



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

Colloque A2MCL maladie à corps de Lewy

8 novembre 2024

LE VINATIER

PSYCHIATRIE UNIVERSITAIRE
LYON MÉTROPOLE





Module 3

Recherche et innovation dans la MCL

Module présidé par :

Pr Claire PAQUET

Neurologue neuropathologiste – Paris

Dr Brice LAURENS

Neurologue – CHU CMRR Bordeaux





Module 3

Actualités sur les biomarqueurs sanguins dans la MCL

Dr Agathe VRILLON

Neurologue – San Francisco



CENTRE DE
NEUROLOGIE
COGNITIVE



AP-HP. Nord
Université
de Paris



Université
de Paris



A2MCL



LE VINATIER
PSYCHIATRIE UNIVERSITAIRE
LYON MÉTROPOLE

Préambule : le rôle des biomarqueurs

➤ **Diagnostic :**

- Diagnostic positif : spécifiques des lésions de la maladie
- Diagnostic différentiel: différencier la MCL des autres pathologies

➤ **Prognostic :** associés à l'évolution de la maladie

➤ **Dans le cadre thérapeutique :**

- pour sélectionner les patients candidats
- montrer l'engagement de la cible thérapeutique
- suivre la réponse au traitement

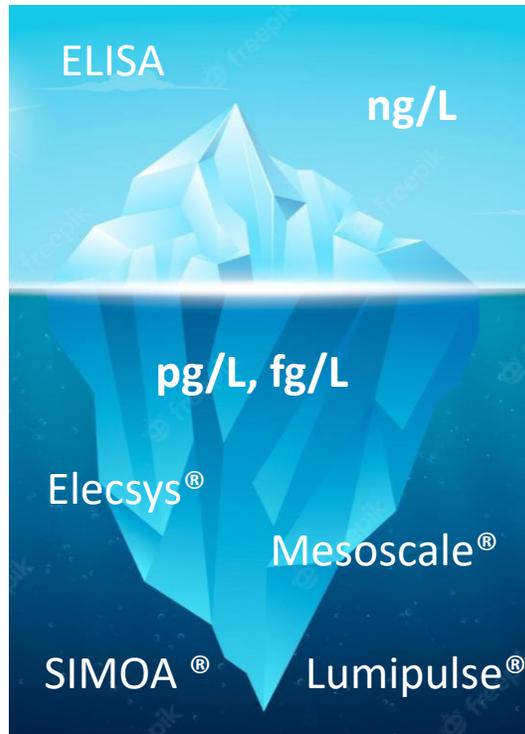
- Biomarqueurs sanguins
 - Non-invasifs
 - Pas de contre-indication
 - Permettent le suivi durant l'évolution de la maladie



Préambule : développer des marqueurs sanguins

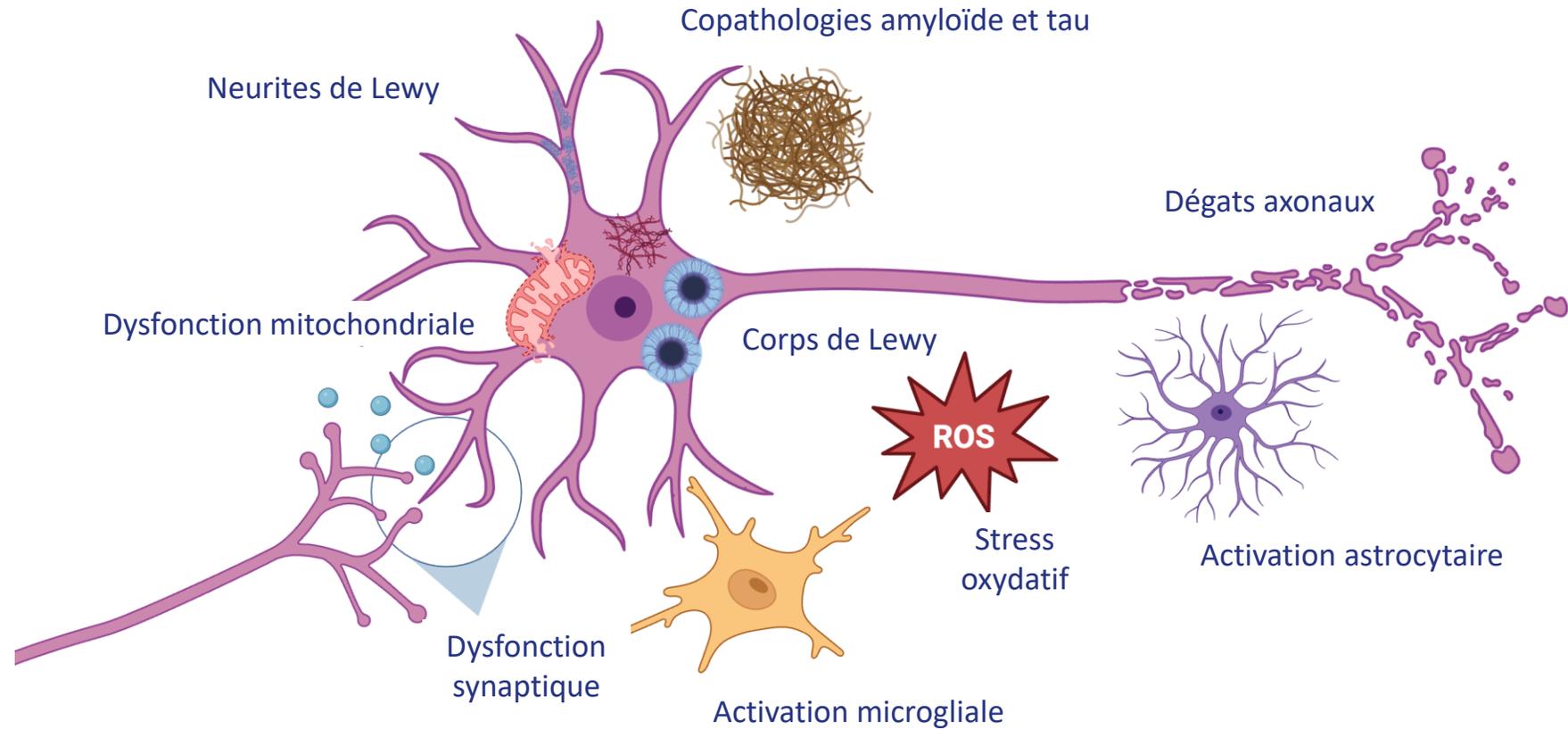
Nouvelles techniques ultra-sensibles qui permettent de mesurer dans le sang des marqueurs cérébraux

Plusieurs défis



- Liquide complexe : albumine, cellules
- Variabilité dans le passage de la barrière hémato-méningée
- Modifications dans le sang : dégradation, phosphorylation ...
- Sources périphériques du marqueur

