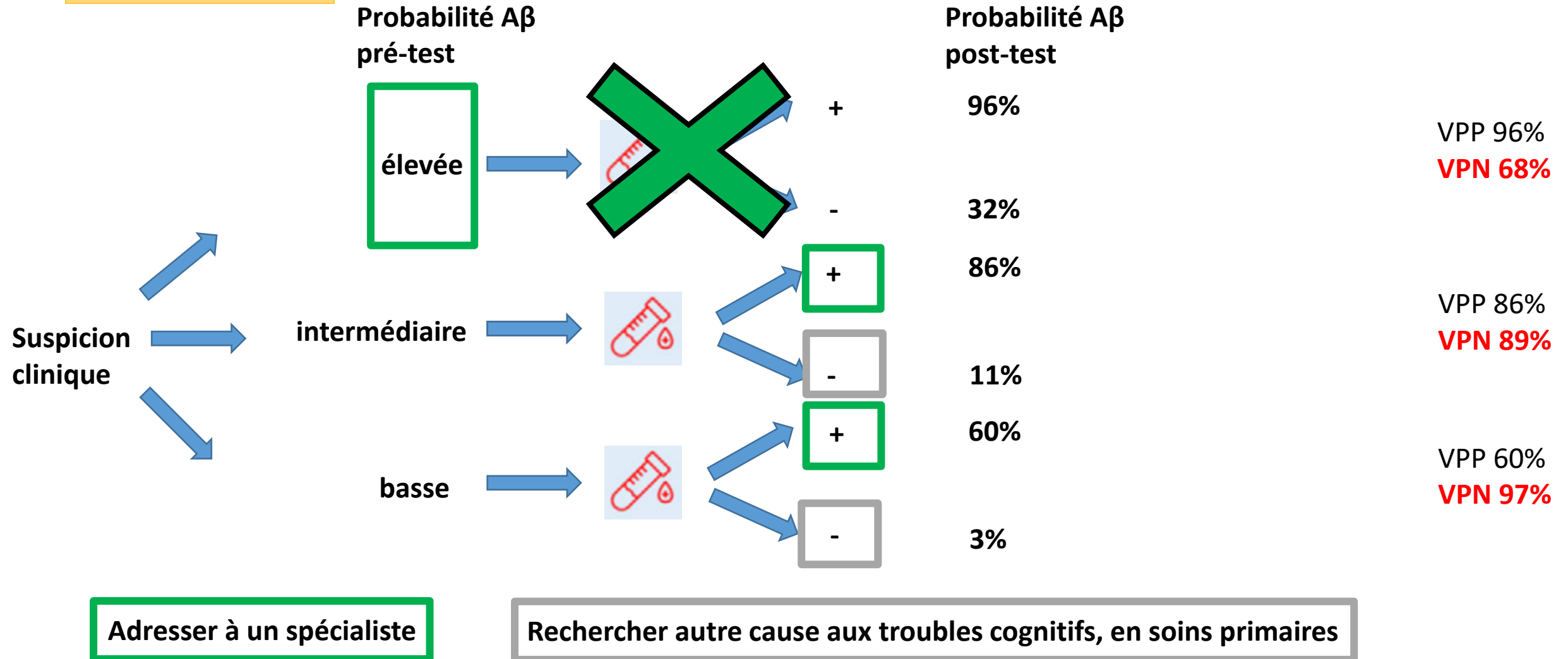
2 cut-offs non requise si Se et Sp requises atteintes

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

Implémentation en pratique clinique

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

En soins primaires :



Implémentation en pratique clinique

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

En soins primaires :

