

MARQUEURS BIOLOGIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Journées du Collège National de Biochimie des Hôpitaux, Paris
22 janvier 2026

Catherine Malaplate

Laboratoire de biochimie, biologie médicale et nutrition

LBMR Maladies neurodégénératives centrales : maladie d'Alzheimer et démences apparentées, maladies neuroinflammatoires
CHRU de Nancy

UMRS NGERE 1256 – Université de Lorraine



Historique

- Alois Alzheimer (1864-1915), psychiatre allemand
- La patiente : Auguste Deter (1850-1906)
 - *Début de la maladie en 1890 (40 ans)*
 - *Perte rapide de mémoire, délires, états végétatifs temporaires, paranoïa, insomnies, désorientation, hallucinations*
 - *Admission en hôpital psychiatrique en 1901*
 - *Décès en 1906*
 - *Autopsie cérébrale :*
 - Atrophie cérébrale sévère, surtout corticale
 - Coloration aux sels d'argent : lésions particulières

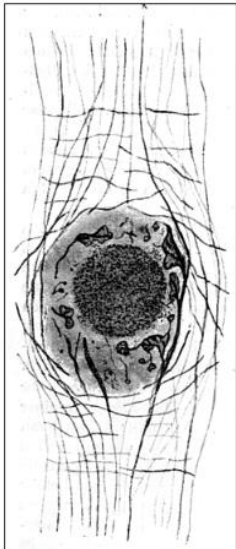


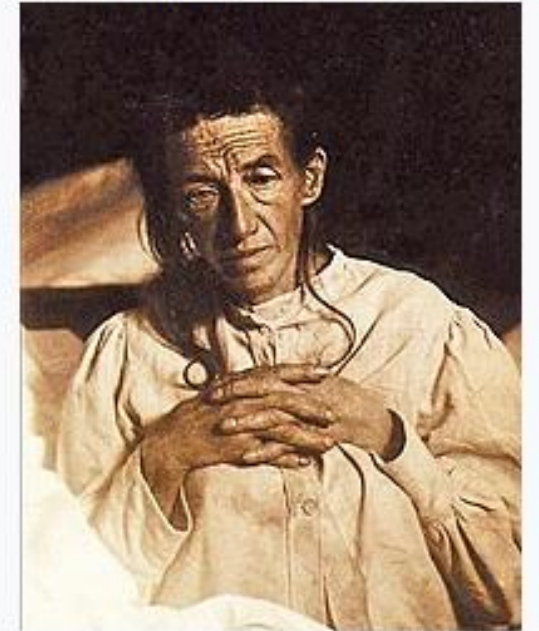
Fig. 3 : Plaque sénile.
Méthode de Bielschowsky
(Source : référence 16)



Fig. 2 : Dégénérescences neurofibrillaires. Méthode de Bielschowsky
(Source : référence 16)

+ adipose gliale

Auguste Deter

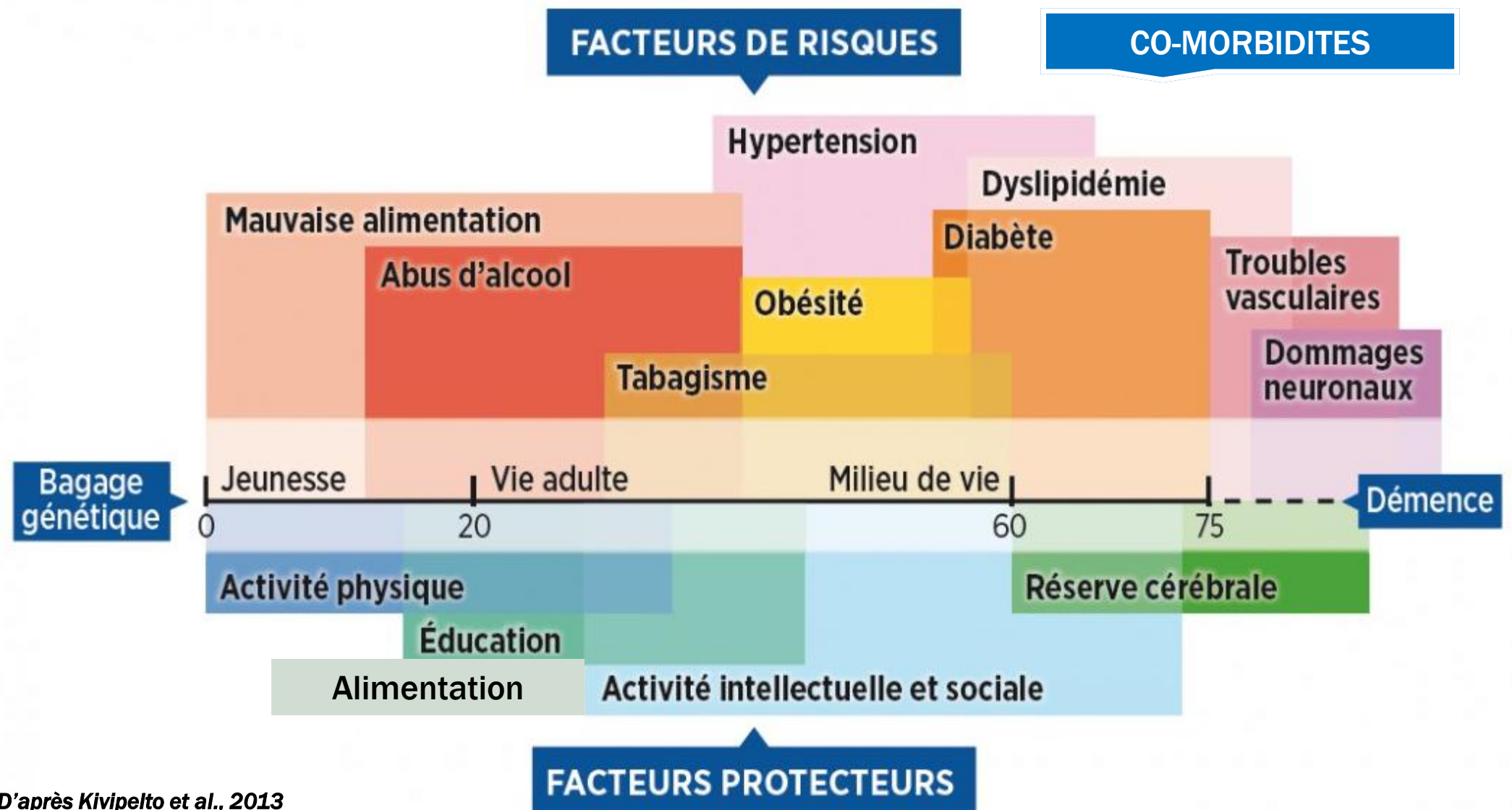


Born	Johanna Auguste Caroline Hochmann 16 mai 1850 Kassel, électorat de Hesse
Décédé	8 avril 1906(55 ans) Francfort, Empire allemand
Nationalité	Allemand
Connu pour	Premier diagnostic de la maladie d'Alzheimer

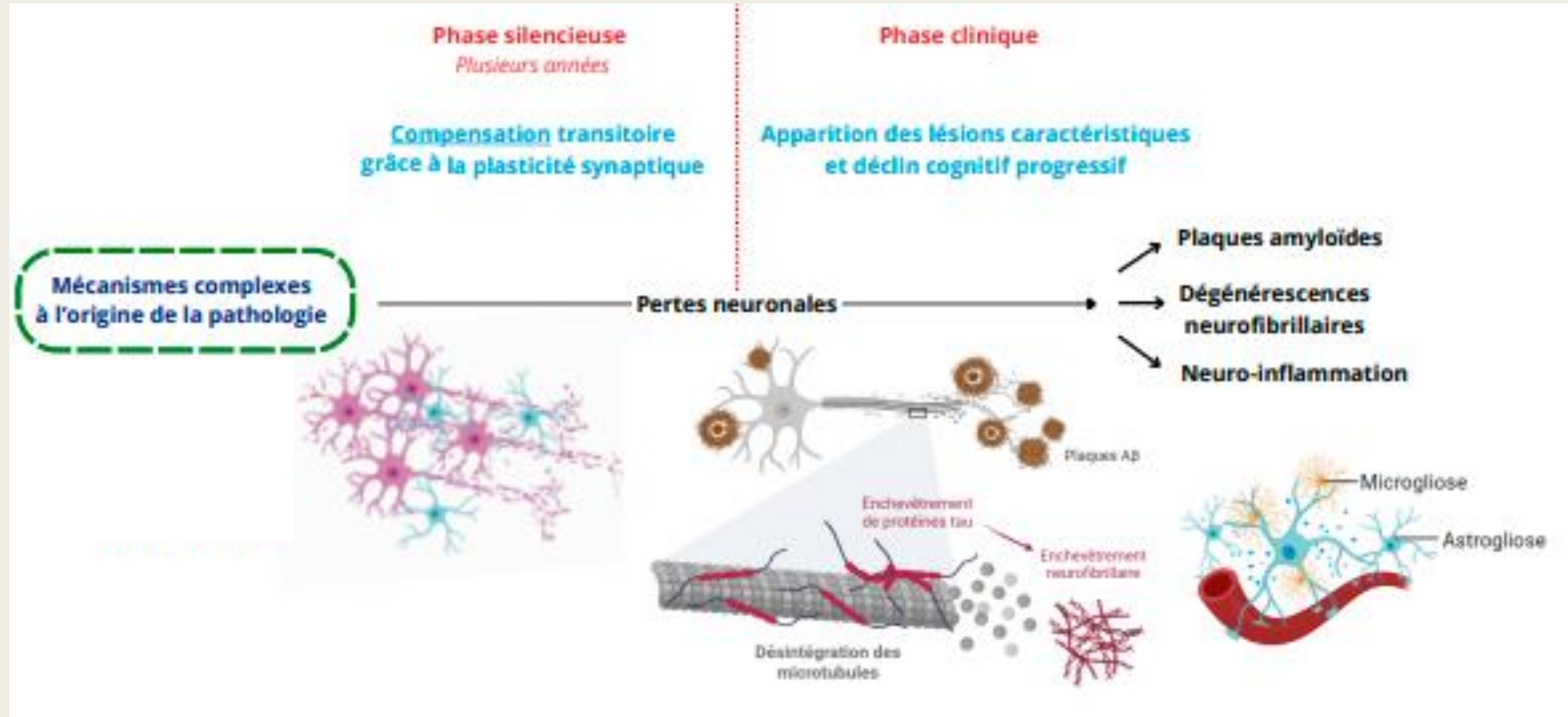
Les étiologies connues et les facteurs de risque

- Causes ≠ lésions caractéristiques
- Formes génétiques (< 1 % des cas)
 - *Mutation APP*
 - *Mutation PS1*
 - *Triplicat APP, trisomie 21*
- Formes non génétiques
 - *Maladie complexe et multifactorielle*
 - *Facteurs de risque génétiques : polymorphisme ApoE4, SORL1*
 - *Facteurs de risques environnementaux : alimentation, alcool, tabagisme*
 - *Co-morbidités : obésité, diabète de type 2, hypertension artérielle, dyslipidémies*