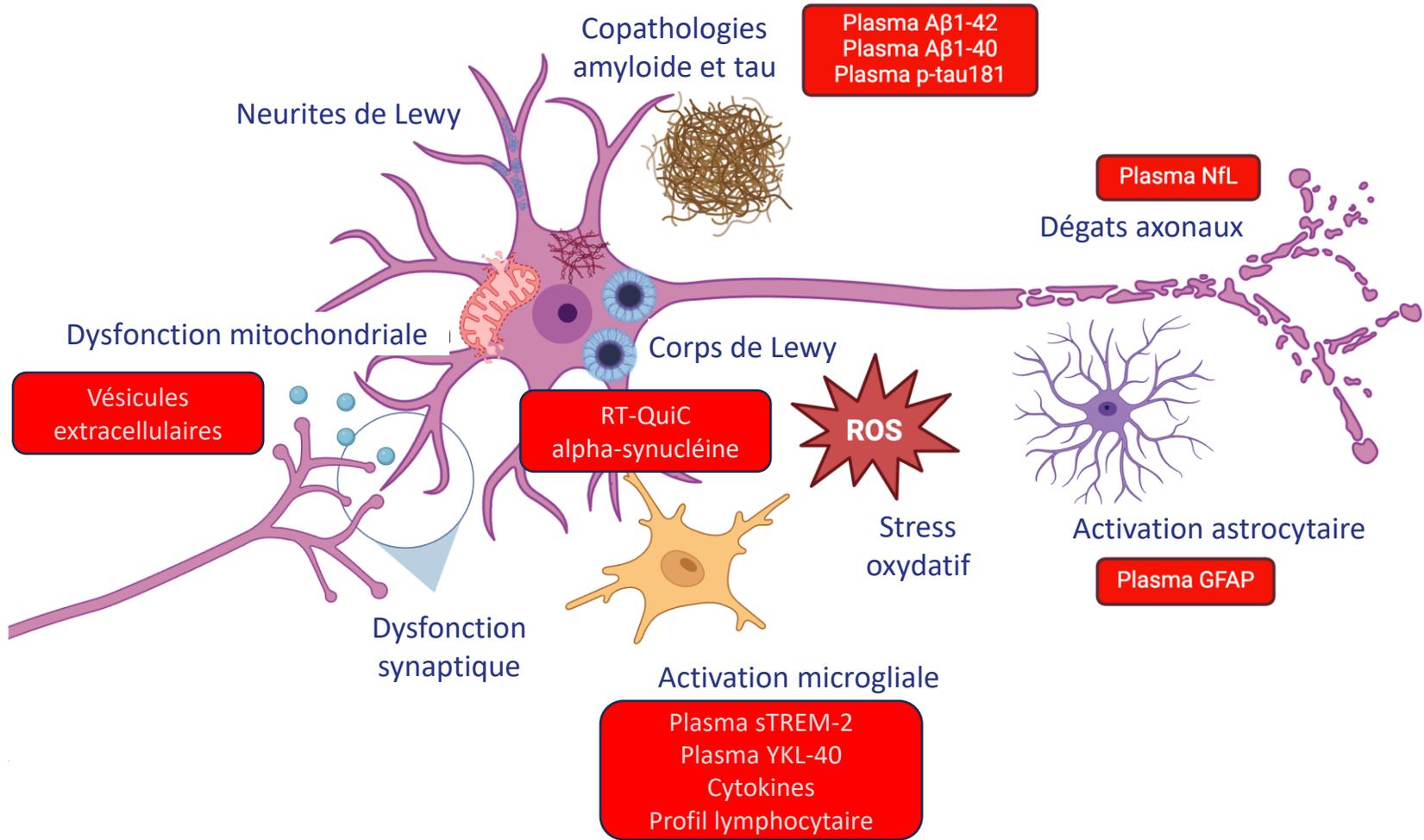
Préambule : des mécanismes physiopathologiques multiples



Adapted from Chaudry et al, Journal of the neurological Sciences 2020

- Lésions spécifiques= dépôts d'alpha-synucléine / copathologies / mécanismes associés

Préambule : des mécanismes physiopathologiques multiples



Sommaire : actualités sur les biomarqueurs sanguins dans la MCL

01

Biomarqueurs spécifiques

02

Identification d'une pathologie Alzheimer associée

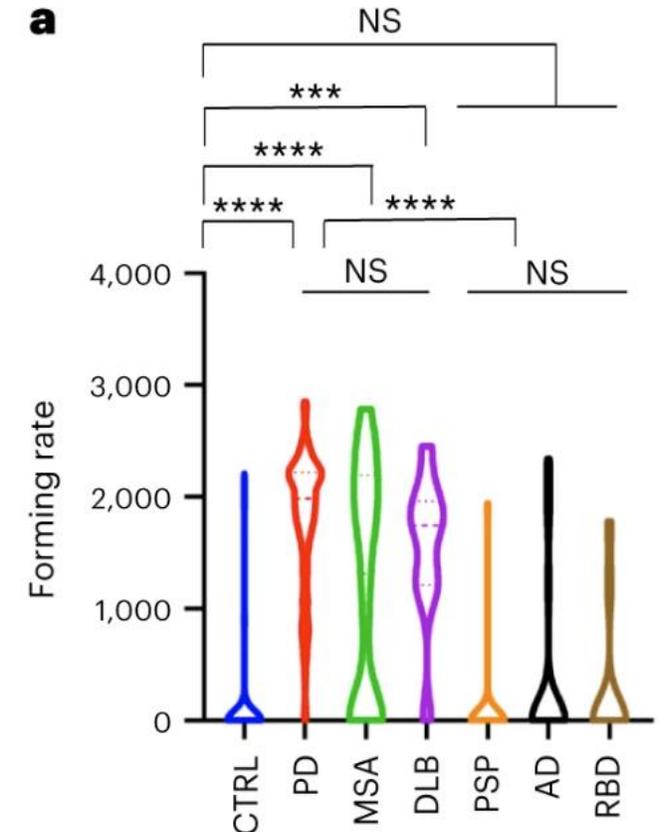
03

Autres mécanismes de la MCL

01

Biomarqueurs spécifiques : vers un dosage sanguin de l'alpha-synucléine

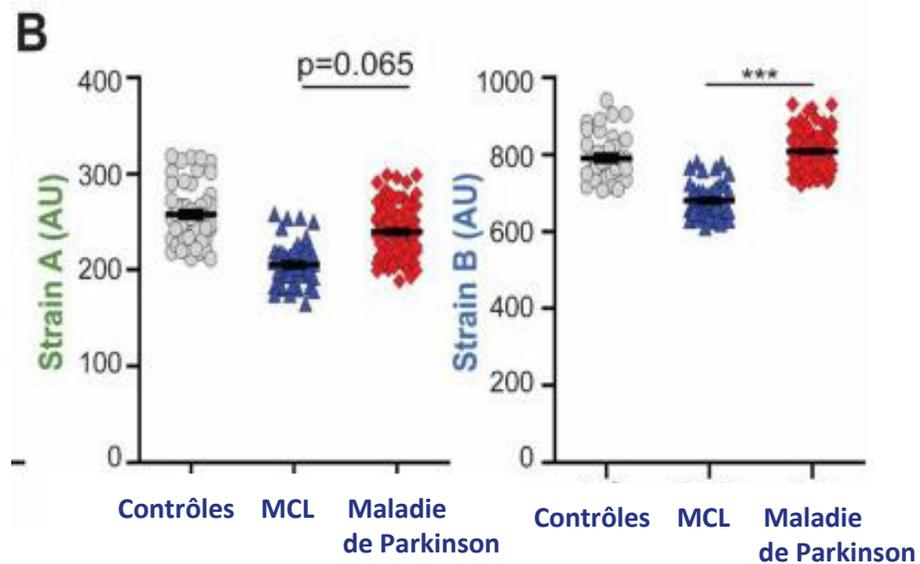
- Premiers résultats en méthode RT-QuIC dans le plasma
 - 270 patients avec une alpha synucléinopathie mais nombre limité de patients MCL, n=10
 - Sensibilité: 94.6%, Spécificité: 92.1% MCL versus individus contrôles
 - Pas de différence avec la maladie de Parkinson et l'atrophie multisystématisée
- Résultats à confirmer mais démonstration que **la détection de l'agrégation de l'alpha-synucléine est possible dans le sang**



