



Les neurofilaments : du biomarqueur à l'outil clinique

Quentin Gallet MD, MSc
quentin.gallet@chu-angers.fr
CHU - Angers
Décembre 2025

LPPL
Cognition
Clinique
Régulation
Risque
Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire UR 4638

 **SF3PA**
Société Francophone de Psychogériatrie
et de Psychiatrie de la Personne Âgée

CHU
ANGERS
CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE

Déclaration de conflit d'intérêt

- Aucun



Cas clinique introductif

Dépression sévère tardive : symptôme psychiatrique ou porte d'entrée d'une pathologie neuroévolutive ?

Patiente de 74 ans

- Épisode dépressif sévère d'installation récente
- Ralentissement psychomoteur, anxiété, perte d'autonomie
- Plaintes cognitives et modification du fonctionnement

Question clinique

Une pathologie neuroévolutive sous-jacente modifie-t-elle la compréhension du tableau ?



Recherche
étiologique



Choix
thérapeutiques






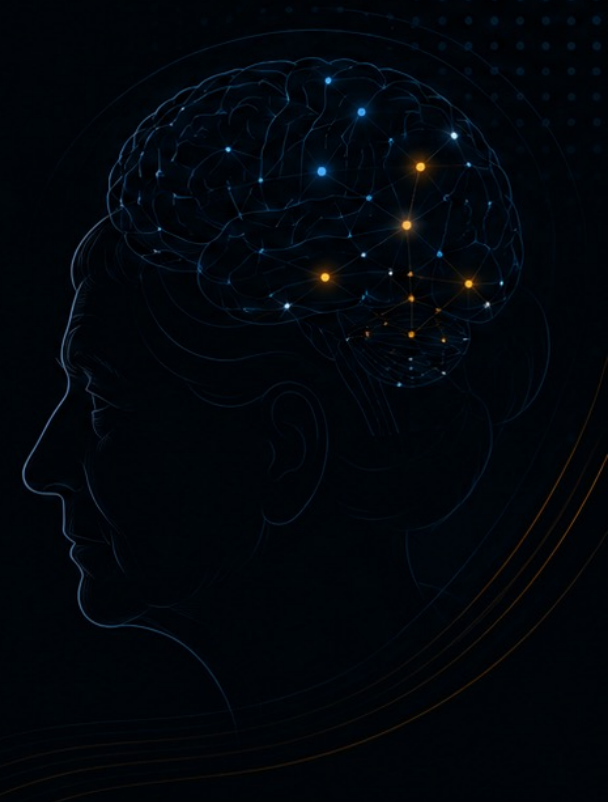
Surveillance
adaptée



Soins
individualisés

Les enjeux majeurs en Psychiatrie de la Personne Âgée

-  Chevauchement symptomatique entre troubles psychiatriques et **neurodégénératifs/neuroévolutifs**
-  L'**hétérogénéité** des présentations et la **faible spécificité** clinique
-  La nécessité d'une prescription plus **sûre** et **personnalisée**



Limites actuelles de l'approche diagnostique

POURQUOI DE NOUVEAUX BIOMARQUEURS SONT NÉCESSAIRES ?



01

La clinique seule est **insuffisante** pour distinguer PPD vs ND.



02

L'imagerie structurelle **manque de sensibilité** dans les phases prodromales.



03

Les biomarqueurs liquidiens spécifiques ($A\beta$, tau) **restent invasifs (LCR)** et centrés sur la maladie d'Alzheimer.

