

**Jean-Louis Bayart¹,
Bernard Hanseeuw²**

1. Pharmacien biologiste à la
Clinique Saint-Pierre et aux
Cliniques Universitaires Saint-Luc,
doctorant à l'IoNS et à l'UNamur

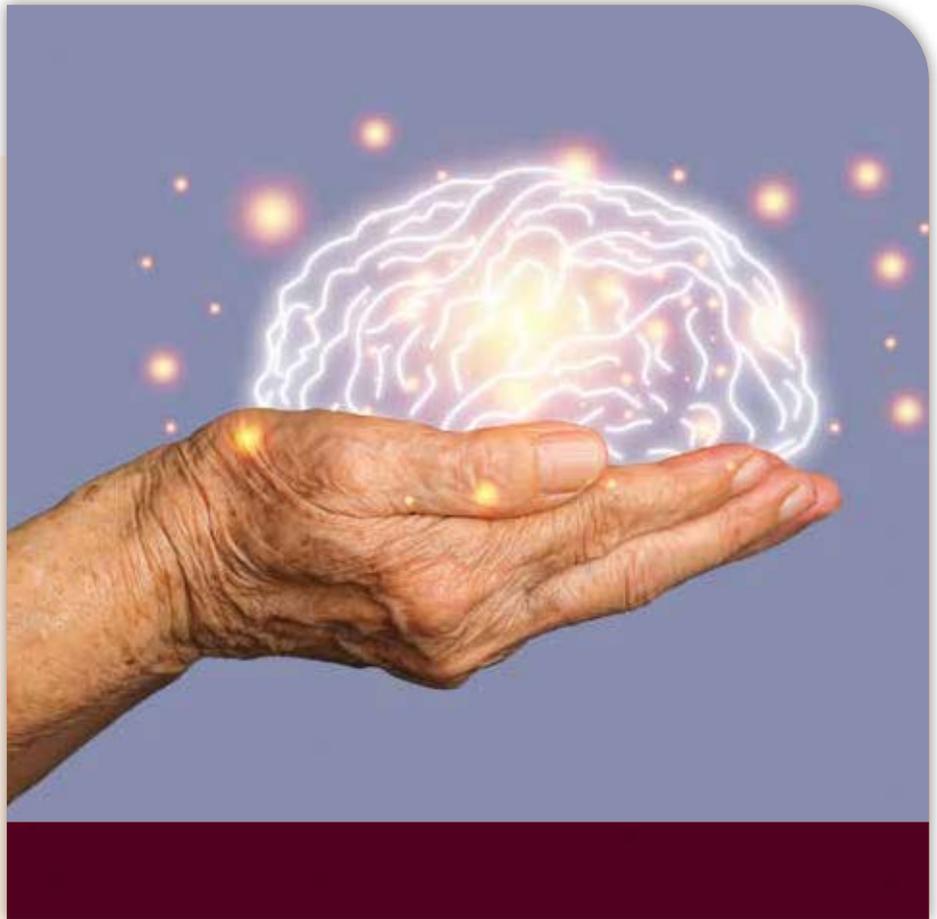
2. Neurologue aux Cliniques
Universitaires Saint-Luc et
chercheur à l'IoNS

Rappelons deux chiffres reflétant l'importance du défi posé par la maladie d'Alzheimer: elle représente plus de 50% des troubles neurocognitifs majeurs, et il est attendu que sa prévalence triplera d'ici 2050, en raison du vieillissement démographique (1). Une protéine particulière se voit confirmée en tant que biomarqueur utile, accessible et relativement simple à doser.



