



Hospices Civils de Lyon

■  
votre santé,  
notre engagement



# MARQUEURS BIOLOGIQUES DES MALADIES NEURO-DÉGÉNÉRATIVES

Dr Isabelle Quadrio - Dr Anthony Fourier - Dr Armand Perret-Liaudet

Service de Biochimie et Biologie moléculaire Grand Est – UF Pathologies  
dégénératives

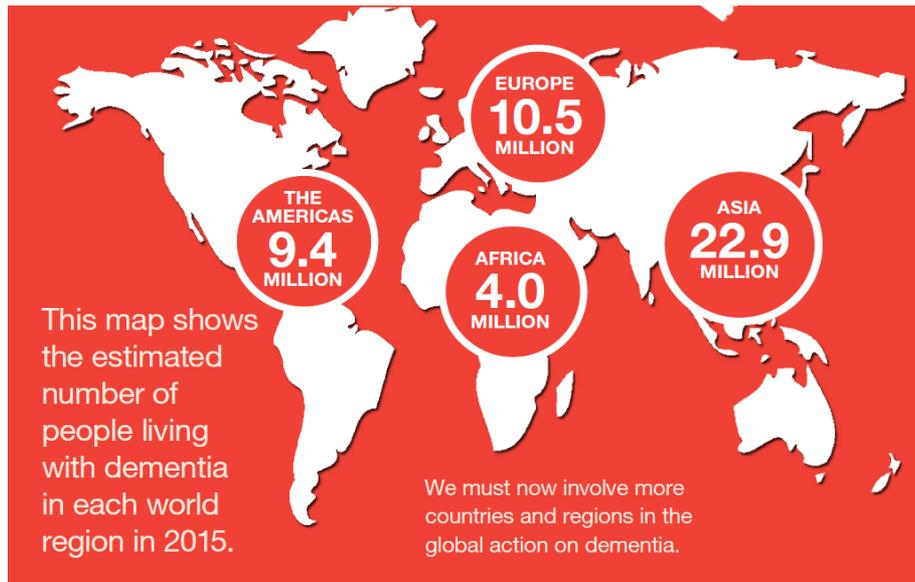
Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, équipe BIORAN

16/10/2018 - Paris

**2<sup>èmes</sup> Journées Francophones de Biologie Médicale - SNBH**

# Epidémiologie des démences neurodégénératives

- Monde (2015): 47 millions personnes atteintes
  - Évolution : 2030 → 75 millions; 2050 → 131 millions
  - ↗ la plus importante pour « Pays Faible ou Moyen Revenu » (LMICs)
  - % dans LMIC: 2015 → 58%; 2030 → 63%; 2050 → 68%
  - Europe : 1,5% à 2% de la population totale



Prince M *World Alzheimer Report 2015*

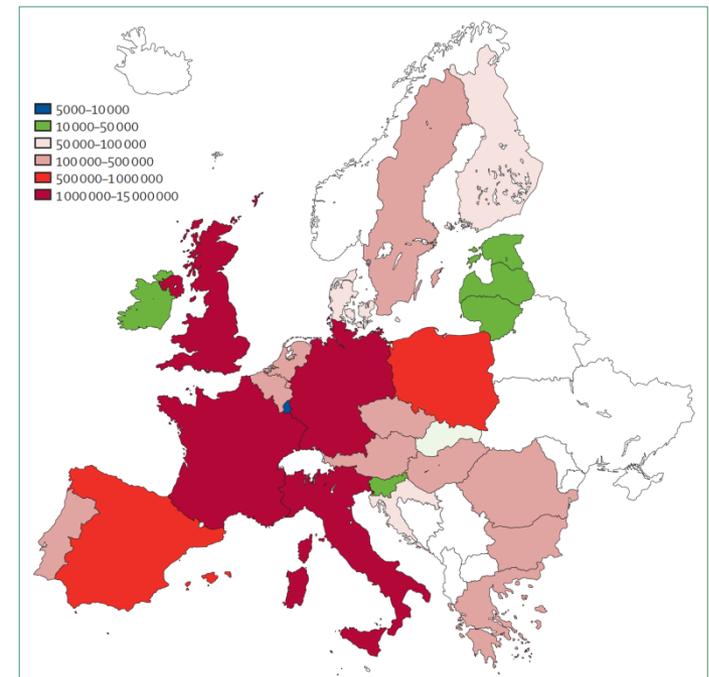


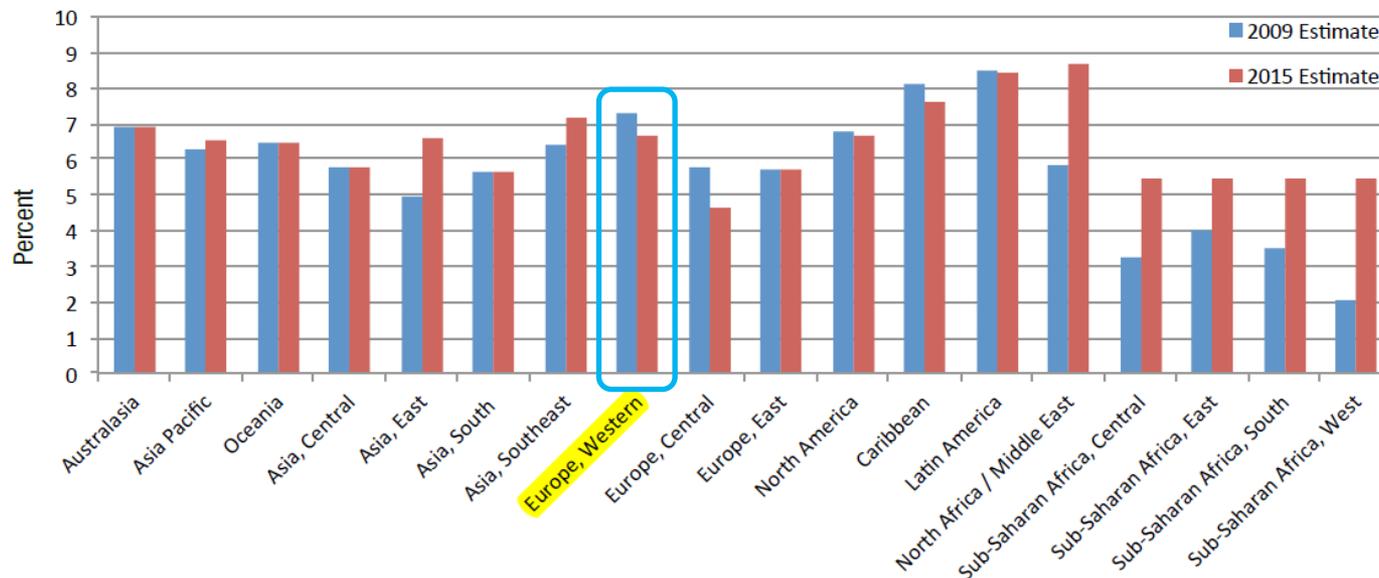
Figure 1: Number of people with dementia in 28 European countries in 2013

# Epidémiologie des démences

## ■ Prévalence :

- Europe ≈ 7% personnes > 60 ans sont atteintes de démences (âge = fact risque +++)

Estimated prevalence of dementia for those aged 60 and over, standardised to Western Europe population, by GBD region



Prince M World Alzheimer Report 2015

- ↗ dans LMICs et ↘ dans pays « riches » années à venir : effet combiné ↘ FRCV et ↗ niveau de formation / éducation (« réserve cognitive »)
- Maladie d'Alzheimer ≈70% des démences et 95% ont âge > 65 ans

# Epidémiologie des démences : en France

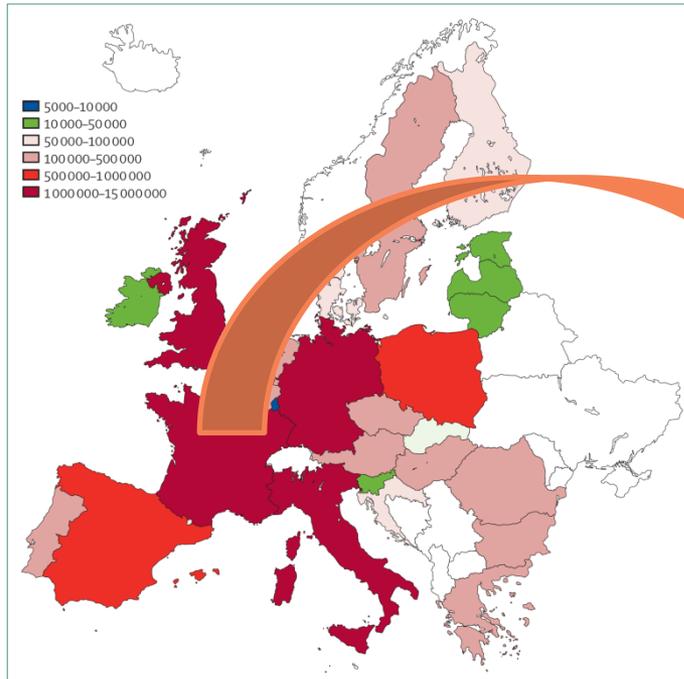


Figure 1: Number of people with dementia in 28 European countries in 2013

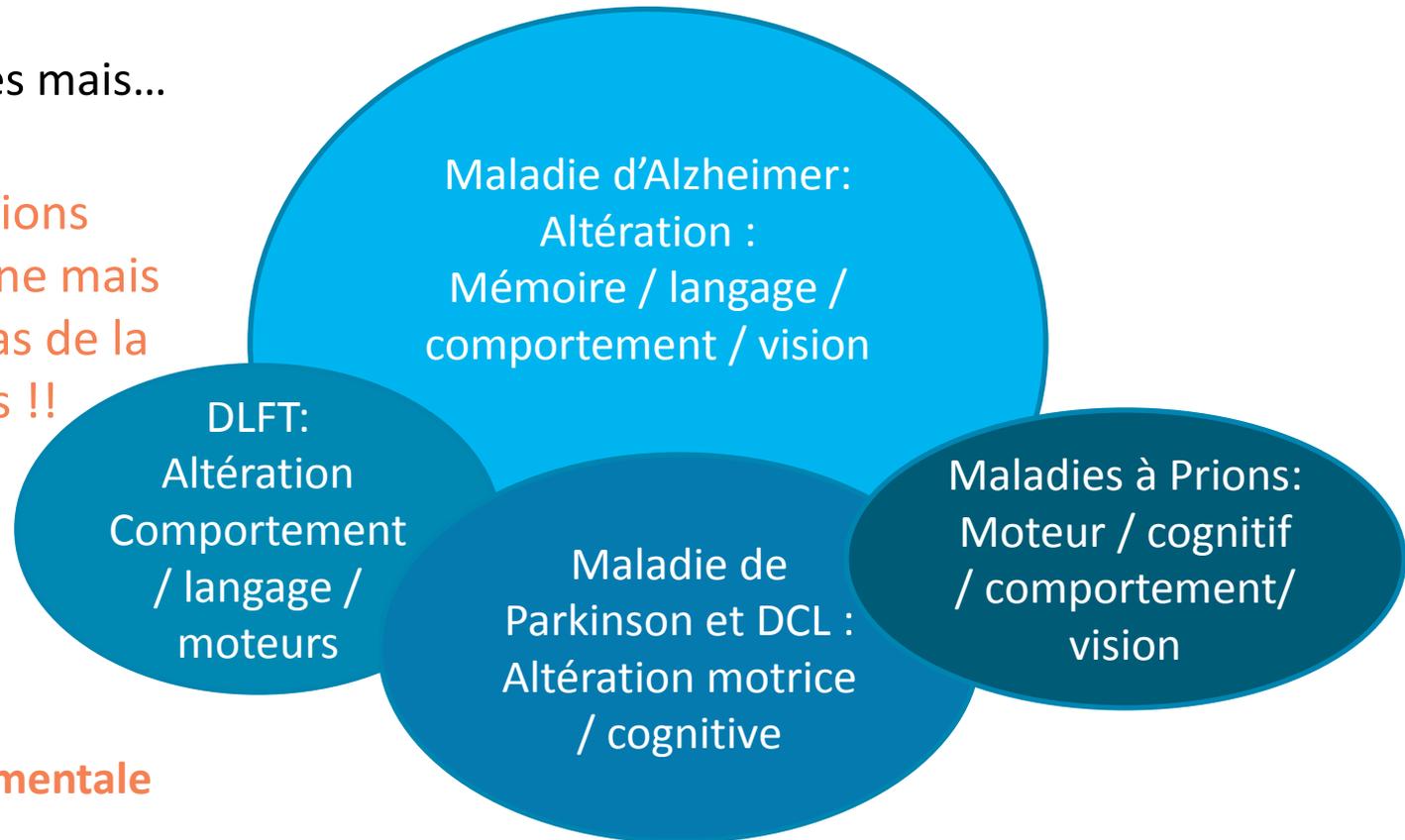
Wingbladt B *LancetNeurol* 2016

- 900 000 malades dont 70% MA
- 225 000 nouveaux cas / an
- 2/3 de femmes

# Maladies dégénératives du SNC: recoupements phénotypiques

Atteintes cérébrales mais...

