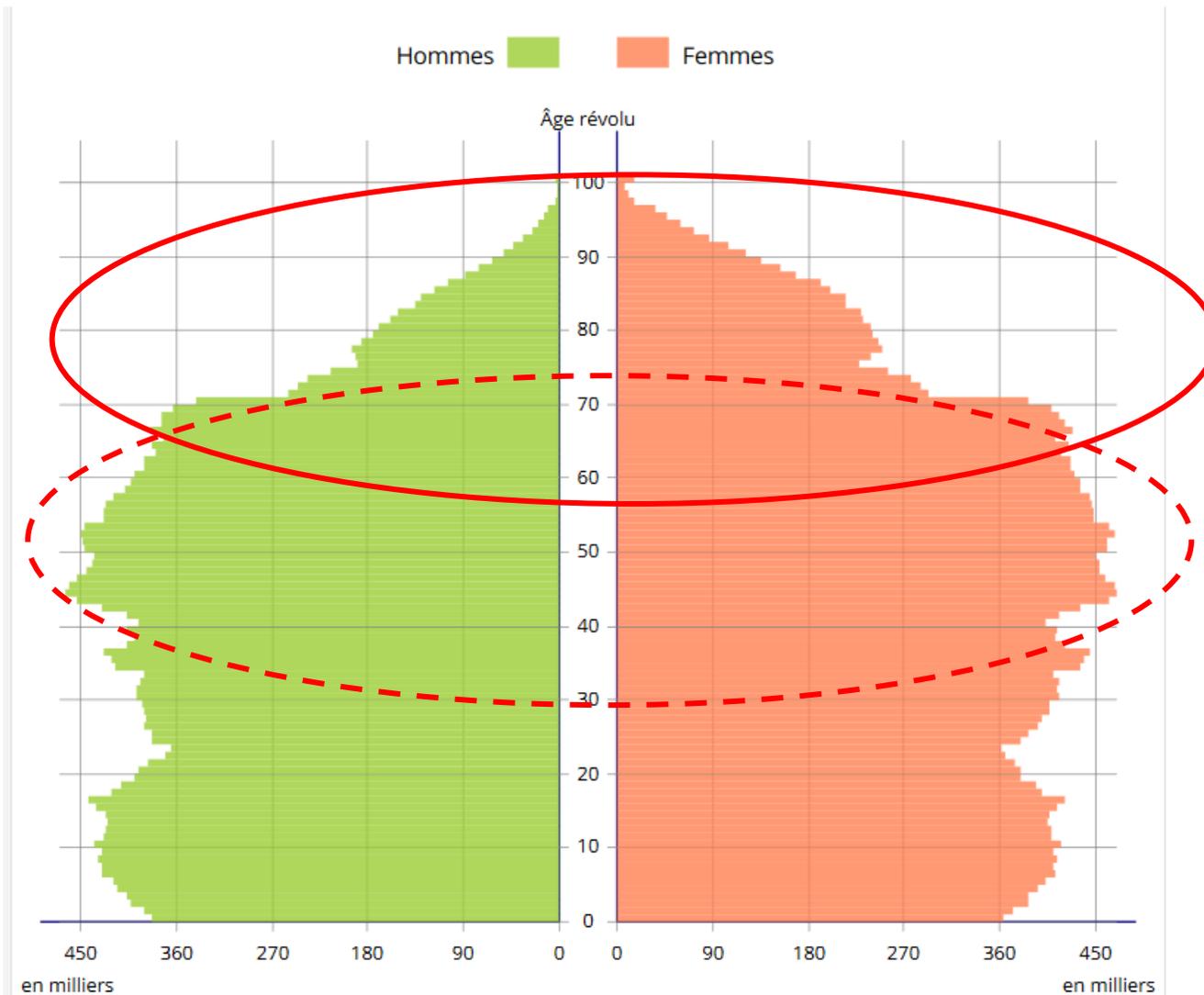


# Les marqueurs biologiques : pour quels patients et quand ?

Pr Julien DUMURGIER, Neurologue.  
Centre de Neurologie Cognitive – CMRR Paris Nord Ile-de-France.  
GH Lariboisière – Fernand Widal, APHP, Université Paris Cité.  
Inserm U1143 CRESS EpiAgeing.



France 2022 :

67 millions d'habitants.

12 millions > 65 ans (19%).

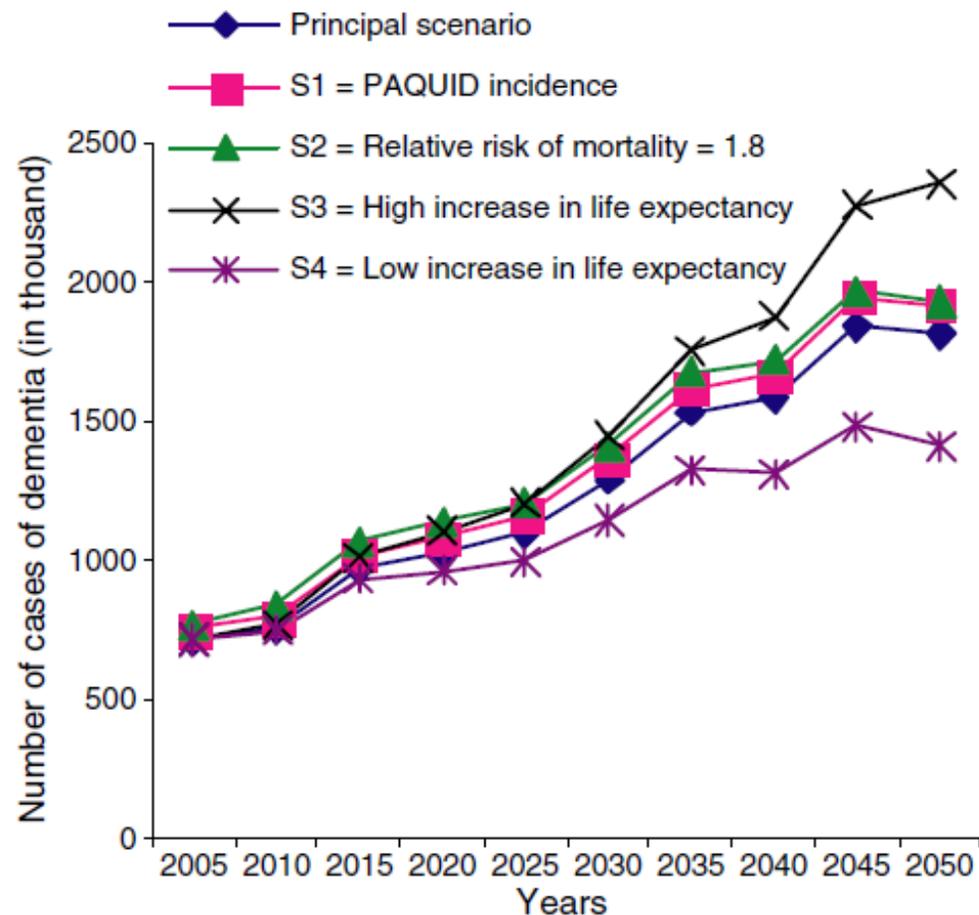
1/3 de la population aura plus de 60 ans en 2050.

