



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

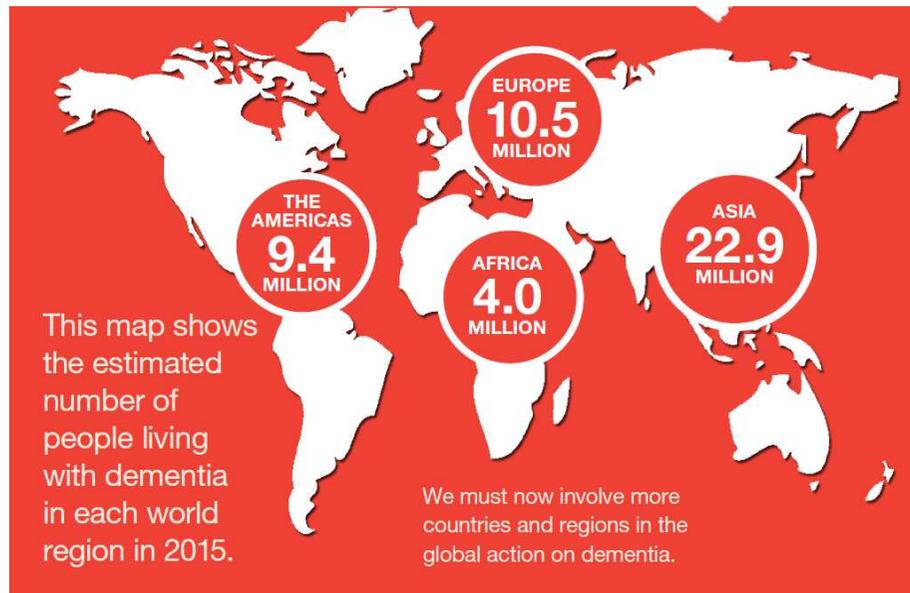
Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, équipe BIORAN

16/10/2018 - Paris

2^{èmes} 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

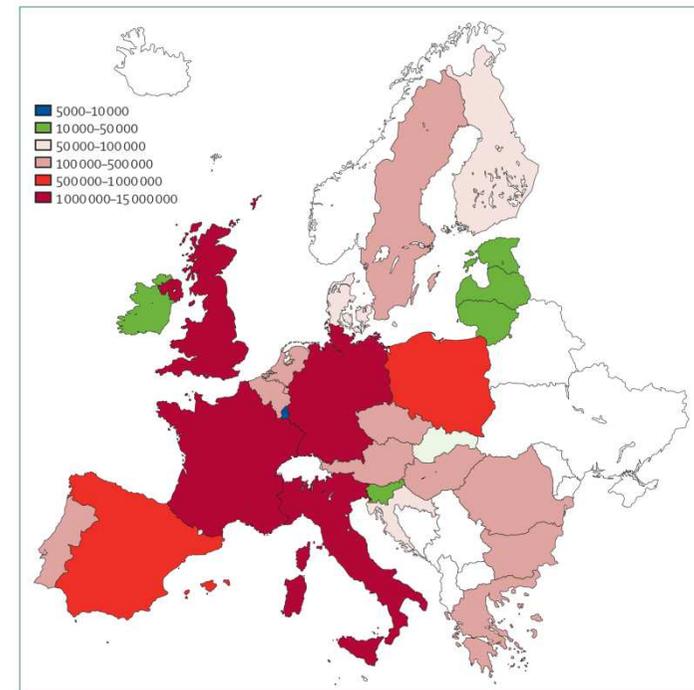


Figure 1: Number of people with dementia in 28 European countries in 2013

Epidémiologie des démences

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



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

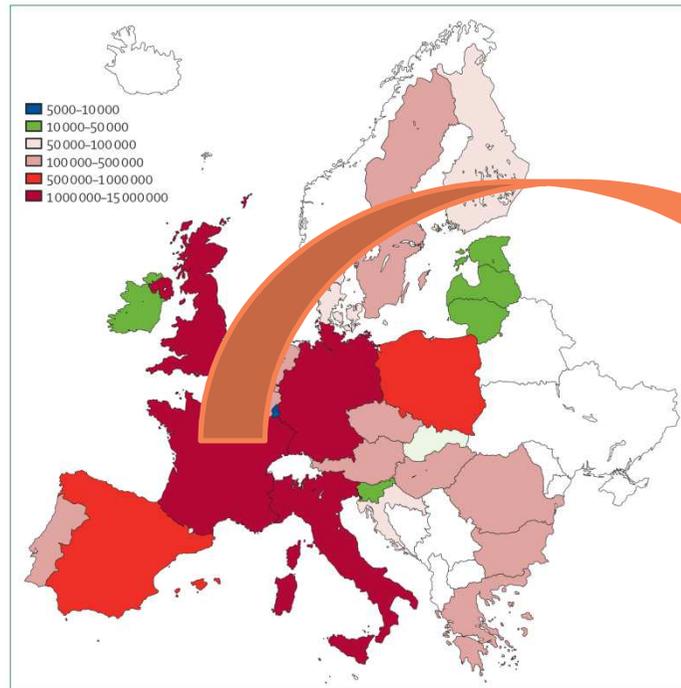


Figure 1: Number of people with dementia in 28 European countries in 2013

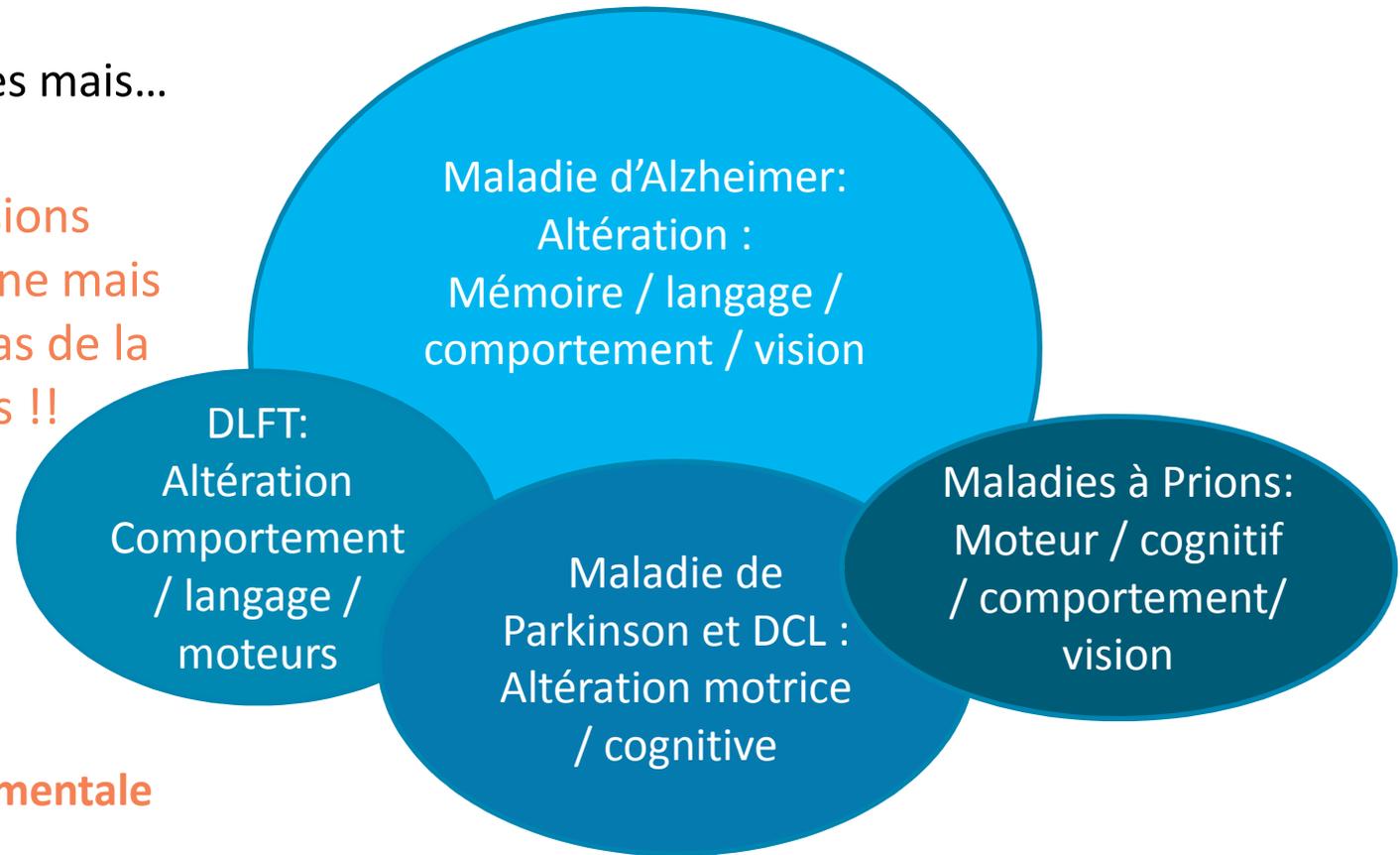
Wingbladt B *LancetNeurol* 2016

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

Maladies dégénératives du SNC: recoupements phénotypiques

Atteintes cérébrales mais...