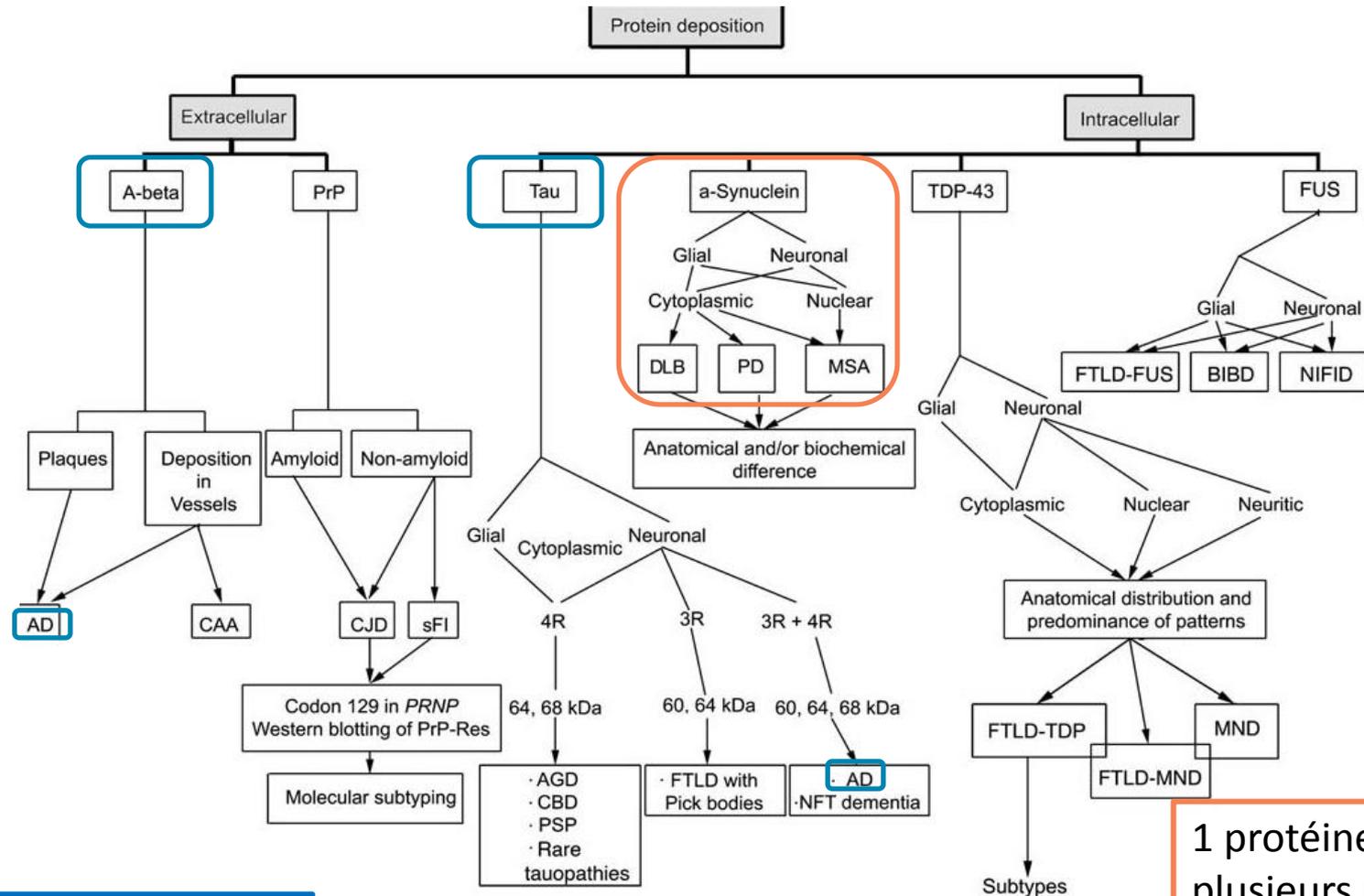
... la **topographie** cérébrales des lésions peut être commune mais cela ne préjuge pas de la **nature** des lésions !!



→ MA comportementale ou DLFT ?

- Phénotypes « classiques »: concordance clinico-pathologiques ≈ 70%
- Formes atypiques ????
- Problème thérapeutique...

# Les « protéinopathies » : diversité des agrégats



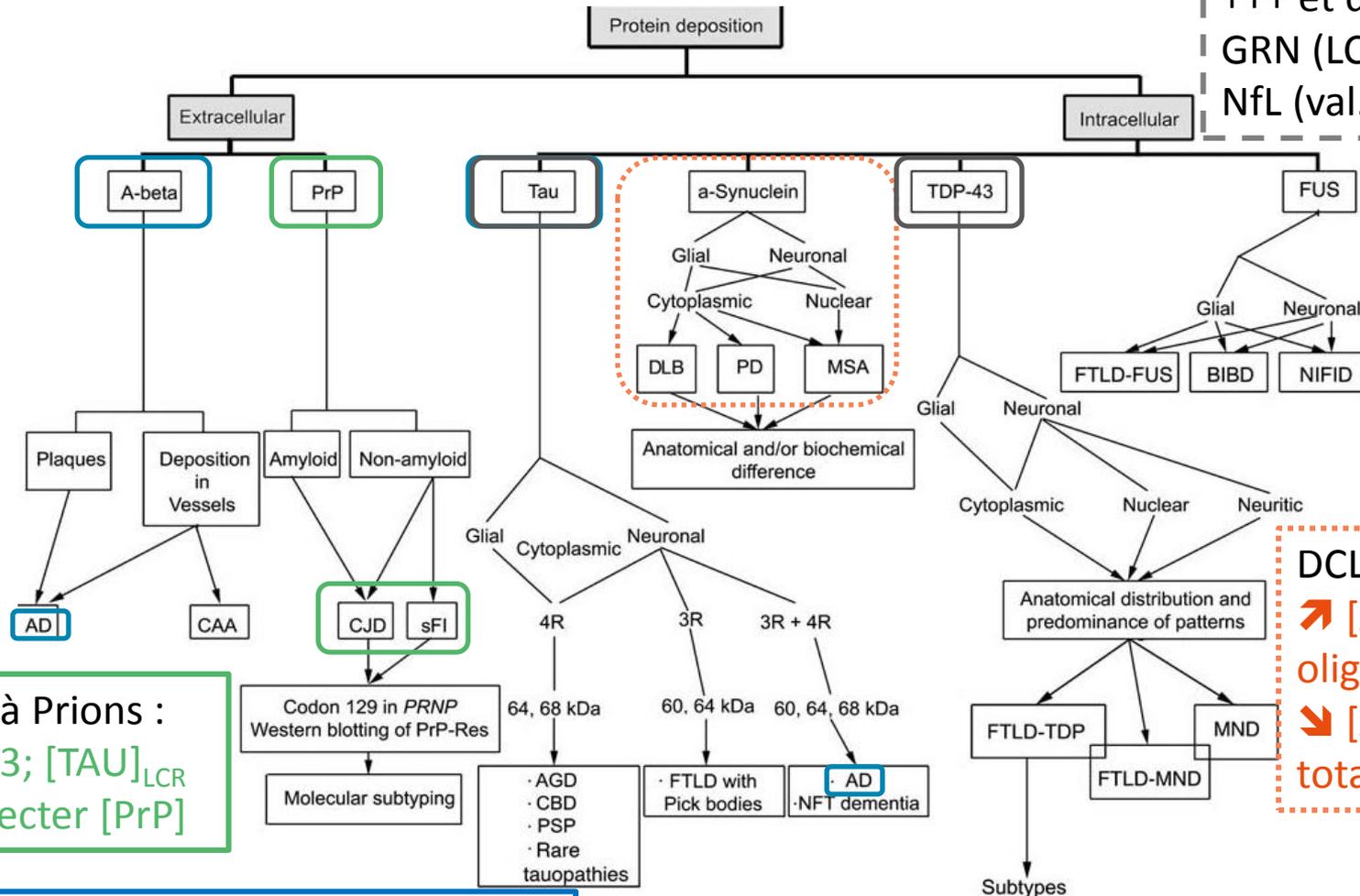
1 maladie ↔ plusieurs protéines

1 protéine ↔ plusieurs maladies

# Marqueurs biochimiques dans les fluides biologiques

## → étiologiques?

DLFT : génétique  
+++ et dosage  
GRN (LCR plasma)  
NfL (val. en cours)



DCL :  
 ↗ [Asyn]<sub>LCR</sub> oligomérique;  
 ↘ [Asyn]<sub>LCR</sub> totale, p129S

Maladies à Prions :  
 ↗ P14-3-3; [TAU]<sub>LCR</sub>  
 Idéal: détecter [PrP]

Maladie d'Alzheimer:  
 ↘ [Aβ1-42] et [Aβ1-42]/[Aβ1-40]<sub>LCR</sub>;  
 ↗ [p-TAU]<sub>LCR</sub> et [TAU]<sub>LCR</sub>

Kovacs GG Acta Neuropathologica 2010

# Mais... les lésions du tissu cérébral...

- ... sont rarement isolées !

Suivi NACC : 2046 autopsies

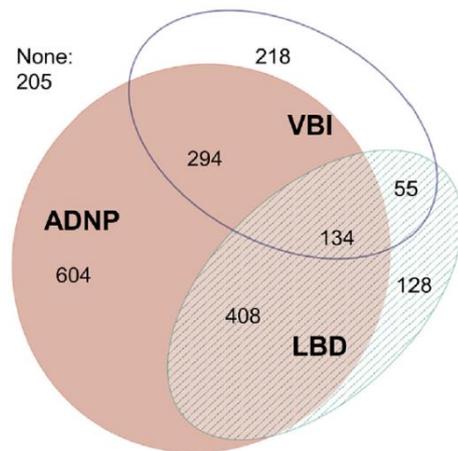


Fig. 1. Co-occurrence of Alzheimer's disease neuropathology (ADNP), Lewy body disease (LBD), and vascular brain injury (VBI). ADNP = moderate/frequent neuritic plaques and Braak stage III-VI; LBD = Lewy bodies in any brain region examined; VBI = any gross infarcts or cortical microinfarcts.