S'aider éventuellement de calculatrices en lignes

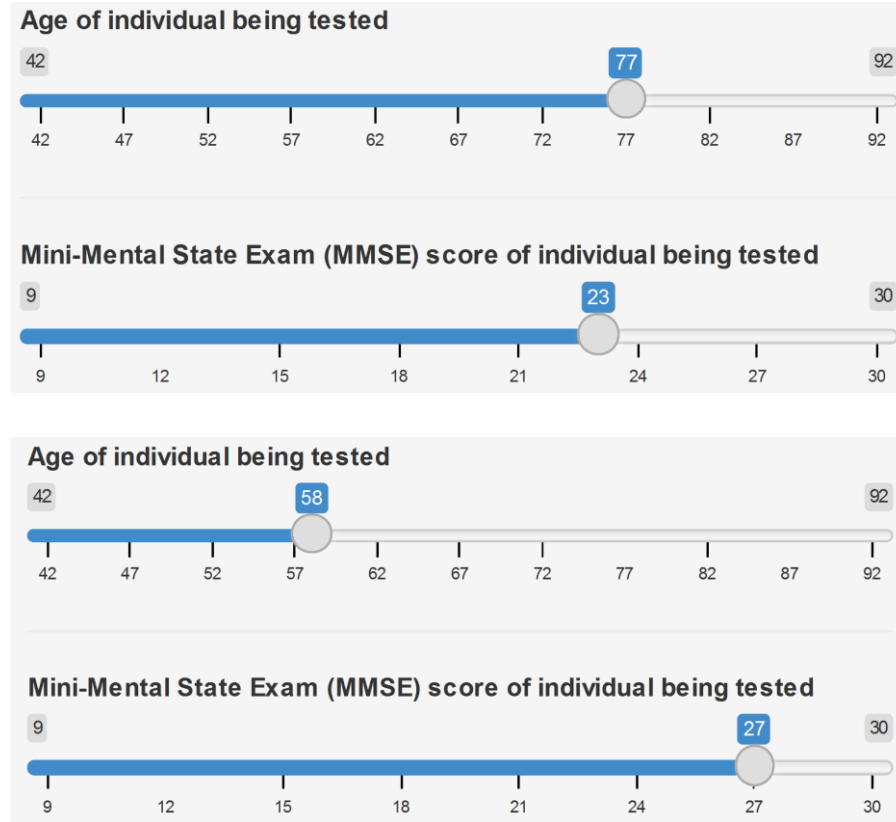
A condition :

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

Non validé chez le tout-venant !!!

Paramètres : Age et MMSE

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



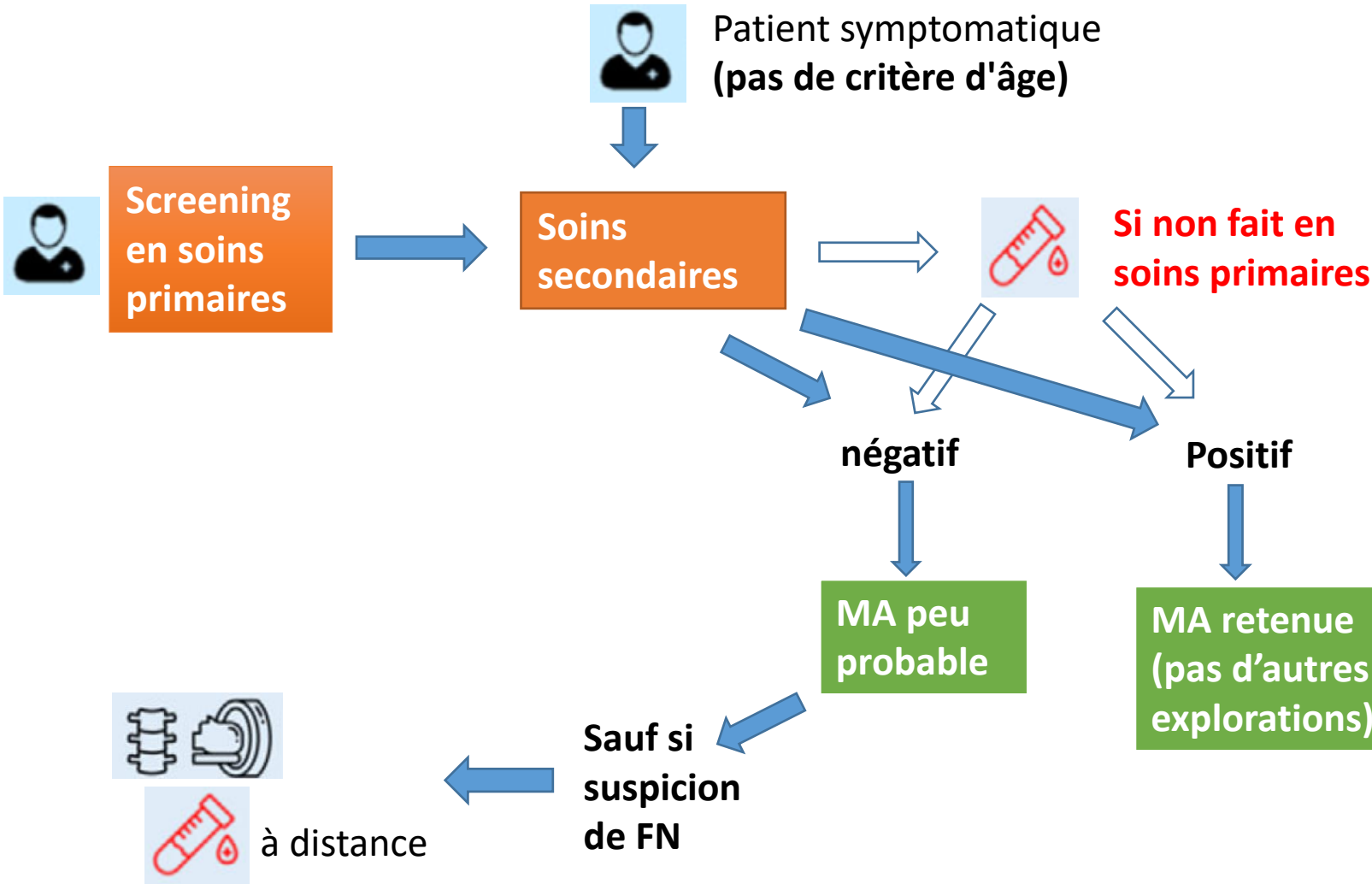
Risque d'Aβ
(probabilité pré-test) =
84%