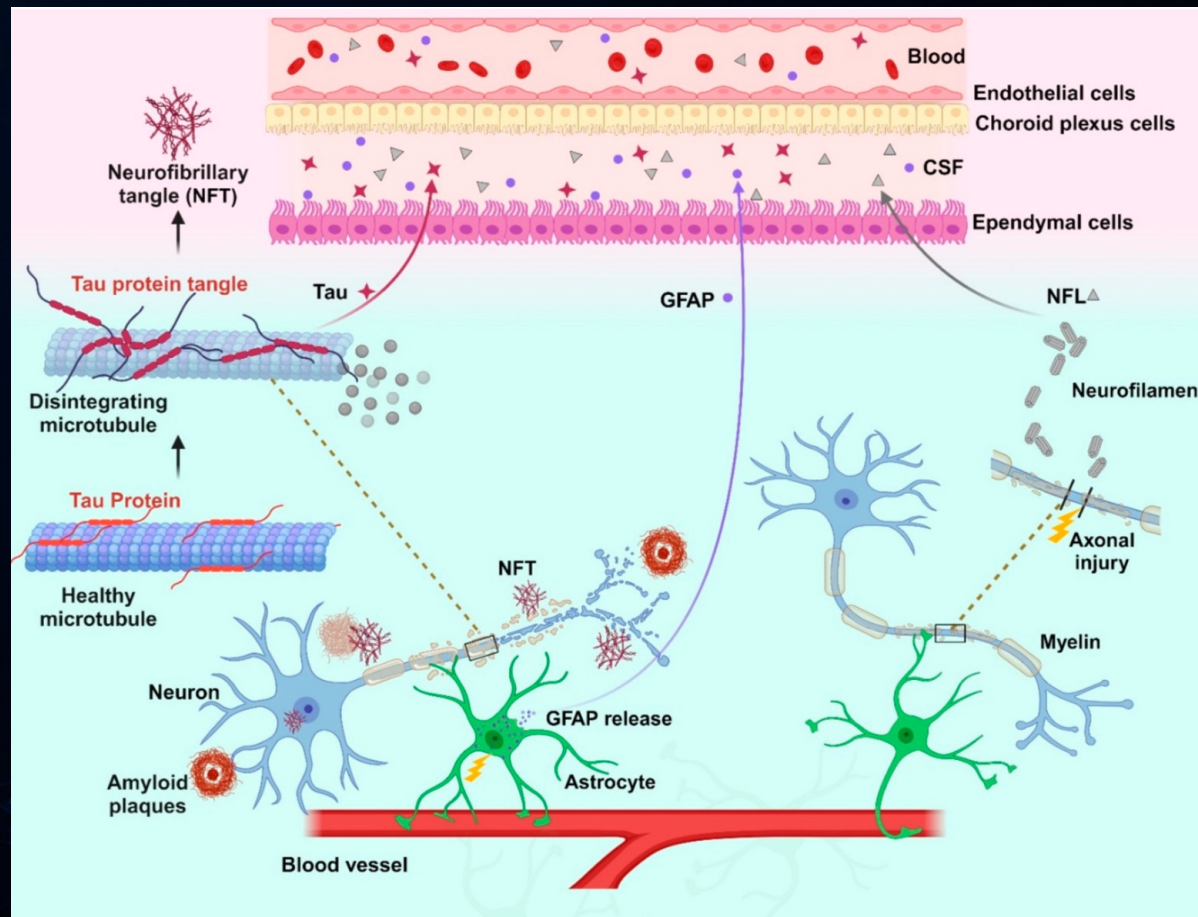


04

Il manque un **biomarqueur transversal, sensible, accessible, et non spécifique** à une seule maladie.



