

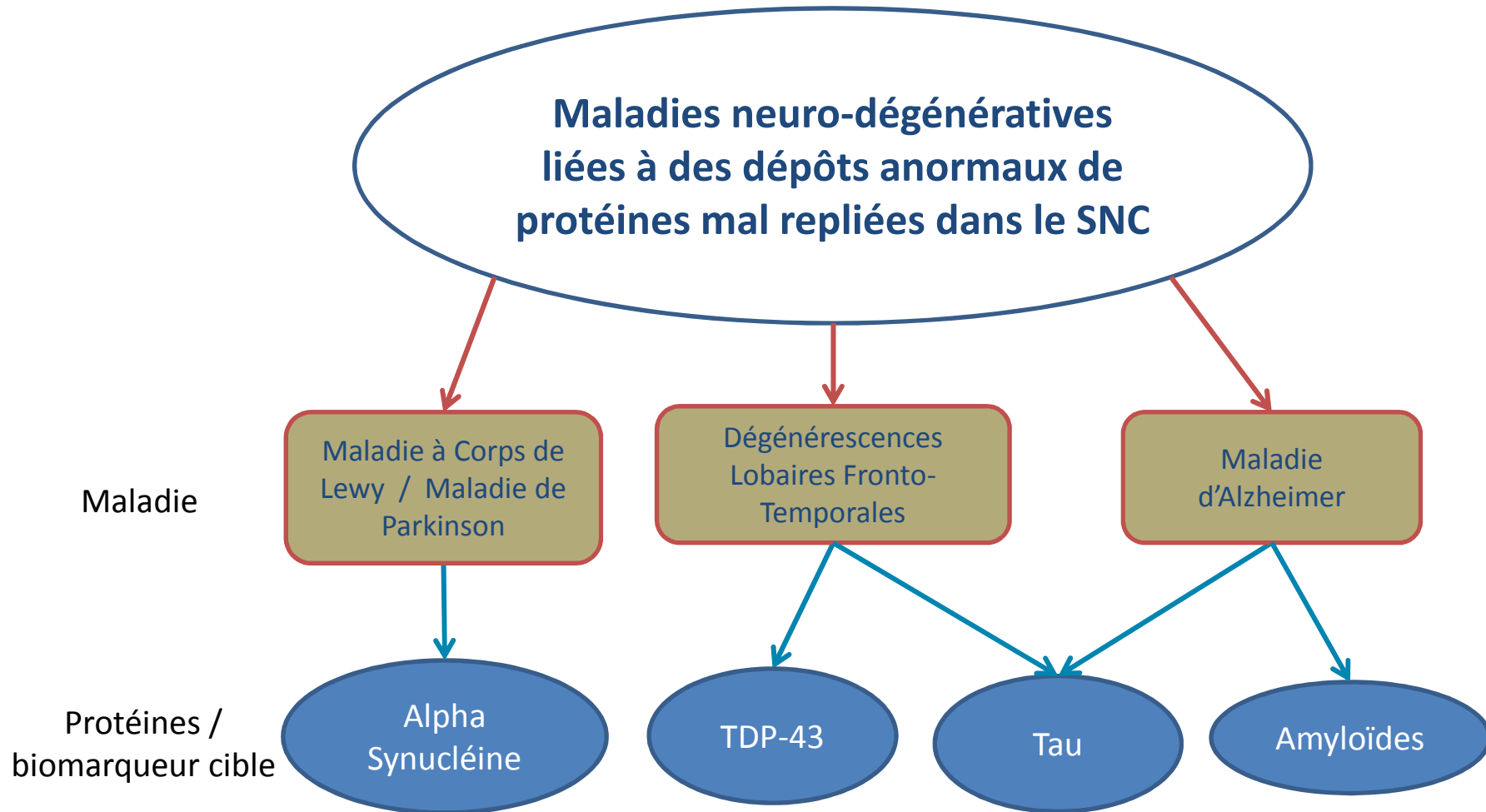


Actualités des biomarqueurs dans les Dégénérescences Lobaires Fronto-Temporales

*Maité Formaglio, service de neurologie et Consultation mémoire, CHU Lyon
Isabelle Quadrio et Anthony Fourier, service de Biochimie et Biologie Moléculaire
Grand Est, CHU Lyon*