# Estimation du nombre de patients Alzheimer en France 2010 - 2050

## Projection

Année	Milliers MA
2010	754
2015	966
<b>2020</b>	<b>1026</b>
2030	1287
2040	1579
<b>2050</b>	<b>1813</b>

Augmentation du nombre de cas du fait du vieillissement de la population.



Mura et al. European Journal of Neurology. 2010

## Coûts socio-économiques de la maladie d'Alzheimer

- 2<sup>e</sup> maladie la plus crainte des français derrière les cancers (IPSOS 2018) :
  - **66%** des Français craignent d'être un jour atteints par la maladie d'Alzheimer.
  - **49%** des Français ont eu dans leur entourage un malade d'Alzheimer.
- 1<sup>ere</sup> cause d'entrée en EPHAD.
- Coût annuel direct et indirect estimé à 20 milliards d'euros, dont 5 milliards de coûts médicaux et paramédicaux (étude Fondation Médéric Alzheimer 2015).

## Diagnostic maladie d'Alzheimer ?

- Diagnostic complexe.
- Installation insidieuse sur une dizaine d'années.
- Variabilité cognitive inter-individuelle.
- Continuum vieillissement normal / vieillissement pathologique.
- Influence du niveau socio-culturel sur les tests psychométriques.
- Problème des normes pour les tests psychométriques.
- Pathologie démentielle = syndrome clinique, nombreuses étiologies autres que MA :  
Corps de Lewy, démence vasculaire, DFT, voire pathologies extra-neurologiques :  
alcool, maladie bipolaire etc...

# Critères maladie d'Alzheimer



Alzheimer's & Dementia 7 (2011) 263–269

Alzheimer's  
&  
Dementia

## 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

Guy M. McKhann<sup>a,b,\*</sup>, David S. Knopman<sup>c</sup>, Howard Chertkow<sup>d,e</sup>, Bradley T. Hyman<sup>f</sup>,  
Clifford R. Jack, Jr.<sup>g</sup>, Claudia H. Kawas<sup>h,i,j</sup>, William E. Klunk<sup>k</sup>, Walter J. Koroshetz<sup>l</sup>,  
Jennifer J. Manly<sup>m,n,o</sup>, Richard Mayeux<sup>m,n,o</sup>, Richard C. Mohs<sup>p</sup>, John C. Morris<sup>q</sup>,  
Martin N. Rossor<sup>r</sup>, Philip Scheltens<sup>s</sup>, Maria C. Carrillo<sup>t</sup>, Bill Thies<sup>t</sup>, Sandra Weintraub<sup>u,v</sup>,  
Creighton H. Phelps<sup>w</sup>

## 2. Criteria for all-cause dementia: Core clinical criteria

### Critères de syndrome démentiel:

**Symptôme cognitif ou comportemental** qui:

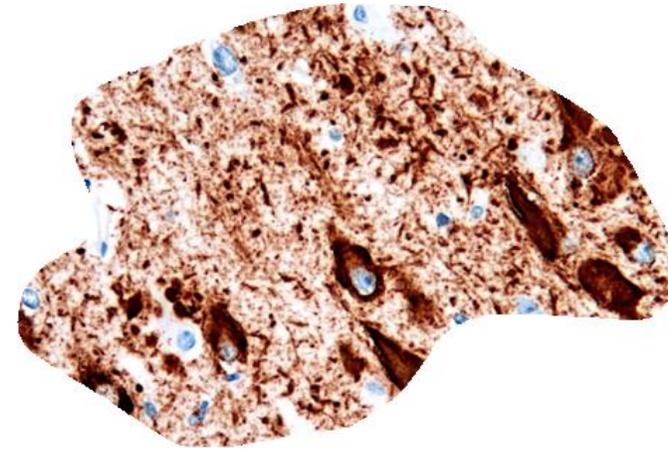
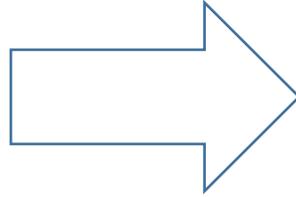
1. **Interfère avec le travail ou les activités usuelles**, et
2. Représente un **déclin par rapport au niveau de fonctionnement antérieur**, et
3. N'est pas expliqué par une confusion ou un trouble psychiatrique.
4. L'atteinte cognitive doit être diagnostiquée par (1) l'interrogatoire du patient et d'un informant et (2) la **réalisation de tests cognitifs objectifs**.
5. L'atteinte cognitive doit concerner **au moins 2 des domaines suivants** :
  - a. La mémoire antérograde.
  - b. Le jugement et le raisonnement.
  - c. Les capacités visuospatiales.
  - d. Le langage.
  - e. Un changement de personnalité ou de comportement.