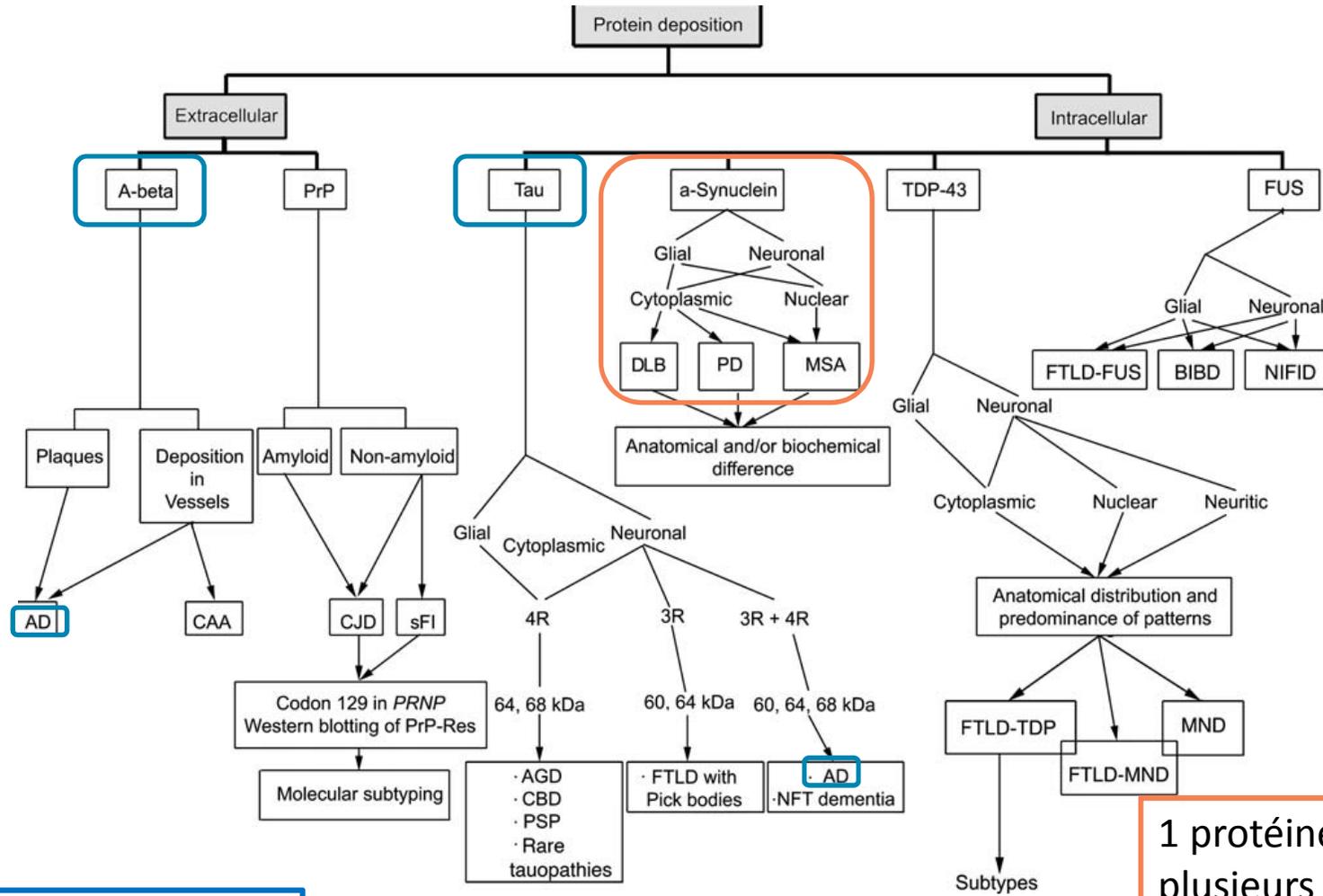
... la **topographie** cérébrales des lésions peut être commune mais cela ne préjuge pas de la **nature** des lésions !!



→ MA comportementale ou DLFT ?

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

Les « protéinopathies » : diversité des agrégats



1 maladie ↔ plusieurs protéines

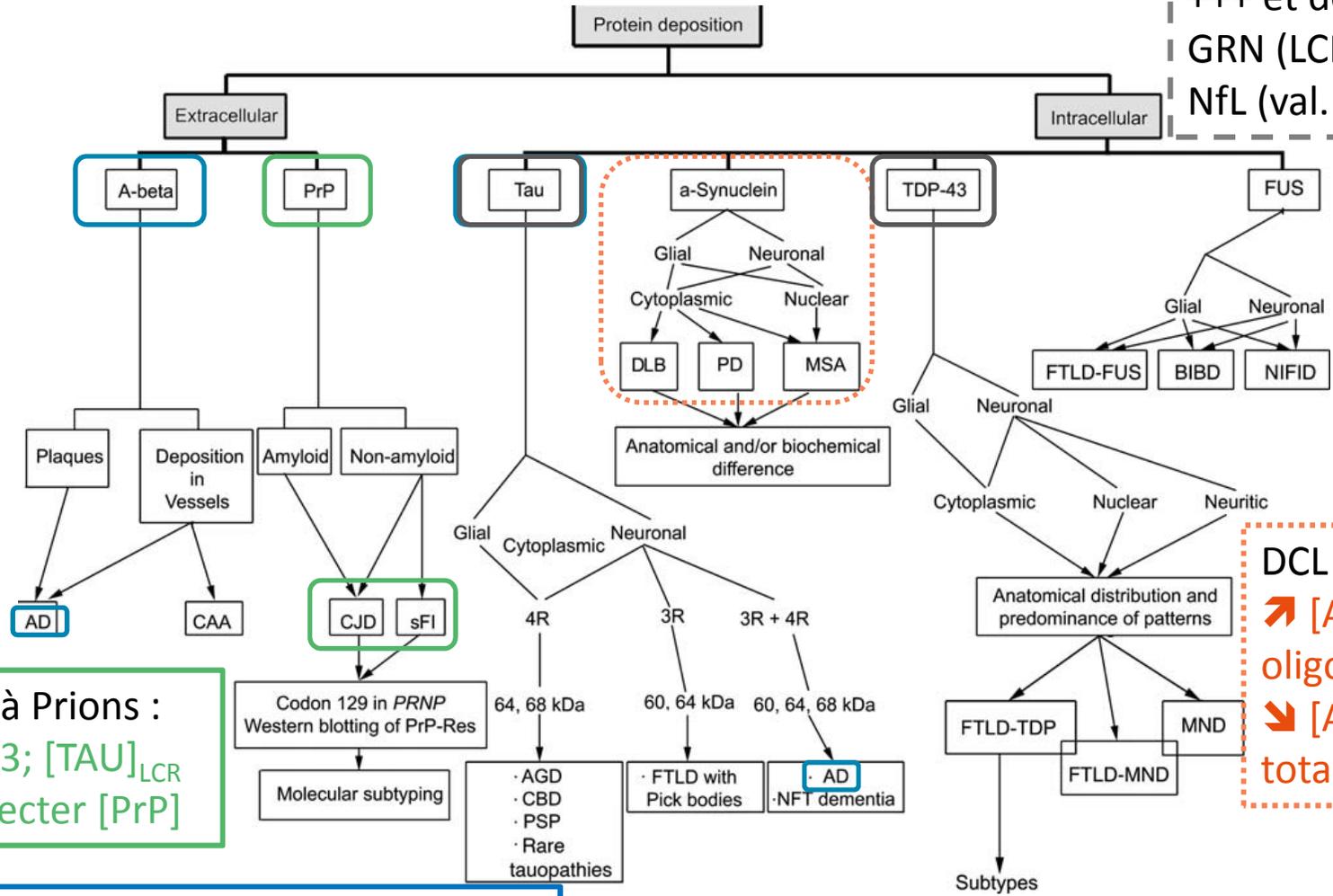
1 protéine ↔ plusieurs maladies

Kovacs GG Acta Neuropathologica 2010

Marqueurs biochimiques dans les fluides biologiques

→ étiologiques?

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



DCL :
 ↗ [Asyn]_{LCR} oligomérique;
 ↘ [Asyn]_{LCR} totale, p129S

Maladies à Prions :
 ↗ P14-3-3; [TAU]_{LCR}
 Idéal: détecter [PrP]

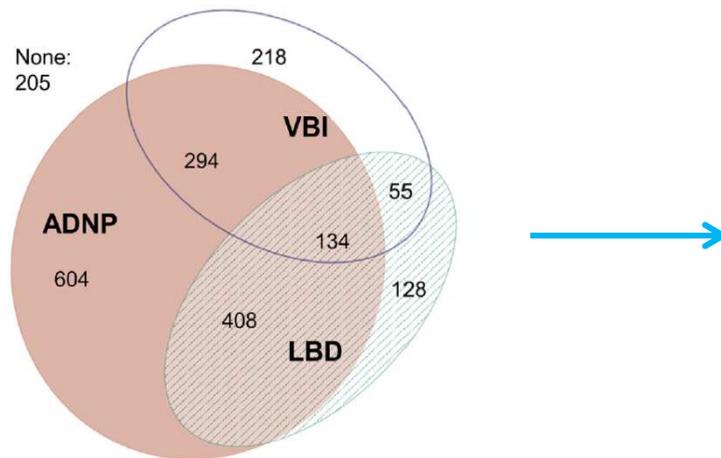
Maladie d'Alzheimer:
 ↘ [Aβ1-42] et [Aβ1-42]/[Aβ1-40]_{LCR};
 ↗ [p-TAU]_{LCR} et [TAU]_{LCR}

Kovacs GG Acta Neuropathologica 2010

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

- ... sont rarement isolées !