Okuzumi et al, Nature Medicine 2023

01

Biomarqueurs spécifiques : vers un dosage sanguin de l'alpha-synucléine



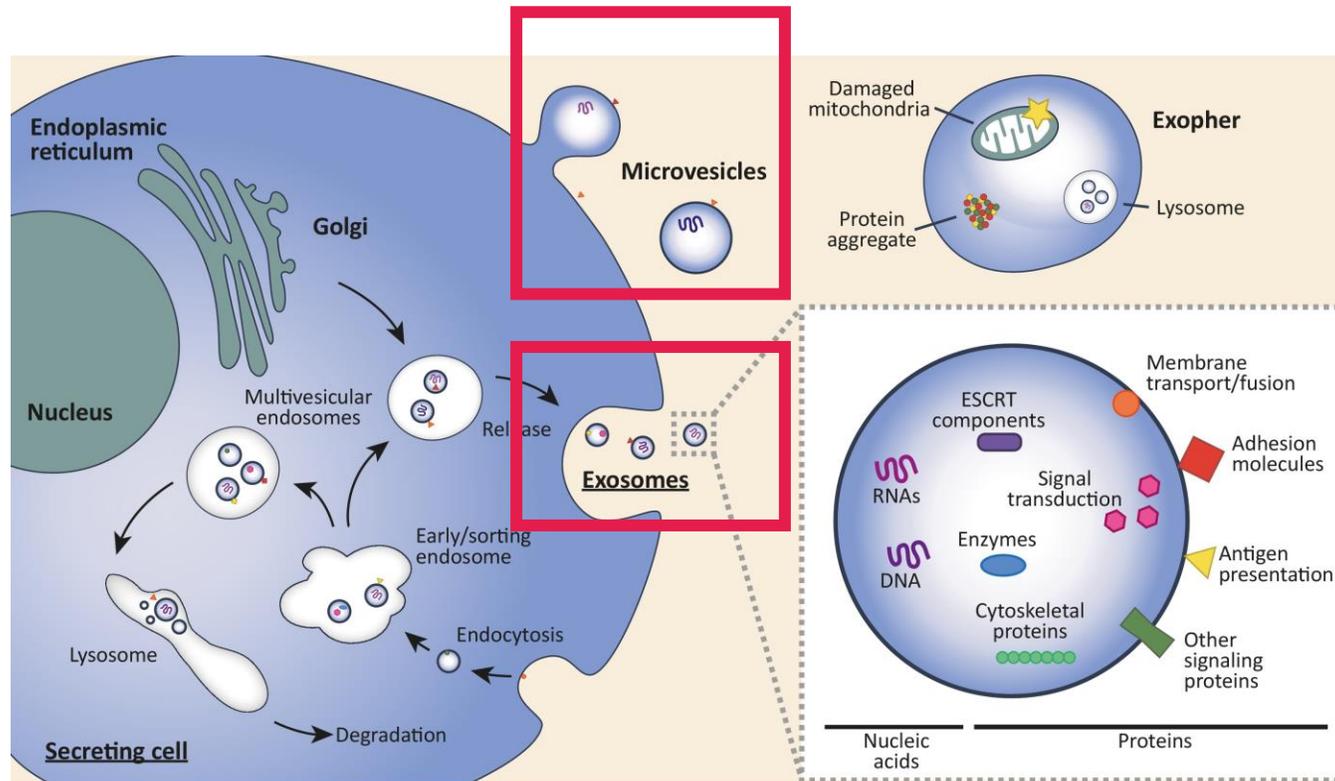
Maladie de Parkinson versus MCL

Key	Cohort	Model	AUC	Threshold	Sens.	Spec.
---	UPenn	Age, Sex	0.57	0.8	68.0%	51.3%
—	UPenn	Age, Sex, StrainA*StrainB	0.83	0.9	92.0%	60.9%
---	PDBP	Age, Sex, Plate	0.55	0.7	55.8%	55.9%
—	PDBP	Age, Sex, Plate, StrainA*StrainB	0.72	0.6	60.5%	76.7%

George T Kannarkat et al, Research square 2024

- o Méthode ELISA
- o Détection de 2 formes d'alpha-synucléine dans le plasma, A et B

Perspective: les vésicules extra-cellulaires



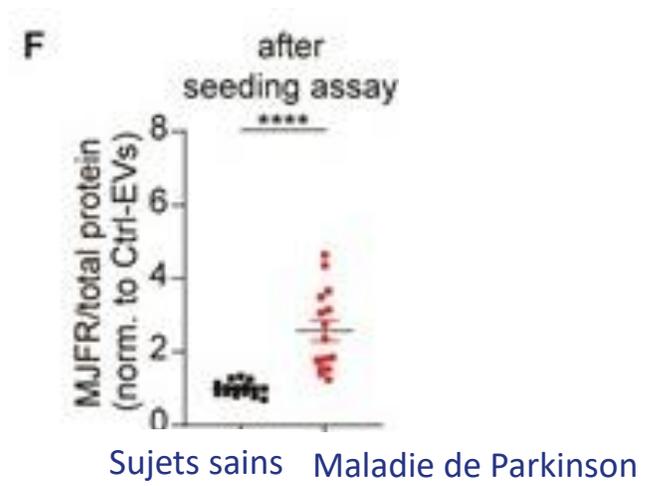
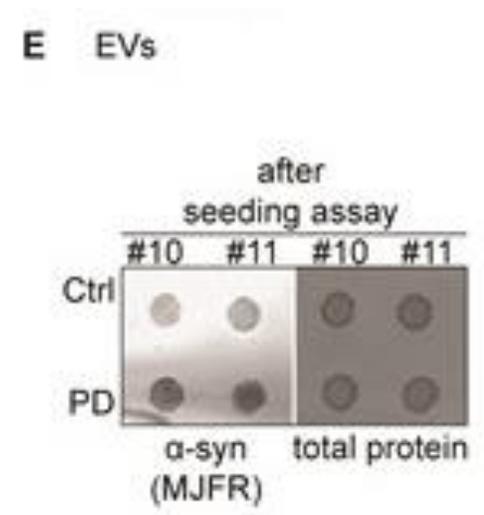
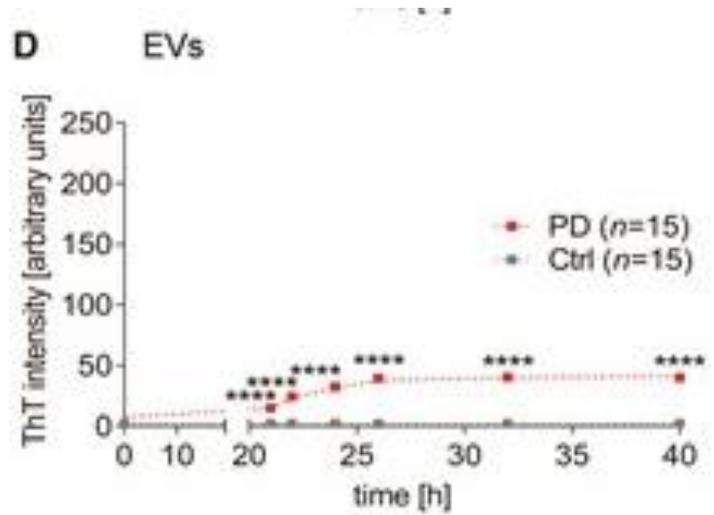
Holms et al, 2018. Trends in neuroscience.

