



Marqueurs plasmatiques de la démence

Lorenz Risch

ARL, journée scientifique de printemps, 5.3.26
Hotel Modern Times, Vevey

Agenda

- Maladies neurodégénératives
- Alzheimer's Disease
 - Pathophysiologie
 - Critères diagnostiques
 - Critères de recherche
 - Biomarqueurs
- Pont clés



Maladies neurodégénératives

- La neurodégénérescence correspond à la perte progressive des neurones, de leur structure et/ou de leur fonction.
- Les maladies dont la neurodégénérescence constitue la caractéristique principale sont appelées maladies neurodégénératives.
- L'augmentation de l'espérance de vie entraîne une hausse de l'incidence et de la prévalence des maladies neurodégénératives liées à l'âge.
- Les maladies neurodégénératives les plus fréquentes sont la maladie d'Alzheimer (~150 000 cas en Suisse) et la maladie de Parkinson (~15 000 cas).



Démence

ICD-11, WHO

- Présence d'une altération marquée dans 2/6 domaines cognitifs ou plus, ce qui n'est pas attendu en fonction de l'âge de la personne:
 - 1.) la mémoire et l'apprentissage,
 - 2) le langage,
 - 3) les fonctions exécutives,
 - 4) l'attention complexe,
 - 5) la cognition sociale
 - 6) les fonctions perceptuelles et motrices
- Déclin par rapport au niveau fonctionnel antérieur de la personne
- Les troubles de la mémoire sont présents dans la plupart des formes de démence, mais les déficits cognitifs ne se limitent pas à la mémoire
- Les déficits cognitifs sont suffisamment graves pour affecter l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne
- Plus de 50 formes différentes de démence sont connues.



Maladie d'Alzheimer

ICD-10/ICD-11 (CIM), WHO

Tranche d'âge	Hommes		Femmes		Total	
	Nombre de cas	Taux de prévalence	Nombre de cas	Taux de prévalence	Nombre de cas	Taux de prévalence
30-59	3 000	0.2 %	1 661	0.1 %	4 661	0.1 %
60-69	2 817	0.6 %	5 673	1.2 %	8 490	0.9 %
70-79	16 111	4.8 %	22 757	5.9 %	38 868	5.4 %
80-89	19 056	12.7 %	39 647	17.9 %	58 703	15.8 %
90+	7 134	29.7 %	26 371	44.8 %	33 506	40.4 %

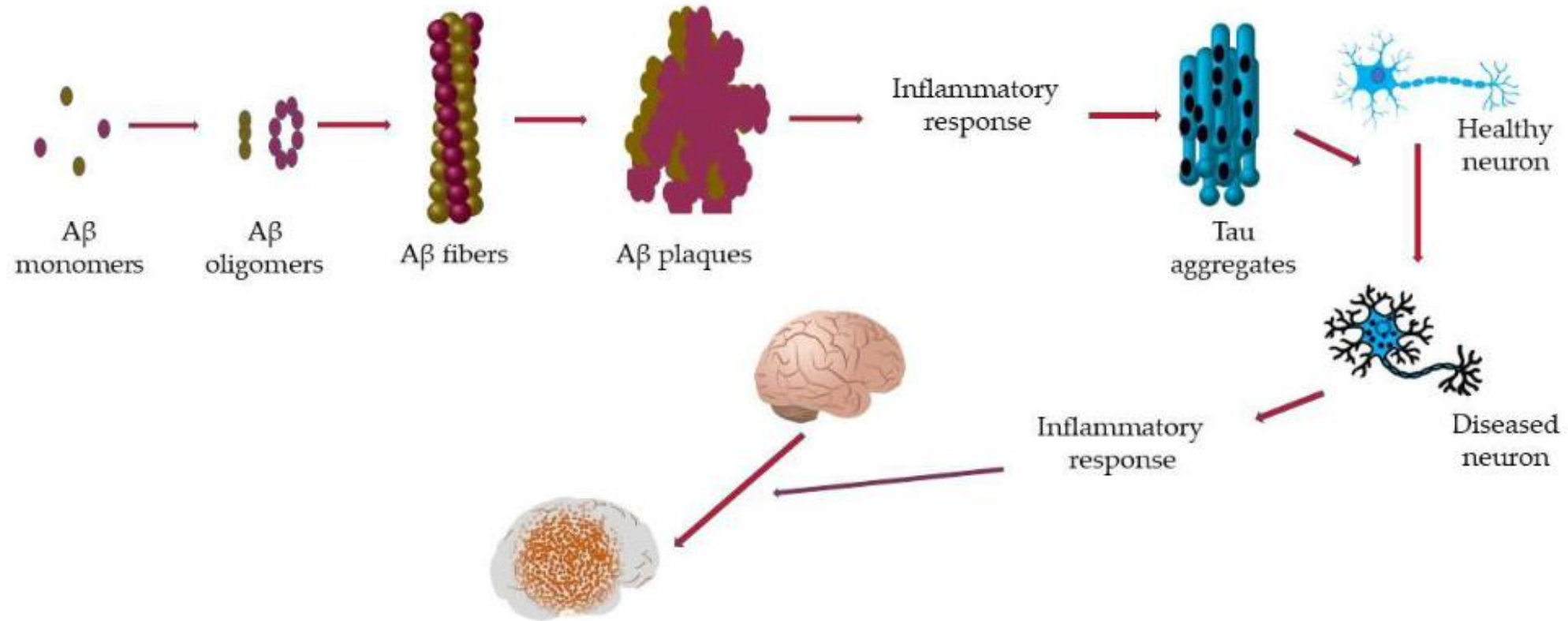
Sources : Alzheimer Europe 2020 (pour les plus de 64 ans), EuroCoDe 2009 (pour les 60-64 ans), EURODEM 1991 (pour les moins de 60 ans), OFS Statpop 2019