Les biomarqueurs neurologiques



Yongkyu Park & al 2024

Neurofilament Light Chain



1

Protéine **structurale** du cytosquelette axonal



2

Libérée lorsque les axones souffrent ou **dégénèrent**



3

Se retrouve dans le **LCR**, puis le **sang**



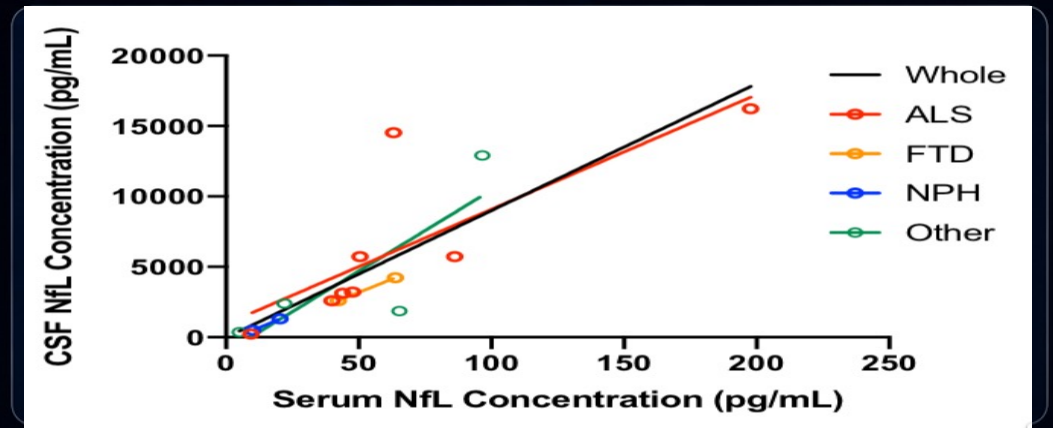
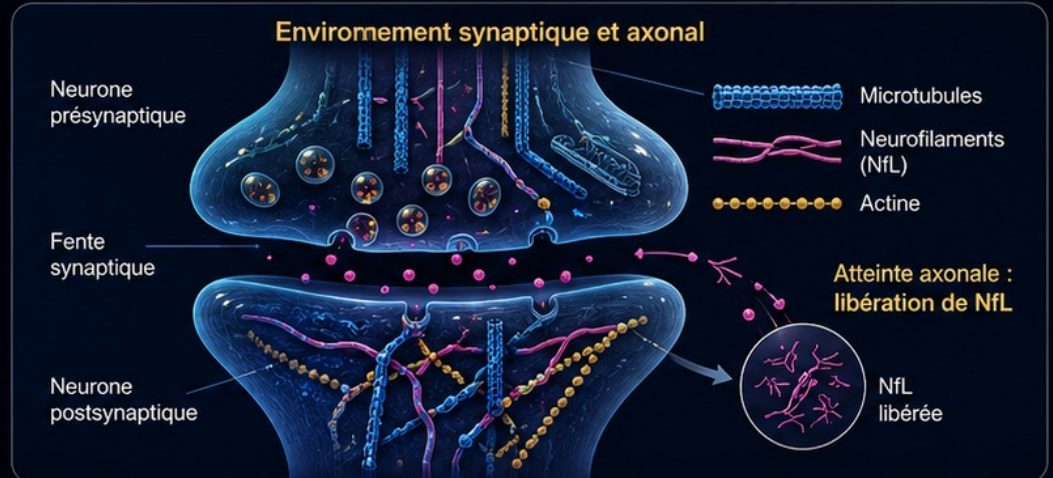
4