Suivi NACC : 2046 autopsies



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

Grau-Rivera O *Neurodegener Dis.* 2015

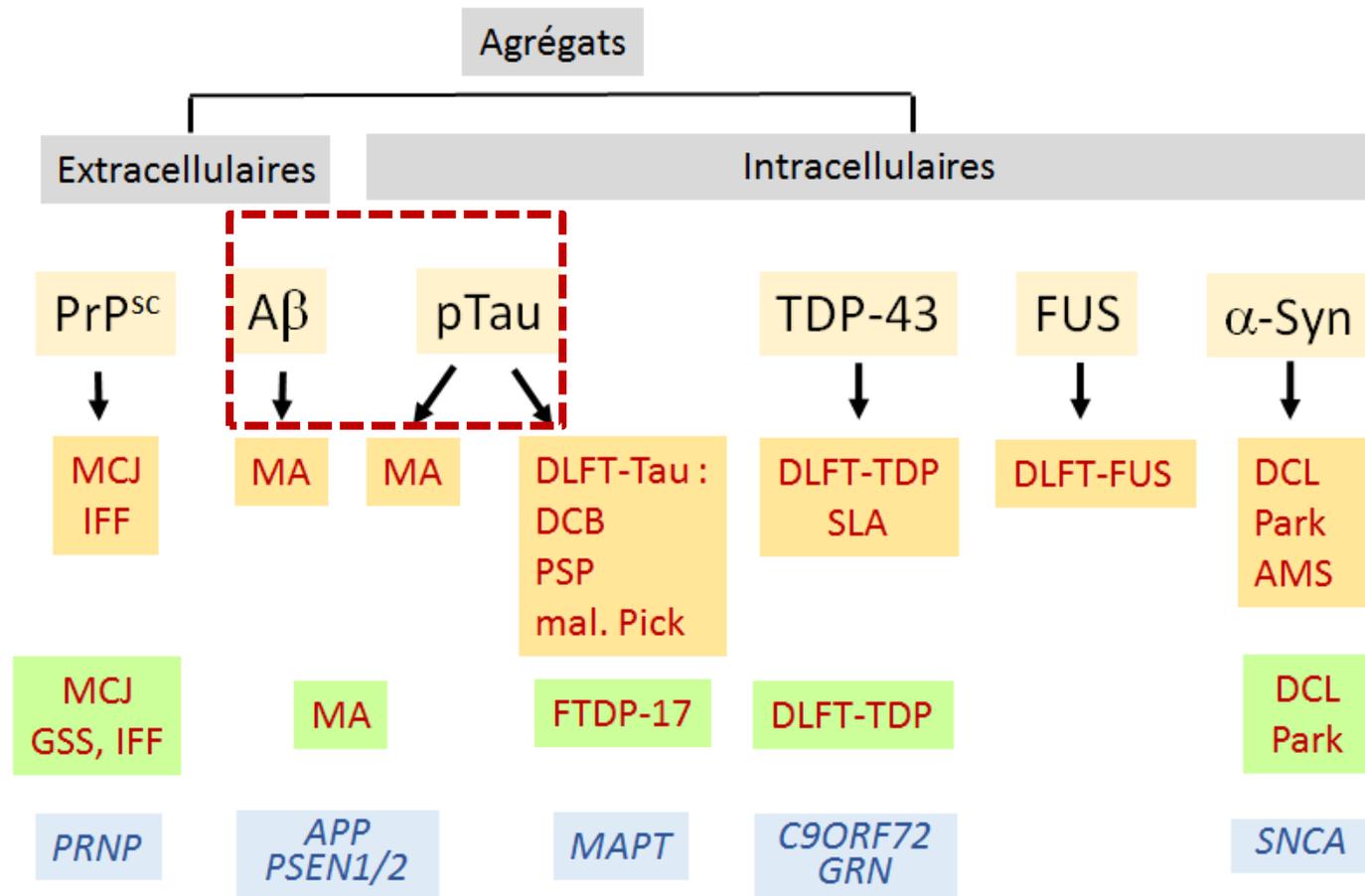
Fig. 1. Co-occurrence of Alzheimer's disease neuropathology (ADNP), Lewy body disease (LBD), and vascular brain injury (VBI). ADNP = moderate/frequent neuritic plaques and Braak stage III-VI; LBD = Lewy bodies in any brain region examined; VBI = any gross infarcts or cortical microinfarcts.

Brenowitz W *Alz & Dem* 2017

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
 - 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

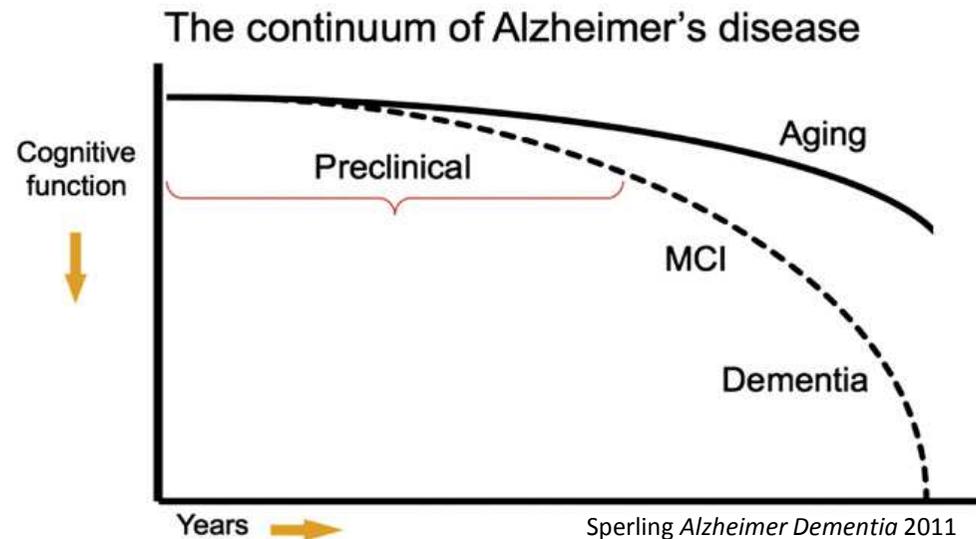


S. Schraen-Maschke / Lille

→ marqueurs biochimiques de la Maladie d'Alzheimer

Critères diagnostiques actuels

- 1906: A. Alzheimer décrit les lésions neuropathologiques
- 1984: 1^{ers} 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-dementielle, troubles cognitifs légers, démence

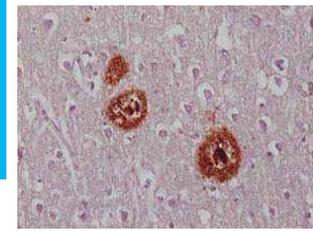


Révision des critères diagnostiques: 2011

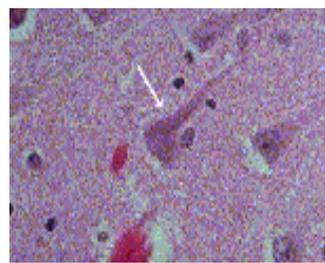
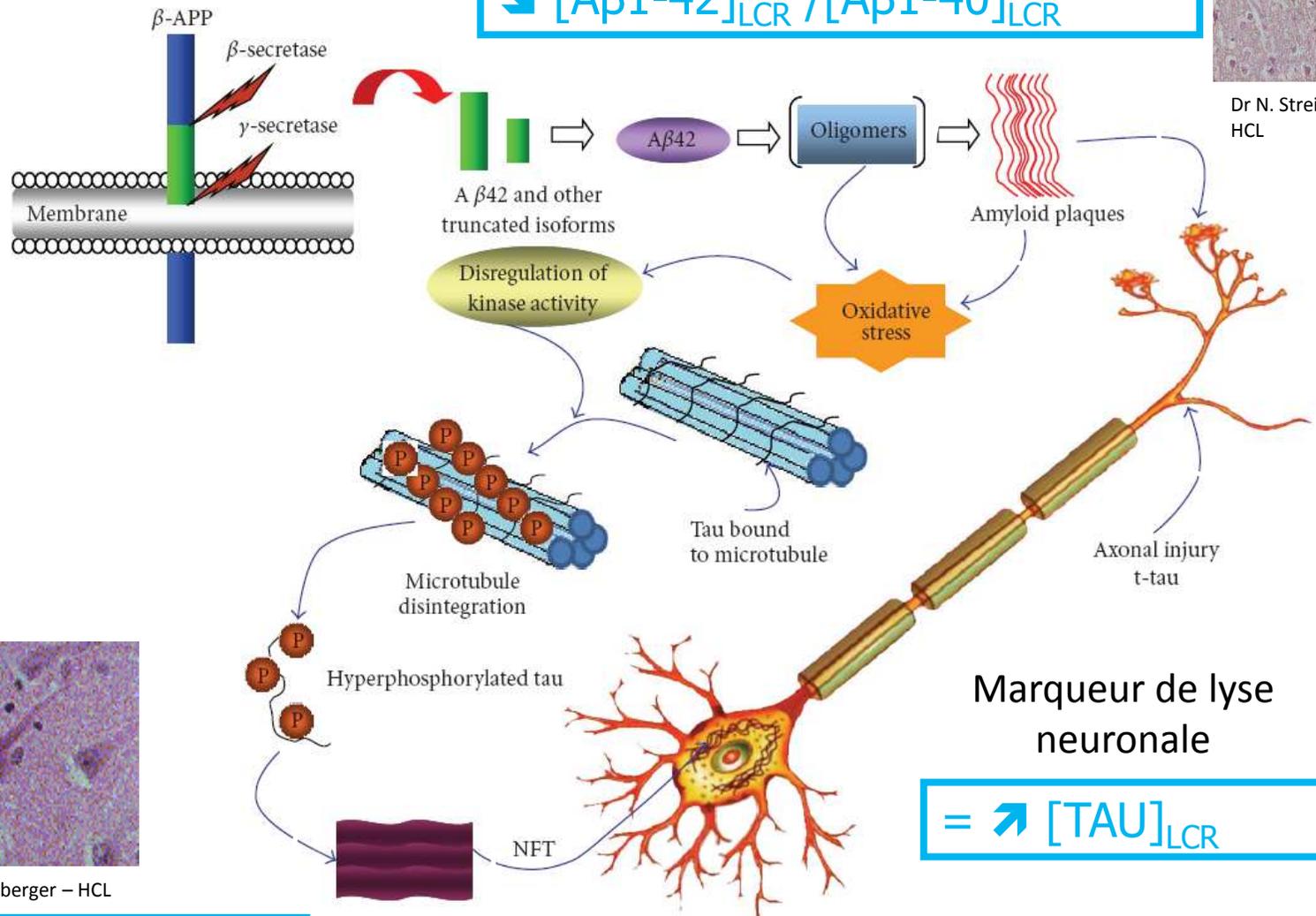
- Prise en compte des « biomarqueurs » pour caractériser des stades de MA
- Mesurables *in vivo* reflétant spécifiquement les altérations pathologiques relatives à la MA
 - Accumulation amyloïde : peptides LCR et PET-PIB
 - Dégénérescence neuronale : Tau LCR, atrophie à IRM structurale, métabolisme du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