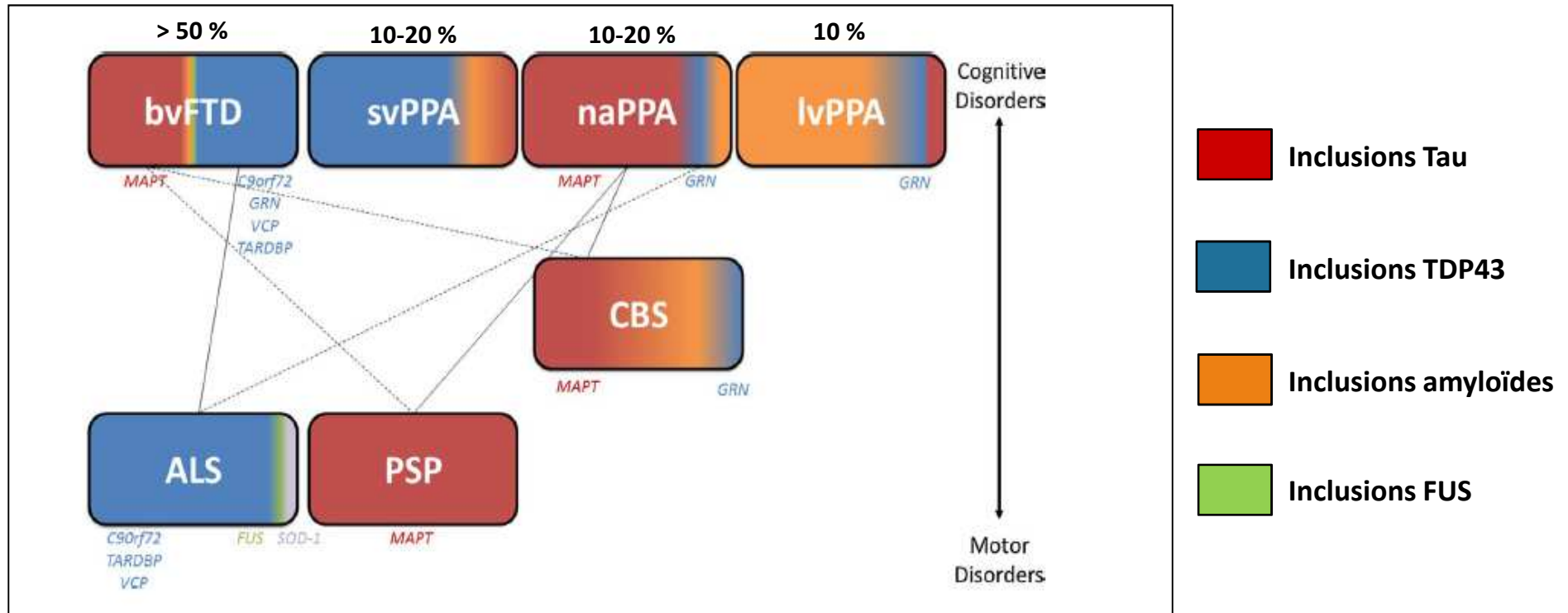
*Cinquième journée française des Dégénérescences Lobaires Fronto-Temporales
Mercredi 25 septembre 2019*

Des protéinopathies



Biomarqueur = Caractéristique biologique **mesurable (sang, LCR, imagerie)** qui peut être utilisé pour le dépistage médical, le diagnostic, la réponse à un traitement ...

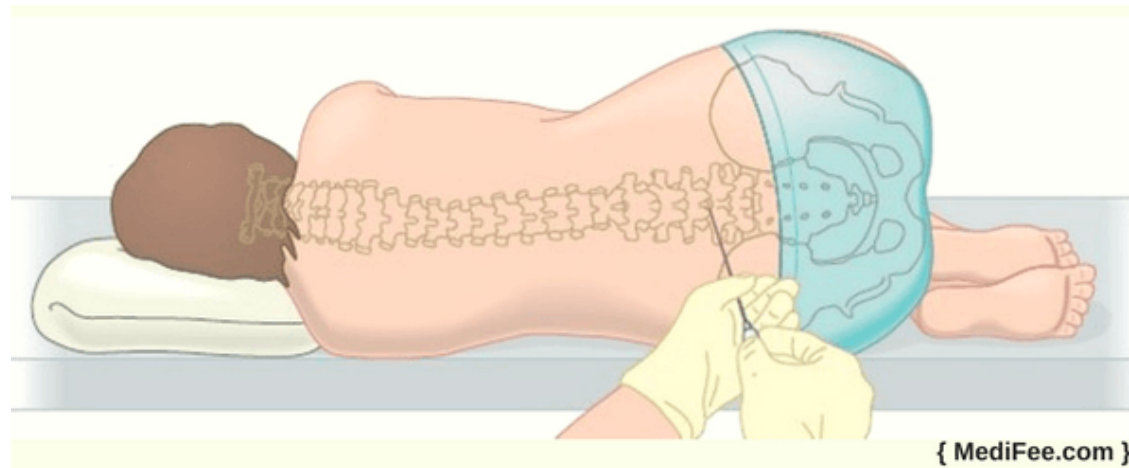
Hétérogénéité clinique, génétique et neuropathologique



Clinicopathological and genetic associations in FTLD/ALS

Les biomarqueurs dans les DLFT

- Aucun marqueur étiologique dans les fluides biologiques
- Analyse du LCR par la ponction lombaire:

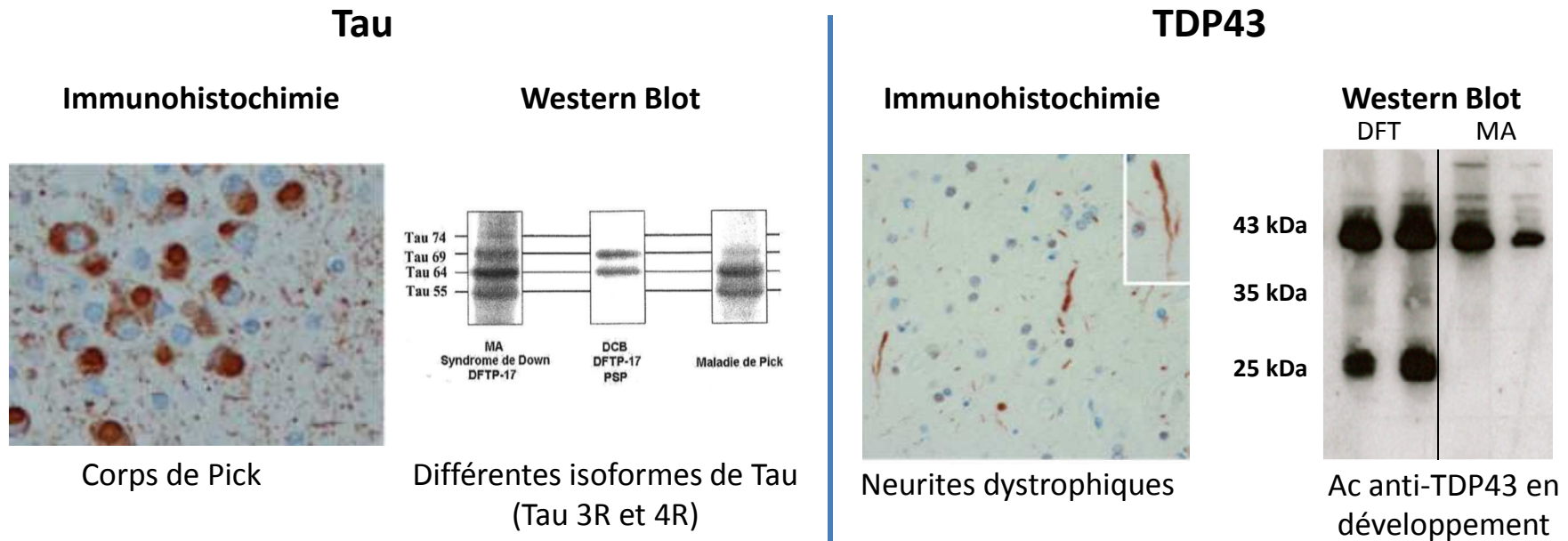


Marqueurs de la maladie d'Alzheimer: dosage des protéines **Tau totale**, **Tau phosphorylée** et **Amyloïdes** : normaux ou augmentation isolée de Tau totale

- Variant comportemental DFT \neq MA comportementale (Rascovsky)
- APP logopénique \neq APP sémantique ou agrammatique : identification MA sous jacente

Les biomarqueurs Tau et TDP43

■ Tissu cérébral

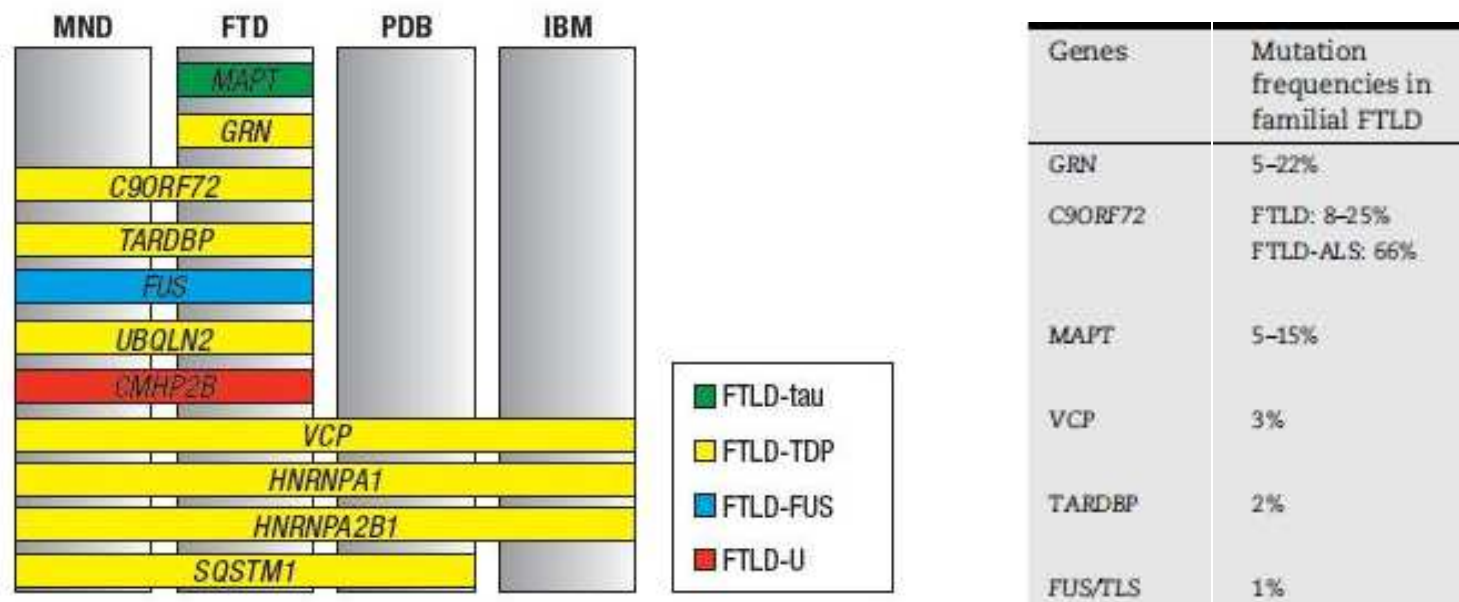


■ Dans les matrices biologiques (sang, LCR) ??