Trends in Neurosciences

- Inclut les exosomes et les microvésicules
- Production par les neurones et autres cellules cérébrales
- Rôle dans la communication intercellulaire, l'immunomodulation ou l'inflammation
- Communication entre les cellules gliales et médiateurs entre les cellules gliales et les neurones
- Source de protéines et d'acides nucléiques qui peuvent constituer des biomarqueurs

01 Biomarqueurs spécifiques : vers un dosage sanguin de l'alpha-synucléine

- Mesure de l'alpha-synucléine dans les vésicules extracellulaires plasmatiques dans la maladie de Parkinson



Mesure de l'aggrégation via la RT-Quic

Kluge et al, Brain 2022; Kluge et al, Annals Neurol 2024; Gamez-Valero, Sci Report

- Mesure de marqueurs dans les vésicules extracellulaires plasmatiques dans la MCL

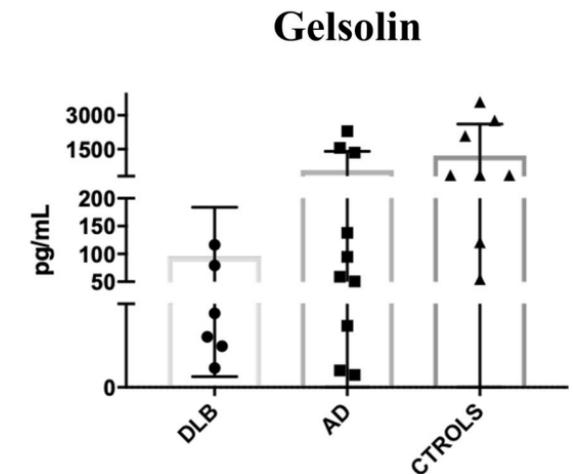
SCIENTIFIC REPORTS

nature research

Comprehensive proteomic profiling of plasma-derived Extracellular Vesicles from dementia with Lewy Bodies patients

Ana Gámez-Valero^{1,2}, Jaume Campdelacreu⁵, Ramón Reñé⁵, Katrin Beyer¹ & Francesc E. Borràs^{2,3,4}

Protein name	Gene symbol	Found in
14-3-3 protein zeta/delta	YWHAZ	Set 1 and Set 2
Actin cytoplasmic 1	ACTB	Set 1
CD5 antigen-like protein	CD5L	Set 1 and Set 2
Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	GAPDH	Set 1 and Set 2
CD81 antigen	CD81	Set 1
Galectin-3-binding protein	LGALS3BP	Set 1 and Set 2
CD9 antigen	CD9	Set 2
Fibronectin	FN1	Set 1 and Set 2
Filamin A	FLNA	Set 1 and Set 2
Apolipoprotein E	APOE	Set 1 and Set 2
Complement C3	C3	Set 1 and Set 2
Clusterin	CLU	Set 1 and Set 2
Apolipoprotein D	APOD	Set 1 and Set 2
Dermcidin	DCD	Set 2
Annexin A2	ANXA2	Set 2
Ficolin 3	FCN3	Set 2
Moesin	MSN	Set 2



- Potentiel pour la mesure de l'alpha-synucléine?

Gamez-Valero, Sci Report 2019

Sommaire : actualités sur les biomarqueurs sanguins dans la MCL

01

Biomarqueurs spécifiques

02

Identification d'une pathologie Alzheimer associée

03

Autres mécanismes de la MCL

Identifier une pathologie Alzheimer associée

Pourquoi identifier une copathologie Alzheimer ?

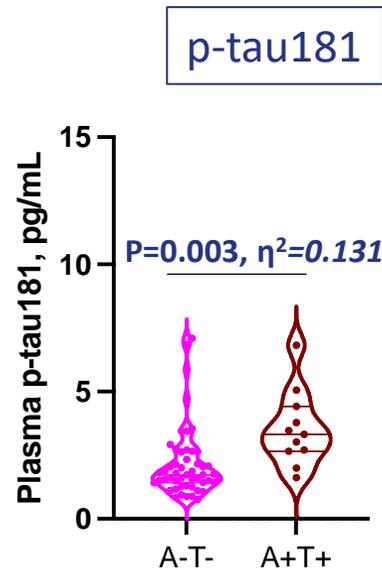
- 60% des patients avec une MCL ont également des dépôts amyloïdes
- Associés à un déclin cognitif plus rapide
- Potentiel thérapeutique: en vue d'un traitement de la 'copathologie'?

Marqueurs sanguins des lésions de la maladie d'Alzheimer

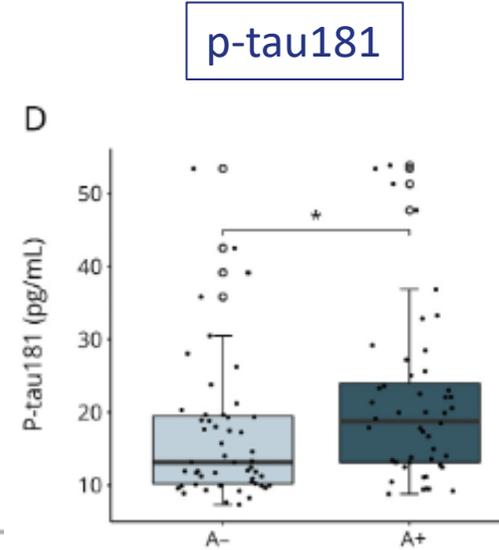
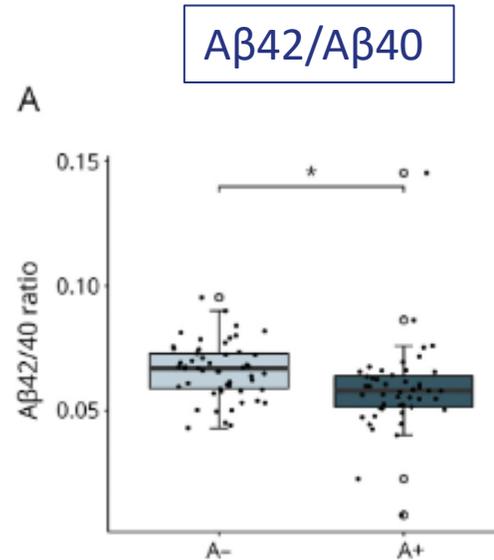


- Existence de dosages sanguins fiables et robustes
 - Pathologie amyloïde : plasma $A\beta_{42}/A\beta_{40}$
 - Pathologie tau : p-tau181, p-tau217
- Utilisation en clinique : à moyen/court terme

