



Association des Aidants  
et Malades à Corps de Lewy

# Colloque sur la maladie à corps de Lewy

Paris Université Necker – 25 novembre 2022





# Partie 1 Module 2

## Les techniques de diagnostic

Module présidé par :

**Pr Claire PAQUET**  
*Neurologue – Paris*

**Dr Jean-Michel DOREY**  
*Psychiatre - Lyon*

# Les techniques de diagnostic de la maladie à corps de Lewy

01

## Biomarqueurs en imagerie nucléaire : intérêt du PET-scanneur Tau et amyloïde

*Pr Bernard HANSEEUW - Neurologue*

---

02

## Biomarqueurs sanguins et céphalo-rachidiens

*Dr Agathe VRILLON – Neurologue et Dr BOUSIGES - Biologiste*

---



# Biomarqueurs de la maladie à corps de Lewy

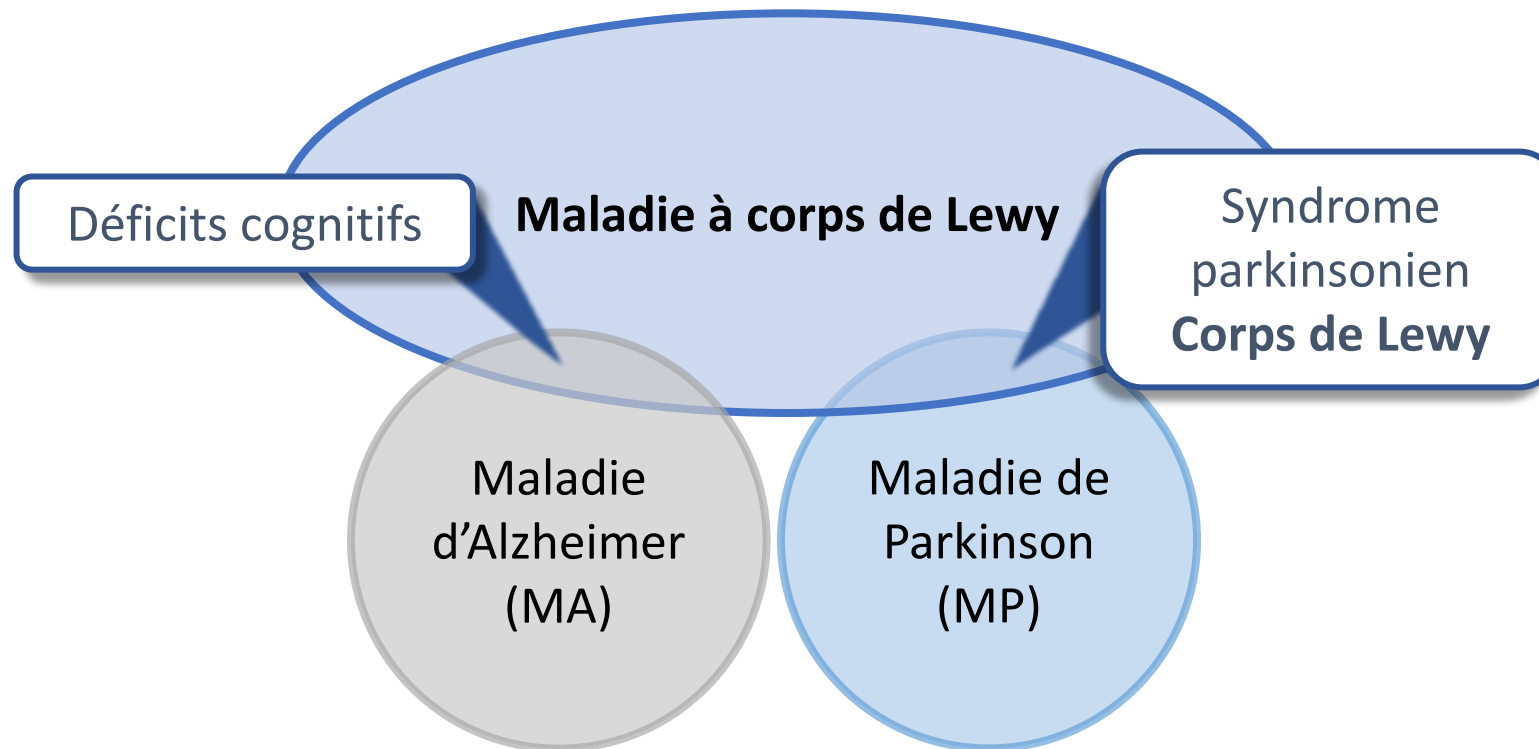
**Docteur Olivier BOUSIGES**

Laboratoire de biochimie et biologie  
moléculaire  
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

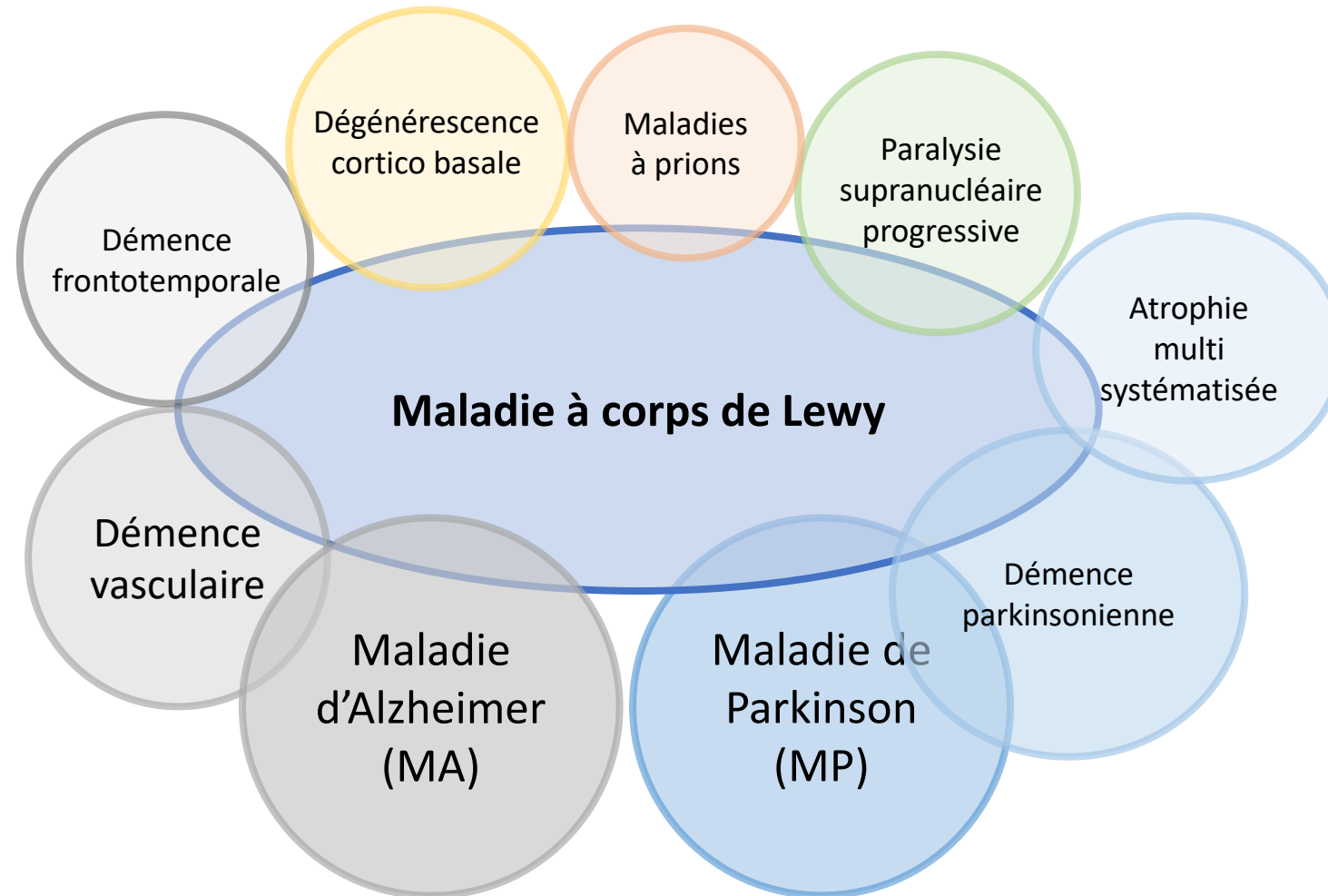
ICUBE - Équipe Imagerie Multimodale  
Intégrative en santé (IMIS)  
UMR 7357, Unistra/CNRS



# Diagnostic de la MCL

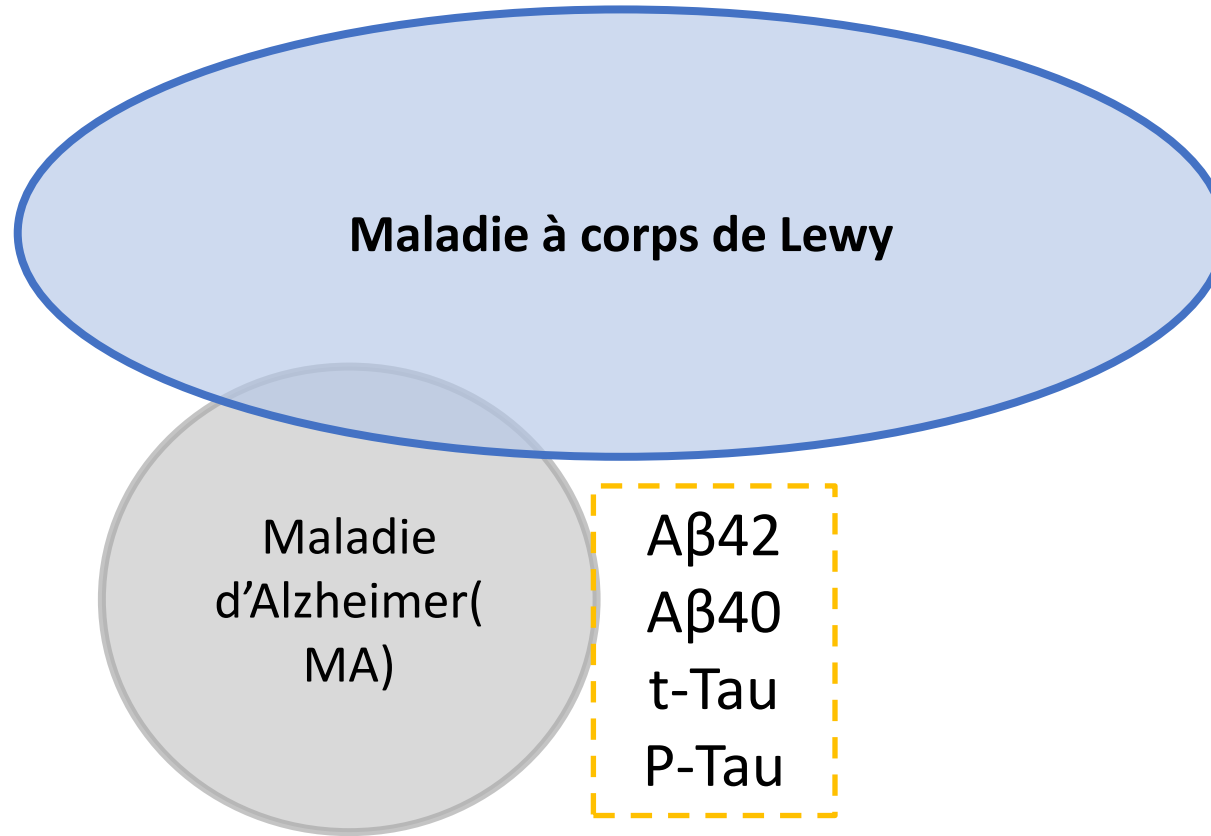


# Diagnostic de la MCL



**Biomarqueurs MCL spécifiques pour le diagnostic différentiel**

# Revue de la littérature – Biomarqueurs MA

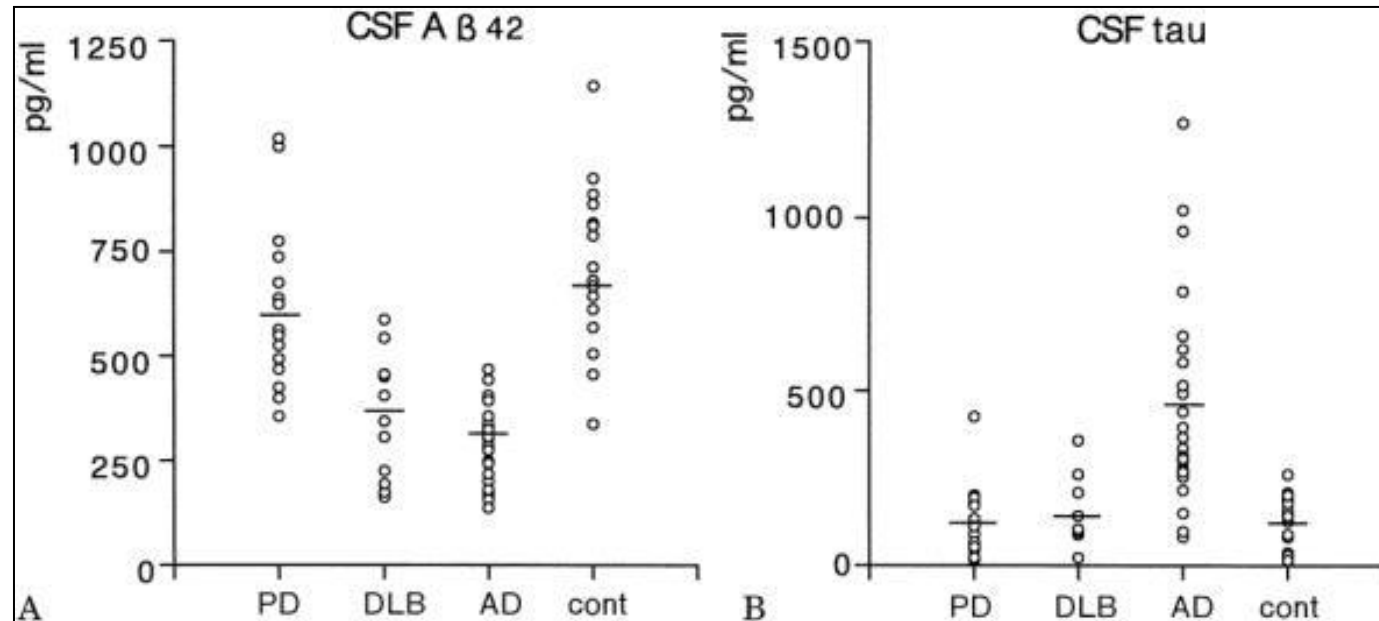




# Biomarqueurs Alzheimer

Herbert et al., 2014; Kanemaru et al., 2000; Tschampa et al., 2001; Andreasen et al., 2001; Clark et al., 2003; Gomez-Tortosa et al., 2003; Mollenhauer et al., 2004; Bibl et al., 2006; Mollenhauer et al., 2006; Vanderstichele et al., 2006; Kaerst et al., 2014...

