



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

Colloque sur la maladie à corps de Lewy

Vendredi 24 novembre Bordeaux

université
de **BORDEAUX**



Module 2

La recherche sur la maladie à corps de Lewy

Module présidé par :

Dr Vincent PLANCHE
Neurologue – Bordeaux



université
de BORDEAUX

Sommaire : la recherche sur la MCL

01

Préambule : la médecine basée sur les preuves

Dr Brice LAURENS – neurologue - Bordeaux

02

Biomarqueurs scintigraphiques

Dr Marie MEYER – médecin nucléaire - Bordeaux

03

Biomarqueurs sanguins

Pr Claire PAQUET – neurologue - Paris

04

Actualité sur la prise en soins des troubles comportementaux

Pr Frédéric BLANC – neuro-gériatre - Strasbourg

05

Actualités et perspectives en matière de recherche

Pr Claire PAQUET – neurologue - Paris



Biomarqueurs sanguins

Pr Claire PAQUET

Neurologue – Paris



CENTRE DE
NEUROLOGIE
COGNITIVE



AP-HP. Nord
Université
Paris Cité



A2MCL

université
de BORDEAUX

Biomarqueurs biologiques d'aujourd'hui et de demain

Pr Claire PAQUET

Cheffe de Service Centre de Neurologie Cognitive – Unité Maladie à Corps de Lewy

GHU APHP Nord Lariboisière Fernand-Widal

Université de Paris Cité INSERM114



Liens d'intérêt

- Participation à des essais thérapeutiques (centre investigateur ou PI) :
 - Laboratoire Esai
 - Laboratoire Eli-Lilly
 - Laboratoire Biogen
 - Laboratoire Novartis
 - Laboratoire Janssen
 - Laboratoire Roche

- Consultante pour
 - Biogen
 - KLC
 - ROCHE
 - ESAI
 - LILLY
 - NEUROIMMUNE
 - FUJIRIBIO



« ... caractéristique mesurée de façon **objective** et évaluée comme un **indicateur** soit de **processus** normaux ou pathologiques, soit de réponses pharmacologiques résultant d'une intervention thérapeutique » (NIH)

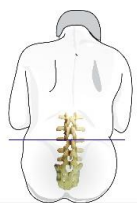
Un BIOmarqueur n'est pas toujours BIOlogique, il peut être

- Imagerie
- Biologiques (sang, urine, LCS, salive...)....
- Anatomopathologiques

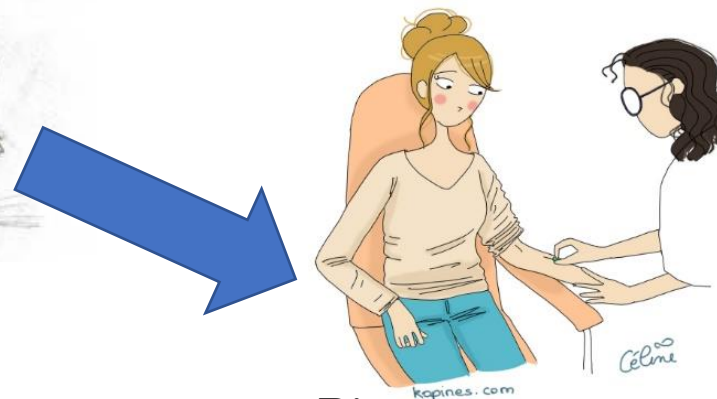
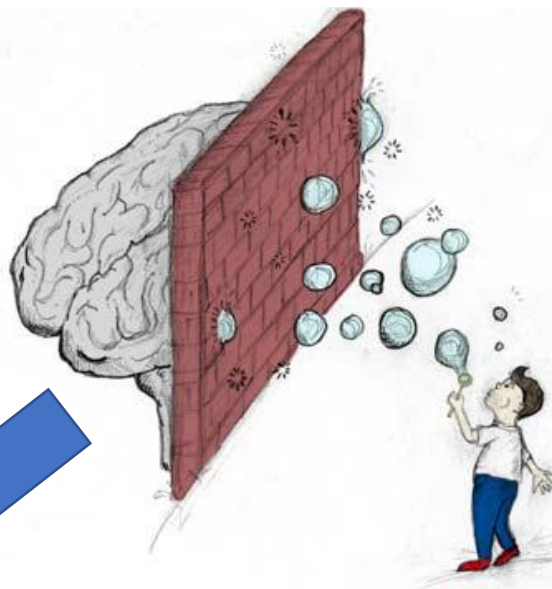
Objectif dans les maladies neurodégénératives : refléter les lésions neuropathologiques



Biomarqueurs du LCS
Ponction Lominaire



Meilleur reflet de l'activité biologique cérébrale
« Pur » peu de cellule
Peu influencer pas l'activité des autres organes



Biomarqueurs sanguins
(Prise de sang)

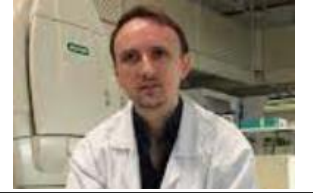
Très influencé par les activités biologiques
des autres organes

Les biomarqueurs neurologiques
y sont en quantité infime 8

Impact of cerebro-spinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in clinical practice: a multicentric study