Biomarqueurs du LCR = témoins des lésions cérébrales

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



Dr N. Streichenberger – HCL



Dr N. Streichenberger – HCL

Marqueur de lyse neuronale

= \nearrow $[TAU]_{LCR}$

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

Préanalytique: prélèvement de LCR

- Uniquement en lombaire car concentrations ventriculaires ≠
- 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

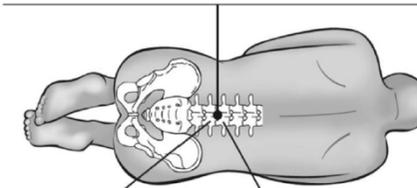
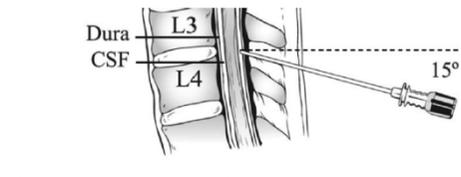
No influence of local anesthesia and bed rest after LP.

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

Engelborghs S *Alzheimers Dement* 2017



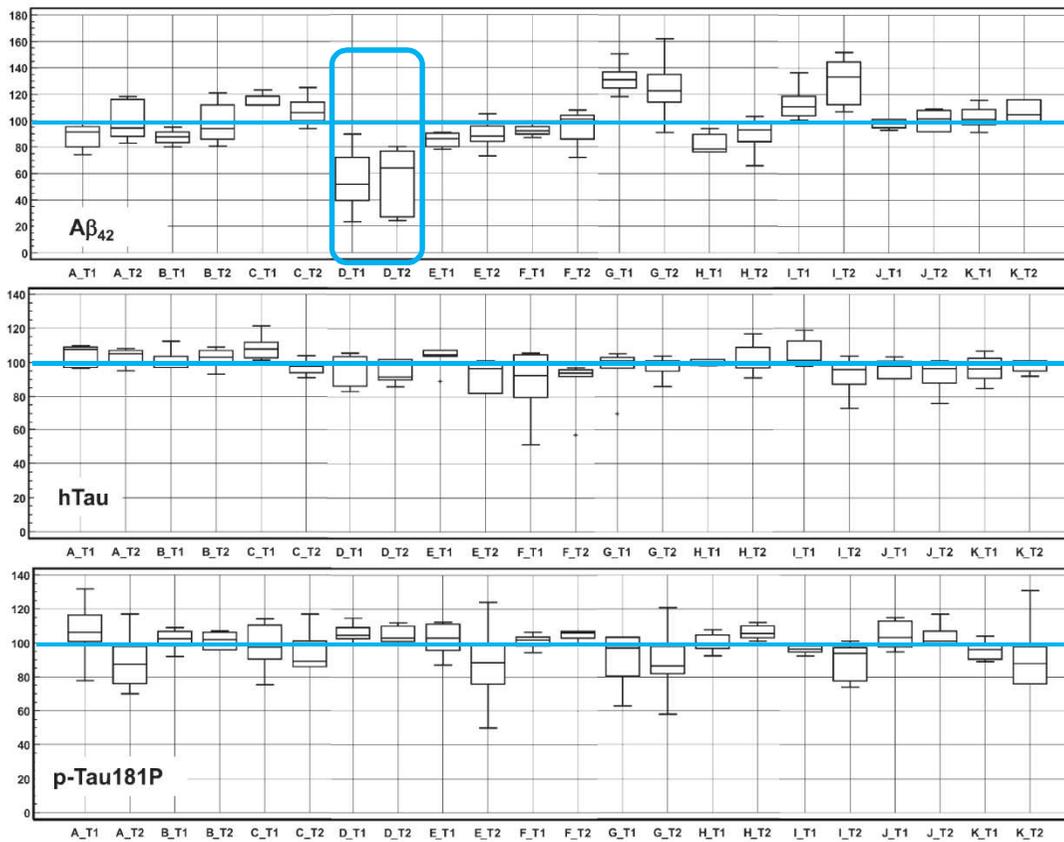
Nath S *Lancet* 2017



Engelborghs S *Alzheimers Dement* 2017

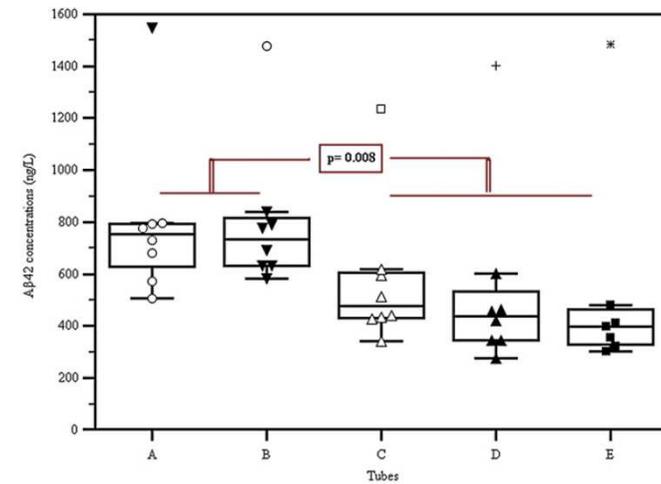
Préanalytique : tube et variabilité des dosages

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



Perret-Liaudet A JAD 2012

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



Fourier A CCA 2015

→ 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 patient	Nom Prénom	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 15 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 : : / / } < 2 heures
 Centrifugation 10 min à 2000g 12 +/- 5°C Heure de la centrifugation réfrigérée : : / /

Aliquoter le surnageant dans le petit tube polypropylène de 5 ml Heure d'aliquotage : : / /

Congeler à -80°C +/- 20°C Heure congélation - 80 °C : : / /

Protéinorachie g/L Numération cellulaire GR GB

Envoi : congelé à -20°C +/- 5°C Date d'envoi : / /

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

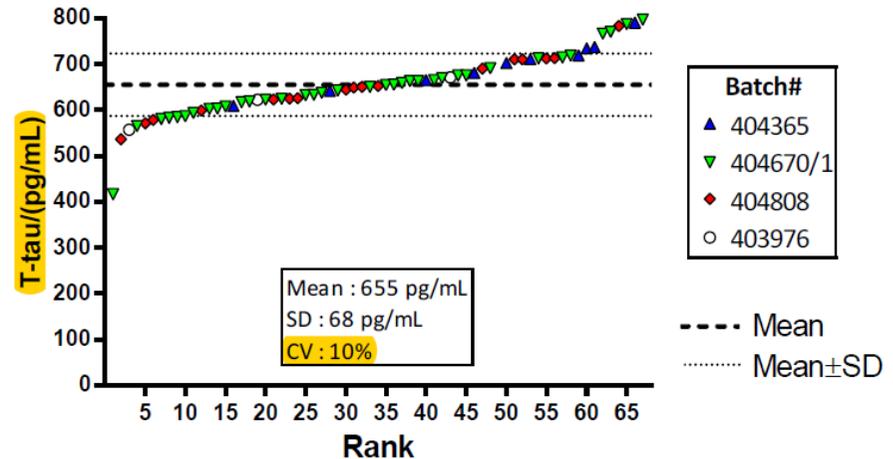


➔ Conservation à long terme
 -80°C en Sarstedt 0,5 ml

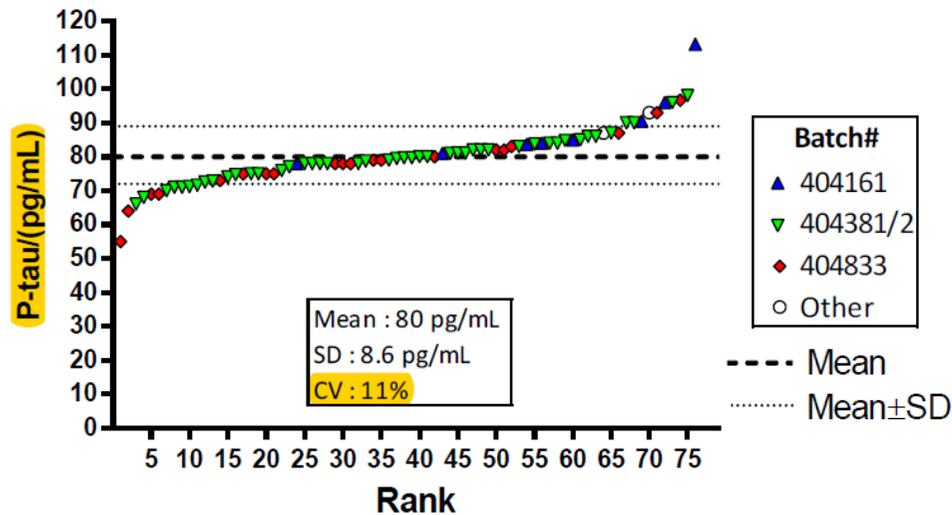
Techniques ELISA : variabilité analytique