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

Implémentation en pratique clinique

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

En soins secondaires



(pers

Praticiens concernés en soins secondaires :

-> neurologues, gériatres, "geriatric psychiatrists", generalistes ayant reçu une formation spécialisée

Se et Sp minimales requises :

Sensitivité 90%

Spécificité 90%

1 cut-off ou 2 cut-offs :

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

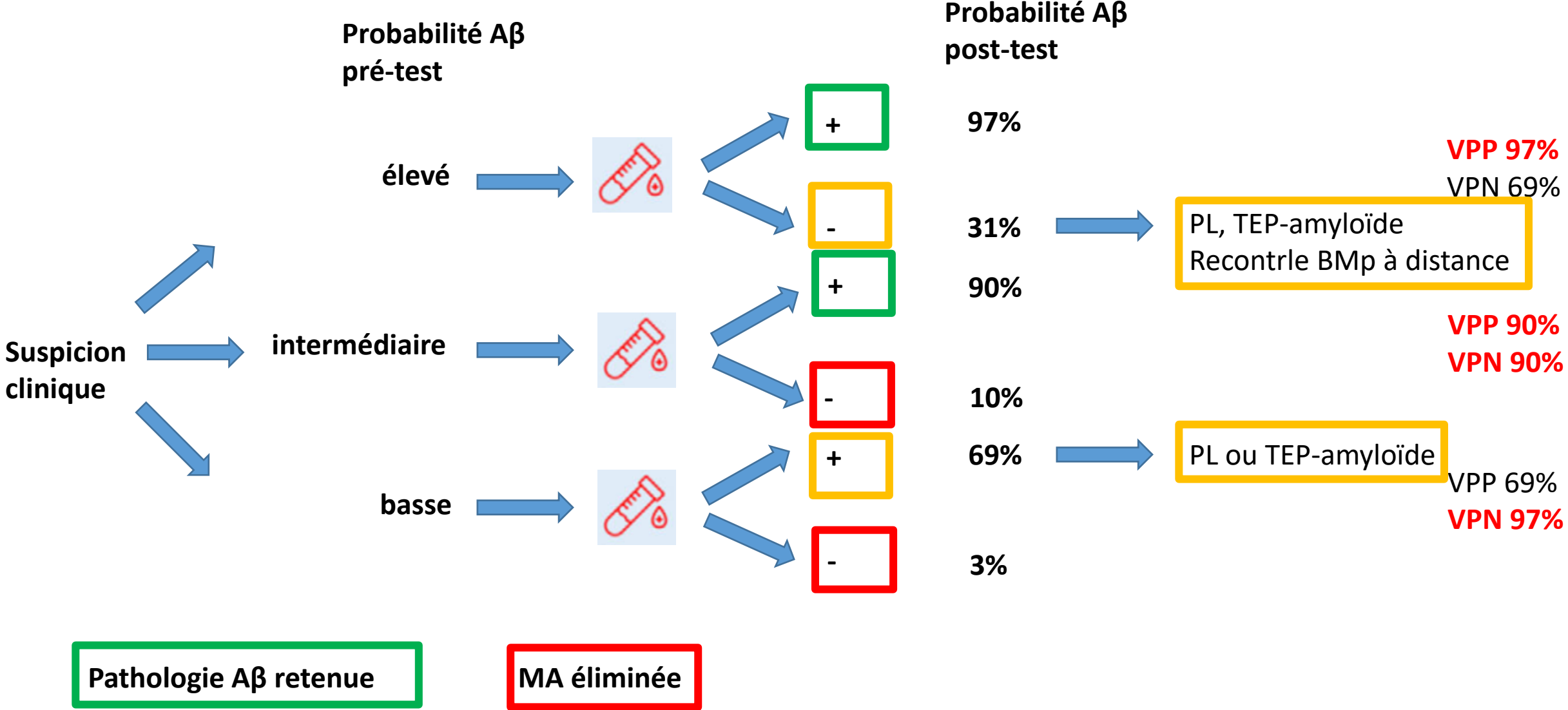
-> Si utilisation de 2 cut-offs : zone intermédiaires < 15-20%

Implémentation en pratique clinique

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

(perspective)

En soins secondaires



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 coûteux
- 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 précocement 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 implémentation, 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 coûteux
- > Moins de biais de sélection (refus PL répétée, CI PL, géographiques,)
- > Davantage de sujets inclus ? Meilleure puissance ?

