

LES JOURNÉES SCIENTIFIQUES  
DE L'INSTITUT SERVIER

**NEURODÉGÉNÉRESCENCE  
MÉCANISMES ET CIBLES  
THÉRAPEUTIQUES**

# 20<sup>e</sup> COLLOQUE 2021



Quelle est la spécificité  
des différents  
biomarqueurs dans  
la maladie d'Alzheimer ?

**Susanna SCHRAEN et Luc BUEE**

Centre de recherche Lille Neuroscience & Cognition,  
LabEx DISTALZ,  
Univ. Lille, Inserm, CHU-Lille, Lille, France



 **Springer** Healthcare Communications

## Résumé

2 Dans la démarche diagnostique de la maladie d'Alzheimer, le dosage des biomarqueurs permet de confronter, *in vivo*, le diagnostic clinique avec le processus lésionnel. L'analyse des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien et l'utilisation de l'imagerie de tomographie par émission de positons pour visualiser les accumulations de peptide A $\beta$  et de protéine tau cérébrale permet de mieux préciser le diagnostic et prédire la progression de la maladie d'Alzheimer, grâce notamment à la classification ATN (Amyloïde Tau Neurodégénérescence). Aujourd'hui, le standard international et les seuils ne sont pas encore bien

définis pour les biomarqueurs, et un effort d'harmonisation est nécessaire afin de réduire le risque de mauvais diagnostic. On constate une évolution rapide des techniques et des méthodes de dosage sans qu'il y ait de standardisation. Néanmoins, l'essor de ces techniques, combiné à l'émergence de nouveaux biomarqueurs rendent possible la quantification de biomarqueurs toujours plus spécifiques et en très faible quantité dans des échantillons sanguins ou dans le liquide céphalo-rachidien. Ces innovations ouvrent par exemple la voie vers l'utilisation de biomarqueurs plasmatiques en routine clinique.

## Qu'est-ce qu'un biomarqueur ?

Par définition, « Le biomarqueur est une caractéristique définie qui est mesurée comme un indicateur des processus biologiques normaux, des processus pathogènes ou des réactions à une exposition ou une intervention, y compris les interventions thérapeutiques. »<sup>[1]</sup>

Dans la démarche diagnostique de la maladie d'Alzheimer, le dosage des biomarqueurs offre, en complément de l'approche phénotypique, des informations sur le processus lésionnel neuropathologique sous-jacent. Les biomarqueurs permettent ainsi de confronter, *in vivo*, le diagnostic clinique avec le processus lésionnel. Sur le plan neuropathologique, les lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer comprennent des plaques amyloïdes formées de peptides A $\beta$ , des dégénérescences neurofibrillaires composées de protéine tau (*tubulin-associated-unit*) anormalement phosphorylée et de pertes synaptiques et neuronales associées à une neuro-inflammation. Les principaux biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer sont donc le peptide amyloïde A $\beta$  et la protéine tau, qui reflètent les lésions cérébrales amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire.<sup>[2]</sup> Ces biomarqueurs sont aujourd'hui utilisés en routine clinique pour le diagnostic des lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer.

3

## L'évolution des critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer.

Lors des essais cliniques dans les années 80, l'erreur de diagnostic pouvait toucher jusqu'à un tiers des patients, 10 à 35 % des sujets avec un diagnostic posé de la maladie d'Alzheimer ayant en fait des PET-A $\beta$  négatifs. En 2007, des critères cliniques et biologiques ont été définis par l'*International Working Group*, puis en 2011 par le National Institute of Aging and Alzheimer.<sup>[3]</sup> Plus récemment, l'utilisation des biomarqueurs a permis de classer l'état d'évolution des lésions cérébrales en trois catégories selon la classification ATN.<sup>[4]</sup> Le statut sera A+ (A pour amyloïde) si la concentration d'A $\beta$  du liquide céphalo-rachidien (LCR) est basse ou si la tomographie par émission de positons (TEP) amyloïde est positive. Le statut sera T+ (T pour tau) si la protéine tau phosphorylée du LCR est élevée ou si la TEP tau est positive. Le statut N (pour neurodégénérescence) est positif si la protéine tau totale du LCR est augmentée, si la TEP au fluorodésoxyglucose (FDG) — qui renseigne sur la survie neuronale — est pathologique ou si l'imagerie par résonance magnétique montre une atrophie cérébrale.

On peut ainsi définir un « continuum » biologique au cours de la maladie d'Alzheimer qui débute par un stade A+T-N- puis A+T+N- et enfin A+T+N+ au stade le plus évolué de la maladie. Ceci reste théorique, en pratique clinique où le patient consulte à un stade symptomatique et où la question du diagnostic différentiel avec d'autres démence est posée, une interprétation consensuelle internationale du profil biochimique a été récemment proposée : un profil A-T-N- est interprété comme non compatible avec la MA, un profil A+T+N+ comme typique compatible avec une MA et un profil A+T+N- comme atypique mais compatible avec une MA.