Kanemaru et al., Neurology. 54(9, Number 1 of 2):1875-1876, May 9, 2000.



MCL : ↓ Aβ42, Tau N, Ph-Tau181 N

➔ Patients déments



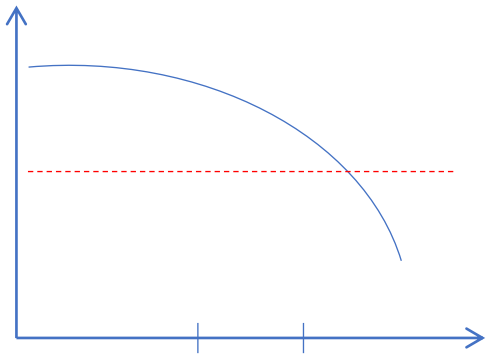
# Evolution probable des biomarqueurs amyloïdes

## Maladie à corps de Lewy

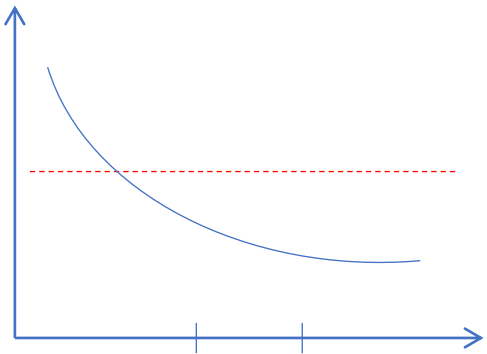
## Maladie d'Alzheimer

Aβ42

-----  
Cut-off  
pathologique

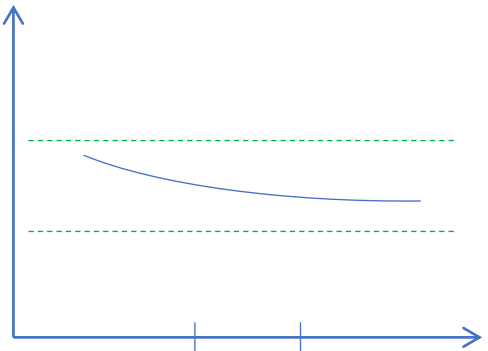


Patients  
cognitivement  
sains      Pro      démence

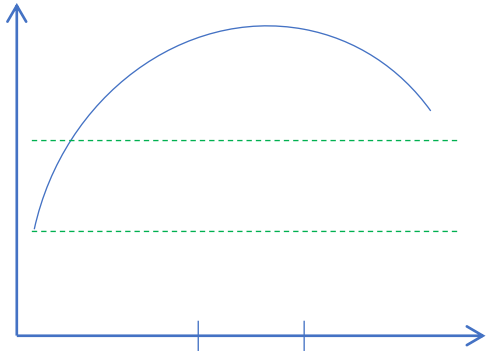


Patients  
cognitivement  
sains      Pro      démence

Aβ40



Pro      démence



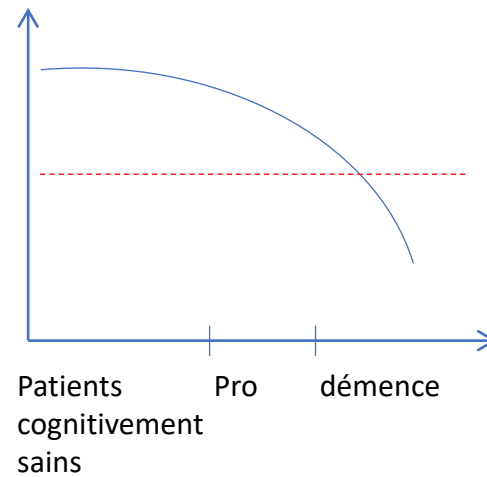
Patients  
cognitivement  
sains      Pro      démence

Bousiges et al., CCA 2018

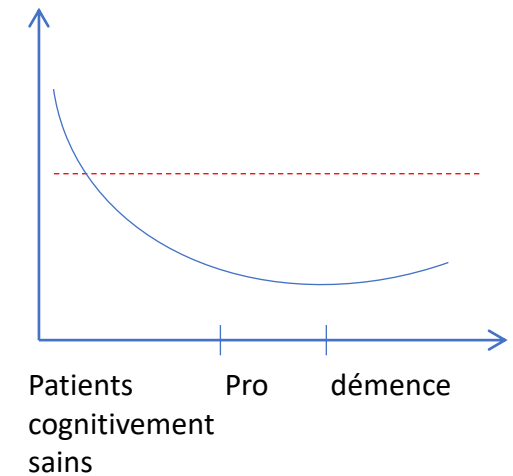
# Evolution probable des biomarqueurs amyloïdes

Maladie à corps de Lewy

$A\beta_{42}/A\beta_{40}$



Maladie d'Alzheimer

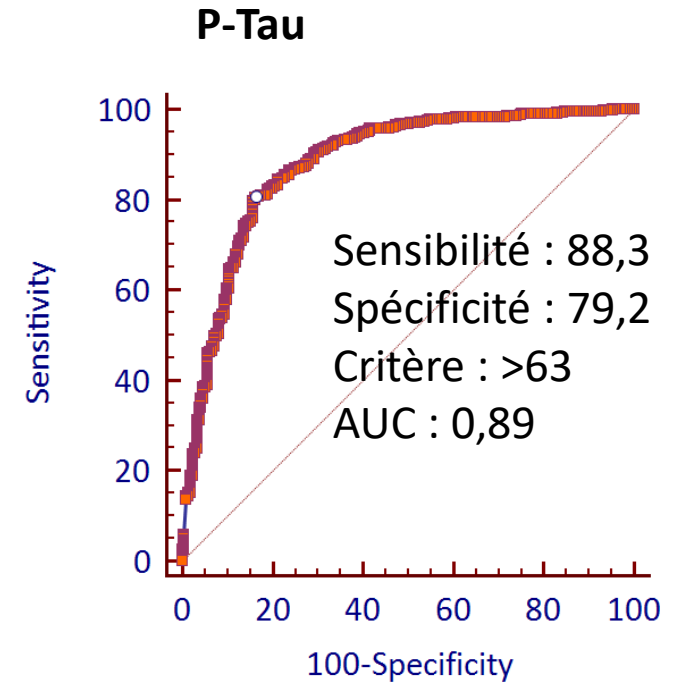
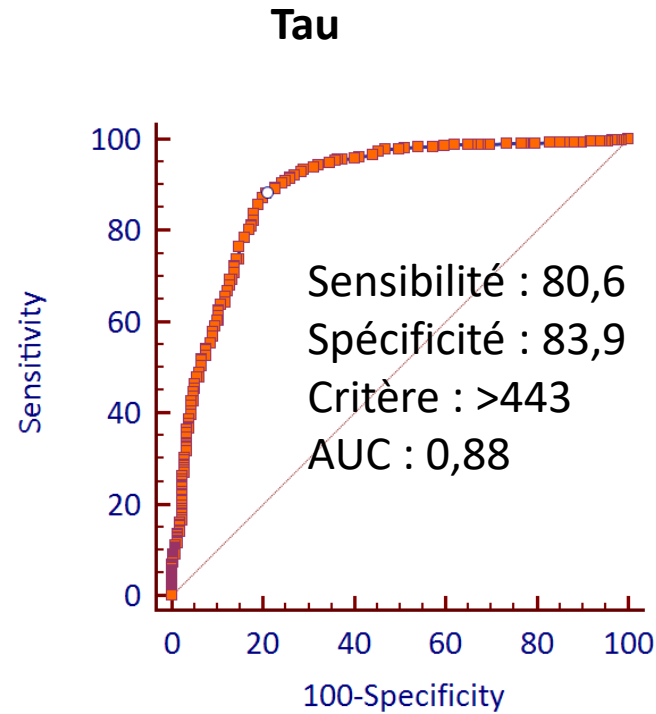


Bousiges et al., CCA 2018

# Résultats courbe ROC

## MCL vs MA (MCI + d) ePLM

Bousiges et al., JNNP 2018

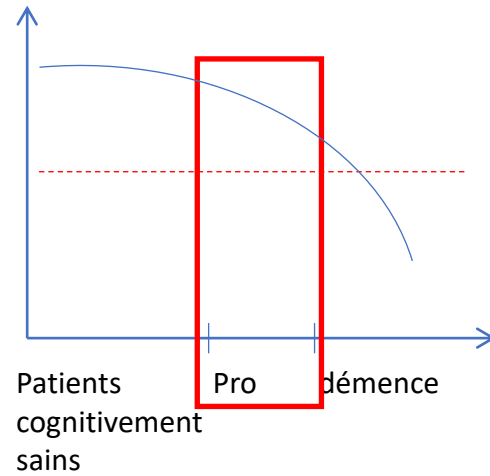


Les biomarqueurs Tau et Ph-Tau permettent une bonne discrimination entre MCL et MA