- Forme la plus fréquente de démence (60 %)
- Commence insidieusement par des troubles de la mémoire
- Dégradation lente mais progressive des capacités cognitives
- Conduit à des atteintes dans d'autres domaines cognitifs (par exemple langage, attention, apprentissage)
- Deux formes :
 - Maladie d'Alzheimer à début précoce : avant 65 ans, progression rapide (23%)
 - Maladie d'Alzheimer à début tardif : à partir de 65 ans, progression lente (77%)
- Epidémiologie démence:
 - Prévalence 157 000 personnes avec démence, incidence annuelle 33'800
 - 66% femmes, prévalence croissante avec l'âge
 - Estimation 2050: 315 000 personnes
 - Cause de décès: 13600 (17.8%) par année de la totalité des décès en Suisse
 - Coûts: 12 Mia CHF par année, dont 5.5 Mia CHF soutient des proches



Pathophysiologie

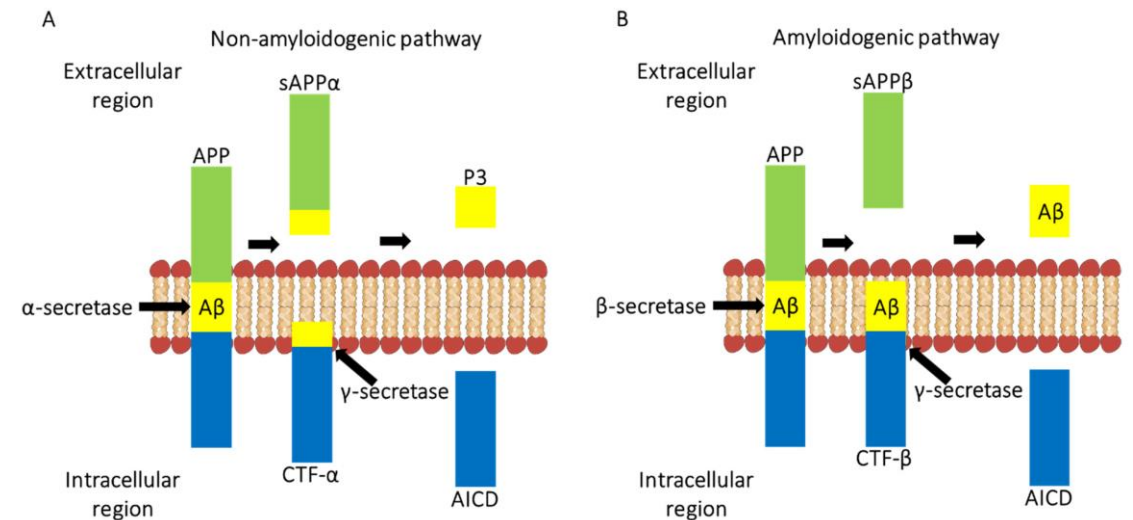
Les plaques cérébrales contenant de l'amyloïde- β et les enchevêtrements neurofibrillaires composés de protéine tau hyperphosphorylée sont au cœur de la progression de la maladie d'Alzheimer.



Biomarqueurs – β -amyloïde dans le liquide céphalorachidien (LCR)