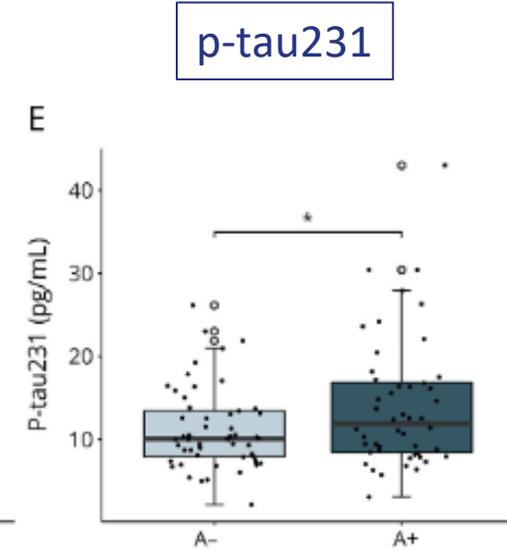
Robinson et al, Brain 2018; Walker et al, Acta Neuropathol 2015; Ashton et al, JAMA Neurol 2024



103 patients MCL
 Vrillon et al, *Alzheimers Res Ther* 2024

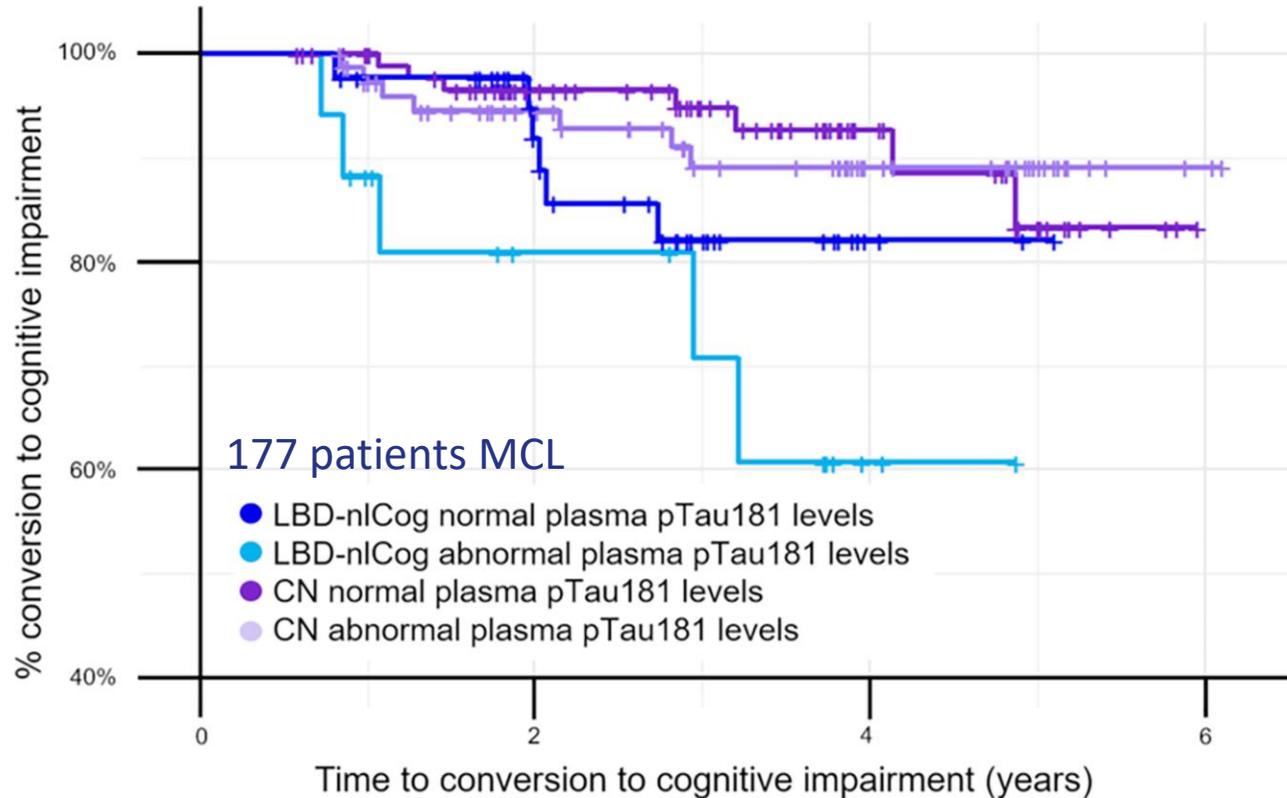


342 patients MCL
 Bolsewig et al, *Neurology* 2024



➤ Les dosages sanguins de protéine p-tau identifient les lésions Alzheimer.

Identifier une pathologie Alzheimer associée



- Un taux sanguin élevé de p-tau181 est associé à un déclin cognitif plus marqué à 6 ans.

Abdelnour et al., *Annals of Neurology*, Volume: 96, Issue: 3, Pages: 526-538, First published: 18 June 2024

Gonzales et al, *JAMA Neurol* 2022; Abdelnour et al, *Annals of Neurology* 2024

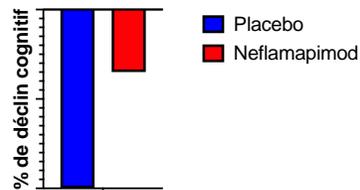
02

Identifier une pathologie Alzheimer associée



Exemple de l'essai thérapeutique AscenD-LB Neflamapimod

Efficacité cognitive



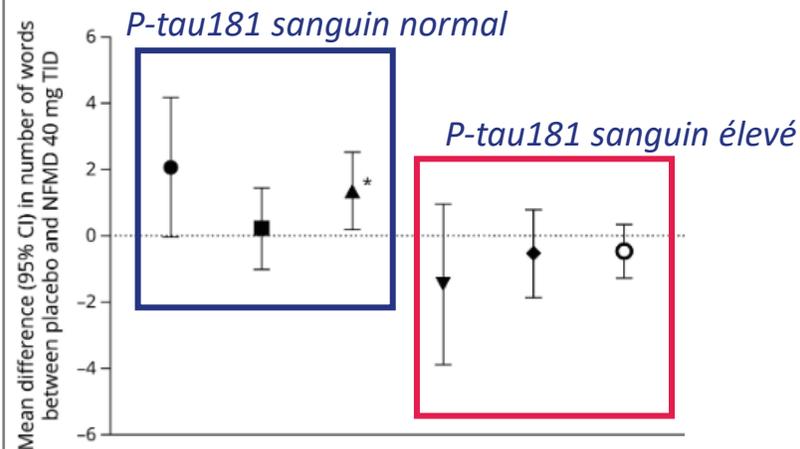
-65 % de déclin cognitif dans le groupe Neflamapimod

Efficacité motrice



-1,4 secondes au Timed up and go test chez les patients traités par Neflamapimod.

