



Actualités et perspectives diagnostiques de la maladie d'Alzheimer

Neuro-imagerie et biomarqueurs plasmatiques

Dr Olivier Rouaud, MD, MSc

Neurologue

Centre Leenaards de la Mémoire

Lausanne 30.03.2023



**CENTRE LEENAARDS
DE LA MÉMOIRE – CHUV**

CHUV

Cas RC – CLM 6/2020

Homme 76 ans

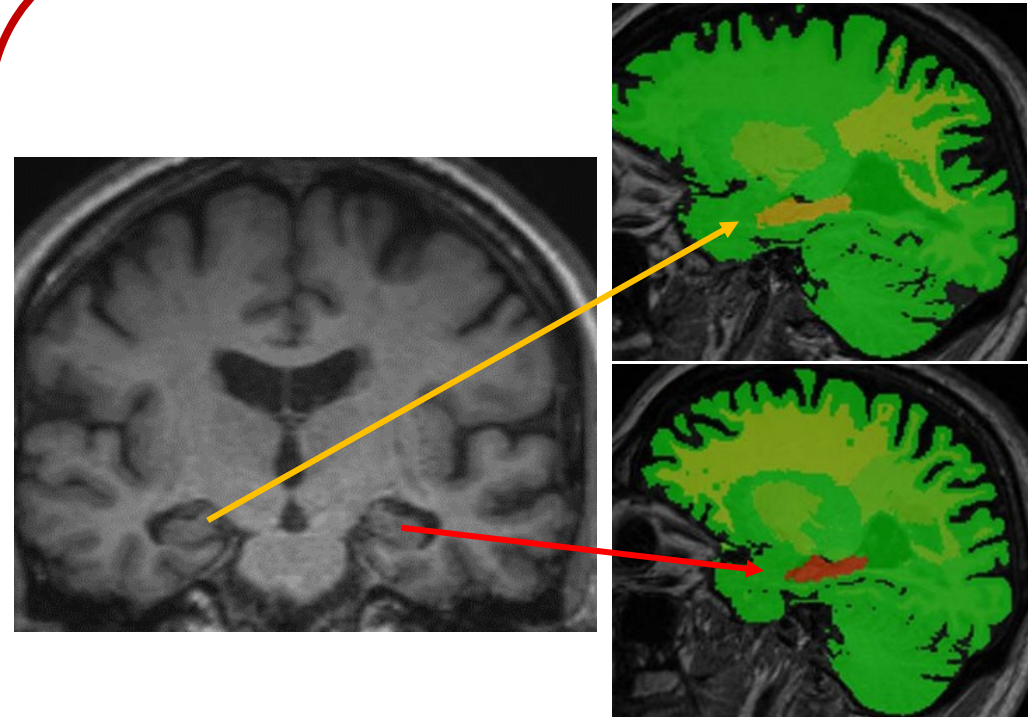
Demande du MT : «*merci de voir ce patient pour **trouble de mémoire en aggravation***»

Plaintes : difficultés de mémorisation depuis environ 2 ans, début insidieux.

Status normal, MOCA 22/30 et AIVQ 8/8

Bilan neuropsychologique

- Un déficit sévère en **mémoire épisodique verbale** (affectant le processus d'encodage) et **visuo-spatiale** et **dysfonctionnement exécutif léger**



- **Atrophie hippocampique G>D**



Phénotypes cliniques «communs» de la Maladie d'Alzheimer (IWG)
















- Le plus fréquent
 - Phénotype **amnésique** de type temporal interne
- Les 2 autres phénotypes communs
 - Phénotype **aphasique** de type variant logopénique
 - Phénotype **visuel** de type atrophie corticale postérieure (syndrome de Benson)

Quizz 1 : Quel est le taux d'erreur diagnostique avec un raisonnement clinico-radiologique seul devant un syndrome amnésique dégénératif au stade de TNC léger ?

- A : 10-15%
- B : 20-25%
- C : 30-35%
- D : 40-45%



Types of Chameleons

 Carpet Chameleon	 Pygmy Chameleon	 Veiled Chameleon	 Parson's Chameleon	 Jackson's Chameleon
 Flap Necked Chameleon	 Mellers Chameleon	 Panther Chameleon	 Labord's Chameleon	 Fischer's Chameleon
 Cape Dwarf Chameleon	 Jewelled Chameleon	 Indian Chameleon	 Rudis Chameleon	 Graceful Chameleon
 Senegal Chameleon	 Namaqua Chameleon	 Green Chameleon	 Red Chameleon	 Malagasy Giant Chameleon

REPTILEFACT.com

Ce qui se ressemble peut être différent !

Quizz 1 : Quel est le taux d'erreur diagnostique avec un raisonnement clinico-radiologique seul devant un syndrome amnésique dégénératif au stade de TNC léger ?