- Uniquement dosage Tau totale mais pas d'isoformes spécifiques (3R ou 4R)
= **pas de marqueur validé actuellement pour les DLFT**

Les biomarqueurs moléculaires / génétiques

- Recherche de mutation causale notamment en cas de forme familiale



- Dosage de la progranuline dans le plasma → reflet de la présence d'une mutation *GRN*
- Dosage des dipeptides C9RAN → reflet de la présence d'une mutation C9ORF72 ?

pas encore dosables dans le sang

Les biomarqueurs en recherche

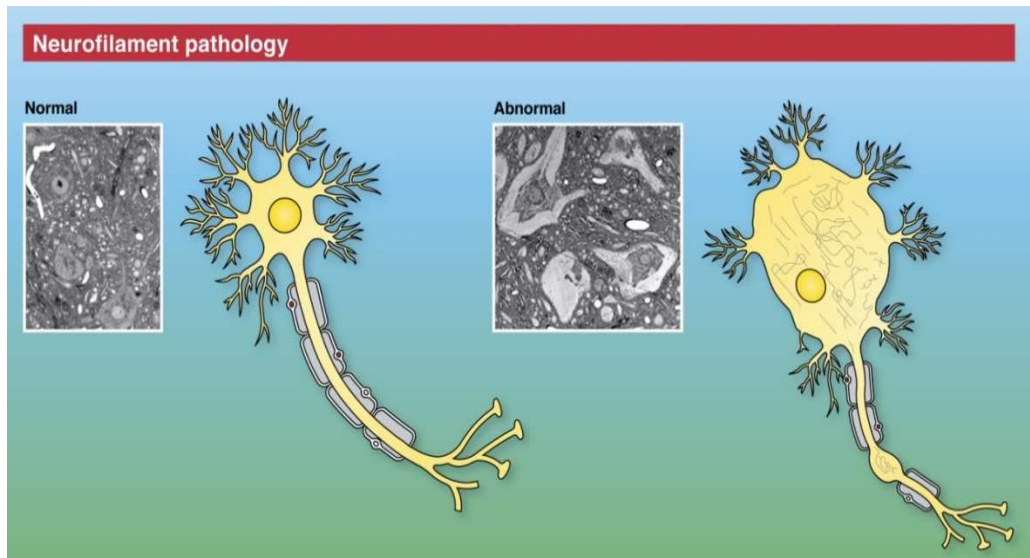
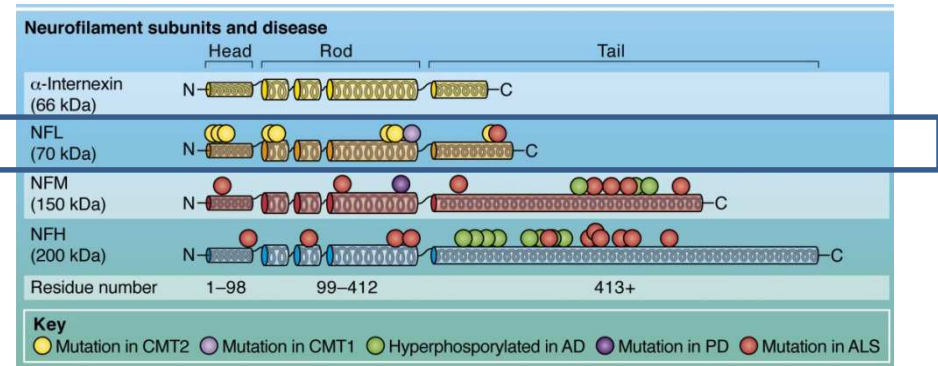
Variant comportemental de DFT

- Aide au diagnostic dans les présentations atypiques « psychiatriques » (neurofilaments)
- Orienter les recherches génétiques et proposer des marqueurs de suivi thérapeutique ? (progranuline et C9RAN)
- Approcher le processus neuropathologique sous-jacents (Tau ou TDP43)

Les Neurofilaments

Les NfL = Protéines de soutien du neurone

Différentes protéines :



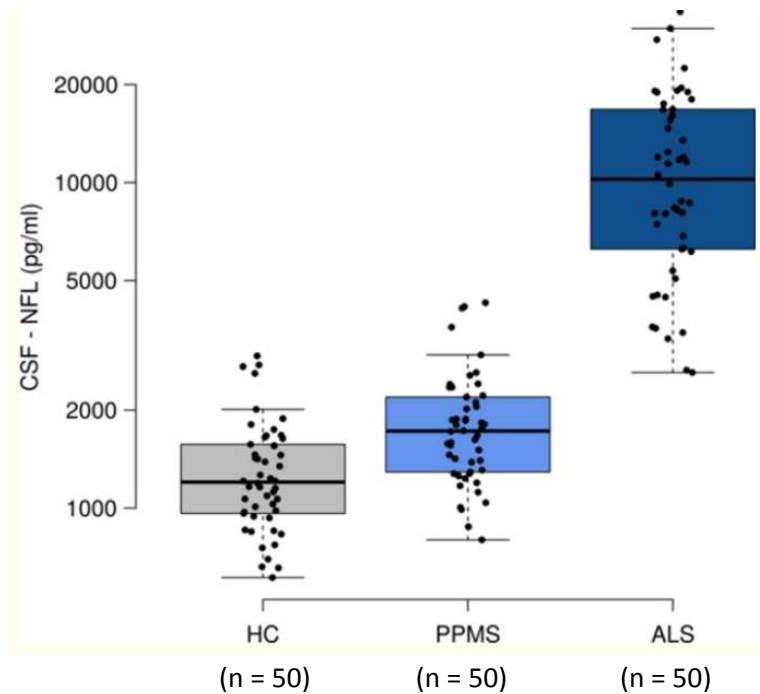
Marqueurs de l'altération de la structure **neuronale** et plus spécifiquement des axones