## 4. Probable AD dementia: Core clinical criteria

### Critères de maladie d'Alzheimer probable :

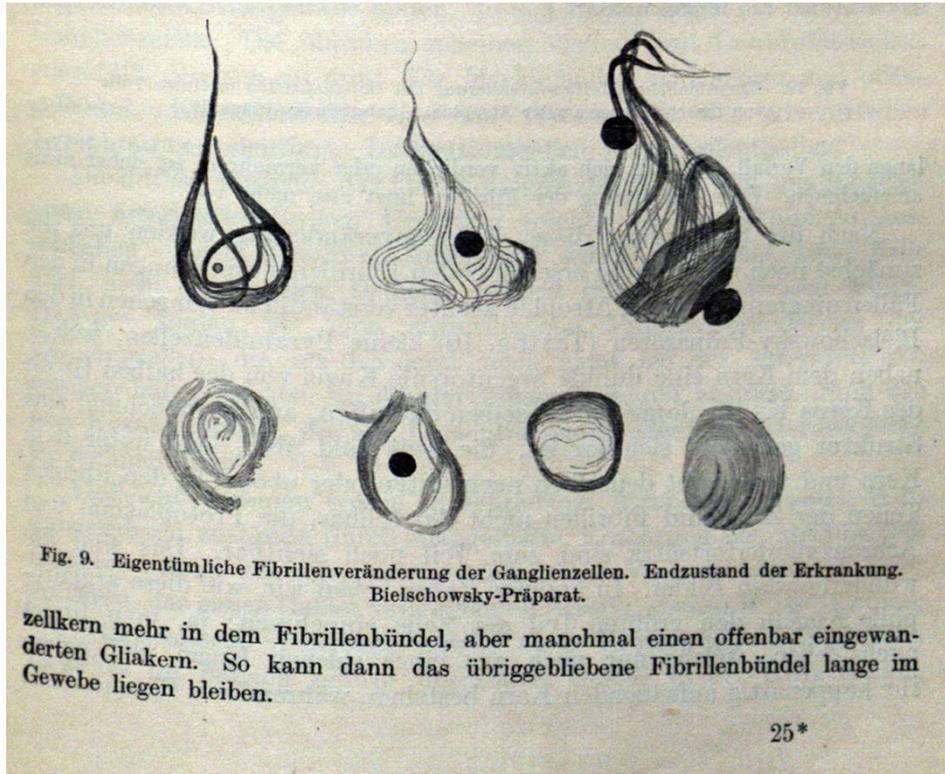
1. Remplir les **critères de démence** et avoir les caractéristiques suivantes :
  - A. Début insidieux.
  - B. Notion claire d'aggravation de la cognition.
  - C. Déficit cognitif initial prédomine sur:
    - a. **Présentation amnésique** : trouble de la mémoire antérograde.
    - b. **Présentation non-mnésique** :
      - a. Présentation langagière (présentation logopénique).
      - b. Présentation visuospatiale : atteinte cognition spatiale.
      - c. Présentation dyséxecutive : trouble du raisonnement et du jugement.
  - D. Absence d'argument pour une démence vasculaire, une maladie à corps de Lewy, une DFT comportementale, une APP sémantique ou non fluente, ou tout autre maladie pouvant avoir un impact sur la cognition.

# Pathologies neurodégénératives

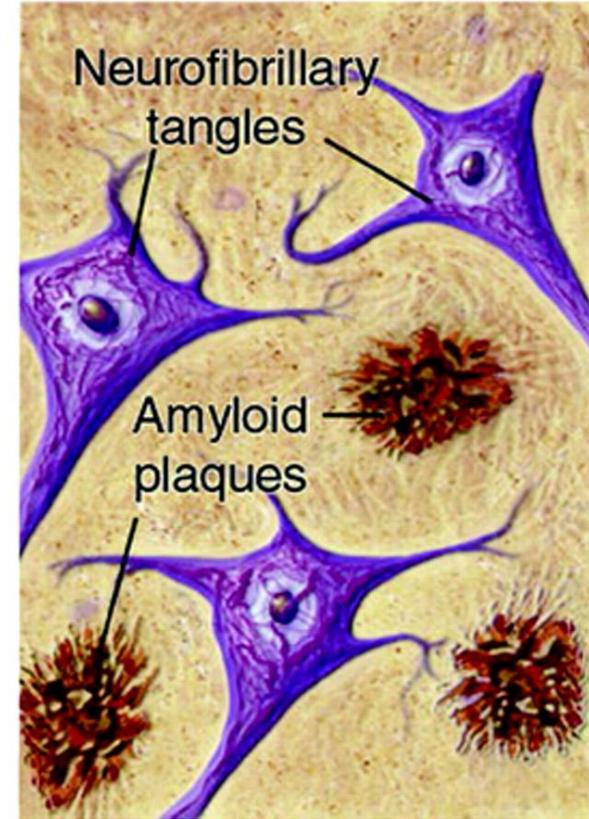


**Critères diagnostiques  
Cliniques.**

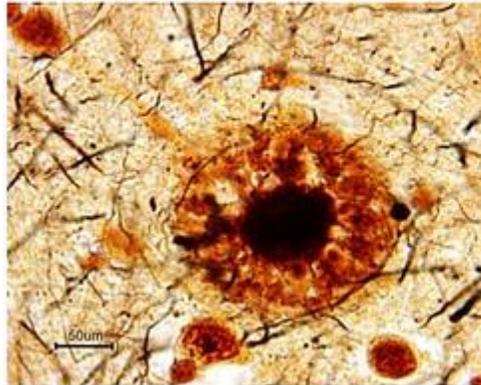
**Critères diagnostiques  
Neuropathologiques.**



## Alzheimer



## Plaques



## Neurofibrillary Tangles



*Alzheimers Dement.* 2012 January ; 8(1): 1–13. doi:10.1016/j.jalz.2011.10.007.

## **National Institute on Aging–Alzheimer’s Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer’s disease**

**Bradley T. Hyman<sup>a</sup>, Creighton H. Phelps<sup>b</sup>, Thomas G. Beach<sup>c</sup>, Eileen H. Bigio<sup>d</sup>, Nigel J. Cairns<sup>e</sup>, Maria C. Carrillo<sup>f</sup>, Dennis W. Dickson<sup>g</sup>, Charles Duyckaerts<sup>h</sup>, Matthew P. Frosch<sup>i</sup>, Eliezer Masliah<sup>j</sup>, Suzanne S. Mirra<sup>k</sup>, Peter T. Nelson<sup>l</sup>, Julie A. Schneider<sup>m</sup>, Dietmar Rudolf Thal<sup>n</sup>, Bill Thies<sup>f</sup>, John Q. Trojanowski<sup>o</sup>, Harry V. Vinters<sup>p</sup>, and Thomas J. Montine<sup>q,\*</sup>**