Toute combinaison autre de biomarqueurs (A+T-, A-T+, etc...) fait baisser la probabilité du diagnostic de maladie d'Alzheimer et peut être associée par exemple à une démence fronto-temporale ou à une maladie à corps de Lewy (**Tableau 1**).<sup>[5]</sup> En règle générale, le profil biochimique ATN doit être confronté aux éléments d'imagerie et interprété dans son contexte clinique, en lien avec un médecin. L'analyse des biomarqueurs du LCR et l'utilisation des marqueurs radioactifs pour visualiser les accumulations de peptide A $\beta$  et de protéine tau cérébrale grâce à l'imagerie TEP a permis de rendre le diagnostic plus précis et de prédire la progression de la maladie d'Alzheimer. L'imagerie TEP du peptide A $\beta$  a été développée en premier et s'est maintenant enrichie de plusieurs marqueurs. L'imagerie avec des biomarqueurs phospho-tau est utilisée dans le cadre de travaux de recherche et est en cours de développement en clinique.

Différents biomarqueurs phospho-tau sont disponibles ; le phospho-tau 181 a été le premier à être utilisé en clinique, et d'autres sont à l'étude, comme le phospho-tau 217,<sup>[6]</sup> le phospho-tau 231,<sup>[7]</sup> ou encore très récemment le phospho-tau 235<sup>[8]</sup> mais on manque encore de recul avec ces nouveaux biomarqueurs.

L'A $\beta$ 1-42 a longtemps été considéré comme le marqueur de l'amyloïde du LCR. Aujourd'hui on lui préférera le rapport A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40<sup>[9]</sup> dont le pouvoir discriminant est supérieur, que ce soit pour poser le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, ou pour prédire la conversion des patients présymptomatiques sans troubles cognitifs objectifs vers une phase de troubles cognitifs légers sans retentissement sur la vie quotidienne (*mild cognitive impairment* [MCI]) ou vers la maladie d'Alzheimer.<sup>[10]</sup> Ce rapport est également mieux corrélé à la charge amyloïde en PET<sup>[11]</sup> et est moins sensible aux aléas pouvant perturber les conditions analytiques.

Le biomarqueur généralement utilisé pour la neurodégénérescence est le tau total dans le LCR.

**Tableau 1 :** Vers une harmonisation de l'interprétation des biomarqueurs du LCR. D'après [5]

A-T-N- Profil biochimique négatif	A+T+N+ Profil biochimique positif	Autres ATN Profil biochimique atypique (ou concentrations proches des seuils)
<p><b>Non compatible avec la maladie d'Alzheimer</b></p> <p>N'exclut pas la présence d'autres démences moins fréquentes (démence fronto-temporale, maladie à corps de Lewy ...)</p>	<p><b>Compatible avec la maladie d'Alzheimer</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans le contexte d'un mild cognitive impairment, c'est le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer prodromale</li> <li>• Dans le contexte d'une démence, c'est le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer</li> <li>• Ce profil n'exclut pas des copathologies</li> </ul>	<p><b>Profil ininterprétable</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Groupe très hétérogène (démence fronto-temporale, maladie à corps de Lewy, démences vasculaires, formes atypiques de maladie d'Alzheimer ...)</li> <li>• Des examens complémentaires et/ou un suivi clinique sont nécessaires</li> </ul>
<p align="center"><b>Le profil biochimique doit être confronté aux éléments d'imagerie et être interprété dans son contexte clinique, en lien avec un médecin</b></p>		

Ces biomarqueurs restent cependant insuffisants pour le diagnostic différentiel avec les autres démences. D'autres biomarqueurs comme la progranuline plasmatique et les chaînes légères des neurofilaments sont des candidats intéressants, en particulier pour identifier les dégénérescences lobaires fronto-temporales. En règle générale, le profil biochimique ATN doit être confronté aux éléments d'imagerie et interprété dans son contexte clinique, en lien avec un médecin.