Les facteurs environnementaux et les co-morbidités

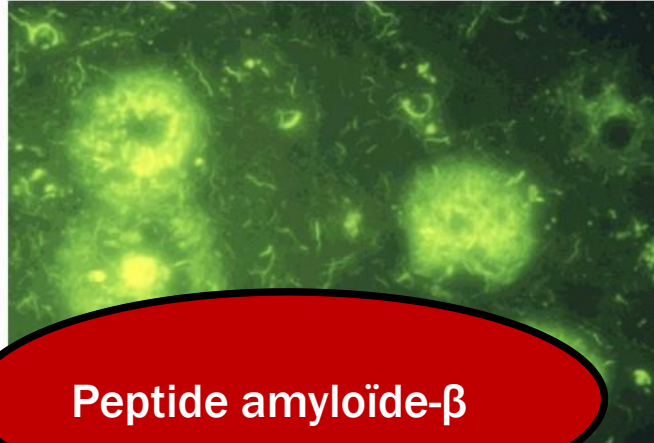


Continuum de la maladie d'Alzheimer



Les lésions caractéristiques de l'Alzheimer

Les dépôts amyloïdes

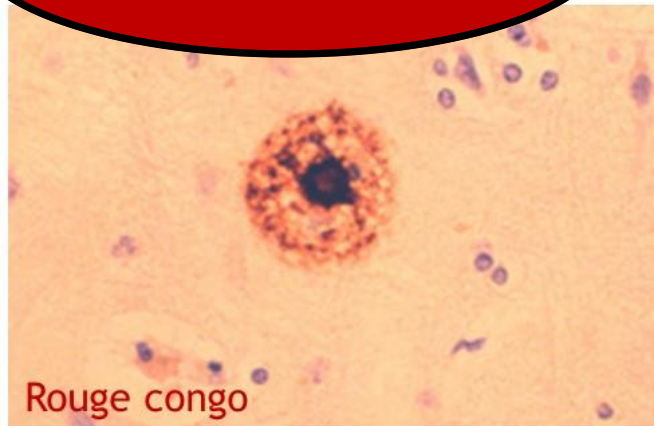


Peptide amyloïde- β

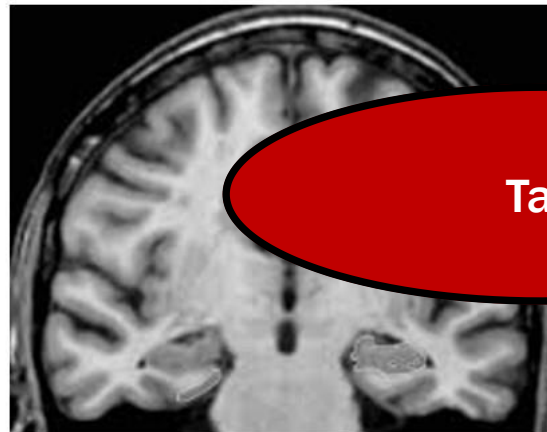
Les dégénérescences neurofibrillaires



Tau hyperphosphorylée



Rouge congo

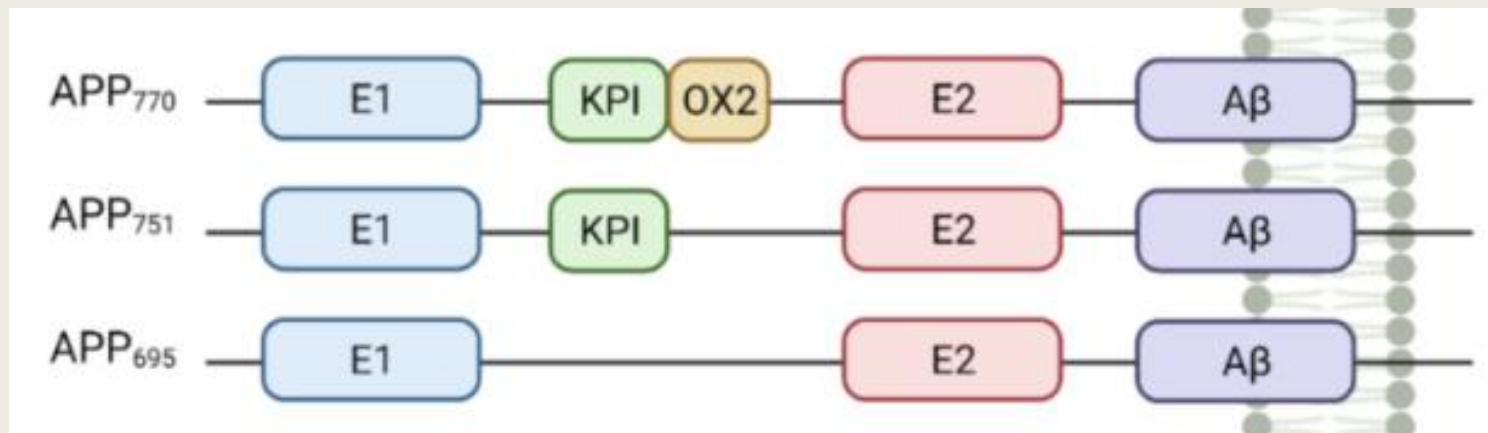


Atrophie corticale diffuse et
hippocampique

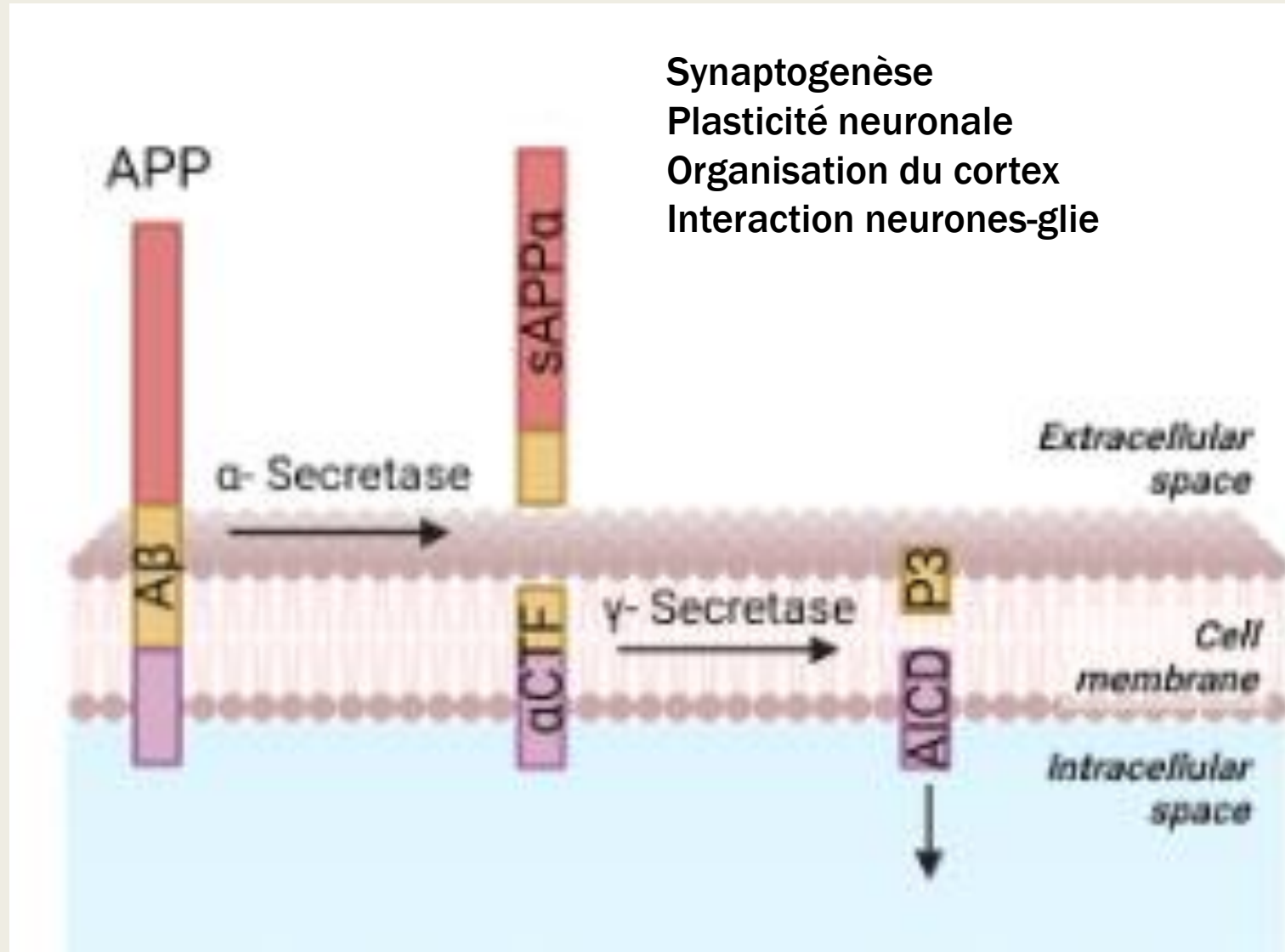
Tau

La cascade amyloïde et le peptide amyloïde

- Protéine précurseur de l'amyloïde : APP
- Glycoprotéine transmembranaire ubiquitaire
- Développement du SNP, croissance et transport axonal, synaptogenèse, survie neuronale, mémoire
- Gène sur le chromosome 21 : 18 exons
- 3 isoformes par épissage alternatif

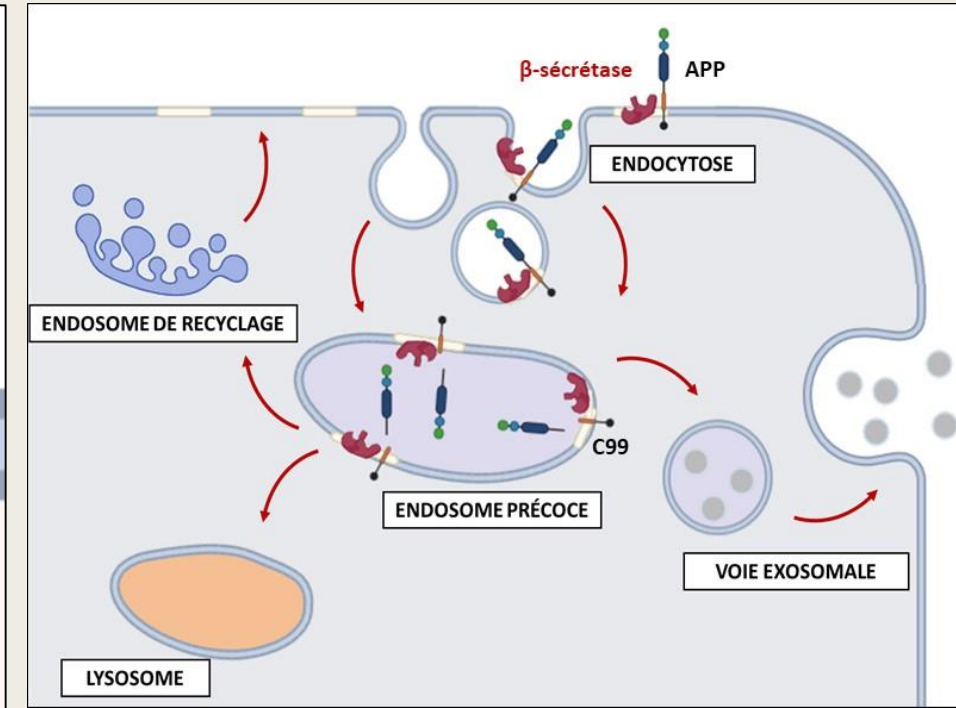
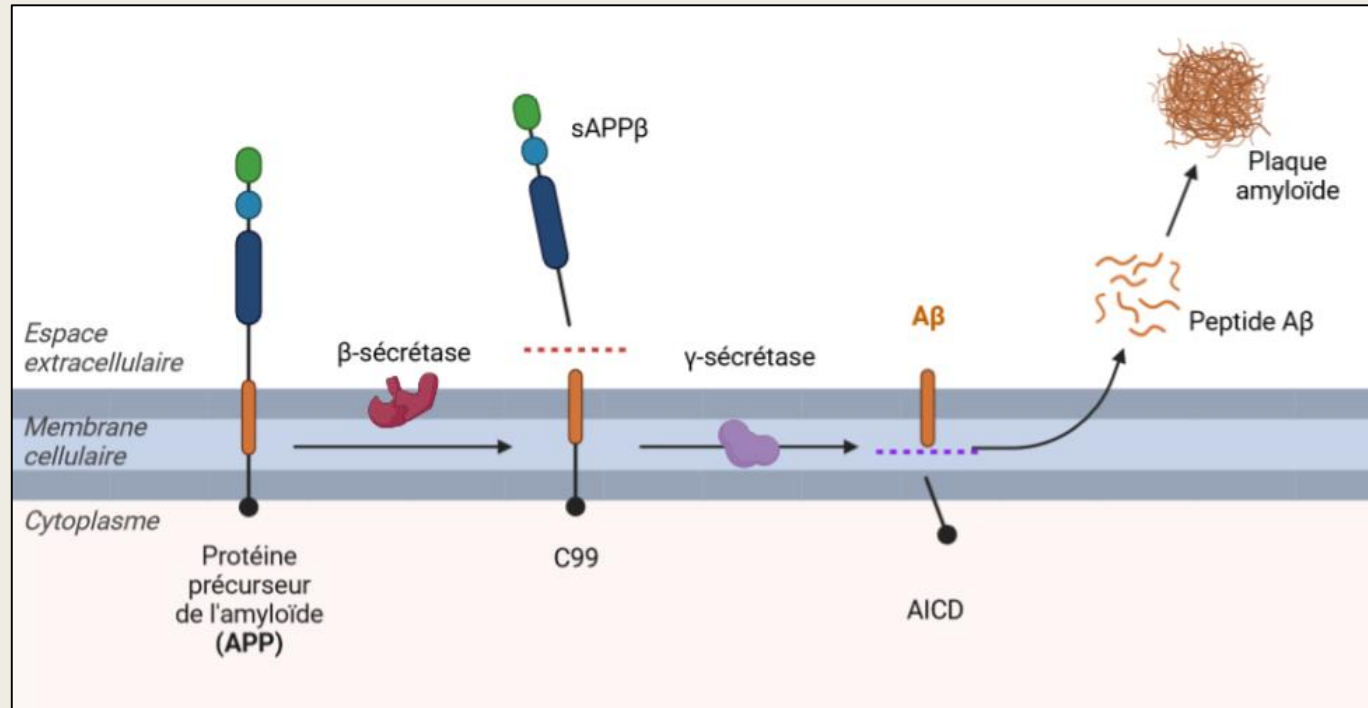