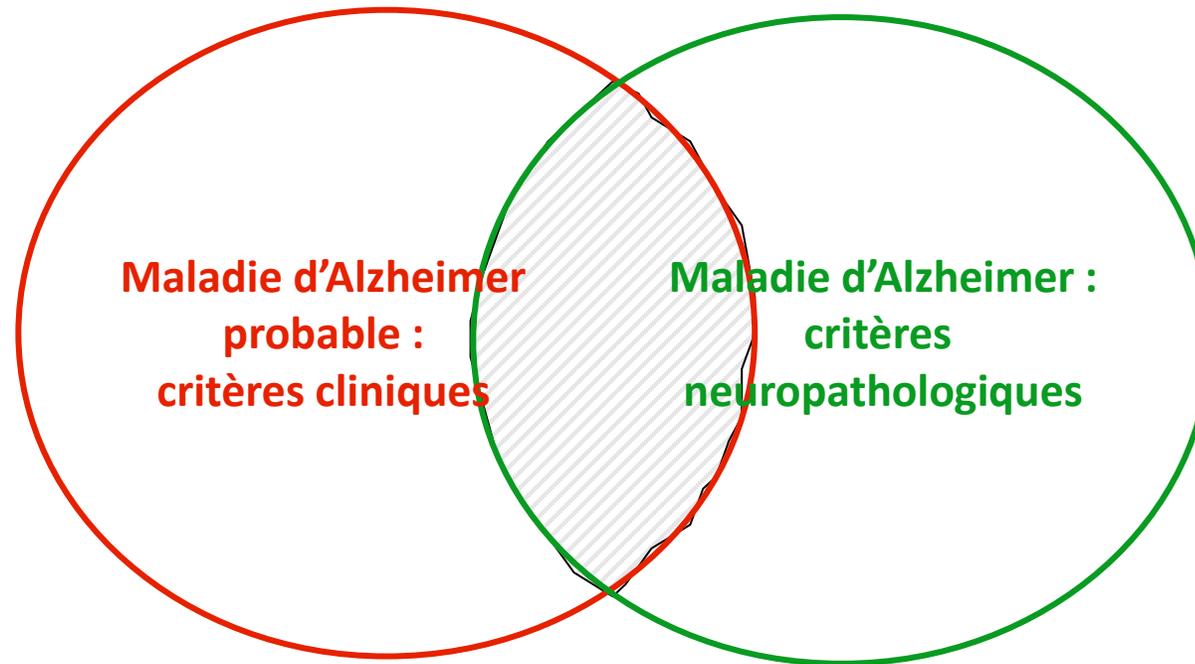
## Level of AD Neuropathologic Change

		B: NFT score (Braak stage) <sup>1</sup>		
A: A $\beta$ /amyloid plaque score (Thal phases) <sup>2</sup>	C: Neuritic plaque score (CERAD) <sup>3</sup>	B0 or B1 (None or I/II)	B2 (III/IV)	B3 (V/VI)
A0 (0)	C0 (none)	Not <sup>4</sup>	Not <sup>4</sup>	Not <sup>4</sup>
A1 (1/2)	C0 or C1 (none to sparse)	Low	Low	Low <sup>5</sup>
	C2 or C3 (mod. to freq.) <sup>7</sup>	Low	Intermediate	Intermediate <sup>5</sup>
A2 (3)	Any C	Low <sup>6</sup>	Intermediate	Intermediate <sup>5</sup>
A3 (4/5)	C0 or C1 (none to sparse)	Low <sup>6</sup>	Intermediate	Intermediate <sup>5</sup>
	C2 or C3 (mod. to freq.)	Low <sup>6</sup>	Intermediate	High

**Score intermédiaire ou élevé considéré suffisants pour expliquer le syndrome démentiel par une maladie d'Alzheimer.**

Hyman et al. Alzheimer's and Dementia. 2012.

## 9. Pathophysiologically proved AD dementia



The diagnosis of pathophysiologically proved AD dementia would apply if the patient meets the clinical and cognitive criteria for AD dementia outlined earlier in the text, and the neuropathological examination, using widely accepted criteria [24], demonstrates the presence of the AD pathology.

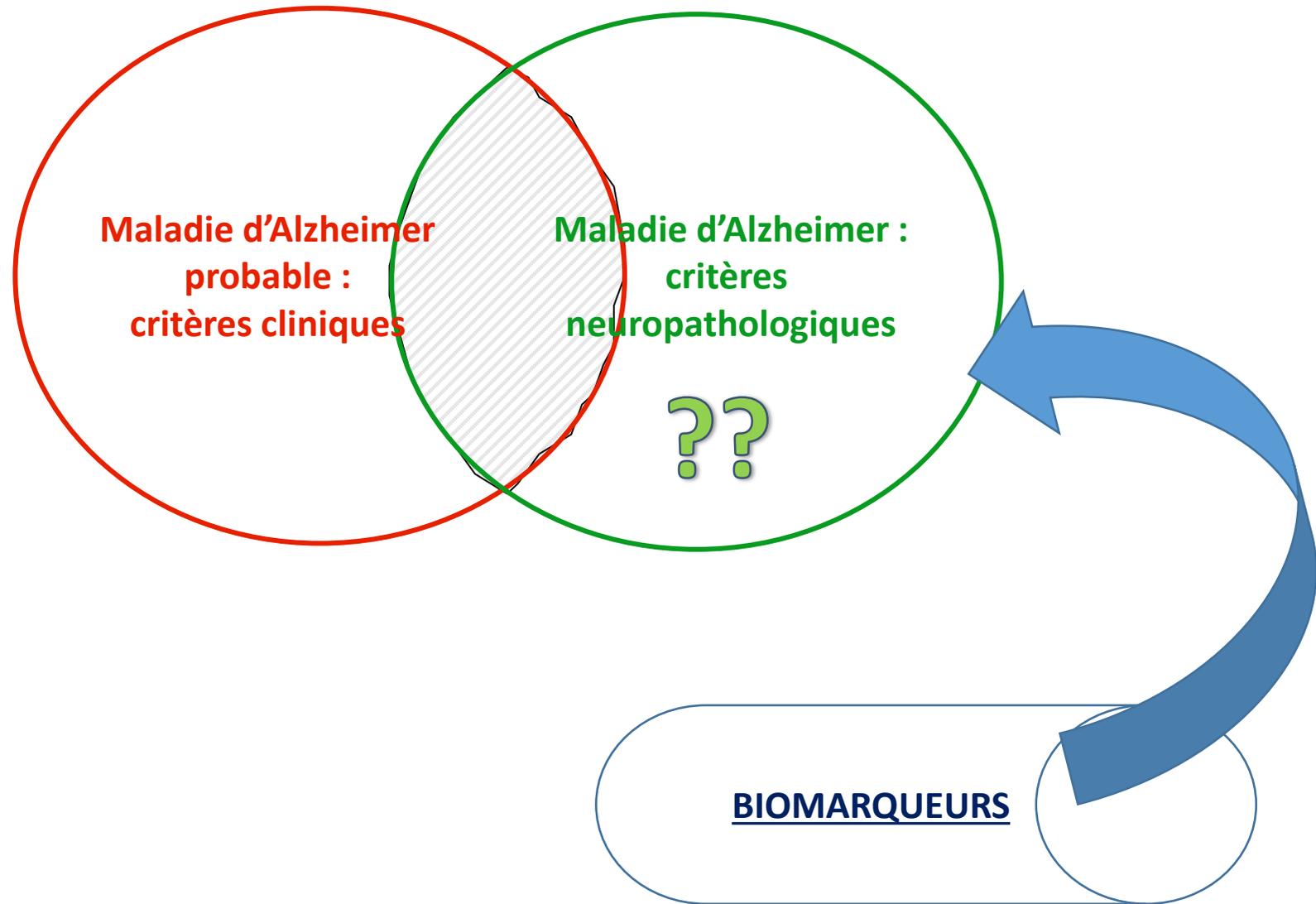
# Accuracy of the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease at National Institute on Aging Alzheimer's Disease Centers, 2005–2010

*J Neuropathol Exp Neurol.* 2012 April ; 71(4): 266–273.

