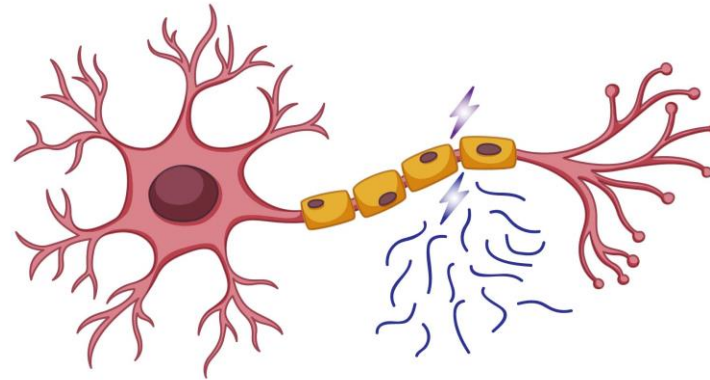


D1 - 6 octobre 2022- SFBC- *Modérateur : Vincent Sapin*



# Les neurofilaments : un nouveau biomarqueur clé pour les cliniciens



**Pr Sylvain Lehmann and Dr Aurélie Bedel**

**Groupe de travail SFBC-neurofilaments**



Protéines exclusivement neuronale

3 types de neurofilaments selon PM

Les principales protéines du cytosquelette

Rôle **structural**: Stabilité / croissance axonale

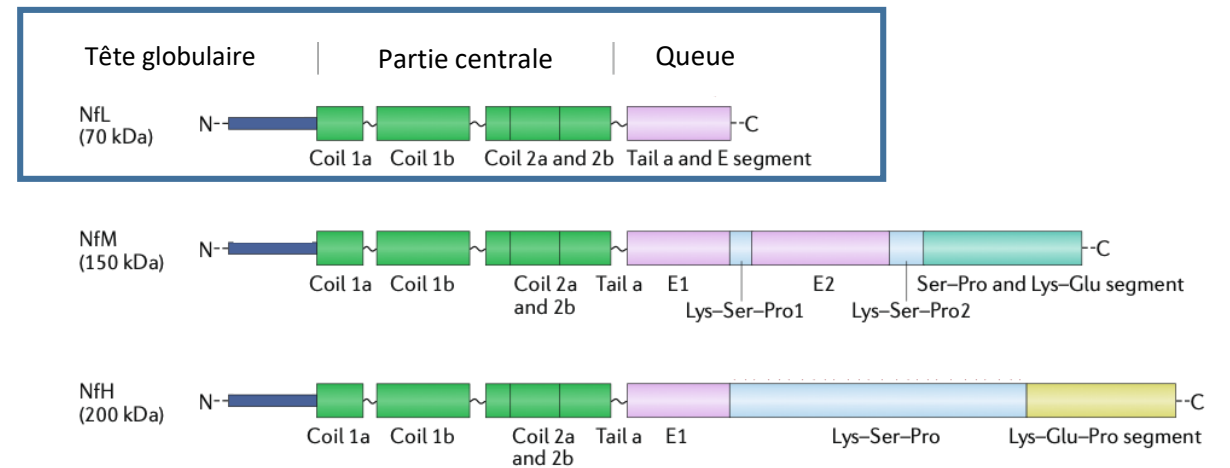
Rôle fonctionnel: Conduction influx

++++ dans neurones myélinisés

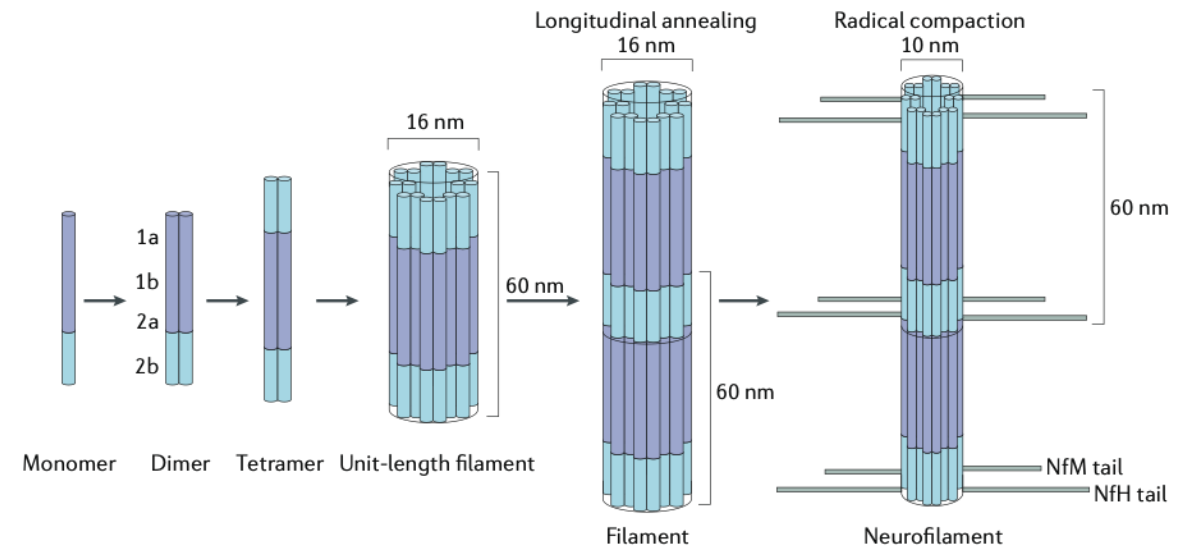
Mutations:

Charcot-Marie-Tooth , SLA, PD familial

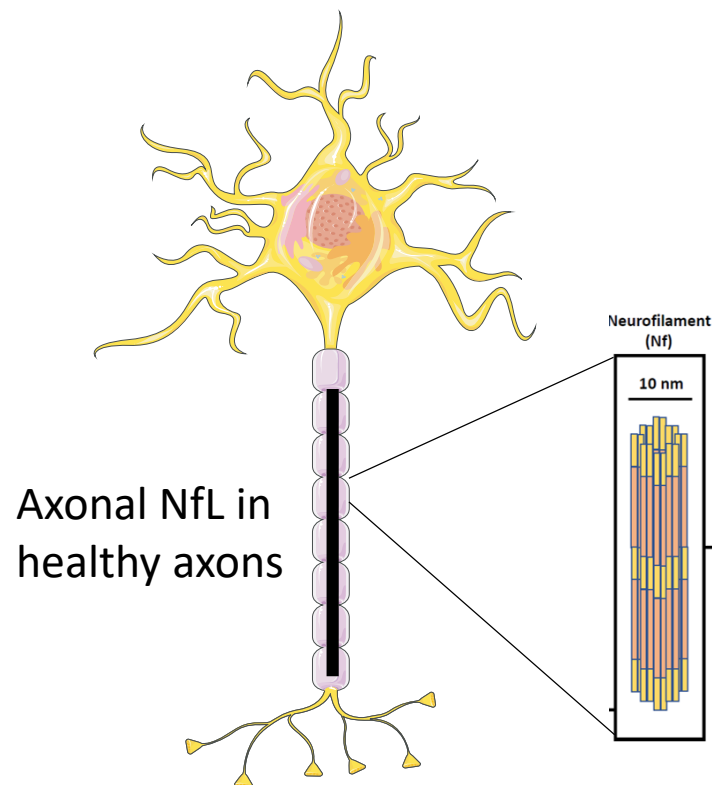
Hyperphosphorylations et agrégats: SLA



Hétéropolymères cylindriques constitués de NfL, NfH, NfM



# [Nf] = reflet des Dommages axonaux Mort neuronale

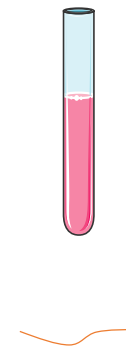
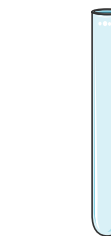
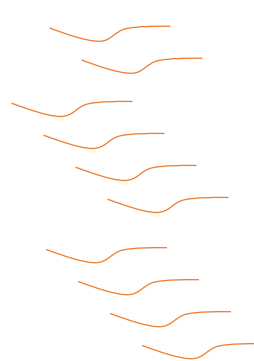


axonal damages

NfL fragments in CNS interstitium

NfL fragments in CSF

NfL fragments in blood



[NfL] LCS >> sang  
50-100 fois moins

Bonne corrélation LCS/sang

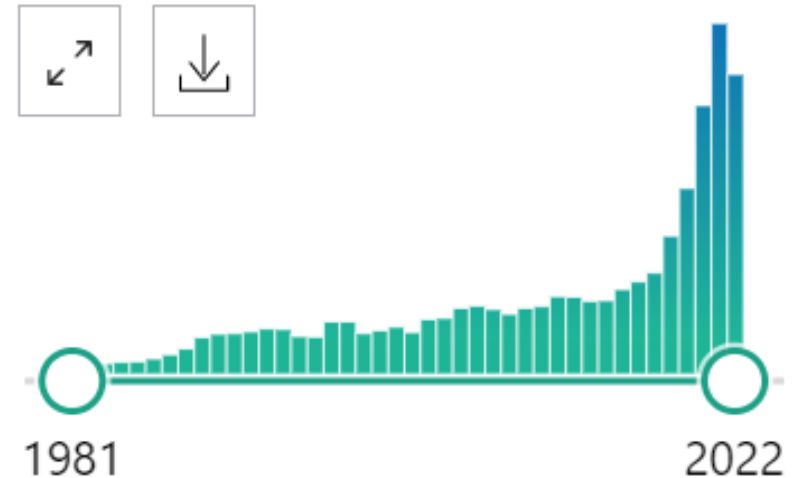
Technique sensible  
nécessaire  
(qq pg/mL)