Physiopathologie des plaques amyloïdes

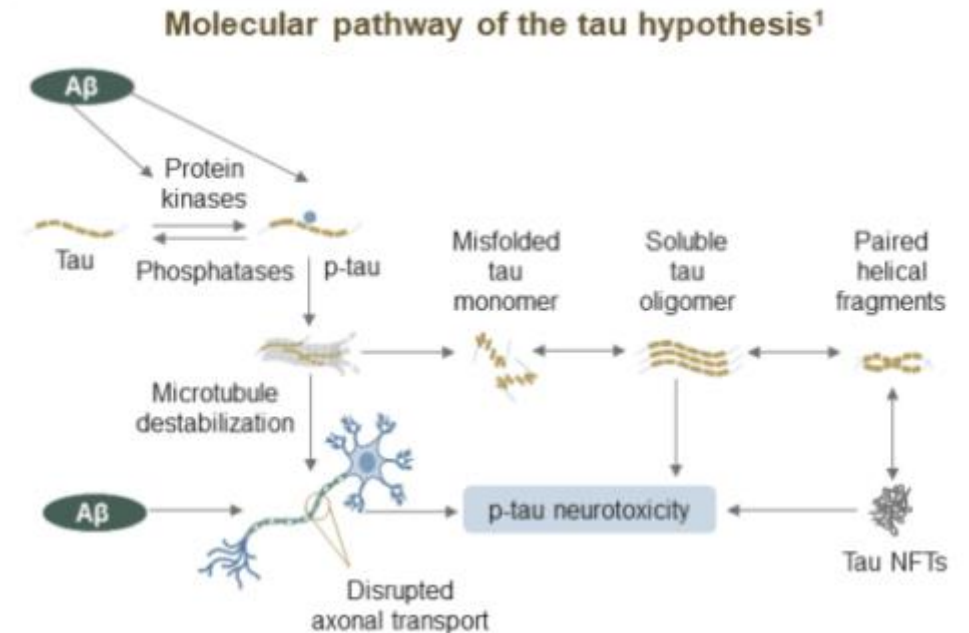
- La protéine précurseur de l'amyloïde (APP) est clivée selon deux voies différentes:
 - Voie physiologique: par l' α -sécrétase et la γ -sécrétase
 - Voie pathologique: par la β -sécrétase et la γ -sécrétase → libération de β -amyloïde
- Le principal composant des plaques est le β -amyloïde 1-42, neurotoxique
- Mesuré en laboratoire: β -amyloïde 1-42, β -amyloïde 1-40



Biomarqueurs – Protéines Tau dans le liquide céphalorachidien (LCR)

Physiopathologie des fibrilles de Tau

- Les protéines Tau interagissent avec la tubuline
- Cette interaction est régulée par la phosphorylation/déphosphorylation de Tau
- Dans la maladie d'Alzheimer, Tau est hyperphosphorylée, ce qui entraîne:
 - la formation de fibrilles de Tau
 - la déstabilisation des microtubules
- Mesuré en laboratoire : total-Tau, p-Tau181



Maladie d'Alzheimer

ICD-10/ICD-11, WHO

- On peut pas guérir la maladie d'Alzheimer, mais on peut la traiter avec le but de la ralentir et diminuer les effets négatifs

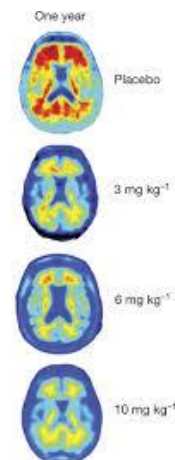
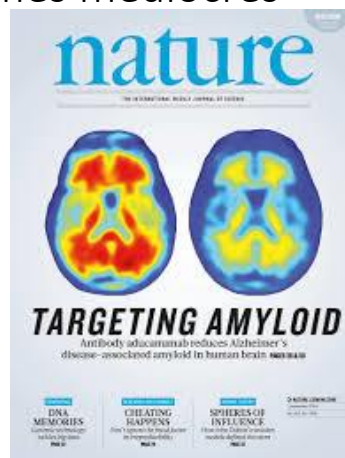
- Thérapies :

Sans médicaments:

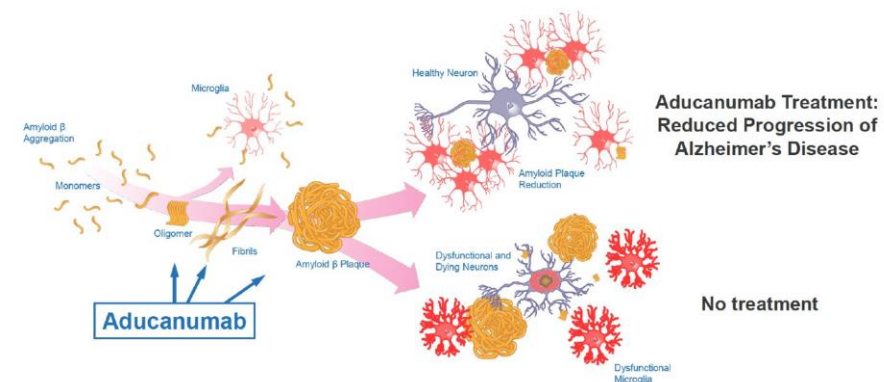
- Soutient cognitif, érgothérapie, musicothérapie, art-thérapie ou danse-thérapie, travail de biographie

Médicaments:

- Inhibiteurs d'acétylcholinesterase (p.e. Aricept, Exelon, Reminyl): formes légères et médiocres
- Antagonistes du glutamate: Memantin: formes mediocres
- Gingko biloba
- Thérapies antidépresseurs, neuroléptiques
- [Aducanumab], Lecanemab, Donanemab