Thomas G. Beach, MD, PhD<sup>1</sup>, Sarah E. Monsell, PhD<sup>2</sup>, Leslie E. Phillips, PhD<sup>2</sup>, and Walter Kukull, PhD<sup>2</sup>

Neuropathological AD Definition	Clinically Probable AD N = 526
CERAD NP Freq	N = 327
Braak Stage V or VI N = 427	Sensitivity 76.6% Specificity 59.5%
CERAD NP Mod or Freq	N = 366
Braak Stage V or VI N = 486	Sensitivity = 75.3% Specificity = 63.0%
CERAD NP Freq	N = 370
Braak Stage III - VI N = 490	Sensitivity = 75.5% Specificity = 63.6%
CERAD NP Mod or Freq	N = 438
Braak Stage III-VI N = 618	Sensitivity = 70.9% Specificity = 70.8%

- **Faible spécificité des critères cliniques de MA.**
- **≈ 70%.**
- **→ 30% de « faux diagnostics ».**



Maladie d'Alzheimer  
probable :  
critères cliniques

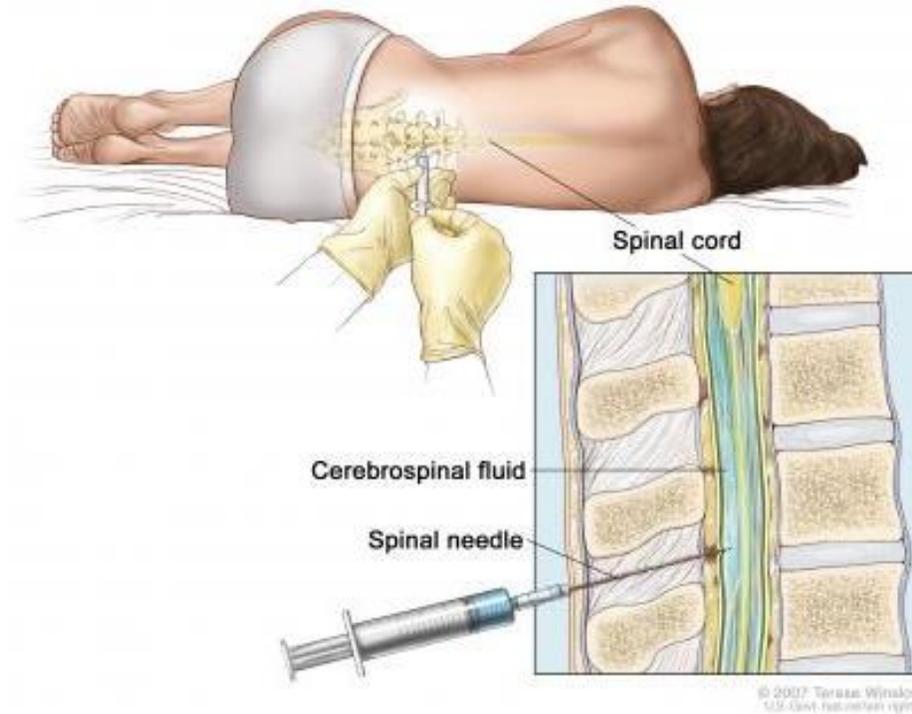
Maladie d'Alzheimer :  
critères  
neuropathologiques

??

BIOMARQUEURS

# Biomarqueurs du LCR et Alzheimer

- Dosage de biomarqueurs dans le LCR.
- Profil biochimique Alzheimer :
  - A $\beta$ 42 ↓
  - Ratio A $\beta$ 42/40 ↓
  - Total Tau ↑
  - Tau phosphorylée 181 ↑
- Seul examen à évaluer à la fois la voie amyloïde et la voie tau.



## Diagnostic MA vs contrôles

**TABLE 5.** Performance of the Combination of CSF Total Tau and A $\beta$ 42 as Biomarkers for Alzheimer's Disease

Study Number	Number of AD Cases	AD Sensitivity	Number of Controls	Controls Specificity	Method for Discrimination	Comment	Ref.
1	105	94	n.a.	n.a.	Discrimination line	Community-based patient sample	101
2	16	88	15	80	Discrimination line		100
3	35	92	19	90	PCA		102
4	131	92	72	82	Quadrant with cut-offs	Includes 31 autopsy-proven AD	43
5	150	85	100	87	Discrimination line	Multicenter study	67
6	60	73	32	84	Quadrant with cut-offs		50
7	27	85	49	100	Discrimination line		97
8	19	100	17	100	Quadrant with cut-offs		52
9	49	96	49	86	T-tau/A $\beta$ 42 ratio	3-year follow-up	74
10	74	92	40	95	Discrimination line		72
11	81	74	15	93	Quadrant with cut-offs		41
12	20	100	20	95	Quadrant with cut-offs		99
<b>Total</b>	<b>767</b>	<b>89.3</b>	<b>428</b>	<b>90.2</b>			