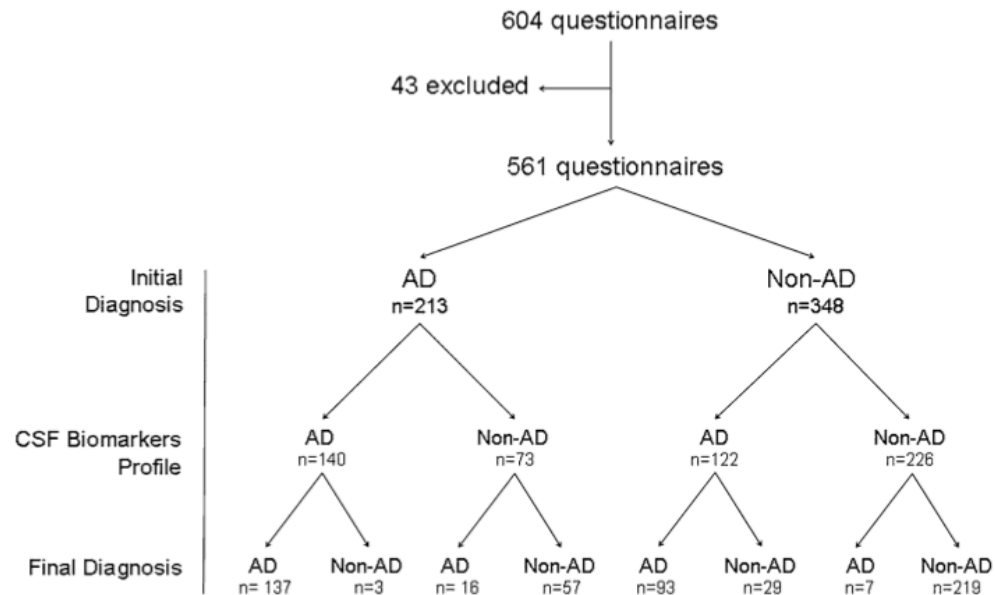
François Mouton-Liger · David Wallon · Anne-Cécile Troussière · Rachida Yatimi · Julien Dumurgier · Eloi Magnin · Vincent de la Sayette · Emmanuelle Duron · Nathalie Philippi · Emilie Beaufils · Audrey Gabelle · Bernard Croisile · Philippe Robert · Florence Pasquier · Didier Hannequin · Jacques Hugon · Claire Paquet

Utilité de ces biomarqueurs en pratique ?



Dr François Mouton-Liger

Age moyen : 68 ans / H/F ratio : 0,48



➤ significative du niveau de certitude diagnostique

- ✓ Proche de la pratique clinique
- ✓ Traduit l'impact subjectif des biomarqueurs sur la confiance

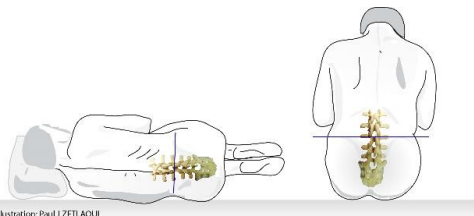
34% de changement de diagnostic principal

- ✓ Si discordance, clinicien suit le diagnostic biologique dans 77 %
- ✓ Reflet de l'impact direct des biomarqueurs sur le diagnostic final
- ✓ Conséquences sur la suite de prise en charge

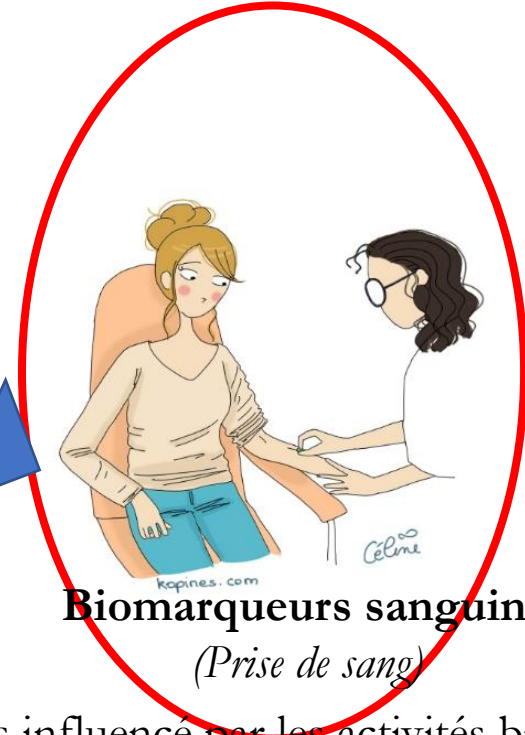
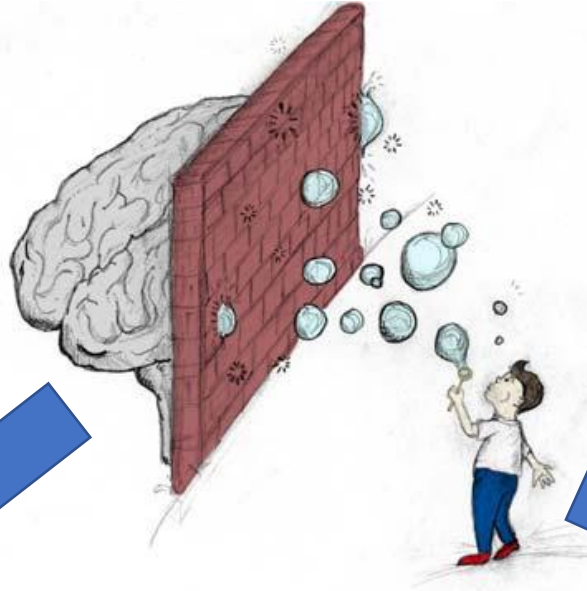


Biomarqueurs du LCS

Ponction Lominaire



Meilleur reflet de l'activité biologique cérébrale
« Pur » peu de cellule
Peu influencer pas l'activité des autres organes