## « Neurofilament biomarker » PUBMED

4205 publications

+++ depuis 2018

RESULTS BY YEAR

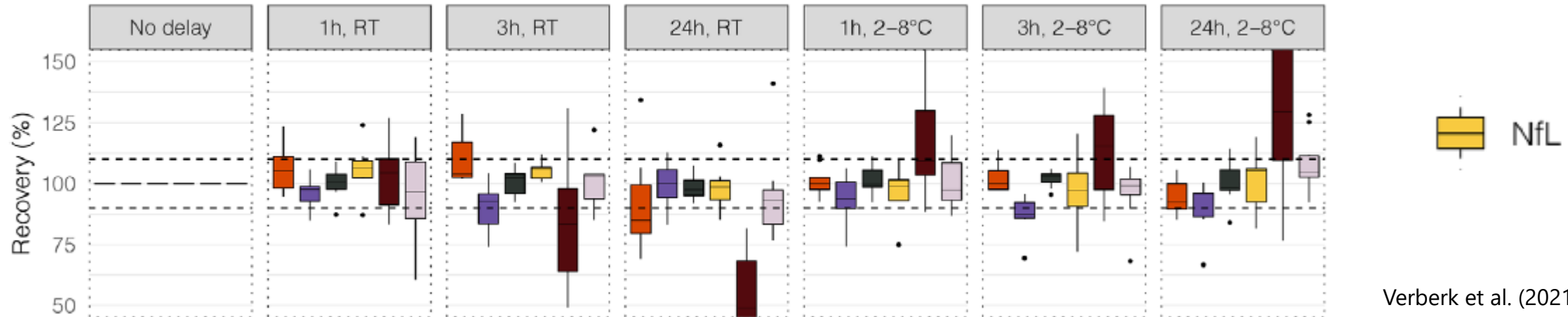


Indications????

**Toutes les pathologies avec des dommages neuronaux  
et en particulier des axones**

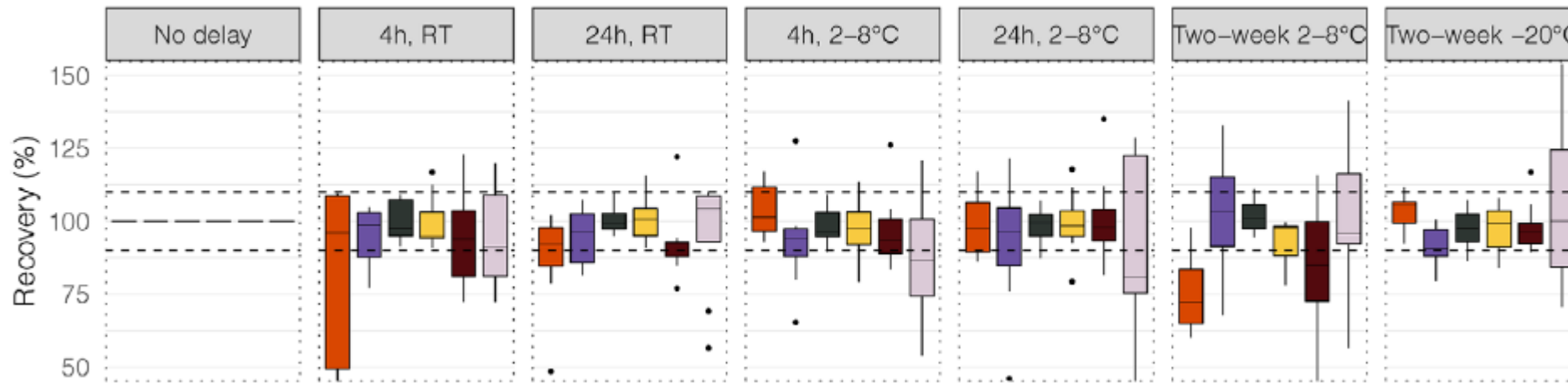
# Conditions pré-analytiques: STABILITE +++++

## 2. Centrifugation delay at different temperatures



Verberk et al. (2021)

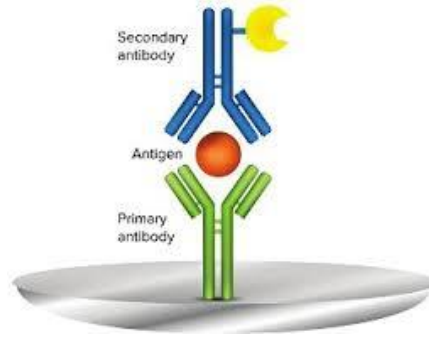
## 5. Storage delay at different temperatures



Characterization of pre-analytical sample handling effects on a panel of Alzheimer's disease-related blood-based biomarkers: Results from the Standardization of Alzheimer's Blood Biomarkers (SABB) working group,

Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association (2021).

# Dosage immunologique



Méthodes sandwich  
non standardisées

**ELISA**  
Uman diagnostic

Absorbance

LOD: 35pg/mL

LCS

**ELISA Microfluidique**  
ELLA, protein simple

Absorbance

5pg/mL

LCS et sg

**MSD**

Electrochemiluminescence

5pg/mL

LCS et sg

**SIMOA**  
Quanterix

Fluorescence en micropuits

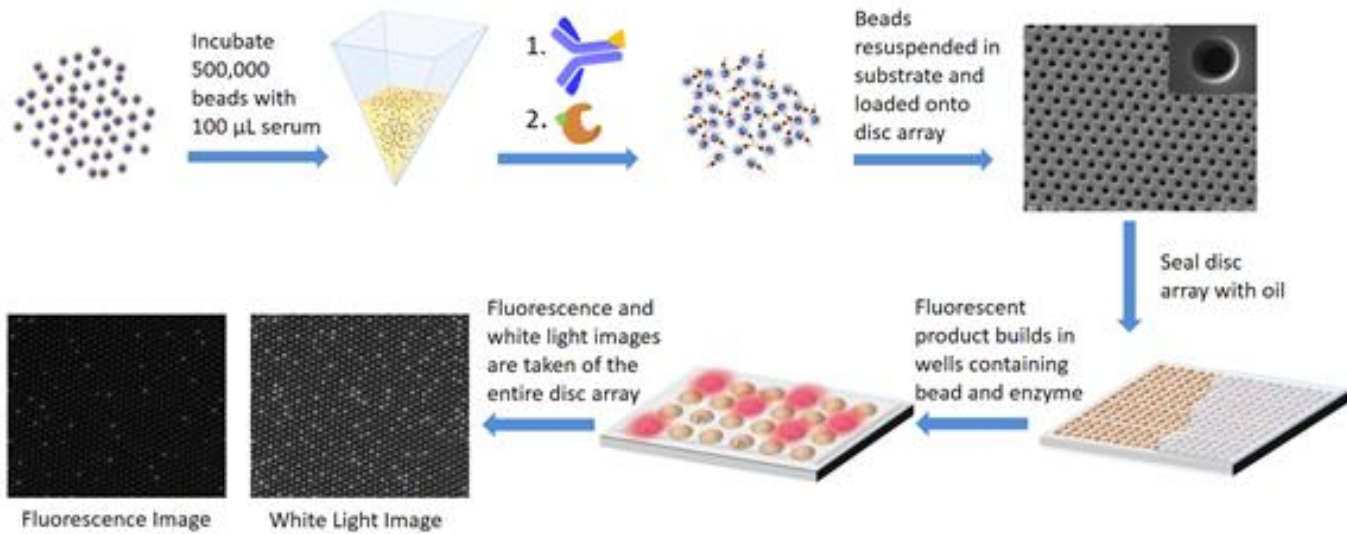
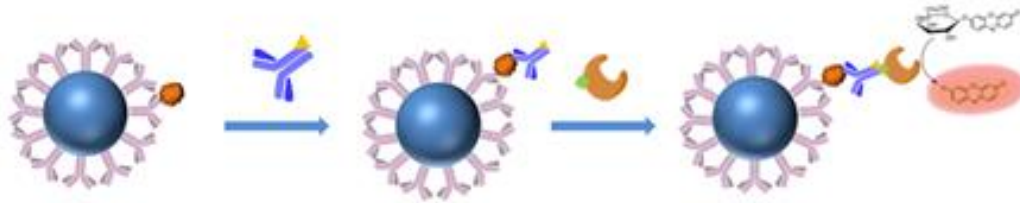
<1 pg/mL

