

Les biomarqueurs sanguins de maladie d'Alzheimer en consultation mémoire

La clinique d'abord !



Vincent Planche

CHU de Bordeaux, Pôle de neurosciences cliniques, Centre mémoire ressources recherche ; Institut des maladies neurodégénératives, Université de Bordeaux, CNRS, UMR 5293

RÉSUMÉ

Les biomarqueurs sanguins de maladie d'Alzheimer sont connus pour être corrélés aux biomarqueurs du liquide céphalorachidien (LCR) ou aux résultats de la TEP-amyloïde. Ils discriminent également efficacement la maladie d'Alzheimer des autres maladies neurodégénératives. Leur utilité en pratique clinique est cependant encore débattue. Récemment, ces biomarqueurs ont été étudiés dans MEMENTO, une grande cohorte française de patients souffrant d'une plainte cognitive isolée ou d'un trouble neurocognitif mineur. Alors que certains biomarqueurs sanguins étaient aussi sensibles que les marqueurs du LCR pour détecter une maladie d'Alzheimer, ils n'étaient pas très performants pour prédire le risque de démence incidente sur 5 ans s'ils étaient considérés isolément de la clinique et de l'imagerie structurale. En effet, des données cliniques très simples associant âge, sexe, niveau d'éducation et performances mnésiques et exécutives se révélaient être bien plus prédictives de la conversion vers la démence que la mesure de ces biomarqueurs. En neurologie cognitive, la sémiologie fait donc toujours mieux qu'une prise de sang !

Mots-clés : Alzheimer, Biomarqueurs, Diagnostic, Pronostic

ABSTRACT

Blood biomarkers for Alzheimer's disease

Blood biomarkers for Alzheimer's disease have consistently proven to be associated with cerebrospinal fluid (CSF) or PET biomarkers and effectively discriminate Alzheimer's disease from other neurodegenerative diseases. Their utility in clinical practice is however still debated. Recently, these blood biomarkers were studied in MEMENTO, a large French clinic-based cohort of patients with subjective cognitive complaint or mild cognitive impairment. While some blood biomarkers were as sensitive as CSF markers to detect early Alzheimer disease pathology, they were not very accurate in predicting 5-year Alzheimer disease /mixed dementia risk if they were considered in isolation of clinical and imaging factors. Simple clinical data associating age, sex, education level and memory and executive performance were much more predictive of incident dementia than the measurement of these biomarkers. In cognitive neurology, semiology is still better than a blood test!

Keywords: Alzheimer, Biomarkers, Diagnostic, Prognostic

L'intérêt clinique des biomarqueurs de maladie d'Alzheimer

L'émergence des biomarqueurs de maladie d'Alzheimer sur ces

20 dernières années a permis au clinicien et au chercheur d'aller progressivement au-delà des diagnostics « possible » ou « probable » de maladie d'Alzheimer. En effet, il

est désormais possible de poser, du vivant du patient, un diagnostic de quasi-certitude **si la positivité des biomarqueurs d'amyloïdopathie et de tauopathie s'accompagne d'une**

présentation syndromique typique comme le propose les derniers critères IWG [1].

De plus, les biomarqueurs de maladie d'Alzheimer **ont aidé à identifier des populations à risque de développer une maladie d'Alzheimer** avec l'émergence des concepts de maladie d'Alzheimer « prodromique » et même « préclinique ». C'est grâce à ces définitions nosologiques plus précoces, basées sur les biomarqueurs, que les immunothérapies anti-amyloïdes ont pu commencer à montrer un **intérêt clinique** [2]. Cependant, cette information biologique nécessite toujours la réalisation d'un geste invasif (une ponction lombaire) ou bien la réalisation d'un examen coûteux et très peu accessible (la TEP-amyloïde et/ou la TEP-tau).

Ainsi, cela fait de nombreuses années que les chercheurs académiques et industriels cherchent à développer **des biomarqueurs d'amyloïdopathie, de tauopathie et de neurodégénérescence qui soient simples, peu coûteux et faciles d'accès**. L'idéal serait de pouvoir obtenir toutes ces informations sur une simple prise de sang. Cependant, cette quête du biomarqueur sanguin de maladie d'Alzheimer s'est heurtée pendant longtemps à des difficultés à la fois techniques (la concentration sanguine des protéines d'intérêt étant beaucoup plus faible dans le sang que dans le liquide céphalorachidien) et physiologiques (en lien avec l'élimination périphérique de ces biomarqueurs, mais également en lien avec une production périphérique de ses protéines comme la production de peptides amyloïdes par les plaquettes par exemple, ou bien de protéines tau par les muscles squelettiques et le rein).