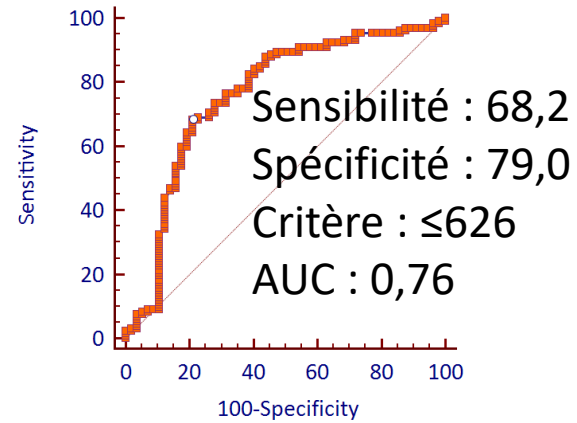
# Résultats courbe ROC

Maladie à corps de Lewy

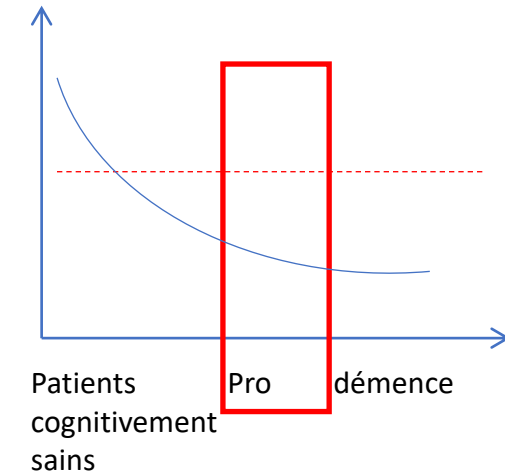
A $\beta$ 42



A $\beta$ 42 prodromal



Maladie d'Alzheimer

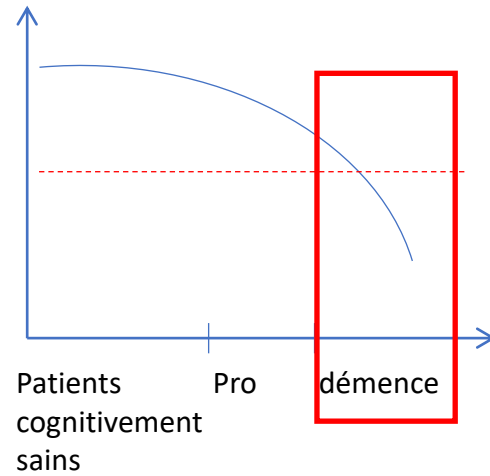


Bousiges et al., JNNP 2018

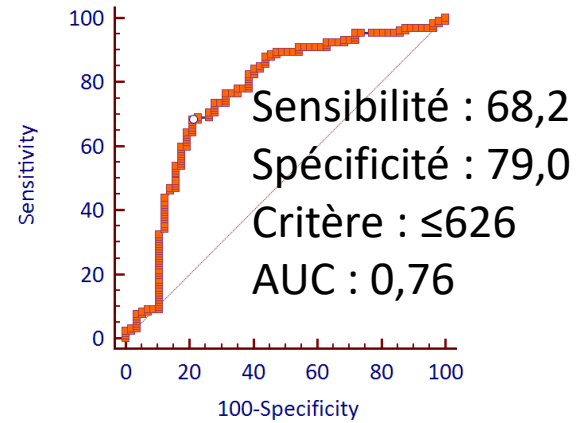
# Résultats courbe ROC

## Maladie à corps de Lewy

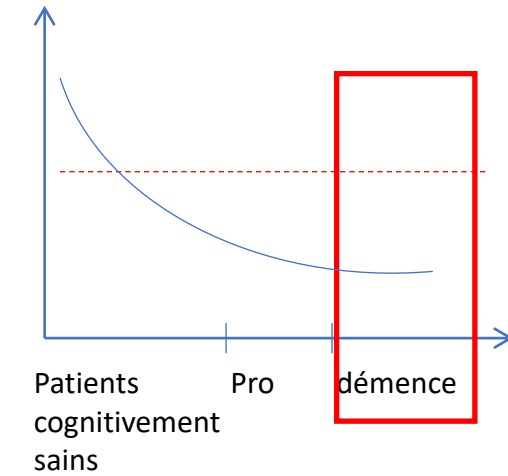
A $\beta$ 42



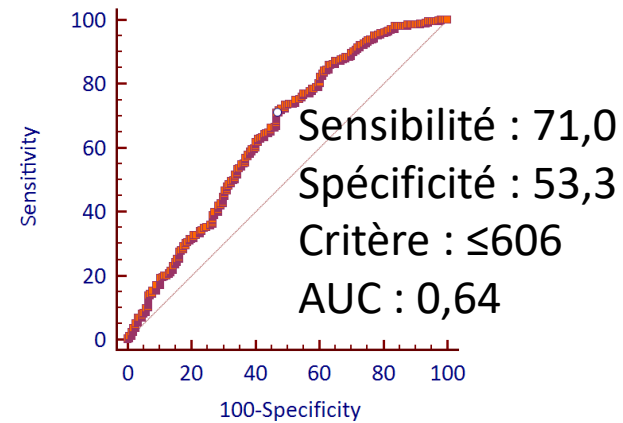
## A $\beta$ 42 prodromal



## Maladie d'Alzheimer



## A $\beta$ 42 dément

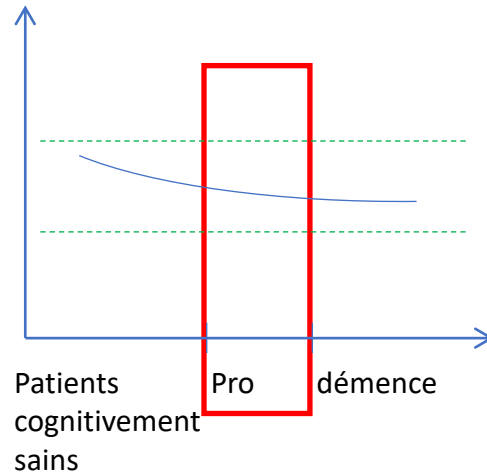


Bousiges et al., JNNP 2018

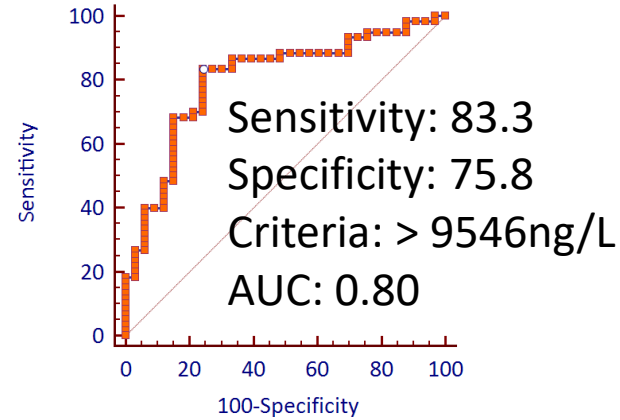
# Résultats courbe ROC

Maladie à corps de Lewy

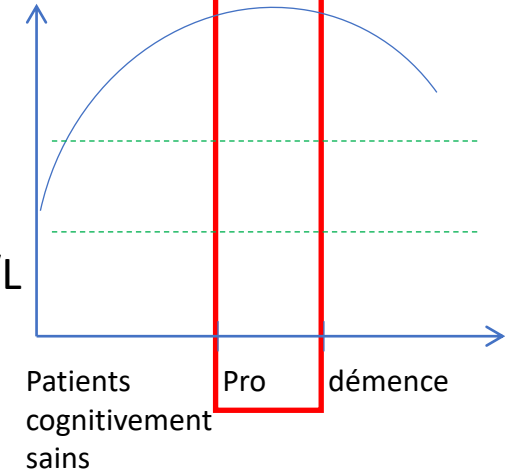
A $\beta$ 40



A $\beta$ 40 prodromal



Maladie d'Alzheimer

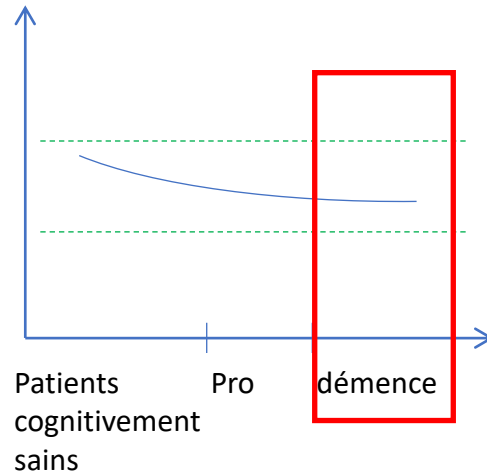


Bousiges et al., JNNP 2018

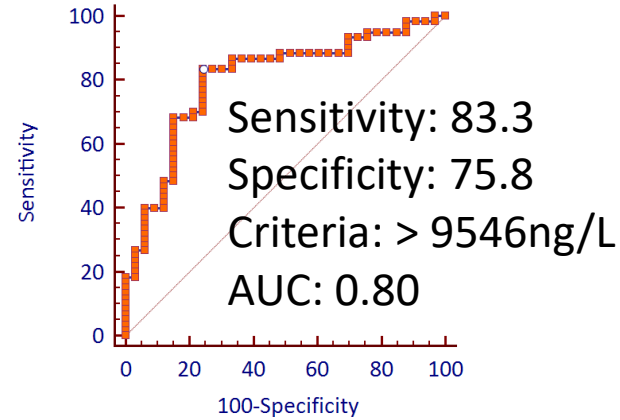
# Résultats courbe ROC

## Maladie à corps de Lewy

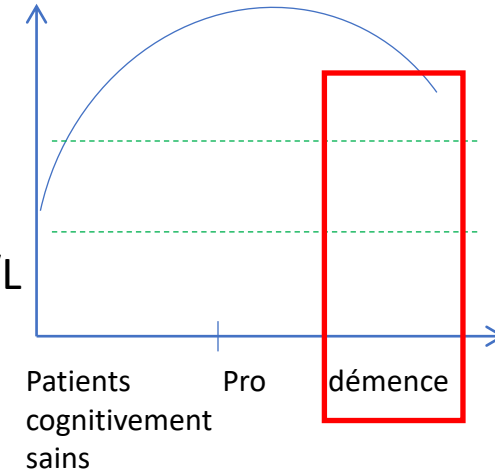
A $\beta$ 40



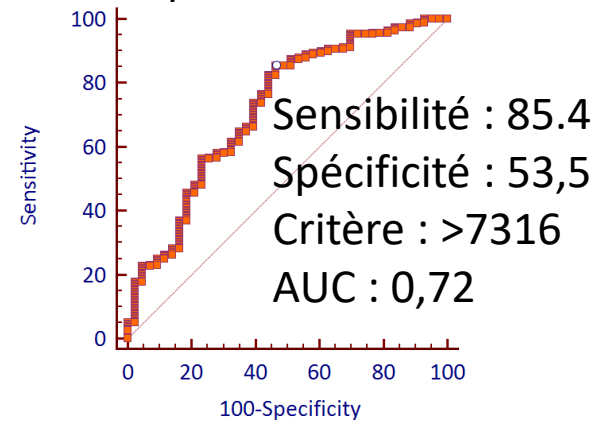
## A $\beta$ 40 prodromal



## Maladie d'Alzheimer



## A $\beta$ 40 d



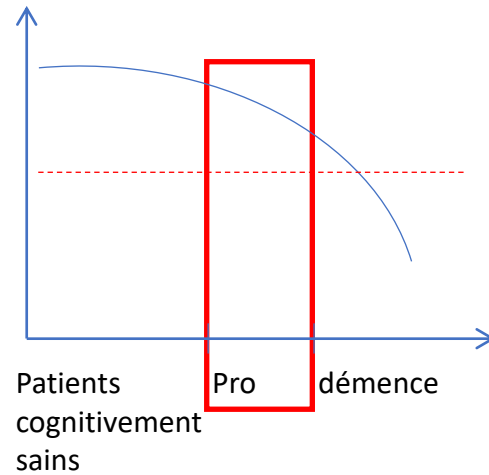
Bousiges et al., JNNP 2018



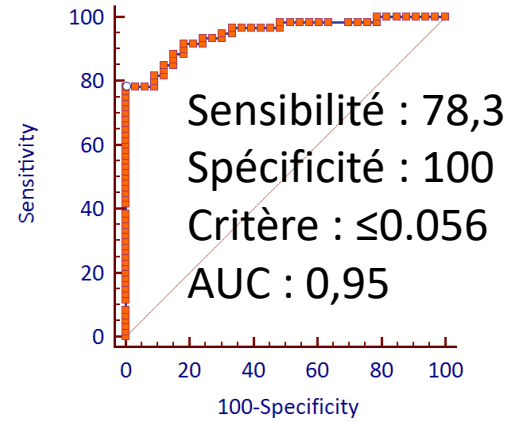
# Résultats courbe ROC

Maladie à corps de Lewy

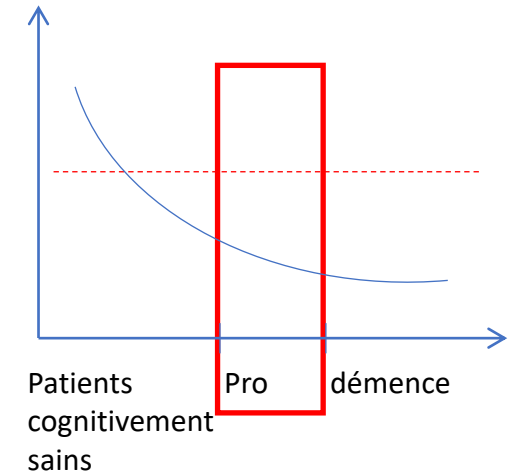
A $\beta$ 42/A $\beta$ 40



A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 prodromal



Maladie d'Alzheimer

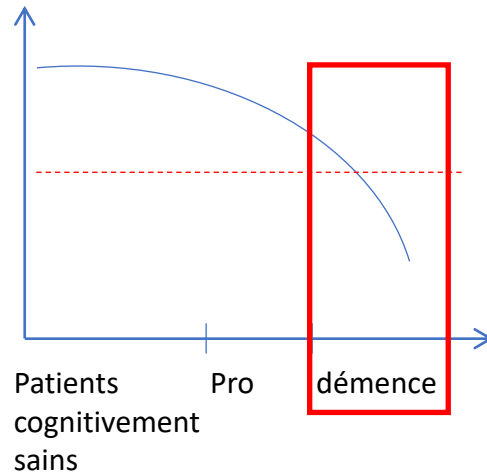


Bousiges et al., JNNP 2018

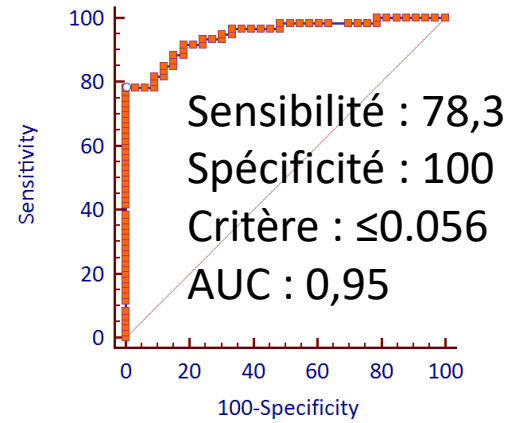
# Résultats courbe ROC

Maladie à corps de Lewy

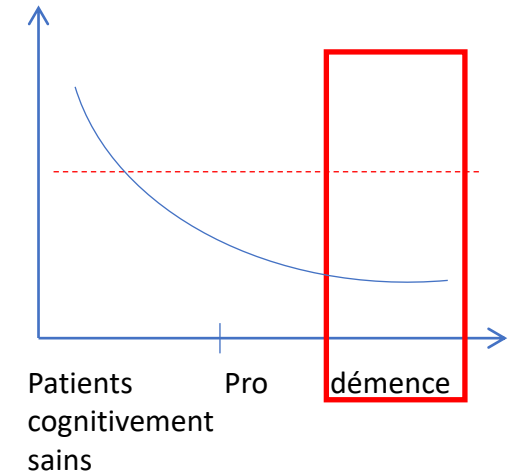
A $\beta$ 42/A $\beta$ 40



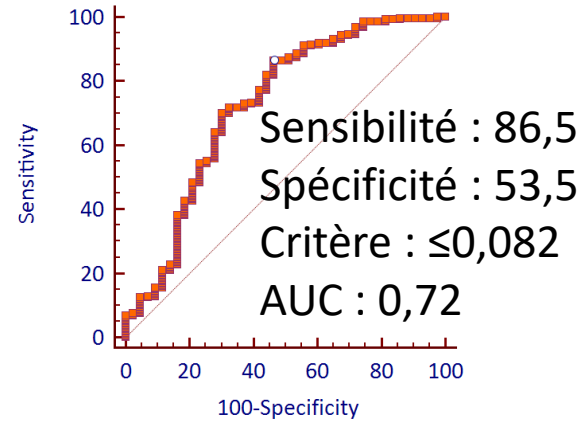
A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 prodromal



Maladie d'Alzheimer



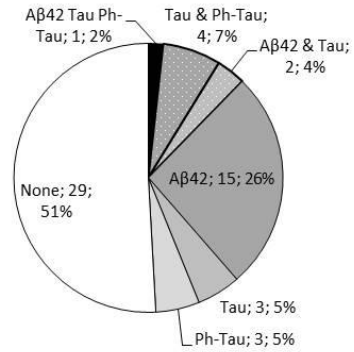
A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 d



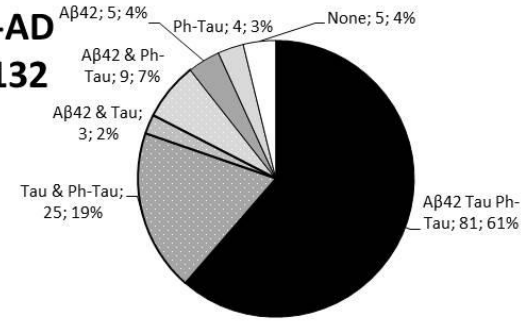
Bousiges et al., JNNP 2018

# Profil des patients

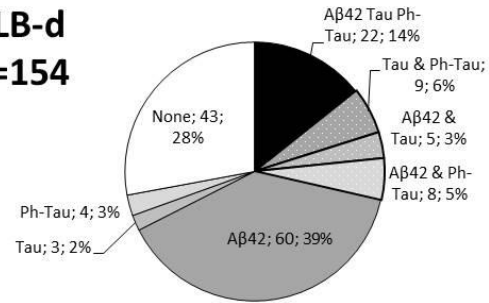
**Pro-DLB**  
**N=57**



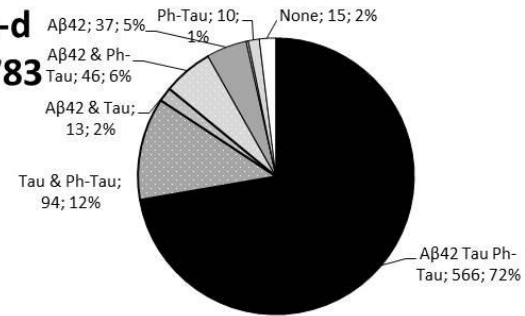
**Pro-AD**  
**N=132**



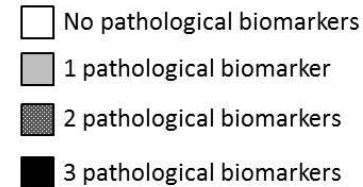
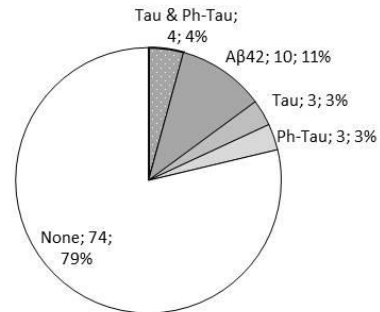
**DLB-d**  
**N=154**



**AD-d**  
**N=783**



**CS**  
**N=95**



Bousiges et al., JNNP 2018

# Conclusions sur les biomarqueurs dans la MCL

- La moitié des patients atteints de MCL n'ont pas de biomarqueurs pathologiques au stade prodromique, plus d'un quart au stade de démence (*Bousiges et al., JNNP 2018*)