La voie physiologique de maturation d'APP

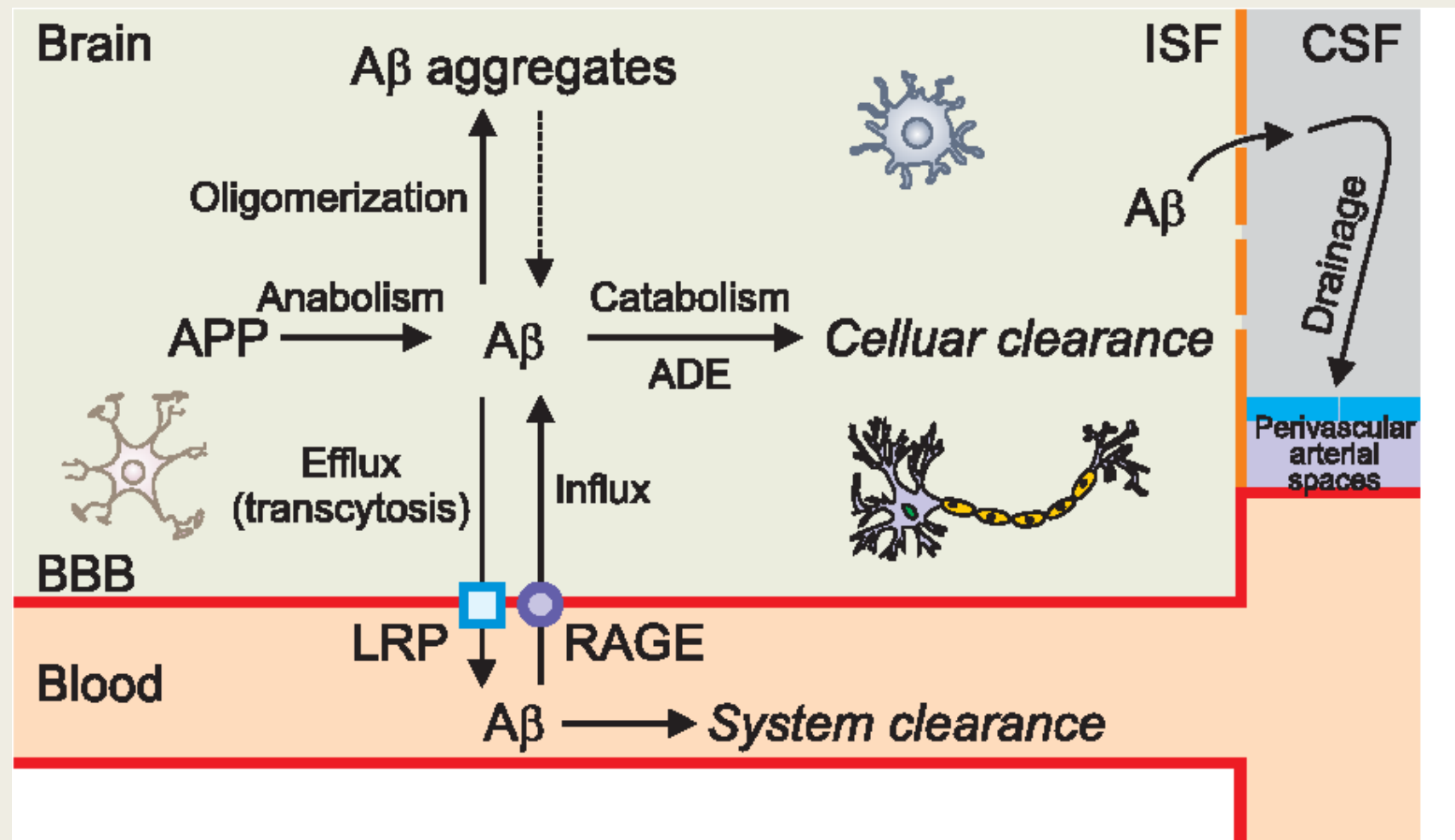


La voie amyloïdogène

- **β -secrétase (BACE 1)**
- Aspartate protéase membranaire
- Activité optimale dans les endosomes

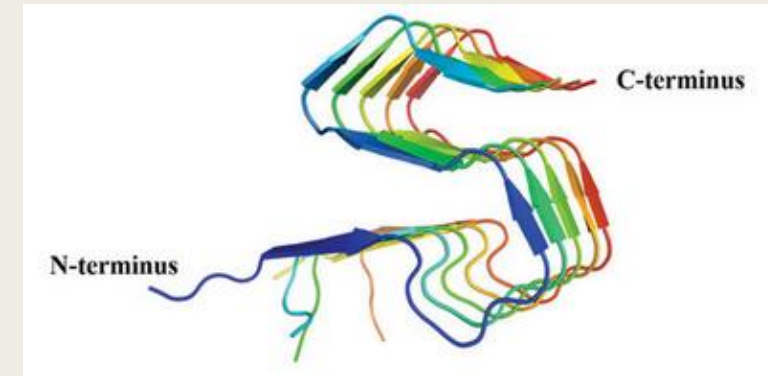


Clairance du peptide A β

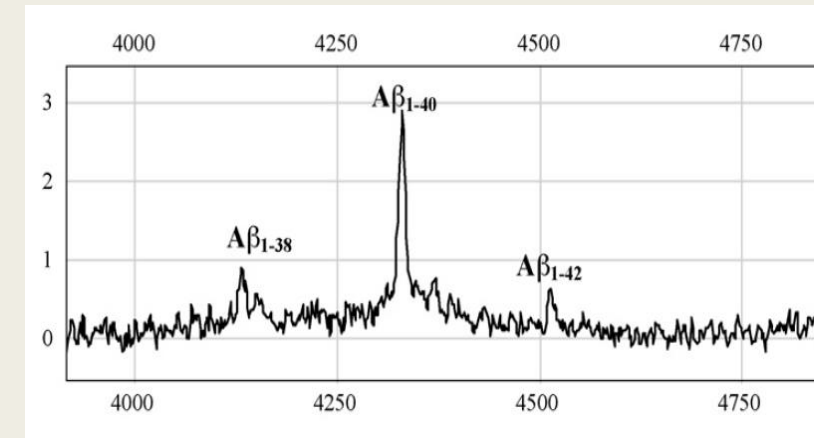


A β : signature de l'amyloïdopathie (A)

- Peptide très hydrophobe
- Peptide synaptotoxique sous forme oligomérique
- Tendance à l'agrégation : formation de plaques amyloïdes
- Diminué dans le LCR des malades atteints d'Alzheimer ($A\beta_{42} < 600 \text{ pg/mL}$)
- Utilisation du peptide $A\beta_{42}$ ou de la proportion d' $A\beta_{42}$ (ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40} < 7 \%$)

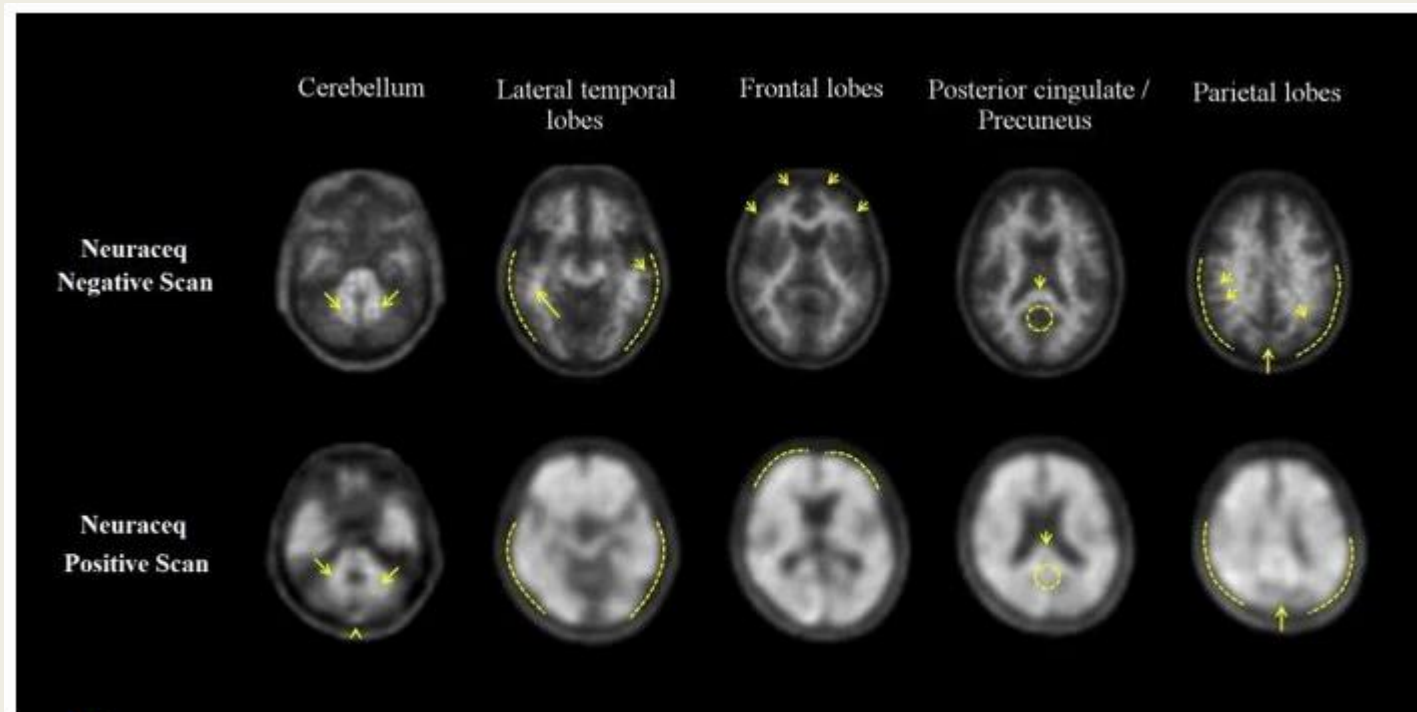


- $A\beta_{40}$
 - *Forme majoritaire*
 - *Reflet charge amyloïde totale individuelle*
 - *Taux stable dans la MA*
 - $A\beta_{42}/A\beta_{40}$:
 - meilleures sensibilité et spécificité que la valeur absolue d' $A\beta_{42}$



Imagerie amyloïdopathie (A)

- Détection et quantification des plaques amyloïdes après marquage par un traceur radioactif spécifique
- Quantité + localisation
- Valeur prédictive négative ++++ : exclusion de la maladie d'Alzheimer