Dosable grâce à des méthodes **ultrasensibles**



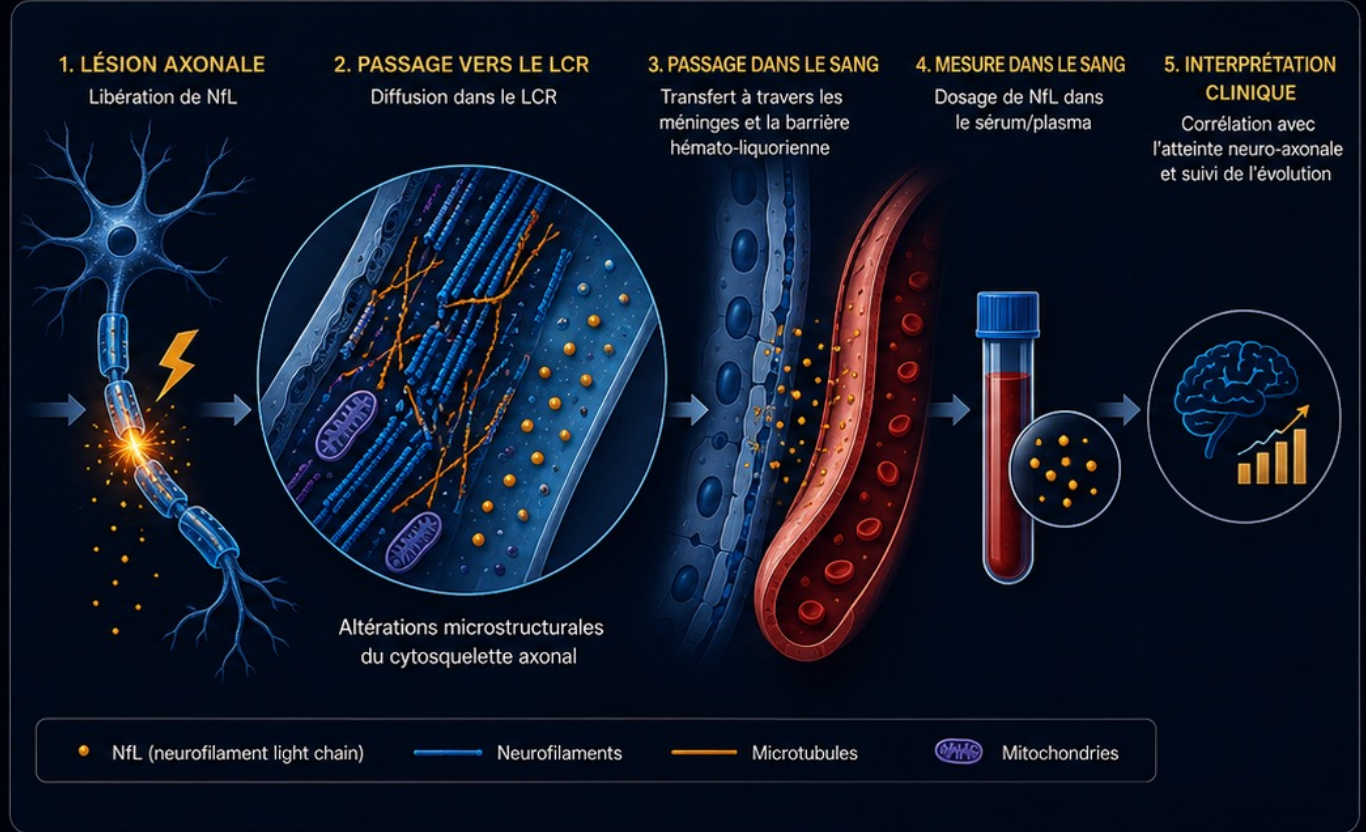
5

Corrélation robuste entre sérum/plasma ↔ LCR