Aducanumab: Targeting Alzheimer's Disease Pathology



Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer

Critères cliniquement orientés

- La maladie d'Alzheimer est un diagnostic clinique
Les approches basées sur des critères les plus utilisées sont les critères du DSM et de la CIM
- Critères DSM-5 (APA, 2013)
 - Altération modérée dans un domaine cognitif pour poser le diagnostic
 - La maladie d'Alzheimer n'est pas traitée séparément ; le diagnostic est différencié par exclusion des autres formes de démence



Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer

Critères cliniquement orientés

- Critères CIM-10/CIM-11 (OMS, 2019)
 - Présence d'une altération dans au moins deux domaines cognitifs pour poser le diagnostic
 - La maladie d'Alzheimer est traitée séparément et le diagnostic doit être posé cliniquement (tests cognitifs, examens médicaux, etc.)
- L'atteinte de la mémoire n'est pas une condition préalable au diagnostic selon la CIM et le DSM
- La maladie d'Alzheimer est un diagnostic de suspicion et d'exclusion de son vivant
- Le diagnostic certain ne peut être posé qu'après une analyse pathologique post-mortem

Les biomarqueurs n'ont pas encore été intégrés aux critères diagnostiques



Lignes directrices suisses pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Lignes directrices des Swiss Memory Clinics (SMC)

- Les lignes directrices des Swiss Memory Clinics (SMC) ont été révisées en décembre 2024
- Le diagnostic se fait selon la CIM-10 ou le DSM-5 (à l'avenir également la CIM-11)
Diagnostic principalement clinique
- Les lignes directrices prennent en compte, en plus des critères cliniques, les critères de recherche, notamment pour le diagnostic de laboratoire
- Le diagnostic de laboratoire est recommandé comme support dans les lignes directrices.
- L'analyse du liquide céphalorachidien est recommandée:
 - pour exclure les formes de démence non primaires dégénératives, telles que les maladies inflammatoires chroniques du système nerveux central
 - diagnostic de soutien pour la détection de neurodégénérescence, de pathologie Tau et/ou de pathologie amyloïde



Critères de recherche

Critères à orientation biologique

- Les critères de recherche les plus utilisés sont ceux de la NIA-AA et de l'IWG
- Ils intègrent les biomarqueurs comme critère central
- Il est important de noter que tous les biomarqueurs ne sont pas encore largement disponibles ni entièrement validés
- Critères NIA-AA (2024)
 - La maladie d'Alzheimer est définie comme une entité purement biologique
 - Le schéma proposé regroupe les biomarqueurs en 3 catégories:
 - Biomarqueurs centraux
 - Biomarqueurs non spécifiques à Alzheimer, par exemple NfL, GFAP
 - Biomarqueurs des autres tauopathies, par exemple α -synucléine
 - Un biomarqueur anormal de la catégorie Core 1 suffit pour poser le diagnostic, même si la personne est cognitivement asymptomatique

TABLE 1 Categorization of fluid analyte and imaging biomarkers.

Biomarker category	CSF or plasma analytes	Imaging
Core Biomarkers		
Core 1		
A ($A\beta$ proteinopathy)	$A\beta$ 42	Amyloid PET
T ₁ : (phosphorylated and secreted AD tau)	p-tau217, p-tau181, p-tau231	
Core 2		
T ₂ (AD tau proteinopathy)	MTBR-tau243, other phosphorylated tau forms (e.g., p-tau205), non-phosphorylated mid-region tau fragments ^a	Tau PET
Biomarkers of non-specific processes involved in AD pathophysiology		
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NfL	Anatomic MRI, FDG PET
I (inflammation) Astrocytic activation	GFAP	
Biomarkers of non-AD copathology		
V vascular brain injury		Infarction on MRI or CT, WMH
S α -synuclein	α Syn-SAA ^a	



Critères de recherche

Critères à orientation biologique

- Critères IWG (2024)
 - La maladie d'Alzheimer est définie comme une entité clinico-biologique
 - Le diagnostic prend en compte un trouble clinique et la présence positive de biomarqueurs (amyloïde et protéines Tau)
 - La présence uniquement de biomarqueurs positifs sans symptômes cliniques est définie comme « Asymptomatique avec risque d'Alzheimer »

Les critères de recherche partagent l'intégration des marqueurs biologiques



Utilisation des biomarqueurs en laboratoire

Score d'Erlangen

- Jusqu'à présent, l'analyse du liquide céphalorachidien (LCR) est utilisée en pratique de laboratoire médicale
- Quatre paramètres sont mesurés : total-Tau, p-Tau181, β -amyloïde 1-40 et β -amyloïde 1-42
- À partir de ces valeurs, le score d'Erlangen peut être calculé — un algorithme permettant d'estimer la probabilité d'une maladie d'Alzheimer
- Le score varie de 0 à 4 points:
 - 0 point : Aucun signe de pathologie du système nerveux central
 - 1 point : Démence d'Alzheimer improbable
 - 2/3 points : Démence d'Alzheimer possible
 - 4 points : Démence d'Alzheimer probable

