



MALADIE D'ALZHEIMER

Biomarqueurs sanguins en 2026

La maladie d'Alzheimer (MA) demeure aujourd'hui la cause la plus fréquente de démence, représentant 60 à 80 % des cas. Avec le vieillissement de la population, sa prévalence mondiale devrait dépasser les 130 millions de cas d'ici 2050.

Longtemps limité à une approche clinique, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer connaît aujourd'hui une transformation majeure grâce à l'émergence de **biomarqueurs biologiques**, notamment sanguins.

Parmi eux, un marqueur s'impose progressivement comme central : **la protéine pTau 217 plasmatique**.

Mais cette avancée soulève une question cruciale : **faut-il ouvrir largement ce test, notamment en médecine générale ?**

MALADIE D'ALZHEIMER

Vers une nouvelle ère diagnostique

Focus sur la pTau 217 plasmatique et les enjeux éthiques de sa prescription

Avec l'implémentation récente du **dosage de la pTau 217 plasmatique** au LHUB-ULB, les biomarqueurs sanguins de la maladie d'Alzheimer entrent progressivement dans la pratique clinique.

Cette newsletter revient sur les performances de ce biomarqueur ainsi que sur les enjeux scientifiques, cliniques et éthiques qui encadrent aujourd'hui sa prescription.

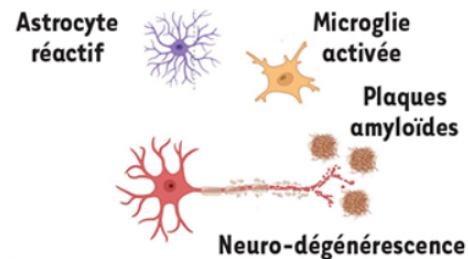
1. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER : LES MÉCANISMES CLÉS

La maladie d'Alzheimer est une **pathologie neurodégénérative progressive**, caractérisée par :

- Une perte de mémoire à court terme
- Des troubles cognitifs (langage, fonctions exécutives)
- Une désorientation et des modifications comportementales

Plusieurs mécanismes physiopathologiques majeurs sont aujourd'hui au cœur des hypothèses expliquant la maladie d'Alzheimer, même si leur compréhension reste encore incomplète.

Ces processus débutent souvent plusieurs années avant les premiers symptômes cliniques.



1. Les plaques amyloïdes

Le premier mécanisme correspond à l'accumulation extracellulaire de **peptides β -amyloïdes** dans le cortex cérébral.

Ces peptides proviennent du clivage pathologique de la **protéine APP** (Amyloid Precursor Protein). Contrairement à la voie physiologique, la voie amyloïdogène produit des peptides peu solubles qui s'agrègent progressivement sous forme de plaques amyloïdes.

Cette accumulation peut débuter 10 à 20 ans avant le diagnostic clinique.

2. L'hyperphosphorylation de la protéine Tau

Le second mécanisme implique la **protéine Tau**, normalement responsable de la stabilité des microtubules neuronaux.

Les dépôts amyloïdes activent plusieurs kinases, provoquant une **hyperphosphorylation de Tau**. La protéine perd alors sa fonction stabilisatrice et forme des dégénérescences neurofibrillaires intraneuronales.

Ce processus contribue directement à la mort neuronale.

3. La neuro-inflammation (plus tardive)

Enfin, les plaques amyloïdes activent la microglie et les astrocytes, cellules immunitaires du système nerveux central.

Cette activation chronique induit une production de cytokines pro-inflammatoires et d'espèces réactives de l'oxygène, participant à l'aggravation de la neurodégénérescence.

L'évolution des connaissances sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer a conduit au développement d'outils permettant d'identifier précocement les lésions amyloïdes et Tau.

Ces outils reposent :

- soit sur des biomarqueurs biologiques mesurés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR).
- soit sur des techniques d'imagerie fonctionnelle spécialisées (Amyloid PET, Tau PET).

Le développement récent de techniques analytiques ultrasensibles permet désormais de détecter certains de ces biomarqueurs directement dans le plasma



2. LES BIOMARQUEURS : DU LCR AU PLASMA

Pendant de nombreuses années, le diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer reposait principalement sur les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR) et de l'imagerie fonctionnelle (Amyloid PET, Tau PET).

Ces approches restent performantes, mais présentent plusieurs limites :

- caractère invasif de la ponction lombaire
- coût élevé des imageries fonctionnelles spécifiques
- accessibilité parfois limitée.