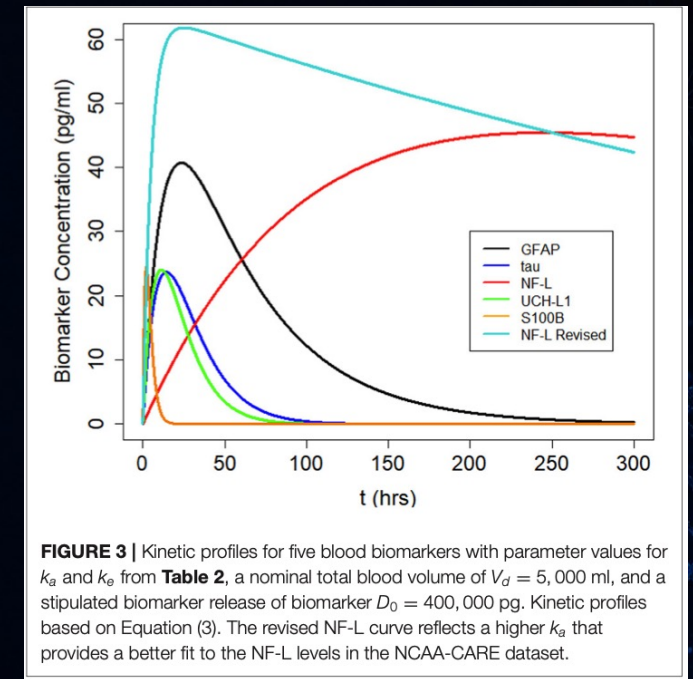
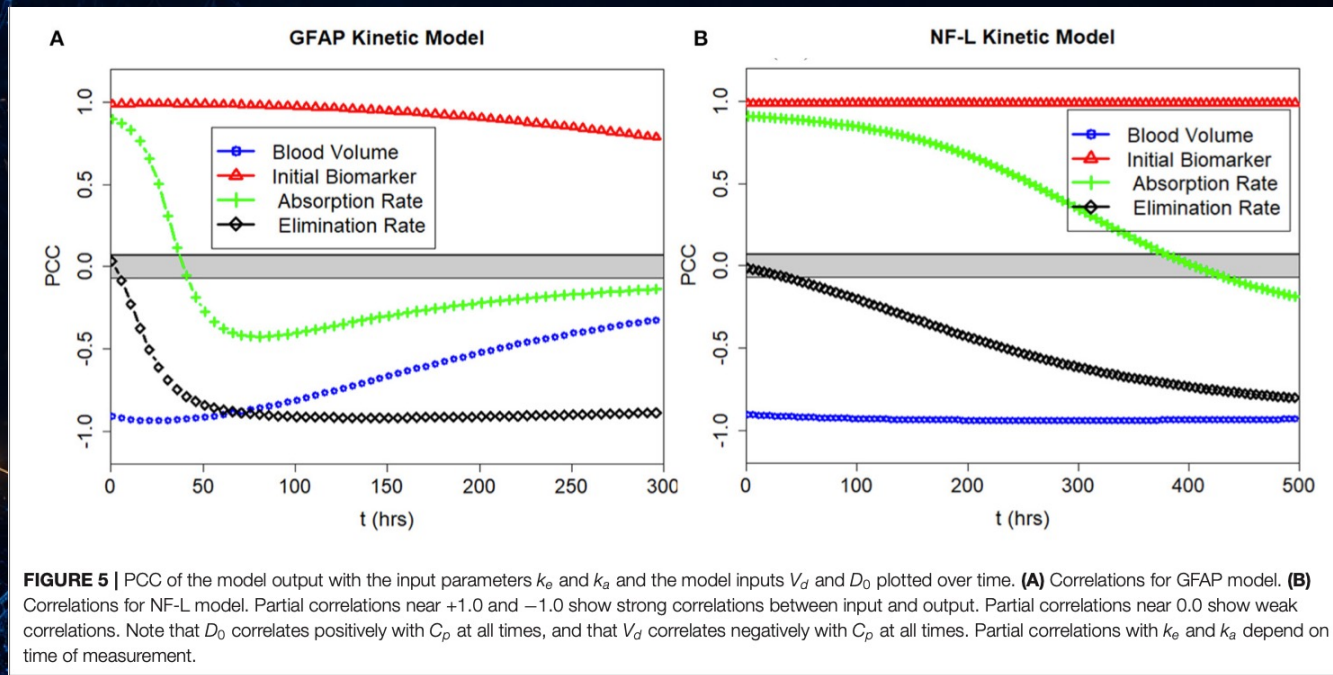
NfL : un **biomarqueur sensible et robuste** de l'atteinte neuroaxonale