Brenowitz W *Alz & Dem* 2017

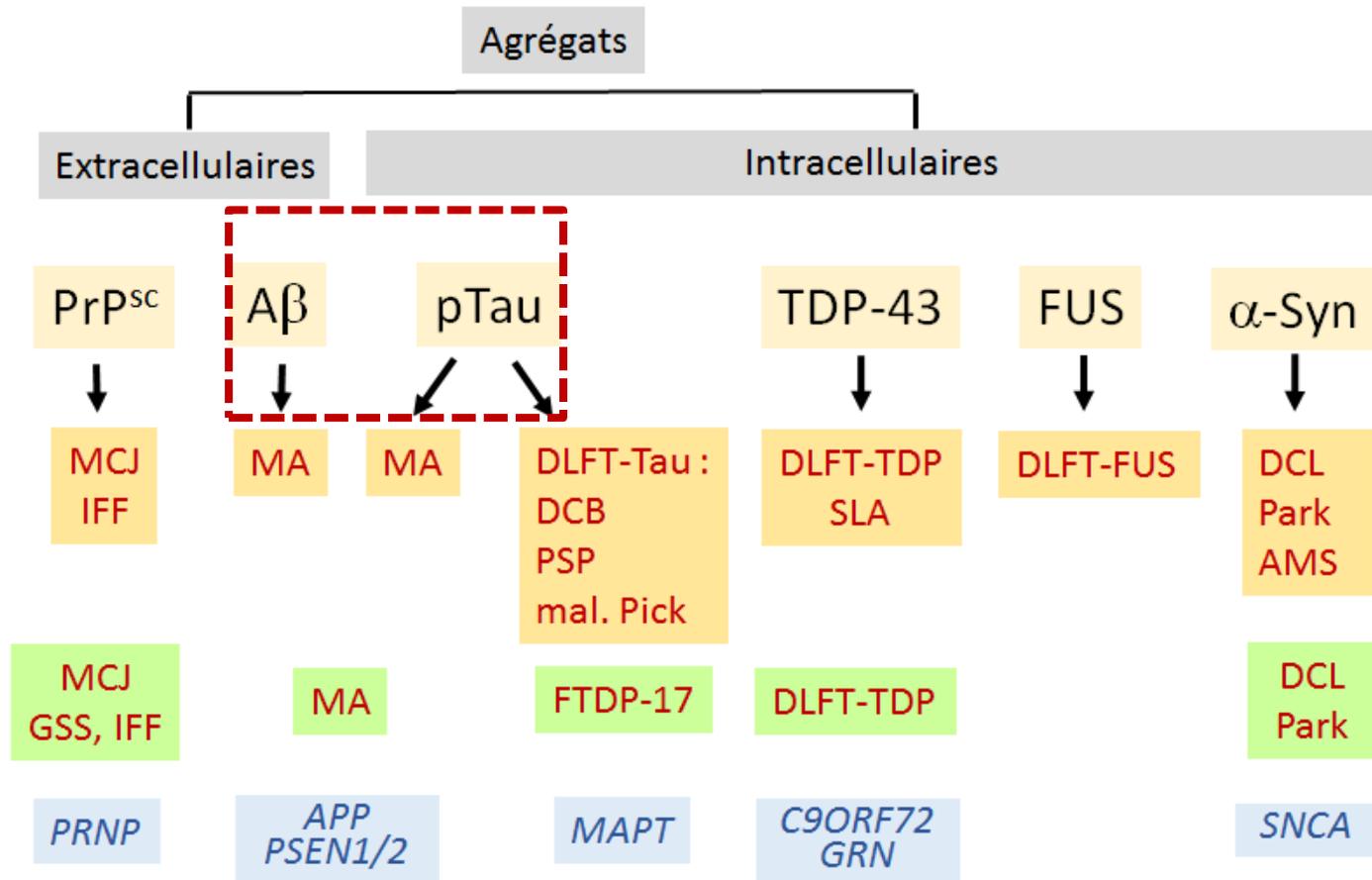
- 43% patients portent plusieurs types de lésions...
- Études Européennes: jusqu'à 73% de colésions

Grau-Rivera O *Neurodegener Dis.* 2015

# Quels outils diagnostiques alors ?

- Diagnostic de certitude sur caractérisation des lésions cérébrales
- Diagnostic probabiliste du vivant du patient :
  - Parcours de soin « prise en charge des troubles cognitifs » (mai 2018)  
[https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_2851144/fr/patients-presentant-un-trouble-neurocognitif-associe-a-la-maladie-d-alzheimer-ou-a-une-maladie-apparentee](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2851144/fr/patients-presentant-un-trouble-neurocognitif-associe-a-la-maladie-d-alzheimer-ou-a-une-maladie-apparentee)
  - Clinique + Neuropsychologie + IRM +/- biomarqueurs du LCR +/- imagerie TEP métabolique (TEP-FDG) [des lésions (Amyloïde, Tau...)]
- Marqueurs biologiques du LCR = témoins des lésions neuropathologiques
  - Spécifique = lésions étiologiques
  - Non spécifique = d'un processus associé (lyse neuronale, destruction axonale...)

# Classification moléculaire des protéinopathies

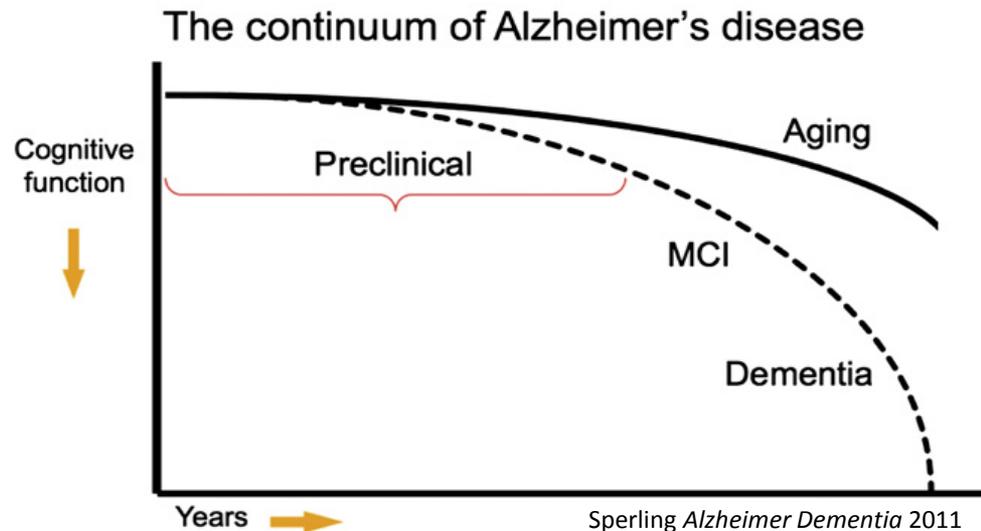


S. Schraen-Maschke / Lille

→ marqueurs biochimiques de la Maladie d'Alzheimer

# Critères diagnostiques actuels

- 1906: A. Alzheimer décrit les lésions neuropathologiques
- 1984: 1<sup>ers</sup> consensus « démence d'Alzheimer » (McKhann G *Neurology* 1984)
- 2011: diversité phénotypique de la MA reconnue
  - Principalement altération de la mémoire
  - ... mais pas uniquement ! Aussi langage, comportement, vue
- Prise en compte des stades de la maladie: pré-démentielle, troubles cognitifs légers, démence



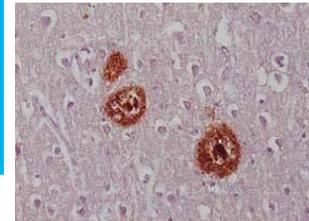
# Révision des critères diagnostiques: 2011

- Prise en compte des « biomarqueurs » pour caractériser des stades de MA
- Mesurables *in vivo* reflétant spécifiquement les altérations pathologiques relatives à la MA
  - Accumulation amyloïde : peptides LCR et PET-PIB
  - Dégénérescence neuronale : Tau LCR, atrophie à IRM structurale, métabolisme du glucose en imagerie TEP

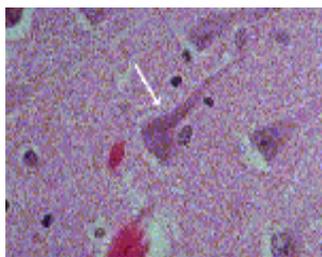
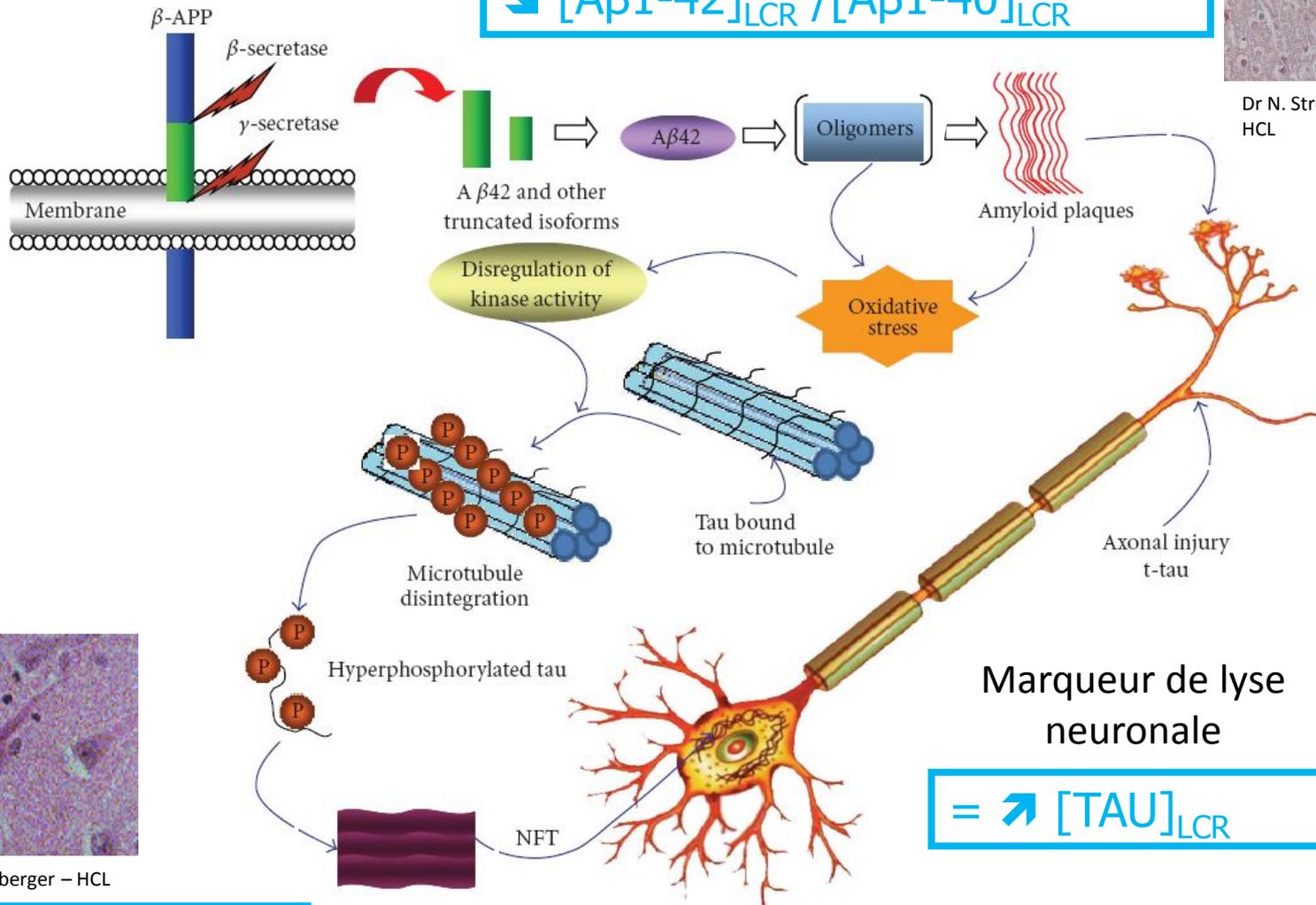


# Biomarqueurs du LCR = témoins des lésions cérébrales

=  $\blacktriangleright$   $[A\beta_{1-42}]_{LCR}$  OU  
 $\blacktriangleright$   $[A\beta_{1-42}]_{LCR} / [A\beta_{1-40}]_{LCR}$



Dr N. Streichenberger – HCL



Dr N. Streichenberger – HCL

Marqueur de lyse neuronale  
 =  $\blacktriangleright$   $[TAU]_{LCR}$

=  $\blacktriangleright$   $[p-TAU]_{LCR}$

# Préanalytique: prélèvement de LCR

- Uniquement en lombaire car concentrations ventriculaires  $\neq$
- Pas de cycle nyctéméral, pas nécessaire d'être à jeun
- Principal risque : syndrome post-PL
  - 2,6% cas : douleurs modérées Zetterberg H *Euro Neurol* 2010
  - <1% des incidents ont nécessité une intervention médicale Duits H *Alz & Dementia* 2016
- Limiter ce syndrome : consensus en 2017 par groupe international de neurologues de consultations « mémoire »

## Box 1

Recommendations to minimize post-LP complaints and complications (All recommendations are at least level II evidence, type 2)

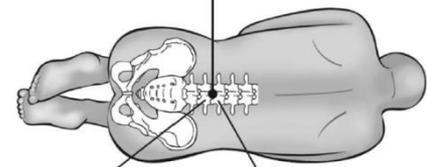
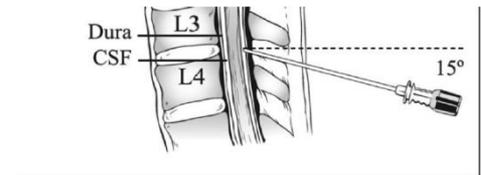
LP procedure:

- Use 25G atraumatic needles
- Not more than four LP attempts
- Passive withdrawal of CSF
- Collection of up to 30 mL of CSF is well tolerated and safe
- Lateral recumbent position

No influence of local anesthesia and bed rest after LP.

Abbreviations: CSF, cerebrospinal fluid; G, gauge; LP, lumbar puncture.