Emergence des biomarqueurs sanguins

Le développement des biomarqueurs plasmatiques a représenté un véritable défi technologique. En effet, ces marqueurs sont produits localement au niveau du système nerveux central avant de diffuser vers la circulation sanguine à travers la barrière hémato-méningée.

Leurs concentrations plasmatiques sont ainsi près de 50 fois plus faibles que dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) et peuvent être influencées par plusieurs facteurs, notamment la perméabilité de la barrière hémato-méningée ainsi que des mécanismes de métabolisation ou d'élimination périphérique.

Cette complexité a nécessité le développement d'immunodosages beaucoup plus sensibles afin de discriminer de manière fiable les patients présentant une maladie d'Alzheimer de ceux présentant d'autres types de démence.

+ Avantages des biomarqueurs plasmatiques

- Examen moins invasif
- Meilleure accessibilité
- Coût inférieur aux imageries PET
- Potentiel d'identification plus précoce des patients

- Limites actuelles

- Concentrations circulantes très faibles
- Absence de standardisation entre plateformes analytiques
- Variabilité des résultats selon les méthodes utilisées

La pTAU 217

Un biomarqueur particulièrement prometteur

Parmi les biomarqueurs développés, **la protéine pTau 217** s'impose progressivement comme l'un des marqueurs les plus performants.

La pTau 217 est un **marqueur lésionnel** reflétant l'hyperphosphorylation pathologique de la protéine Tau, processus central de la neurodégénérescence Alzheimer.

La protéine Tau possède plusieurs sites de phosphorylation, mais la phosphorylation en position 217 semble offrir la meilleure sensibilité et spécificité pour la maladie d'Alzheimer.

La pTau217 permet notamment de discriminer les patients Alzheimer des autres démences.



Une méta-analyse internationale publiée en 2025 par Khalafi et al. [1] a confirmé les excellentes performances diagnostiques de la pTau217 plasmatique pour détecter une pathologie Alzheimer, avec des sensibilités et spécificités avoisinant 85 à 90 % selon les méthodes analytiques utilisées.

[1] Khalafi M et al. *Alzheimers Dement* . 2025 Feb;21(2):e14458. doi : 10.1002/alz.

3. IMPLÉMENTATION DU DOSAGE DE LA pTAU 217 AU LHUB-ULB

L'implémentation du dosage de cette analyse au sein du laboratoire a nécessité une validation analytique complète de la méthode sur automate Lumipulse, incluant l'évaluation de la précision analytique, la comparaison inter-laboratoires, la vérification des seuils diagnostiques ainsi que l'étude des paramètres pré-analytiques.

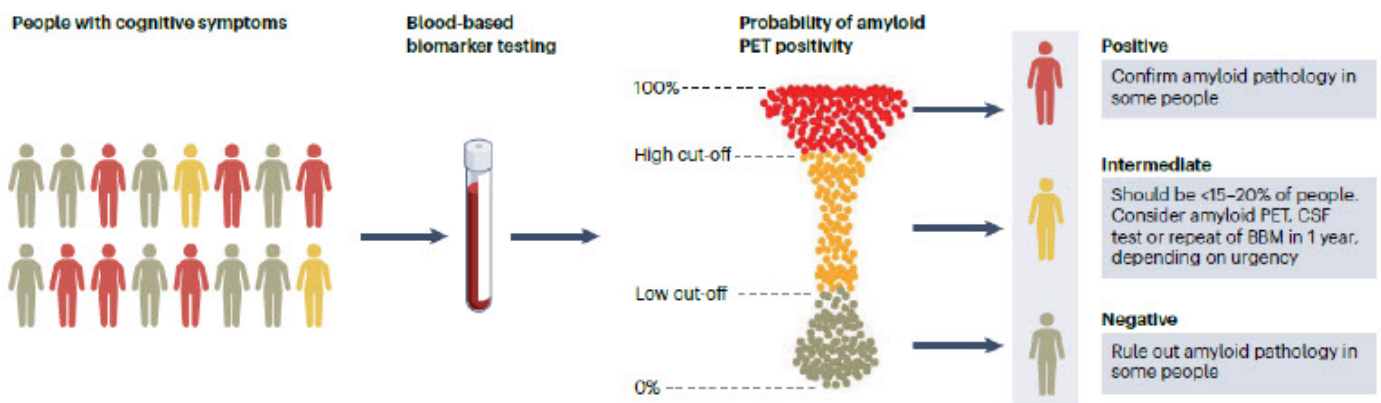
Claire Pieron & Fleur Wolff (LHUB-ULB)

- L'interprétation de la pTau217 repose sur une stratégie dite « à deux seuils » (Palmqvist et al):
 - **un seuil à haute sensibilité** permettant d'exclure la maladie et
 - **un seuil à haute spécificité** permettant de la confirmer.