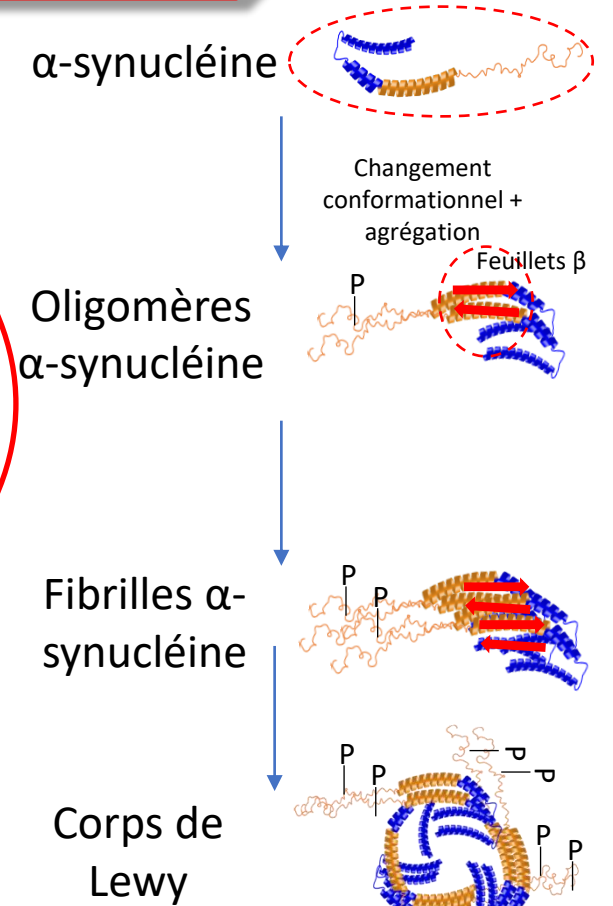
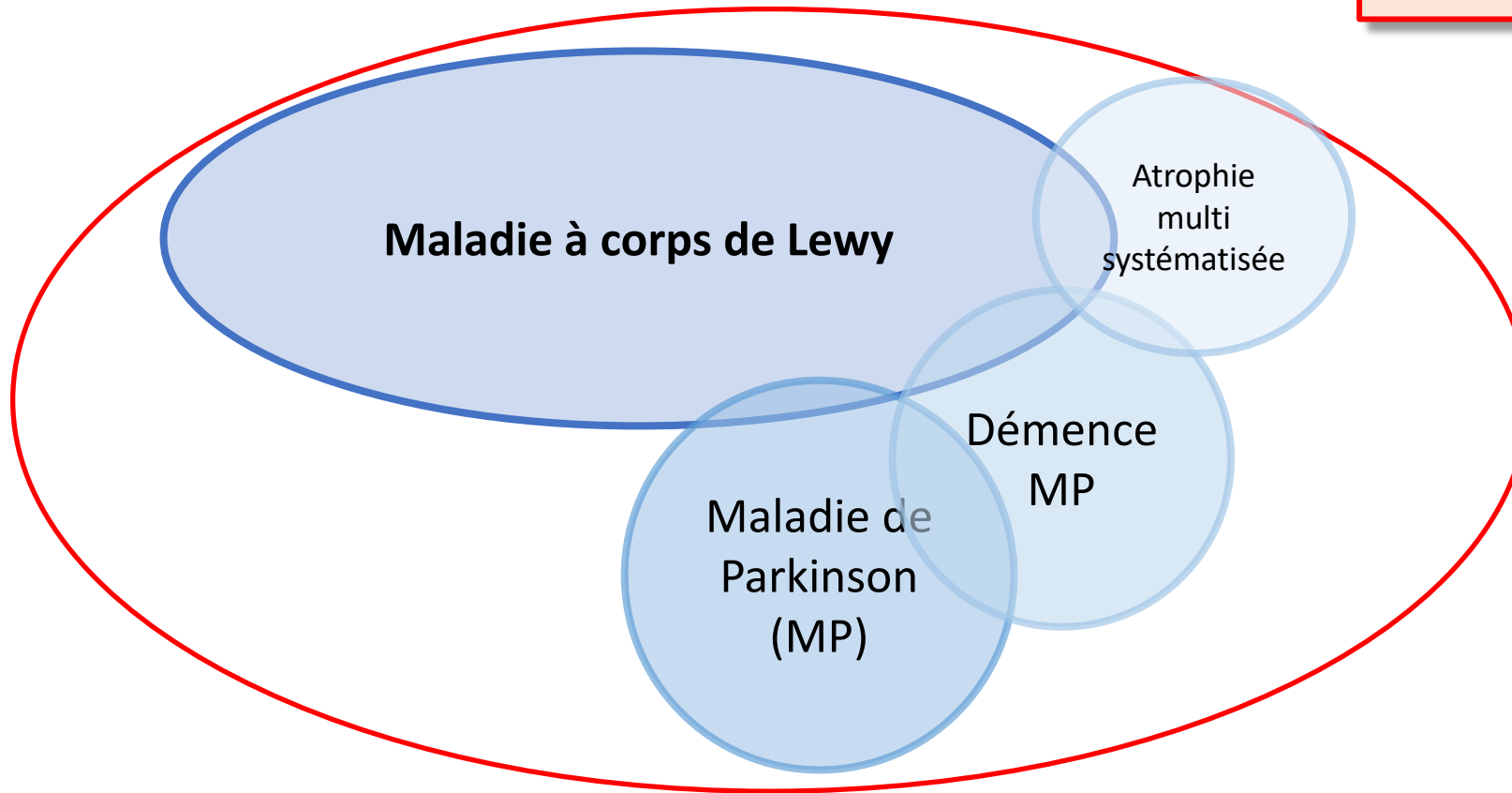
- Tau et P-Tau sont les meilleurs biomarqueurs quelque soit le stade de la pathologie pour établir le diagnostic différentiel entre la MCL et la MA

- Peptides amyloïdes :

- $\searrow$  A $\beta$ 42 est plus tardive dans le décours clinique de la pathologie MCL que dans la MA
- Stade prodromal : meilleur biomarqueur amyloïde : ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40
- Rôle potentiellement intéressant de A $\beta$ 42 (ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ?) comme biomarqueur de pronostic (*Abdelnour et al., Mov disorders. 2016; Siderowf et al., Neurology. 2010*)

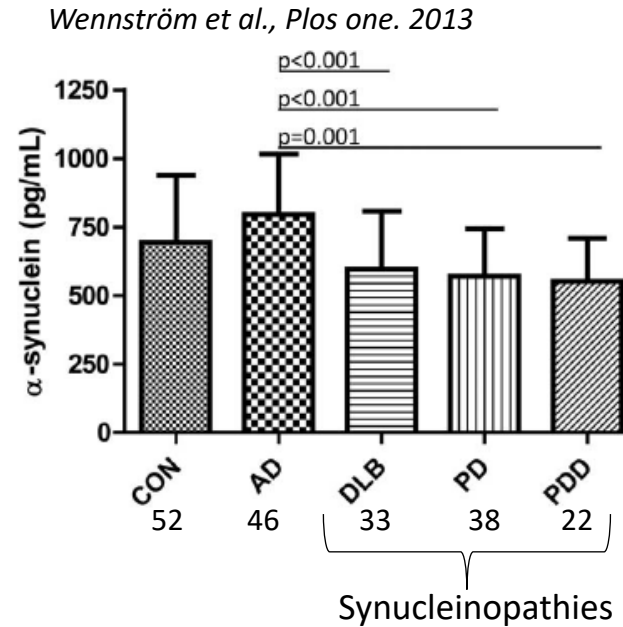
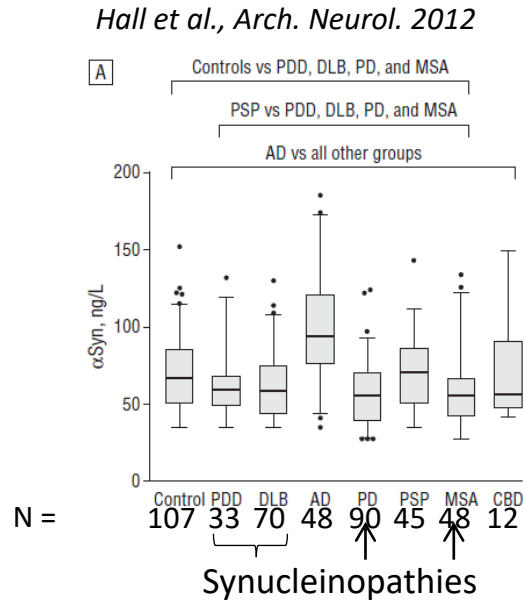
# Revue de la littérature alpha-synucléine

## Synucleinopathies

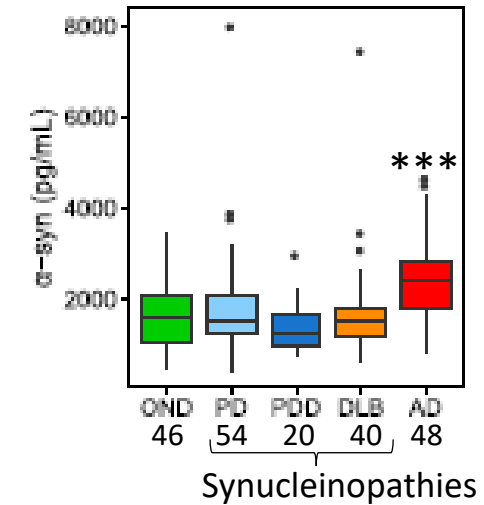


# Total alpha-synucléine

Des résultats contradictoires entre les études, mais la majorité des études tendent vers...



Chiasserini et al., Alzheimer's research and therapy. 2017



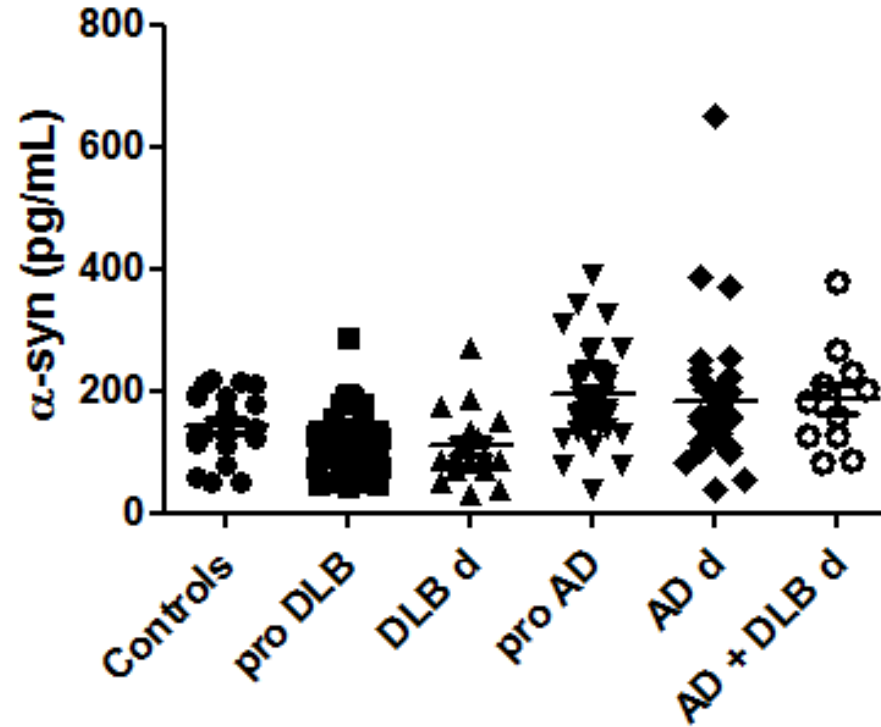
Les niveaux d'alpha-synucléine sont plus élevés chez les patients atteints de la MA que chez les patients atteints de MCL (et dans les synucléinopathies) et les témoins sains

Les niveaux d'alpha-synucléine chez les patients atteints de MCL (et de synucléinopathies) sont très légèrement inférieurs, parfois de manière significative, à ceux des témoins sains



# Alpha synucléine total

Stade prodromique



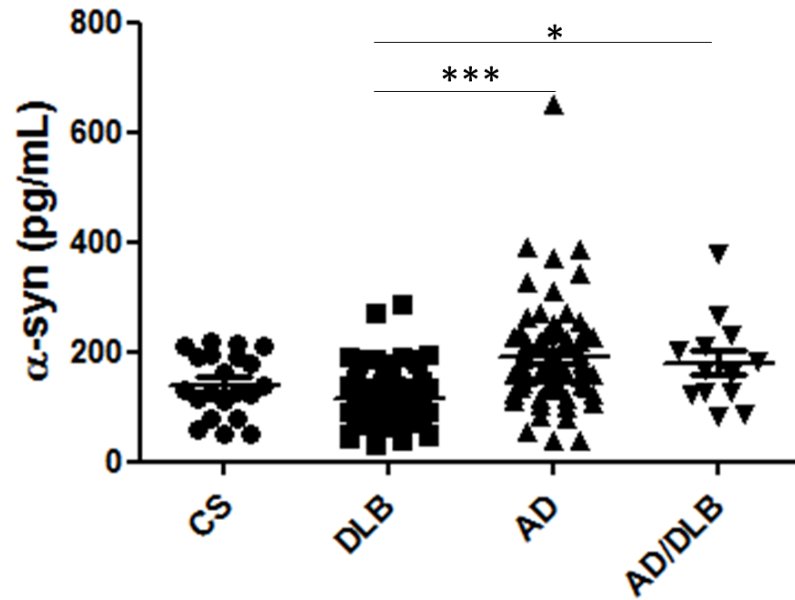
Bousiges et al., *Alzheimers Res Ther* 2020