Une efficacité spécifique sur les lésions de MCL



Scores cognitifs après traitement

Meilleure efficacité chez les patients négatifs pour le marqueur sanguin p-tau181

Sommaire : actualités sur les biomarqueurs sanguins dans la MCL

01

Biomarqueurs spécifiques

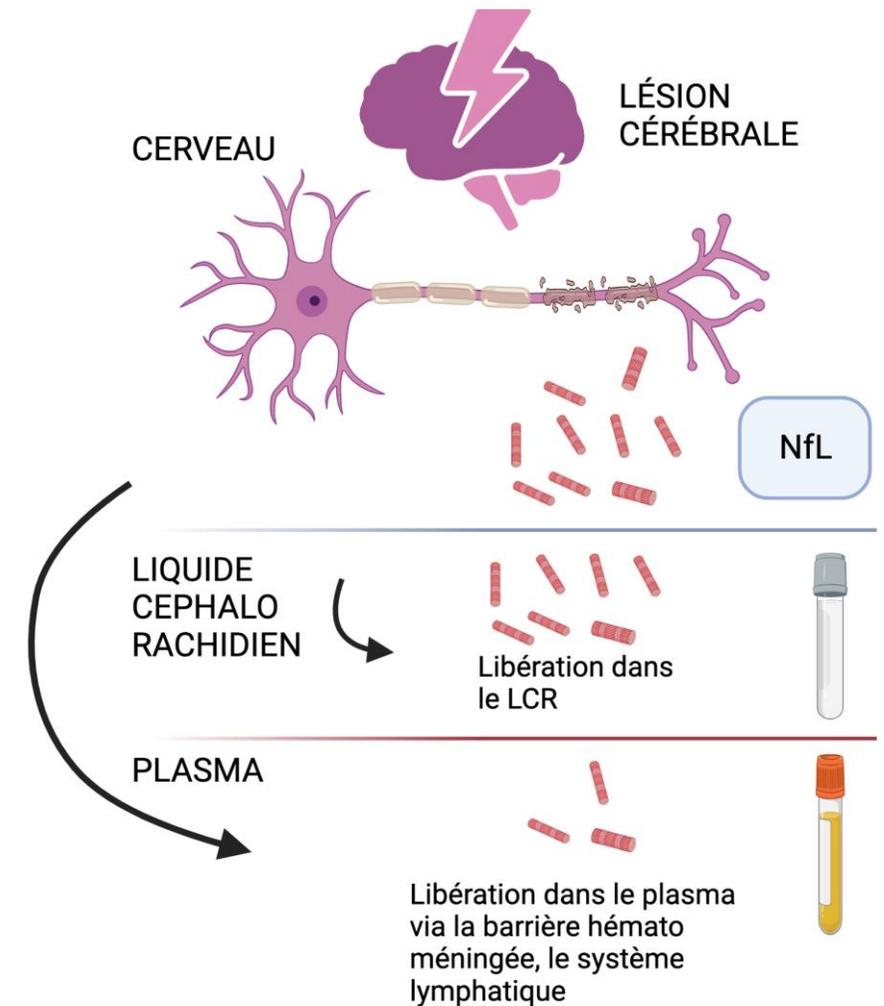
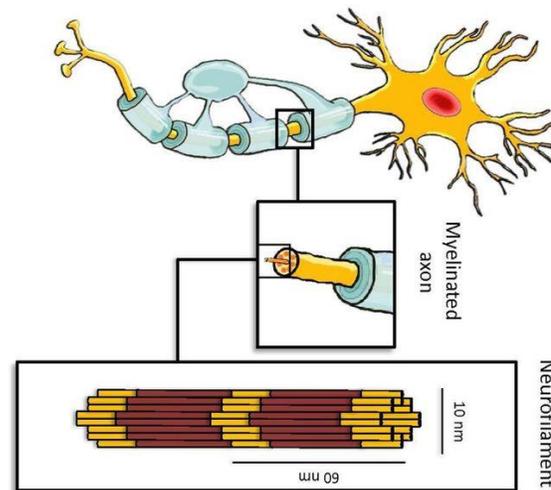
02

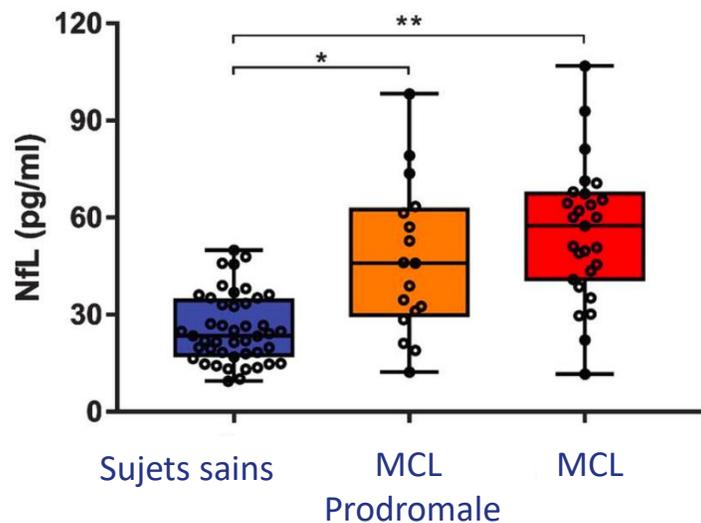
Identification d'une pathologie Alzheimer associée

03

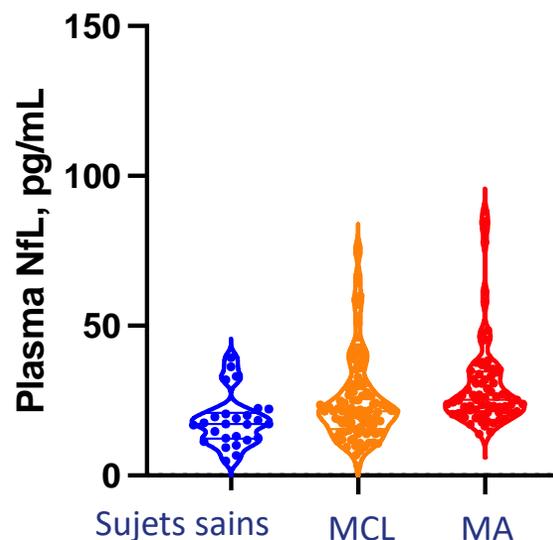
Autres mécanismes de la MCL

- Composants du cyto-squelette axonal
- Relargués dans le liquide céphalo-rachidien et le plasma lors de lésions cérébrales
- Peuvent être mesurés de manière fiable dans le LCR et le plasma
- Augmentés dans les maladies neurodégénératives, les traumatismes crâniens, les maladies inflammatoires, les accidents vasculaires cérébraux
- Utilisation à court terme en pratique courante

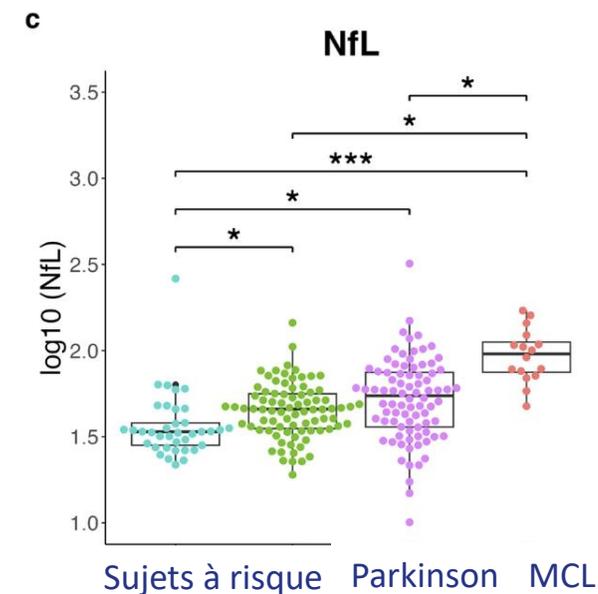




Pilotto et al. JAD 2021



Vrillon et al, Alzheimer Res Therapy 2024



Hiraga, Kal. npj Parkinsons Dis. 2024

- Augmentés dans la MCL par rapport à des sujets contrôles
- Élévation non spécifique, notamment par rapport à la maladie d'Alzheimer