Bernard Hanseeuw

Neurologue aux Cliniques
Universitaires Saint-Luc et
chercheur à l'IoNS



Lancement du dosage sanguin de la p-tau217 en Belgique: une avancée majeure dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Tel que précisé en 2021 par un groupe de travail international (2), la maladie d'Alzheimer se caractérise par l'accumulation de plaques amyloïdes (amyloïdopathie) et la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires constitués de protéine tau (tauopathie). Autrefois basé uniquement sur des critères cliniques, son diagnostic a évolué vers une approche clinico-biologique, s'appuyant sur des biomarqueurs spécifiques qui témoignent du processus physiopathologique sous-jacent (3). Actuellement, ces biomarqueurs consistent en la tomographie par émission de positons (PET) couplée à l'utilisation d'un

traceur liant le peptide β -amyloïde (PET-amyloïde) ou la protéine tau (PET-Tau). Cependant, en raison de l'accès limité et du coût élevé de ces techniques d'imagerie, la ponction lombaire reste bien souvent l'acte privilégié pour établir le diagnostic biologique de la maladie.

Des avancées considérables ont été réalisées récemment dans la mise au point de biomarqueurs sanguins reflétant le processus physiopathologique sous-jacent, justifiant même depuis peu leur intégration dans les critères diagnostiques du groupe de travail de l'*Alzheimer's Association* (4).

Cette évolution répond à la nécessité d'un diagnostic plus accessible, rapide et moins invasif, permettant une détection précoce de la maladie. Parmi les biomarqueurs sanguins, la protéine tau phosphorylée en position 217 (p-tau217) a fait l'objet d'un intérêt croissant au cours des dernières années, en raison de sa capacité à refléter précocement les dépôts amyloïdes et tau (5-7). Ceci a été rendu possible par l'avènement de techniques de dosages ultra-sensibles, qui commencent à être accessibles dans certains laboratoires de biologie clinique.

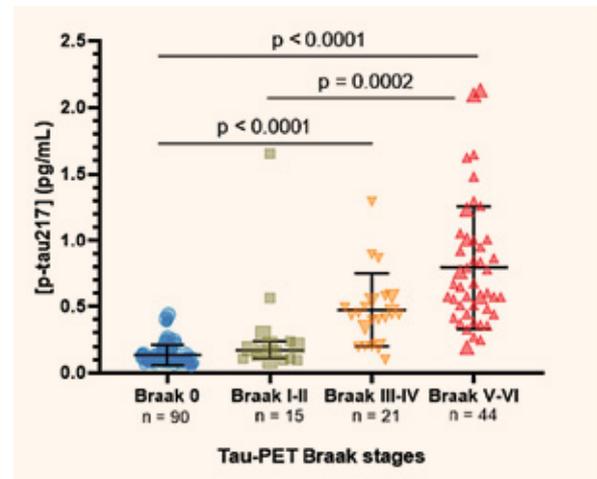
Dans le cadre d'une large étude ayant recruté plus de 200 participants, l'*Institute of NeuroScience* (IoNS) de l'UCLouvain et le laboratoire de la Clinique St-Pierre d'Ottignies ont annoncé récemment avoir validé analytiquement et cliniquement l'utilisation du taux plasmatique de p-tau217. La population recrutée reflétait les différents stades de la maladie, allant du statut cognitif normal jusqu'au stade caractérisé par des troubles cognitifs légers et, enfin, la démence. Chaque participant a bénéficié d'une évaluation de ses capacités cognitives

par un examen neuropsychologique, ainsi que d'une évaluation de l'amyloïdopathie (PET-amyloïde ou ponction lombaire) et de la tauopathie (PET-Tau) cérébrales.

Les concentrations de p-tau217 étaient en moyenne 450% plus élevées chez les patients présentant une amyloïdopathie et une tauopathie par rapport à ceux qui n'en présentaient pas (**Figure 1**). Un seuil optimal de 0,193pg/ml a été déterminé, offrant une sensibilité de 95% et une spécificité de 94% pour distinguer ces deux groupes définis sur la base du PET-amyloïde ou de la ponction lombaire.

Les concentrations de p-tau217 étaient également associées à la sévérité de la tauopathie objectivée par l'imagerie (PET-Tau), et les patients ayant une atteinte néocorticale (stade Braak V et VI) présentaient les

Figure 2: Concentrations du marqueur en fonction de la sévérité de la tauopathie (stade de Braak).