N =

Différence significative entre la MCL et la MA dès le stade prodromique

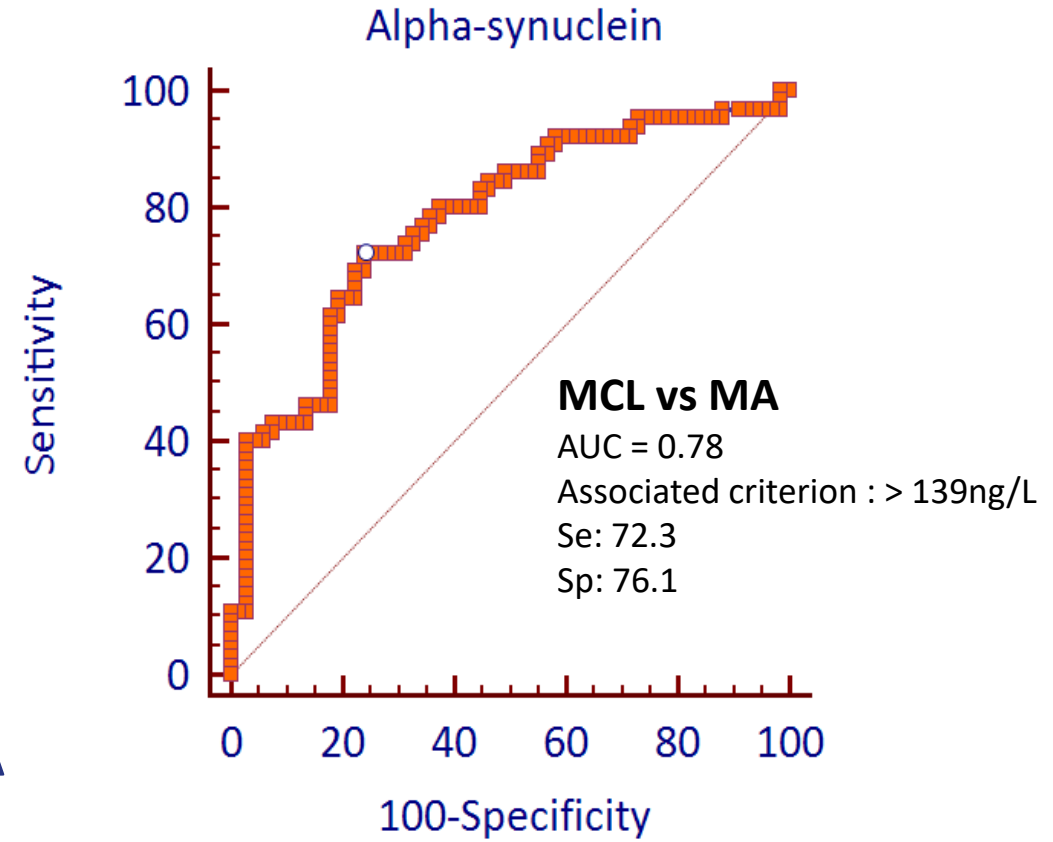


# Alpha synucléine total



Différence significative entre MCL et MA

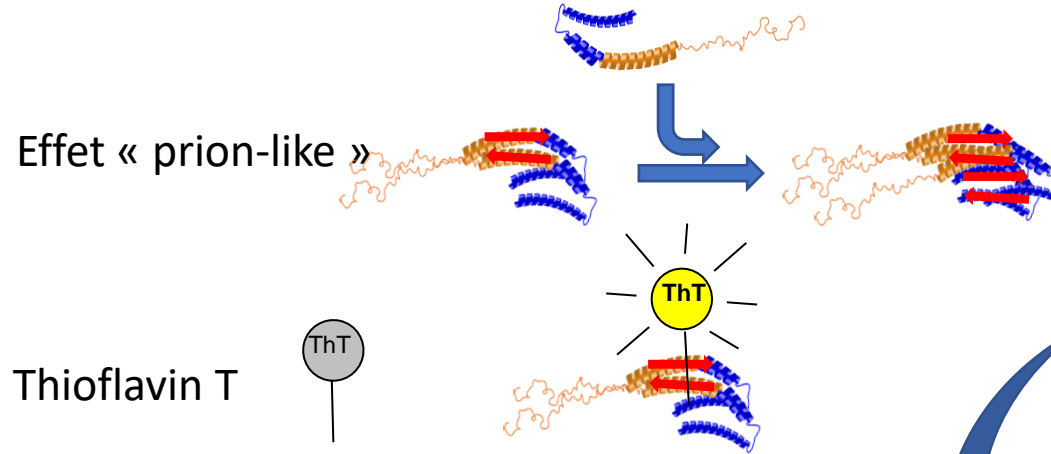
*Bousiges et al., Alzheimers Res Ther 2020*



Intérêt modéré de l'a-syn seule

# Alpha synucléine pathologique

**RT-QuIC:** real-time quaking-induced conversion



**Protocole**

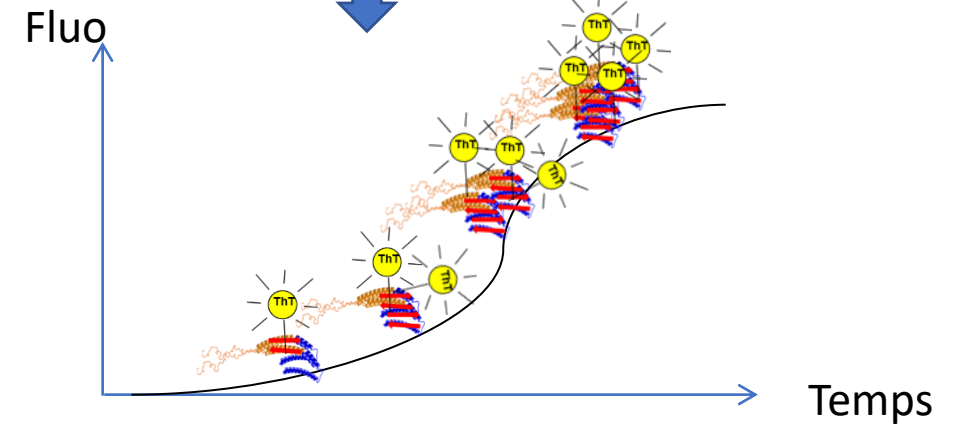


BMG OPTIMA FluoSTAR



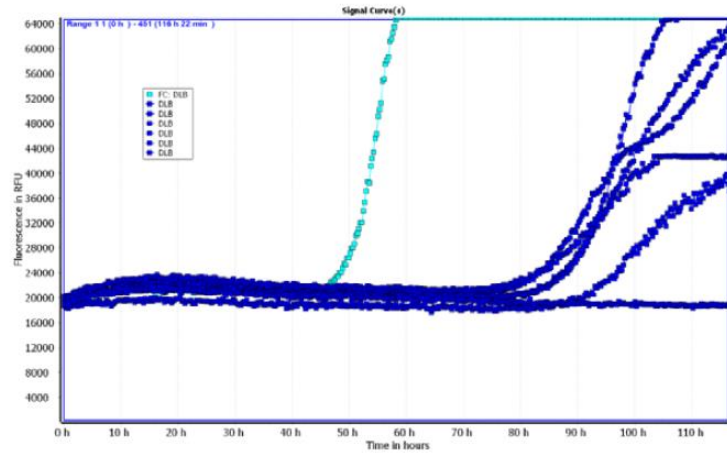
T° 42°C  
> 120hrs  
Agitation intermittente

Lecture toutes les 45 min à 450 nm et 480 nm

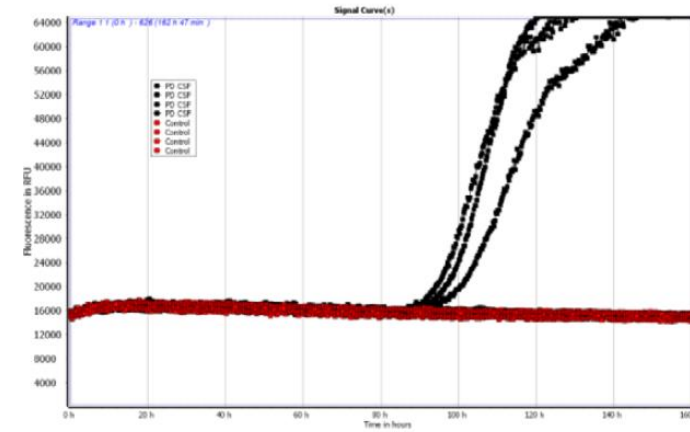


# Alpha synucléine pathologique

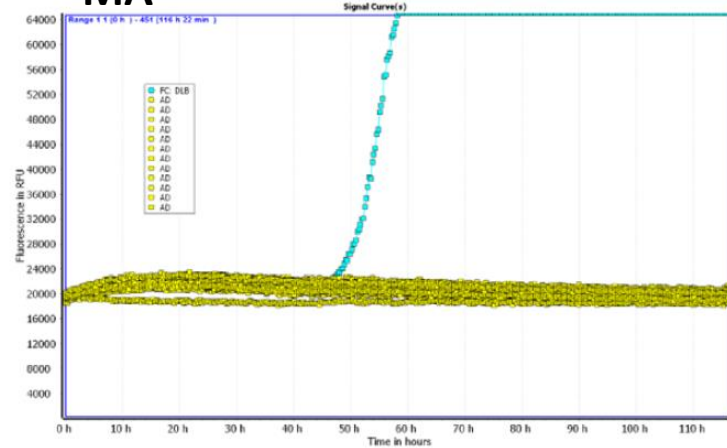
## MCL



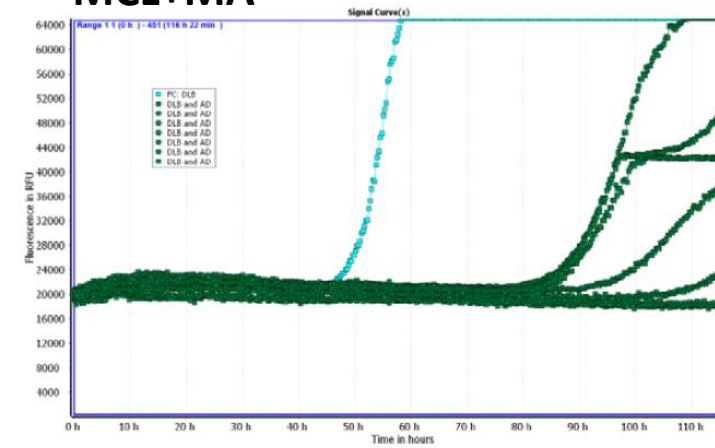
## MP



## MA



## MCL+MA



Fairfoul et al., *Ann Clin Transl Neurol.* 2016

La RT-QuIC semble spécifique des synucléinopathies

# Conclusions sur les biomarqueurs alpha-synucléine

- Dosage de l'alpha-synucléine total : intérêt limité
- Dosage qualitatif de l'alpha-synucléine pathologique par RT-QuIC (ou par *protein misfolding cyclic amplification assay* PMCA) :
  - la sensibilité varie de 65.4% à 98% et la **spécificité varie entre 98% et 100%**
  - Pertinent chez MCL et MP



# Merci de votre attention

## Docteur Olivier BOUSIGES

Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire  
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

ICUBE - Équipe Imagerie Multimodale Intégrative  
en santé (IMIS)  
UMR 7357, Unistra/CNRS







# Biomarqueurs sanguins dans la maladie à corps de Lewy

**VRILLON Agathe**  
**Neurologue**

**GHU AP-HP Nord, Centre de neurologie  
cognitive, Hôpital Lariboisière Fernand-  
Widal**

[agathe.vrillon@aphp.fr](mailto:agathe.vrillon@aphp.fr)

## Développer des biomarqueurs sanguins

### L' intérêt des marqueurs sanguins est multiple:

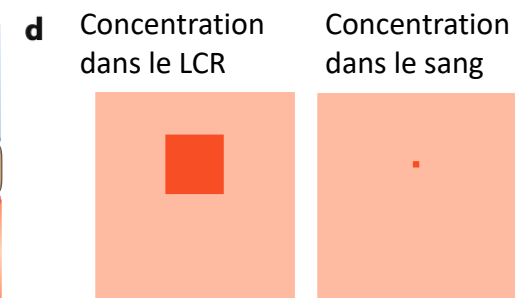
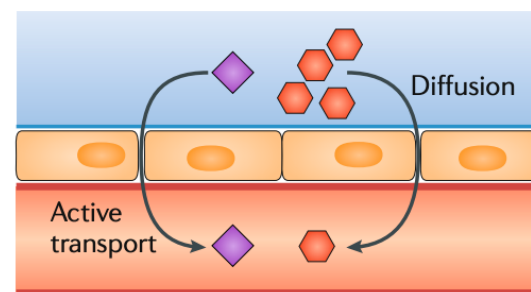
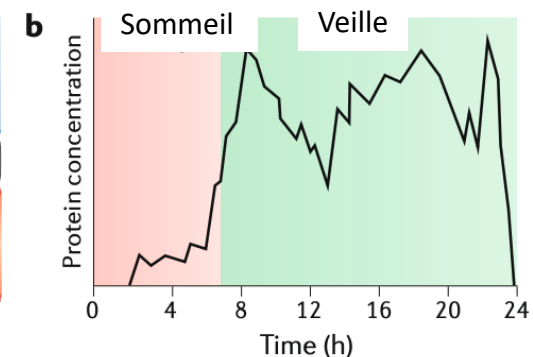
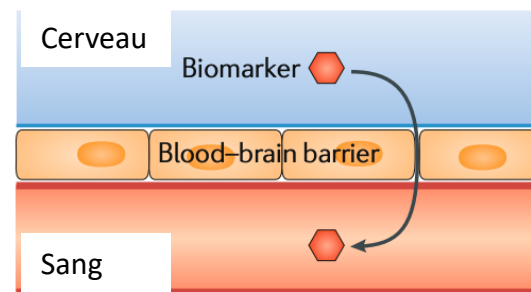
- Non-invasifs
- Pas de contre-indication
- Permettent le suivi durant l'évolution de la maladie
- Screening pour les essais thérapeutiques
- Permettent le dépistage dans des populations plus larges



## Développer des biomarqueurs sanguins

### Un défi

- o Matrice complexe : albumine, cellules ....
  - o Variabilité dans le passage de la barrière hémato-méningée
  - o Protéines cérébrales présentes à très faibles concentrations dans le sang
  - o Modifications plasmatiques : dégradation, phosphorylation, variabilité diurne-nocturne
  - o Sources périphériques du marqueur
- De nouvelles techniques ultra-sensibles sont disponibles et permettent de mesurer dans le sang des marqueurs cérébraux.