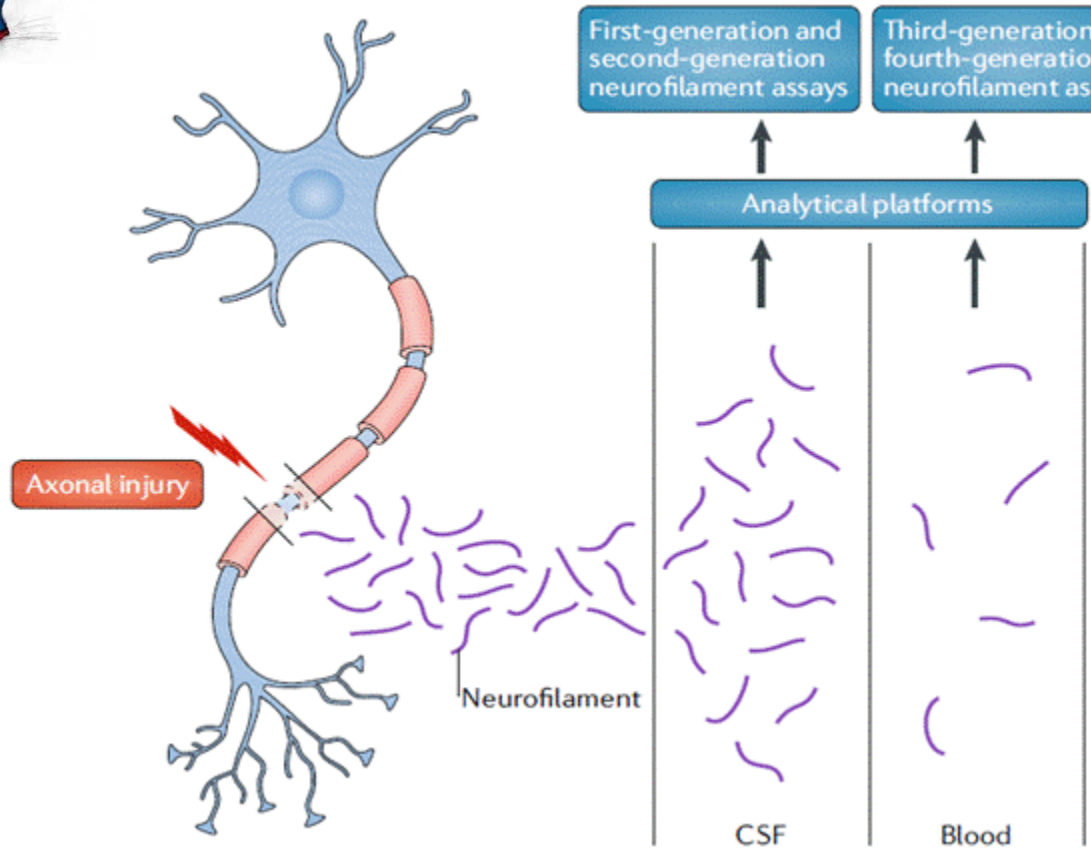
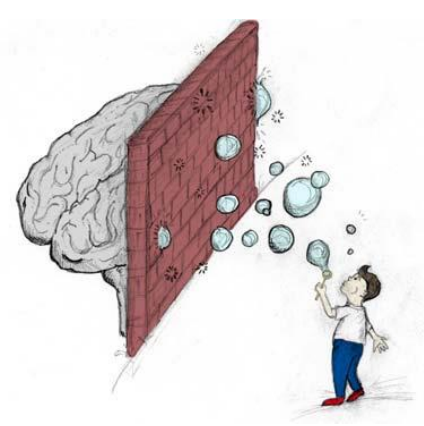
Biomarqueurs sanguins

(Prise de sang)

Très influencé par les activités biologiques
des autres organes

Les biomarqueurs neurologiques
y sont en quantité infime¹⁰

Biomarqueur sanguin ? NFL



Neurofilament (NFL)

Marqueur de l'atteinte des axones
Pas spécifique d'une maladie
Très sensible
Très « dynamique »

Review
Neurofilaments as Emerging Biomarkers of Neuroaxonal Damage to Differentiate Behavioral Frontotemporal Dementia from Primary Psychiatric Disorders: A Systematic Review

Vincent Davy ^{1,2}, Julien Dumurgier ^{1,3}, Aurore Fayosse ³, Claire Paquet ^{1,4} and Emmanuel Cognat ^{1,4,*}

Le taux plasmatique de NFL permettrait de distinguer les pathologies psychiatriques des pathologies neurodégénératives à expression psychiatriques

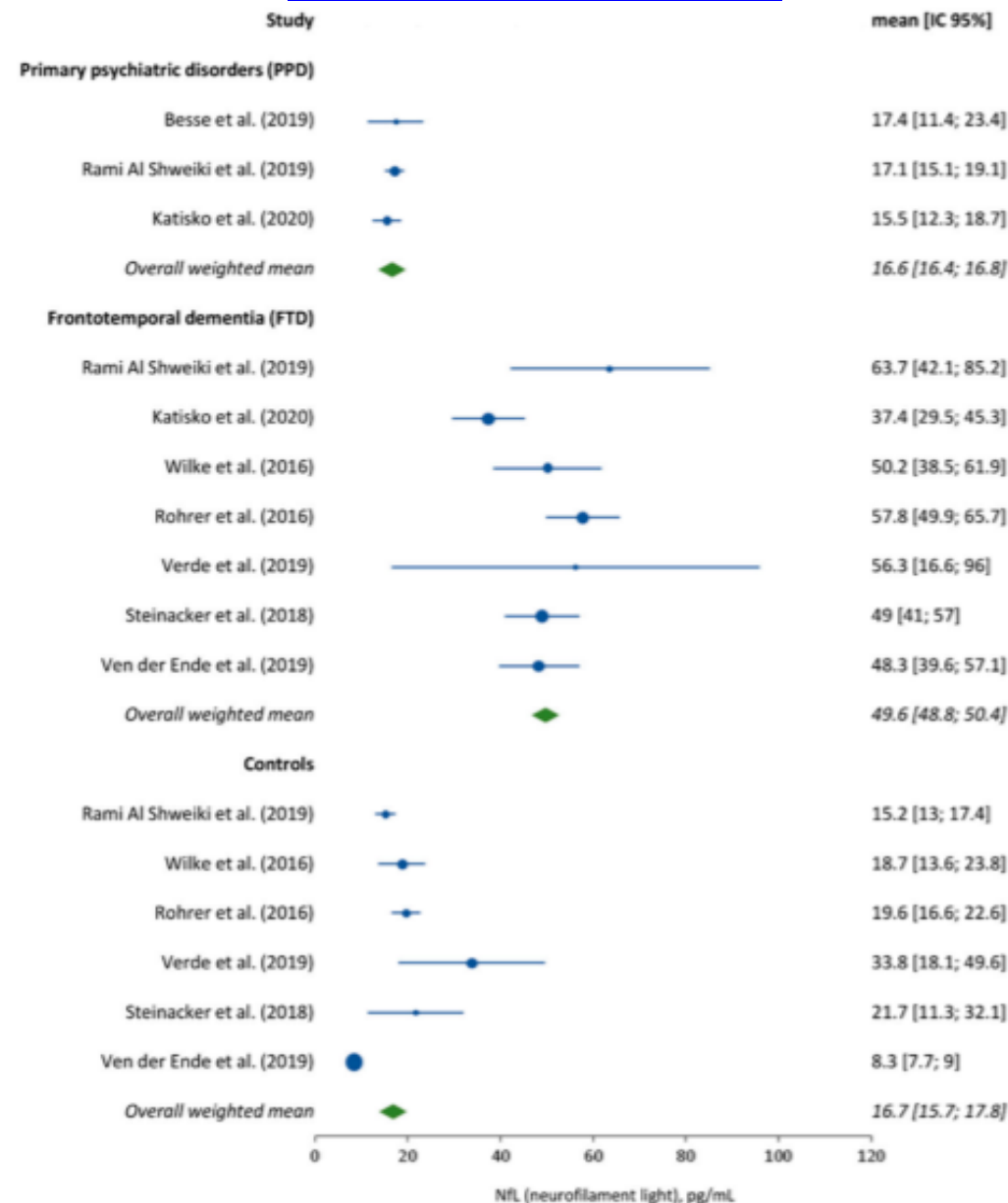
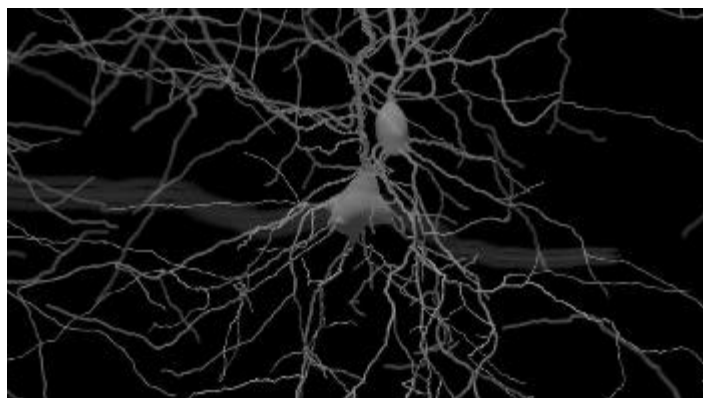