Entre ces deux seuils persiste une zone grise nécessitant des investigations complémentaires.

Les seuils diagnostiques retenus au LHUB-ULB ont été établis sur base des données de la littérature (Bayart et al) et validés en concertation avec les neurologues de la Clinique de la mémoire (HUB).

La comparaison interlaboratoire a montré une bonne concordance des résultats entre le LHUB-ULB et le laboratoire d'UNILAB utilisant une technique identique sur Lumipulse.



4. EFFICIENCE DIAGNOSTIQUE DU TEST

Une performance dépendante de la population testée

L'efficacité diagnostique de la pTau 217 plasmatique est meilleure lorsqu'elle est utilisée chez des patients présentant des troubles cognitifs objectivés.

À l'inverse, dans une population peu sélectionnée ou chez des patients simplement inquiets de leur mémoire, l'efficacité diagnostique est moindre.

La probabilité pré-test : un élément déterminant

La valeur prédictive positive (VPP) de la pTau 217 dépend fortement de la probabilité pré-test de maladie d'Alzheimer. Ainsi, dans un centre spécialisé où la probabilité pré-test peut atteindre 80 %, une pTau 217 positive présente une valeur prédictive positive d'environ 97 %.

En revanche, en médecine générale, où la probabilité pré-test pourrait être proche de 20 %, cette valeur prédictive positive chute à environ 69 %.

Centre spécialisé de la mémoire

- Patients avec troubles cognitifs objectivés
- Forte probabilité pré-test de MA (~80 %)
- **Valeur prédictive positive ≈ 97 %**
- Résultat positif hautement fiable
- Interprétation et prise en charge multidisciplinaire spécialisée

VPP ≈ 97 %

Population générale / médecine générale

- Patients avec plaintes mnésiques peu spécifiques
- Faible probabilité pré-test de MA (~20 %)
- **Valeur prédictive positive ≈ 69 %**
- Risque accru de faux positifs
- Risque d'anxiété et nécessité d'orientation vers un centre spécialisé

VPP ≈ 69 %



Schindler SE, et al. Nat Rev Neurol. 2024 Jul;20(7):426-439. doi: 10.1038/s41582-024

 Comme pour tout biomarqueur, la prévalence de la maladie dans la population testée doit être suffisamment élevée pour restreindre le nombre de faux positifs.

5. EN PRATIQUE AU LHUB-ULB

- Le dosage de la pTau217 plasmatique est disponible au LHUB-ULB depuis le 2 mars 2026.
- **L'analyse est réservée aux neurologues et aux gériatres prenant en charge des patients présentant un déficit cognitif objectivé après bilan clinique complet.**
- Le coût du test pour le patient est fixé à **80 EUR** (hors nomenclature, non remboursé par l'Assurance Maladie)
- Importance de la fonction rénale
Lorsqu'un dosage de pTau217 est demandé, un dosage simultané de la créatinine doit être demandé afin d'estimer le débit de filtration glomérulaire (DFG).
En cas de DFG < 45 mL/min/1,73 m², le dosage de la pTau217 est annulé.
Cette précaution s'explique par l'impact potentiel de l'insuffisance rénale sur les concentrations plasmatiques du biomarqueur.
- Valeurs de référence
<0.142 ng/L : Négatif
0.142-0.256 ng/L: Zone grise
> 0.256 ng/L : Positif
- Délai de rendu du résultat : 21 jours

[Télécharger la fiche analyse du compendium LHUB-ULB](#)

6. POURQUOI UN TEL ENCADREMENT DE LA PRESCRIPTION ?

Le choix de réserver actuellement le dosage de la pTau 217 aux spécialistes ne repose pas sur une contrainte légale, mais sur une réflexion avant tout clinique et éthique, menée en concertation avec les neurologues de la Clinique de la mémoire du HUB.

■ Ce test ne peut être interprété isolément

La pTau 217 ne constitue pas un test de dépistage autonome.

Son interprétation doit impérativement s'intégrer dans une prise en charge globale comprenant évaluation clinique, tests cognitifs, bilan neuropsychologique, et, si nécessaire, examens complémentaires biologiques ou d'imagerie.

■ Des performances dépendantes du contexte clinique

Les performances diagnostiques de la pTau217 sont meilleures chez les patients présentant des troubles cognitifs objectivés dans des centres spécialisés.

À l'inverse, dans des populations moins sélectionnées, le risque de faux positifs augmente.