Hampel et al. Nature Reviews 2018

## Dosage sanguin d'alpha-synucléine

- o Un potentiel biomarqueur spécifique ?
- o Difficulté: contamination par l'alpha-synucléine présente dans les globules rouges
- o Des mesures sont disponibles mais les résultats sont contradictoires

*Chen et al., Front Aging Neuroscience, 2022*

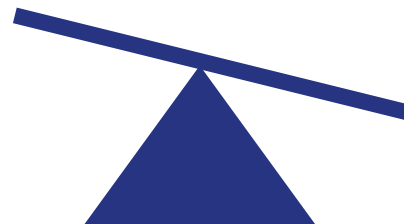
52 patients avec une MCL, augmentation versus sujets contrôles et patients MA

*Lin Chet al, Front Aging Neurosci, 2018*

Augmentation dans les syndromes parkinsoniens atypiques

*El Agnaf et al, DeThe FASEB Journal 2006*

34 MCL, diminution versus sujets contrôles



*Laske et al, Dement Geriatr Cogn Disord 2011*

40 MCL, diminution versus patients MA

*Senanarong et al, Alz&Dementia, 2020*

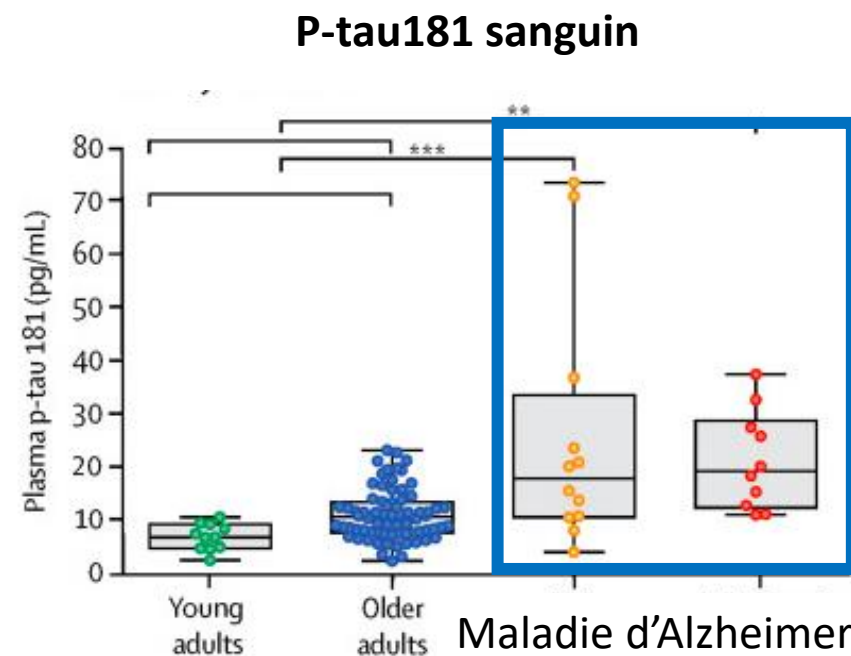
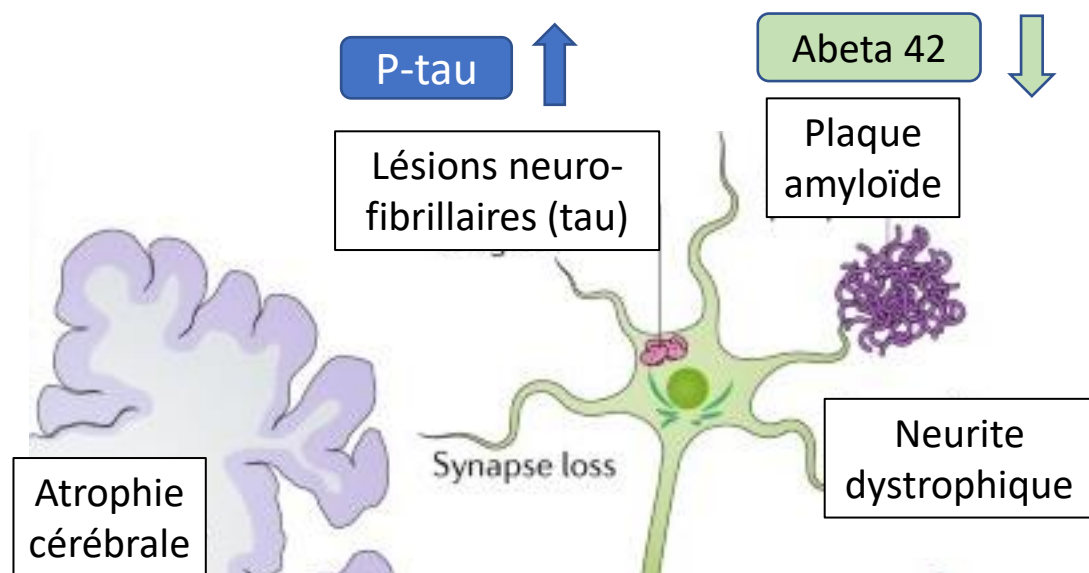
28 MCL , diminution versus sujets contrôles et patients MA



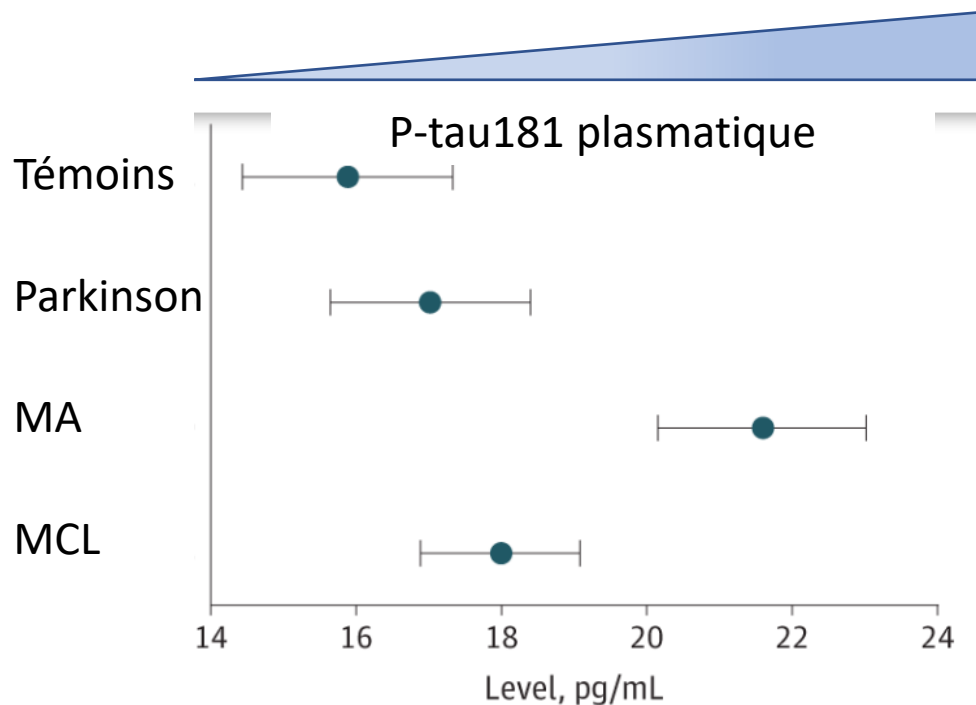
- Petits effectifs
- Différentes techniques de dosage
- Contamination par les globules rouges

## Evaluer les lésions amyloïdes dans la MCL

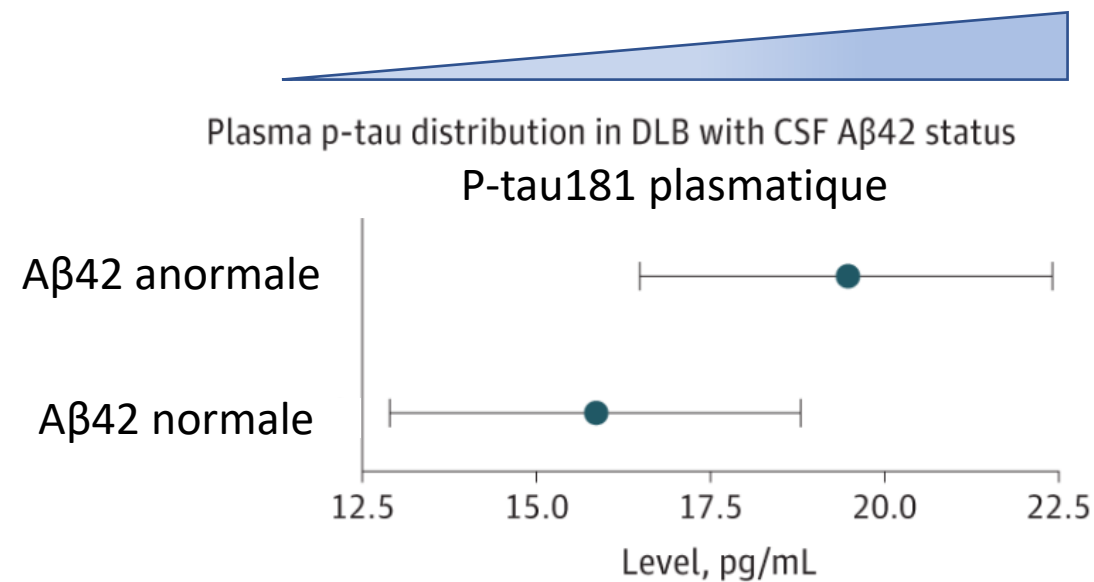
- Co-pathologie dans la maladie d'Alzheimer :
  - Selon les biomarqueurs utilisés et les seuils : 25%-89%
- Des biomarqueurs sanguins de la MA ont été développés en recherche et permettent d'identifier les lésions clés de la maladie



## Evaluer les lésions amyloïdes dans la MCL



Gonzalez et al. JAMA Neurol 2022

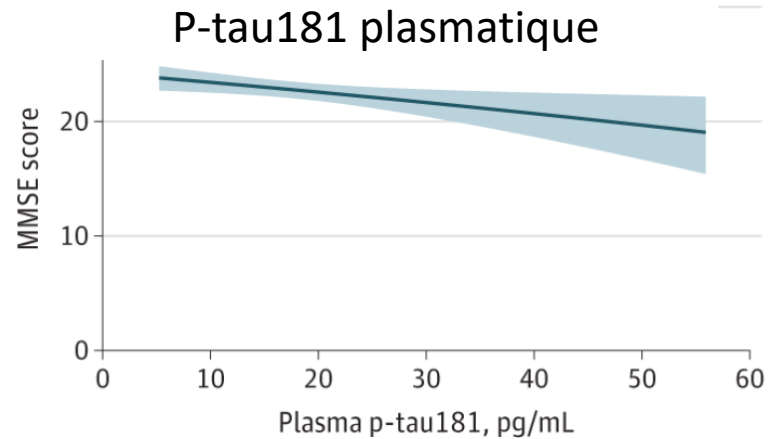


Gonzalez et al. JAMA Neurol 2022

➤ Le marqueur p-tau181 sanguin identifie les patients avec une MCL présentant des dépôts amyloïdes.

## Evaluer les lésions amyloïdes dans la MCL

**A** MMSE score and p-tau181 levels

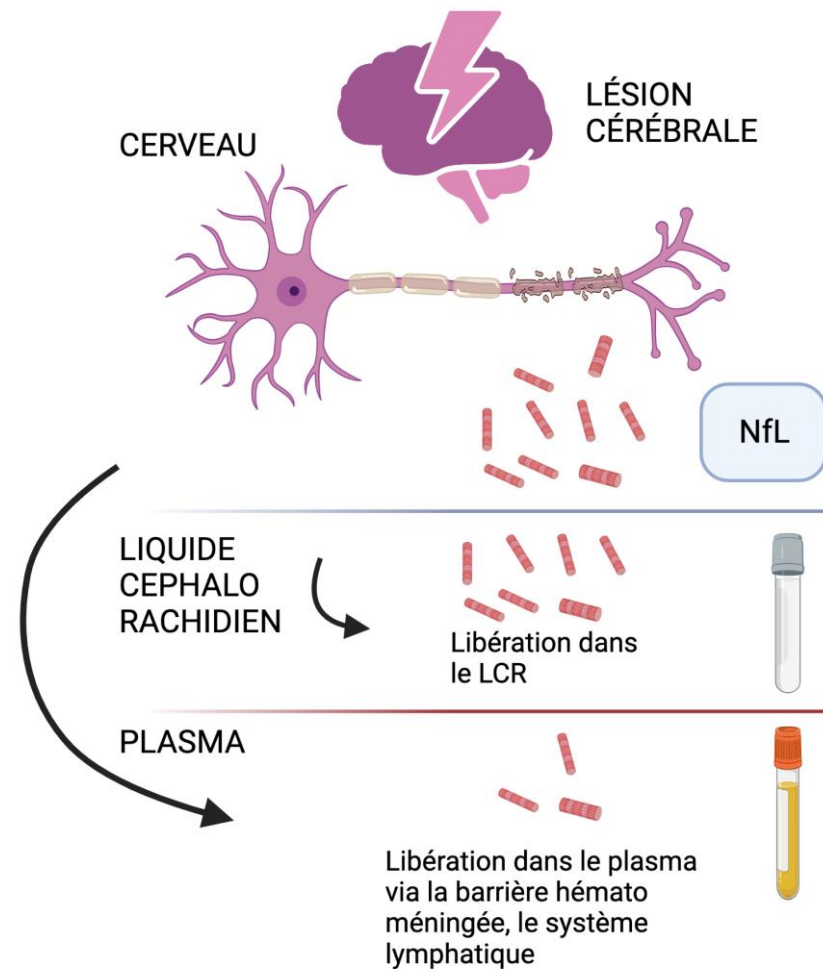
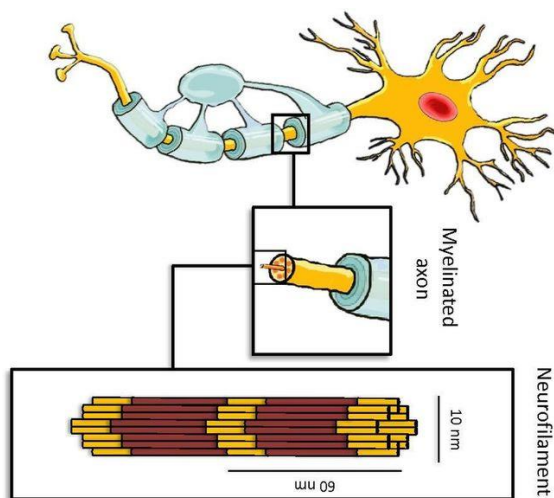


*Gonzalez et al. JAMA Neurol 2022*

- Le marqueur p-tau181 sanguin était associé avec les troubles cognitifs chez les patients avec une MCL.
- Intérêt pronostique ?