Figure 3. Forest plot analysis of serum NfL levels in ETD, PPD, and control patients.



Utilité NFL ?



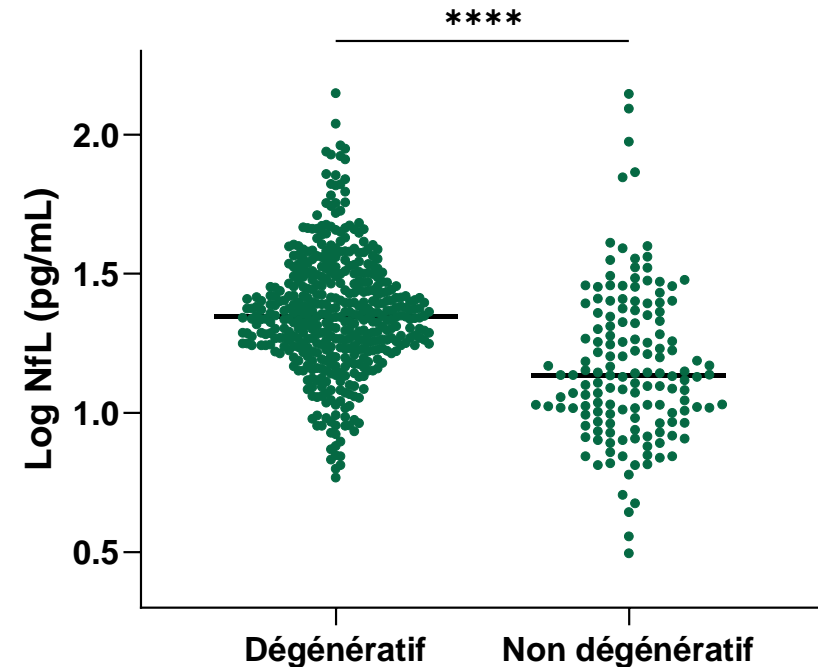
Dr M. Lilamand

Plasma neurofilament light chain in memory clinic practice: Evidence from a real-life study

Karl Götze^{a,b,*}, Agathe Vrillon^{a,b}, Elodie Bouaziz-Amar^{b,c}, François Mouton-Liger^b, Jacques Hugon^{a,b}, Matthieu Martinet^b, Julien Dumurgier^a, Emmanuel Cognat^{a,b}, Henrik Zetterberg^{d,e,f,g,h}, Kaj Blennow^{d,e}, Claire Hourrègue^a, Claire Paquet^{a,b,1}, Matthieu Lilamand^{a,b,1}

	NfL plasmatique (ng/mL, moy ± ds)	LogNfL (moy ± ds)
MA	24.8 ± 12.5	1.35 ± 0.2
DLFT	31.6 ± 22.0	1.42 ± 0.3
MCL	18.0 ± 7.5	1.21 ± 0.2
OND	29.4 ± 19.2	1.39 ± 0.3
NND	21.6 ± 21.2	1.22 ± 0.3
NC	13.3 ± 7.9	1.06 ± 0.2
UCI	20.5 ± 11.6	1.24 ± 0.3

NfL plasmatique selon le statut dégénératif



Dr K. Götze (M2)

ANOVA, **** $p < 0.0001$, *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

MA: Alzheimer's Disease, **MCL:** Maladie à corps de Lewy, **DLFT:** Dégénérescence lobaire fronto-temporale, **OND:** Autre dégénératif, **NND:** Autre non neurodégénératif, **NC:** Contrôle neurologique, **UCI:** Non classé



Etude Paris-Strasbourg



Dr A. Vrillon

- Etude rétrospective bicentrique Française incluant des personnes souffrant de Maladie à corps de Lewy, Maladie d'Alzheimer et sujets contrôles
- Exploration de tous les biomarqueurs dont la technique est validée dans les prélèvements biologiques de personnes ayant donné leur consentement
- Liste des biomarqueurs: $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$, NfL, GFAP, p-tau181 (SIMOA), sTREM2, YKL-40 (Elisa)



Données confidentielles

Objectif : Screener les biomarqueurs qui pourraient nous aider au diagnostic différentiel

Etude Paris-Strasbourg: Description de la cohorte



Dr A. Vrillon

	Neurological controls	MCL	MA	P-value
Total n=213	n=30	n=103	n=80	
Age (moyen, ET)	63.3 (9.9)	69.8 (8.0)	71.3 (8.7)	<0.001 ^a
Genre, % homme	43% (13)	58% (60)	40% (32)	0.039 ^b
ApoE4 porteur	30% (8/19)	39% (31/79)	66% (48/73)	<0.001 ^b
MMSE	28.0 (1.8)	23.9 (5.7)	17.7 (5.8)	<0.001 ^a
Nbre année d'étude	14.1 (2.3)	11.7 (3.9)	11.0 (3.5)	<0.001 ^a