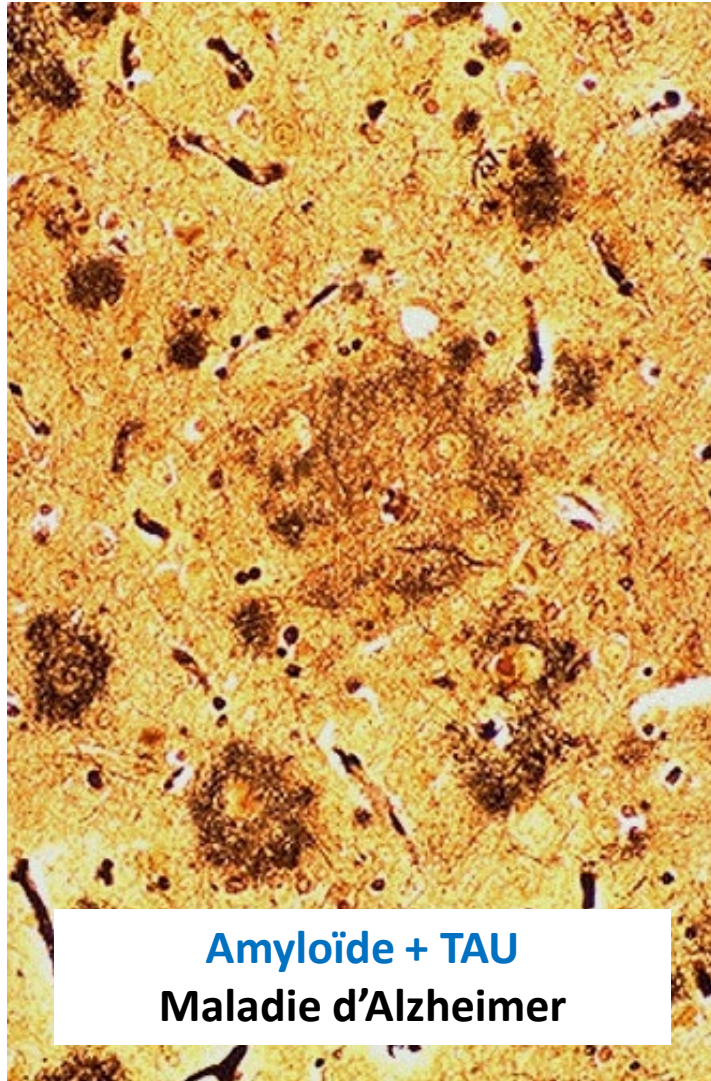
- A : 10-15%
- B : 20-25%
- C : 30-35%
- **D : 40-45%**

• Landau SM, Horng A, Fero A, Jagust WJ. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Amyloid negativity in patients with clinically diagnosed Alzheimer disease and MCI. *Neurology*. 2016;86:1377–85.

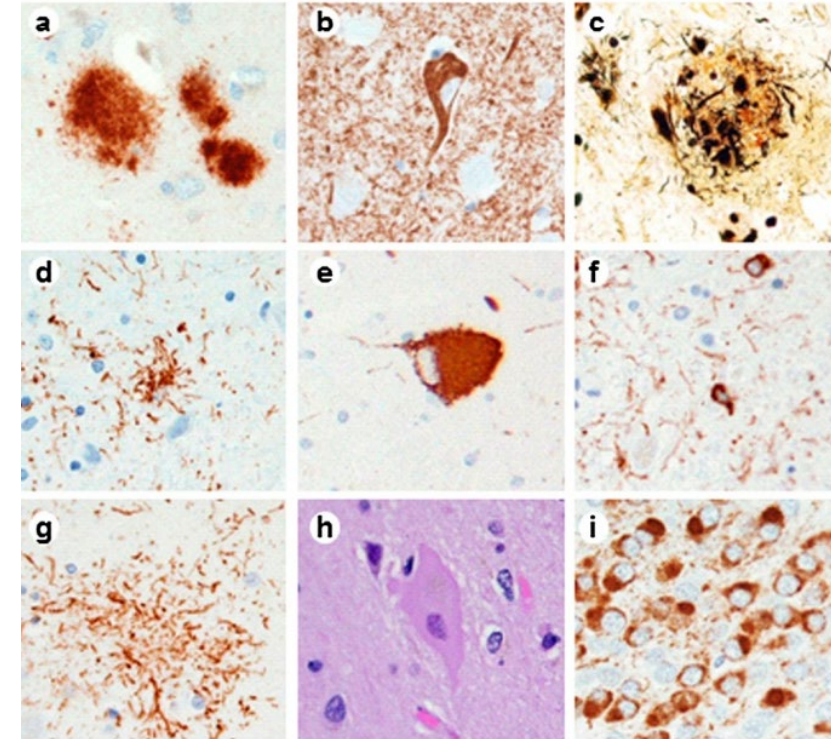
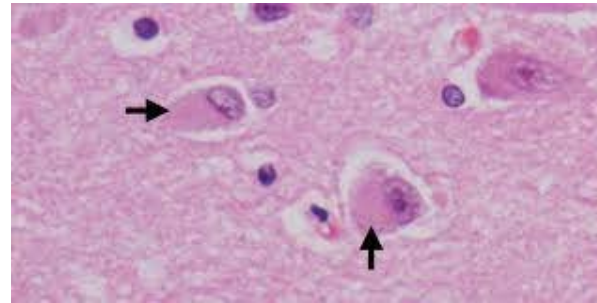
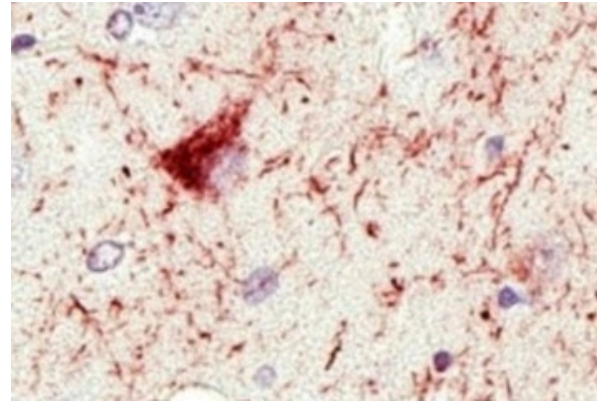


Causes neurodégénératives de l'amnésie progressive

Landau SM, Horng A, Fero A, Jagust WJ. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Amyloid negativity in patients with clinically diagnosed Alzheimer disease and MCI. Neurology. 2016;86:1377-85.