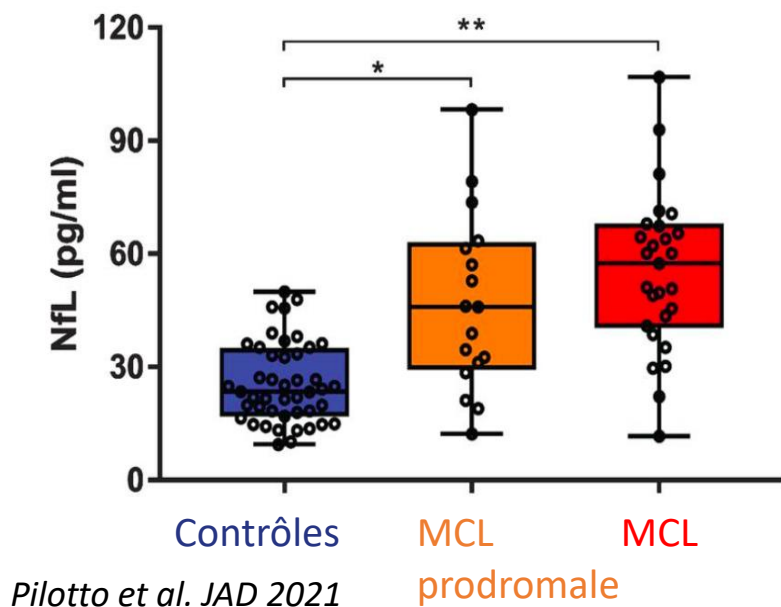
## Les neurofilaments légers plasmatisques

- o Composants du cytosquelette axonal
- o Relargués dans le LCR et le plasma lors de lésions cérébrales
- o Peuvent être mesurés de manière fiable dans le LCR et le sang
- o Augmentés dans les maladies neurodégénératives, les traumatismes crâniens, les maladies inflammatoires, les accidents vasculaires cérébraux

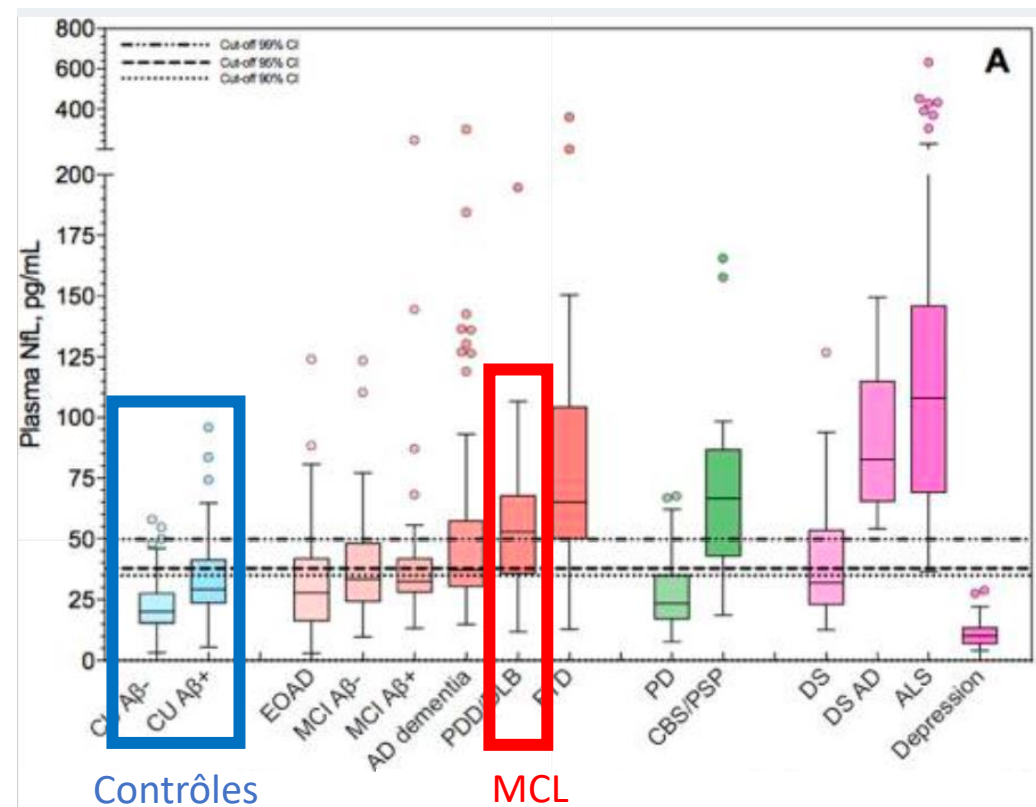




## Les neurofilaments légers plasmatiques



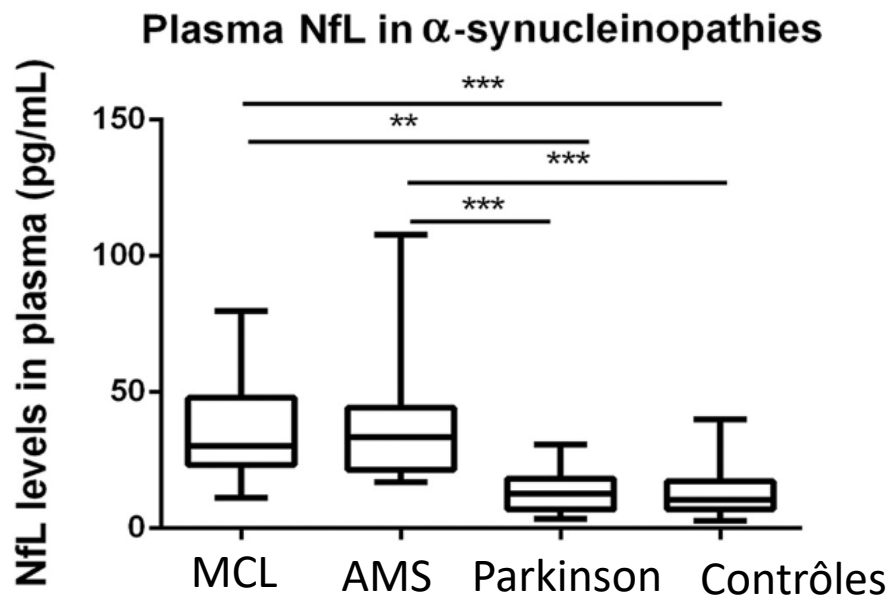
- Augmentés dans la MCL par rapport à des sujets contrôles
- Élévation non spécifique, par rapport à la maladie d'Alzheimer



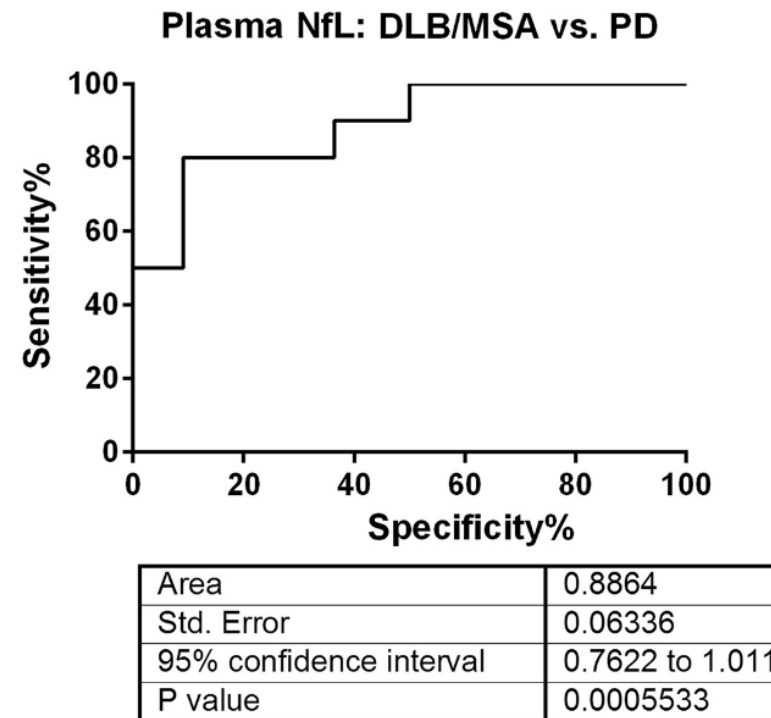


## Les neurofilaments légers plasmatiques

- Différencier la MCL de la maladie de Parkinson



Schmitz et al. Mov Disorder 2021



Schmitz et al. Mov Disorder 2021

## Les neurofilaments légers plasmatiques

- Prédire l'évolution cognitive dans la MCL

Multivariable linear regression model for cognitive progression in total DLB cohort defined by changes in MMSE score including demographic, clinical baseline variables and plasma NfL levels

Independent variables	B	Standard error	Beta	t	p
Constant	-18.484	8.163		-2.264	0.030
Age	0.204	0.099	0.348	2.065	0.047
Gender	1.444	0.947	0.236	1.524	0.137
Disease duration	-0.284	0.171	-0.294	-1.657	0.107
MMSE <sub>baseline</sub>	-0.026	0.109	-0.038	-0.239	0.813
MDS-UPDRS- III <sub>baseline</sub>	0.043	0.037	0.193	1.152	0.258
NfL	-0.050	0.022	<b>-0.361</b>	<b>-2.218</b>	<b>0.034</b>

*Pilotto et al. JAD 2021*

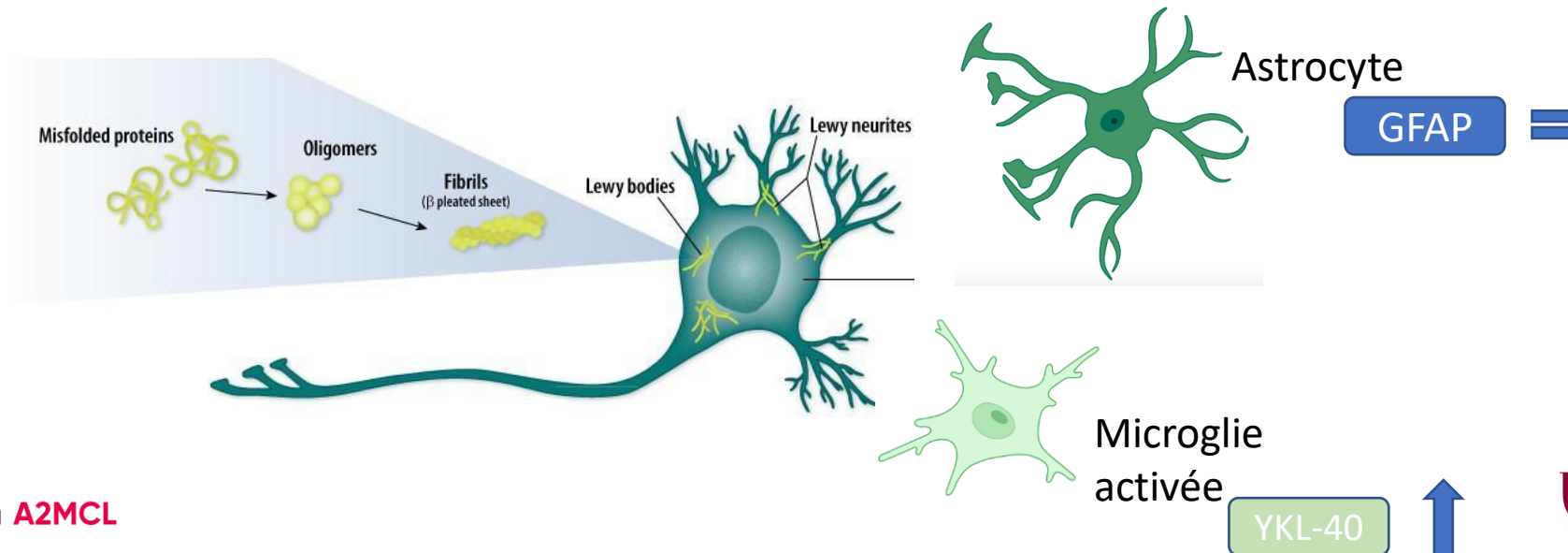
- Le taux sanguin de NfL était associé au déclin cognitif.
- Potentiel comme marqueur de suivi ?

## Marqueurs d'inflammation

- Il existe de plus en plus de preuves d'un mécanisme inflammatoire dans la MCL (*Amin et al, Neurobiology of disease, 2022*)
- Marqueurs d'inflammation
  - marqueurs de neuro-inflammation
  - marqueurs d'inflammation extra-cérébrale
- Potentiel comme marqueur de réponse thérapeutique dans les essais thérapeutiques anti-inflammatoires (Neflamapimod) ou pour l'identification de patients candidats ?

## Marqueurs d'inflammation

- o Dosages sanguins disponibles de protéines neuro-inflammatoires
- o YKL-40 : marqueur de la microglie (macrophages résidents du cerveau)
  - Augmentée dans la MCL par rapport aux contrôles (*Villar-Piqué, J of Neuroinflammation 2019*)
- o GFAP : marqueurs des astrocytes : taux sanguins non modifiés contrairement à la maladie d'Alzheimer (*Benedet et al, JAMA Neurol 2021*)
  - Utilité pour le diagnostic différentiel ?

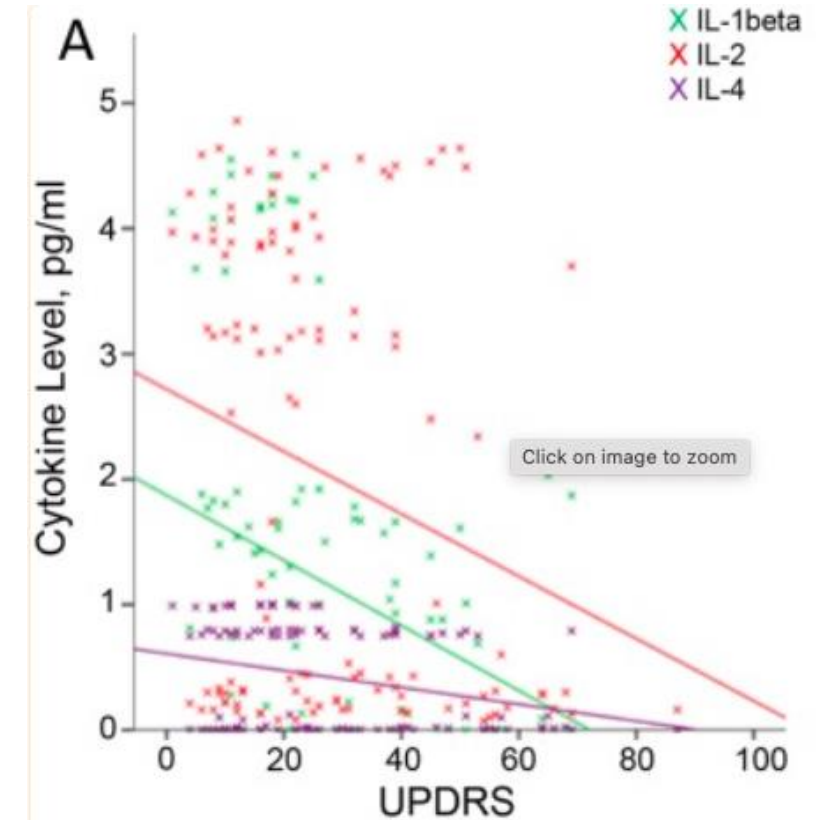


## Marqueurs d'inflammation

### o Marqueurs d'inflammation périphérique

- Élévation des cytokines IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, and IL-10 dans la MCL prodromale (*King et al. JNNP 2018; Usenko et al. J Clin Neurosci. 2020*).
- Diminution avec la progression de la maladie : IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 et INF- $\gamma$  : l'inflammation est un processus précoce dans la MCL ?
- Profils des lymphocytes B différents entre patients MCL et individus contrôles (*Amin et al. JNNP 2020*)