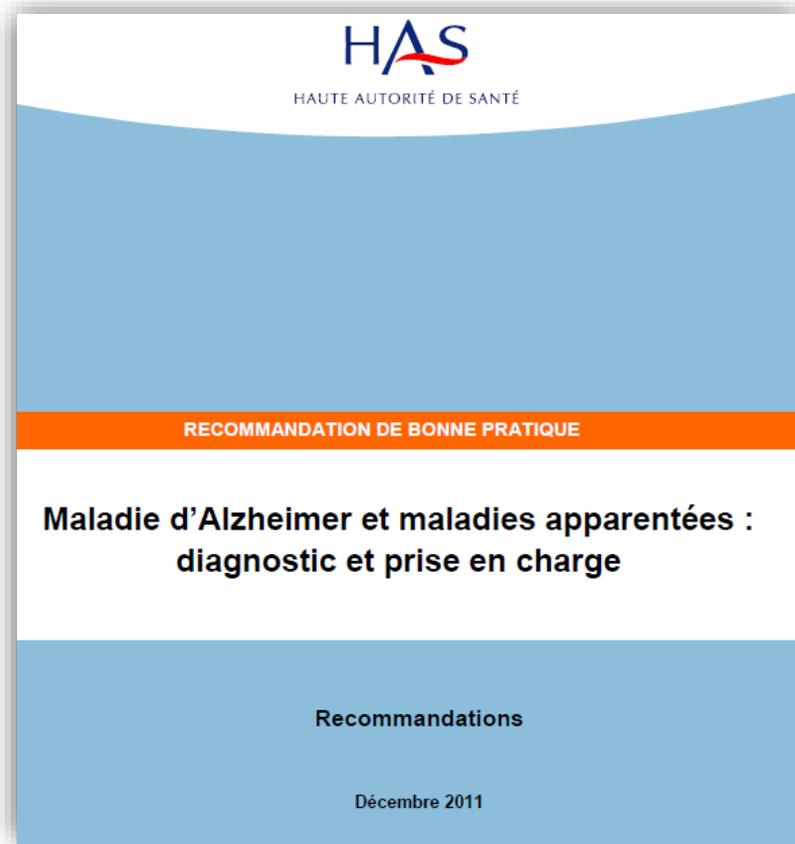
Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx*. 2004;1(2):213-225.

- Biomarqueurs Tau et A $\beta$ 1-42 ont une Sensibilité et une Spécificité ~ 90% pour discriminer patients MA versus contrôles.

## **Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer**

**Possibilité In Vivo du patient d'avoir une mesure des lésions neuropathologiques Tau et Amyloïde spécifique de la maladie d'Alzheimer :**

- 1. Possibilité d'augmenter la précision diagnostique de la démence d'Alzheimer.**
2. Possibilité d'explorer la phase « pré-démentielle » de la maladie.
3. Définir des populations cibles de traitements étiologiques.



## ► Analyse du LCR

Une analyse standard du LCR (cellules, glucose, protéines, électrophorèse des protéines) est recommandée chez les patients avec une présentation clinique atypique et/ou rapidement évolutive (suspicion de maladie inflammatoire, infectieuse, paranéoplasique ou de Creutzfeldt-Jakob).

Le dosage dans le LCR des protéines *Tubulin Associated Unit* (TAU) totales, TAU phosphorylées et A $\beta$ 42 peut être réalisé en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients jeunes.

Perspective

## Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia

Anja Hviid Simonsen<sup>a</sup>, Sanna-Kaisa Herukka<sup>b</sup>, Niels Andreasen<sup>c</sup>, Ines Baldeiras<sup>d</sup>, Maria Bjerke<sup>e</sup>, Kaj Blennow<sup>f</sup>, Sebastiaan Engelborghs<sup>e,g</sup>, Giovanni B. Frisoni<sup>h,i</sup>, Tomasz Gabryelewicz<sup>j</sup>, Samantha Galluzzi<sup>i</sup>, Ron Handels<sup>k</sup>, Milica G. Kramberger<sup>l</sup>, Agnieszka Kulczyńska<sup>m</sup>,

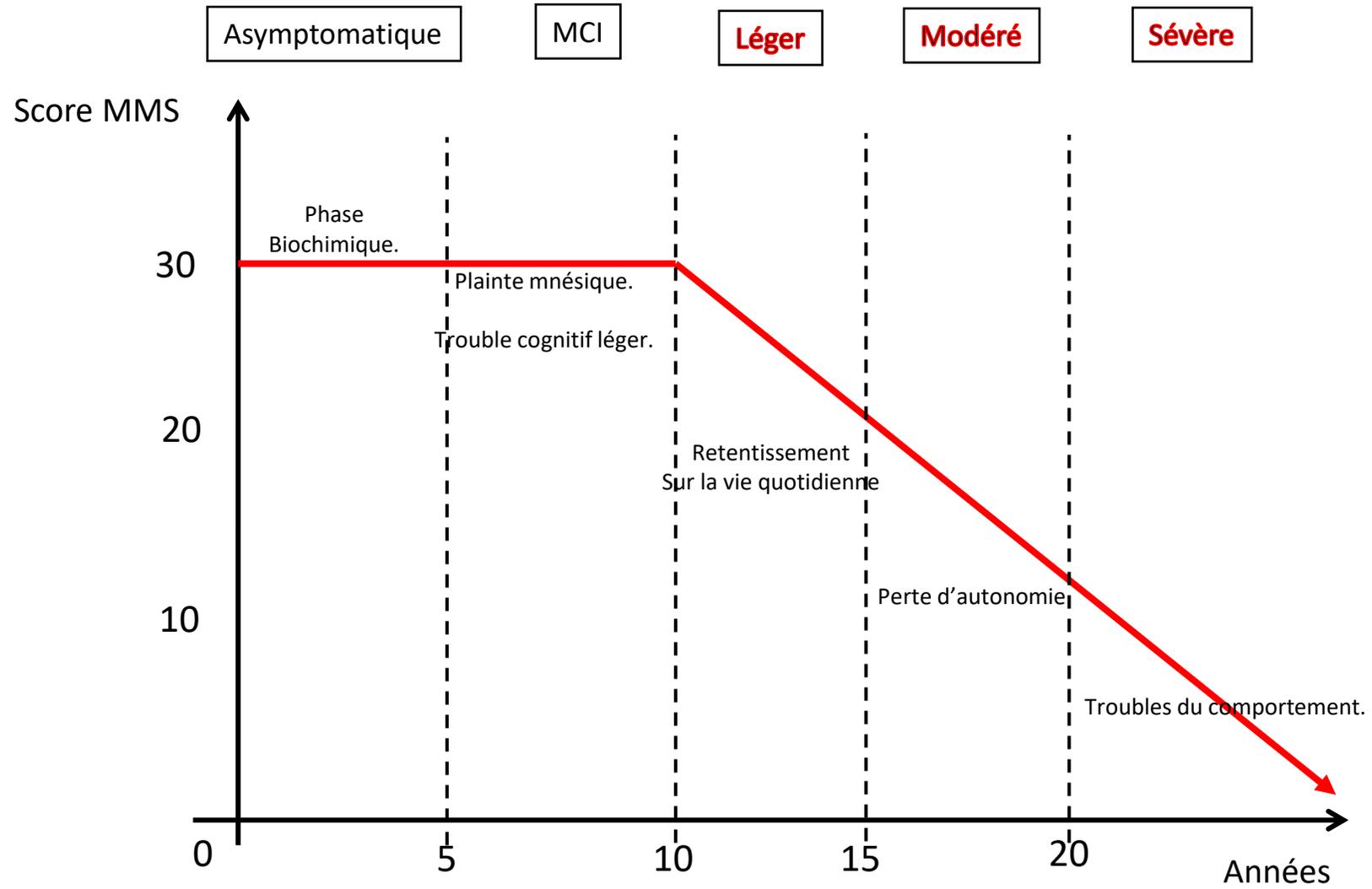
In conclusion, using a GRADE-based approach based on currently available evidence, the BIOMARKAPD working group recommended the use of CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of patients with dementia as a supplement to clinical evaluation, particularly in uncertain and atypical cases, to identify or exclude AD as the underlying cause, after having ranked this clinical question as the most important. The working group also recommended the