Bref historique des biomarqueurs sanguins

Après des années de tâtonnement, c'est en 2018 que le domaine des biomarqueurs sanguins de maladie d'Alzheimer connaît sa révolution. En effet, c'est alors qu'une équipe japonaise rapporte dans *Nature* qu'il est possible de doser dans le sang les peptides β -amyloïdes, avec de très bonnes sensibilité et spécificité comparativement aux résultats de la TEP amyloïde [3]. Cependant, la technique employée dans cet article repose sur l'immunoprécipitation couplée à la spectrométrie de masse, ce qui est difficilement implémentable à grande échelle et en pratique clinique quotidienne. Aussi, de nombreux industriels se sont lancés dans le développement d'*immuno-assays* ultrasensibles pour doser les différents peptides β -amyloïdes, la protéine tau phosphorylée, la protéine tau totale et les neurofilaments à chaîne légère (NfL).

Aujourd'hui, il est possible de doser les biomarqueurs de maladie d'Alzheimer et de neurodégénérescence grâce à différents automates, reposant sur différents principes techniques, utilisant chacun différents anticorps ciblant différents épitopes d'une même protéine... Malgré cette importante variabilité dans les techniques utilisées, il est maintenant établi que ces biomarqueurs sanguins sont corrélés aux biomarqueurs du liquide céphalorachidien et aux résultats de la TEP-amyloïde (à l'exception notable du dosage de la protéine tau totale dans le sang). Aussi, le dosage plasmatique de la protéine tau phosphorylée permet de différencier les patients souffrant de maladie d'Alzheimer des patients souffrant d'une

autre maladie neurodégénérative avec d'excellentes performances (AUC > 90 % sur les études utilisant comme *gold-standard* l'anatomopathologie) [4].

Enfin, des études plus récentes menées dans des cohortes sélectionnées (principalement ADNI aux États-Unis et BioFinder en Suède) montrent que **certaines de ses biomarqueurs sanguins auraient la possibilité de prédire l'évolution d'une plainte cognitive isolée ou d'un trouble neurocognitif mineur vers la démence de la maladie d'Alzheimer** [5].

Ces biomarqueurs sanguins sont donc très prometteurs, soit pour se substituer à l'examen du liquide céphalorachidien ou à la TEP, soit pour sélectionner les patients éligibles à ces examens. Cependant, certaines étapes restent à valider avant leur utilisation en pratique clinique. Il est notamment important de les étudier dans des conditions plus proches "de la vie réelle" sur des populations de patients non sélectionnés consultant en Centre mémoire. **C'est dans ce contexte que les biomarqueurs sanguins de maladie d'Alzheimer ont été étudiés dans la cohorte française MEMENTO, avec des résultats récemment publiés dans *Neurology* [6].**

Les biomarqueurs sanguins de maladie d'Alzheimer dans la cohorte MEMENTO

La cohorte MEMENTO a inclus 2 323 patients non déments consultant dans 26 centres mémoire français de 2011 à 2014. Ces patients ont été suivis prospectivement pendant 5 ans, avec une évaluation neuropsychologique annuelle. Les cas de démences incidentes

étaient rapportés par les centres investigateurs et confirmés par un comité d'experts aveugle de tout biomarqueur. Les patients bénéficiaient également d'un génotypage ApoE et d'une IRM à l'inclusion. Un sous-échantillon a bénéficié d'une TEP amyloïde et/ou d'une ponction lombaire. Dans cette cohorte, les biomarqueurs sanguins ont été dosés grâce à la technologie *Single Molecule Array* (SIMOA) sur l'automate Quanterix HD-X®. Utilisant les kits commerciaux actuellement disponibles, l'équipe MEMENTO a dosé la protéine tau phosphorylée (p181-tau), la protéine tau-totale, le ratio Aβ42/40 et les NfL.