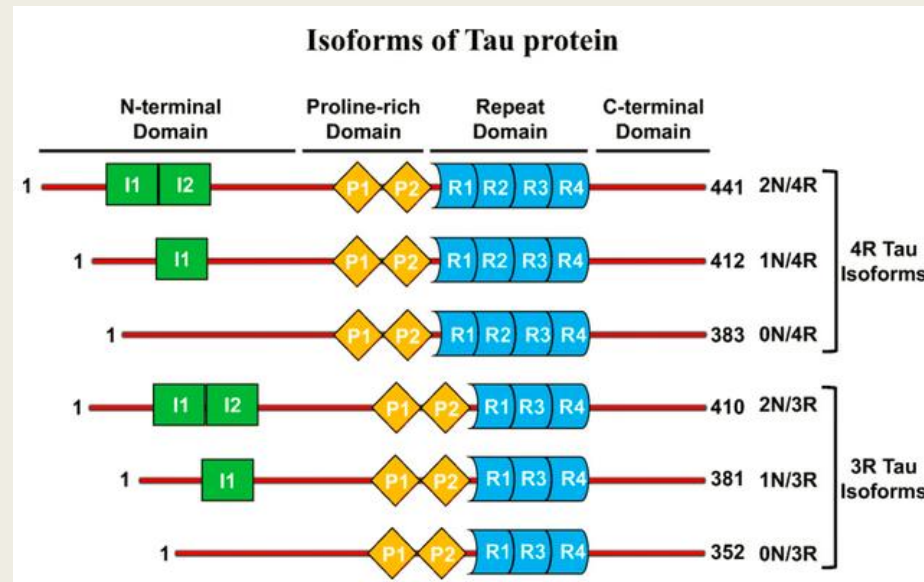
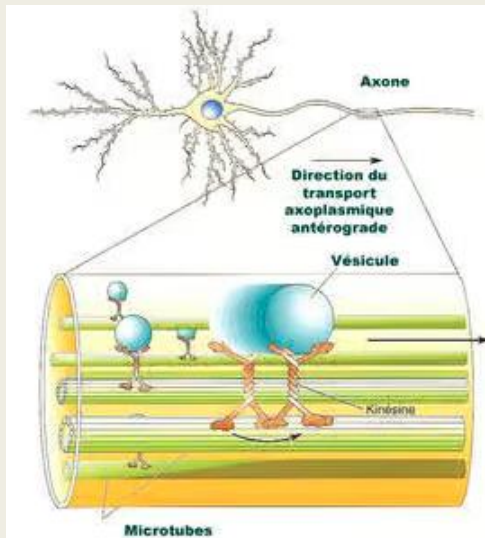
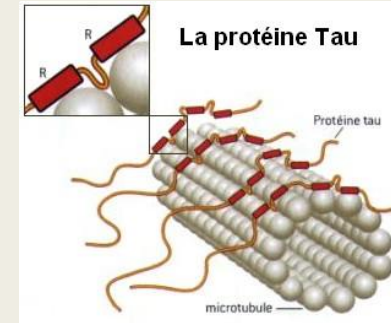
A comparison of brain images showing positive and negative scans for the presence of beta-amyloid plaques using the Neuraceq (florbetaben F-18) radiotracer.

La protéine Tau

■ Protéine associée aux microtubules (MAP)

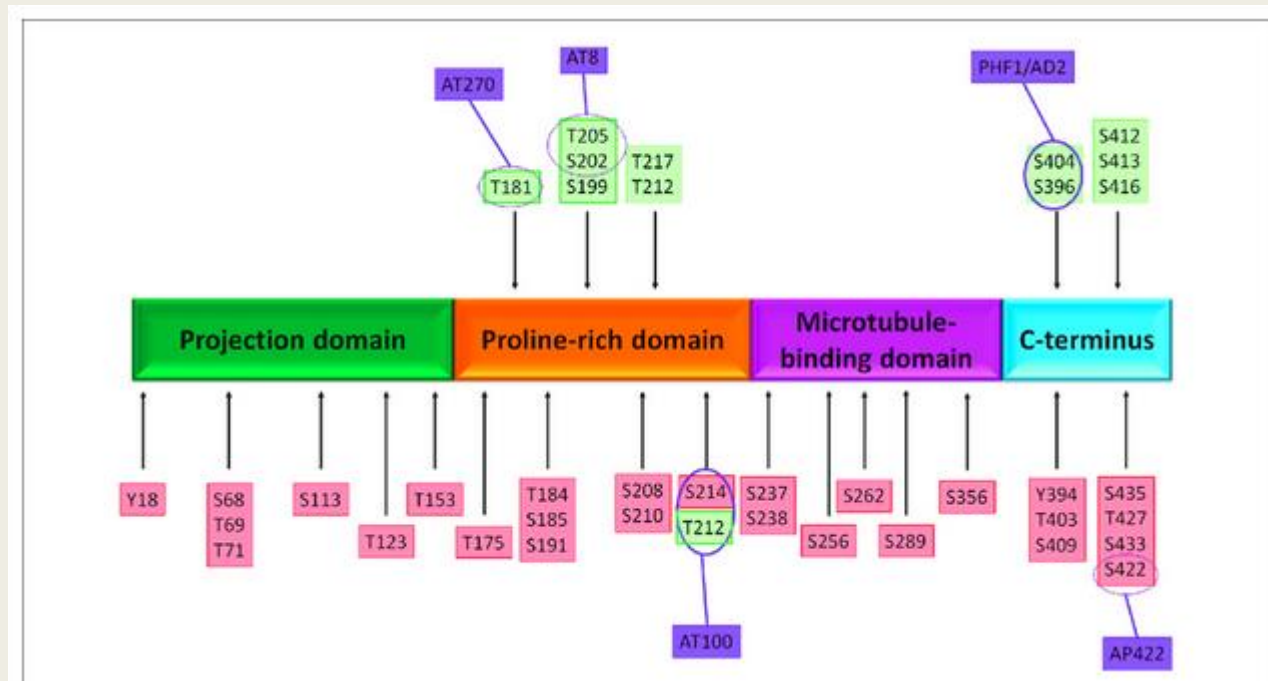
6 isoformes issues de l'épissage alternatif des exons 3, 4, et/ou 10 d'un gène commun (chr 11)

- 3 ou 4 séquences répétées impliquées dans les interactions avec les microtubules
- Variant 4R (exon 10+) : fixation + forte à la tubuline
- Domaine riche en proline : interactions avec les kinases
- Interaction avec les microtubules dépendantes de sa phosphorylation : + de 85 sites



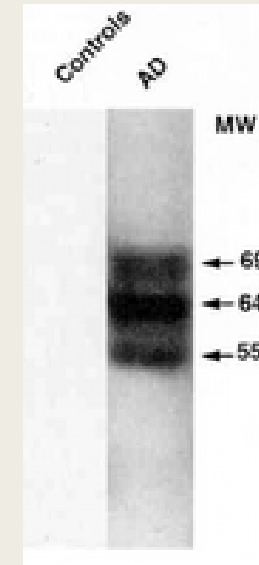
La phosphorylation de Tau

- + de 85 sites putatifs de phosphorylation (sérine ou thréonine)



Sites Alzheimer

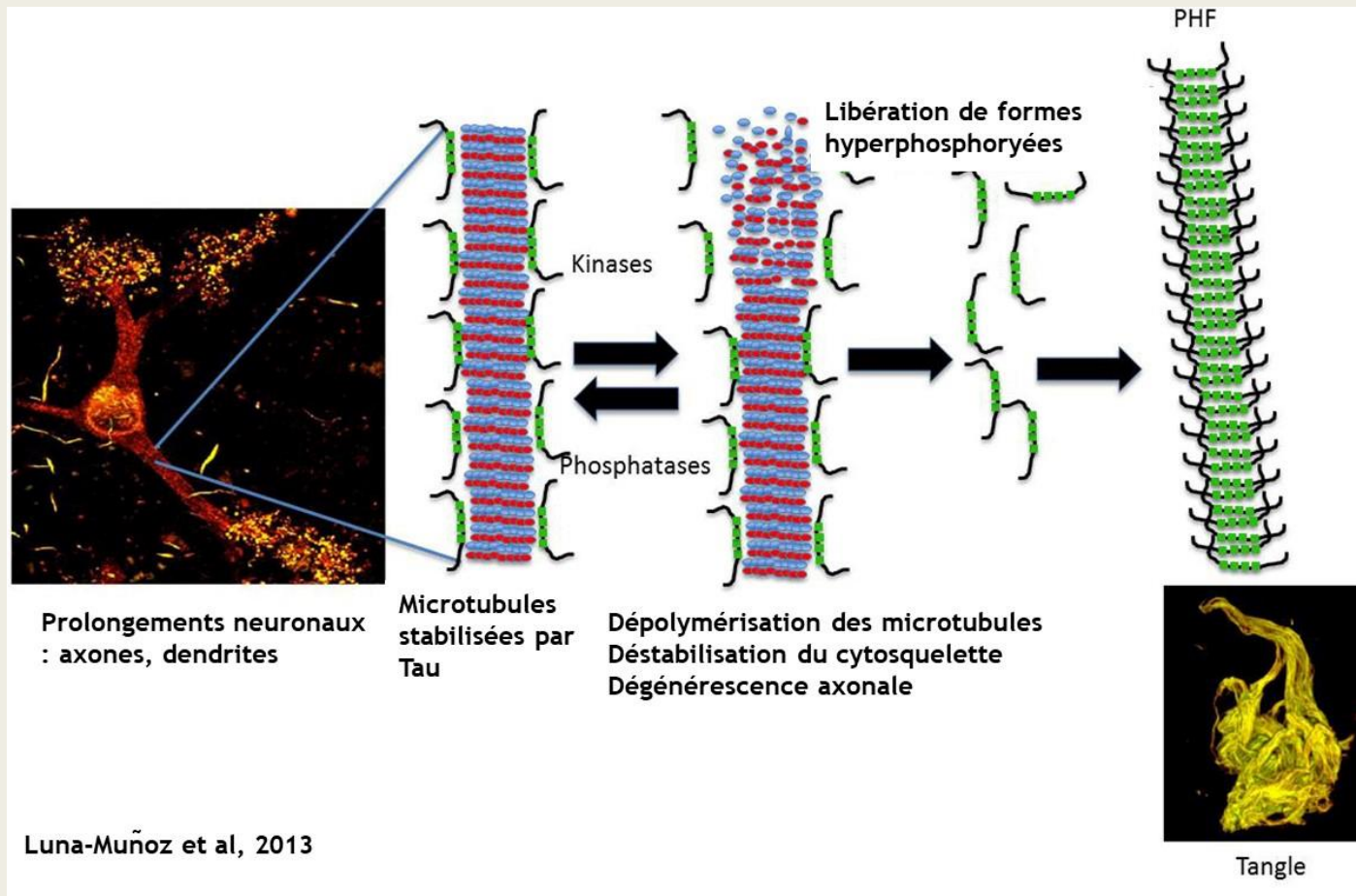
Sites physiologiques



Vermersch et al., 1996

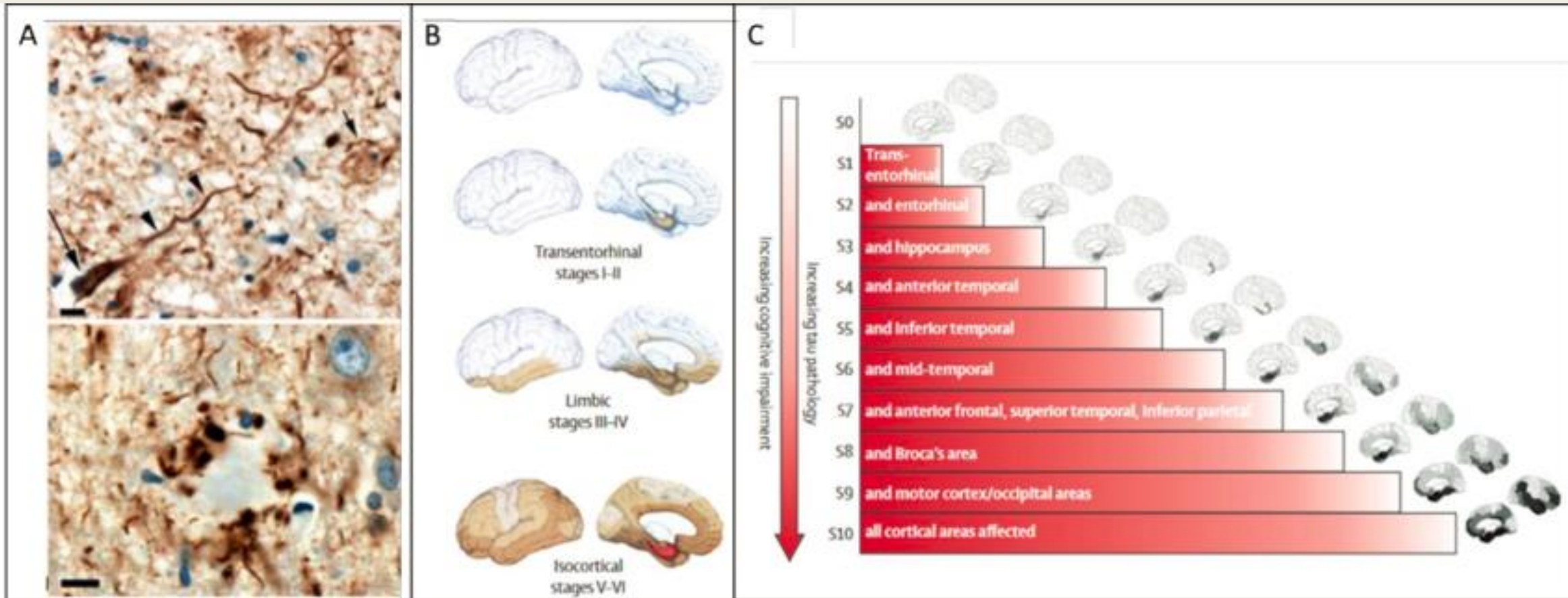
L'hyperphosphorylation de Tau

- Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF)
 - *Filaments appariés en hélice (PHF ou tangles)*
 - *Déstabilisation du cytosquelette, neurodégénérescence, libération, agrégation*