*Inbetween groups comparison using one-way ANCOVA adjusted on age and sex

^a Kruskal-Wallis test

^b Chi2

Données confidentielles

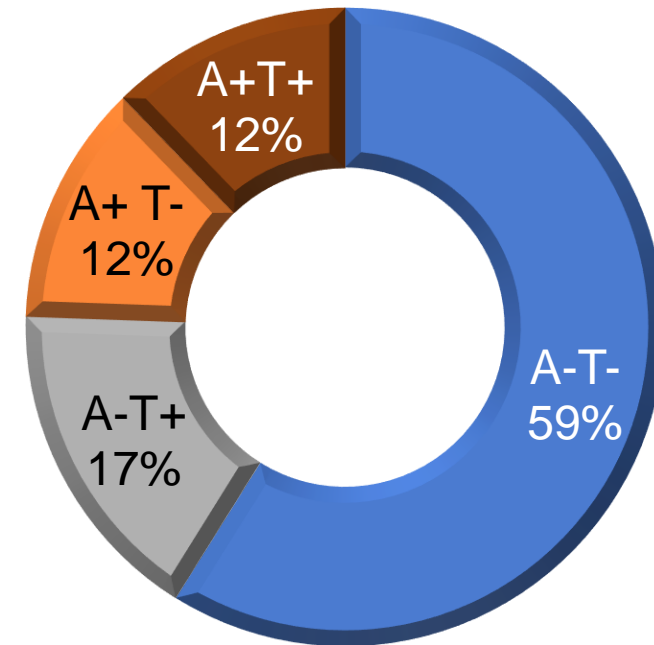
Etude Paris-Strasbourg: Pourcentage co-pathologie MCL-MA



Dr A. Vrillon

- CSF data available : 90/103
- A+ (CSF A β 40/ A β 42 ratio) : 24% (22/90)
- AT(N) :
 - A-T- : 53/90
 - A-T+ : 15/90
 - A+T- : 11/90
 - A+T+ : 11/90

CO-PATHOLOGIE MCL-MA DANS LA PONCTION LOMBAIRE



Etude Paris-Strasbourg: Résultats



Dr A. Vrillon

	Neurological controls	MCL	MA	
Total n=213	n=30	n=103	n=80	
Plasma A β 40, pg/mL	88.4 (23.2)	95.6 (23.4)	87.2 (22.5)	0.019
Plasma A β 42, pg/mL	5.60 (1.67)	5.58 (1.90)	4.67 (1.48)	<0.001
Plasma A β ratio	0.064 (0.01)	0.0586 (0.014)	0.0537 (0.010)	<0.001
Plasma GFAP, pg/mL	82.2 (54.6)	124.4 (112.9)	173.7 (78.8)	<0.001
Plasma NfL, pg/mL	18.8 (8.4)	28.4 (32.9)	30.7 (15.6)	<0.001
Plasma p-tau181, pg/mL	1.82 (0.96)	2.56 (1.67)	3.95 (1.52)	<0.001
Plasma s-TREM2, pg/mL	638.2 (352.7)	791.2 (736.7)	656.3 (417.6)	0.070
Plasma YKL-40, ng/mL	119.1 (98.9)	130.2 (111.7)	102.3 (83.2)	0.277

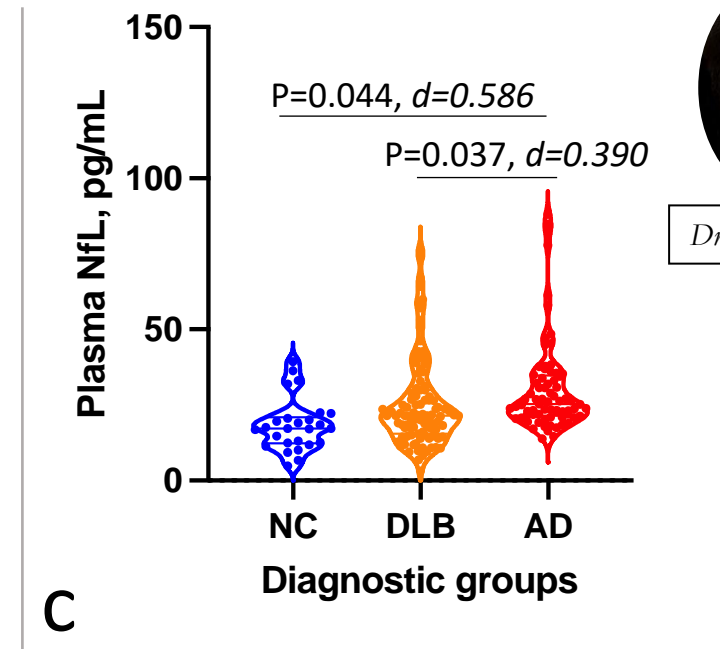
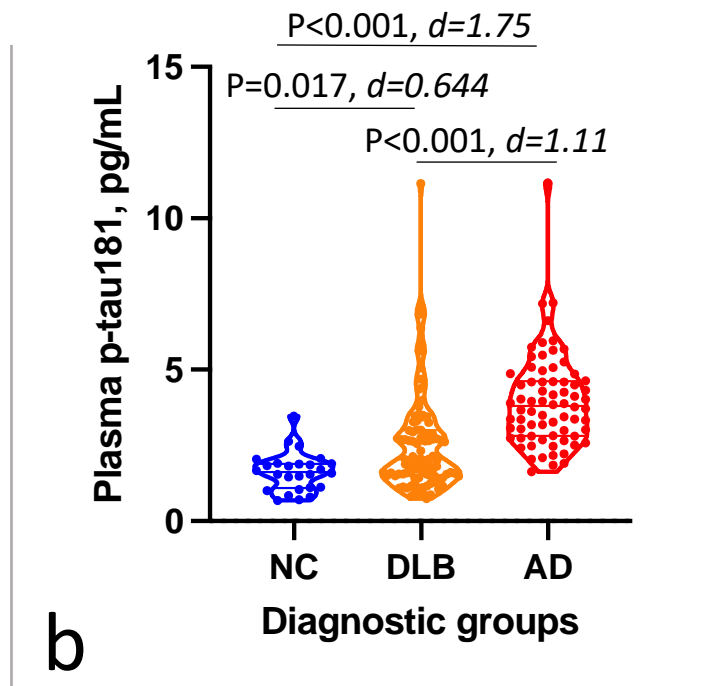
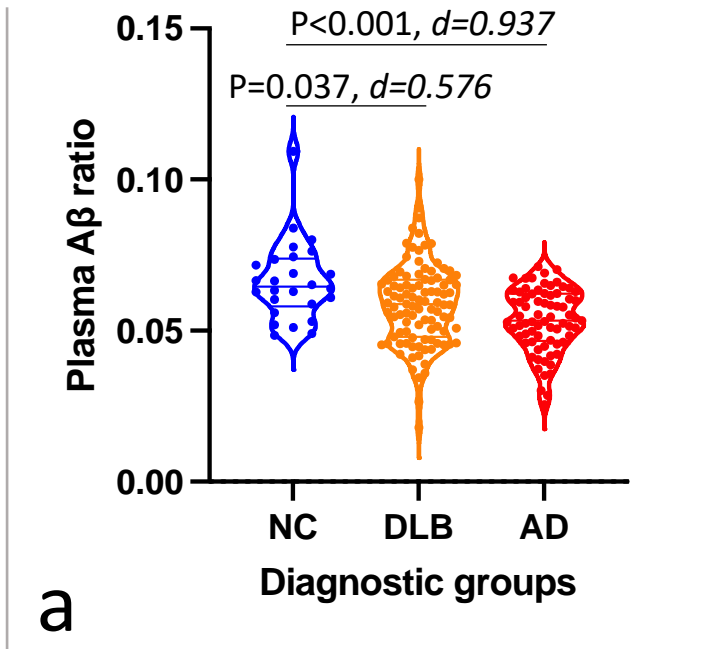
*Inbetween groups comparison using one-way ANCOVA adjusted on age and sex