À l'inclusion, les patients de MEMENTO avaient un âge moyen de 71,6 ans. La cohorte était composée à 61,7 % de femmes. Toujours à l'inclusion, 40,7 % des patients ont une *Clinical Dementia Rating scale* (CDR) = 0 (plainte cognitive isolée) et 59,3 % trouvant une CDR = 0,5 (trouble neurocognitif mineur). Durant les 5 ans de suivi, 320 cas de démence ont été recensés, dont 257 maladies d'Alzheimer. Dans MEMENTO, les biomarqueurs sanguins et leur équivalent dans le liquide céphalorachidien étaient globalement tous inter-corrélés, à l'exception de la protéine tau-totale. Les coefficients de corrélation restaient cependant modérés, entre 0,3 et 0,5. Toujours à l'exception de la protéine tau-totale, les biomarqueurs sanguins étaient significativement associés au statut amyloïde positif mesuré en TEP : le biomarqueur le plus performant était p181-tau, avec une aire sous la courbe ROC (AUC) à 0,74.

Dans les analyses de survie, des concentrations élevées de p181-tau ou de NfL étaient associées à une accélération du taux de conversion

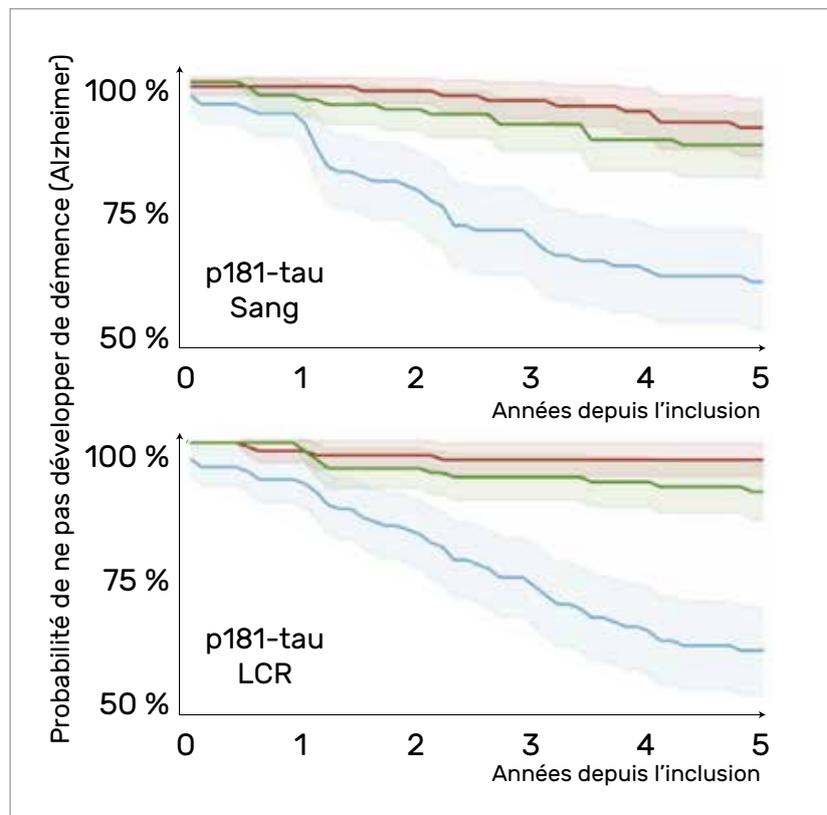


Figure 1 - Courbes de survie de Kaplan-Meier représentant l'association entre la démence incidente (Alzheimer) et les concentrations initiales de p181-tau dans le sang (en haut) ou le liquide céphalorachidien (LCR, en bas) au cours d'une période de suivi de 5 ans. Les concentrations de p181-tau ont été regroupées en 3 tertiles de distribution (faible en rouge, intermédiaire en vert, élevé en bleu). Pour chaque tertile, les taux d'incidence sont similaires que ce biomarqueur soit mesuré dans le sang ou bien dans le LCR. $P < 0,0001$, tests de log-rank parmi les tertiles. Adapté de Planche et al. *Neurology* 2022.

vers la démence. Les taux d'incidence étaient similaires, que ces biomarqueurs soient mesurés dans le sang ou bien dans le liquide céphalorachidien (exemple de p181-tau en figure 1). Dans ces mêmes analyses, la concentration sanguine du ratio Aβ42/40 se montrait moins informative que la mesure de ce ratio dans le LCR.