Prédire l'évolution cognitive dans la MCL

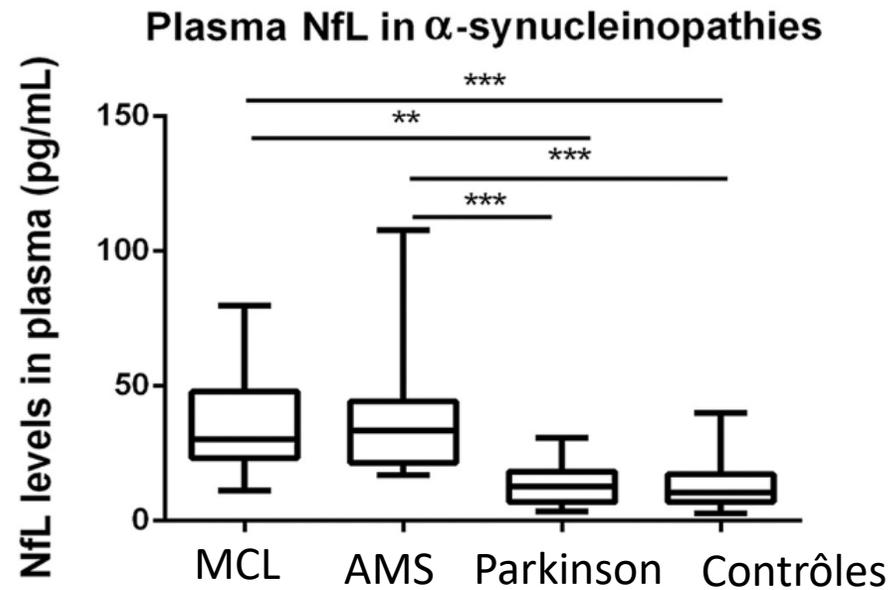
Multivariable linear regression model for cognitive progression in total DLB cohort defined by changes in MMSE score including demographic, clinical baseline variables and plasma NfL levels

Independent variables	B	Standard error	Beta	t	p
Constant	-18.484	8.163		-2.264	0.030
Age	0.204	0.099	0.348	2.065	0.047
Gender	1.444	0.947	0.236	1.524	0.137
Disease duration	-0.284	0.171	-0.294	-1.657	0.107
MMSE _{baseline}	-0.026	0.109	-0.038	-0.239	0.813
MDS-UPDRS- III _{baseline}	0.043	0.037	0.193	1.152	0.258
NfL	-0.050	0.022	-0.361	-2.218	0.034

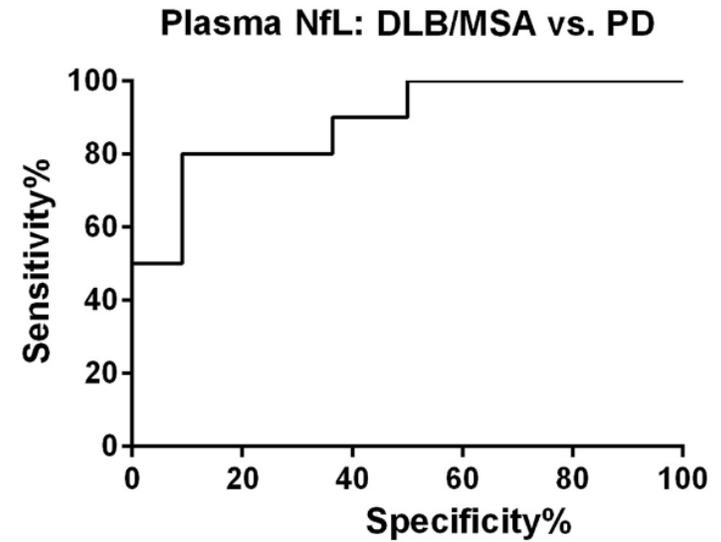
Pilotto et al. JAD 2021

- Le taux sanguins de NfL étaient associés au déclin cognitif.
- Potentiel comme marqueur de suivi ?

Différencier la MCL de la maladie de Parkinson



Schmitz et al. Mov Disorder 2021

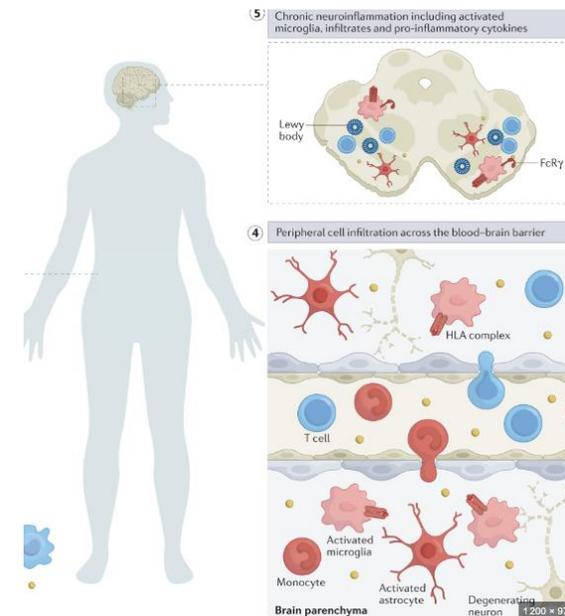


Area	0.8864
Std. Error	0.06336
95% confidence interval	0.7622 to 1.011
P value	0.0005533

Schmitz et al. Mov Disorder 2021

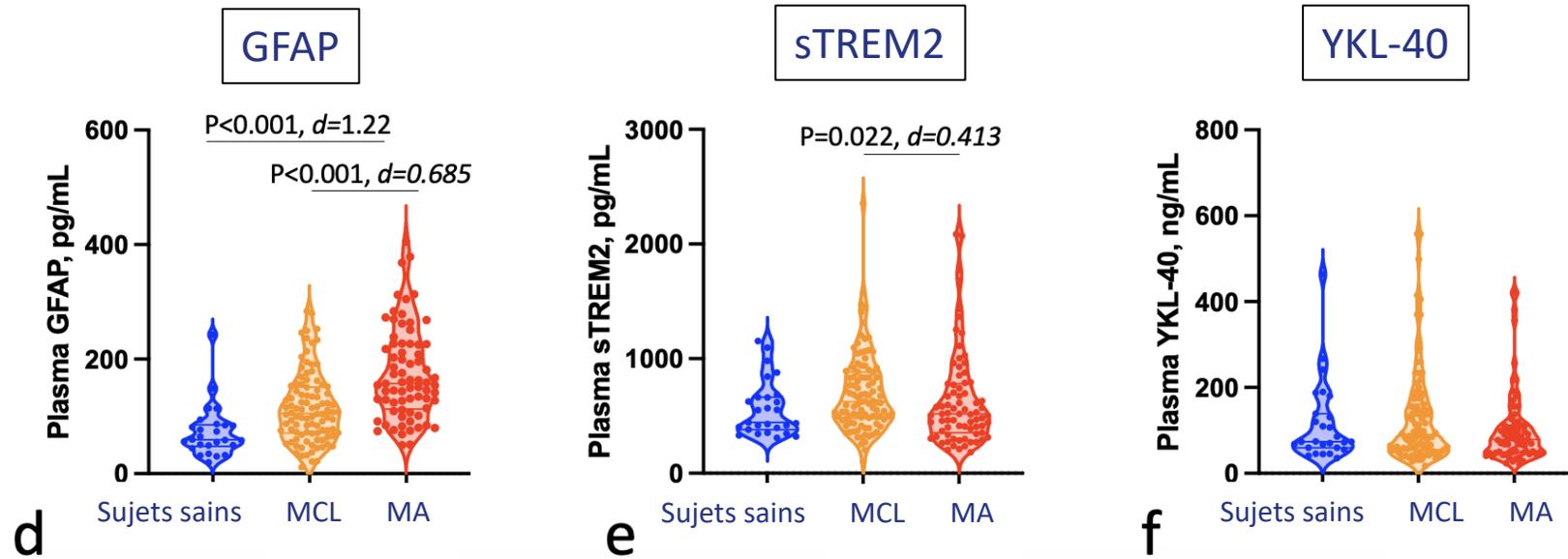
- Mécanisme commun à de nombreuses pathologies neurodégénératives
- Etudes neuropathologique, de biomarqueurs du LCR, imageriques : mise en évidence d'une activation des cellules immunitaires cérébrales dans la MCL, précocement dans la maladie
- Marqueurs d'inflammation
 - marqueurs de neuro-inflammation
 - marqueurs d'inflammation systémique