LCS et sg

sensibilité

# Techniques ultrasensibles

## Single Molecule Arrays (SiMoA)



Dès 1 pg/mL



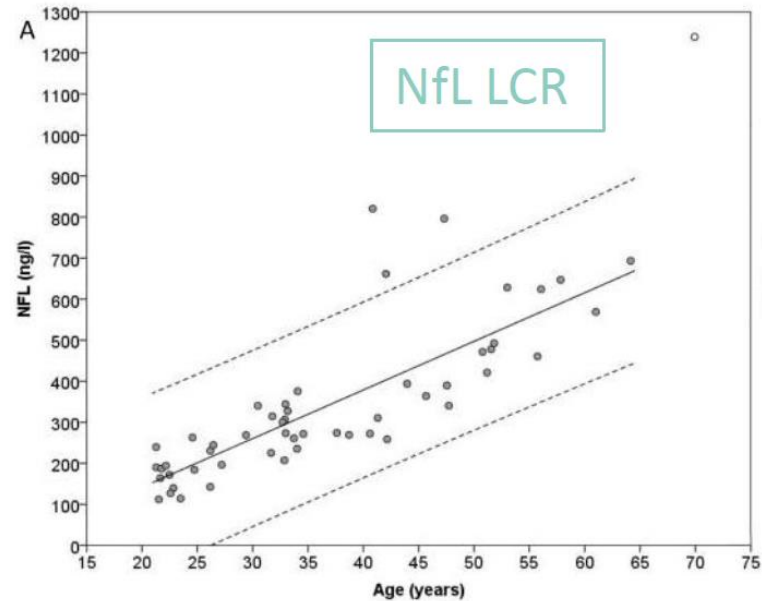
Inter-assay: CV 6-11%  
(reproductibilité)