### Niveaux de cytokines

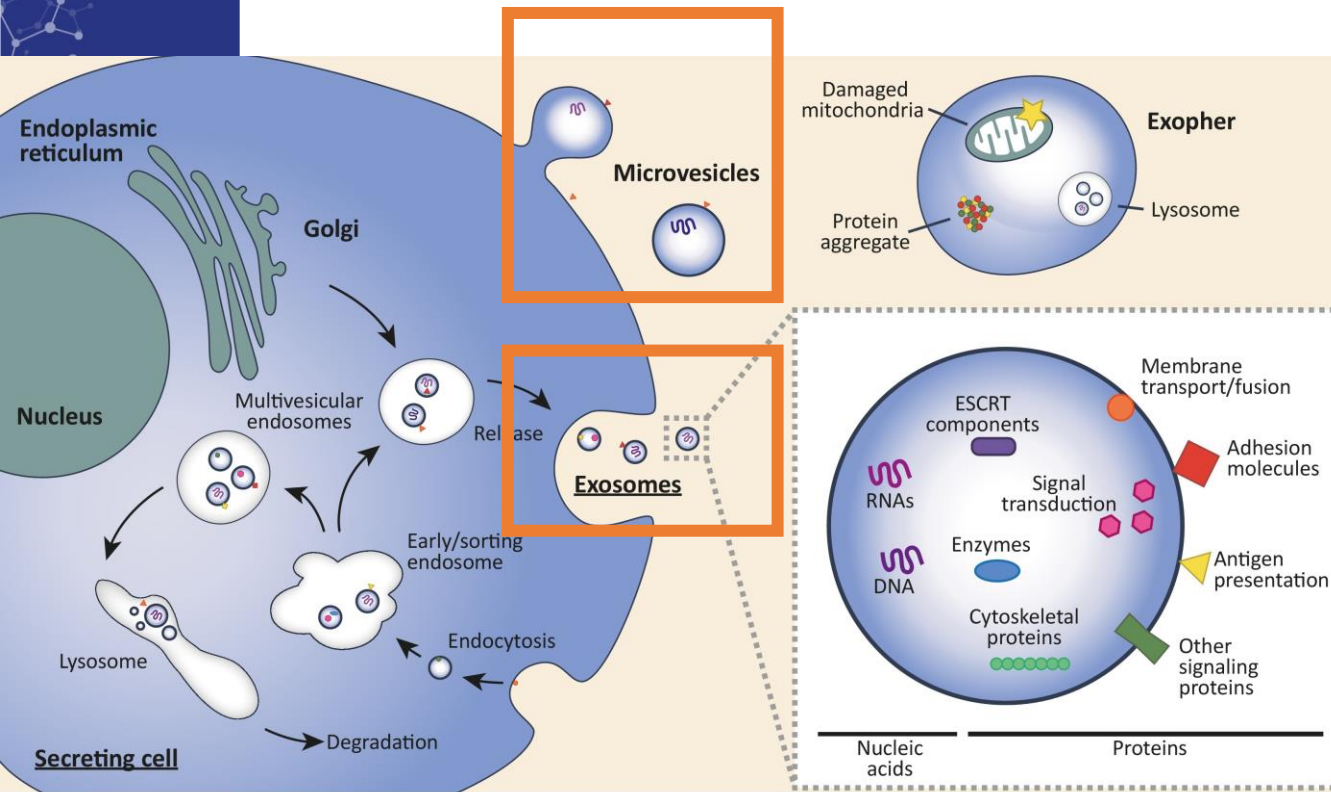


### Gravité motrice

*King et al, JNNP 2018*



## Les vésicules extra-cellulaires : une source de marqueurs sanguins



Holms et al, 2018. Trends in neuroscience. Trends in Neurosciences

- Production par les neurones et autres cellules cérébrales
- Communication entre les cellules gliales et médiateurs entre les cellules gliales et les neurones
- Rôle dans la communication intercellulaire, l'immunomodulation ou l'inflammation
- Peuvent être extraites du sang, source de protéines et d'acides nucléiques
- Identifier des mécanismes de maladie
- potentiels biomarqueurs



## Les vésicules extra-cellulaires : une source de marqueurs sanguins

Comprehensive proteomic profiling of plasma-derived Extracellular Vesicles from dementia with Lewy Bodies patients

**SCIENTIFIC REPORTS**  
nature research

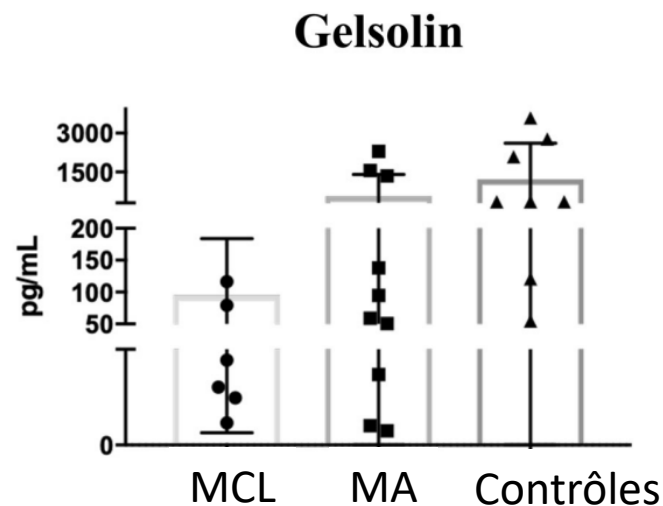
Ana Gámez-Valero<sup>1,2</sup>, Jaume Campdelacreu<sup>5</sup>, Ramón Reñé<sup>5</sup>, Katrin Beyer<sup>1</sup> & Francesc E. Borrás<sup>2,3,4</sup>

Protein name	Gene symbol	Found in
14-3-3 protein zeta/delta	YWHAZ	Set 1 and Set 2
Actin cytoplasmic 1	ACTB	Set 1
CD5 antigen-like protein	CD5L	Set 1 and Set 2
Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase	GAPDH	Set 1 and Set 2
CD81 antigen	CD81	Set 1
Galectin-3-binding protein	LGALS3BP	Set 1 and Set 2
CD9 antigen	CD9	Set 2
Fibronectin	FN1	Set 1 and Set 2
Filamin A	FLNA	Set 1 and Set 2
Apolipoprotein E	APOE	Set 1 and Set 2
Complement C3	C3	Set 1 and Set 2
Clusterin	CLU	Set 1 and Set 2
Apolipoprotein D	APOD	Set 1 and Set 2
Dermcidin	DCD	Set 2
Annexin A2	ANXA2	Set 2
Ficolin 3	FCN3	Set 2
Moesin	MSN	Set 2

*Gamez-Valero et al, Sci Rep 2019*

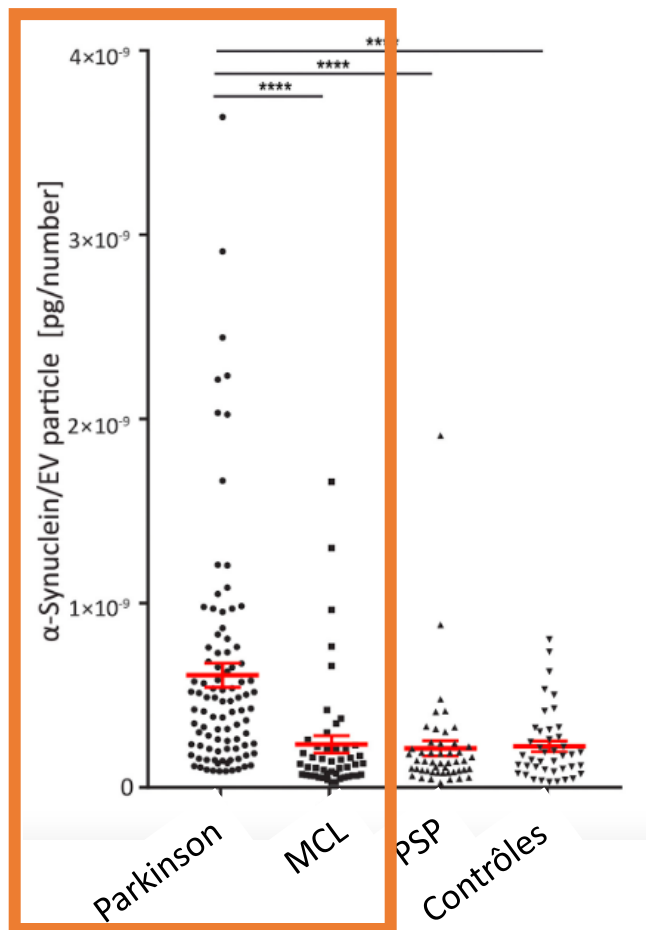


Comparaison des protéines contenues dans des exosomes entre patients MCL (n=19) et sujets contrôles (n=20)



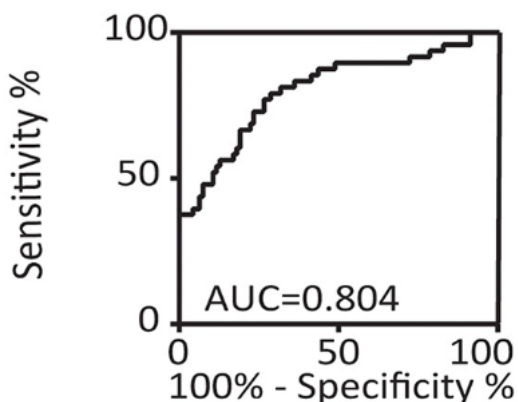
- Diminution de la Gelsolin dans la MCL
- Protéine cellulaire qui favorise l'excretion des vésicules

## Les vésicules extra-cellulaires : une source de marqueurs sanguins



Comparaison du niveau d'**alpha-synucléine** dans des exosomes extraits du plasma entre patients avec une MCL (n=52), avec une maladie de Parkinson (n=96) et sujets contrôles (n=20)

MCL versus Parkinson



- L'alpha-synucléine :
  - peut être mesurée dans des exosomes,
  - Est augmentée dans la maladie de Parkinson versus la MCL,
  - Pourrait contribuer au diagnostic dans les cas difficiles.
- Cela demande confirmation.

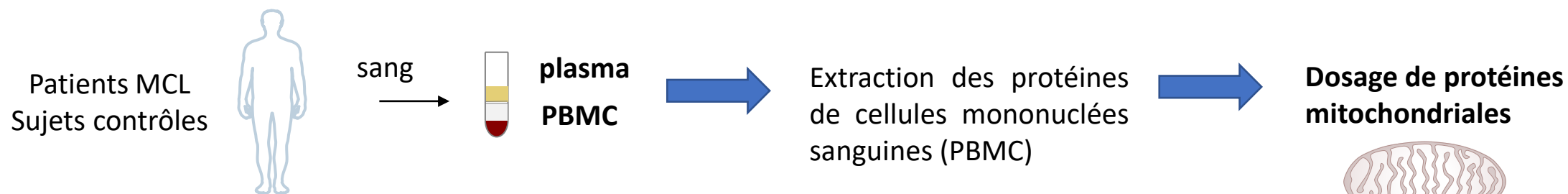
# Les biomarqueurs sanguins dans la MCL

## Les marqueurs de dysfonction mitochondriale

- Les dépôts d'alpha-synucléine peuvent interférer avec les fonctions cellulaires : trafic cellulaire, modifications morphologiques...
- Les mitochondries sont des organites intracellulaires, qui sont nécessaires à la respiration cellulaire.
- Il y a des arguments pour un dysfonction mitochondriale dans la MCL (*Spano et al, Func Neuro 2015*).

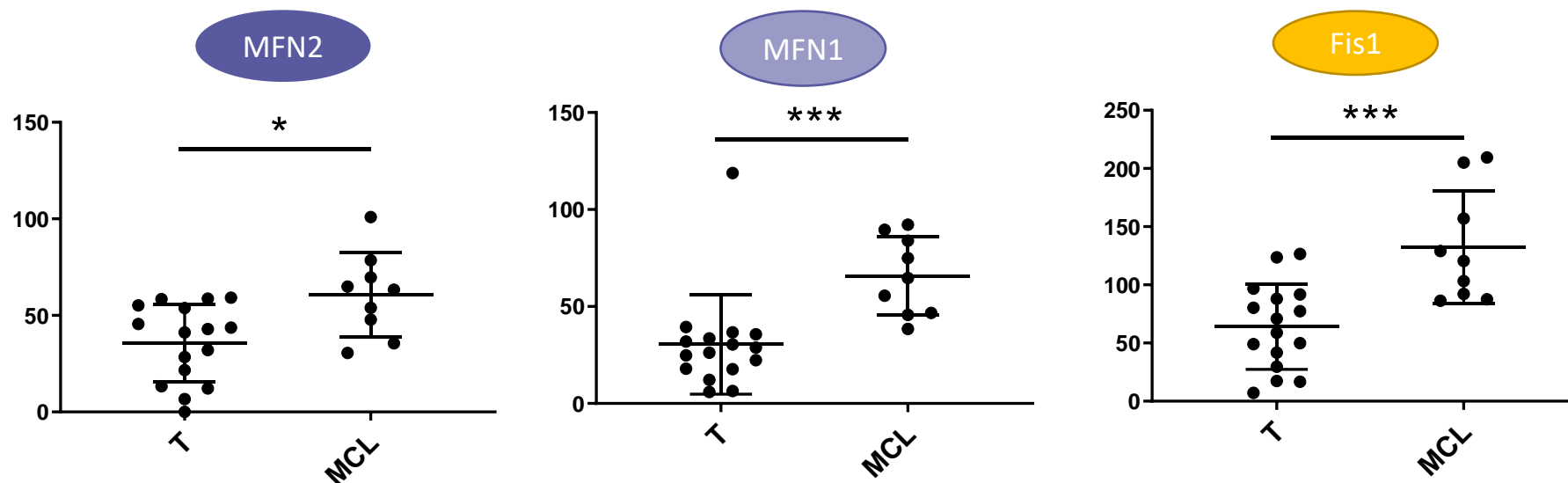
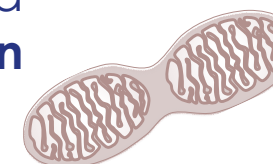


Projet de Périne Millot, doctorante Inserm U1144: dosage de marqueurs mitochondriaux dans la MCL, à partir de prélèvements sanguins



## Les marqueurs de dysfonction mitochondriale

- Dosage des protéines mitochondriales impliquées dans la **fusion** mitochondriale (MFN1, MFN2, OPA1) et dans la **fission** mitochondriale (DRP1, FIS1)





## Les biomarqueurs sanguins dans la MCL

- Nouveaux biomarqueurs sanguins prometteurs pour suivre des mécanismes de la maladie et évaluer des thérapeutiques à l'essai :
  - Marqueurs de dépôts amyloïdes
  - Marqueurs de lésions neuronales
  - Marqueurs de neuro-inflammation
  - Biomarqueurs innovants: exosomes, protéines mitochondriales
- Pas de biomarqueur sanguin diagnostique spécifique à ce jour
- Nécessité de plus d'études avec de plus grands effectifs





# Merci de votre attention

**VRILLON Agathe**  
**Neurologue**

**GHU AP-HP Nord, Centre de neurologie  
cognitive, Hôpital Lariboisière Fernand-  
Widal**

[agathe.vrillon@aphp.fr](mailto:agathe.vrillon@aphp.fr)





Association des Aidants  
et Malades à Corps de Lewy

# Colloque Maladie à corps de Lewy

25 novembre 2022 – Paris - Necker