## Spécificité des biomarqueurs

Nous ne disposons pas de standard international et de seuils bien définis pour les biomarqueurs tau et phospho-tau. Ce n'est que très récemment que le standard de l'*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* (IFCC) est apparu pour le peptide Aβ-42.<sup>[12]</sup> Néanmoins, il convient d'être très prudent quand on utilise le peptide Aβ1-42 ; le rapport Aβ1-42/Aβ1-40 est sans doute à privilégier. Aujourd'hui, les seuils pour tau, phospho-tau et le rapport Aβ1-42/Aβ1-40 ne sont pas standardisés et il est nécessaire de déterminer des seuils locaux adaptés pour assurer une bonne sensibilité et spécificité du biomarqueur. Sans seuils standardisés, on peut s'interroger sur la pertinence de l'utilisation de biomarqueurs dont les résultats peuvent être différents d'un centre à l'autre. Un effort d'harmonisation est nécessaire car ces

marqueurs, en particulier les peptides Aβ, sont particulièrement sensibles et fragiles. Ainsi, des conditions spécifiques de prélèvement, de transport et de conservation doivent être strictement respectées et harmonisées pour une bonne interprétation des résultats. Avant de réaliser la ponction lombaire, il convient de se renseigner auprès du laboratoire sur les tubes de recueil à utiliser et les conditions de conservation et de transport. La nature du tube de recueil n'a pas d'effet sur le pouvoir discriminant des biomarqueurs mais l'harmonisation des tubes de prélèvement - mis en place en France - permet de réduire le risque de mauvais diagnostic.<sup>[13]</sup>

## Évolution des techniques

On constate aujourd'hui une évolution rapide des techniques et des méthodes de dosage sans qu'il y ait pour autant de standardisation. De nouveaux variants Aβ et tau apparaissent ; et nombre de nouveaux biomarqueurs et de nouveaux brevets sont déposés ; la plupart des biomarqueurs émergents n'étant pas utilisés en routine clinique. Depuis 30 ans, les techniques évoluent avec des biomarqueurs nouveaux, soit dans le LCR, soit dans le plasma.<sup>[14]</sup> Cette évolution est liée à l'automatisation — qui permet de diminuer la variabilité des résultats — et la diversification des méthodes de dosage disponibles. Si les techniques ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) manuelles mono-paramétriques ont été le standard courant pendant de nombreuses années, de nouvelles techniques sont appa-

rues, comme le test INNO-BIA, fondée sur la technologie Lumindex™, qui permet de réaliser des dosages multiparamétriques, mais aussi des techniques ELISA automatisées, l'ELISA en microfluidique, ou encore la détection par chimioluminescence (Lumipulse®) ou par électrochimoluminescence (Elecsys®Roche) qui se démocratisent de plus en plus. D'autres techniques de dosage ultrasensibles apparaissent, comme le nano-ELISA (Quanterix®), ou le Mesoscale Discovery® ou encore les techniques *Immuno-magnetic Reduction* (MagQu®). Certaines approches par spectrométrie de masse sont aussi à l'étude pour détecter des espèces très rares. L'essor de ces nouvelles techniques rend possible la quantification de biomarqueurs très spécifiques et quantitativement mineurs dans le sang ou dans le LCR. Les avancées techniques dans la recherche de biomarqueurs plasmatiques permettent de s'affranchir d'une ponction lombaire, technique invasive majoritairement peu acceptée par les patients — et ouvrent la voie vers l'utilisation de biomarqueurs en routine clinique. Récemment, il a été montré qu'une classification ATN combinant les biomarqueurs plasmatiques Aβ1-42/Aβ1-40, phospho-tau 217 et les neurofilaments, permet prédire la conversion vers la démence chez des sujets sans troubles cognitifs.<sup>[15]</sup> L'utilisation combinée des trois biomarqueurs plasmatiques réduit drastiquement, d'environ 70 %, le nombre de sujets à inclure dans les essais cliniques.<sup>[15]</sup> Ces biomarqueurs sanguins pourraient faciliter la mise en place d'essais thérapeutiques à un moment de l'évolution

de la maladie où les lésions cérébrales sont plus minimes et les neurones moins atteints, afin de prévenir le déclin cognitif ultérieur de cette maladie.

## Du bon usage des biomarqueurs

### (Tableau 2)

En conclusion, on peut considérer aujourd'hui, qu'il y a des usages appropriés des biomarqueurs du LCR, notamment i) en cas de MCI persistant, progressif et non expliqué, ii) quand le patients présente des symptômes qui suggèrent une potentielle maladie d'Alzheimer, iii) quand le clinicien juge que le patient présente des critères de maladie d'Alzheimer probable, iv) quand le symptôme dominant du patient est un changement de comportement pour lequel le diagnostic de maladie d'Alzheimer est considéré, et enfin v) quand le patient présente une symptomatologie MCI ou une démence avant 65 ans. En revanche, l'usage des biomarqueurs est inapproprié i) pour le sujet sans trouble cognitifs objectifs aux tests, ii) pour le sujet sans trouble cognitif mais considéré par la famille et/ou le clinicien comme à risque de maladie d'Alzheimer sur la base de l'histoire familiale, et enfin iii) pour déterminer la sévérité de la pathologie chez un patient ayant déjà un diagnostic de maladie d'Alzheimer.<sup>[16]</sup>