# Facteurs influençant les valeurs de base de NfL

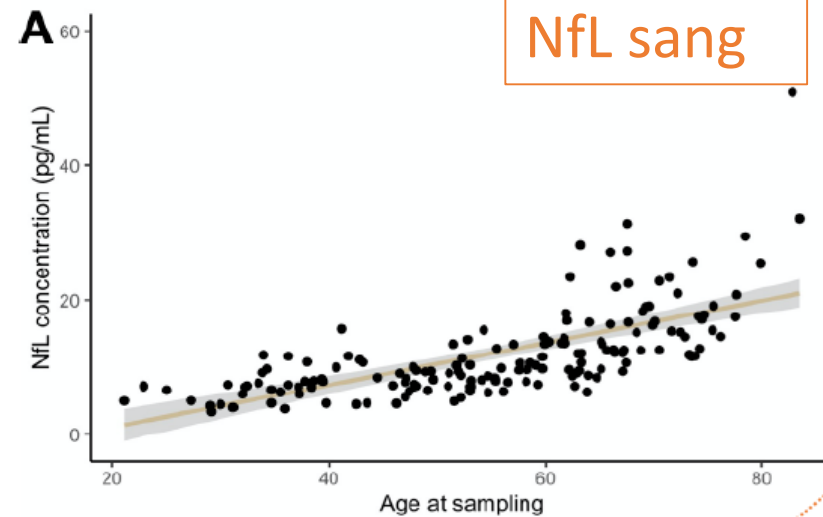
Age: +3%/an

Patients sains



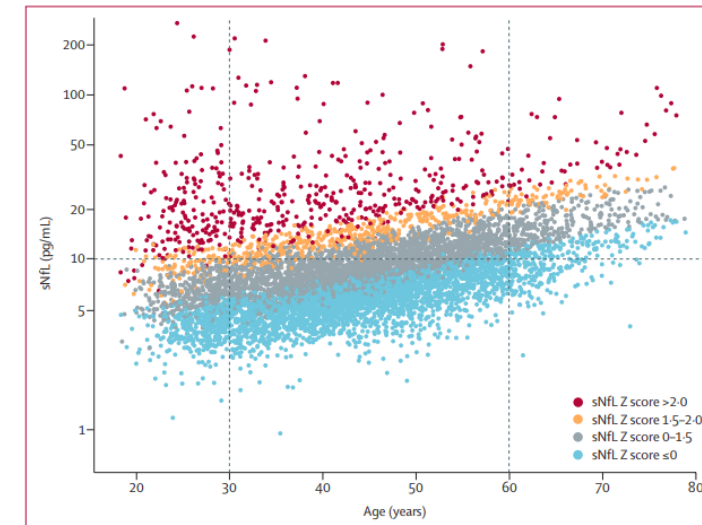
Vâgberg M et al, PLOS One 2015

Patients sains



Saracino D et al, JNNP, 2021

Patients SEP



Benkert et al, Lancet Neurol 2022

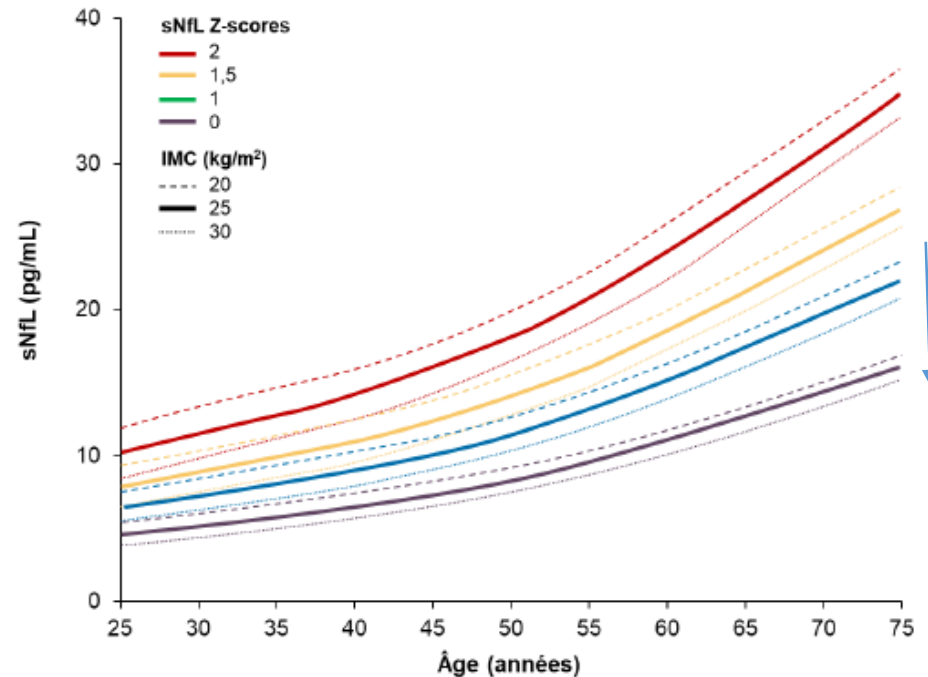


# Facteurs influençant les valeurs de base de NfL

IMC

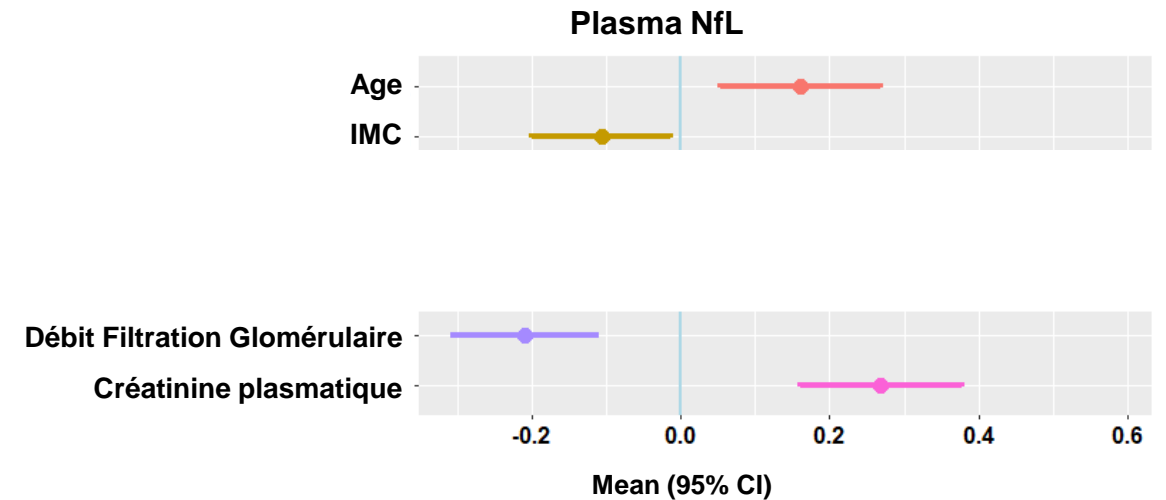
IR

## Z-score et taux de sNfL en fonction de l'âge et de l'IMC

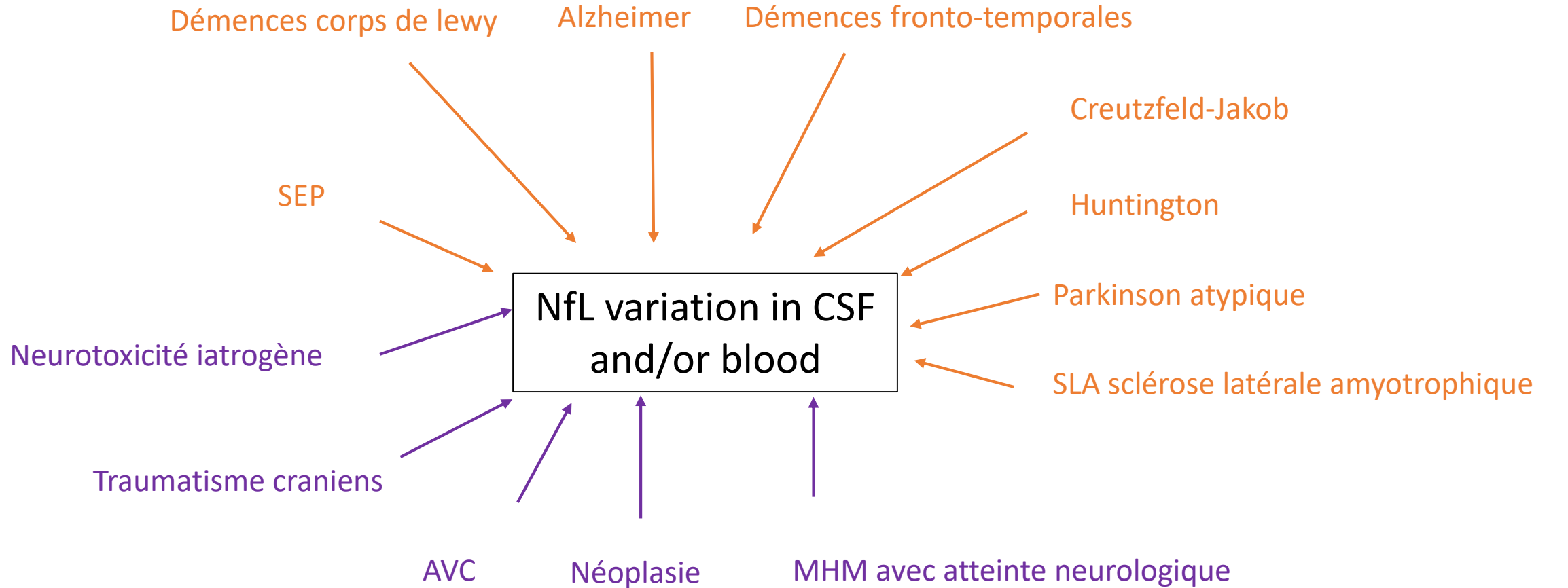


Benkert et al, Lancet Neurol 2022

## Cohorte BALTAZAR (O.Hanon, APHP) de patient Alzheimer et MCI (trouble cognitive léger)



# Maladies neurodégénératives (SNC et SNP)



Autres (SNC et SNP)

NON SPECIFIQUE



Augmentation NfL non spécifique



RESEARCH  
HIGHLIGHTS

 NEURODEGENERATIVE DISEASE

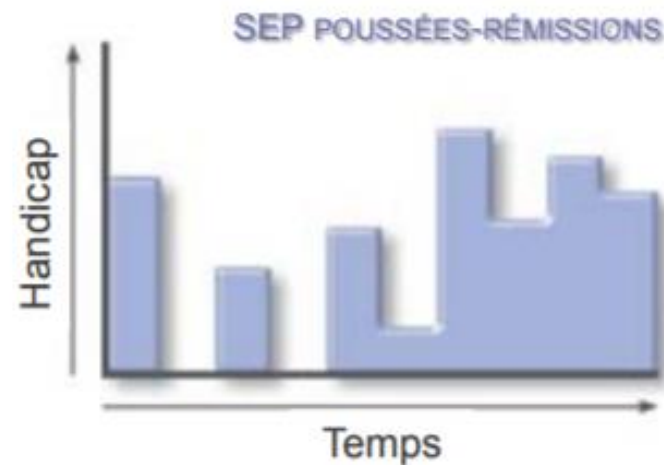
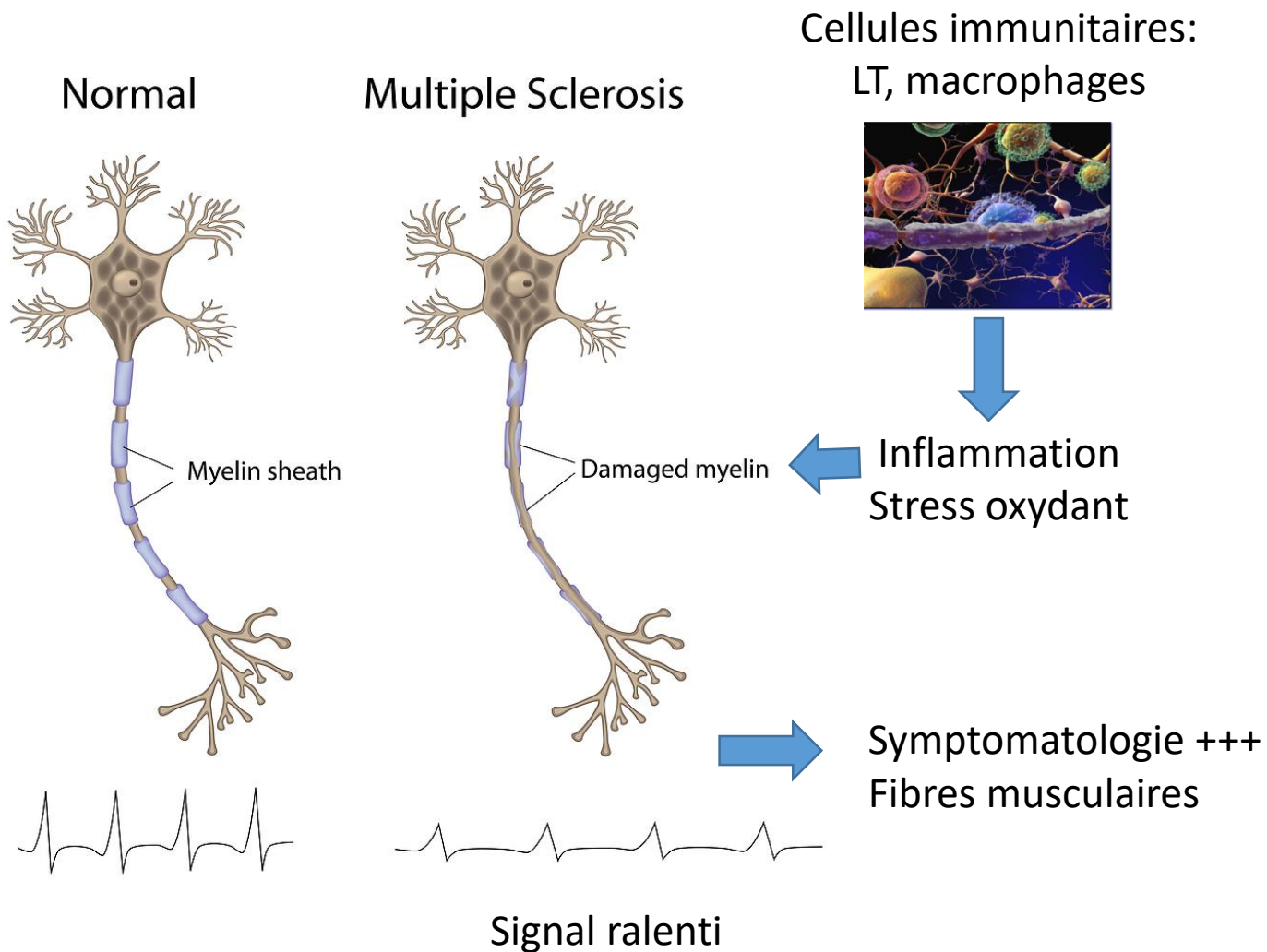
**Neurofilament light chain — new potential for Diagnosis?**