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

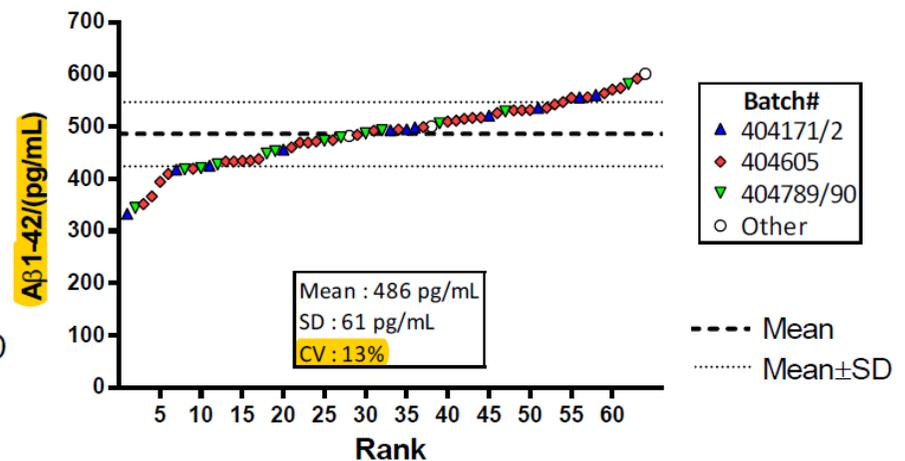
2018-27A



2018-27A



2018-27A



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

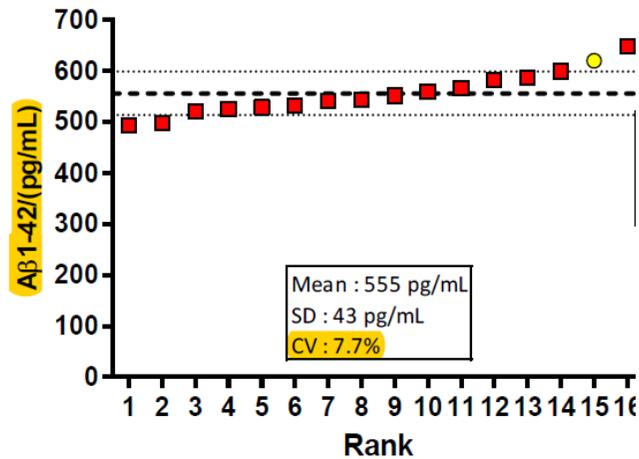
Améliorations analytiques par l'automatisation

- Electrochimiluminescence → Amélioration de la précision



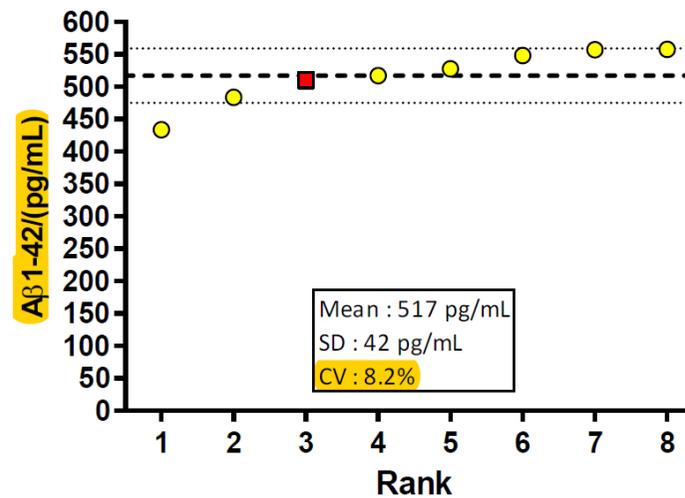
Lumipulse® LP600 FUJIREBIO

2018-27A



Cobas e 601® ROCHE

2018-27A



Améliorations analytiques...

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



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 Peret-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 : [] heure : [] envoi immédiat au laboratoire du site avant 16 h (< 2h)

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

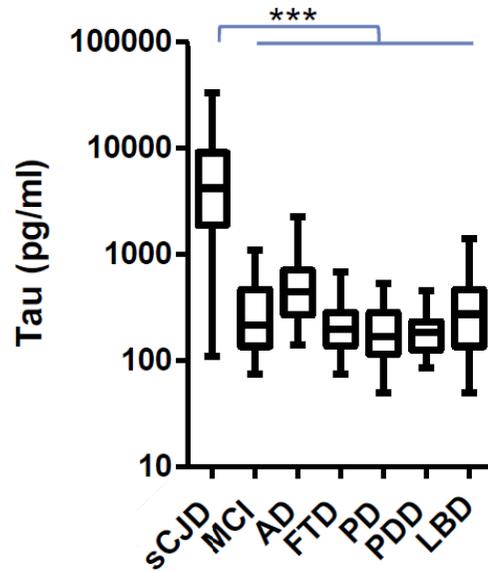
Prélèvement à traiter dans les 2 heures

Heure de réception : [] } + 2 heures
Centrifugation 10 min à 2000g 12 +/- 5°C Heure de la centrifugation réitérée : [] }
Aliquoter le surnageant dans le petit tube polypropylène de 5 ml. Heure d'aliquotage : [] }
(fournis dans le kit)
Congeler à -80°C +/- 20°C Heure congélation - 80 °C : [] }
Protéinorachie [] g/L. Numération cellulaire GR GB
Envoi : congelé à -20°C +/- 5°C Date d'envoi : []

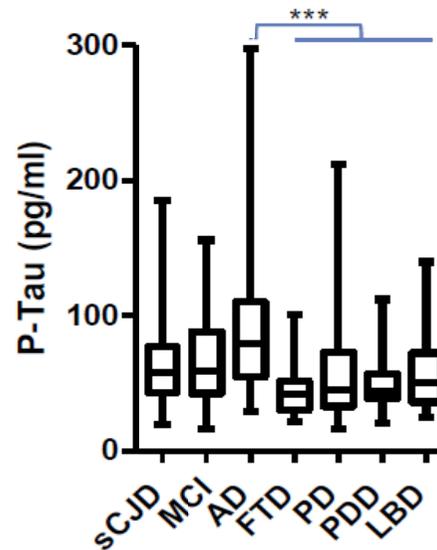
ENREGISTREMENT AU CSPE LYON : Neurochimie Opérateur : []
Date et heure de réception au CSPE : [] Etiquette LMX
Conformité tube : oui / non Conformité dossier ID Biogistile



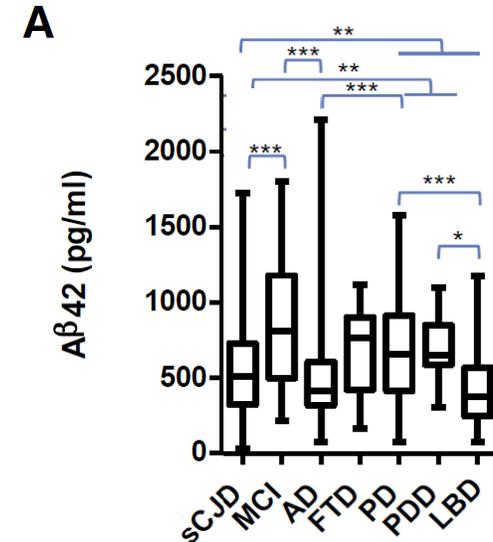
Postanalytique: interprétation des résultats



Llorens F Alz & Dem 2015



Llorens F Alz & Dem 2015



Llorens F Alz & Dem 2015

Étude Allemande monocentrique

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

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

↗ $[TAU]_{LCR}$ et ↗ $[p-TAU]_{LCR}$ et ↘ $[A\beta 1-42]_{LCR}$
 Avec $TAU > 350 \text{ ng/L}$; $p-TAU > 60 \text{ ng/L}$ et $A\beta 1-42 < 700 \text{ ng/L}$

+/- 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 β ₁₋₄₂	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 _{181P}	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 β ₁₋₄₂ /T-tau	INNOTEST [®]	0.964	1.95	98	92	97
	INNO-BIA	0.944	2.62	96	85	92
A β ₁₋₄₂ /P-tau	INNOTEST [®]	0.964	11.10	96	92	93
	INNO-BIA	0.920	4.31	86	88	88