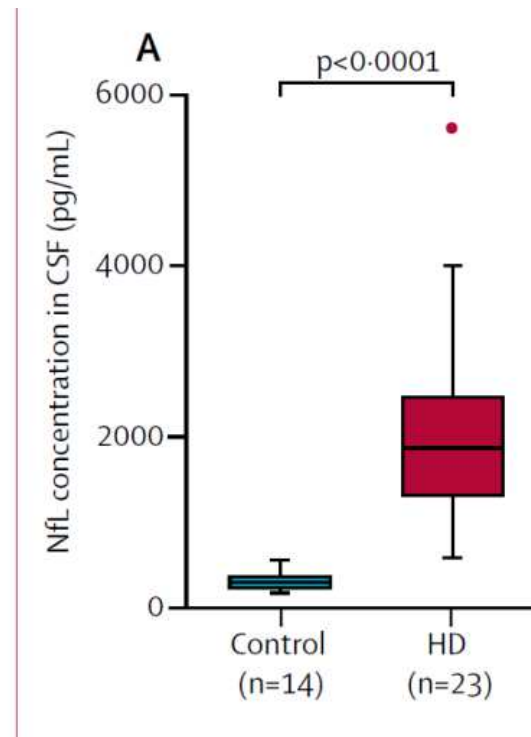
Marqueurs indirects

Les Neurofilaments dans le LCR

SEP et SLA

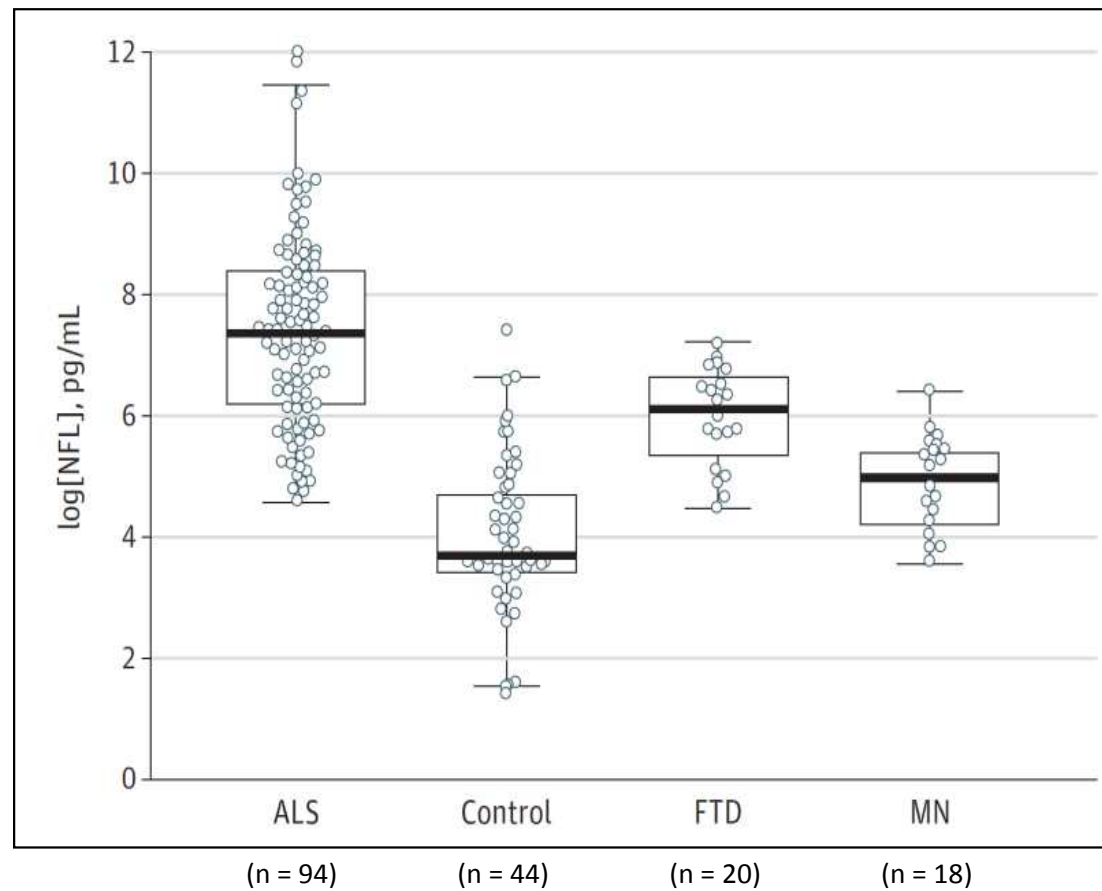


Maladie de Huntington



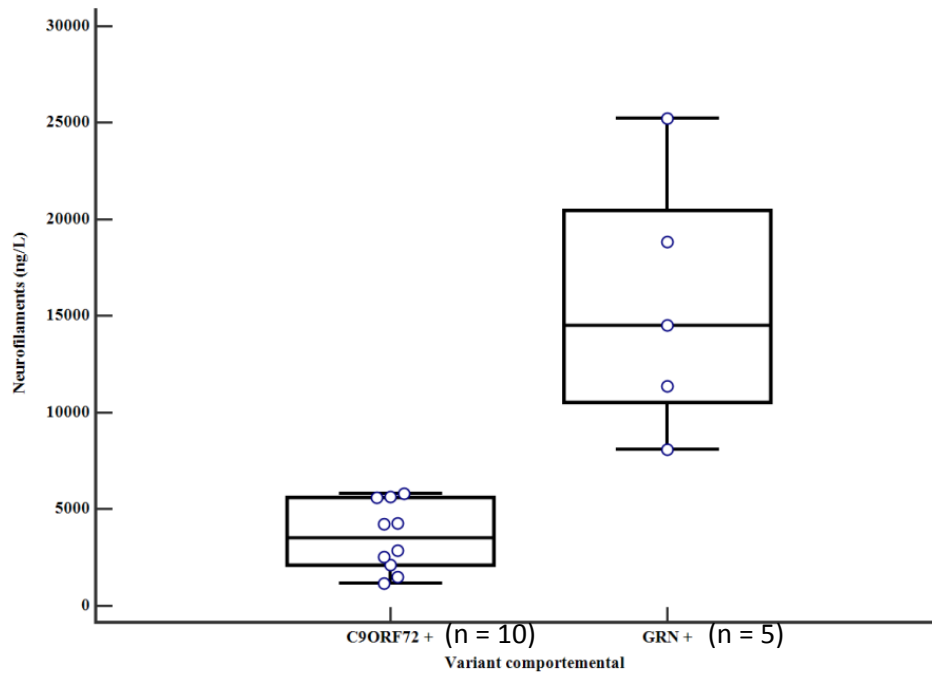
Les Neurofilaments dans le LCR : les DLFT