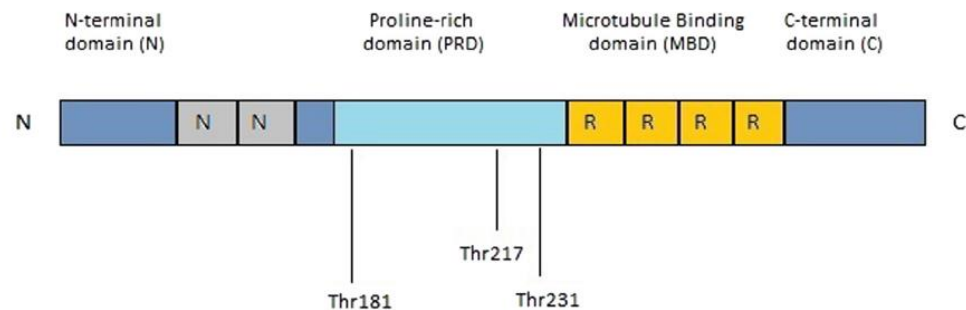
Sensibilité 86% & Specificité 89%

	$A\beta_{1-42}$ or $A\beta_{1-42/1-40}$ ratio normal (+0)	$A\beta_{1-42}$ or $A\beta_{1-42/1-40}$ ratio in border zone* (+1)	$A\beta_{1-42}$ or $A\beta_{1-42/1-40}$ ratio pathologic (+2)
T-Tau / P-tau ₁₈₁ normal (+0)	0	1	2
T-Tau / P-tau ₁₈₁ in border zone* (+1)	1	2	3
T-Tau / P-tau ₁₈₁ pathologic (+2)	2	3	4



Perspectives diagnostiques nouvelles

- Après phosphorylation, différentes formes de p-Tau apparaissent
- 95 sites de phosphorylation sont connus sur la protéine Tau, dont 49 sont associés à la maladie d'Alzheimer
- Les fragments phosphorylés de la région moyenne reflètent la réponse physiologique aux plaques amyloïdes
- Le standard actuel est le p-Tau181 dans le liquide céphalorachidien (LCR)
- Les nouvelles formes de p-Tau découvertes pour la maladie d'Alzheimer sont le p-Tau217 et le p-Tau231, détectables dans le LCR et le sang



p-Tau217 dans le sang dans la maladie d'Alzheimer

Revue systématique

- Revue systématique incluant 16 études primaires
- Résultats :
 - Concentrations plus élevées chez les personnes A β -positives que chez les A β -négatives (3x, AUC 0,83)
 - Augmentation avant la détection des agrégats par Tau-PET et augmentation aux stades avancés de la maladie avec Tau-PET
 - Augmentation des concentrations à tous les stades de la maladie (MCI, MA) et progression dans le temps \rightarrow 32,7 % par an depuis la ligne de base
 - Concentrations stables chez les personnes avec MCI n'évoluant pas vers la MA
 - Concentrations plus élevées dans la MA que dans les non-MA (3,5x)
 - Concentrations corrélées avec l'atrophie cérébrale et le déclin cognitif



p-Tau217 dans le sang dans la maladie d'Alzheimer

Revue systématique

- Génétique:
 - Porteurs d'APOE: concentrations augmentées (1,5x)
 - Porteurs de PSEN1: concentrations augmentées (2x)
 - Porteurs de PSEN1 avec troubles cognitifs: concentrations encore plus élevées (8x)

Le p-Tau217 est un biomarqueur sanguin sensible et spécifique pour la maladie d'Alzheimer



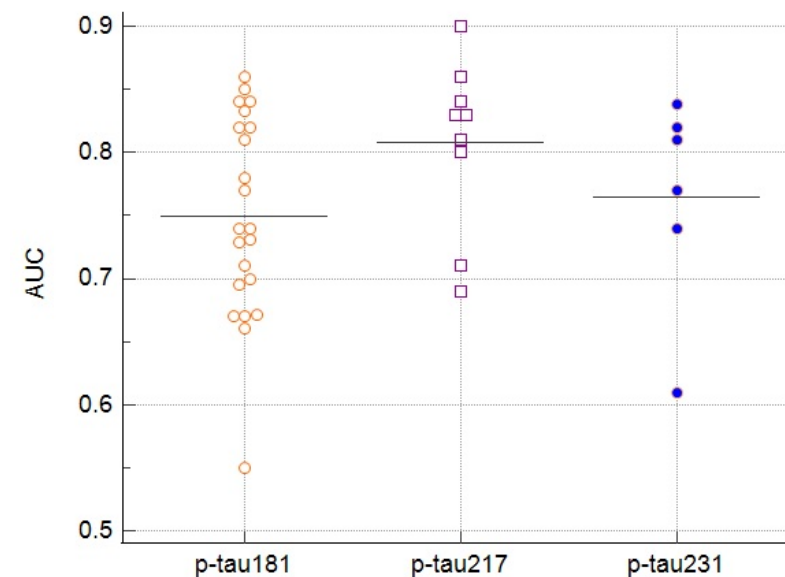
Comparaison de p-Tau217, p-Tau231 et p-Tau181 dans le sang