^a Kruskal-Wallis test

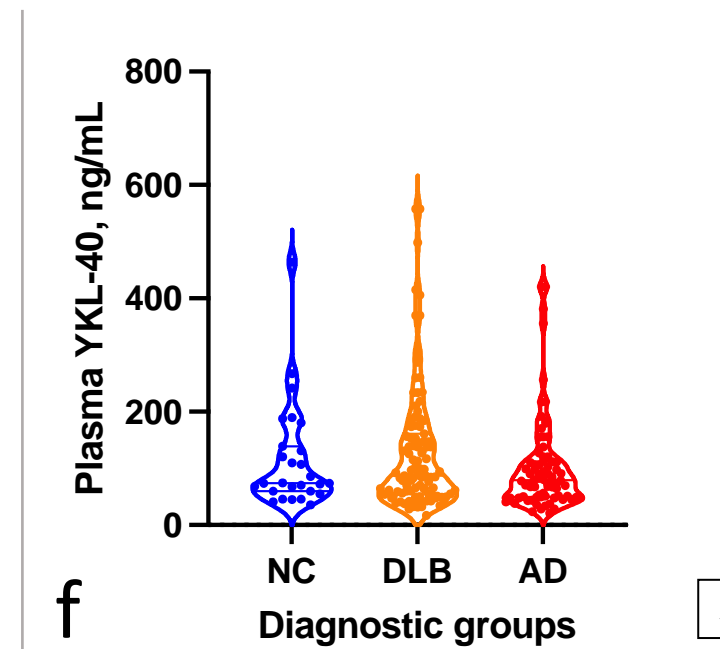
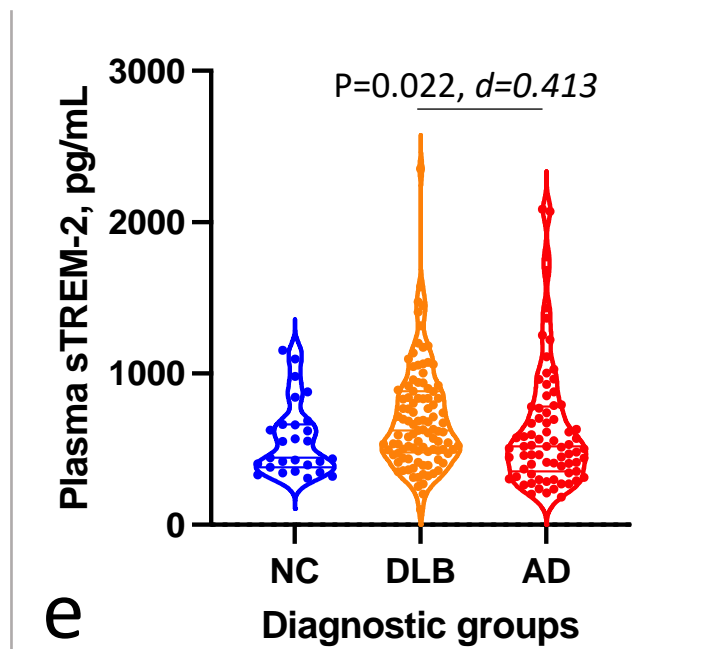
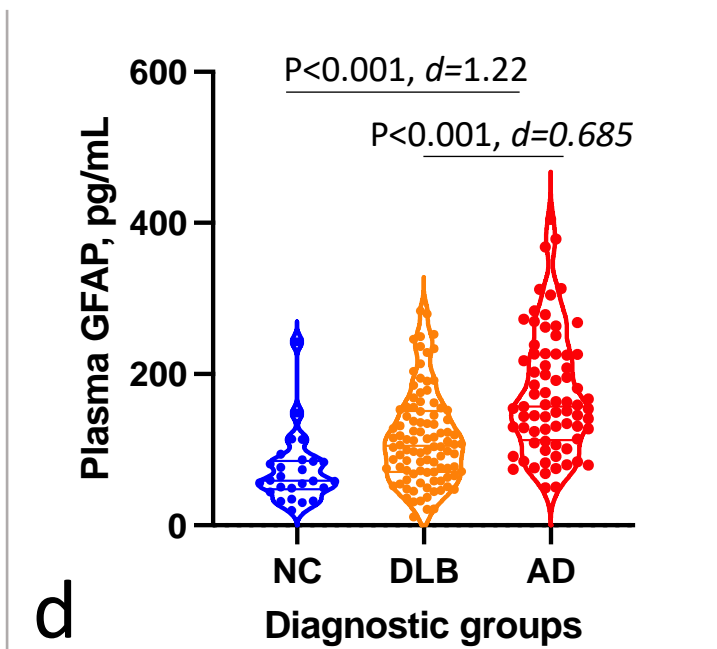
^b Chi2