Amyloïde + TAU
Maladie d'Alzheimer



TDP43 : LATE (Limbic predominant Age Related Tdp43 Encephalopathy) – DFLT-TDP43

TAU : PART (Primary Age Related Taupathy) – AGD (Argyrophilic Grain Disease) – ARTAG (Aging Related Tau Astroglipathy) – ATAC (Astrocytic Tau deposition) - DFLT-TAU

α -Synucléinopathie : Maladie à corps de Lewy

SHA : Sclérose Hippocampique liée à l'âge (TDP43, Tau, Vasculaire)



Définition biologique de la Maladie d'Alzheimer (NIAA-2018) : A T N

Syndromal Cognitive Stage				
Biomarker Profile		Cognitively unimpaired	MCI	dementia
	A ⁻ T ⁻ (N) ⁻	normal AD biomarkers, cognitively unimpaired	normal AD biomarkers with MCI	normal AD biomarkers with dementia
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁺	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's disease	Alzheimer's disease with MCI (Prodromal AD)	Alzheimer's disease with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁺			

Non-Alzheimer's continuum profiles are not included in table because the risk associated with different combinations of T+(N)-, T+(N)+, T-(N)+ among A- individuals has not been established

rate of short term clinical progression expected to be low
 rate of short term clinical progression expected to be high

Jack et al, Alzheimer & Dementia, 2018

Maladie d'Alzheimer = A+ (Amyloïde) / T+ (p-Tau) / N (Neurodégénérescence)

Quizz 2 : Parmi ces examens, lesquels permettent d'évaluer le mécanisme de neurodégénérescence ?

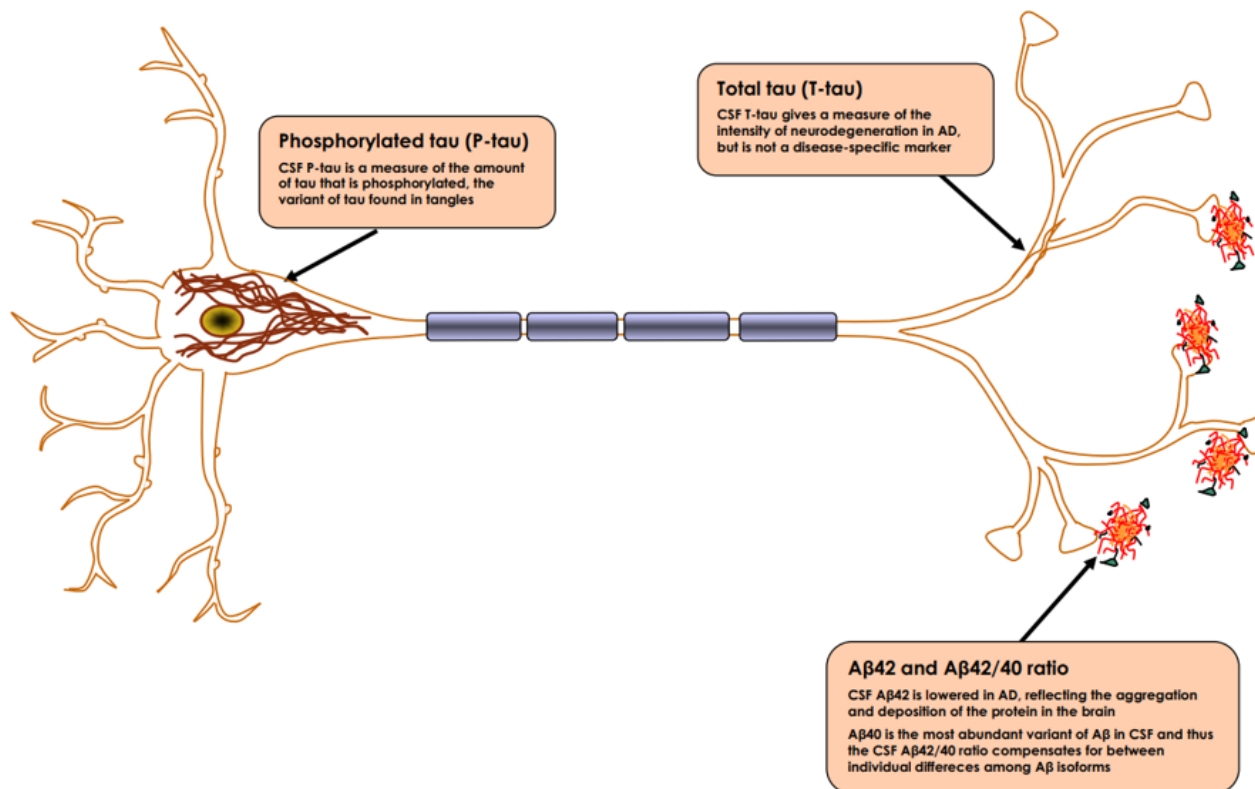
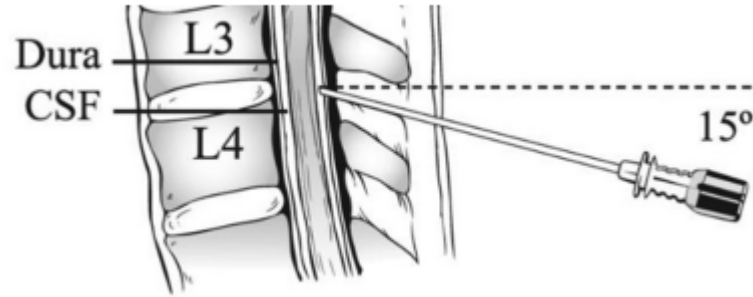
- A : IRM Cérébrale
- B : PET Cérébral Amyloïde
- C : PET Cérébral FDG
- D : hTau ou total Tau (dans le liquide céphalo-rachidien)

Quizz 2 : Parmi ces examens, lesquels permettent d'évaluer le mécanisme de neurodégénérescence ?