Revue systématique

- Comment les différentes protéines Tau diffèrent-elles dans le sang?
- Revue systématique avec 81 études primaires

p-Tau aux stades précliniques

- Concentration de p-Tau217 > p-Tau181
- Résultats discordants pour p-Tau231 (faible nombre d'études)
- Les concentrations de p-Tau231 augmentent avant celles de p-Tau217
- Meilleures performances diagnostiques pour p-Tau217
 - P-Tau181: AUC 0.55 – 0.86
 - P-Tau217: AUC 0.69 – 0.90
 - P-Tau231: AUC 0.61 – 0.84



Discriminative accuracies, represented as area under the curve (AUC) values of p-tau181 (n = 22), p-tau217 (n = 9) and p-tau231 (n = 6) in differentiating A β -positive CU individuals from A β -negative CU individuals. Each dot represents an AUC of one single study. The horizontal line represents the mean of the AUC values.



Comparaison de p-Tau217, p-Tau231 et p-Tau181 dans le sang

Revue systématique

p-Tau aux stades avancés (MCI/MA)

- Les concentrations de p-Tau181, p-Tau217 et p-Tau231 augmentent continuellement avec la gravité de la maladie, surtout p-Tau217
- Ces concentrations sont associées à l'atrophie cérébrale et au déclin cognitif
- p-Tau181, p-Tau217 et p-Tau231 distinguent la maladie d'Alzheimer des autres maladies neurodégénératives
 - P-Tau181: AUC: 0.67 – 0.94
 - P-Tau217: AUC: 0.93 – 0.96
 - P-Tau231: AUC: 0.93

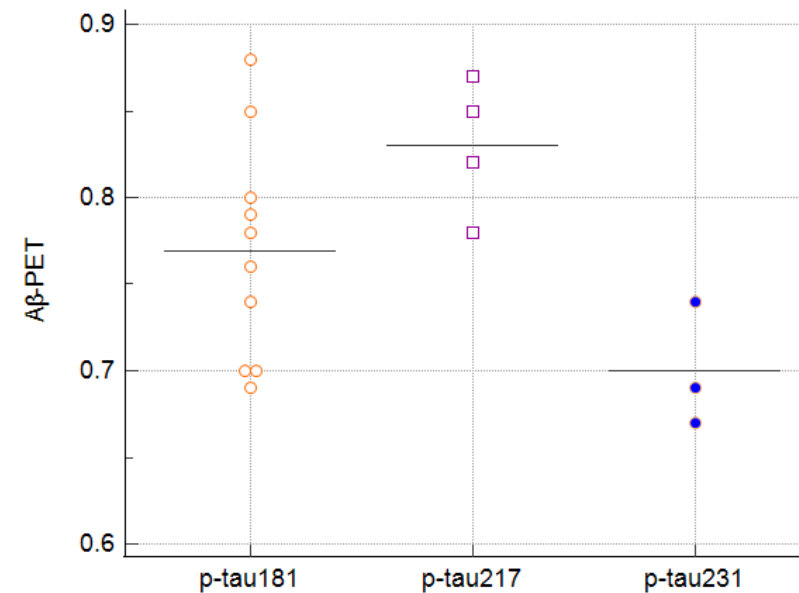


Comparaison de p-Tau217, p-Tau231 et p-Tau181 dans le sang

Revue systématique

p-Tau vs A β -PET

- Bonne concordance de p-Tau181 et p-Tau217 avec la PET-A β
- Résultats discordants pour p-Tau231
- Meilleures performances diagnostiques pour p-Tau217
 - P-Tau181: AUC: 0.69 - 0.88
 - P-Tau217: AUC: 0.78 – 0.87
 - P-Tau231: AUC: 0.67 - 0.74



Discriminative accuracies, represented as area under the curve (AUC) values of p-tau181 (n = 10), p-tau217 (n = 4) and p-tau231 (n = 3) in differentiation normal vs abnormal A β -PET scans. Each dot represents an AUC of one single study. The horizontal line represents the mean of the AUC values.