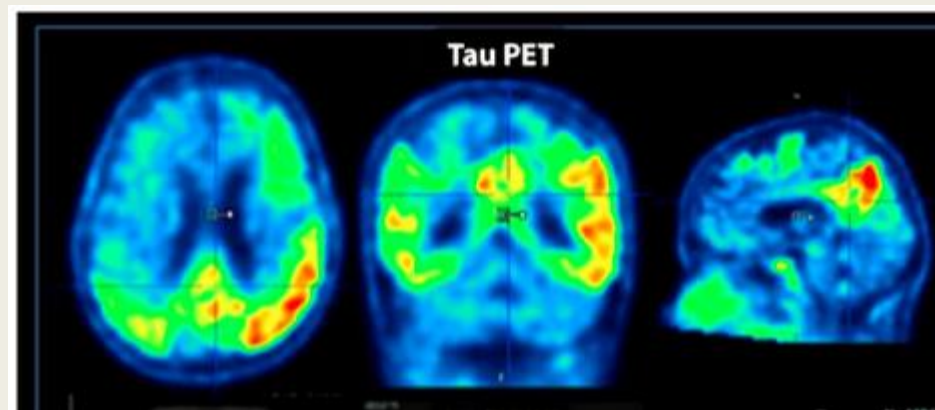
Tau hyperphosphorylée : un marqueur de l'évolution

- **Propagation séquentielle dans le cerveau : stades de Braak**
 - *10 stades stade d'invasion de la pathologie Tau*
 - *Ordre invariable de l'hippocampe vers les régions associatives puis corticales primaires*



P-Tau : signature biologique de l'hyperphosphorylation (T)

- Augmentation de Tau phosphorylé dans le LCR (> 60 pg/mL)
- Très spécifique de l'Alzheimer
- Dosage de la forme phosphorylée sur la sérine 181 mais toutes les formes sont concernées
- Autre biomarqueur utilisé en recherche : le PET TAU
 - *Visualisation des stades de Braak*

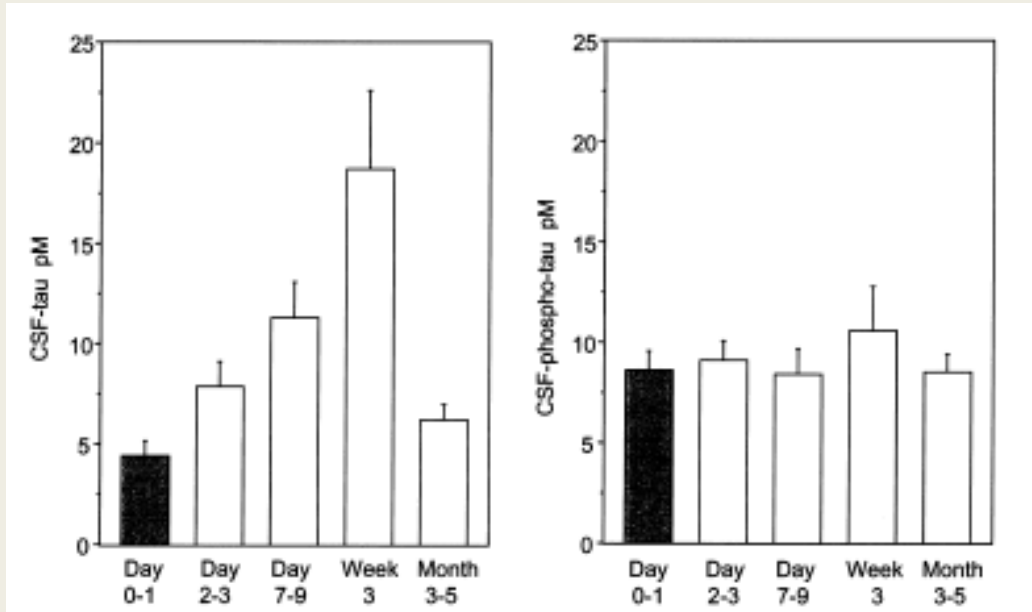


Fichou et al, 2019

Tau : signature biologique de la neurodégénérescence (N)

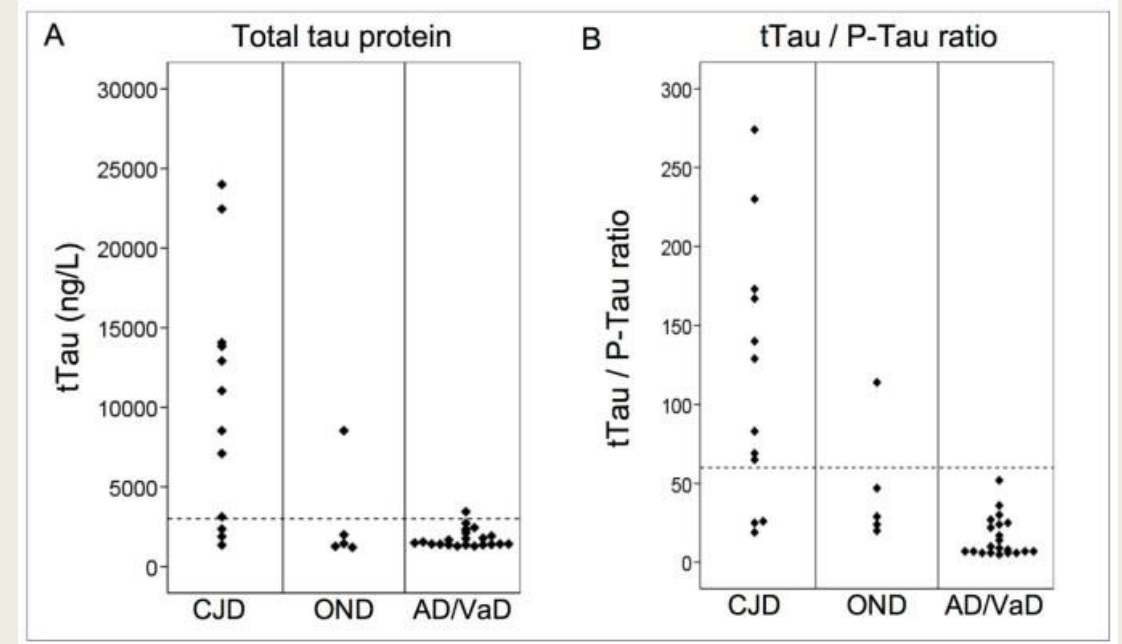
- Augmentation de Tau totale dans le LCR : reflet de la lyse neuronale
- Non spécifique

Tau et AVC



Hesse et al, 2001

Tau et maladie de Creutzfeld Jacob



Skinningsrud et al, 2008

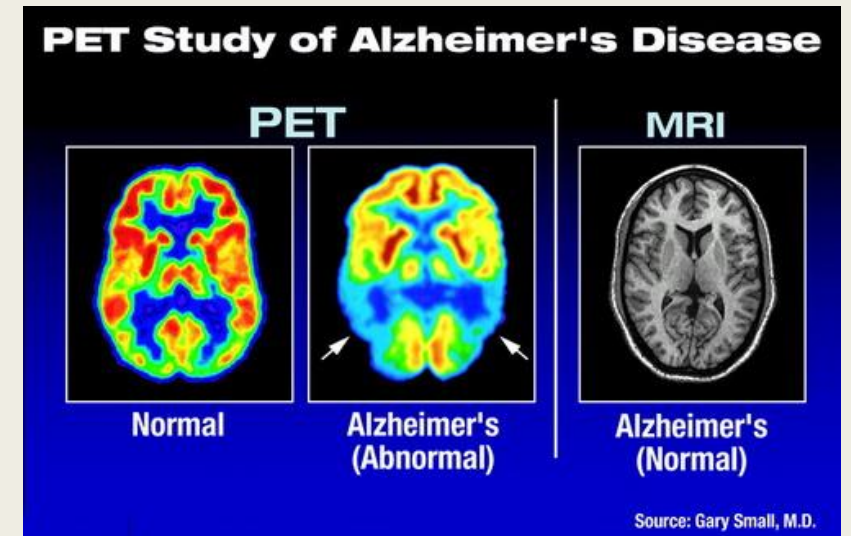
Imagerie de la neurodégénérescence (N)

■ IRM :

- *Imagerie morphologique*
- *Atrophie hippocampique et/ou corticale diffuse*
- *Diagnostic différentiel : tumeurs, séquelles traumatiques, sclérose, leucoariose ...*

■ PET-SCAN

- *Imagerie métabolique*
- *Capacité des cellules à capter le glucose marqué*
- *Location des régions touchées*
- *Patterns associés à des tableaux cliniques*



Place et interprétation des biomarqueurs

Pathologie Amyloïde

A β LCR
PET amyloïde

Tauopathie

Phospho-Tau LCR
PET Tau

Neurodégénérescence

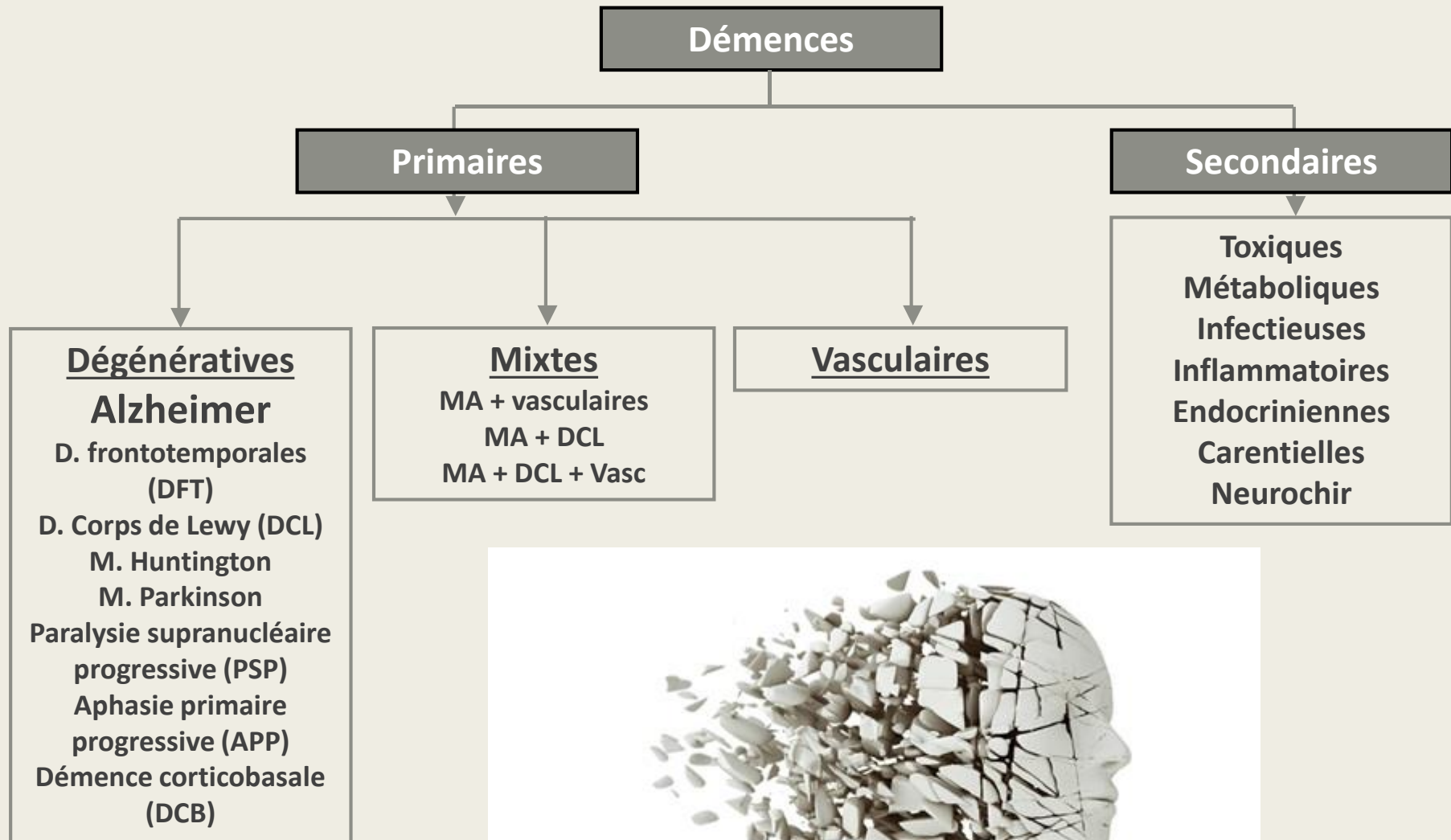
Tau LCR
IRM
Scinti, PET FDG

Profil AT(N)	Interprétation	
A-T-(N)-	Biomarqueurs Alzheimer normaux	
A+T-(N)-	Processus pathologique de type Alzheimer	Evolution de type Alzheimer
A+T+(N)-	Maladie d'Alzheimer	
A+T+(N)+	Maladie d'Alzheimer	
A-T+(N)-	Absence de processus pathologique de type Alzheimer	
A-T-(N)+	Absence de processus pathologique de type Alzheimer	
A-T+(N)+	Absence de processus pathologique de type Alzheimer	