Engelborghs S *Alzheimers Dement* 2017



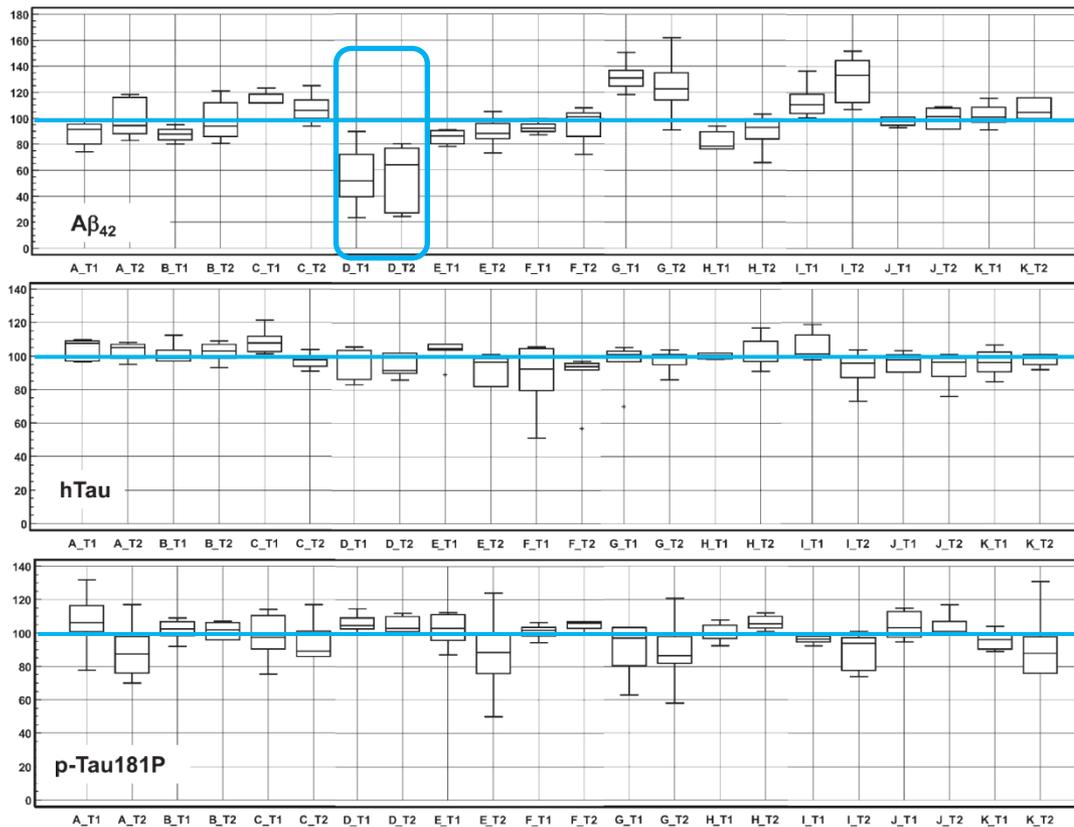
Engelborghs S *Alzheimers Dement* 2017



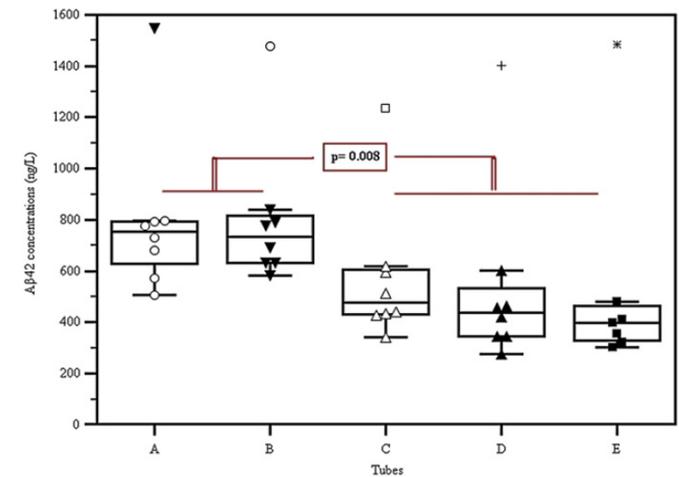
Nath S *Lancet* 2017

# Préanalytique : tube et variabilité des dosages

- Nature du plastique des tubes de prélèvement
  - 22 tubes PP représentatifs du marché



- Vrai aussi pour la conservation à -80°C...



Fourier A CCA 2015

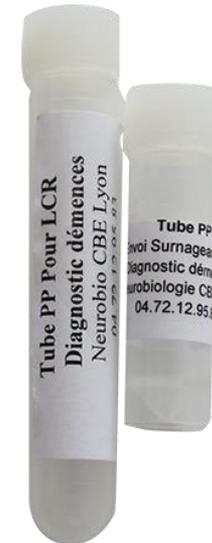
Perret-Liaudet A JAD 2012

→ Variabilité +++ : attention au tube utilisé !!!

# Préanalytique: tube de prélèvement de LCR

- Utilisation du tube **validé** par le laboratoire exécutant
  - Prélèvement en Sarstedt 10 ml et aliquotage en tube 5 ml
  - **Traçabilité indispensable pour interprétation**

 CBE- BIOCHIMIE LBMMS - GHE 59 bd Pinel - Aile A3 69677 Bron Cedex	NEURO : FICHE DE SUIVI PREANALYTIQUE POUR BIOMARQUEURS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER (protocole -80°C)	Ref : EB-PréA-DE-001-03 Version : 03 Applicable le : 30-04-2018
		



Dosage des protéines Tau, Tau phosphorylée (181) et des peptides amyloïdes Abeta 1 - 42 et Abeta 1 - 40 dans le LCR  
 Service de Neurobiologie - Dr Armand Perret-Liaudet, Dr Isabelle Quadrio. Tél : 04 72 12 95 83 ; Fax: 04 27 85 59 00

Identification	Nom Prénom
patient	Date de naissance
	ou étiquette patient

**DANS LE SERVICE CLINIQUE : Prélèvement dans le tube en polypropylène (tube PP fourni dans le kit)**

Prélèvement	date :	<input type="text"/>	envoi immédiat	au laboratoire du site avant 15 h (< 2h)
	heure :	<input type="text"/>		

**AU LABO du site préleveur :** Vérification du tube de prélèvement en Polypropylène    oui     non   
 Si non = Analyse non réalisable

**Prélèvement à traiter dans les 2 heures**

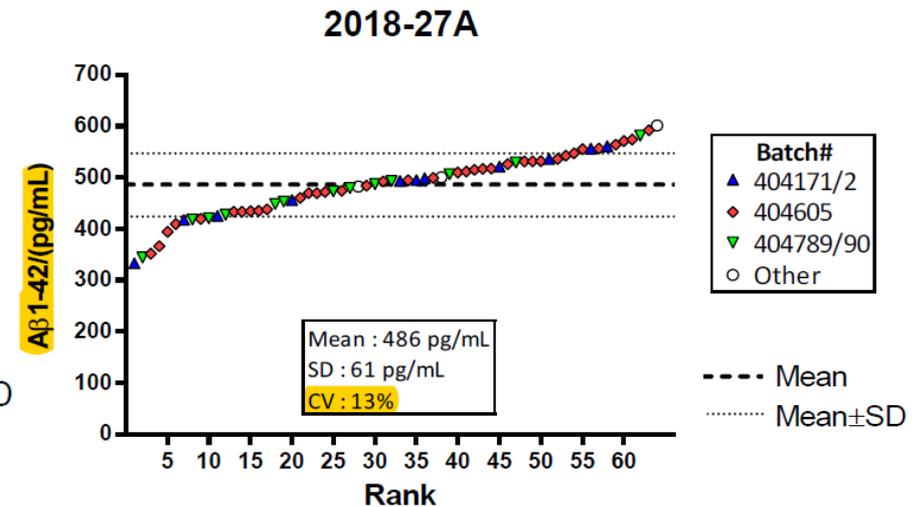
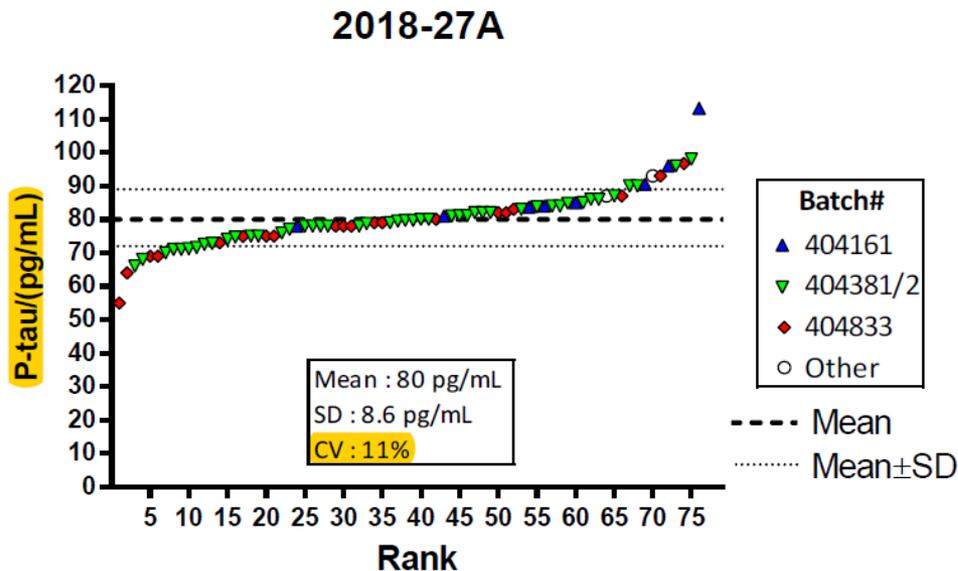
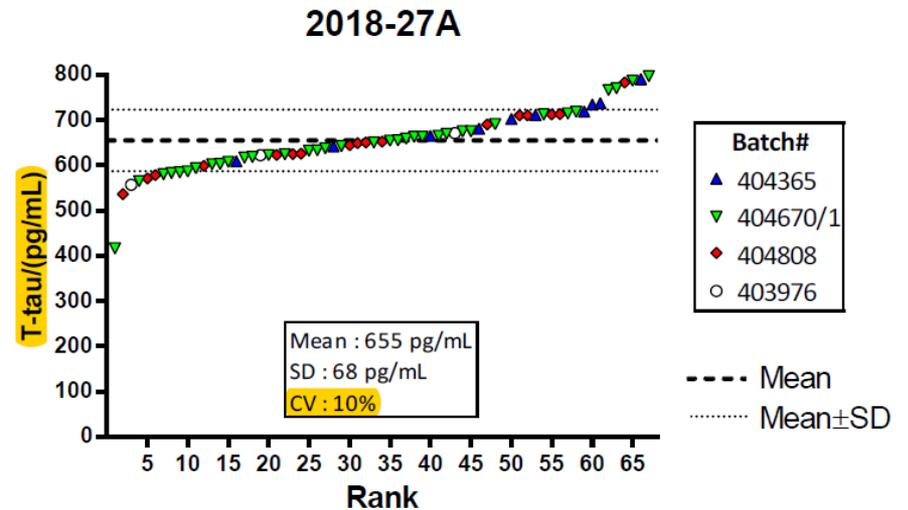
Heure de réception :	<input type="text"/>	} < 2 heures	
Centrifugation 10 min à 2000g 12 +/- 5°C	Heure de la centrifugation réfrigérée :		<input type="text"/>
Aliquoter le surnageant dans le petit tube <u>polypropylène de 5 ml</u> (fournis dans le kit)	Heure d'aliquotage		<input type="text"/>
Congeler à -80°C +/- 20°C	Heure congélation - 80 °C		<input type="text"/>
Protéinorachie	<input type="text"/> g/L	Numération cellulaire	<input type="text"/> GR <input type="text"/> GB
Envoi : congelé à -20°C +/- 5°C		Date d'envoi	<input type="text"/>

ENREGISTREMENT AU CBPE LYON : Neurochimie	Opérateur :	
Date et heure de réception au CBPE:	<input type="text"/>	Etiquette LMX
Conformité tube : oui / non	Conformité dossier : ID Biologiste	

→ Conservation à long terme  
 -80°C en Sarstedt 0,5 ml

# Techniques ELISA : variabilité analytique

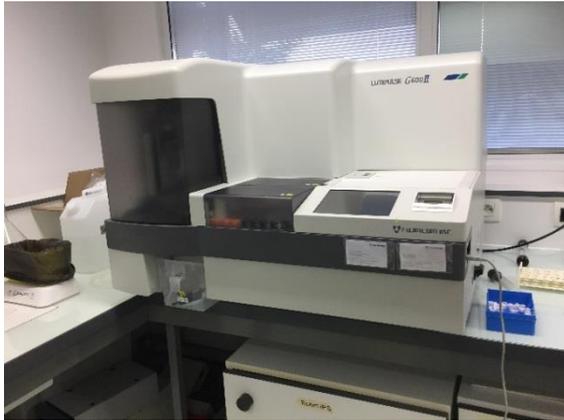
- Technique ELISA Innostest<sup>©</sup> Fujirebio = même kit diagnostic pour tous les participants
- CIL Européenne coordonnée par Univ. Göteborg (K Blennow)



→ Attention aux seuils du laboratoire réalisant l'analyse !!!