- A : IRM Cérébrale (atrophie)
- B : PET Cérébral Amyloïde
- C : PET Cérébral FDG (hypométabolisme)
- D : hTau ou total Tau (↑ dans le liquide céphalo-rachidien)



Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien : approcher la certitude

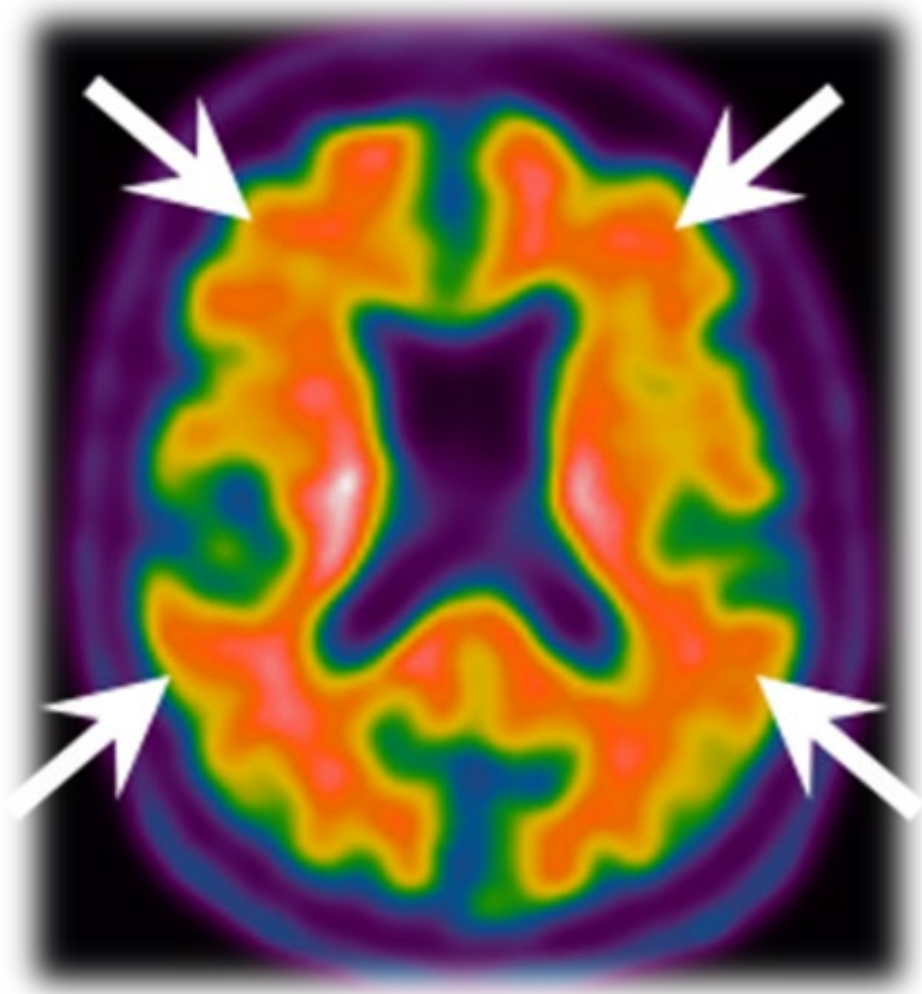


- Profil biochimique évocateur de MA :
 - ↓ $a\beta_{42}$ ou ↓ $a\beta_{42}/a\beta_{40}$
 - ↑ p-Tau
 - ↑ h-Tau
- VPP $\approx 94\%$ si 3/3
- Indication appropriée chez sujets avec plainte cognitive avec haut risque de MA, TNC mineur ou majeur suspect de MA
- 10% refus, CI 5%, interprétation des résultats complexe 20%
- Rares effets indésirables (céphalées, douleurs dorsales)

Shaw LM et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018 Nov;14(11):1505-1521.



Le PET Amyloïde (Flutemetamol, Florbetaben, Florbetapir)