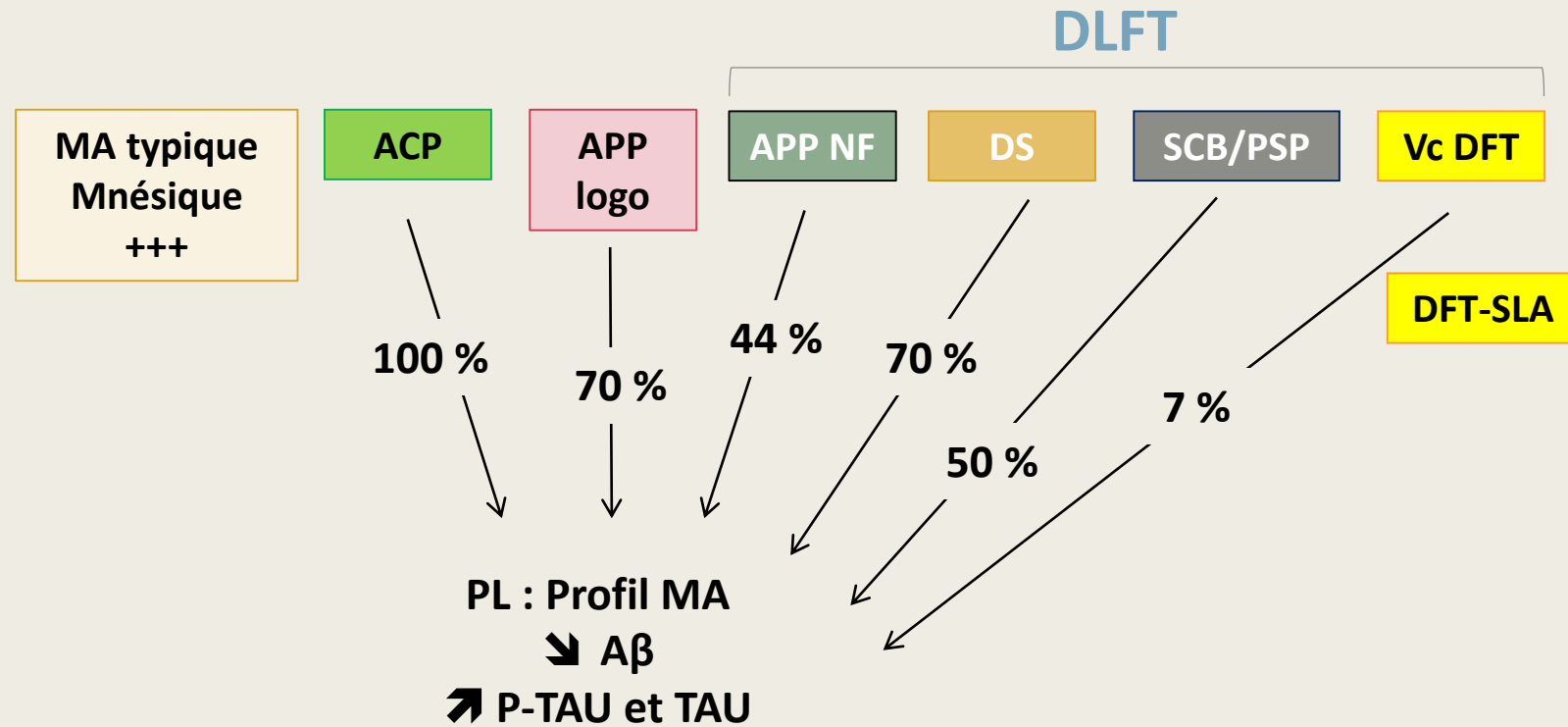
Diagnostic différentiel

- **65 % des MA débutent pas des troubles de la mémoire = 35 % début atypique**
 - *Formes communes amnésiques : déclin cognitif et mnésique progressif*
 - *Formes non communes :*
 - **Formes bénignes : progression lente**
 - **Formes focales : syndrome aphasique ou apraxique, troubles visuo-constructifs, praxiques**
 - **Formes frontales : altérations des fonctions exécutives**
- **Les démences mixtes**
 - *Vasculaire + Alzheimer*
 - *Alzheimer + démence à corps de Lewy*
- **Formes sporadiques jeunes : difficultés professionnelles, familiales**

Diagnostic différentiel



Diagnostic différentiel



Démarche diagnostique

SYMPTOMES

Psycho-Cognitifs : troubles mnésiques, troubles de l'attention, difficultés multitâches, troubles phasiques, hallucinations, troubles du comportements

Examen neuro : syndrome parkinsonien, syndrome frontal.

Autres : hyposmie, troubles du sommeil

BILAN NEUROPSYCHOLOGIQUE

Recherche de troubles cognitifs

IMAGERIE

IRM : élimination de causes vasculaires ou tumorales

PET-FDG :

Pattern dégénératif

Valeur localisatrice

Différenciation MA/MCL ou MA frontale /DFT parfois complexe

BIOMARQUEURS DU LCR (plasma)

Recherche d'un mécanisme physiopathologique Alzheimer dans les formes jeunes ou atypiques

Interprétation du bilan biologique du LCR

Paramètre	Valeurs pathologiques
Peptide β -amyloïde 1-42 ($A\beta_{42}$) Ou ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$	< 600 pg/mL < 0,07
Protéine Tau phosphorylée (P-Tau)	> 60 pg/mL
Protéines Tau totales (T-Tau)	> 400 pg/mL

Le profil biologique évocateur d'une maladie d'Alzheimer associe :

une diminution du peptide $A\beta_{42}$ ou du ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$

une augmentation de P-Tau, signe d'une hyperphosphorylation

une augmentation de T-Tau proportionnelle à la dégénérescence neuronale

Avantages/inconvénients

Pathologie Amyloïde

A β LCR
PET amyloïde

Tauopathie

Phospho-Tau LCR
PET Tau

Neurodégénérescence

Tau LCR
IRM
Scinti, PET FDG

- **Avantages :**

- Les 3 marqueurs en une seule analyse**

- Valeurs chiffrées**

- **Inconvénients :**

- La ponction lombaire**

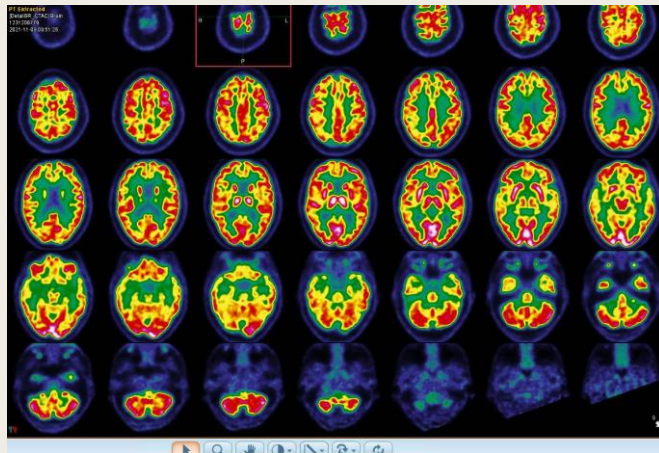
- Zones grises autour des seuils**

- Difficultés pré-analytiques : tube en polypropylène**

Place de la biologie dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Atteinte neurologique	Tau total	Phospho-Tau	Aβ42
Maladie d'Alzheimer	↗ modérée à forte	↗ modérée à forte	↘ modérée à forte
Vieillessement normal	Normal	Normal	Normal
Dépression	Normal	Normal	Normal
Démence alcoolique	Normal	Normal	Normal
Maladie de Parkinson	Normal	Normal	Normal
Creutzfeldt-Jacob	↗ très forte	Normal ↗ faible dans quelques cas	Normal à ↘ modérée
Démence fronto-temporale	Normal à ↗ faible	Normal	-
Démence à corps de Lewy	Normal	Normal	Normal ou ↘ modérée
Démence vasculaire	Données discordantes	Normal	Données discordantes
Accident vasculaire cérébral	↗ faible à très forte en fonction de la taille de la zone touchée	Normal	Normal

- Mme Wy B, 72 ans
- Troubles cognitifs débutants à dominante mnésique, difficultés d'orientation en particulier la nuit, anxiété
- Déclenchement au cours du 1er confinement COVID
- MMSE : 28/30 avec surtout difficulté d'encodage en mémoire épisodique visuelle et déficit de récupération au RLRI16
- PET Scan : hypométabolisme modéré du cortex associatif postérieur pariétal droit et temporal interne bilatéral modéré

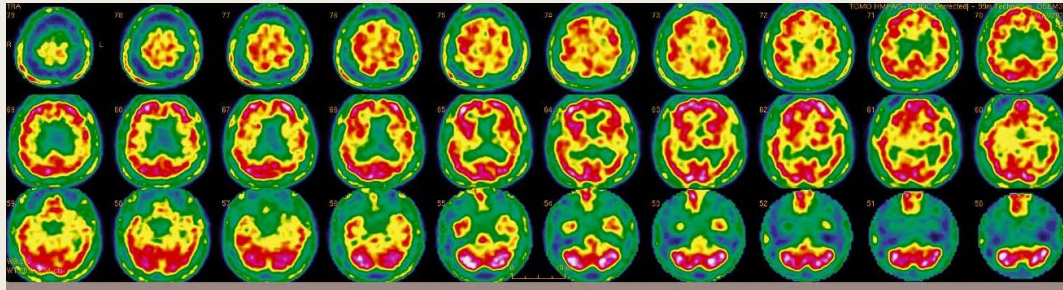


Peptide A bêta 42	pg/mL	459	L	>600.0	V.bio
Protéine Tau totale	pg/mL	673	H	<400.0	V.bio
Protéine Tau phosphorylée	pg/mL	128	H	<60.0	V.bio
Ratio Abêta 42/ P Tau	""	3,6			V.bio
Peptide A bêta 40		\$ Annulé			Ann.
Ratio Abêta 42/ Abêta 40		\$ Annulé			Ann.
Conclusion	""	Encours			V.bio
Conclusion	""	Bilan biologique du LCR évocateur d'une maladie d'Alzheimer			V.bio

- Mr Wa J, 63 ans
- Troubles mnésique épisodiques et troubles lexicaux sémantiques autour de la mémoire visuelle, manque du mot, paraphasies phonémiques, apraxie constructive
- Perte de poids
- MA diagnostiquée à 75 ans chez le père (décès à 84 ans), MA chez le grand père
- IRM : atrophie cortico-sous-corticale modérée, leucoariose

Peptide A bêta 42 Immunochimoluminescence (Lumipulse)	263.0	↓	pg/mL	>600.0	
Protéine Tau totale Immunochimoluminescence (Lumipulse)	1483.0	↑	pg/mL	<400.0	
Protéine Tau phosphorylée Immunochimoluminescence (Lumipulse)	234.8	↑	pg/mL	<60.0	
Ratio Abêta 42/ P Tau	1.1				
Bilan biologique du LCR évocateur d'une maladie d'Alzheimer 					