# Intérêt diagnostic

Intérêt pour **diagnostic de pathologies neurodégénératives**

# Sclérose en plaques (SEP)

## MAI neurologique qui atteint le SNC



Corrélation à la clinique  
= Augmentation Nfl à chaque poussée,  
détectable pdt 2mois dans le LCR

# Intérêt diagnostic

Intérêt pour **diagnostic de pathologies neurodégénératives**

Intérêt pour **diagnostic différentiel**  
**entre une pathologies non neurodégénérative et neurodégénérative**

# Démence Fronto-Temporales vs troubles psychiatriques

DFT

Troubles psychiatriques

Recouvrement clinique

Prise en charge différente

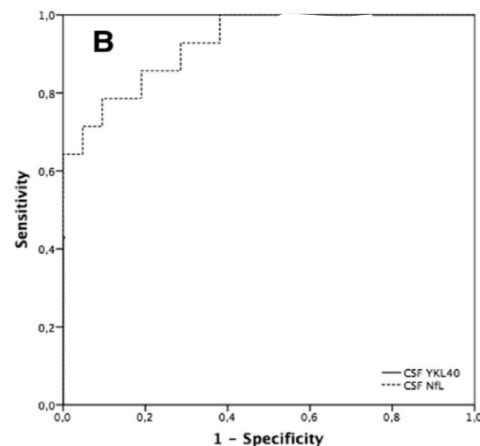
Intéret des NfL?

# NfL dans le LCR: DFT vs psy

## DFT comportementale VS Psychiatriques

Clinical characteristics and levels of CSF biomarkers

Characteristics	Probable/definite bvFTD ( <i>n</i> = 22)	Primary psychiatric disorders ( <i>n</i> = 25)	<i>P</i> value
Age, years	62.9 (6.3)	60.6 (7.00)	.25
Gender, % male	59	84	.06
Education, verhage	4.42 (1.32)	4.35 (1.46)	.57
MMSE	26.2 (2.8)	25.6 (2.9)	.49
FAB	14.1 (4.2)	14.8 (2.8)	.52
CSF Aβ <sub>1-42</sub> , pg/mL*	1103 (607-1460)	1057 (632-1472)	.29
CSF tau, pg/mL*	379 (182-993)	278 (152-648)	.02
CSF p-tau <sub>181</sub> , pg/mL*	40 (16-76)	47 (16-112)	.24
CSF p-tau/tau ratio*	0.11 (0.05-0.2)	0.17 (0.09-0.22)	<.001
CSF tau/Aβ <sub>1-42</sub> ratio*	0.34 (0.19-0.76)	0.27 (0.15-0.55)	.006
CSF NfL, pg/mL* <sup>†</sup>	<b>5630</b>	<b>750</b>	<.001
CSF YKL40, ng/mL* <sup>†</sup>	399 (224-712)	254 (150-394)	.001



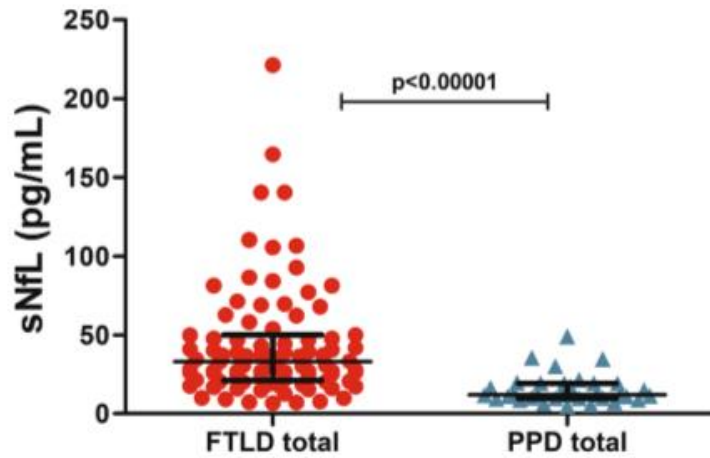
AUC 0,93-0,99  
 seuil 1500-1800 pg/mL  
 Specificité = 100% si > 2180

Vijverberg E 2017  
 Abu-Rumeileh S, 2018  
 Fourier A, 2020  
 Meeter et al., 2018



# NfL dans le sang: DFT vs psy

DFT: 50-60 pg/mL  
vs 15pg/mL pour troubles psychiatriques



*Katisko K et al, Neurology, 2019*

*Rohrer JD<sup>1</sup>, et al, Neurology, 2016*

*Al Shweiki et al, J Psychiatr Res, 2019*

*Ashton et al, Nat com 2021*

*Isgren, Brain Behav Immunol, 2017*

doi:10.1093/brain/awaa018

BRAIN 2020; 143; 1632-1650 | 1632

**BRAIN**  
A JOURNAL OF NEUROLOGY

REVIEW ARTICLE

**Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders**

Recouvrement clinique



Prise en charge différente



DFT  
neurodégénérative



Psychiatrie  
Non dégénérative

NfL ↑

NfL =

# Intérêt diagnostic

Intérêt pour **diagnostic de pathologies neurodégénératives**

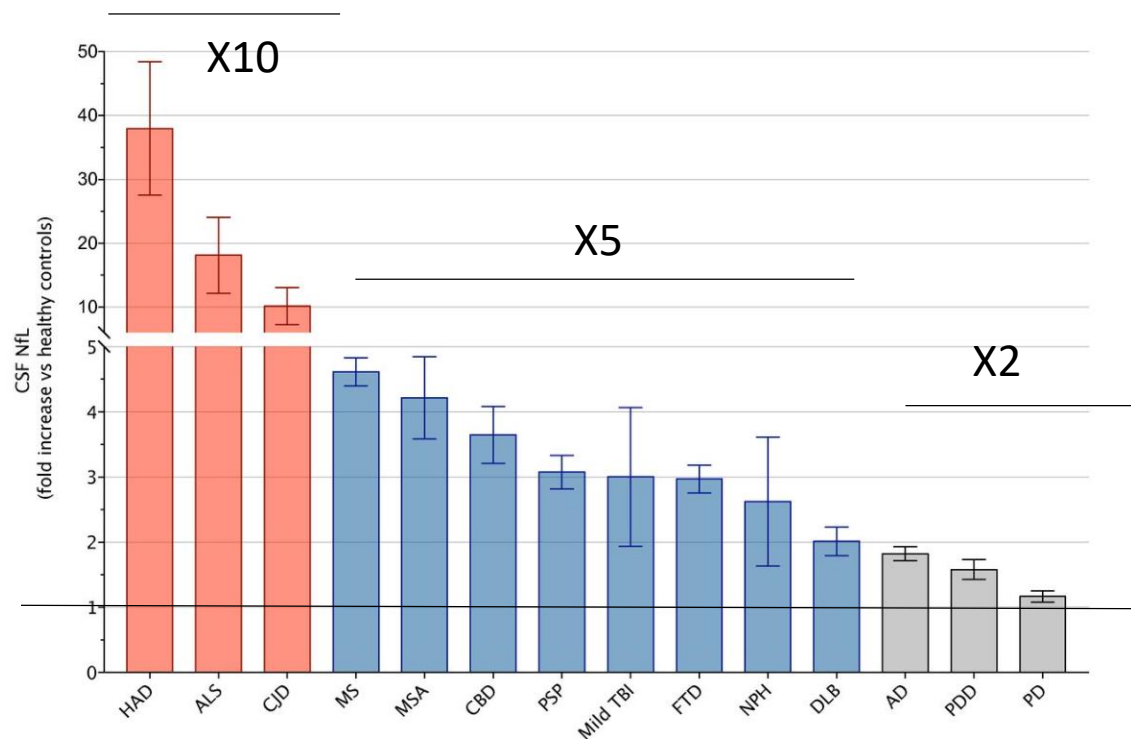
Intérêt pour **diagnostic différentiel**  
**entre une pathologies non neurodégénérative et neurodégénérative**