Struyfs H JAD 2014

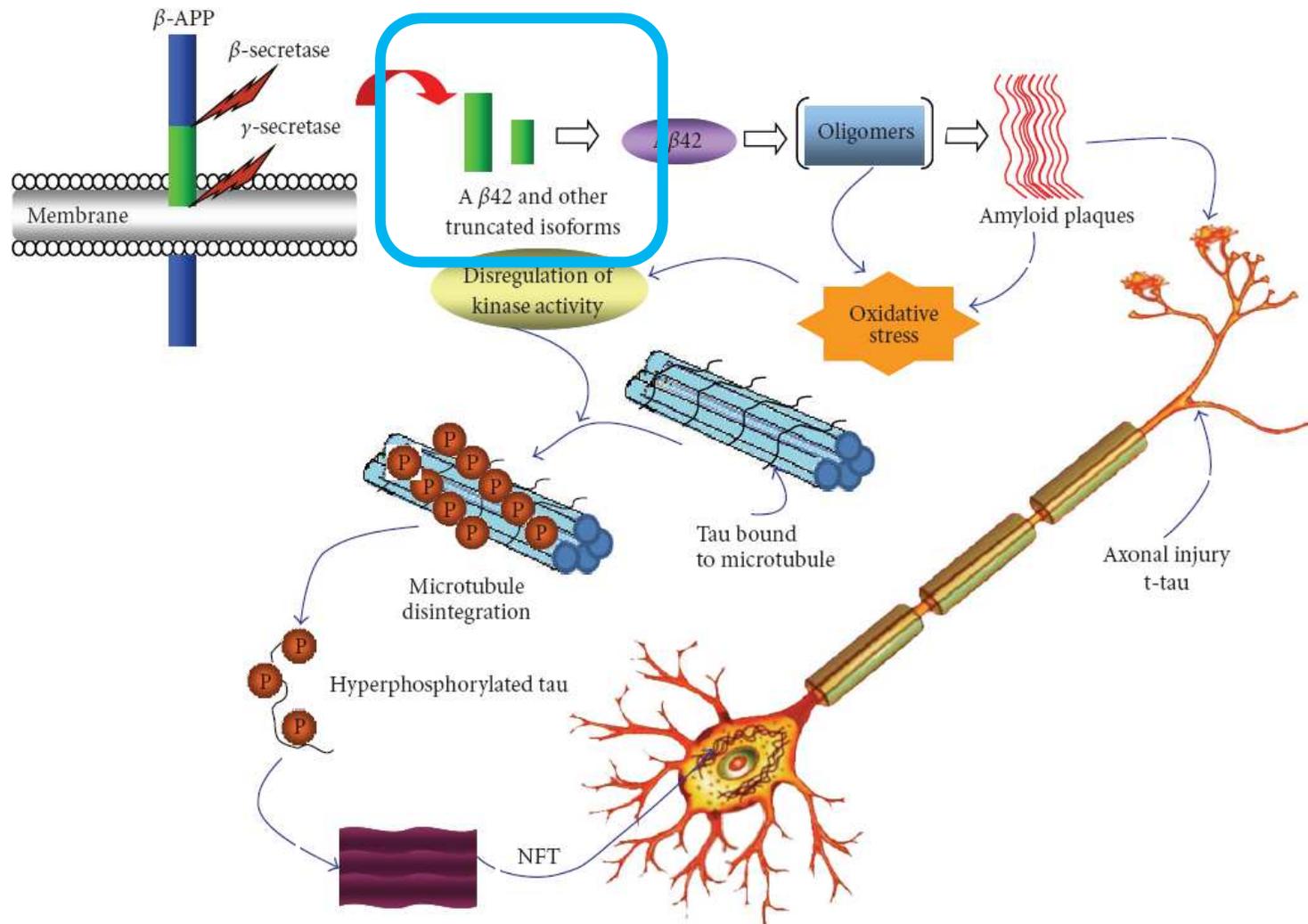
→ **Combinaison donne d'excellentes performances pour un diagnostic positif d'une maladie d'Alzheimer !**



Diagnostic de la MA: performance (réelle...) de l'A β 1-42

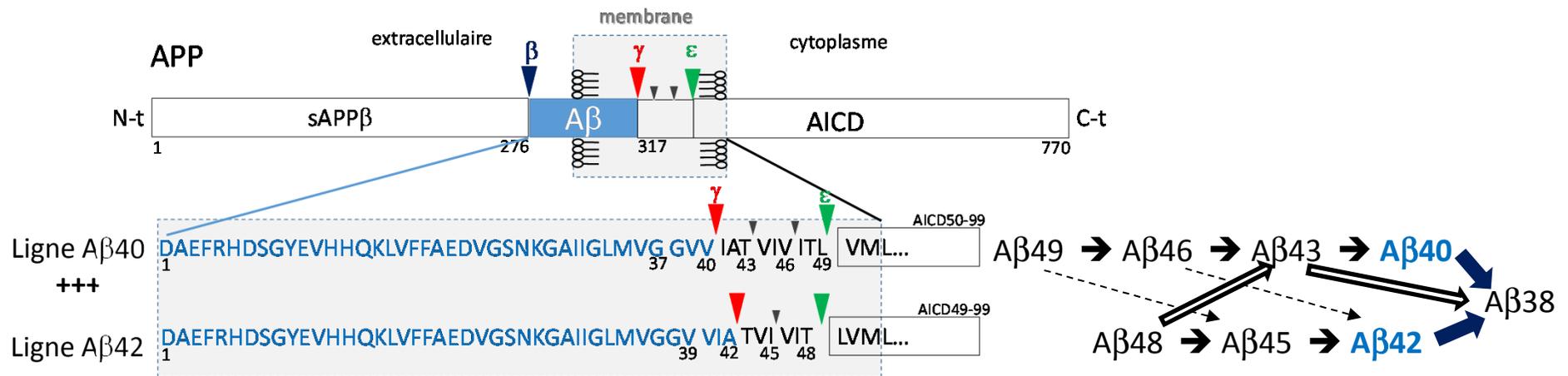
- Sensibilité en routine pas si bonne qu'annoncée sur études patients bien sélectionnés...
- Données épidémiologiques registre suédois des démences :
 - Sur registre total : 2357 personnes avec diagnostic de démence d'Alzheimer
 - 25% patient cliniquement MA ont [A β 1-42] « normale »
- Erreur de diag.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

Autres marqueurs amyloïdes ?



Métabolisme de l'APP

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



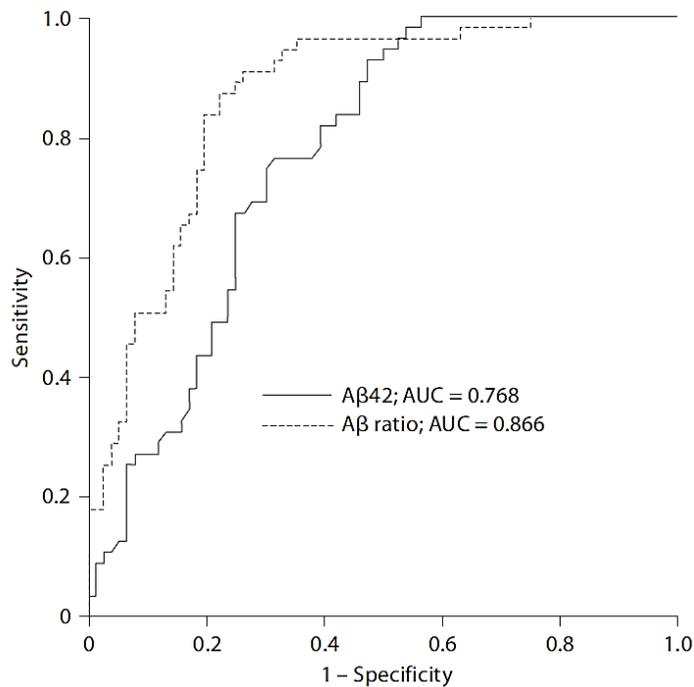
D'après Morishima- Kawashima *Front Physiol* 2014

- Peptide majoritaire dans le LCR = peptide A β 1-40 Wiltfang *J Neurochem* 2007
 - Représente la « charge amyloïde » totale
- Peptide A β 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

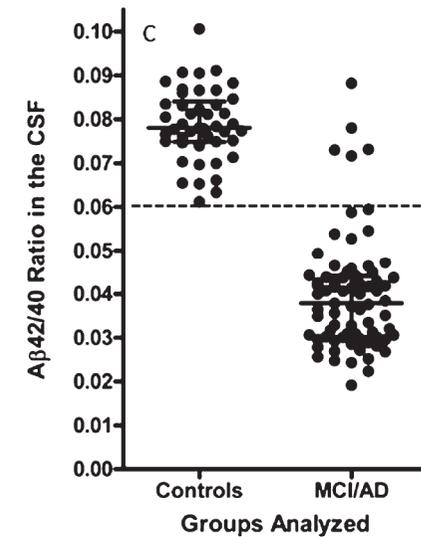
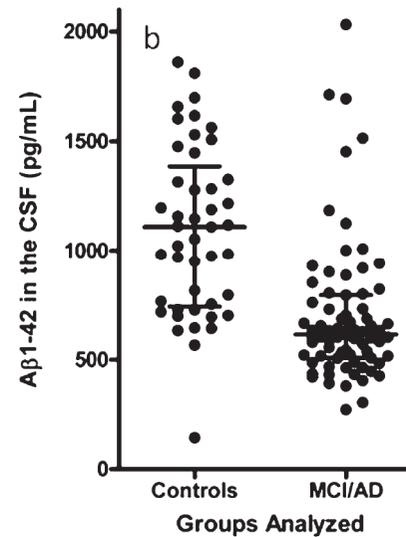


Hansson *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007

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

■ N= 75 MA + 45 CTRL

■ Sensibilité: 76% → 93%



Lewczuk *JAD* 2015

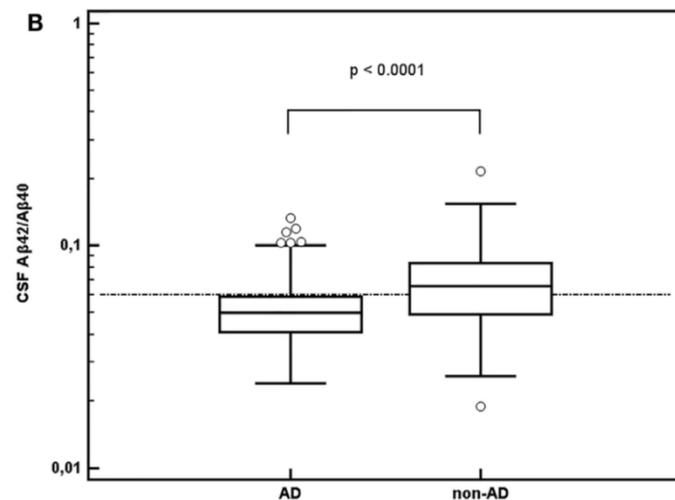
Dosage si profil « atypique » pour MA : intérêt de l'Aβ1-40 quand [Aβ1-42] > 700ng/L