## **Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer**

**Possibilité In Vivo du patient d'avoir une mesure des lésions neuropathologiques Tau et Amyloïde spécifique de la maladie d'Alzheimer :**

1. Possibilité d'augmenter la précision diagnostique de la démence d'Alzheimer.
2. Possibilité d'explorer la phase « pré-démentielle » de la maladie.
3. Définir des populations cibles de traitements étiologiques.

# Le concept de MCI (trouble cognitif léger)



**Table 1. Original 1999 Mild Cognitive Impairment Criteria<sup>a</sup>**

---

**Criterion**

---

Memory complaint, preferably corroborated by an informant

Memory impairment documented according to appropriate  
reference values

Essentially normal performance in nonmemory cognitive domains

Generally preserved activities of daily living

Not demented

---

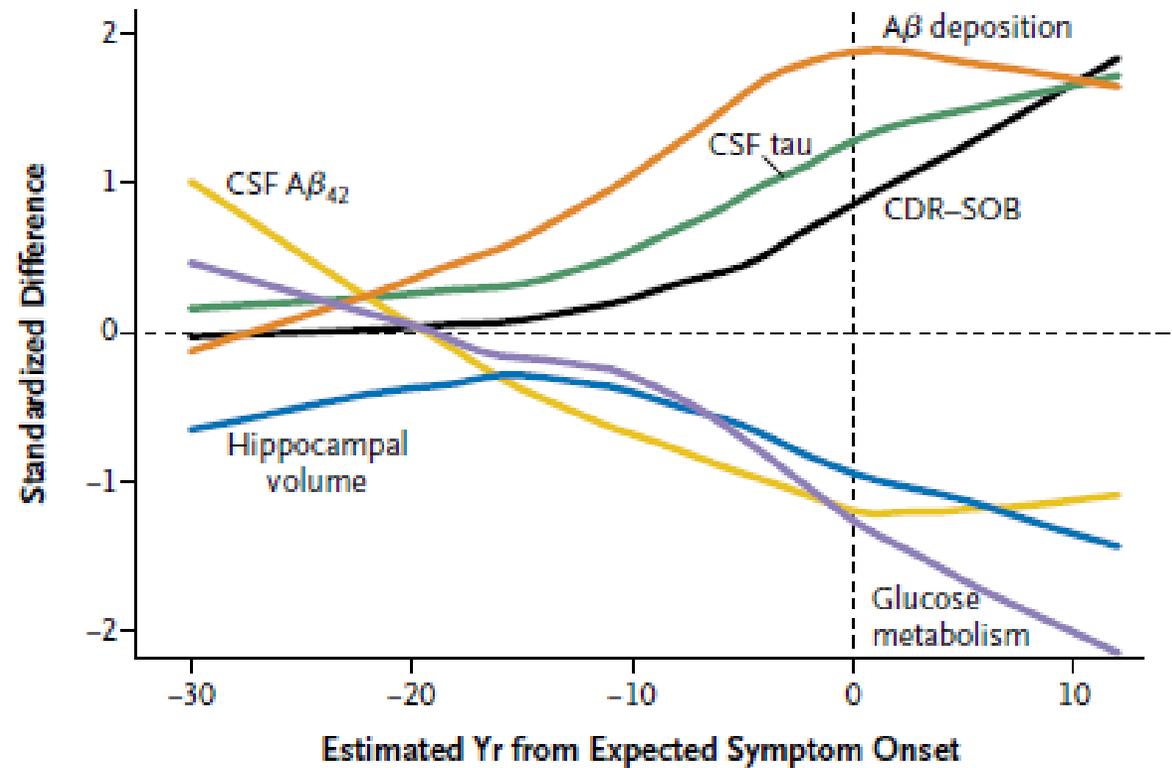
<sup>a</sup>Based on information from Petersen et al.<sup>3</sup>

**MCI :**  
**Multiples causes.**

**Alzheimer**

## Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease

Randall J. Bateman, M.D., Chengjie Xiong, Ph.D., Tammie L.S. Benzinger, M.D., Ph.D., Anne M. Fagan, Ph.D., Alison Goate, Ph.D., Nick C. Fox, M.D., Daniel S. Marcus, Ph.D., Nigel J. Cairns, Ph.D., Xianyun Xie, M.S.,