Concernant la prédiction de la démence incidente par des modèles multivariés de Cox (Tab. 1), le biomarqueur sanguin le plus

performant était p181-tau, avec un index de concordance (C-Index : une mesure de l'AUC prenant en compte les données censurées dans les analyses longitudinales) à 0,73. La combinaison des NfL avec p181-tau et avec le ratio Aβ42/40 avait un C-Index à 0,76. À titre de comparaison, un modèle clinique très simple, associant âge, sexe, niveau d'éducation, performances mnésiques (rappel total au RLRI-16) et performances exécutives (TMT-B) avait un C-Index à 0,88. Le C-Index augmentait à 0,90 quand on

associait à ce modèle "clinique" la meilleure combinaison de biomarqueurs sanguins. Cette augmentation de la prédictivité du modèle grâce aux biomarqueurs sanguins était statistiquement significative, mais apparaissait finalement peu pertinente cliniquement par sa faible taille d'effet. Un modèle "recherche", associant les données du modèle "clinique" avec en plus le génotypage ApoE et une mesure d'épaisseur corticale en IRM, avait un C-Index à 0,91. Celui-ci augmentait à 0,92 si on y associait les biomarqueurs sanguins. À noter que les performances du modèle n'étaient pas impactées par la fonction rénale et les comorbidités cardiovasculaires des patients, deux facteurs désormais connus comme étant susceptibles d'inclure de la variabilité dans la mesure des biomarqueurs sanguins [7]. Enfin, dans le sous-échantillon de patients ayant eu une ponction lombaire, les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien avaient les mêmes performances prédictives que les biomarqueurs sanguins dans les différents modèles statistiques étudiés.

Conclusion

Chez des patients venant en consultation mémoire avec une plainte cognitive isolée ou un trouble neurocognitif mineur, il apparaît que les biomarqueurs sanguins de maladie d'Alzheimer ou de neurodégénérescence sont sans doute de bons marqueurs de la physiopathologie sous-jacente. En effet, il existe une corrélation avec les marqueurs du LCR, il y a une association avec les résultats de la TEP-amyloïde, et les biomarqueurs sanguins et du liquide céphalorachidien semblent interchangeable

Tableau 1 - Performances pour prédire la démence de la maladie d'Alzheimer chez des patients présentant initialement une plainte cognitive isolée ou un trouble neurocognitif mineur. Cohorte française MEMENTO, 5 ans de suivi (n = 2 277). L'index de concordance, ou C-Index, mesure l'aire sous la courbe ROC en prenant en compte les données censurées dans les analyses longitudinales. Adapté de Planche et al. *Neurology* 2022.

	Index de concordance [IC 95 %]
Biomarqueurs sanguins seuls	
NfL	0,659 [0,621 ; 0,698]
Aβ42/40	0,635 [0,598 ; 0,671]
p181-tau	0,731 [0,694 ; 0,768]
tau-totale	0,527 [0,487 ; 0,567]
Meilleure combinaison: NfL + p181-tau + Aβ42/40	0,757 [0,726 ; 0,789]
Modèle "Clinique"	
Modèle de référence : âge, sexe, niveau d'éducation, mémoire, fonctions exécutives	0,884 [0,862 ; 0,905]
Modèle de référence + NfL	0,884 [0,863 ; 0,905]
Modèle de référence + Aβ42/40	0,888 [0,868 ; 0,909]
Modèle de référence + p181-tau	0,896 [0,878 ; 0,914]
Modèle de référence + tau-totale	0,884 [0,863 ; 0,905]
Modèle de référence + meilleure combinaison (p181-tau + Aβ42/40)	0,899 [0,882 ; 0,917]
Modèle "recherche"	
Modèle de référence : âge, sexe, niveau d'éducation, mémoire, fonctions exécutives, génotype ApoE, IRM	0,907 [0,888 ; 0,926]
Modèle de référence + NfL	0,907 [0,888 ; 0,926]
Modèle de référence + Aβ42/40 ratio	0,912 [0,894 ; 0,930]
Modèle de référence + p181-tau	0,912 [0,896 ; 0,929]
Modèle de référence + tau-totale	0,906 [0,887 ; 0,925]
Modèle de référence + meilleure combinaison (p181-tau + Aβ42/40)	0,917 [0,901 ; 0,933]