- Mme Io A, 72 ans
- Troubles gnosiques au premier plan + troubles praxiques :
 - Difficultés pour mettre sa ceinture de sécurité ou son sac à dos
 - Ne voit pas son bol au petit déjeuner, erreur dans la distribution du courrier, difficulté de conduite
- PET Scan :
 - Hypométabolisme diffus du cortex associatif postérieur prédominant à droite
 - Hypométabolisme du cortex occipital droit
- Hypothèse : atrophie corticale postérieure (syndrome de Benson)



NEUROBIOLOGIE

MARQUEURS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Analyse(s) réalisée(s) sur Liquide céphalo-rachidien N°: 220004337006 prélevé le : 14/01/2022 11:25

Peptide A bêta 42 Immunochimoluminescence (Lumipulse)	560.0	↓	pg/mL	>600.0	202
Protéine Tau totale Immunochimoluminescence (Lumipulse)	714.0	↑	pg/mL	<400.0	202
Protéine Tau phosphorylée Immunochimoluminescence (Lumipulse)	149.7	↑	pg/mL	<60.0	202
Ratio Abêta 42/ P Tau	3.7				202
Bilan biologique du LCR évocateur d'une maladie d'Alzheimer					

- **Mr Ka N, 42 ans**
- **Erreurs de jugement ayant conduit à la liquidation de sa société, troubles du comportement, puis apathie, hyperoralité, alimentation compulsive, négligence, perte d'empathie, vulgarité**
- **IRM : atrophie cortico-sous-cortical importante, prédominance frontale**
- **PET Scan : hypométabolisme modéré , frontal, bilatéral et symétrique avec gradient antéro-postérieur aux dépens des régions antérieures**

Peptide A bêta 42	pg/mL	536,9	L	>600.0
Protéine Tau totale	pg/mL	139		<350.0
Protéine Tau phosphorylée	pg/mL	21,6		<60.0
Ratio Abêta 42/ P Tau	.	24,8		>9
Peptide A bêta 40	pg/mL	4303,6		
Ratio Abêta 42/ Abêta 40	.	0,125		>0.07

Des marqueurs sanguins ?

■ Limites du LCR en pratique clinique

- *Ponction lombaire invasive → acceptabilité variable*
- *Accès hétérogène selon les territoires*

■ Objectif des biomarqueurs sanguins :

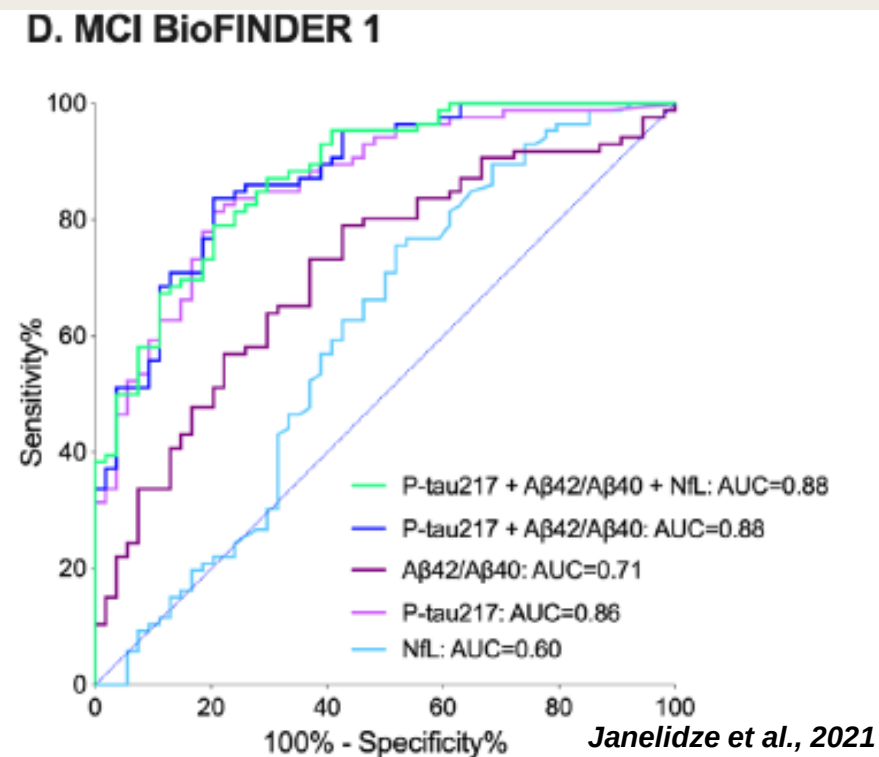
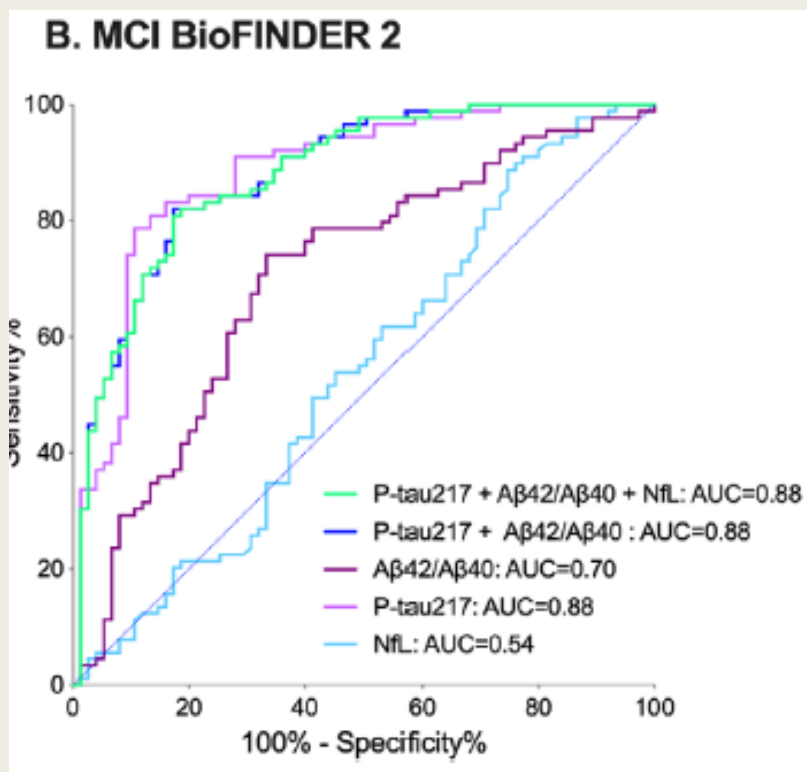
- *Orientation diagnostique chez des patients symptomatiques*
- *Aide à la décision avant recours à la PL ou à l'imagerie*
- *Réduction des examens invasifs ou onéreux inutiles*
- *Eviter le dépistage populationnel, l'usage «grand public» ou chez des sujets asymptomatiques*

■ Défis spécifiques au plasma

- *Détectabilité : concentrations plus faibles que dans le LCR*
- *Choix des biomarqueurs : transposition LCR → plasma ?*
- *Interférences dans une matrice biologiquement complexe*
- *Origine centrale vs périphérique du signal mesuré*

Quels marqueurs ?

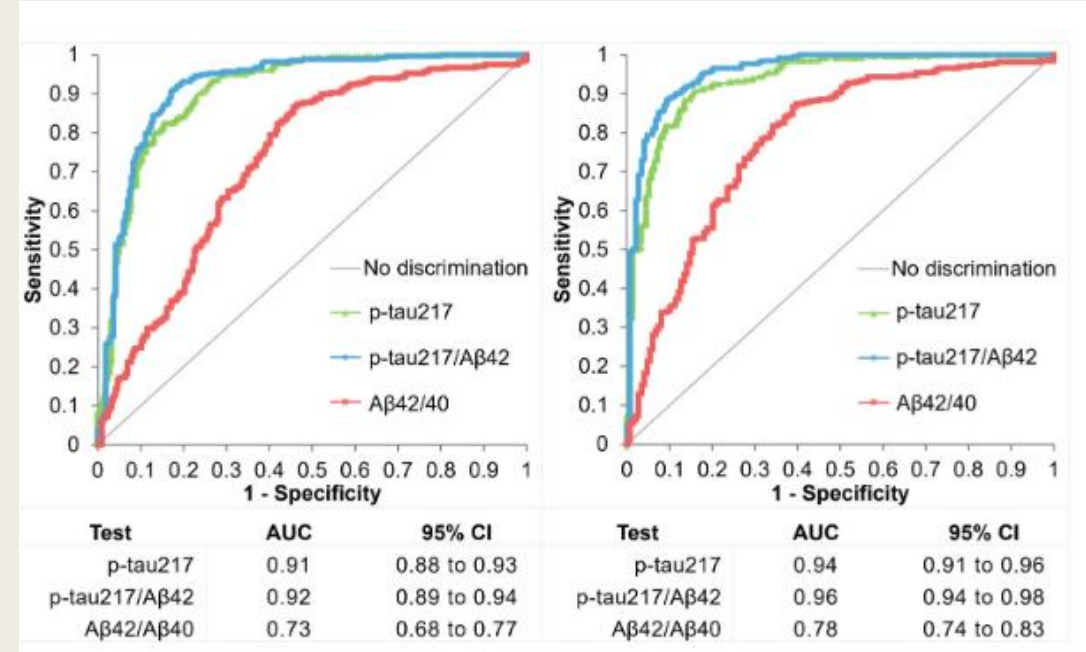
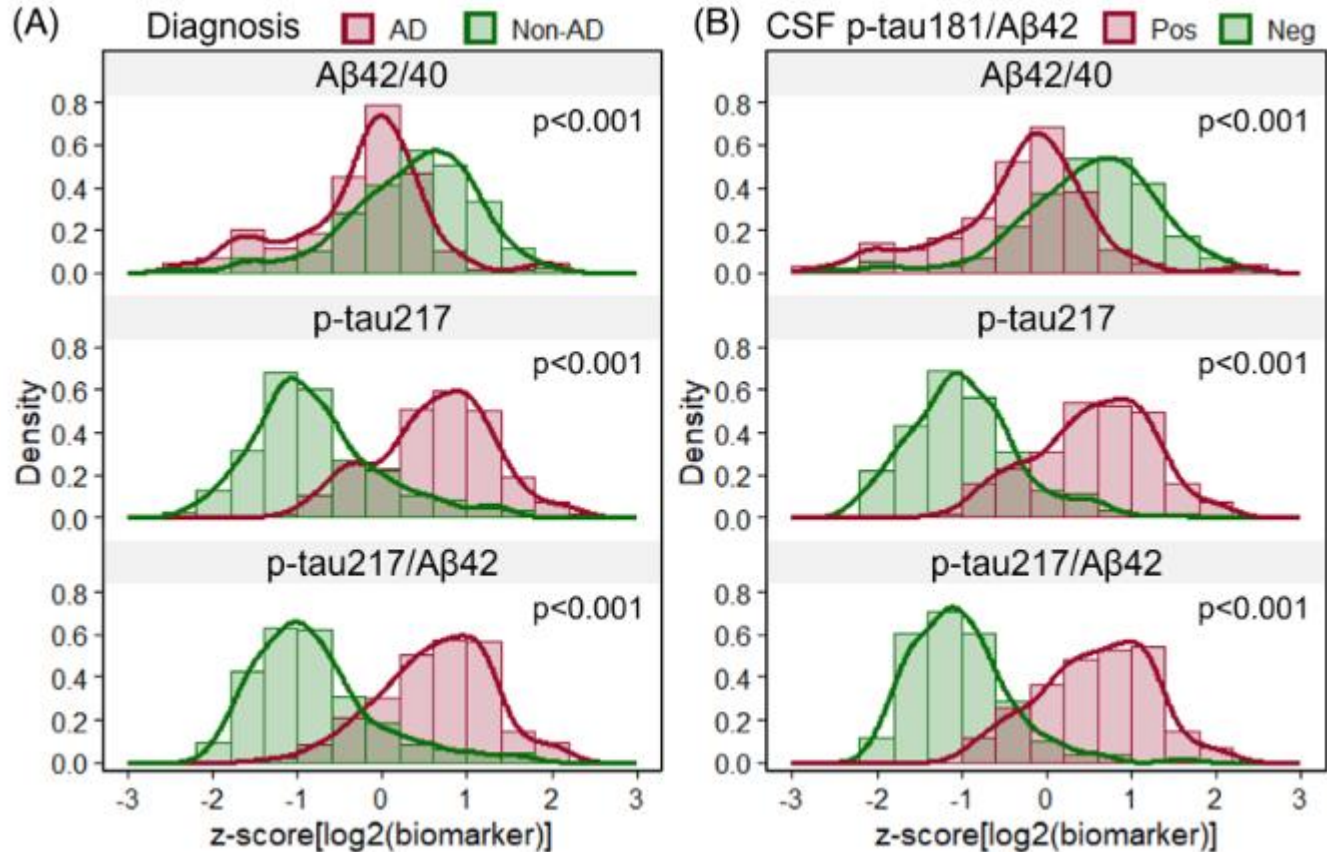
- Marqueurs amyloïde (A) : ratio $A\beta 42/A\beta 40$
- Marqueur Tau (T) : P-Tau 217
- Marqueur de Neurodégénérescence (N) : neurofilaments à chaînes légères (NFL)