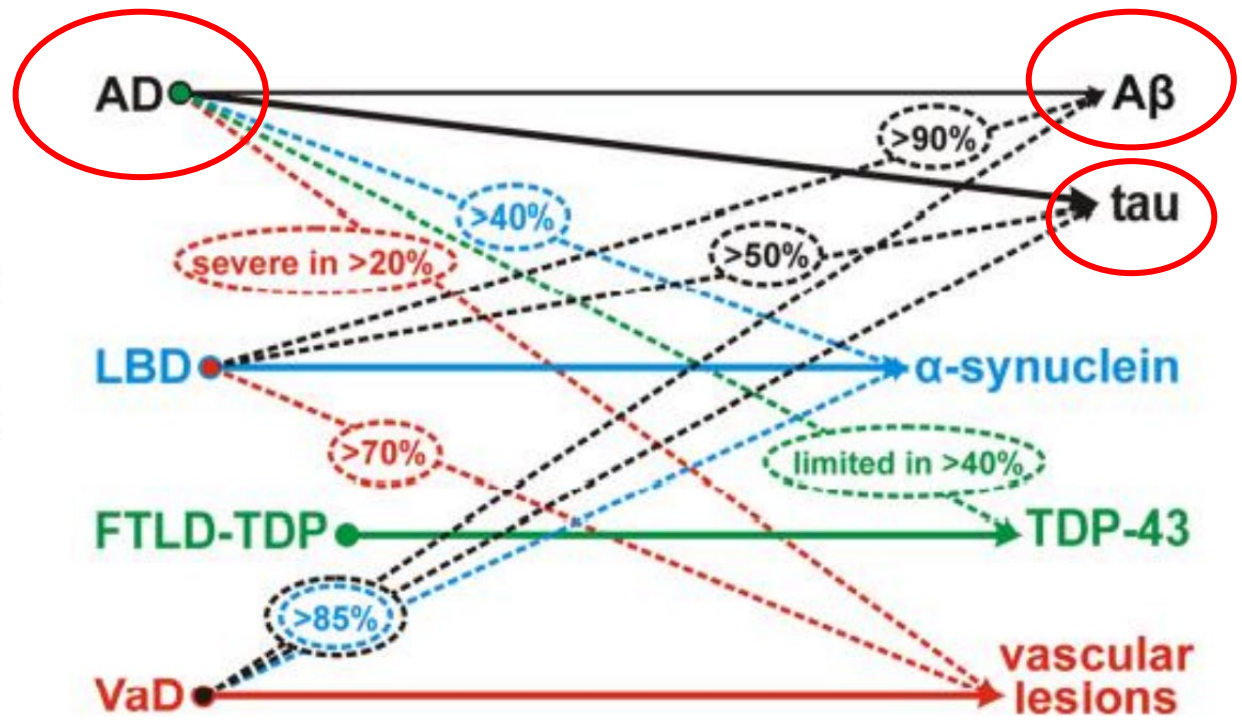
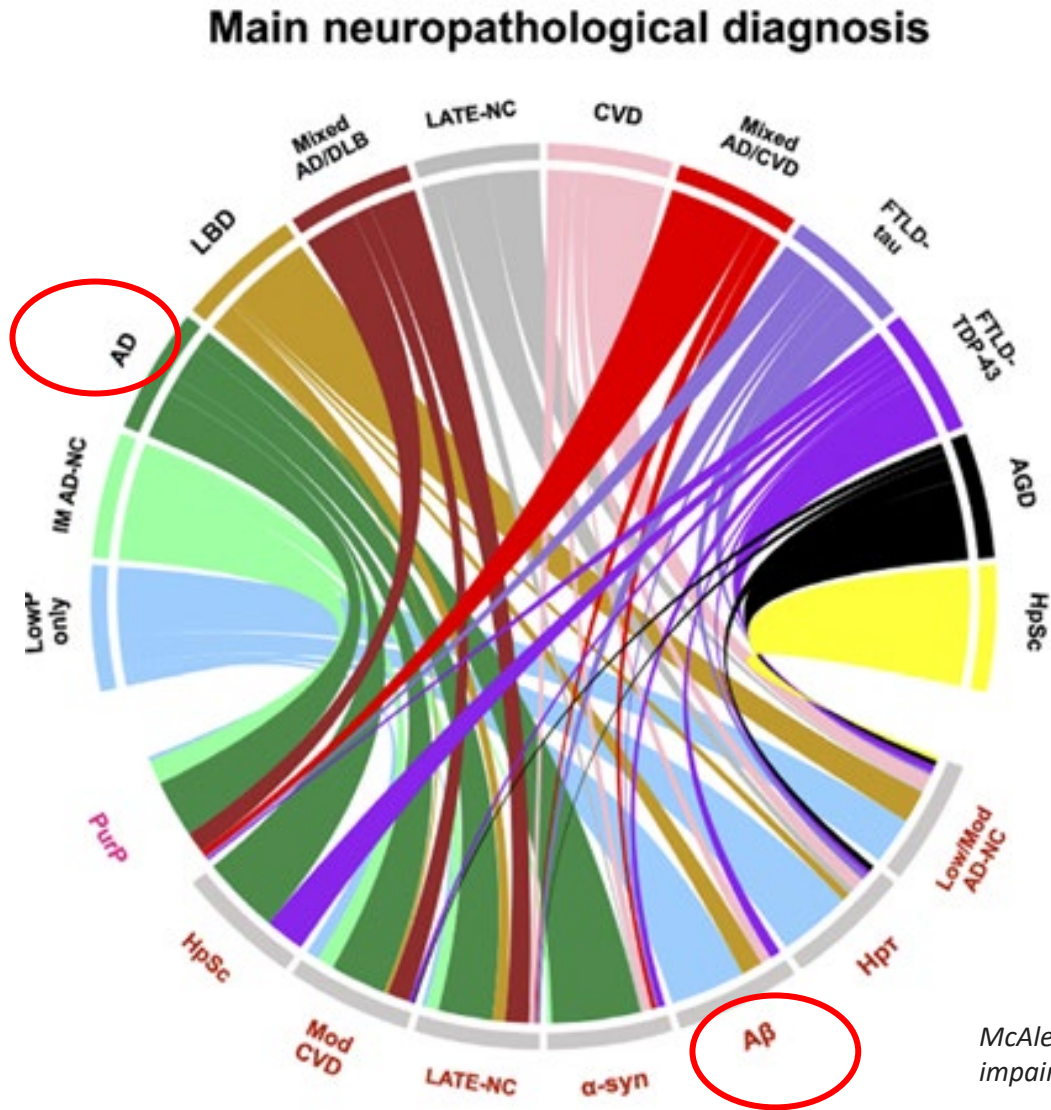
- **Quantification et localisation de la charge amyloïde** (centiloids)
- **Sensibilité plaques amyloïdes \approx 91-98%**
- **Spécificité plaques amyloïdes \approx 87-100%**
- Indication appropriée chez sujets avec plainte cognitive avec haut risque de MA, TNC mineur ou majeur suspect de MA chez qui PL CI, échouée, refusée ou résultats non interprétables
- Absence de Contre-indication
- Rares effets indésirables (céphalées, douleurs injection)



Ce qui apparaît précocement,
ce qui est visible et
ce qui ne l'est pas



Les co-pathologies sont la règle : contribution au déclin fonctionnel



McAleese KE et al. Concomitant neurodegenerative pathologies contribute to the transition from mild cognitive impairment to dementia. *Alzheimers Dement.* 2021 Jul;17(7):1121-1133.