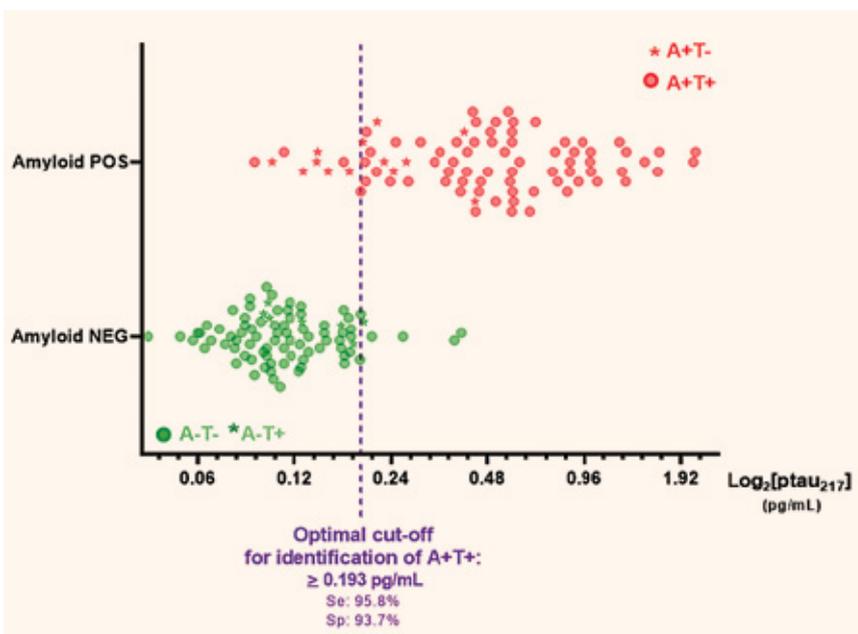
concentrations les plus élevées (**Figure 2**). Ces performances diagnostiques corroborent d'autres données récentes rapportées dans la littérature, la protéine p-tau217 sanguine démontrant même des performances diagnostiques comparables à la ponction lombaire dans plusieurs études (8-10).

Un test pour confirmer, plutôt que dépister

Fort de ces résultats, le réseau H.UNI sera désormais le premier à proposer ce test sanguin dans le paysage médical belge. La question n'est en effet pas de savoir si les biomarqueurs sanguins vont arriver en routine clinique mais bien quand. Les données de la littérature et les recommandations vont toutes en ce sens, et il est dès lors important de cadrer l'utilisation de ce test pour éviter toute dérive future. Ce biomarqueur n'est pas destiné à être utilisé dans le cadre d'un dépistage de masse auprès d'individus cognitivement normaux; il s'adresse exclusivement aux patients présentant des troubles cognitifs objectivés par un médecin et confirmés par un examen neuropsychologique si le score MMSE (*Mini Mental State Examination*) est supérieur ou égal à 24/30. L'objectif du test est en effet de confirmer le processus physiopathologique sous-jacent, et pas de dépister une pathologie asymptomatique et pour laquelle aucun traitement préventif n'existe actuellement.

Figure 1:

Concentrations mesurées dans les groupes avec ou sans amyloïdopathie. On distingue également les patients positifs ou non au PET-Tau (T+ ou T-). Les sensibilités et spécificités renseignées correspondent au pouvoir discriminatif du test pour différencier les patients A+T+ des patients A-T-.



Comme pour tout biomarqueur, la prévalence de la maladie dans la population testée doit être suffisamment élevée pour restreindre le nombre de faux positifs. Le but est désormais de continuer l'inclusion de nouveaux patients et de travailler à l'élaboration d'un modèle nous permettant d'encore augmenter le pouvoir prédictif de ce marqueur en le couplant à des données cliniques, génétiques ou radiologiques. La caractérisation de certains facteurs confondants potentiels sera également importante (fonction rénale, antécédents d'accident vasculaire cérébral ou de traumatisme crânien, etc.), même si les premières données sont rassurantes à ce sujet et confirmeront la robustesse du marqueur.