Modulation des concentrations selon le phénotype

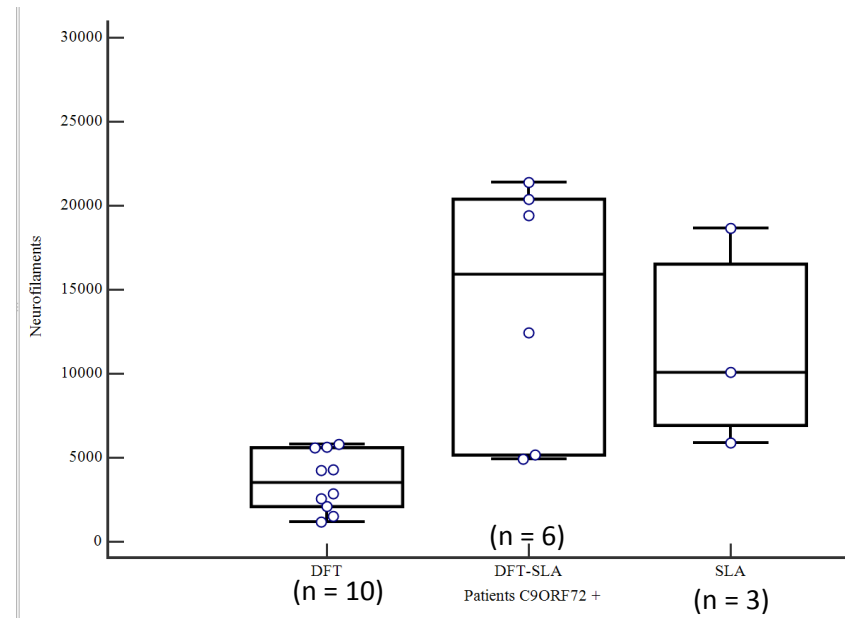


Les Neurofilaments dans le LCR : les DLFT

Cohorte patients avec DFT génétique



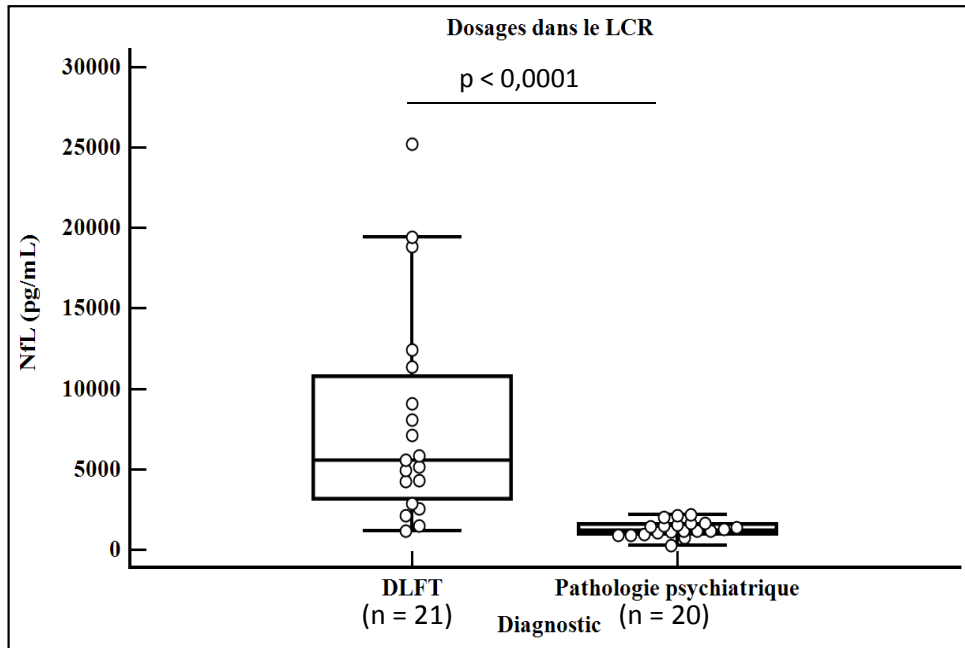
**Pour même phénotype (variant comportemental)
→ variation selon génotype**