Neurofilament Light Chain



NfL : biomarqueur sanguin de l'atteinte neuro-axonale

Comportement des NFL dans le sang



Comportement des NFL dans le sang

TABLE 1 | Estimated kinetic parameters from literature review.

Biomarker	Normal plasma level pg/ml	$t_{\frac{1}{2}}$ hrs*	T_{max} hrs*	References
S100B	45–80	1.5 [†]	2	(8–16)
UCH-L1	10–40	8	8	(8, 12, 14, 16–18)
tau	1–5	10	8	(8, 12–14, 19)
GFAP	30–70	36	24	(8, 12–14, 18–20)
NF-L	6–20	500	240	(8, 12–14, 19, 21)

Comportement des NfL dans le sang

1



Âge → principal déterminant
(augmentation physiologique progressive)

2



Fonction rénale (eGFR) → baisse de la clairance = NfL surestimé

3



IMC → dilution volumique, NfL sous-estimé si IMC élevé

4



Diabète, inflammation systémique, maladies auto-immunes

5



Dyslipidémie, variations du volume sanguin

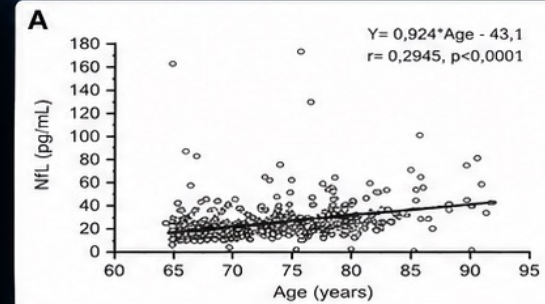
6



Consommations toxiques (alcool, cocaïne) selon la période

A

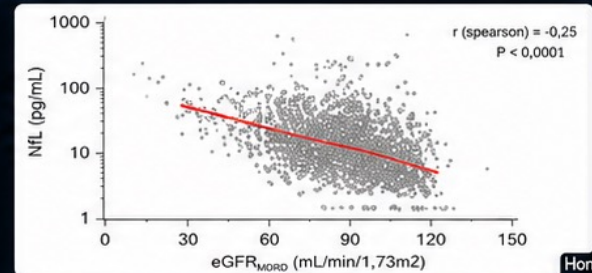
Âge – NfL augmente avec l'âge



Löding et al., 2022

B

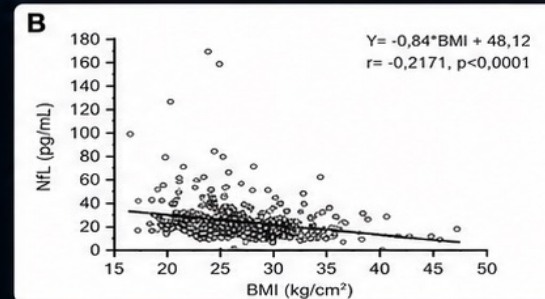
Fonction rénale (eGFR) – moindre clairance = NfL surestimé



Hongan Peng & al 2024

C

IMC – NfL diminue quand l'IMC augmente



Löding et al., 2022



L'interprétation du NfL sanguin doit tenir compte des facteurs **physiologiques, métaboliques et rénaux.**

NfL dans le vieillissement normal

1



Normes dans la population âgée (Löding et al., 2022)

- <70 ans : **17.1** pg/mL (médiane)
- 70–74 ans : **21.0** pg/mL
- 75–79 ans : **24.8** pg/mL
- ≥80 ans : **30.9** pg/mL