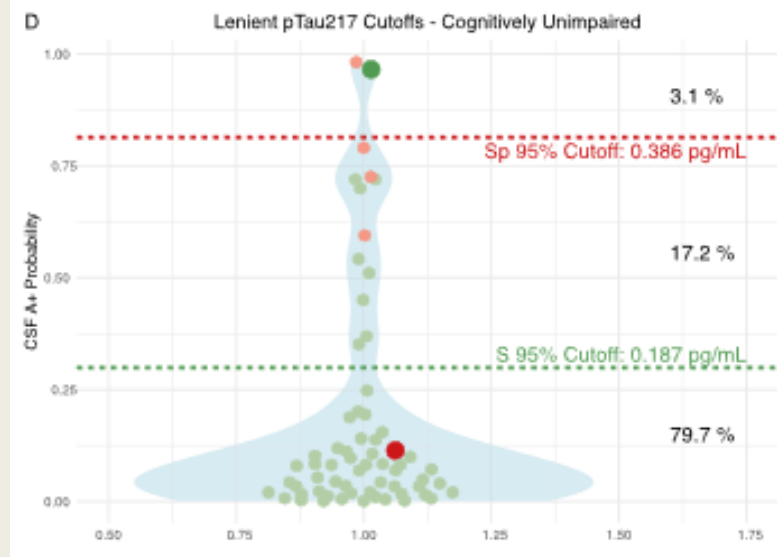
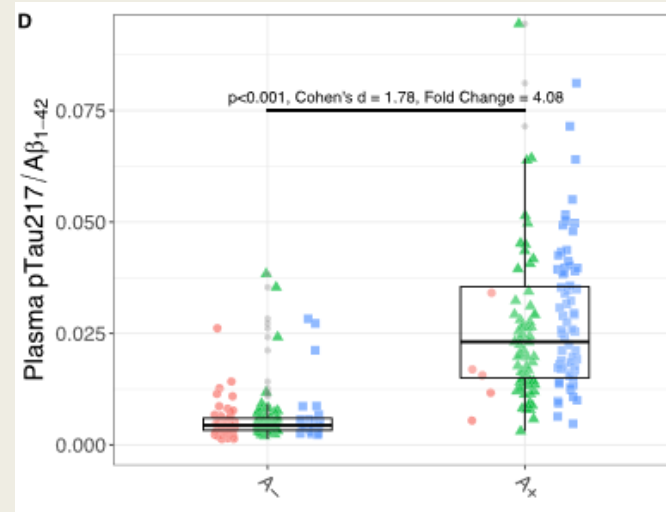
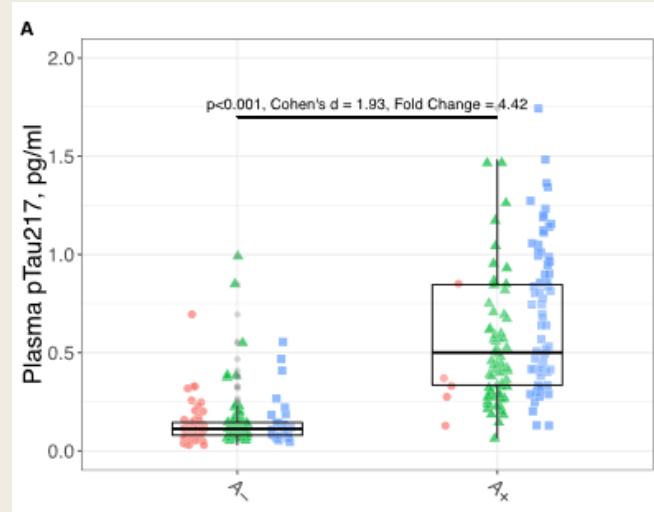
P-Tau 217 pour valider l'amyloïdopathie

Très corrélé au PET amyloïde : 95 % P-Tau 217 élevée si PET amyloïde +

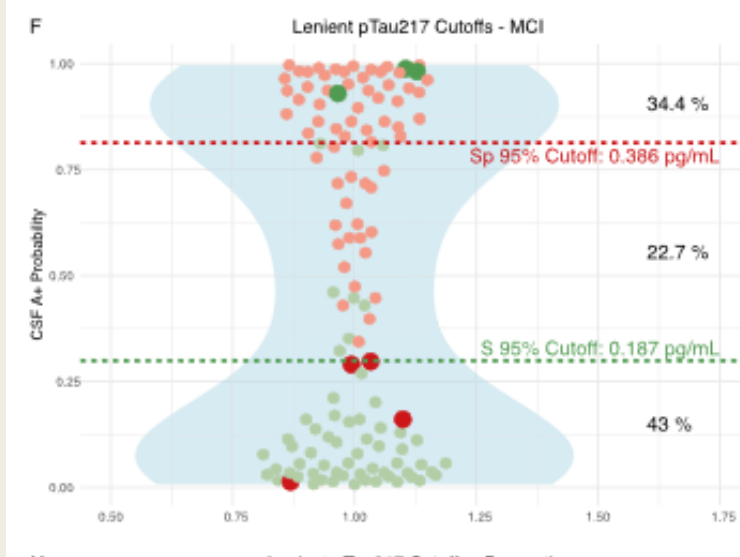
Quels marqueurs ?



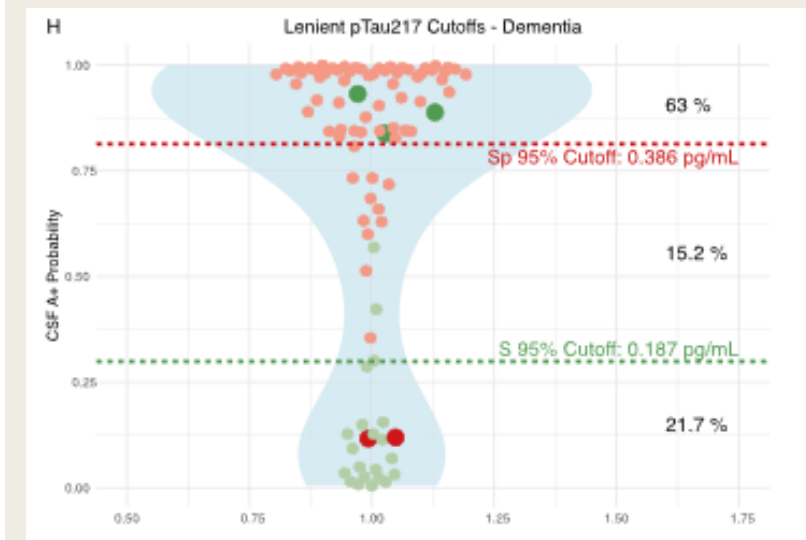
Quels seuils ?



Cognitivement normaux, N=66



Troubles cognitifs légers, N=130



Démence, N=94

Quels facteurs de variation ?

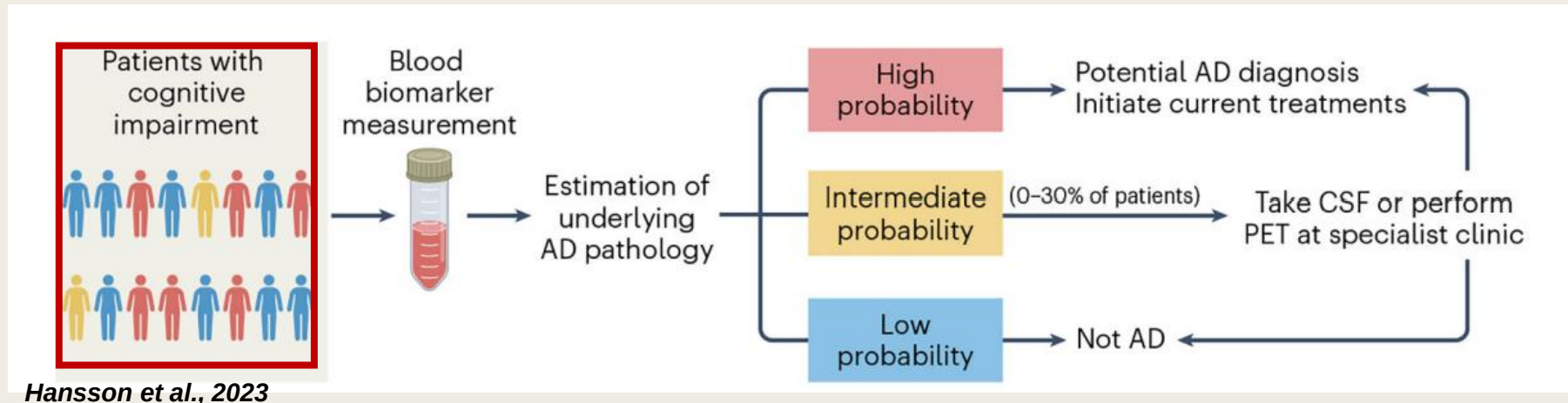


Arranz et al., 2024

Influence du genre, de la fonction rénale, de l'âge, de l'état cognitif

Quelle interprétation ?

Seuils possibles P-Tau217



0,29 - 0,33 pg/mL

0,12 - 0,15 pg/mL

RESEARCH ARTICLE

Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup

Clifford R. Jack Jr.¹ | J. Scott Andrews² | Thomas G. Beach³ | Teresa Buracchio⁴ | Billy Dunn⁵ | Ana Graf⁶ | Oskar Hansson^{7,8} | Carole Ho⁹ | William Jagust¹⁰ | Eric McDade¹¹ | Jose Luis Molinuevo¹² | Ozioma C. Okonkwo¹³ | Luca Pani¹⁴ | Michael S. Rafii¹⁵ | Philip Scheltens¹⁶ | Eric Siemers¹⁷ | Heather M. Snyder¹⁸ | Reisa Sperling¹⁹ | Charlotte E. Teunissen²⁰ | Maria C. Carrillo¹⁸

Intended use	CSF	Plasma	Imaging
Diagnosis			
A: (A β proteinopathy)	—	—	Amyloid PET
T ₁ : (phosphorylated and secreted AD tau)	—	p-tau217	—
Hybrid ratios	p-tau181/A β 42, t-tau/A β 42, A β 42/40	%p-tau217	—
Staging, prognosis, as an indicator of biological treatment effect			
A: (A β proteinopathy)	—	—	Amyloid PET
T ₁ : (phosphorylated and secreted AD tau)	—	p-tau217	—
Hybrid ratios	p-tau181/A β 42, t-tau/A β 42, A β 42/40	%p-tau217	—
T ₂ : (AD tau proteinopathy)	MTBR-tau243, other p-tau forms (e.g., p-tau205), non-phosphorylated mid-region tau fragments	MTBR-tau243, other p-tau forms (e.g., p-tau205)	Tau PET
N (injury, dysfunction, or degeneration of neuropil)	NIL	NIL	Anatomic MRI, FDG PET

Messages à retenir

- Changement fondamental dans l'appréhension du tableau clinique
- Concertation pluridisciplinaire indispensable
- Précautions avec les marqueurs sanguins :
 - *Nécessité de recommandations*
 - ***A proscrire chez les patients sans troubles cognitifs***
 - VPP = 79% seulement Et 38% chez les moins de 60 ans !
 - A proscrire chez les patients sans troubles cognitifs
 - *Indications possibles*
 - Tri avant de proposer la PL
 - PL et/ou imagerie impossibles : troubles psychiatriques, anti-coagulants, arthrose sévère
 - Hydrocéphalie à pression normale : dilution des biomarqueurs dans le LCR