Jellinger KA, Attems J. Challenges of multimorbidity of the aging brain: a critical update. *J Neural Transm (Vienna).* 2015 Apr;122(4):505-21.

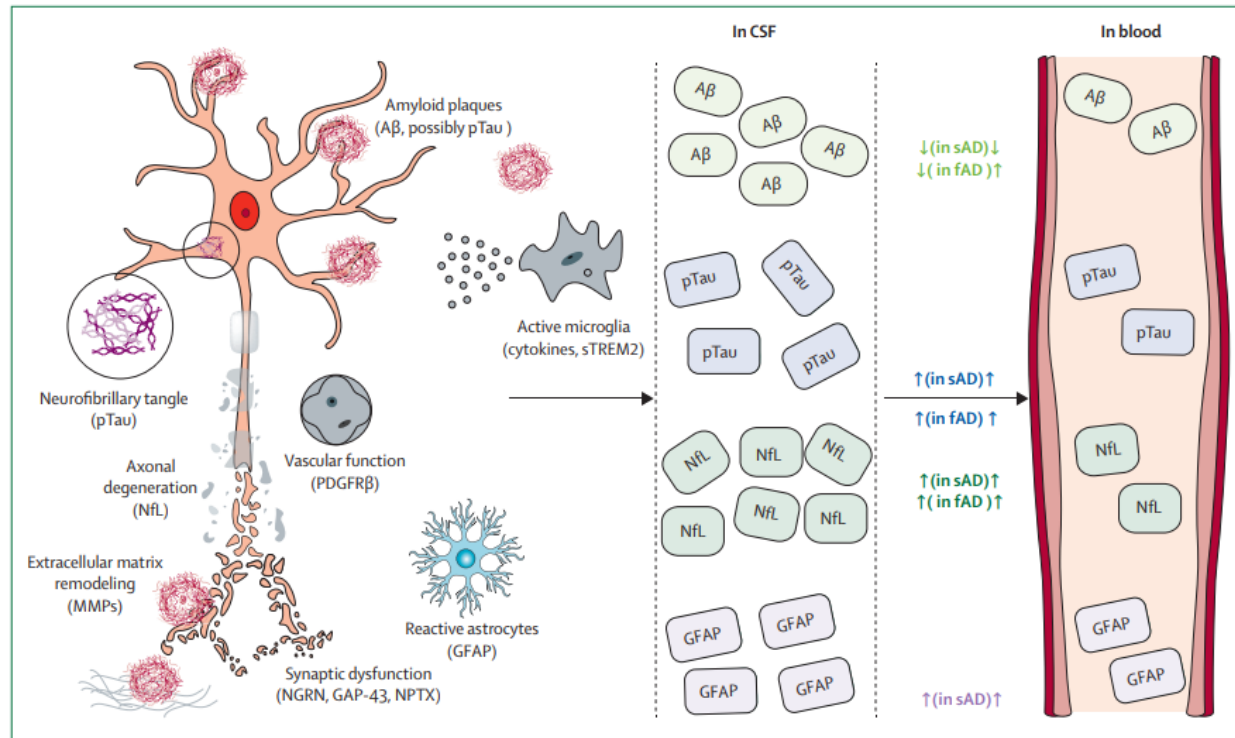


Conclusions sur les biomarqueurs diagnostiques actuellement disponibles : interprétation prudente guidée par la clinique

- **Le diagnostic précis** de la maladie d'Alzheimer est **clinico-biologique** avec un phénotype commun **ET** un statut biologique A+/T+
- **Biomarqueurs CSF (Gold standard actuel) :**
 - Avantages : renseignent A, T et N et peu coûteux
 - Inconvénients : invasifs
- **PET amyloïde :**
 - Avantages : excellente VPN, non invasifs et quantifie la charge amyloïde
 - Inconvénients : coûteux et polluants, limitée par la fréquence de la co-pathologie amyloïde dans d'autres maladies dégénératives et le vieillissement.
- **Besoins :** biomarqueurs fiables, accessibles, spécifiques et peu coûteux



Futurs possibles biomarqueurs sanguins de la maladie d'Alzheimer



Amyloïde : A β 42/ A β 40

Tau : pTau-181, pTau-231, pTau-217

Neurodégénérescence : NfL

Inflammation : GFAP

Fonction synaptique :
neurogranine.



Perspectives d'utilisation des biomarqueurs sanguins : données actuelles et combinaisons

- ↓ **Aβ42/Aβ40**
 - Reflet de l'amyloïdopathie
 - **Robustesse Plasma < CSF** car production extra-cérébrale d'amyloïde
- ↑ **pTAU** (pTAU-181, pTAU-231 et pTAU 217)
 - Reflet de la Taupathie de la maladie d'Alzheimer
 - pTAU-181, pTAU-231 et pTAU 217 **changent quand PET amyloïde devient anormal**
 - pTAU-217 corrélé à pTAU CSF et au PET-Tau
 - pTAU-217 **performant pour le diagnostic différentiel** avec autres Taupathies
- ↑ **GFAP**
 - **Activation gliale corrélée à la pathologie amyloïde** mais pas Tau
 - Pas spécifique (si lésion vasculaire, traumatique)
- ↑ **NfL**
 - Reflet de la **dégénérescence axonale**
 - **Absence de spécificité** avec la maladie d'Alzheimer
 - Varie selon fonction rénale et BMI
- **Détection de l'amyloïdopathie**
 - Chez sujet cognitivement sain et MCI : Aβ42/Aβ40, **pTAU**, GFAP
- **Diagnostic différentiel au stade de démence**
 - **pTAU 217** pour maladie d'Alzheimer
 - NfL pour dégénératives autres (DFT) versus non dégénératifs
- **Prédiction survenue démence Alzheimer chez sujets avec plainte (SCD) ou MCI**
 - **pTAU-217, pTAU-181 et pTAU-231**