Rapport Aβ1-42/ Aβ1-40

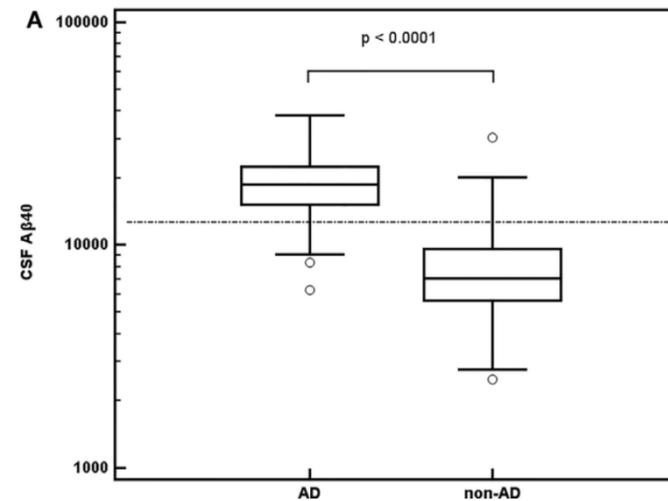
- Sen Aβ1-42 : **81,3%** = 18,7% MA ont Aβ1-42 > 700 ng/L
- **Sen Aβ1-42/Aβ1-40: 95,5%**

[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

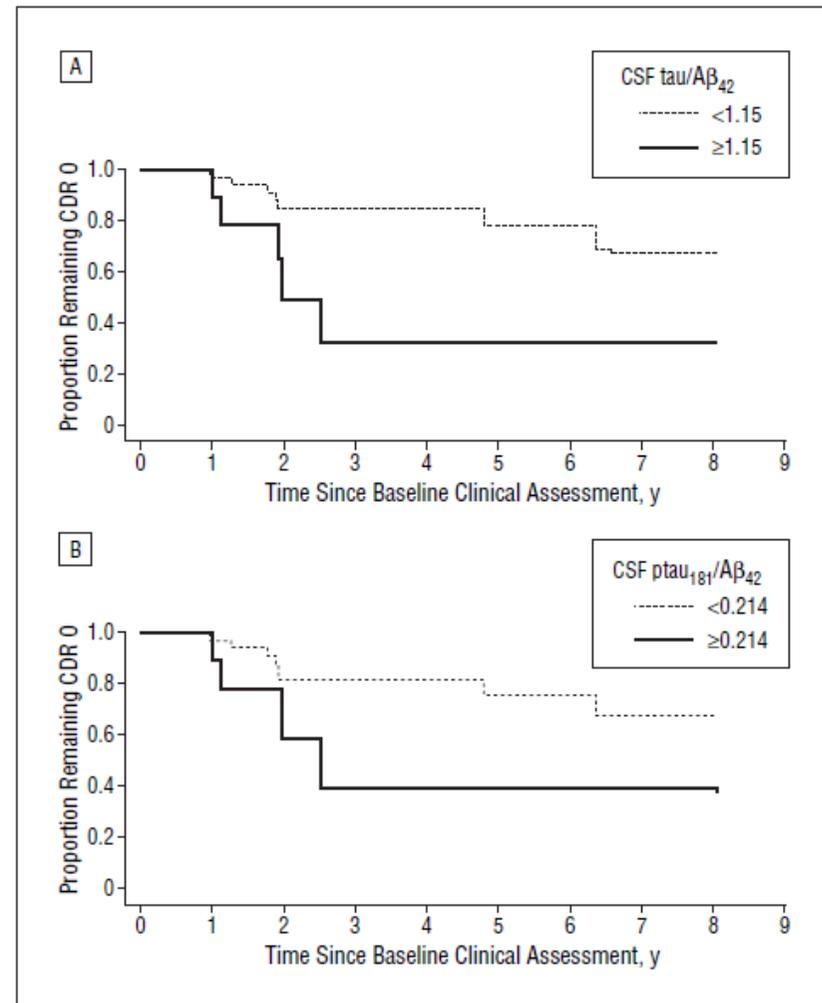


Dorey *Frontiers Neurol* 2015

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 +

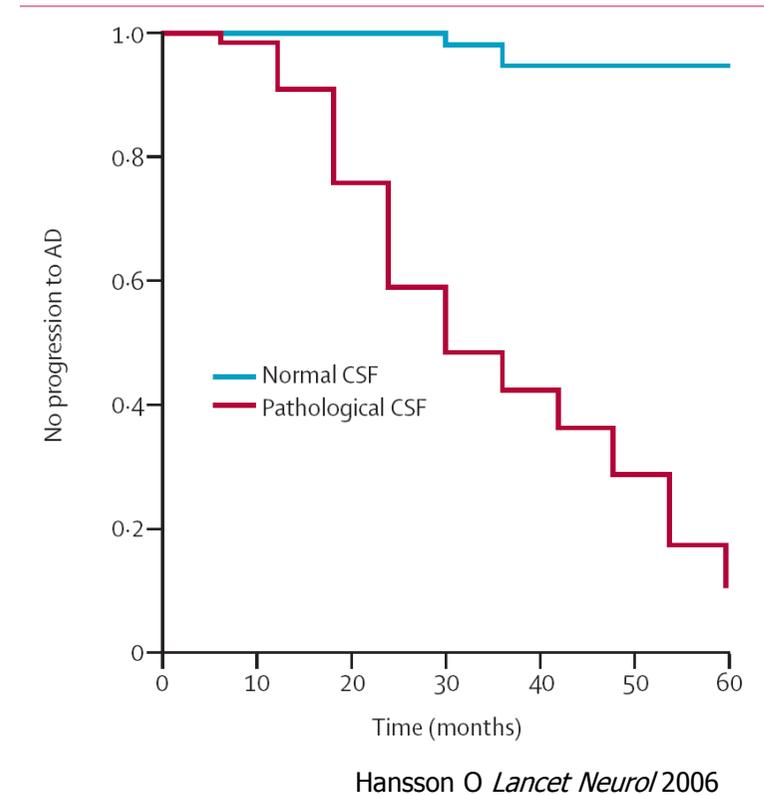
→ Apparition des troubles cognitifs corrélée avec des marqueurs pathologiques au début du suivi



Fagan A *Arch Neurol* 2007

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

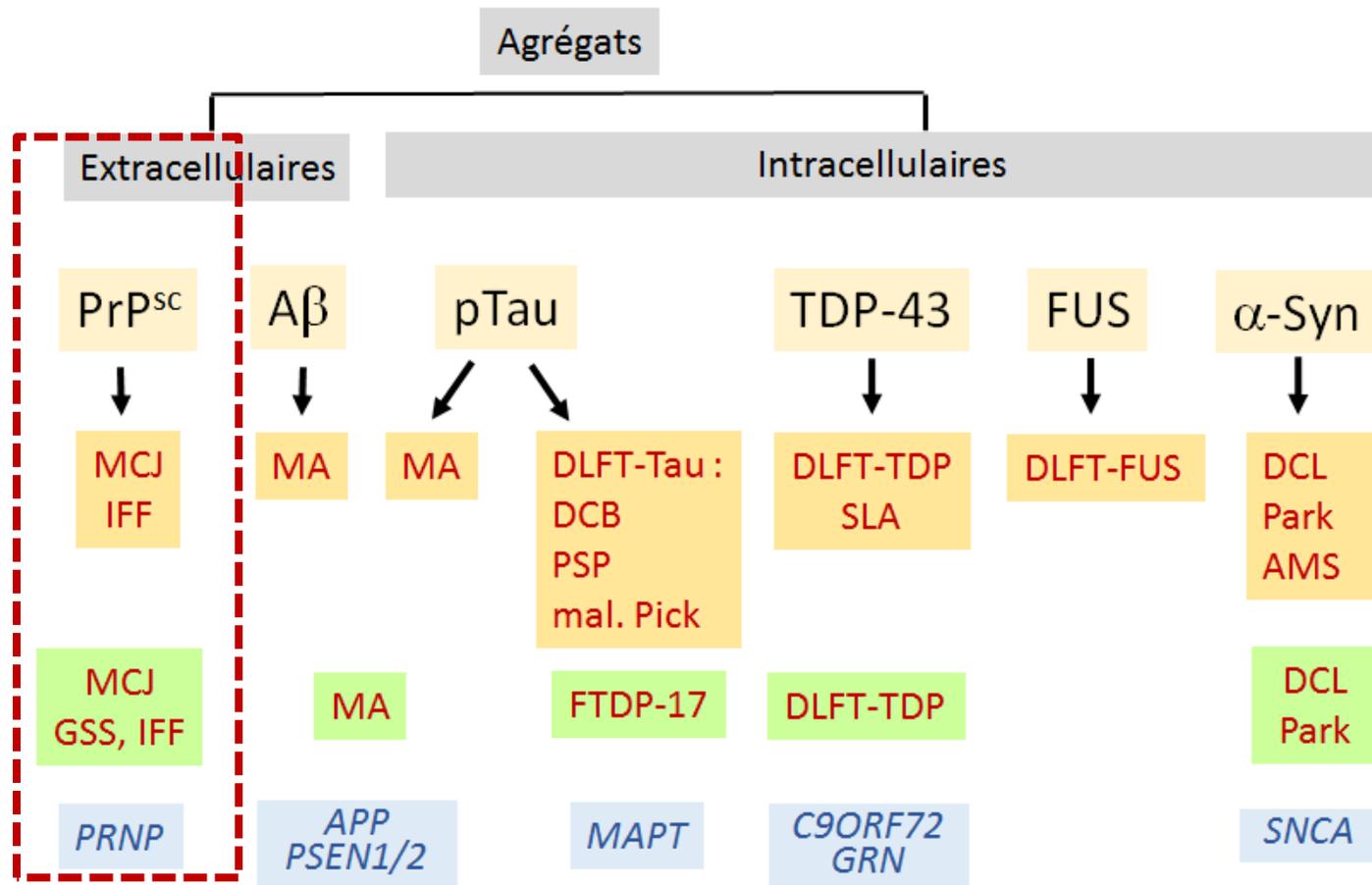


→ Biomarqueurs sont prédictifs de la survenue de la MA

Marqueurs biochimiques de la MA : conclusions

- Marqueurs positifs, témoins des lésions neuropathologiques
- Marqueurs précoces et prédictifs de l'évolution vers une MA (≠ 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 → 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

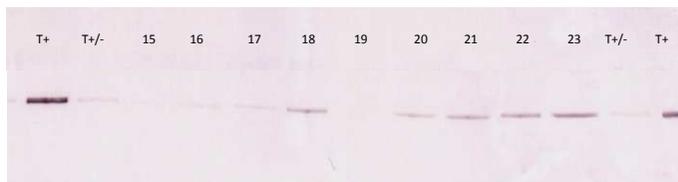
Critères cliniques - Formes sporadiques

- **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.