# Améliorations analytiques par l'automatisation

- Electrochimiluminescence → Amélioration de la précision

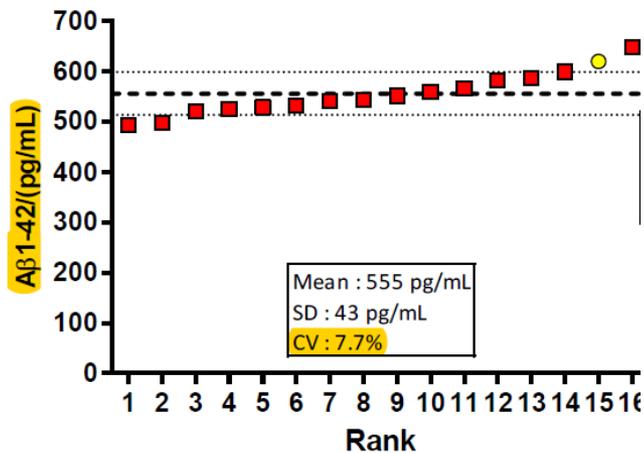


Lumipulse® LP600 FUJIREBIO

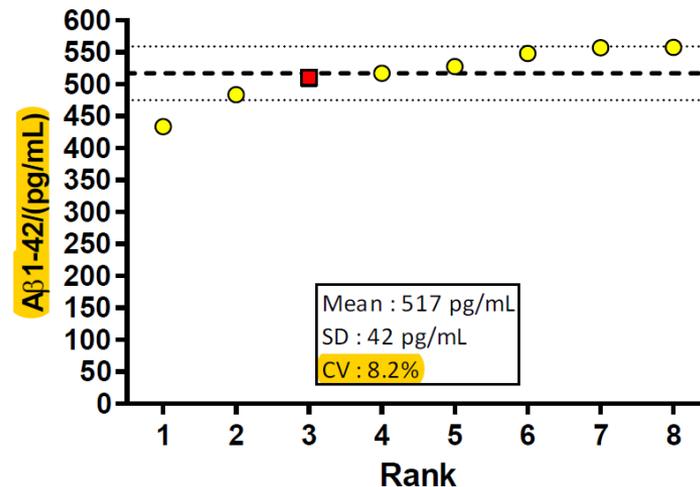


Cobas e 601® ROCHE

2018-27A



2018-27A



# Améliorations analytiques...

... n'ont aucun impact sur le pré / postanalytique !



The collage shows several different types of laboratory tubes: a black microcentrifuge tube with a blue cap, a clear microcentrifuge tube with a green cap, a clear microcentrifuge tube with a yellow cap, a clear microcentrifuge tube with a blue cap, a clear microcentrifuge tube with a green cap, a clear microcentrifuge tube with a purple cap, a clear microcentrifuge tube with a blue cap, a clear microcentrifuge tube with a green cap, a clear microcentrifuge tube with a blue cap, and a clear microcentrifuge tube with a blue cap. A central cartoon character is scratching its head with a question mark above it. In the top right corner, there is a red 'X' over a tube labeled '22 tube PS'.

**Dosage des protéines Tau, Tau phosphorylée (181) et des peptides amyloïdes Abeta 1 - 42 et Abeta 1 - 40 dans le LCR**  
Service de Neurobiologie - Dr Armand Perret-Laudet, Dr Isabelle Quadrio. Tél : 04 72 12 95 83 ; Fax: 04 27 85 59 00

Identification Nom Prénom patient  
Date de naissance ou étiquette patient

**DANS LE SERVICE CLINIQUE : Prélèvement dans le tube en polypropylène (tube PP fourni dans le kit)**

Prélèvement date : [ ] heure : [ ] envoi immédiat au laboratoire du site avant 16 h (+ 2h)

**AU LABO du site préleveur :** Vérification du tube de prélèvement en Polypropylène, oui  non  Si non = Analyse non réalisable

**Prélèvement à traiter dans les 2 heures**

Heure de réception : [ ]

Centrifugation 10 min à 2000g 12 +/- 5°C Heure de la centrifugation réfrigérée : [ ] < 2 heures

Aliquoter le surnageant dans le petit tube polypropylène de 5 ml (fourmis dans le kit)

Congeler à -20°C +/- 20°C Heure congélation - 80 °C [ ]

Protéinorachie [ ] µL Numération cellulaire  CR  GB [ ]

Envoi : congelé à -20°C +/- 4°C Date d'envoi, [ ]

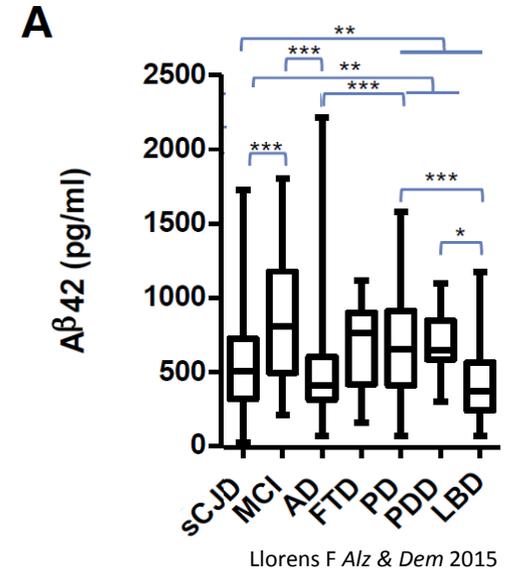
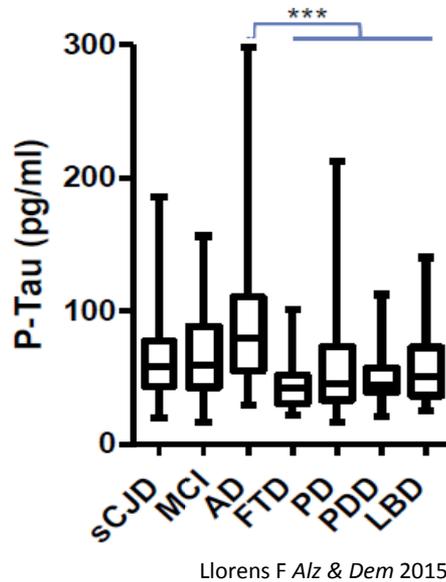
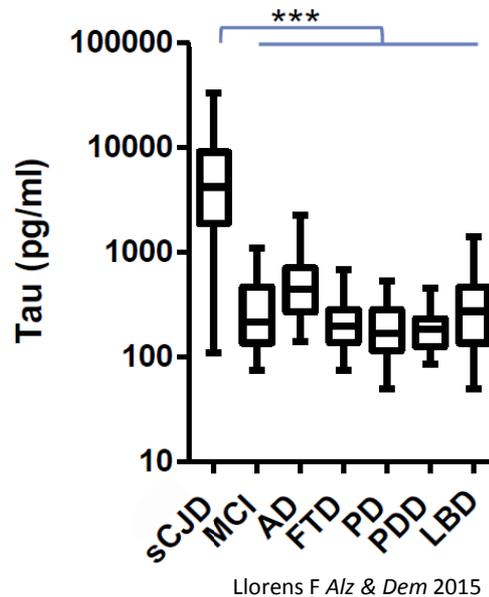
**ENREGISTREMENT AU CSPE LYON :** Neurochimie Opérateur, [ ]

Date et heure de réception au CSPE: [ ] Etiquette LMX

Conformité tube : oui / non Conformité dossier : ID Biologiste



# Postanalytique: interprétation des résultats



Étude Allemande monocentrique

Effectifs: sMCI= 1206; MA = 215; DFT = 18; PD+PDD= 126; DCL=70

- Recouplement des marqueurs individuels / autres maladies ND
- Interprétation combinée : sen et spé > 85%

↗ [TAU]<sub>LCR</sub> et ↗ [p-TAU]<sub>LCR</sub> et ↘ [Aβ1-42]<sub>LCR</sub>  
 Avec TAU > 350 ng/L ; p-TAU > 60ng/L et Aβ1-42 < 700 ng/L

+/- 10% = « zone grise » dans le sens de la variation

# Performances LCR vs diagnostic de certitude

- 51 patients MA certaine et 95 contrôles (probables)

	Technique	ROC analysis				
		AUC	Cut-off	Sensitivity at cut-off value [%]	Specificity at cut-off value [%]	Accuracy at cut-off value [%]
A $\beta$ <sub>1-42</sub>	INNOTEST®	0.941	539.44	94	88	90
	INNO-BIA	0.903	159.05	88	92	90
T-tau	INNOTEST®	0.868	422.21	69	94	85
	INNO-BIA	0.896	83.60	82	87	86
P-tau <sub>181P</sub>	INNOTEST®	0.807	50.50	75	79	77
	INNO-BIA	0.830	46.83	69	91	83
AD-CSF-index T-tau	INNOTEST®	0.969	0.76	100	92	95
	INNO-BIA	0.948	0.70	98	85	94
AD-CSF-index P-tau	INNOTEST®	0.968	0.82	98	91	93
	INNO-BIA	0.936	0.83	88	91	90
IATI	INNOTEST®	0.970	0.93	100	92	96
	INNO-BIA	0.947	0.54	94	90	91
A $\beta$ <sub>1-42</sub> /T-tau	INNOTEST®	0.964	1.95	98	92	97
	INNO-BIA	0.944	2.62	96	85	92
A $\beta$ <sub>1-42</sub> /P-tau	INNOTEST®	0.964	11.10	96	92	93
	INNO-BIA	0.920	4.31	86	88	88

Struyfs H JAD 2014

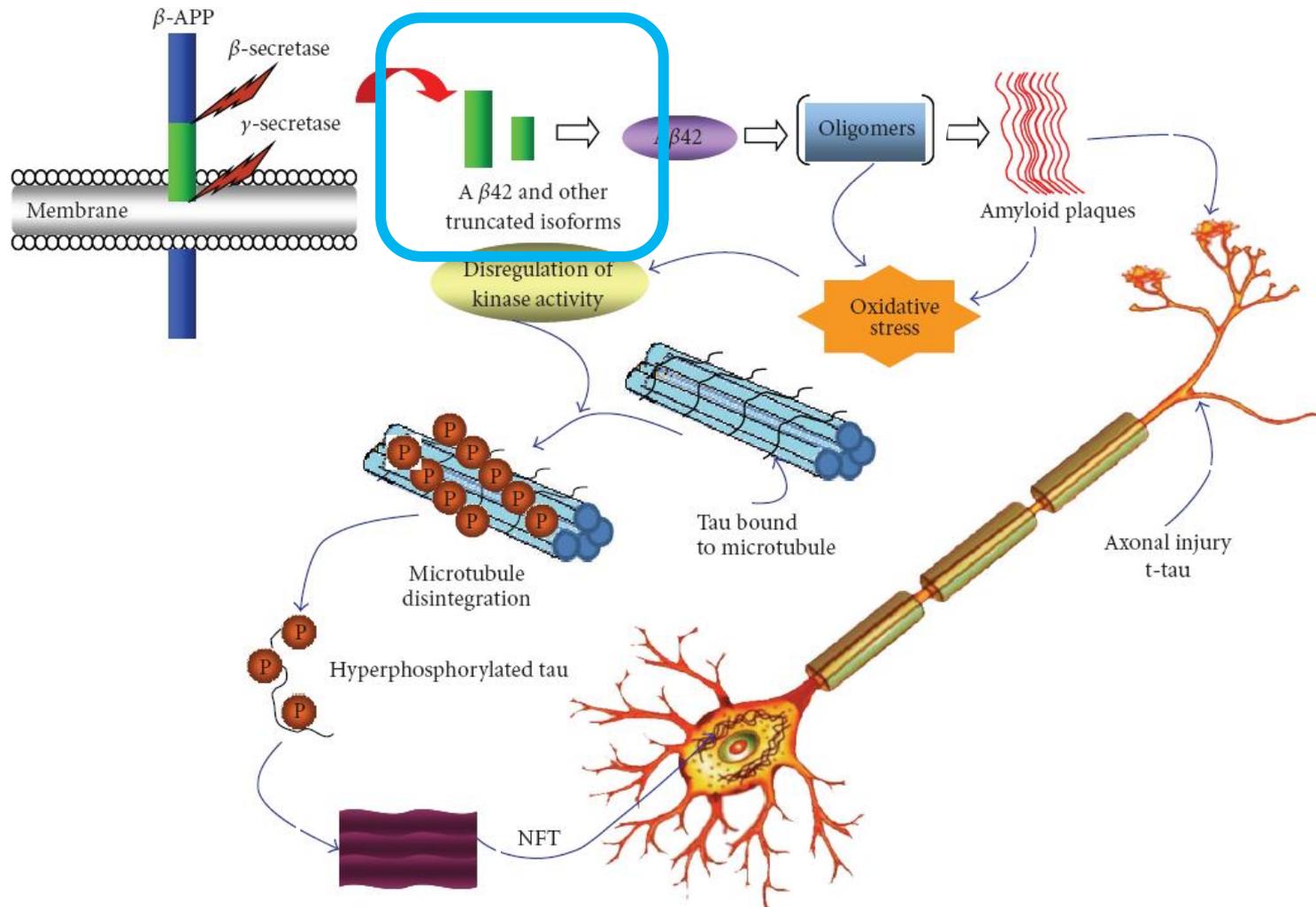
➔ **Combinaison donne d'excellentes performances pour un diagnostic positif d'une maladie d'Alzheimer !**

# Diagnostic de la MA: performance (réelle...) de l'A $\beta$ 1-42

- Sensibilité en routine pas si bonne qu'annoncée sur études patients bien sélectionnés...
- Données épidémiologiques registre suédois des démences :
  - Sur registre total : 2357 personnes avec diagnostic de démence d'Alzheimer
  - 25% patient cliniquement MA ont [A $\beta$ 1-42] « normale »
- Erreur de diag. ? Mauvaise sensibilité du marqueur ?