**Pour même génotype (C9ORF72)
→ variation selon phénotype**

Diagnostic différentiel troubles comportementaux DFTc vs Pathologie psychiatrique

DLFT certaine avec confirmation génétique (mutations C9, PGRN)
vs maladie psychiatrique primaire (dépression tardive, anxiété, maladie bipolaire)



**Aucun patient psychiatrique avec
NfL > 2178 ng/L**

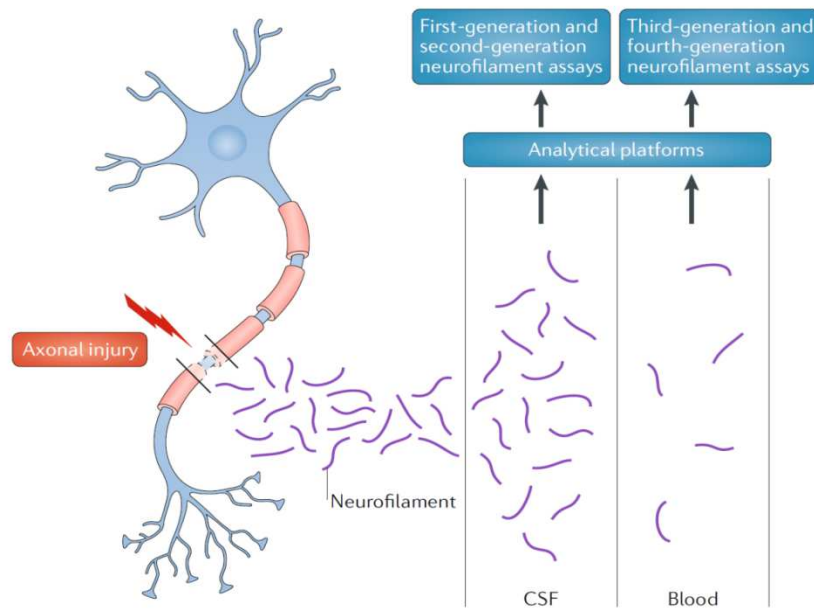


**Combinaison NfL + Tau: amélioration
Sensibilité 90 %
Spécificité 100 %**

= Très bonnes performances dans le LCR

Neurofilaments plasmatiques

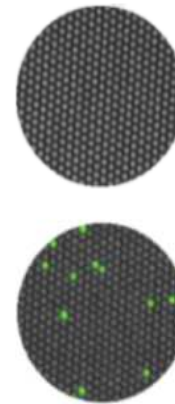
- Performances diagnostiques dans le LCR intéressantes
- Sang : concentrations très faibles



protéine de structure du cytosquelette du neurone

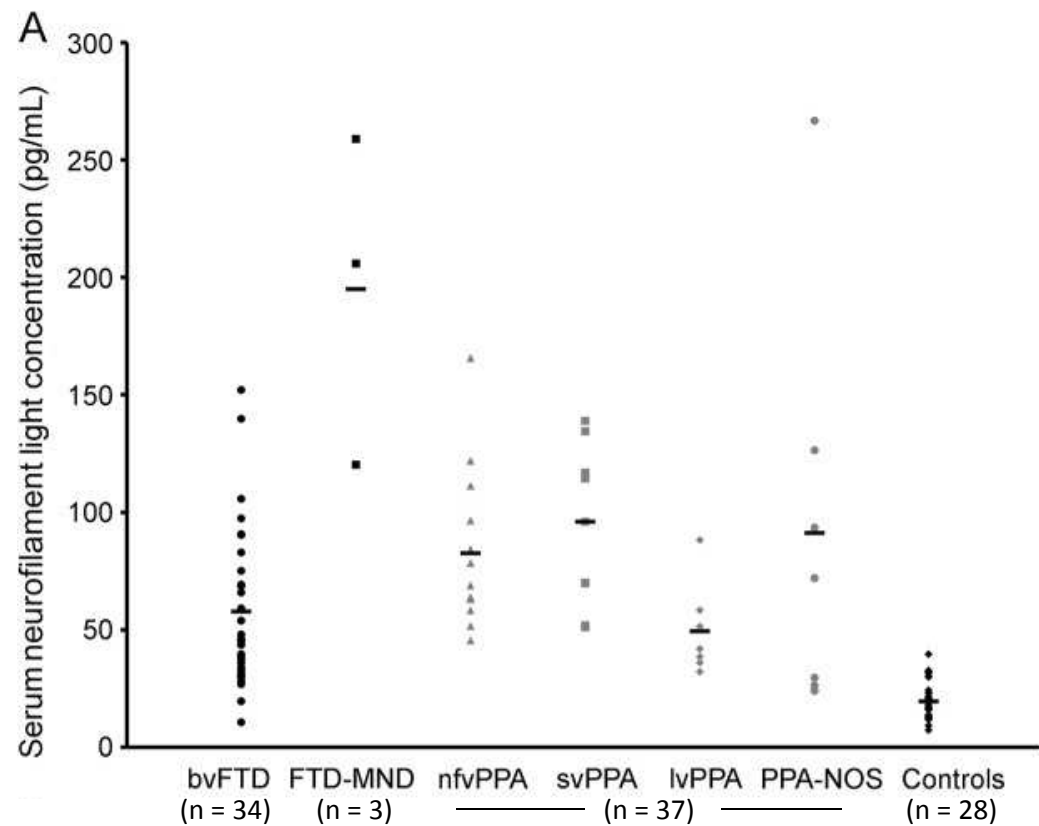
→ Récemment : technologie innovante rend l'étude plasmatique envisageable