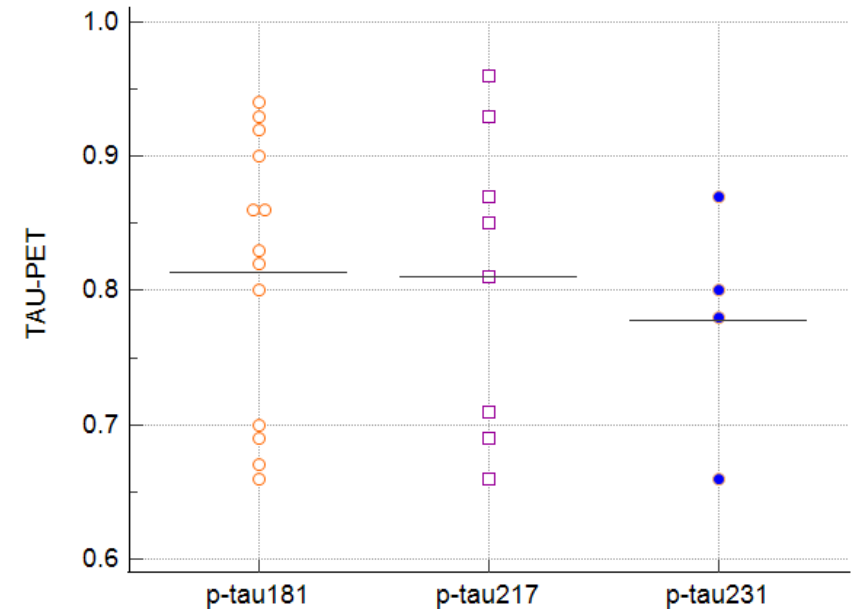


Comparaison de p-Tau217, p-Tau231 et p-Tau181 dans le sang

Revue systématique

p-Tau vs Tau-PET

- Bonne concordance de p-Tau181 (82 %) et p-Tau217 (86 %) avec la Tau-PET
- Corrélation moindre de p-Tau231 avec la Tau-PET (76 %)
- Meilleures performances diagnostiques pour p-Tau217 et p-Tau181
 - P-Tau181: AUC: 0.66 - 0.94
 - P-Tau217: AUC: 0.66 – 0.96
 - P-Tau231: AUC: 0.66 - 0.87



Discriminative accuracies, represented as area under the curve (AUC) values of p-tau181 (n = 13), p-tau217 (n = 8) and p-tau231 (n = 4) in differentiation normal vs abnormal tau-PET scans. Each dot represents an AUC of one single study. The horizontal line represents the mean of the AUC values.



P-Tau217 dans le sang comme biomarqueur de routine

Contexte

- Très bons résultats dans des revues systématiques pour le p-Tau217
- Peut être utilisé pour le diagnostic et le suivi de la maladie d'Alzheimer à tous les stades
- Pas de biomarqueur spécifique pour l'amyloïde ou le Tau
- Aux premiers stades de la maladie, corrélation avec la pathologie amyloïde ; aux stades avancés, corrélation avec le Tau
- Les nouvelles directives S3 (février 2025) mentionnent que le p-Tau217 dans le plasma est actuellement le marqueur unique le plus significatif du plasma, corrélé aux changements neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer
- Stabilité assurée dans le plasma EDTA et le sérum, confirmée par le fabricant.

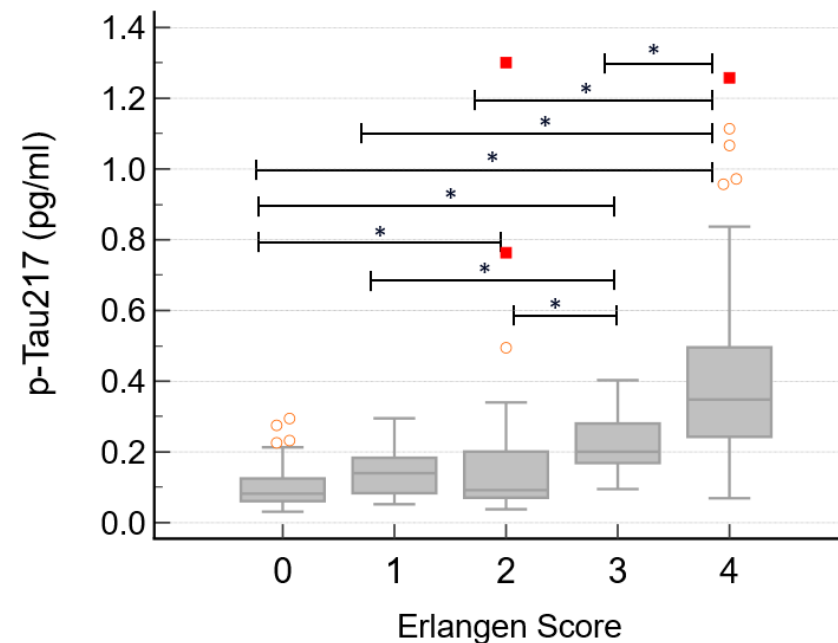


P-Tau217 dans le sang comme biomarqueur de routine

Validation

- Validation interne du p-Tau217 dans le sérum sur Lumipulse
- Inclusion de 184 échantillons de la bibliothèque de LCR, avec vérification du score d'Erlangen sur le même appareil
- Très bonne précision avec un coefficient de variation de 3,2 %
- Augmentation des concentrations avec l'augmentation du score d'Erlangen