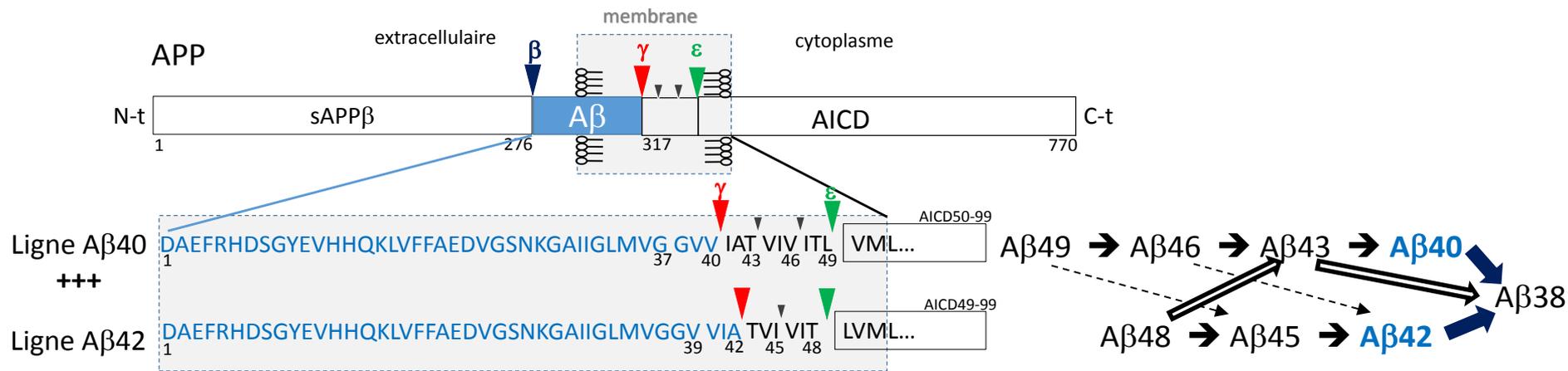


# Autres marqueurs amyloïdes ?



# Métabolisme de l'APP

- ≠ points d'action  $\gamma$ -secretases = formation de différents peptides amyloïdes à partir de deux fragments 1-48 et 1-49



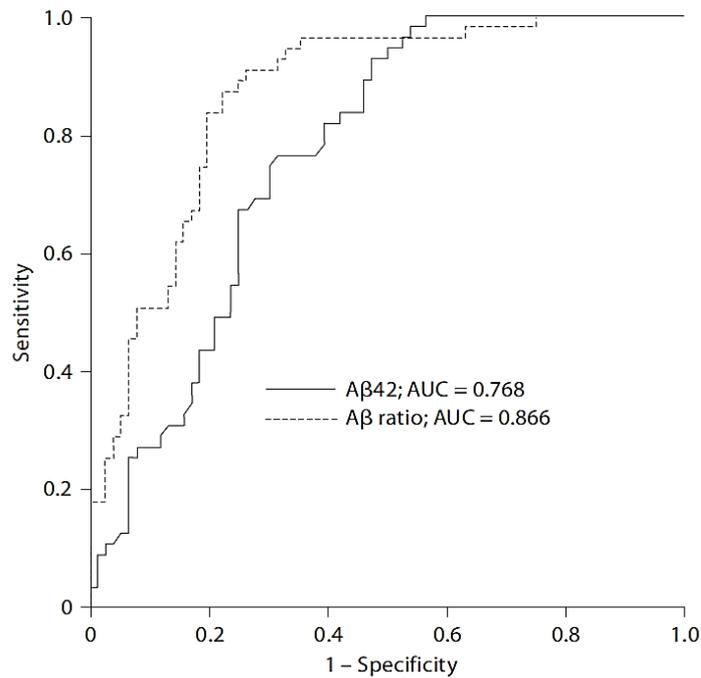
D'après Morishima- Kawashima *Front Physiol* 2014

- Peptide majoritaire dans le LCR = peptide A $\beta$ 1-40 Wiltfang *J Neurochem* 2007
  - Représente la « charge amyloïde » totale
- Peptide A $\beta$ 1-42 LCR  $\approx$  10% du pool total
  - S'agrège ++ dans les plaques amyloïdes Jarrett *Biochemistry* 1993 ; Iwatsubo *Neuron* 1994

# Diagnostic de la MA: performance du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$

AUC  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$  meilleure que  $A\beta_{1-42}$  seule

■ N= 134

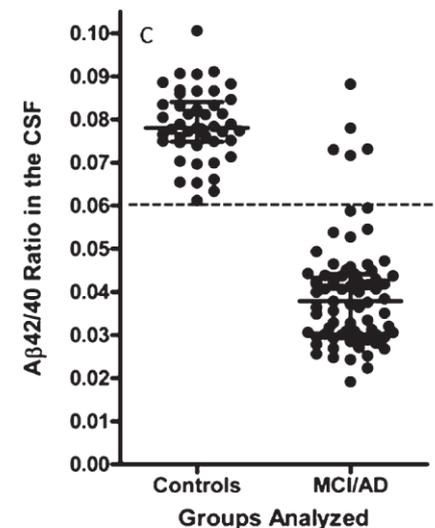
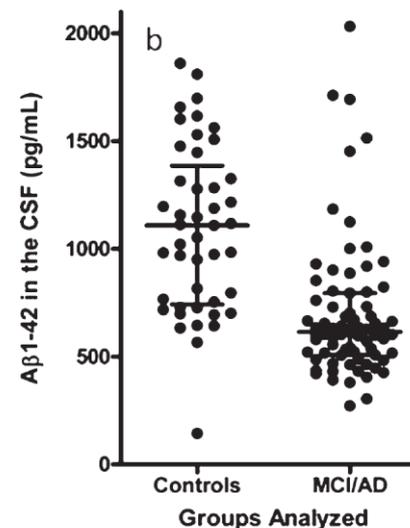


Hansson *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007

Séparation des populations meilleure avec  $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$

■ N= 75 MA + 45 CTRL

■ Sensibilité: 76% → 93%



Lewczuk *JAD* 2015

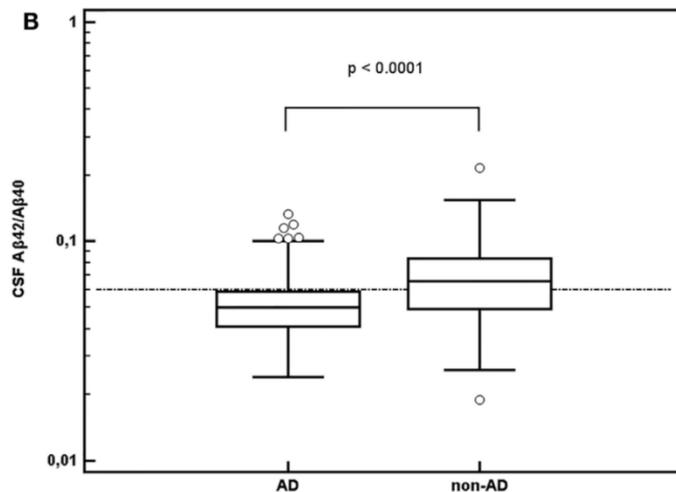
# Dosage si profil « atypique » pour MA : intérêt de l'Aβ1-40 quand [Aβ1-42] > 700ng/L

## Rapport Aβ1-42/ Aβ1-40

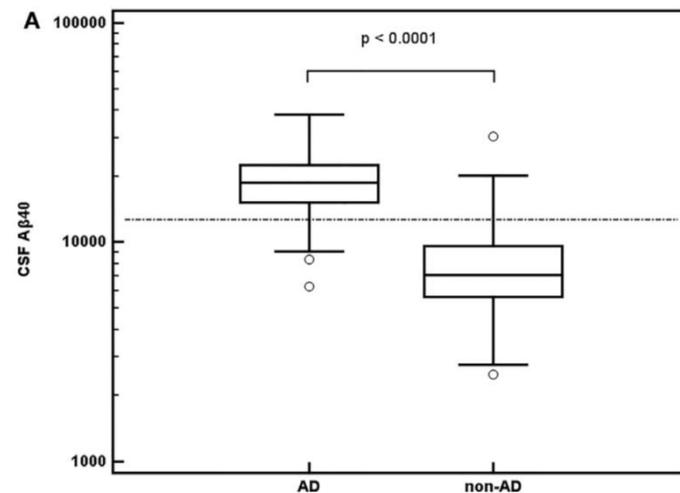
- Sen Aβ1-42 : **81,3%** = 18,7% MA ont Aβ1-42 > 700 ng/L
- **Sen Aβ1-42/Aβ1-40: 95,5%**

## [Aβ1-40] seule (> 12644 ng/L)

- Sen Aβ1-42 : **81,3%** = 18,7% MA ont Aβ1-42 > 700 ng/L
- **Sen Aβ1-40: 98,9%**