2



Effet de la fonction rénale

- eGFR <60 : **28.4** pg/mL
- eGFR ≥60 : **18.5** pg/mL

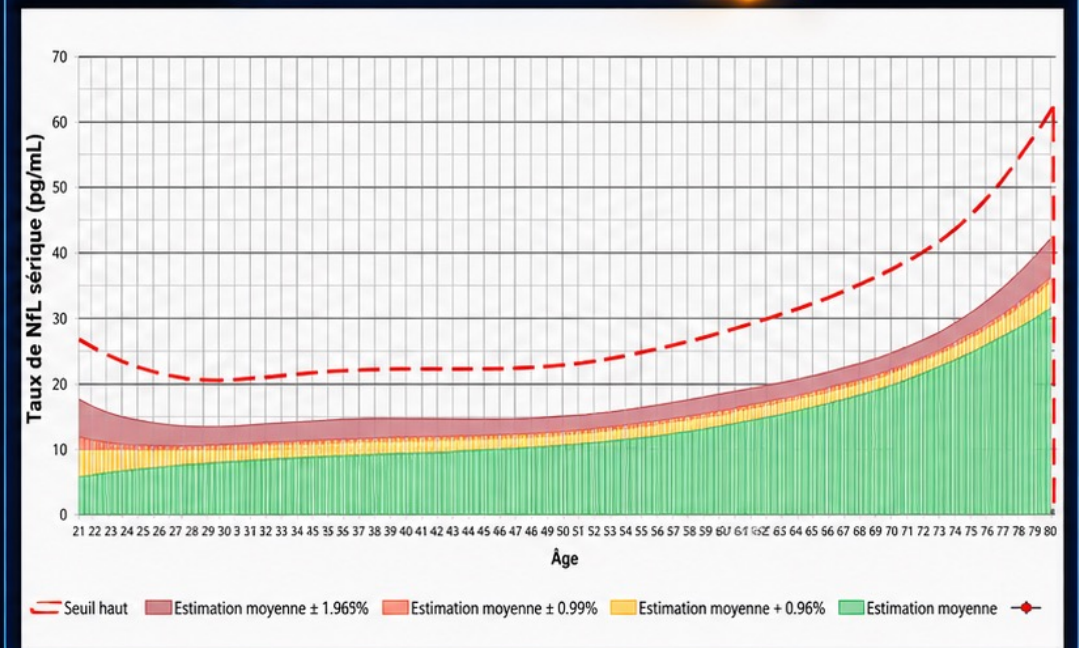
3



Effet de l'IMC

- Corrélation inverse →
IMC élevé = **NfL sous-estimé**

Taux de NfL sériques en fonction de l'âge

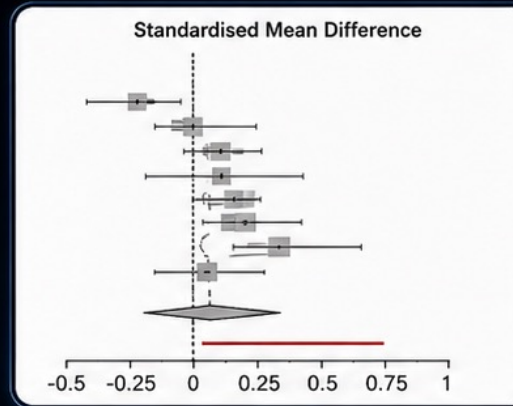


NfL dans les troubles psychiatriques



Episode dépressif caractérisé

- Pas d'élévation significative globale
- Certaines études : élévation corrélée au TNF- α et dysfonctions exécutives

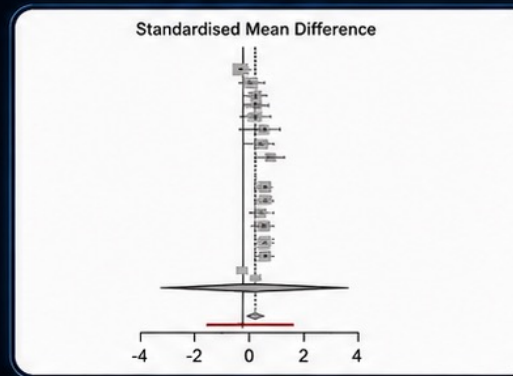


Chen A N 2021

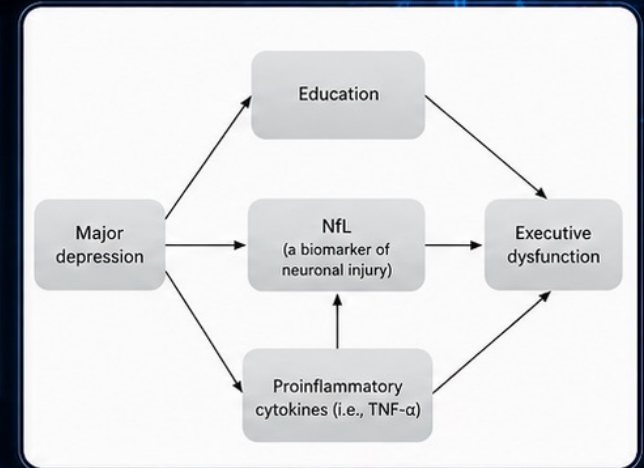


Trouble bipolaire

- SMD \approx 0.58 (élévation modérée)
- Différence diminuée avec les méthodes ultrasensibles



Kang A A 2024



Kang A A 2024



Les NfL peuvent être **modérément élevées** dans certains troubles psychiatriques, avec des variations selon la pathologie et les méthodes de mesure.

NfL dans les troubles psychiatriques



Trouble schizophrénique

- En moyenne normal
- Certains patients dépassent les seuils âge-ajustés
- Résistance : corrélation entre NfL ↑ et amincissement insulaire bilatéral

NfL chez les patients schizophrènes vs contrôles

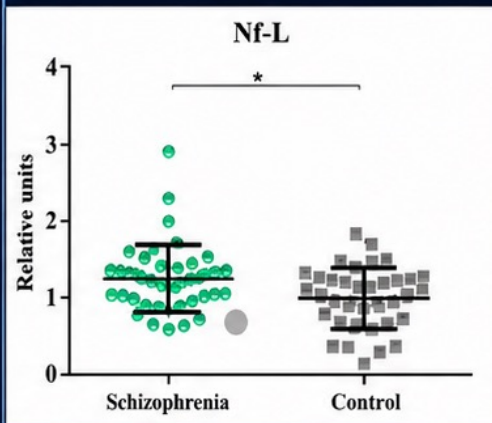


Figure 1. NfL chez les patients schizophrènes et les contrôles.