Enfin, les biomarqueurs sanguins, dont la p-tau217, devraient également, à terme, jouer un rôle crucial dans l'identification des patients éligibles aux futurs traitements ciblant la maladie d'Alzheimer. En effet, le lecanemab, un anticorps monoclonal dirigé contre les agrégats amyloïdes, a récemment été approuvé par l'Agence européenne des médicaments. L'utilisation de la p-tau217 pourrait faciliter la sélection des patients avec troubles cognitifs susceptibles de bénéficier de ces nouvelles thérapies.

Toutefois, malgré l'avènement prometteur des biomarqueurs sanguins, la ponction lombaire et/ou l'imagerie continueront de jouer un rôle essentiel dans une série de contextes, notamment en cas de présentation clinique atypique ou lorsque la concentration du biomarqueur se situe à proximité du seuil diagnostique - une zone où l'incertitude est plus grande, nécessitant donc des outils diagnostiques complémentaires pour renforcer la certitude diagnostique.

Références

1. Niu H, Álvarez-Álvarez I, Guillén-Grima F, Aguinaga-Ontoso I. Prevalence and incidence of Alzheimer's disease in Europe: A meta-analysis. *Neurologia* 2017;32(8):523-32.
2. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol* 2021;20(6):484-96.
3. Dubois B, Villain N, Schneider L, et al. Alzheimer disease as a clinical-biological construct - An International Working Group Recommendation. *JAMA Neurol* 2024;81(5):525-35.
4. Jack CR Jr, Andrews JS, Beach TG, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimer's Dement* 2024;20(1):11-26.
5. Ashton N, Brum W, Di Molfetta G, et al. Diagnostic accuracy of a plasma phosphorylated tau 217 immunoassay for Alzheimer disease pathology. *JAMA Neurol*, 2024, 81(3):255-63.
6. Milà-Alomà M, Ashton NJ, Shekari M, et al. Plasma p-tau231 and p-tau217 as state markers of amyloid- β pathology in preclinical Alzheimer's disease. *Nat Med* 2022;28:1797-801.
7. Groot C, Cicognola C, Bali D, et al. Diagnostic and prognostic performance to detect Alzheimer's disease and clinical progression of a novel assay for plasma p-tau217. *Alz Res Therapy* 2022;14(67).
8. Therriault J, Servaes S, Tissot C, et al. Equivalence of plasma p-tau217 with cerebrospinal fluid in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 2023;19:4967-77.
9. Ashton NJ, Puig-Pijoan A, Milà-Alomà M, et al. Plasma and CSF biomarkers in a memory clinic: Head-to-head comparison of phosphorylated tau immunoassays. *Alzheimer's Dement* 2023;19:1913-24.
10. Barthélemy NR, Salvadó G, Schindler SE, et al. Highly accurate blood test for Alzheimer's disease is similar or superior to clinical cerebrospinal fluid tests. *Nat Med* 2024;30:1085-95.

Take-home messages

- La p-tau217 est un nouveau biomarqueur sanguin robuste pour le diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer.
- L'*Institute of NeuroScience* (IoNS) et le laboratoire de la Clinique Saint-Pierre ont validé analytiquement et cliniquement ce biomarqueur dans une cohorte de plus de 200 individus, à divers stades de la maladie.
- Les patients présentant une amyloïdopathie et une tauopathie ont des taux sanguins de p-tau217 en moyenne 450% plus élevés que les patients n'en présentant pas. Les concentrations du marqueur sont corrélées à la sévérité de la tauopathie.
- Ce test s'adresse actuellement uniquement à des patients avec des troubles cognitifs objectivés par un examen neuropsychologique et n'est aucunement destiné aux individus cognitivement normaux.
- Les biomarqueurs sanguins permettront, à terme, d'identifier précocement les patients éligibles aux futurs traitements, tel que le lecanemab récemment approuvé par l'Agence européenne des médicaments.
- Ces résultats marquent une étape clé dans l'évolution du diagnostic de la maladie d'Alzheimer en Belgique.