Dorey *Frontiers Neurol* 2015

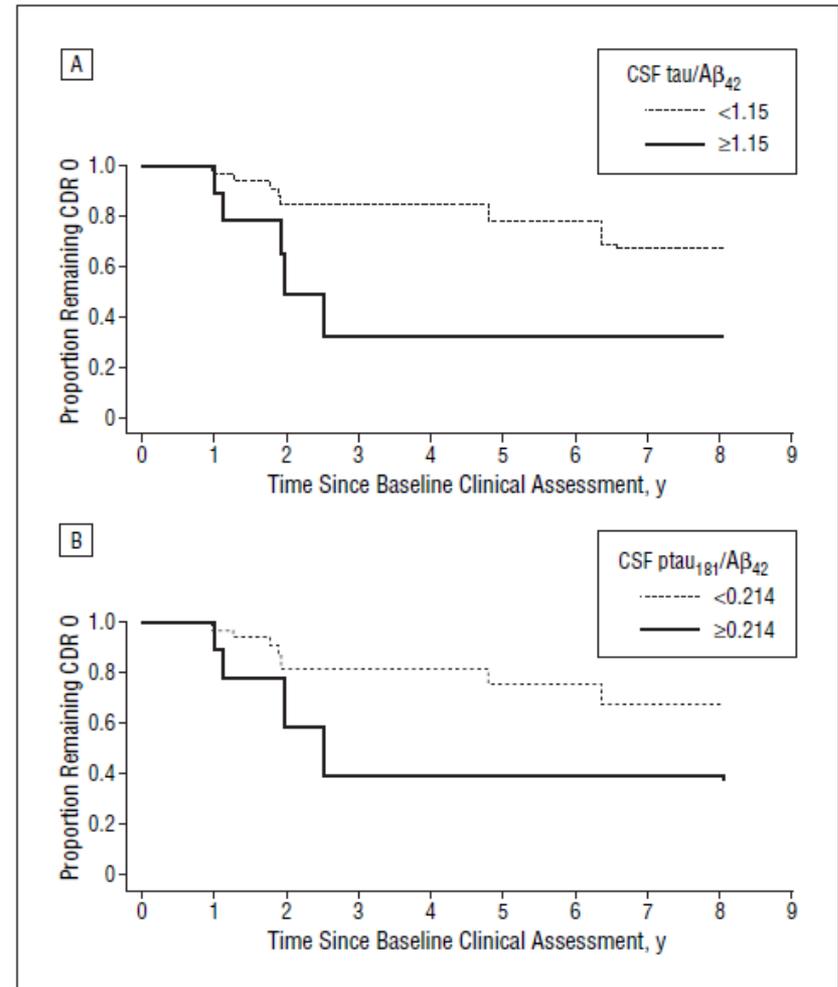


Dorey *Frontiers Neurol* 2015

# Valeur prédictive chez des personnes âgées sans troubles cognitifs

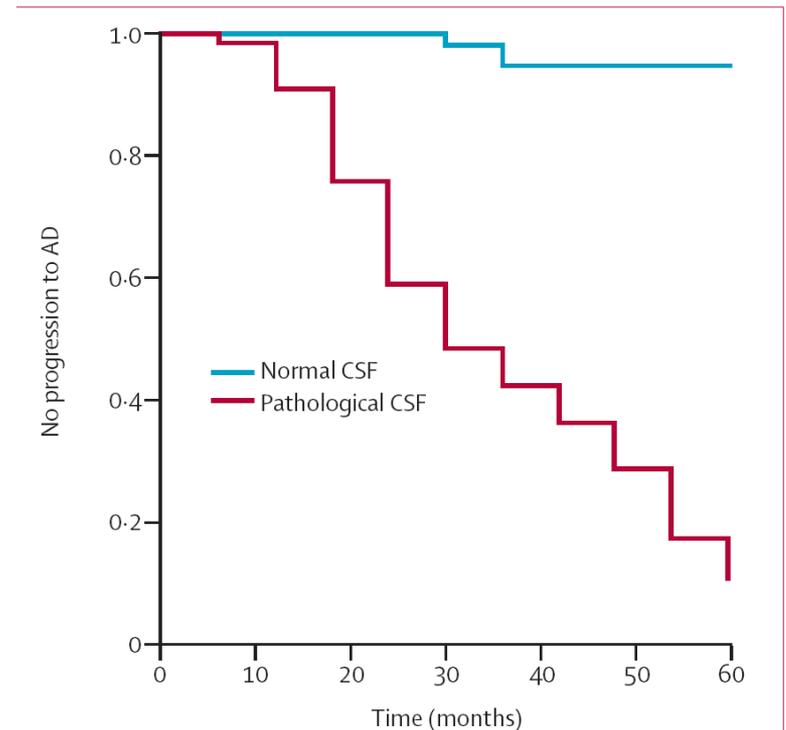
- 90 personnes de 73 ans
- Suivies pendant 4 à 8 ans
- CDR 0 = pas de troubles cognitifs
- CDR > 0 : troubles cognitifs +

→ Apparition des troubles cognitifs corrélée avec des marqueurs pathologiques au début du suivi



# Valeur pronostique du temps d'évolution des MCI vers MA

- Seuils :
  - Tau > 350 pg/L
  - Ab1-42 < 530 pg/L
- Profil non MA : OK pendant 3-5 ans et dégradation lente
- Profil MA: dégradation < 1 an et dégradation rapide



Hansson O *Lancet Neurol* 2006

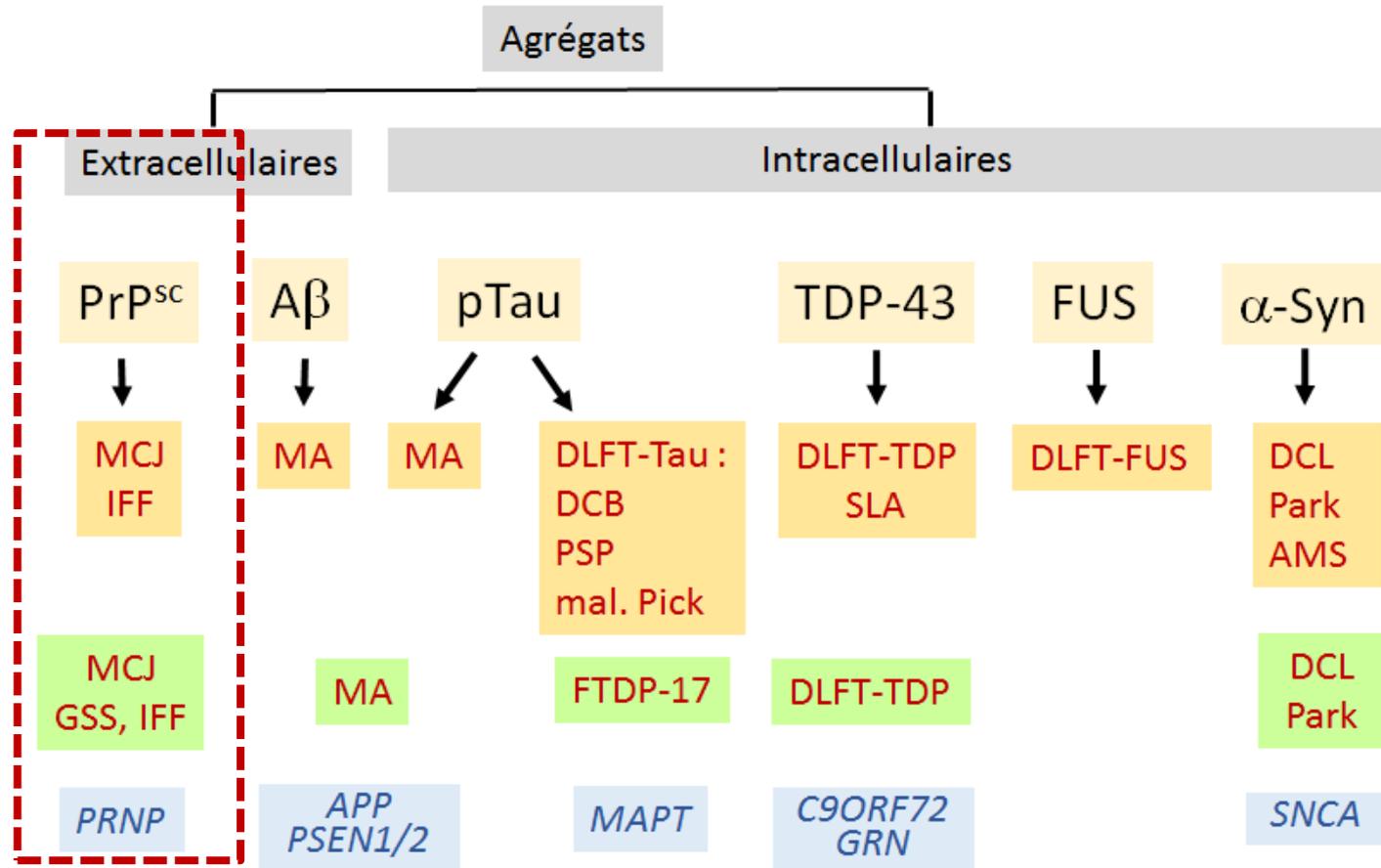
→ Biomarqueurs sont prédictifs de la survenue de la MA

# Marqueurs biochimiques de la MA : conclusions

- Marqueurs positifs, témoins des lésions neuropathologiques
- Marqueurs précoces et prédictifs de l'évolution vers une MA ( $\neq$  stade)
- Permettent le diagnostic étiologique
  - Devant un syndrome clinique : MA devant plainte langagière, visuelle, comportementale
  - Quand imagerie impossible
  - Tests neuropsychologiques non concluants / non faisables
- Sont de bons outils de diagnostic différentiel
- Ne permettent pas de distinguer les autres pathologies dégénératives entre elles (concentrations intermédiaires en général)
- Ne permettent pas d'exclure une autre maladie (co-lésions)
- **Facteurs impactant les résultats:**
  - **Attention aux contraintes préanalytiques  $\rightarrow$  type de tube +++**
  - **Variabilité analytique**



# Classification moléculaire des protéinopathies



S. Schraen-Maschke / Lille

→ marqueurs biochimiques des maladies à Prions

# Diagnostic des maladies à Prions

- Le seul marqueur reconnu = marqueur indirect: la P14-3-3

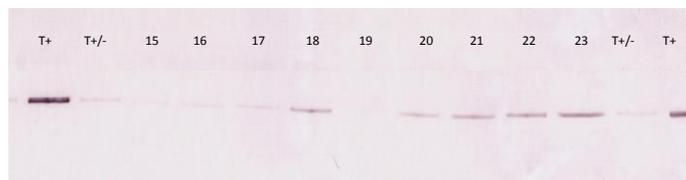
## Critères cliniques - Formes sporadiques

- Définie**  
Confirmation neuropathologique ou immunocytochimique.
- Probable**  
I + 2 de II + III ou IV  
ou MCJ possible + 14-3-3 positive
- Possible**  
I + 2 de II + durée inférieure à 2 ans.

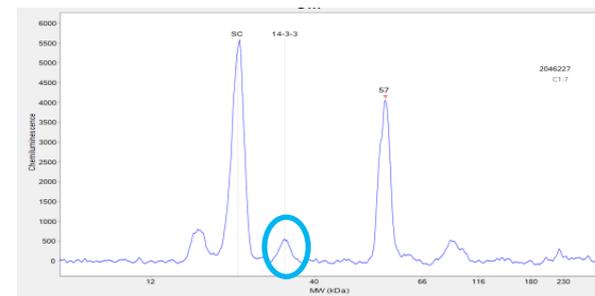
I	démence rapidement progressive
II	A myoclonies
	B anomalies visuelles ou cérébelleuses
	C syndrome pyramidal ou extrapyramidal
	D mutisme akinétique
III	EEG typique
IV	hypersignaux dans le noyau caudé ou le putamen sur l'IRM cérébrale



## Technique Simple Western



Neurochimie - HCL



Fourier A  
*Mol Neurobiol*  
2018

# MCJ: performances diagnostiques de P14-3-3

## Sensibilité

- Varie selon étiologie de MCJ
  - Sporadique caractéristique : > 97%
  - Génétique : ~ 80% au total, variable selon anomalie : 85% E200K, 14 % IFF et < 10% GSS
  - Iatrogène : 85 % Dure mère et hGH 70% (fin évolution)
  - Variant : 40 à 45 %

= résultat négatif n'exclut pas une MCJ !

- Stade d'évolution : ↗ au cours d'évolution → répéter la PL

## Spécificité

- 70% à 96 %
- + ou +/- dans pathologies variées:

Encéphalites virales, LMNH, paranéoplasie, encéphalite de Hashimoto, comas, encéphalopathie métabolique, encéphalopathie de Gayet Wernicke, Ischémie cérébrale, AVC, hémorragie méningée, MA « rapide », DCL ...

= diminution de la spécificité vis-à-vis de certaines maladies dégénératives



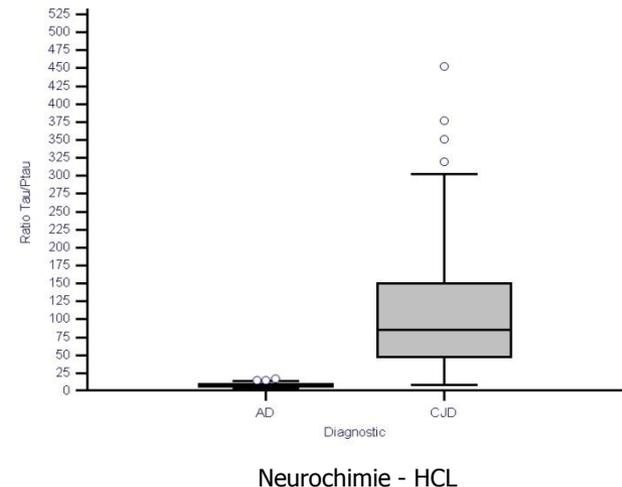
# MCJ : TAU totale et TAU/pTAU

## Tau totale

- élévation plus importante dans MCJ que dans autres démences
  - Seuil pour la MCJ sporadique classique > 1300 pg/ml
  - Spécificité :
    - 75% à 92 % selon contrôles
  - Sensibilité variable selon étiologie
    - Sporadiques : 85% à 93 %, mais selon types 53 à 98 %
    - Génétiques : de 7 % (IFF) à 100 % (V210I)
    - Iatrogènes : 53 % (seuil 1300 pg/ml)
    - Variant : 24 % (seuil 1300 pg/ml) et 86 % pour (seuil 500 pg/ml)
- *Nécessité de redéfinir un seuil pour les autres étiologies de MCJ*