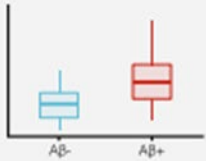


Perspectives d'utilisation des biomarqueurs sanguins : combinaisons à déterminer : pTau 217

Blood p-tau and clinical applications

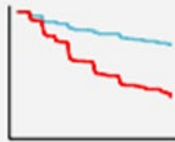
Diagnostic accuracy

- Blood p-tau is increased in A β + vs A β - individuals



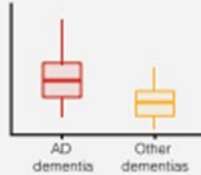
Prognostic value

- Higher baseline levels of p-tau are associated with a higher risk of clinical progression



Differential diagnosis

- P-tau differentiates AD dementia from other neurodegenerative diseases



Blood p-tau and clinical trials

Prescreening and enrollment

Blood p-tau measurement in eligible participants



Elevated p-tau

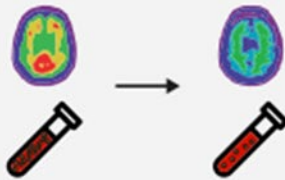
Reduction in the number of PET scans or CSF tests needed for enrollment



Enrollment based on elevated p-tau alone

Response to treatment

Reductions in A β burden were associated with reductions in plasma p-tau levels

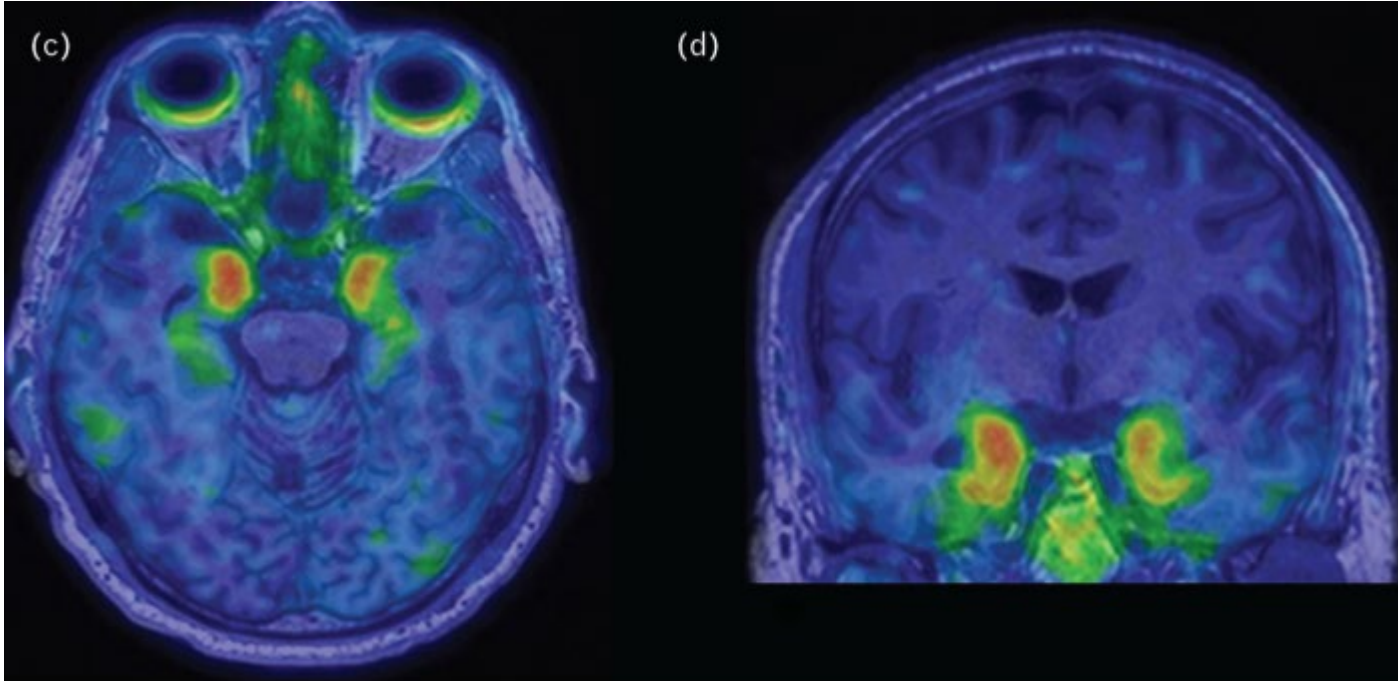


• **Recommandations actuelles en clinique**

- **En centre mémoire expert : utilisation exploratoire chez des patients symptomatiques avec confirmation par des examens standards (CSF, PET), pas d'utilisation des marqueurs sanguins seuls.**
- **En médecine de premier recours : nécessité de données complémentaires**