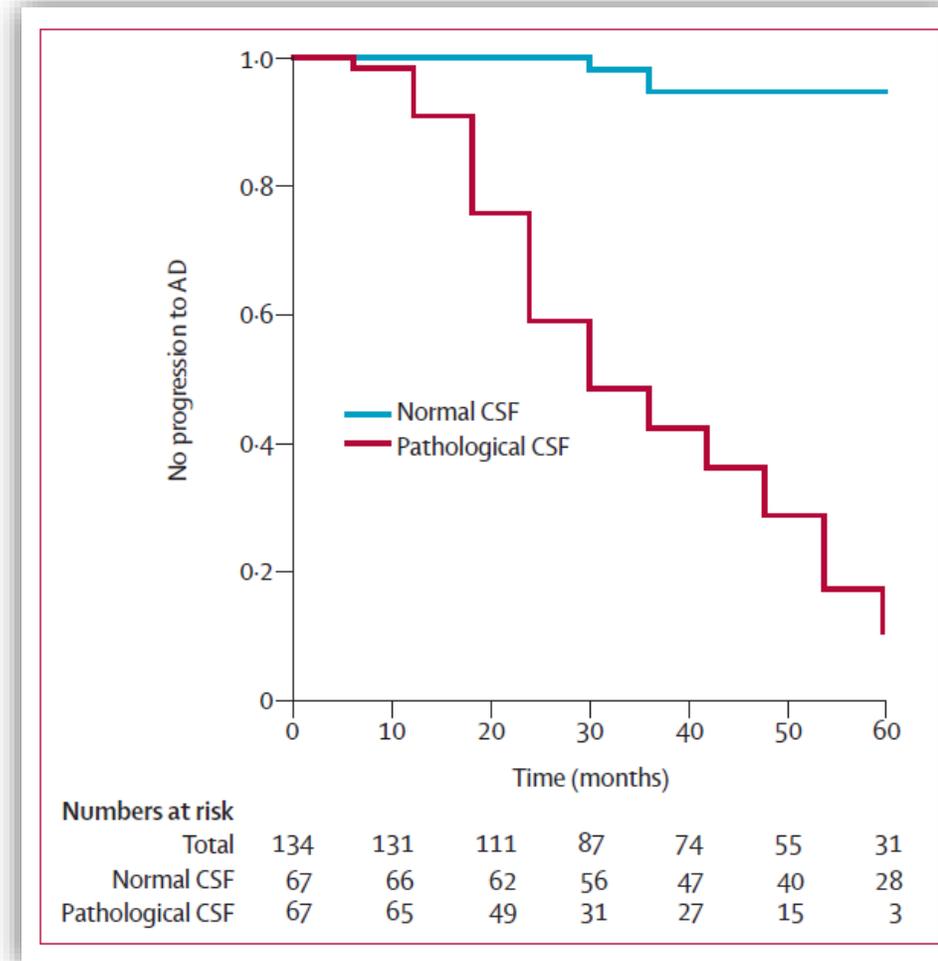


**Figure 2.** Comparison of Clinical, Cognitive, Structural, Metabolic, and Biochemical Changes as a Function of Estimated Years from Expected Symptom Onset.

# Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study

*Lancet Neurol* 2006

Oskar Hansson, Henrik Zetterberg, Peder Buchhave, Elisabet Londos, Kaj Blennow, Lennart Minthon



**Interpretation** Concentrations of T-tau, P-tau<sub>181</sub>, and A $\beta$ 42 in CSF are strongly associated with future development of Alzheimer's disease in patients with MCI.

Perspective

## Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment

Sanna-Kaisa Herukka<sup>a</sup>, Anja Hviid Simonsen<sup>b</sup>, Niels Andreasen<sup>c</sup>, Ines Baldeiras<sup>d</sup>, Maria Bjerke<sup>e</sup>,  
Kaj Blennow<sup>f</sup>, Sebastiaan Engelborghs<sup>e,g</sup>, Giovanni B. Frisoni<sup>h,i</sup>, Tomasz Gabryelewicz<sup>j</sup>,

dict conversion to AD within 3 years? Based on currently available evidence and focused face-to-face consensus meetings, the working group recommended the use of CSF AD biomarkers for the prediction of clinical progression or conversion to AD dementia in patients with MCI with appropriate pre- and post-biomarker counseling. No recommenda-

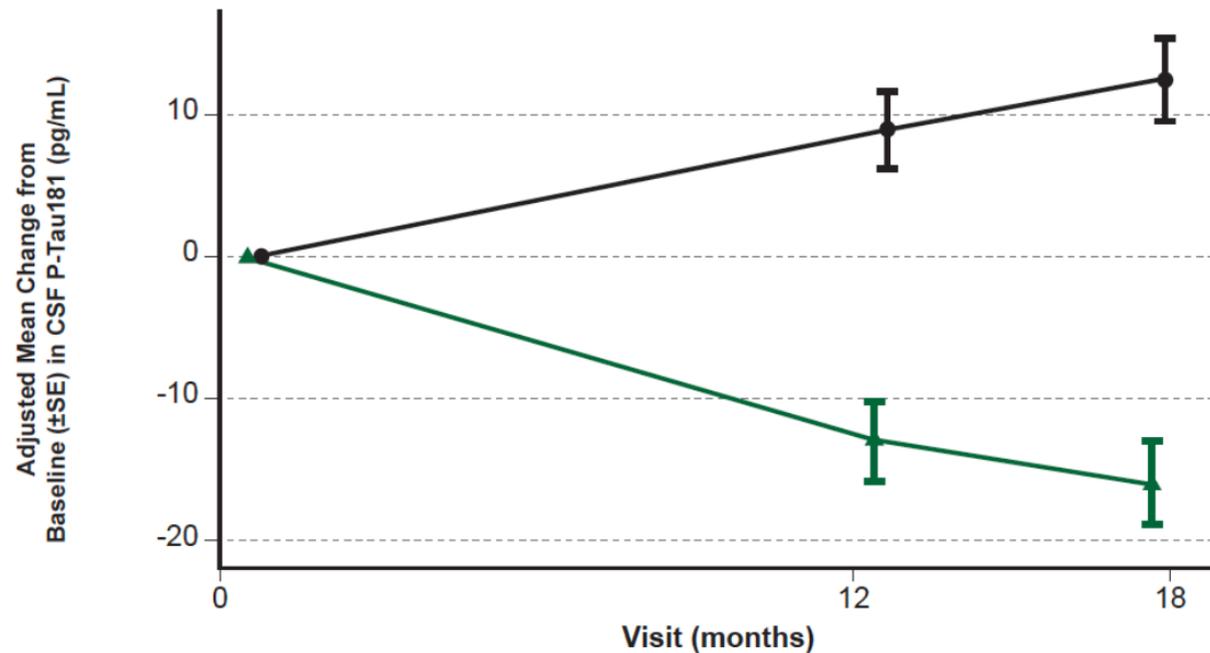
## **Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer**

**Possibilité In Vivo du patient d'avoir une mesure des lésions neuropathologiques Tau et Amyloïde spécifique de la maladie d'Alzheimer :**

1. Possibilité d'augmenter la précision diagnostique de la démence d'Alzheimer.
2. Possibilité d'explorer la phase « pré-déméntielle » de la maladie.
3. Définir des populations cibles de traitements étiologiques.

- Développement et évaluation en cours de « disease-modifying drugs » de la maladie d'Alzheimer.
- Immunothérapie passive anti peptide beta-amyloïde, anti protéine tau.
- Biomarqueurs permet de définir la population cible, et contribuer à évaluer l'action du traitement.

D. CSF P-Tau181



# Les marqueurs biologiques : pour quels patients et quand ?

Pr Julien DUMURGIER, Neurologue.  
Centre de Neurologie Cognitive – CMRR Paris Nord Ile-de-France.  
GH Lariboisière – Fernand Widal, APHP, Université Paris Cité.  
Inserm U1143 CRESS EpiAgeing.