## Tau/p-TAU

- Meilleure sensibilité / spécificité que la TAU totale : sen 95% spé 95%

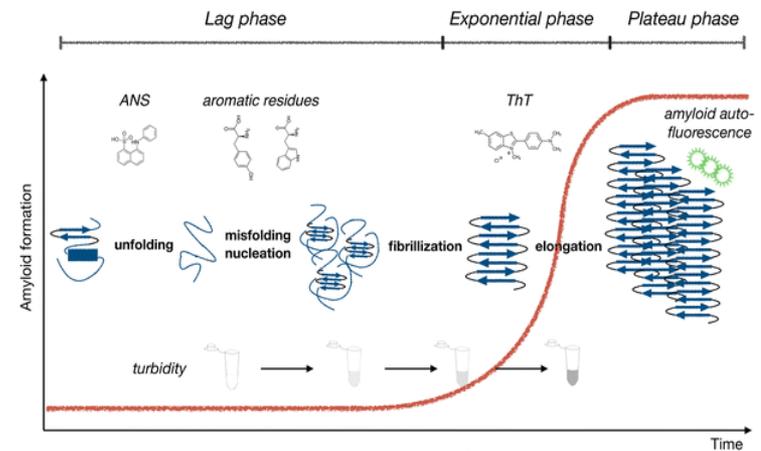


# Maladies à Prions - conclusions

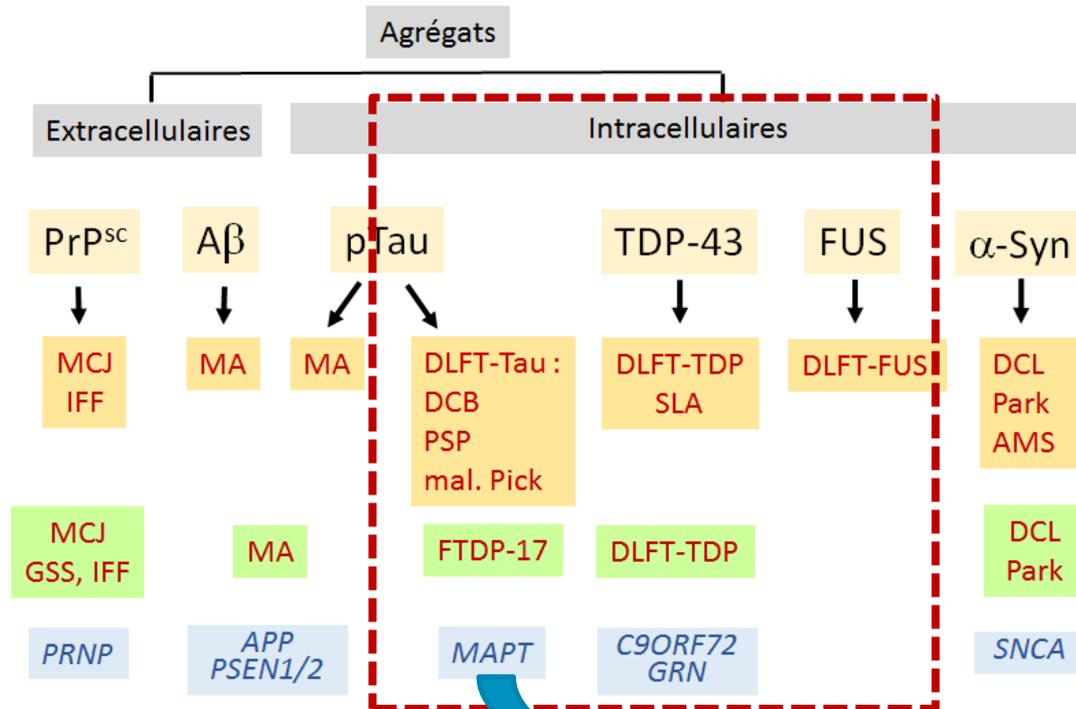
- En routine :
  - P14-3-3 dans le LCR est un très bon marqueur diagnostique:
    - Reflet indirect de la pathologie (=lyse neuronale)
    - Reconnu dans les classifs internationales
    - Excellente sensibilité / spécificité dans les formes typiques
    - Mais... Problème dans les formes atypiques
  - Tau totale et Tau/p-TAU
    - Très bonne sensibilité
    - Marqueur indirect = même problème que P14-3-3

- A l'avenir: détection du marqueur étiologique = PrPsc

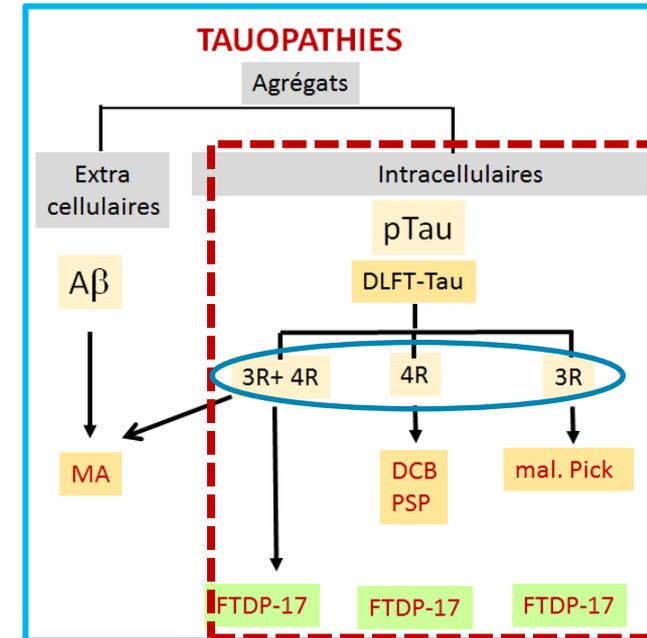
- difficile... mais les techniques progressent !
- Méthodologie d'amplification



# Classification moléculaire des protéinopathies



S. Schraen-Maschke



- DLFT: hétérogénéité neuropathologique / clinique / biologique
  - 42% cas familiaux (variations selon les phénotypes cliniques) Rohrer Neurology 2009
  - ≠ M. Alzheimer < 1%
  - Mutations décrites sur de nombreux gènes

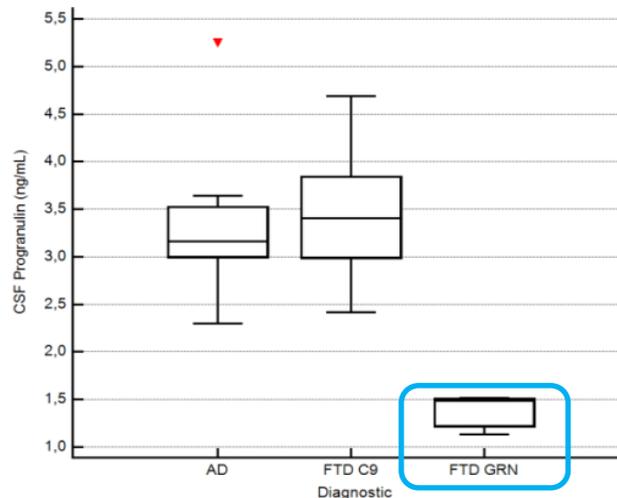
# DLFT-TDP : dosage de la progranuline plasma / LCR

- Dosage de la progranuline dans le plasma ou le LCR : concentration abaissée prédictive de la présence de mutation Finch Brain 2009; Ghidoni Neurol 2008

1: Dosage de la progranuline :  $\searrow \leftrightarrow$  présence de mutation ?

2: Recherche de mutation par analyse du gène *GRN*

Stratégie diagnostique :



<b>Reference Sequence</b>	CACCCACCCCTGGCAAAGAAGCTCCCTGCCAGAGG
SpliceSiteFinder-like	[0-100]
MaxEntScan	[0-16]
NNSPLICE	[0-1]
GeneSplicer	[0-15]
Human Splicing Finder	[0-100]
Branch Points	[0-100]
<b>SpliceSiteFinder-like</b>	[0-100]
<b>MaxEntScan</b>	[0-12]
<b>NNSPLICE</b>	[0-1]
<b>GeneSplicer</b>	[0-15]
<b>Human Splicing Finder</b>	[0-100]
<b>Mutated Sequence</b>	CACCCACCCCTGGCAAAGAAGCTCCCTGCCAGAGG
SpliceSiteFinder-like	[0-100]
MaxEntScan	[0-16]
NNSPLICE	[0-1]
GeneSplicer	[0-15]
Human Splicing Finder	[0-100]
Branch Points	[0-100]

Neurochimie HCL

# DLFT-TDP : dosage de la progranuline plasma / LCR



GROUPEMENT HOSPITALIER EST  
Laboratoire de Biologie Médicale  
multi sites (LBMMMS)  
Centre de Biologie et Pathologie EST  
59 Boulevard Pinel  
69677 Bron cedex - France

## SERVICE DE BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE GRAND EST

**Dr Armand PERRET-LIAUDET**  
Chef de service

## UM PATHOLOGIES NEUROLOGIQUES ET CARDIAQUES

**Dr Philippe LATOUR**  
Praticien Hospitalier – Responsable d'UM

## UF PATHOLOGIES NEURODEGENERATIVES

**Dr Isabelle QUADRIO**  
Praticien Hospitalier

**Dr Armand PERRET-LIAUDET**  
Praticien Hospitalier

**Dr Anthony FOURIER**  
Assistant Hospitalo-Universitaire

**Mme Catherine GADOIS**  
Cadre de santé

☎ 04.72.12.96.51

**Secrétariat**

☎ 04.72.12.96.28

Fax 04.27.85.59.00

**Laboratoire (Neurochimie)**

☎ 04.72.12.95.83

**Messagerie :**

[prenom.nom@chu-lyon.fr](mailto:prenom.nom@chu-lyon.fr)

## CONSIGNES DE PRELEVEMENT ET D'ENVOI ETUDE DE LA PROGRANULINE

(DOSAGE PONDERAL / ANALYSE GENETIQUE)

### ✓ A partir d'un prélèvement de LCR : dosage pondéral

1 \ Prélever du LCR (minimum 3 mL) dans le tube spécial fourni par le laboratoire de Neurochimie : tube de 10 ml en polypropylène (Ref. 62 610 201, fournisseur Sarstedt)

- Documents à fournir : fiche pré-analytique, fiche de renseignements cliniques MA, consentement recherche, courrier de consultation, arbre généalogique si pertinent

- Envoi selon les recommandations « biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer »

2 \ OU Ajout à la suite d'un bilan des « biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer » déjà réalisé sur le tube spécial (si volume suffisant) → contacter le laboratoire

→ En cas de dosage pathologique, une recherche d'anomalies génétiques sera proposée à partir d'un prélèvement de sang.

### ✓ A partir d'un prélèvement de sang : dosage pondéral +/- analyse génétique

- Prélever 2 tubes EDTA (bouchon mauve) 5 mL/7 mL

- Documents à fournir : **consentement génétique obligatoire**, fiche de renseignements cliniques MA, consentement recherche, courrier de consultation, arbre généalogique si pertinent

- Envoi à température ambiante dans les 48 heures :

**UF PATHOLOGIES NEURODEGENERATIVES (NEUROCHIMIE)  
CBPE - 59 bd Pinel 69677 Bron Cedex**

→ En cas de dosage pathologique, le séquençage du gène *GRN* sera réalisé.

→ Rajout par le prescripteur sur LCR restant après biomarqueurs MA car évolution diagnostique

ou

→ Directement prélèvement de plasma quand forte suspicion: dosage plasmatique et extraction d'ADN pour recherche génétique

# Conclusion pour les DLFT

- Groupe hétérogène clinique / neuropathologique / génétique
- Déterminisme génétique +++
  - Partie intégrante des critères diagnostiques formes comportementales et langagières (Rascovsky *Brain* 2011; Gorno-Tempini *Neurology* 2011)
  - Dosage progranuline LCR / plasma possible
  - Recherche mutations *GRN*, *C9ORF72* en première intention
- Hors progranuline, pas de marqueurs protéiques validés → en développement
  - Dosage LCR / plasma des neurofilaments +++ (pronostic)



# Conclusions générales

- Les biomarqueurs de la MA sont d'excellents marqueurs... de la MA!
  - Dans le LCR mais pas de difficulté de prélèvement si centre expert
  - En association: Tau, pTAU et peptides Amyloïdes pour la MA
  - Préanalytique +++ (tube, traçabilité)
  - Insuffisants pour identifier les autres pathologies dégénératives → développement de marqueurs spécifiques
- MCJ: P143-3, Tau, Tau/pTau: fonctionnels et performances OK formes typiques, attention dans formes atypiques
  - Biomarqueurs plus spécifiques = PrPsc, en développement
- DLFT:
  - Très hétérogène
  - Importance de la génétique +++ et dosage progranuline
  - Formes sporadiques : intérêt du rapport Tau/p-Tau
  - Neurofilaments en cours de validation





Merci de votre attention



Hospices Civils de Lyon



■  
votre santé,  
notre engagement