Intérêt pour **diagnostic différentiel**  
**entre 2 pathologies neurodégénératives**

Car niveau d'augmentation différent

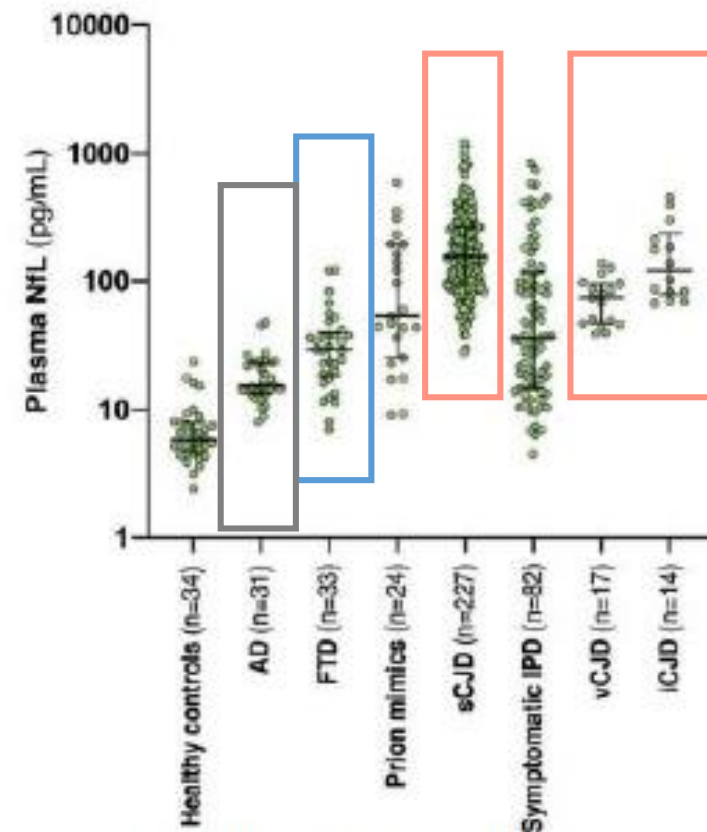
# Diagnostic différentiel des démences neurodégénératives

## LCR



Gaetani et al, JNNP, 2019

## sang



Thompson A et al Mol Psy 2021

Maladie d'Alzheimer << DFT << maladie à prions

# Intérêt diagnostic

Intérêt pour **diagnostic différentiel**  
**entre une pathologies non neurodégénérative et neurodégénérative**

Intérêt pour **diagnostic de pathologies neurodégénératives**

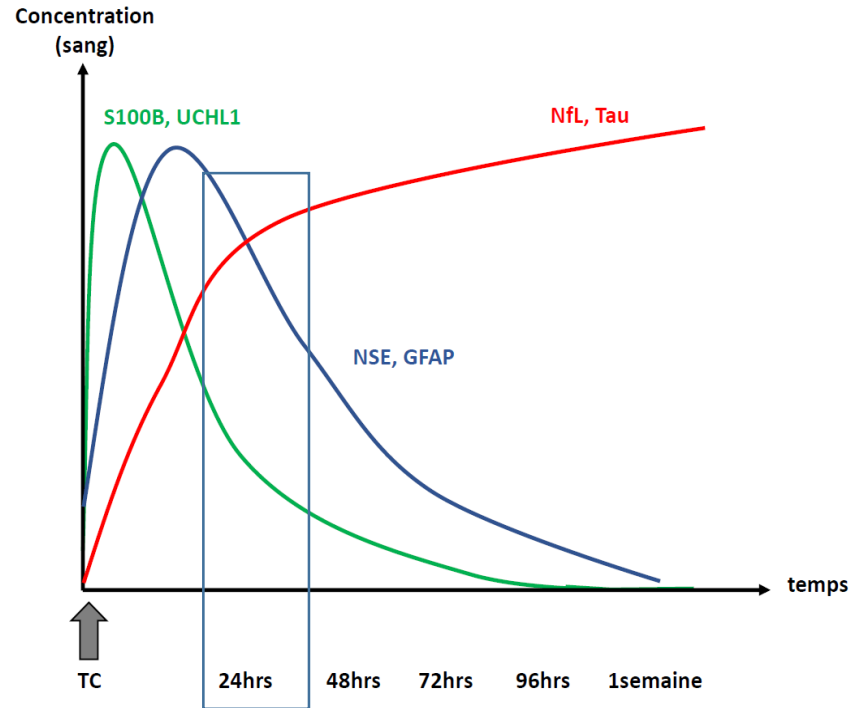
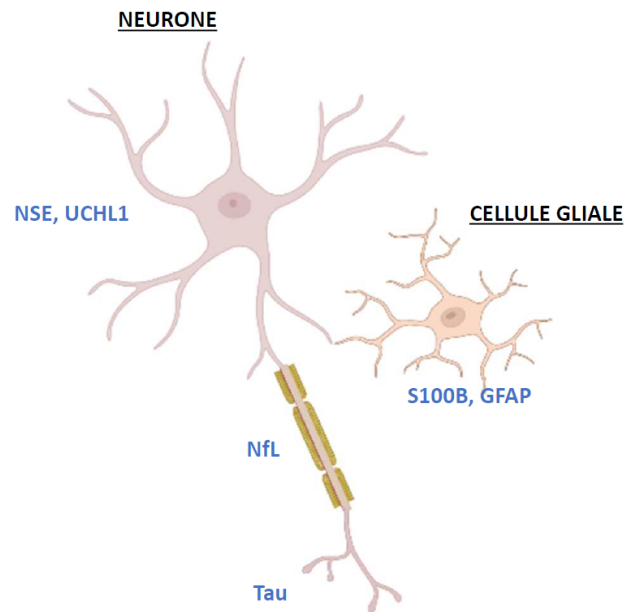
Intérêt pour **diagnostic différentiel**  
**entre 2 pathologies neurodégénératives**

Car niveau d'augmentation différent

Contexte hors maladies neurodégénératives

# Traumatismes crâniens

Objectif de biomarqueurs: réduire la prescription de scanners cérébraux



**NfL ↑ à 24h**

Cut-off NfL sg  
20pg/mL

**Sports d'impact**



Intérêt: **Diagnostic retardé** (+ tardif que S100B)

Corrélation au nombre de commotions et forces d'impact



## RESEARCH HIGHLIGHTS

 NEURODEGENERATIVE DISEASE

### Neurofilament light chain — new potential for severity and prognosis

# Marqueur de sévérité et Intérêt pronostic

Dans les maladies neurodégénératives: SLA

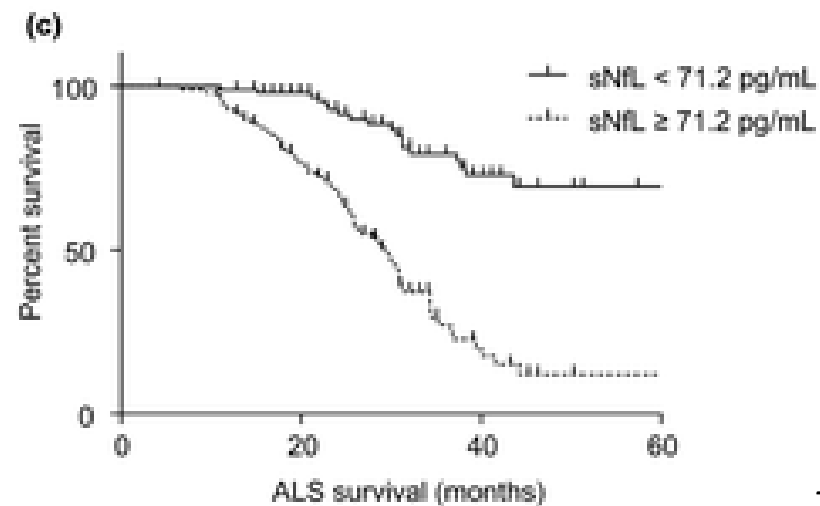
Sclérose latérale amyotrophique (SLA, Maladie de Charcot)