Alam et al, Translational Psychiatry 2020



o Marqueurs de neuroinflammation

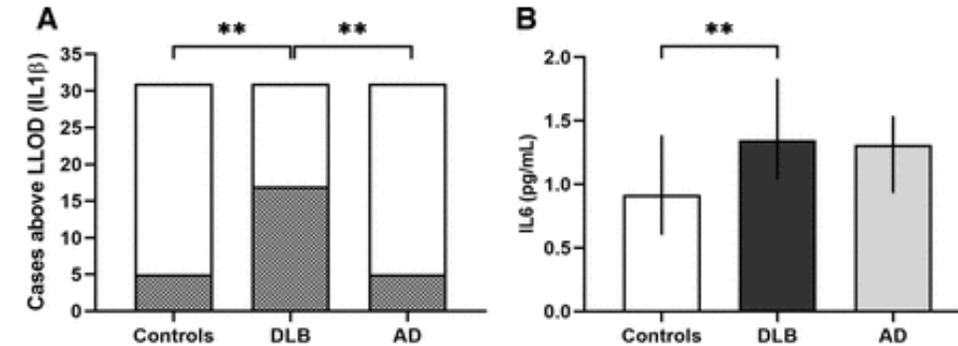
Dosages sanguins disponibles pour des marqueurs de cellules inflammatoires cérébrales



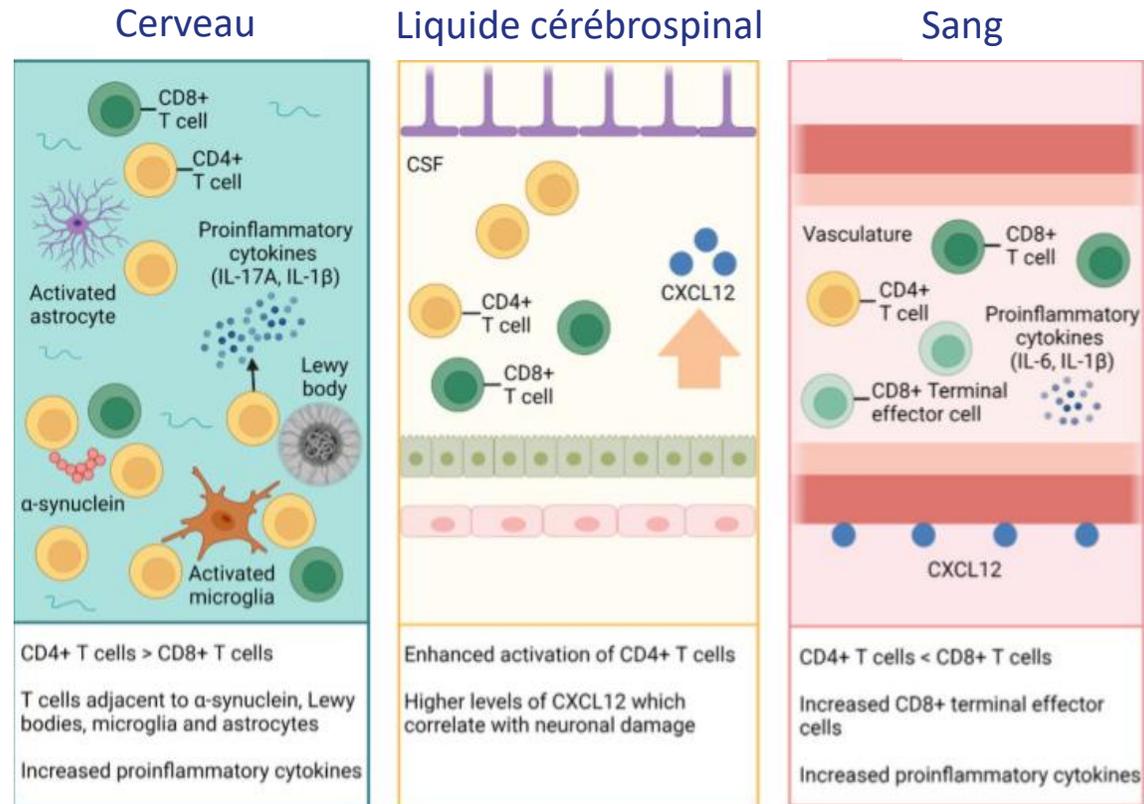
103 patients MCL
Vrillon et al, Alzheimer Res Therapy 2024

Inflammation systémique

- Élévation des cytokines IL-1 β , IL-2, IL-4, and IL-10 dans la MCL prodromale (King et al, JNNP 2018).
- Diminution avec l'évolution de la maladie : IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 and INF- γ
- Profils lymphocytaire B différents (Amin et al. JNNP 2020).



Amin et al. JNNP 2020



Amin et al, Cells 2023

Interaction inflammation cérébrale-inflammation systémique

- Biomarqueurs : compréhension des mécanismes
- Guider le développement thérapeutique
- Biomarqueurs dans les essais cliniques des traitements inflammatoires : sélectionner les patients candidats et suivre l'efficacité des traitements



En conclusion

- Pas encore de biomarqueurs sanguins disponibles à ce jour en soin courant
- Mais des avancées significatives :
 - Des premières études prometteuses sur les dosages sanguins d'alpha-synucléine pour le diagnostic positif
 - Détection d'une pathologie Alzheimer associée avec des marqueurs disponibles à moyen terme
 - Large développement de biomarqueurs pour des mécanismes avec un potentiel thérapeutique
- **Priorité dans les axes de recherche sur la MCL**

MERCI POUR VOTRE
ATTENTION



Module 3

Actualités sur les biomarqueurs sanguins dans la MCL

Dr Agathe VRILLON

Neurologue – San Francisco

agathe.vrillon@ucsf.edu / agathe.vrillon@gbhi.org



CENTRE DE
NEUROLOGIE
COGNITIVE



AP-HP. Nord
Université
de Paris



Université
de Paris



A2MCL



LE VINATIER
PSYCHIATRIE UNIVERSITAIRE
LYON MÉTROPOLE



Association des Aidants
et Malades à Corps de Lewy

www.a2mcl.org

06 62 63 34 97

contact@a2mcl.org



LE VINATIER

PSYCHIATRIE UNIVERSITAIRE
LYON MÉTROPOLE