Données confidentielles



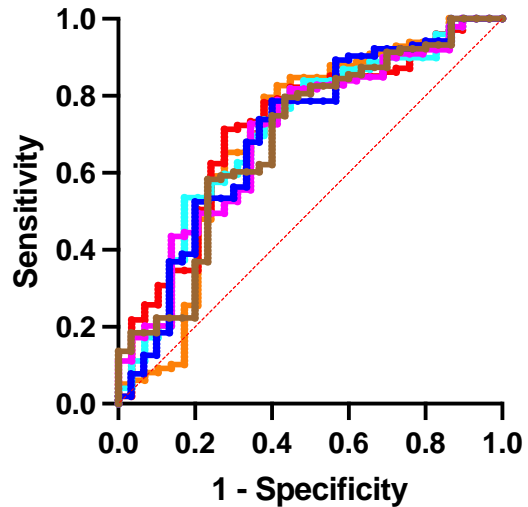
Dr A. Vrillon



Etude Paris-Strasbourg: Résultats

Courbe ROC pour distinguer les groupes
Models : age, sex, plasma biomarker

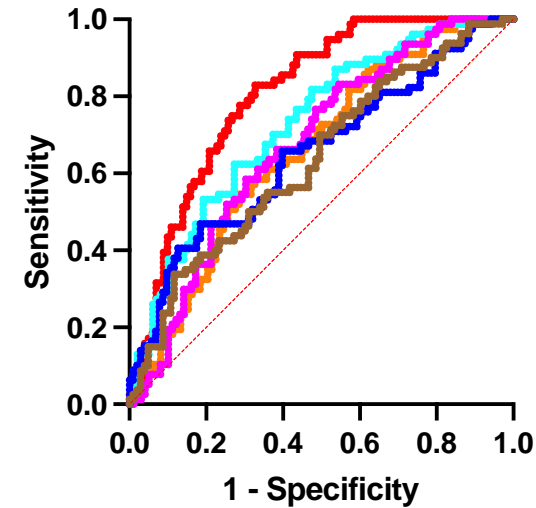
DLB versus NC



- Plasma YKL-40 AUC= 0.69
- Plasma sTREM2 AUC= 0.70
- Plasma NfL AUC= 0.69
- Plasma GFAP AUC= 0.71
- Plasma p-tau181 AUC= 0.72
- Plasma Abeta ratio AUC= 0.69

Pas de différence entre les biomarqueurs	$\partial AIC < 4$
--	--------------------

DLB versus AD



- Plasma YKL-40 AUC= 0.63
- Plasma sTREM2 AUC= 0.65
- Plasma NfL AUC= 0.64
- Plasma GFAP AUC= 0.73
- Plasma p-tau181 AUC= 0.81
- Plasma Abeta ratio AUC= 0.66

Plasma p-tau181 > à tous les autres biomarqueurs	$\partial AIC > 4$
--	--------------------

Association of Plasma p-tau181 and p-tau231 Concentrations With Cognitive Decline in Patients With Probable Dementia With Lewy Bodies

Maria C Gonzalez^{1 2 3}, Nicholas J Ashton^{4 5}, Bárbara Fernandes Gomes⁴,
Diego Alejandro Tovar-Rios³, Frédéric Blanc⁶, Thomas K Karikari⁴, Brit Mollenhauer⁷,
Andrea Pilotto⁸, Afina Lemstra⁹, Claire Paquet¹⁰, Carla Abdelnour¹¹, Milica G Kramberger¹²,
Laura Bonanni¹³, Rik Vandenberghe¹⁴, Abdul Hye⁵, Kaj Blennow⁴,
Henrik Zetterberg^{4 15 16 17 18}, Dag Aarsland^{3 5};
European–Dementia With Lewy Bodies (E-DLB) Consortium