Micropuces SIMOA



NfL Plasmatiques mesurables et discriminants

Différence selon phénotypes DLFT (sérum SIMOA)

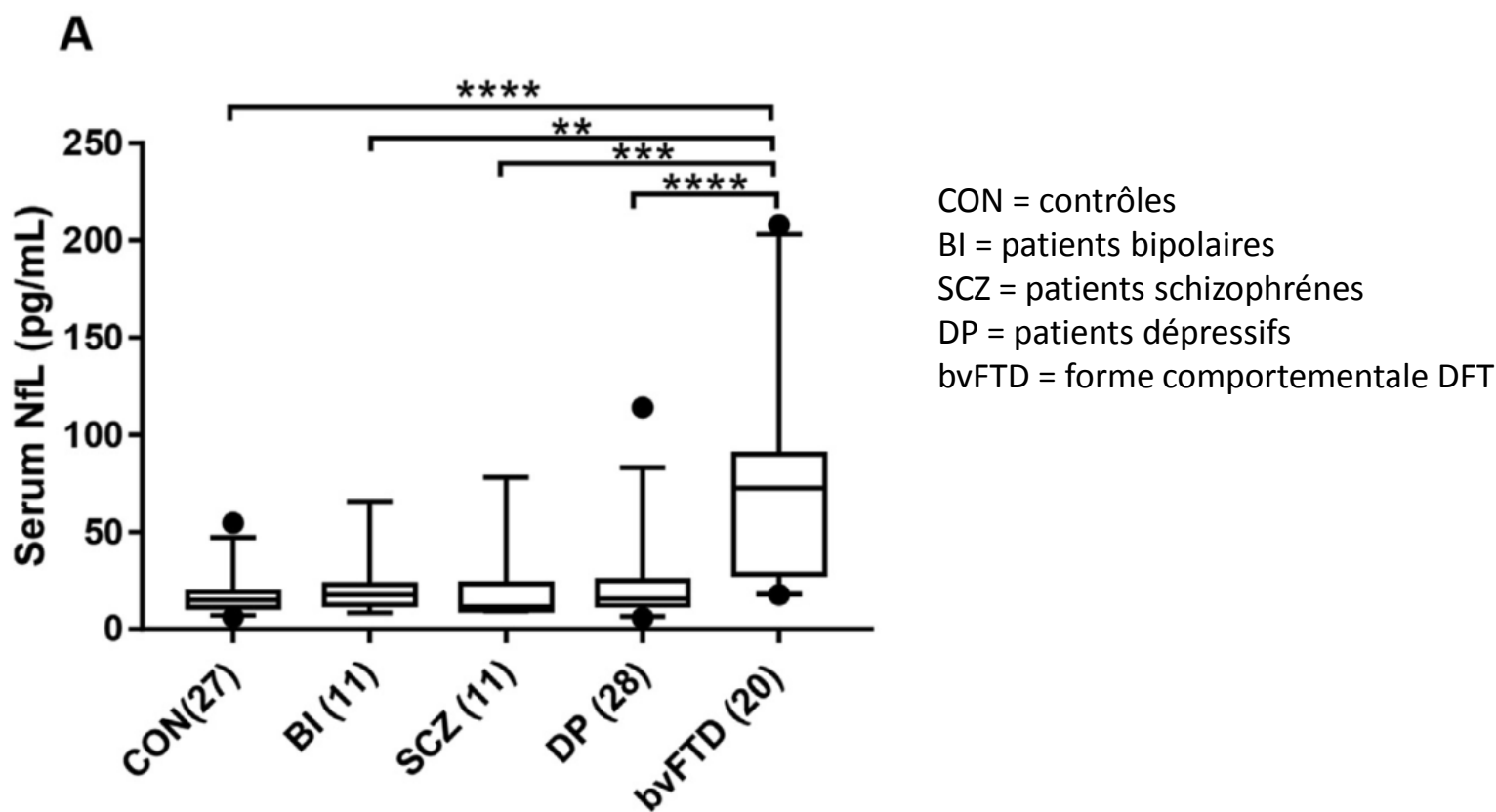


NfL sanguins et Psy : intérêt potentiel à confirmer ?

25% de symptômes psychotiques dans les DFTc génétique (C9 et PGRN)

Mutations causales de DFT retrouvées dans des familles avec schizophrénie et maladie bipolaire

Mendez, 2008; Velakoulis, 2009; Galimberti, 2014.



Notre protocole

- **Protocole HCL/Vinatier : NfL-COG, Dr JM Dorey**

Etude prospective

Patients DFT (variant comportemental)

Patients schizophrènes ou bipolaires

→ Neurofilaments et panels de biomarqueurs **plasmatiques**

→ Renforcer l'hypothèse d'une maladie neurodégénérative ?

→ Exclure une pathologie psychiatrique ?

Conclusion

- **Avancées récentes: les neurofilaments**
 - ✓ Discriminent dans le LCR les pathologies neurodégénératives des sujets contrôles et les DFTc des pathologies psychiatriques
 - ✓ mais biomarqueurs indirects
 - ✓ Avenir: Valeur prédictive négative et dosage plasmatique
- Pas de marqueur diagnostic positif, en particulier dans les formes sporadiques
- Pas de marqueur pronostic
- Technique SIMOA :
Biomarqueurs sanguins : TDP-43 ? Tau ?
Dosage sanguin des C9RAN ?