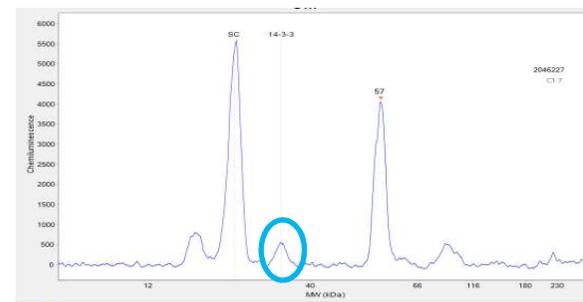
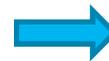
I	démence rapidement progressive
II	A myoclonies
	B anomalies visuelles ou cérébelleuses
	C syndrome pyramidal ou extrapyramidal
	D mutisme akinétique
III	EEG typique
IV	hypersignaux dans le noyau caudé ou le putamen sur l'IRM cérébrale



■ Technique Simple Western



Neurochimie - HCL



Fourier A
Mol Neurobiol
2018

MCI: performances diagnostiques de P14-3-3

Sensibilité

- Varie selon étiologie de MCI
 - 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 MCI !

- 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



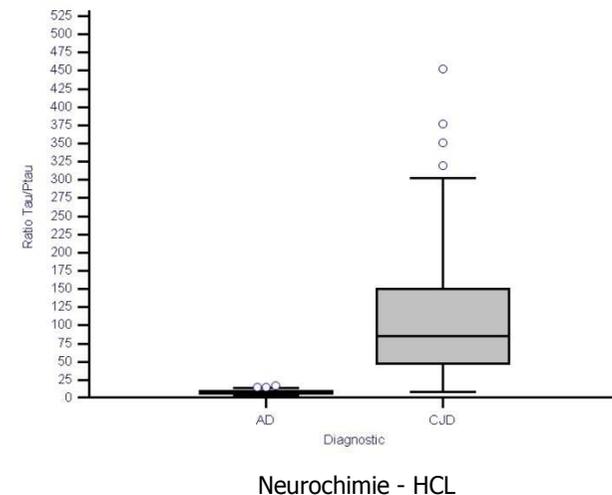
MCJ : TAU totale et TAU/pTAU

Tau totale

- Elévation 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

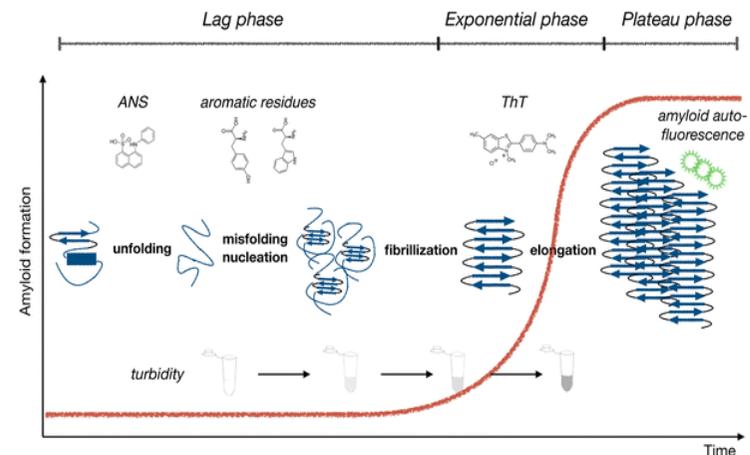
- Meilleure sensibilité / spécificité que la TAU totale : sen 95% spé 95%



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

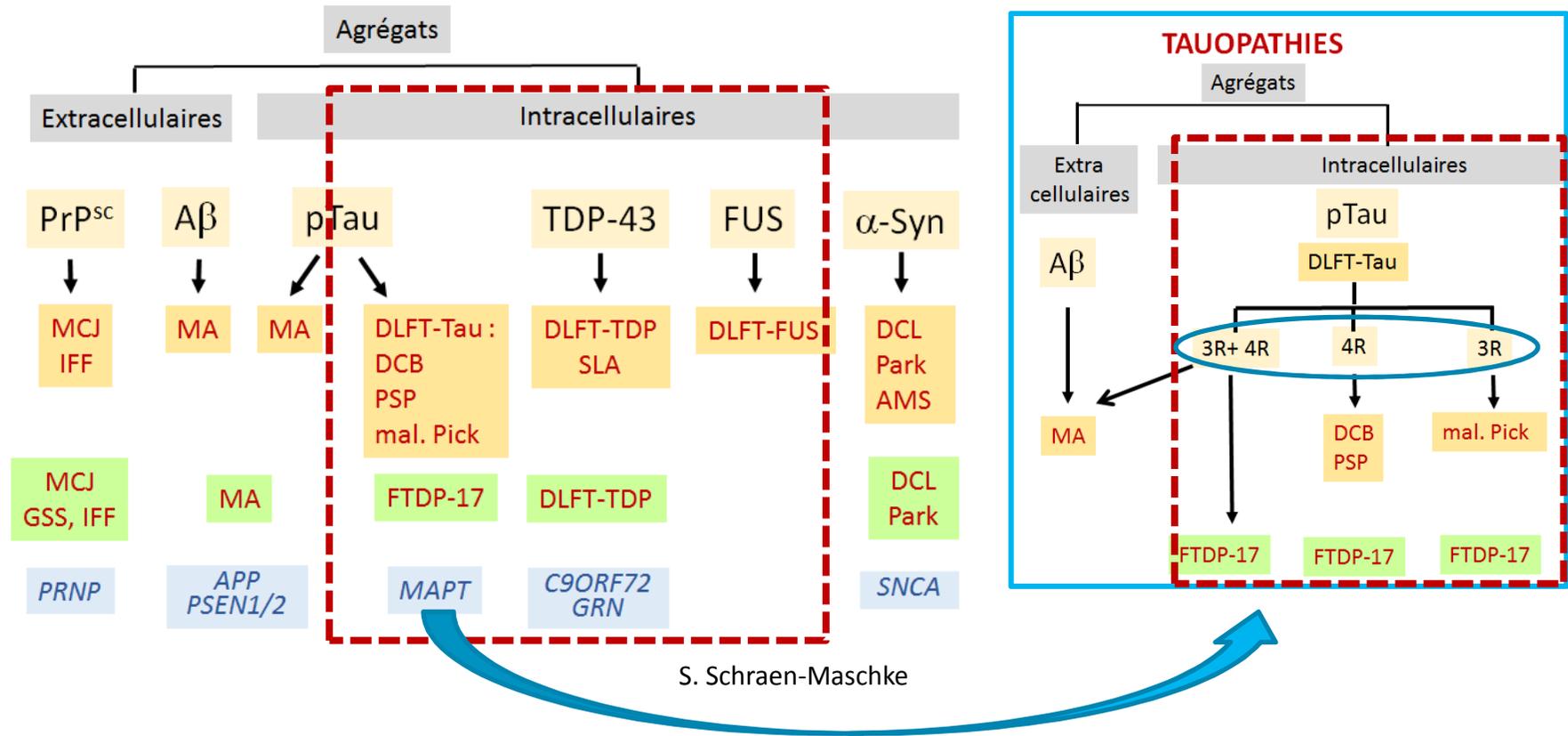
- A l'avenir: détection du marqueur étiologique = PrPsc
 - difficile... mais les techniques progressent !
 - Méthodologie d'amplification



Villar-Piqué Mol Neurobiol 2018



Classification moléculaire des protéinopathies



- 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

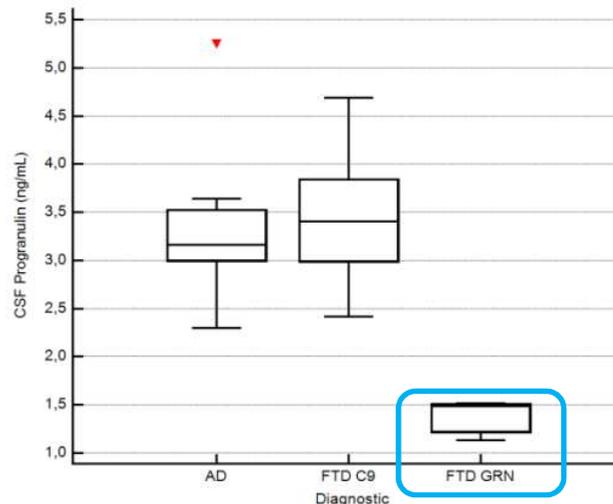
DLFT-TDP : dosage de la progranuline plasma / LCR

- 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 : ↘ ↔ présence de mutation ?

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

Stratégie diagnostique :



Reference Sequence	CACCCACCCCTGGCAAAGAGCTCCCTGCCAGAGG
SpliceSiteFinder-like	[0-100]
MaxEntScan	[0-16]
NNSPLICE	3' [0-1]
GeneSplicer	[0-15]
Human Splicing Finder	[0-100]
Branch Points	[0-100]
SpliceSiteFinder-like	[0-100]
MaxEntScan	[0-12]
NNSPLICE	5' [0-1]
GeneSplicer	[0-15]
Human Splicing Finder	[0-100]
Mutated Sequence	CACCCACCCCTGCCAAAGAGCTCCCTGCCAGAGG
SpliceSiteFinder-like	[0-100]
MaxEntScan	[0-16]
NNSPLICE	3' [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 (LBMMs)
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

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



voire santé,
notre engagement