La valeur prédictive positive du test dépend fortement de la probabilité pré-test de maladie d'Alzheimer.

Dans la population générale, un résultat positif peut donc être beaucoup moins fiable et conduire à des investigations complémentaires spécialisées.

■ Les perspectives thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer sont encore limitées

Bien que plusieurs thérapies monoclonales ciblant les dépôts amyloïdes aient récemment émergé, leurs bénéfices restent actuellement modestes.

Le **lecanemab**, récemment approuvé par l'Agence Européenne des Médicaments, permet principalement un ralentissement partiel du déclin cognitif chez des patients très sélectionnés présentant une pathologie amyloïde confirmée.

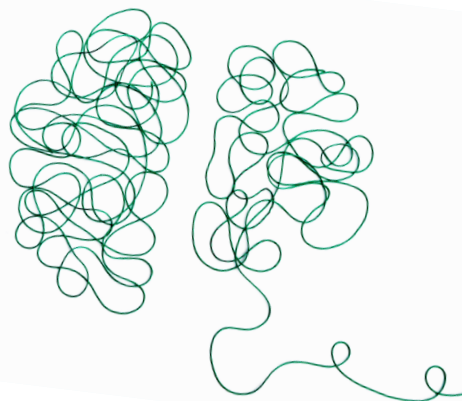
À ce jour, aucun traitement curatif n'existe, les bénéfices cliniques restent limités, et les modalités de remboursement par l'INAMI ne sont pas encore définies.

Dans ce contexte, l'utilisation large d'un biomarqueur hautement sensible soulève des questions cliniques et éthiques importantes.

UNE DÉCISION CONCERTÉE



Dans l'état actuel des connaissances, le choix a donc été fait de réserver la prescription de la pTau 217 aux spécialistes prenant en charge des patients présentant des troubles cognitifs objectivés.





DOSAGE DE LA pTAU217 PLASMATIQUE : A RETENIR

- La pTau217 plasmatique constitue une avancée majeure dans le diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer, avec d'excellentes performances diagnostiques chez les patients présentant des troubles cognitifs objectifs.
- Comme pour tout biomarqueur, la pertinence clinique du test dépend fortement de la population testée et de la probabilité pré-test de maladie d'Alzheimer.
- La pTau 217 plasmatique ne doit pas être utilisée comme outil de dépistage de masse, mais intégrée dans une prise en charge clinique spécialisée et multidisciplinaire.
- Au LHUB-ULB, l'analyse est actuellement réservée aux neurologues et gériatres prenant en charge des patients présentant un déficit cognitif objectif après bilan clinique complet.



EN PRATIQUE : PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE SPÉCIALISÉE

Clinique Intégrée de la Mémoire (HUB)

ORIENTATION DES PATIENTS AVEC TROUBLES COGNITIFS

L'H.U.B a récemment inauguré la [Clinique Intégrée de la Mémoire \(CIME\)](#), structure multidisciplinaire dédiée à la prise en charge des troubles cognitifs.

Cette clinique spécialisée propose une évaluation globale des patients associant neurologues, gériatres, neuropsychologues, logopèdes, ergothérapeutes et spécialistes de l'imagerie.



Contact CIME

Tél : 02 555 33 57

✉ Cons.Neuro.erasme@hubruxelles.be



Contact LHUB-ULB

Pour toute question concernant cette analyse, contactez notre Biologiste responsable

Prof. Fleur Wolff

02 435 22 21

fleur.wolff@lhub-ulb.be



Rédaction : N.GILOT

Editeur responsable : O.DENIS

Références

Cette newsletter a été rédigée sur base de la présentation réalisée par Claire Pieron & Fleur Wolff (LHUB- ULB)

[Maladie d'Alzheimer et implémentation du dosage de la pTau217 au LHUB-ULB \(avril 2026\)](#)

Nous les remercions pour le partage de leur travail et de leur expertise

- Khalafi M et al. *Alzheimers Dement* . 2025 Feb;21(2):e14458. doi : 10.1002/alz.
- Palmqvist S, et al. *Alzheimers Dement* . 2025 Jul;21(7):e70535. doi : 10.1002/alz.
- Schindler SE,et al. *Nat Rev Neurol* . 2024 Jul;20(7):426 439. doi : 10.1038/s41582 024 00977 5
- Bayart JL, et al. Robustness of plasma p-Tau217 diagnostic thresholds for Alzheimer's disease across European memory clinics using Lumipulse analyzers. *medRxiv*. 2025. doi:10.64898/2025.12.19.25342412.