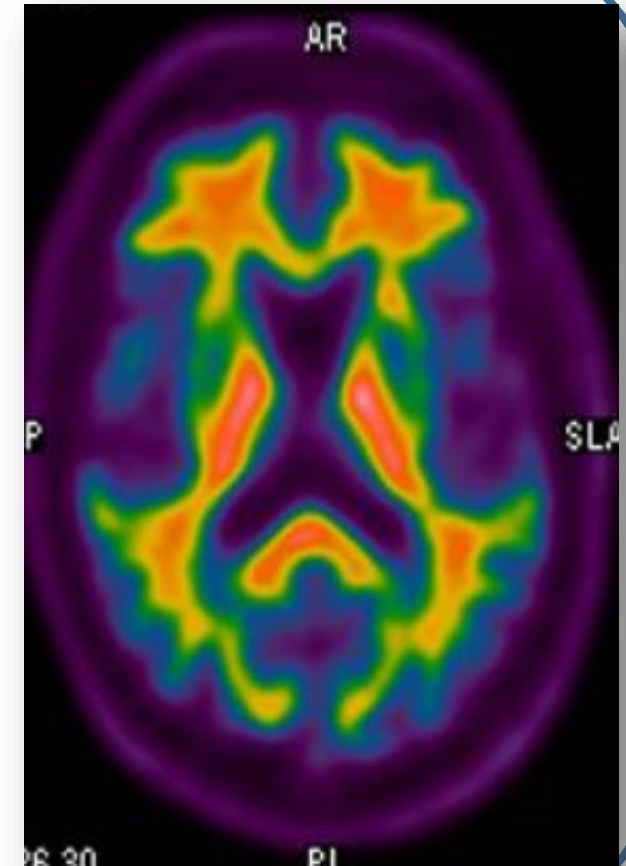
Imagerie moléculaire : PET Tau (Flortaucipir, **18F-MK6240**)



- Taupathie 3R/4R
- PHF de la maladie d'Alzheimer
- Statut T de ATN
- Corrélation au phénotype clinique
- Spécificité Tau PHF avec les traceurs de dernière génération
- **Permet d'évaluer la sévérité (staging)**

Cas RC – Suivi CLM 2020->2023

- Résultats des biomarqueurs du CSF
 - β -Amyloïd (1-42) 1846 ng/l Cutoff >599
 - β -Amyloïd (1-40) 18617 ng/l
 - Ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ 0.099 ng/l Cutoff >0.069
 - Phospho-Tau (181P) 77.9 ng/l Cutoff < 56.5
 - hTau Ag 685 ng/l Cutoff <404
- **Diagnostic retenu : Non Alzheimer**
 - PART* pour **Primary Aged Related TAU pathology** (A-/T+/N+)
 - Statut A- confirmé par PET Amyloïde (protocole AMYPAD)
- Evolution :
 - 3/2022 : lent déclin mnésique isolé et épilepsie temporale
 - 3/2023 : relativement stable et pas de crise avec Lamotrigine



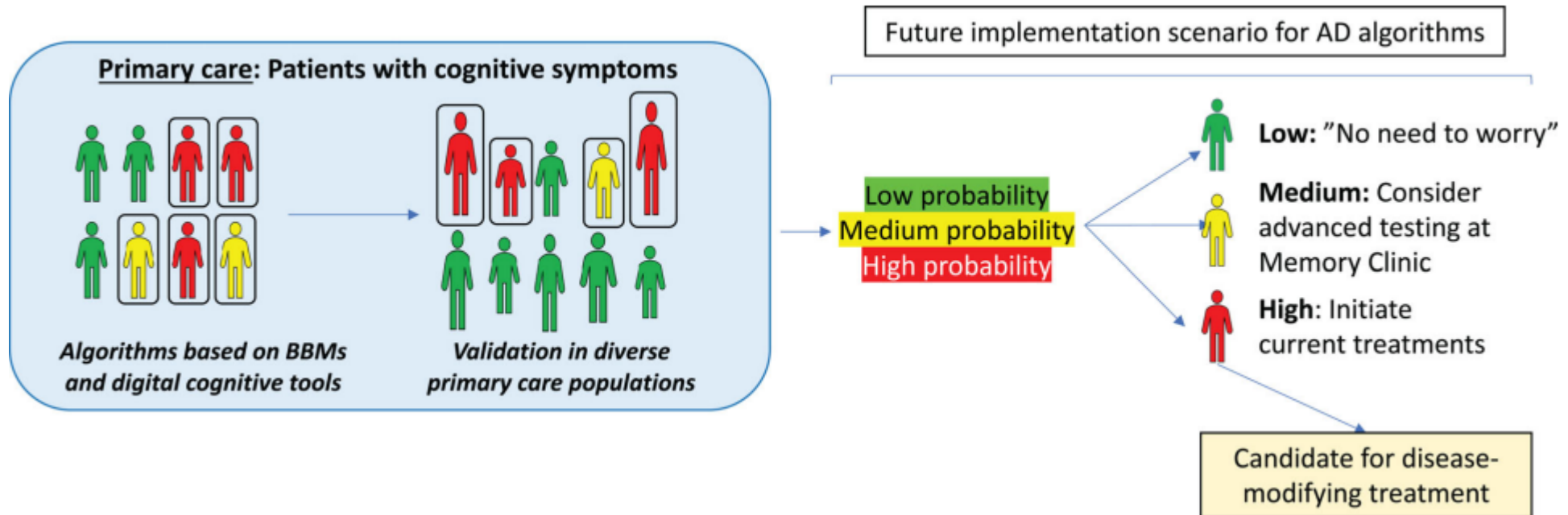


Messages à retenir

- Diagnostic clinico-biologique
- Perspective de :
 - **dépistage** des sujets à risque de développer les symptômes
 - **de diagnostic précoce et fiable de la maladie**
 - **de prédiction** de l'évolution de la maladie
 - **de pronostic** des réponses aux thérapeutiques et à la prévention de la maladie.



Notre futur modèle de collaboration ?



Hansson O. The Alzheimer's Association appropriate use recommendations for blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2022 Dec;18(12):2669-2686.



Actualités et perspectives diagnostiques de la maladie d'Alzheimer

Neuro-imagerie et biomarqueurs plasmatiques

Dr Olivier Rouaud , MD, MSc

Neurologue

Centre Leenaards de la Mémoire

Lausanne 30.03.2023



**CENTRE LEENAARDS
DE LA MEMOIRE – CHUV**

CHUV