50% des patients décédés 3 ans après le diagnostic

➤ NfLs: Corrélation à gravité des signes cliniques: marqueur de sévérité

*Kojima Y et al, Plos one 2021*

➤ NfLs: Corrélation à la survie: pronostic

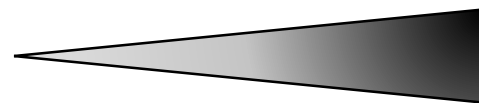
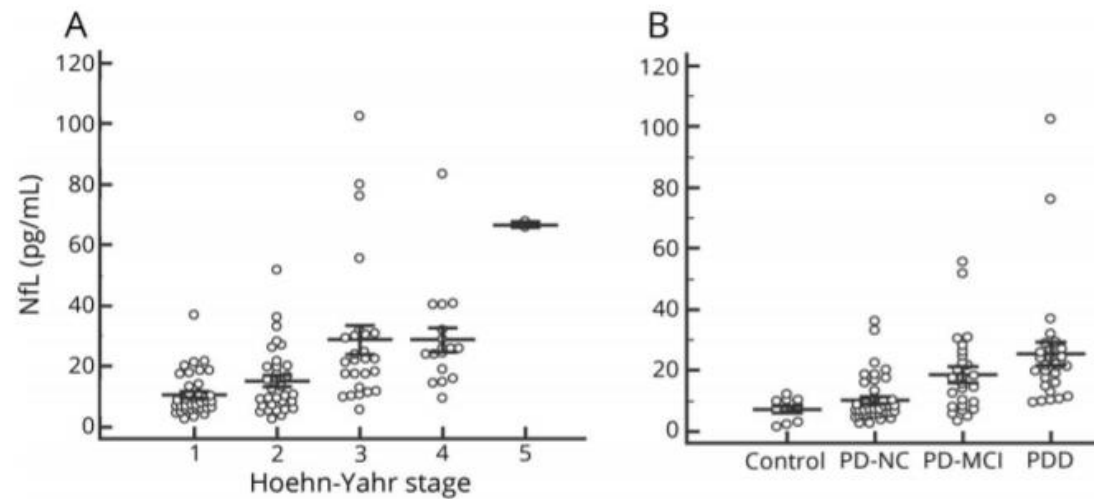


*Thouvenot E et al, Eur J Neurol 2020*

# Marqueur de sévérité et Intérêt pronostic

Dans les maladies neurodégénératives: Parkinson

- NfLs: Corrélation à gravité des signes cliniques ( moteurs et cognitifs)



Troubles moteurs

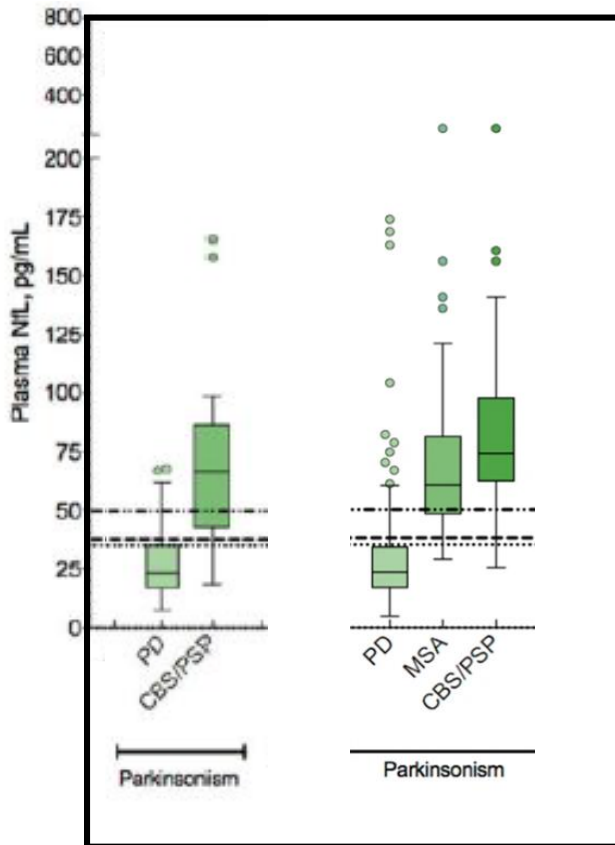


Troubles cognitifs



# Marqueur de sévérité et Intérêt pronostic

Dans les maladies neurodégénératives: Parkinson



Aston NJ, Nat com 2021

Parkinson

Parkinson +

paralysie supranucléaire progressive (PSP)  
dégénérescence corticobasale (DCB)  
amyotrophie multi-systématisée (AMS)

NfL =

NfL ↑

Cut-off : 15-20 pg/mL selon étude dans le sang

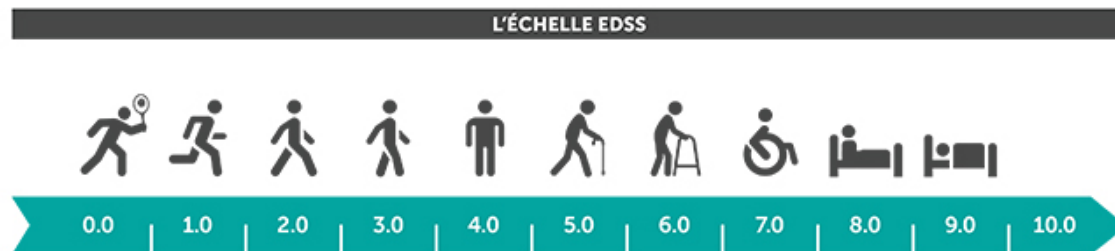
**Pour diagnostic ou pronostic!!**

Lin CH, Neurology 2019  
Marques TM, et al. Neurology 2019  
Quadalti C, et al, NPJ Parkinsons Dis 2021

# Marqueur de sévérité et Intérêt pronostic

Dans les maladies neurodégénératives: SLA

Contexte hors maladies neurodégénératives: SEP



Prédicatif des formes invalidantes

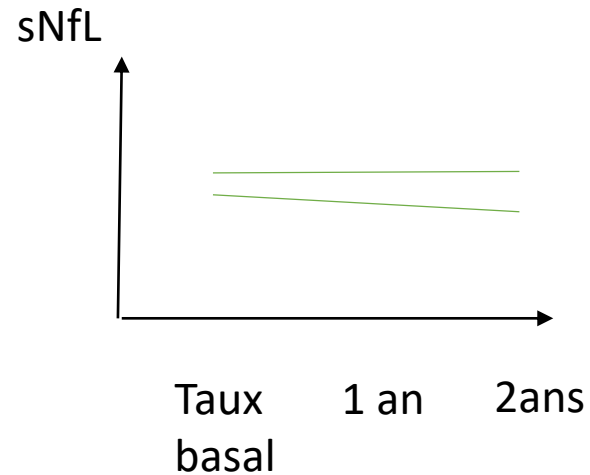
En amont de l'imagerie

**Taux de NFL associé à l'évolution clinique future à 5 ans sur l'échelle EDSS d'handicap.**

**Taux de NFL associé à une progression imagerie à 5 ans : nouvelle lésion IRM, taille lésion IRM, et perte de volume cérébral**

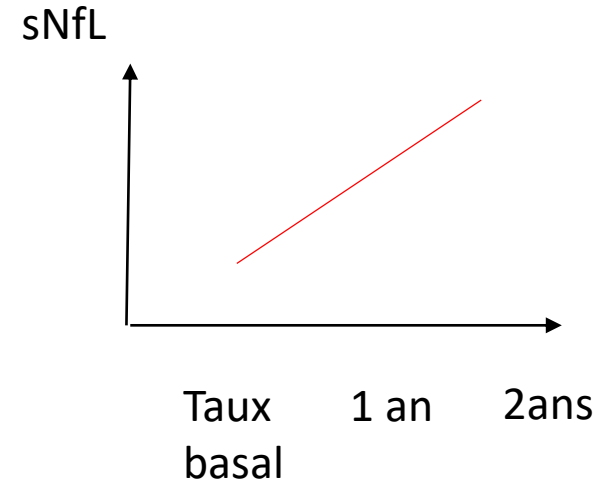
# Marqueur de sévérité et Intérêt pronostic

## Contexte hors maladies neurodégénératives: SEP



**Maladie stable** ou d'évolution lente:  
Clinique/Neuropsy/Imagerie

**Répondeurs (clinique et imagerie).**



X10 sNFL:

**Maladie active :**  
Nouvelles lésions IRM à 24 mois  
Baisse du volume cérébrale + rapide  
Déclin cognitive ++

*Kuhle et al., 2017*

**Non-répondeurs (clinique et imagerie)**

*Siller et al., 2018*



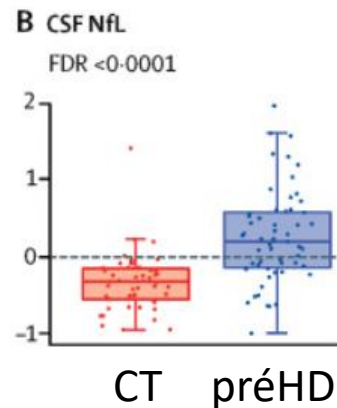
## RESEARCH HIGHLIGHTS

**NEURODEGENERATIVE DISEASE**

### **Neurofilament light chain — new potential for prediction?**

# Intérêt prédictif-avant symptômes

## Huntington



*Scahill RI, Lancet neurol 2020*

## SLA

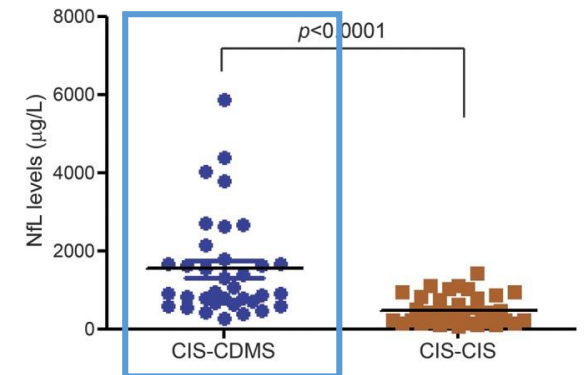
Sujets à risques  
(mutations SOD)  
pré-symptomatiques

NfL élevés 1 an  
avant symptômes .

*Benatar M et al, Ann Neurol 2018*

## SEP

50% des cas avec 1er épisode clinique  
→ SEP à 5/6 ans



Evolutif vers SEP

taux de NfL + élevés

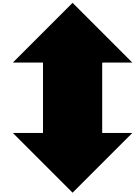
*Arrambide, Neurology 2016*

⇒ Marqueur très précoce de l'activité de la maladie  
en amont des anomalies d'imageries/cliniques

# Intérêt prédictif-avant symptômes

Traumatismes crâniens répétés

NfL ↑



PREDICTIF

Anomalie Imagerie à 1 an  
Troubles Neurologiques à 1 an  
Survie

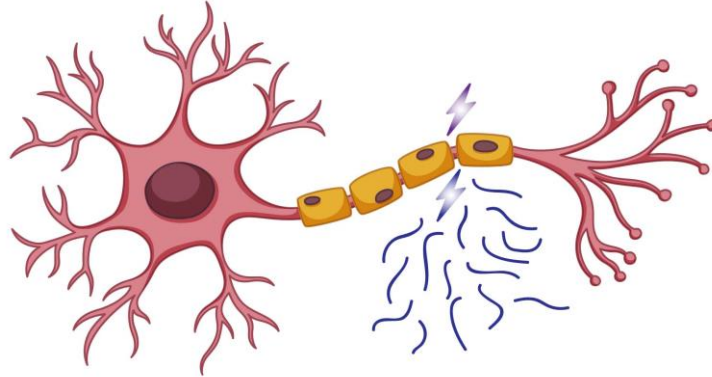
présence d'une neuro-dégénérescence  
post-traumatique progressive

Sports d'impact



*Shahim P et al, Sci reports 2016*  
*Shahim P et al, Neurology 2018*  
*Graham NSN et al, Sci trans med 2021*  
*Verduyn C et al, Neurology 2021*

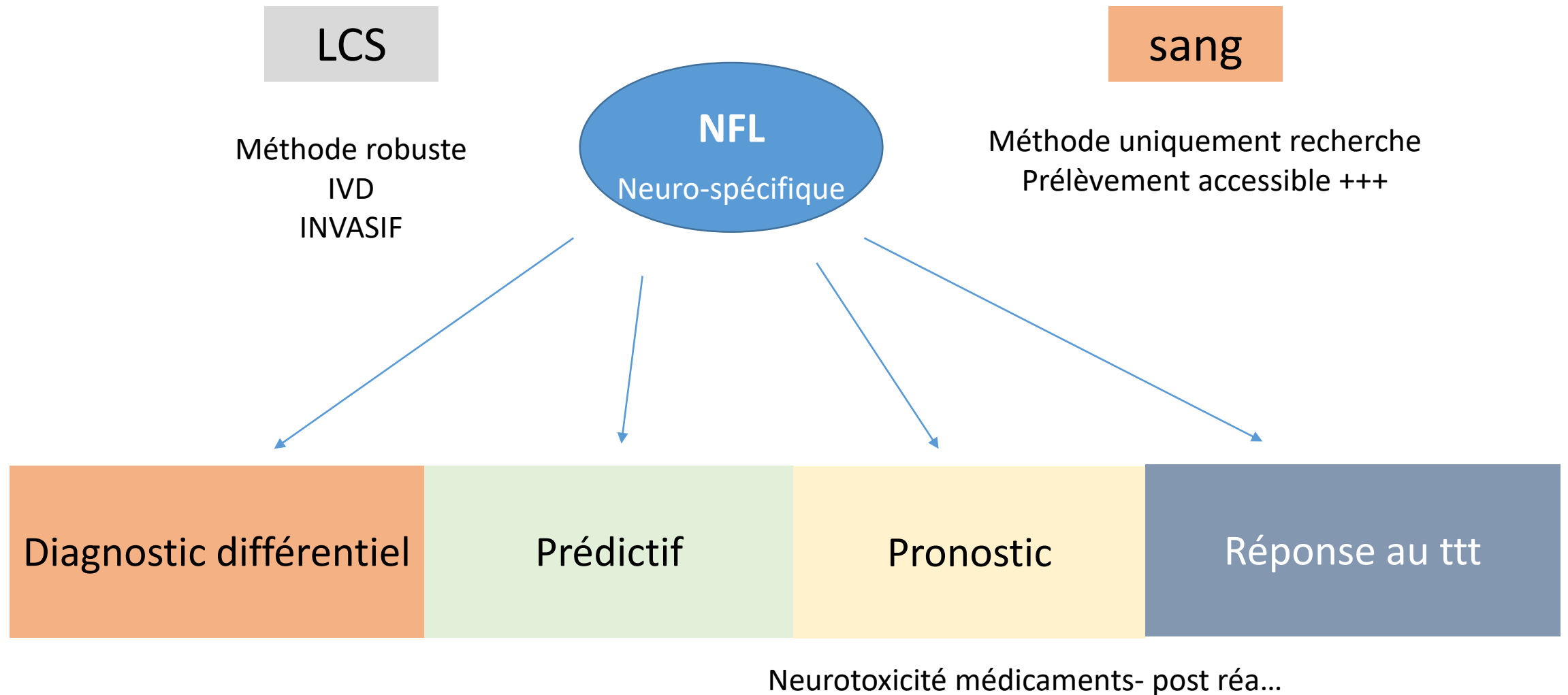
# Les neurofilaments : un nouveau biomarqueur clé pour les cliniciens



Marqueur de dommages axonaux  
Très neuro-spécifique

Non-spécifique d'une maladie

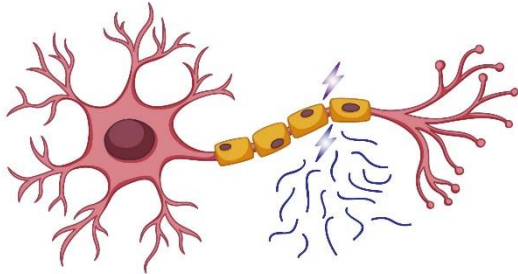
# Les neurofilaments : un nouveau biomarqueur clé pour les cliniciens





# Demande importante des neurologues

**Peripheral blood neurofilament light chain  
levels: the neurologist's C-reactive protein?**



*Giovannoni, Review dans Brain, 2018*

## Problématiques

Cut-off à déterminer pour chaque indication, selon méthodes

Impact des comorbidités à évaluer

Pas de cotation à ce jour

# Groupe de travail neurofilaments

- Constance Delaby, Etienne Mondésert, Sylvain Lehmann, CHU Montpellier
- Aurélié Bedel, CHU Bordeaux
- Olivier Bousiges, CHU Strasbourg
- Damien Bouvier, CHU Clermont-Ferrand
- Susana Schraen-Maschke, Nicolas Nezry, CHU Lille
- Stéphanie Vicca, APHP
- Benoit Rucheton, Institut Bergonié Bordeaux
- Isabelle Quadrio, Anthony Fourier, CHU Lyon
- Catherine Fillée, Vincent van Pesch, Louvain, Belgique
- Souheil Omar, Tunis, Tunisie



Merci pour votre attention