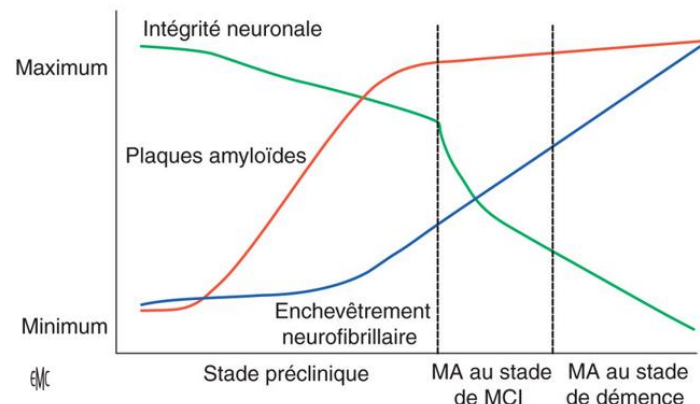
Procédures d'inclusion
simplifiées

Procédures de monitoring de
l'effet thérapeutiques
simplifiées

Reste à valider

Procédures d'inclusion simplifiées

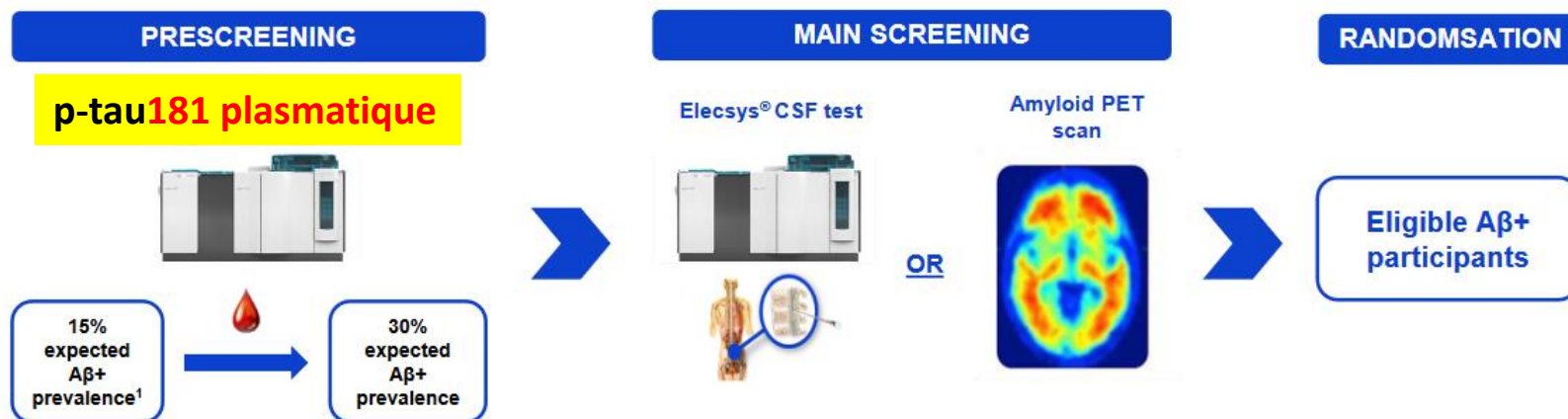
SKYLINE study design: Efficacy and safety of gantenerumab in participants at risk for or at the earliest stages of Alzheimer's disease



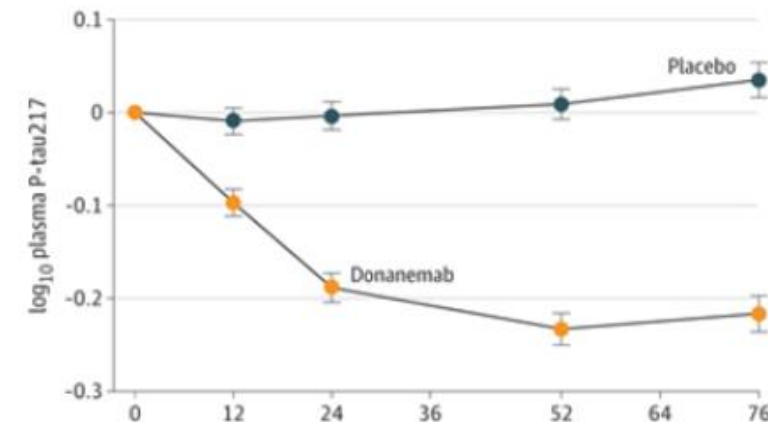
Participants : sujets A β + asymptomatiques

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

2022 à 2028



Procédures de monitoring de l'effet thérapeutiques simplifiées



Monitoring de
p-tau217 plasmatique

John R. Sims et al. 2023