	N	Minimum	Maximum	Mean	Median	SD	RSD	25 - 75 P
Erlangen 0	38	0.0310	0.294	0.104	0.0820	0.06645	0.6381	0.0610 to 0.125
Erlangen 1	17	0.0520	0.295	0.139	0.140	0.07272	0.5223	0.0835 to 0.183
Erlangen 2	56	0.0380	1.301	0.166	0.0920	0.1987	1.1975	0.0705 to 0.201
Erlangen 3	12	0.0950	0.403	0.218	0.201	0.08851	0.4057	0.169 to 0.281
Erlangen 4	61	0.0690	1.259	0.414	0.348	0.2641	0.6377	0.243 to 0.496



P-TAU217 IN BLOOD AS A SCREENING MARKER FOR ALZHEIMER'S DISEASE

Julia Telsler*, Sandra Hutter*, Thomas Lung*, Matthias Thalmann*, Martin Risch*, Lorenz Risch**

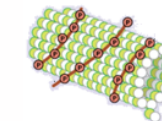
*Dr. Risch Medical Laboratory, 9470 Buchs, Switzerland

**Private University in the Principality of Liechtenstein, 9495 Triesen, Liechtenstein

*University Institute of Clinical Chemistry, University of Bern, 3013 Bern, Switzerland

BACKGROUND & AIM

The potential of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease (AD) has stimulated interest in the development of minimally invasive testing for identification of at-risk individuals. The discovery of tau phosphorylated at threonine217 (p-tau217) in blood may provide a turning point in AD diagnosis (1,2). This research aims to evaluate serum p-tau217 as a routine parameter.



MATERIAL & METHODS

184 individuals with available Erlangen Scores (ES) measured in their cerebrospinal fluid on the Lumipulse platform from Fujirebio in the Medical Laboratory Dr. Risch were included. On the same platform, serum p-tau217 was measured. Results were compared to the obtained cerebrospinal fluid results.



Algorithme d'évaluation

Figure 1

1^{er} niveau :	Suspicion clinique et neurocognitive de maladie d'Alzheimer
2^e niveau :	Examens d'imagerie et basés sur les biomarqueurs (p. ex. pTau 217 dans le sang, éventuellement score PPD (avec en plus pTau 181, quotient amyloïde bêta 1-40/1-42))
3^e niveau :	Examens complémentaires : médecine nucléaire, biomarqueurs dans le LCR

Fig. 1 : Importance des biomarqueurs sanguins (BBB) en cas de suspicion de maladie d'Alzheimer, adapté et simplifié d'après Frisoni et al¹⁰.

Au **1^{er} niveau**, on constate une déficience cognitive et on définit éventuellement le stade, on identifie des causes secondaires et on procède à des tests et examens diagnostiques.

Au **2^e niveau**, on procède à l'exclusion de causes secondaires moins évidentes, à la stadification cognitive définitive et à la formulation du diagnostic syndromique, ce qui inclut d'émettre l'hypothèse étiologique (moléculaire).

Au **3^e niveau**, les hypothèses étiologiques sont confirmées ou infirmées par imagerie et mesure des biomarqueurs.

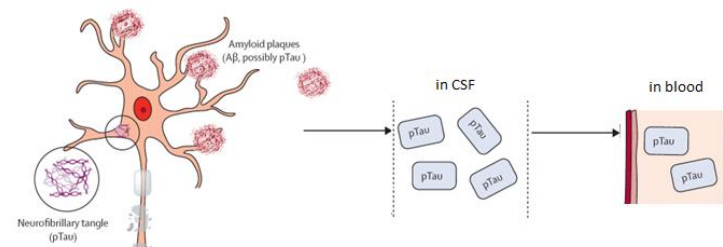
Développements prometteurs

- Recherches intensives sur les biomarqueurs sanguins depuis 2018
- Le p-Tau217 peut être mesuré à la fois dans le sérum et le plasma EDTA, et convient comme biomarqueur unique
- Des scores sont actuellement évalués
 - PPD score p-Tau 217, p-Tau 181 et le quotient amyloïde
 - Score AT217 basé sur le quotient amyloïde et le p-Tau217
 - Scores basés sur le p-Tau181 et le p-Tau217



Points clés

- **!! Aucun examen chez les sujets asymptomatiques!!**
- **Opportunities**
 - Les biomarqueurs dans le liquide céphalorachidien (LCR) et dans le sang reflètent la physiopathologie de la maladie.
 - Ils peuvent éventuellement permettre de déterminer le stade de la maladie.
 - Le LCR constitue une source de marqueurs diagnostiques en raison de sa proximité avec le système nerveux central (SNC).
 - Les biomarqueurs sanguins offrent une option moins invasive, avec un prélèvement plus simple, et permettent des mesures répétées pour le suivi de la maladie et des effets du traitement.
- **Défis**
 - Préoccupations éthiques liées à la détection de biomarqueurs aux stades précliniques – toutes les personnes ne développeront pas nécessairement des symptômes.
 - Absence de référence diagnostique (gold standard) in vivo pour les stades précoces de la maladie.
 - Les kits “research-use-only” (RUO) ne disposent pas encore d’une validation clinique suffisante.
 - Absence de seuils (cut-offs) internationaux établis à ce jour.



Merci pour votre attention