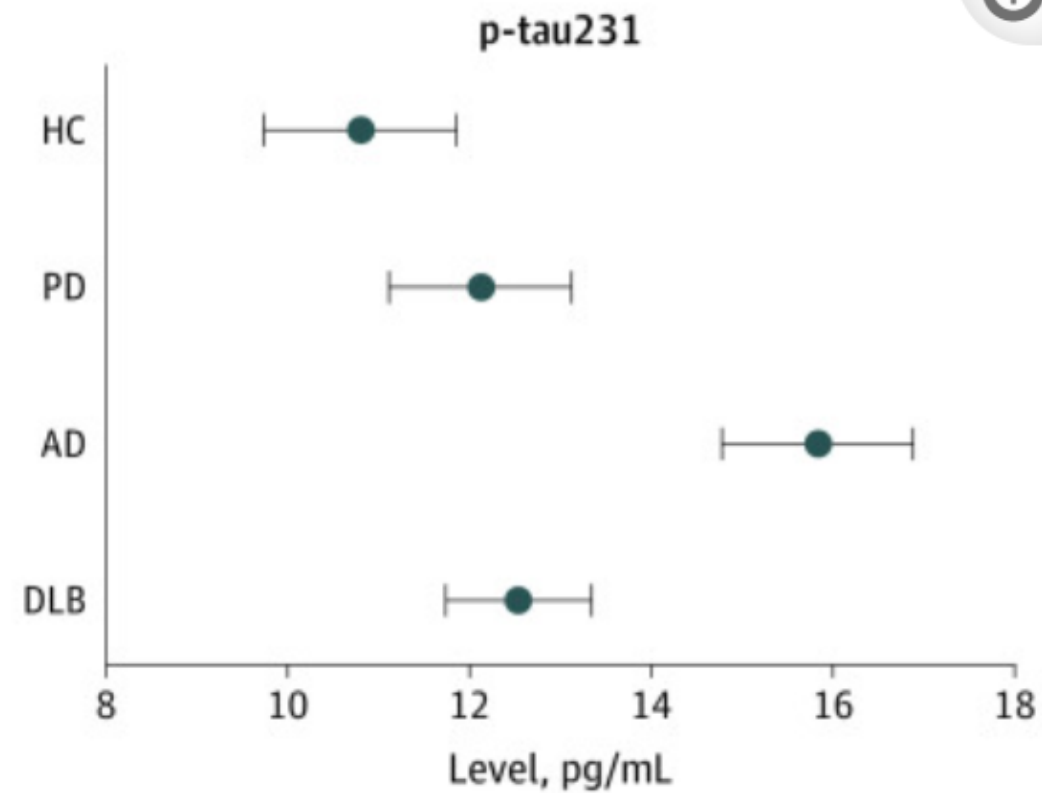
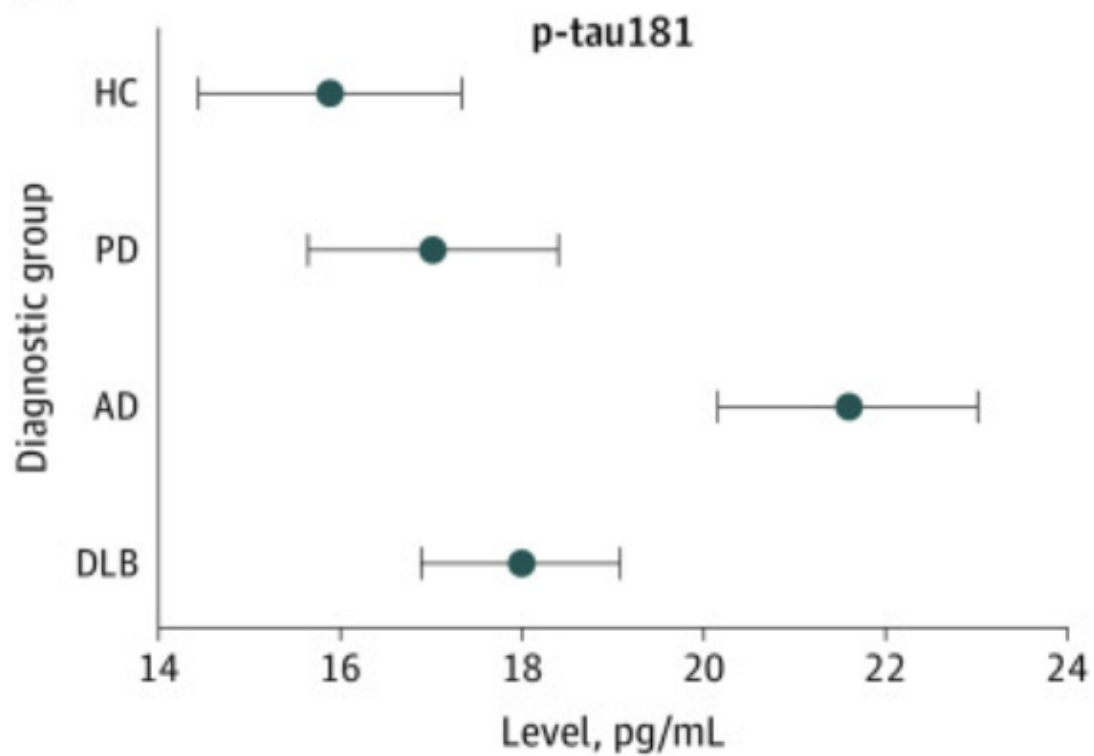
- Etude rétrospective multicentrique Européenne incluant des personnes souffrant de Maladie à corps de Lewy, Maladie de Parkinson, Maladie d'Alzheimer et sujets contrôles
- Exploration de biomarqueurs de protéine Tau activée (marqueur de neurodégénérescence)? pTau181 et pTau23.

Etude Européenne : European DLB

Characteristic	Mean (SD) value					P value
	DLB (n = 371 [37.6%])	AD (n = 207 [20.9%])	PD (n = 204 [20.7%])	HC (n = 205 [20.8%])	Total (N = 987)	
Sex, No. (%)						
Female	159 (42.9)	121 (58.5)	79 (38.7)	116 (56.6)	475 (48.1)	<.001
Male	212 (57.1)	86 (41.5)	125 (61.3)	89 (43.4)	512 (51.9)	
Age, y	71.8 (8.0)	71.7 (8.0)	69.2 (9.9)	65.1 (8.0)	70.0 (8.8)	<.001 ^{a,b}
Years of education	9.2 (4.2)	9.0 (4.0)	9.9 (4.7)	12.9 (3.6)	9.79 (4.5)	<.001 ^a
Duration of symptoms, months	25.2 (30.3)	25.6 (26.6)	71.5 (62.9)	53.6 (61.1)	41.2 (49.1)	<.001 ^b
MMSE score	21.7 (6.0)	21.4 (5.3)	26.9 (3.7)	28.5 (1.7)	23.2 (5.8)	<.001 ^{a,b}
Plasma p-tau231 level, pg/mL	12.8 (6.6)	16.9 (12.1)	12.3 (6.8)	11.0 (6.9)	13.2 (8.4)	<.001 ^{a,d}
Plasma p-tau181 level, pg/mL	18.2 (9.5)	28.7 (28.4)	17.0 (8.5)	16.7 (18.5)	18.1 (17.2)	<.001 ^{a,d}
Abnormal CSF A β 42 level, No. (%)	63 (17.0)	113 (54.6)	NA	NA	NA	NA

Etude Européenne : European DLB

A Plasma p-tau distribution



CONCLUSION

- Depuis récemment les neuromarqueurs plasmatiques sont faisables et fiables

- Dans Etude Paris-Strasbourg :

Modifications de plusieurs neuromarqueur dans la MCL en comparaison MA, contrôle

Les niveaux de neuromarqueurs dans la MCL sont intermédiaires entre MA et contrôle

La pTau 181 est plus élevée chez les personnes avec copathologie MA

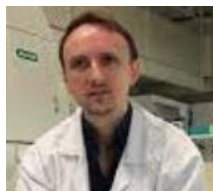
TREM2 semble être plus élevée dans le groupe MCL

- Dans l'étude Européenne, les niveaux de biomarqueurs dans la MCL sont intermediaires entre Maladie d'Alzheimer, Maladie de Parkinson et sujet contrôle

.
Domaine en cours de développement : objectifs biomarqueurs spécifiques



Dr C. Hourregue



Dr F. Mouton-Liger



Dr Arnal s



Sandrine Indart



Dr E Amar-Bouaziz



Dr E Munoz



Dr Sinead Gaubert



Dr A. Vrillon



Dr C. Aveneau



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

centre-memoire.aphp.fr



Inserm UMR-S 1144



Questions ?

MERCI DE VOTRE ATTENTION

Merci de votre attention



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

www.a2mcl.org

06 62 63 34 97

contact@a2mcl.org



université
de **BORDEAUX**