**Tableau 2 :** Critères d'utilisation des biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien. Traduit d'après <sup>[16]</sup>

Usage approprié	Usage inapproprié
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles cognitifs subjectifs objectivés par des tests cognitifs altérés</li> <li>• MCI persistant, progressif et non expliqué</li> <li>• Patients avec des symptômes qui suggèrent une maladie d'Alzheimer</li> <li>• Patients avec critères de maladie d'Alzheimer probable : au jugement du clinicien</li> <li>• Patients dont le symptôme dominant est un changement de comportement et pour lequel le diagnostic de maladie d'Alzheimer est considéré</li> <li>• Patients avec MCI ou démence à début &lt; 65 ans</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sujet sans trouble cognitifs objectifs aux tests</li> <li>• Sujet sans trouble cognitif mais considéré par la famille et/ou le clinicien comme à risque de maladie d'Alzheimer sur la base de l'histoire familiale</li> <li>• Utilisation pour déterminer la sévérité de la pathologie chez un patient ayant déjà un diagnostic de maladie d'Alzheimer</li> <li>• Sujets porteurs d'un allèle apEε4 asymptomatique</li> <li>• Sujets asymptomatiques porteurs d'une mutation autosomique dominante pour la MA</li> </ul>

Cet article a été réalisé grâce à l'assistance éditoriale assurée par Pierre-Alain Boyer, pour le compte de Springer Healthcare France et financée par l'Institut Servier.

## Références

- [1] Biomarkers Definition Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89-95.
- [2] Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med* 2021;27:954-63.
- [3] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-9.
- [4] Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2018;14:535-62.
- [5] Delaby C, Teunissen C, Blennow K, Alcolea D, Arisi IBAE, Beaume A et al. Clinical reporting following the quantification of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: An international overview. *Alzheimer & Dementia* 2021;(in press).
- [6] Karikari TK, Emersic A, Vrillon A, Lantero-Rodriguez J, Ashton NJ, Kramberger MG et al. Head-to-head comparison of clinical performance of CSF phospho-tau T181 and T217 biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimers Dement* 2021;17:755-67.
- [7] Suarez-Calvet M, Karikari TK, Ashton NJ, Lantero RJ, Mila-Aloma M, Gispert JD et al. Novel tau biomarkers phosphorylated at T181, T217 or T231 rise in the initial stages of the preclinical Alzheimer's continuum when only subtle changes in Aβ pathology are detected. *EMBO Mol Med* 2020;12:e12921.
- [8] Lantero-Rodriguez J, Snellman A, Benedet AL, Mila-Aloma M, Camporesi E, Montoliu-Gaya L et al. P-tau235: a novel biomarker for staging preclinical Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* 2021:e15098.
- [9] Mattsson-Carlgen N, Andersson E, Janelidze S, Ossenkoppele R, Insel P, Strandberg O et al. Aβ deposition is associated with increases in soluble and phosphorylated tau that precede a positive Tau PET in Alzheimer's disease. *Sci Adv* 2020;6:eaaz2387.
- [10] Verberk IMW, Slot RE, Verfaillie SCJ, Heijst H, Prins ND, van Berckel BNM et al. Plasma Amyloid as Prescreener for the Earliest Alzheimer Pathological Changes. *Ann Neurol* 2018;84:648-58.
- [11] Lin SY, Lin KJ, Lin PC, Huang CC, Chang CC, Lee YC et al. Plasma amyloid assay as a pre-screening tool for amyloid positron emission tomography imaging in early stage Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 2019;11:111.
- [12] Boulo S, Kuhlmann J, Andreasson U, Brix B, Venkataraman I, Herbst V et al. First amyloid β1-42 certified reference material for re-calibrating commercial immunoassays. *Alzheimers Dement* 2020;16:1493-503.
- [13] Lehmann S, Schraen S, Quadrio I, Paquet C, Bombois S, Delaby C et al. Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimers Dement* 2014;10:S390-S394.
- [14] Nguyen TT, Ta QTH, Nguyen TKO, Nguyen TTD, Vo VG. Role of Body-Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease Diagnosis. *Diagnostics (Basel)* 2020;10.
- [15] Cullen NC, Leuzy A, Janelidze S, Palmqvist S, Svenningsson AL, Stomrud E et al. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease improve prediction of cognitive decline in cognitively unimpaired elderly populations. *Nat Commun* 2021;12:3555.
- [16] Hampel H, Shaw LM, Aisen P, Chen C, Lleo A, Iwatsubo T et al. State-of-the-art of lumbar puncture and its place in the journey of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2021.