pour prédire la démence dans les modèles de survie et les modèles de Cox (du moins p181-tau et les NfL). Cependant, ces biomarqueurs sanguins sont modérément performants pour prédire la conversion vers la démence à 5 ans et leur performance est en tout cas

moins importante qu'une sémiologie relativement simple associant démographie et performances cognitives. Ces résultats dans la cohorte MEMENTO font écho aux récentes recommandations de l'IWG [1] : seuls les patients avec une présentation clinique compatible

avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer sont susceptibles de bénéficier d'une confirmation biologique à l'aide d'un quelconque biomarqueur. Comme le souligne d'ailleurs les dernières recommandations de l'Alzheimer Association aux États-Unis [8], l'heure n'est pas

venue de « dépister » en soins primaires des anomalies biologiques en lien avec une possible maladie d'Alzheimer. La clinique d'abord ! ■

Correspondance

Vincent Planche, Institut des maladies neurodégénératives, UMR

CNRS 5293, Centre Broca Nouvelle-Aquitaine, 146 rue Léo Saignat – 33076 Bordeaux cedex
vincent.planche@u-bordeaux.fr

✱ L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Bibliographie

1. Dubois B, Villain N, Frisoni GB et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* 2021 ; 20 : 484-96.
2. Villain N, Planche V, Levy R. High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1: Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects. *Rev Neurol* 2022 ; 178 : 1011-30.
3. Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL et al. High performance plasma amyloid-β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 2018 ; 554 : 249-54.
4. Thijssen EH, La Joie R, Strom A et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study. *Lancet Neurol* 2021 ; 20 : 739-52.
5. Palmqvist S, Tideman P, Cullen N et al. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures. *Nat Med* 2021 ; 27 : 1034-42.
6. Planche V, Bouteloup V, Pellegrin I et al. Validity and Performance of Blood Biomarkers for Alzheimer Disease to Predict Dementia Risk in a Large Clinic-Based Cohort. *Neurology* 2022 ; 10.1212/WNL.0000000000201479.
7. Syrjanen JA, Campbell MR, Algeciras-Schimmich A et al. Associations of amyloid and neurodegeneration plasma biomarkers with comorbidities. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2022 ; 18 : 1128-40.
8. Hansson O, Edelmayer RM, Boxer AL et al. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2022 ; 18 : 2669-86.

RENDEZ-VOUS DE L'INDUSTRIE

SOMMEIL

WAKIX (pitolisant) reçoit une autorisation dans la narcolepsie de l'enfant de plus de 6 ans

L'Agence européenne du médicament vient d'accorder une extension d'indication à l'autorisation de mise sur le marché de WAKIX (pitolisant), désormais indiqué dans le traitement de la narcolepsie de l'enfant de plus de 6 ans, avec ou sans cataplexie.

WAKIX est le premier et le seul médicament de la classe des antagonistes/agonistes inverses du récepteur de l'histamine H3 du système nerveux cérébral utilisé dans la narcolepsie. Parmi les traitements de la narcolepsie indiqués chez l'enfant, WAKIX est le seul médicament éveillant non stupéfiant, non psychostimulant et ne comportant quasiment pas de risque de dépendance. Son efficacité est significative et prouvée à la fois sur la somnolence diurne excessive et les crises de cataplexie de l'enfant.

L'évaluation de WAKIX dans le traitement de la narcolepsie de l'enfant a été réalisée dans le cadre d'une étude randomisée portant sur 110 patients : 72 inclus dans le groupe pitolisant et 38 dans le groupe placebo. Le critère principal était l'échelle *Ullanlinna Narcolepsy Score* (UNS) évaluant la somnolence diurne excessive et les crises de cataplexie. L'étude a montré une diminution significative du score de UNS de 6,29 points dans le groupe pitolisant *versus* -2,60 dans le groupe placebo. L'analyse des critères secondaires de l'étude permet de démontrer que WAKIX diminue significativement la somnolence et la cataplexie après 8 semaines de traitement par rapport au placebo. ●

→ D'après un communiqué de presse de Bioprojet du 15 mars 2023.