NfL selon les traitements antipsychotiques et contrôles

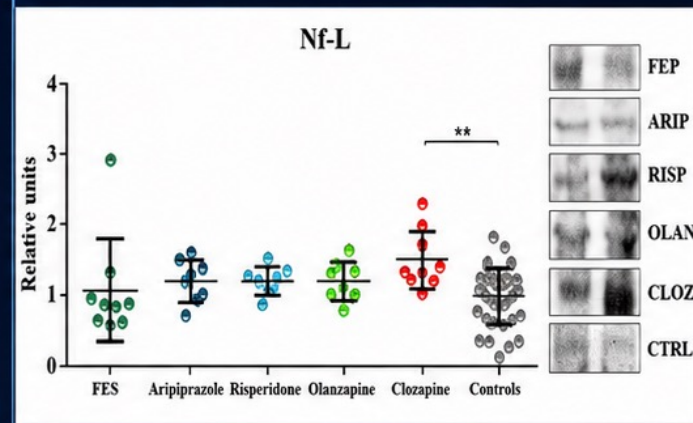


Figure 2. NfL selon les traitements antipsychotiques et contrôles.

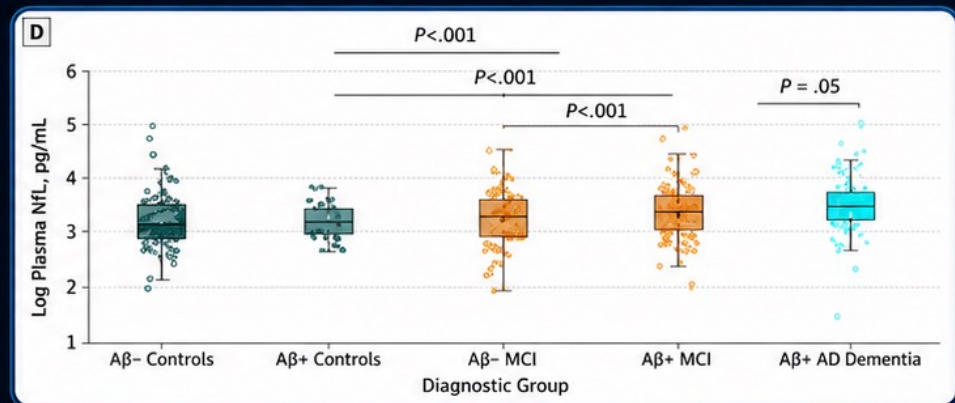
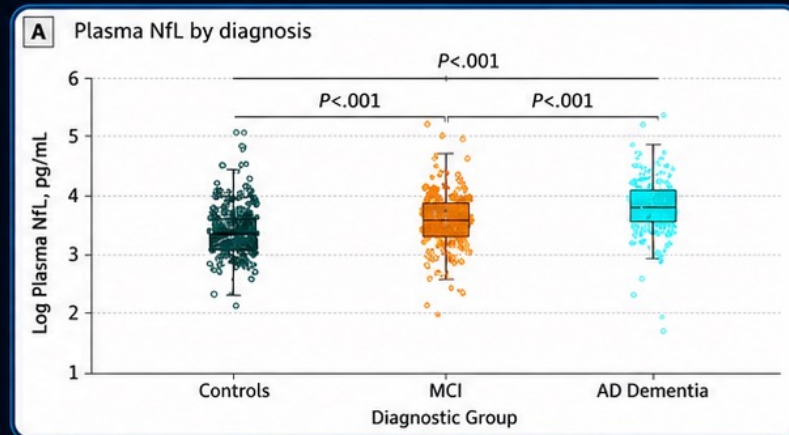
Chen A A 2021



Dans la schizophrénie, le NfL est **généralement normal**, mais certains **sous-groupes** peuvent présenter des élévations associées à une **atteinte neurobiologique** plus marquée.

NfL dans la maladie d'Alzheimer

- Augmentation **modérée**, mais **systématique**.
- Corrélée à :
 - la **dégénérescence axonale**,
 - la charge **tau**,
 - l'**atrophie** cérébrale progressive.
- Performances diagnostiques
 - Bon marqueur de **neurodégénérescence globale**,
 - Mais **non spécifique** de la MA (contrairement à A β 42/40 et p-tau).



Le NfL est un bon marqueur de **neurodégénérescence**, mais reste **non spécifique** de la maladie d'Alzheimer.

Mattsson A et al., 2017

NfL dans la maladie d'Alzheimer



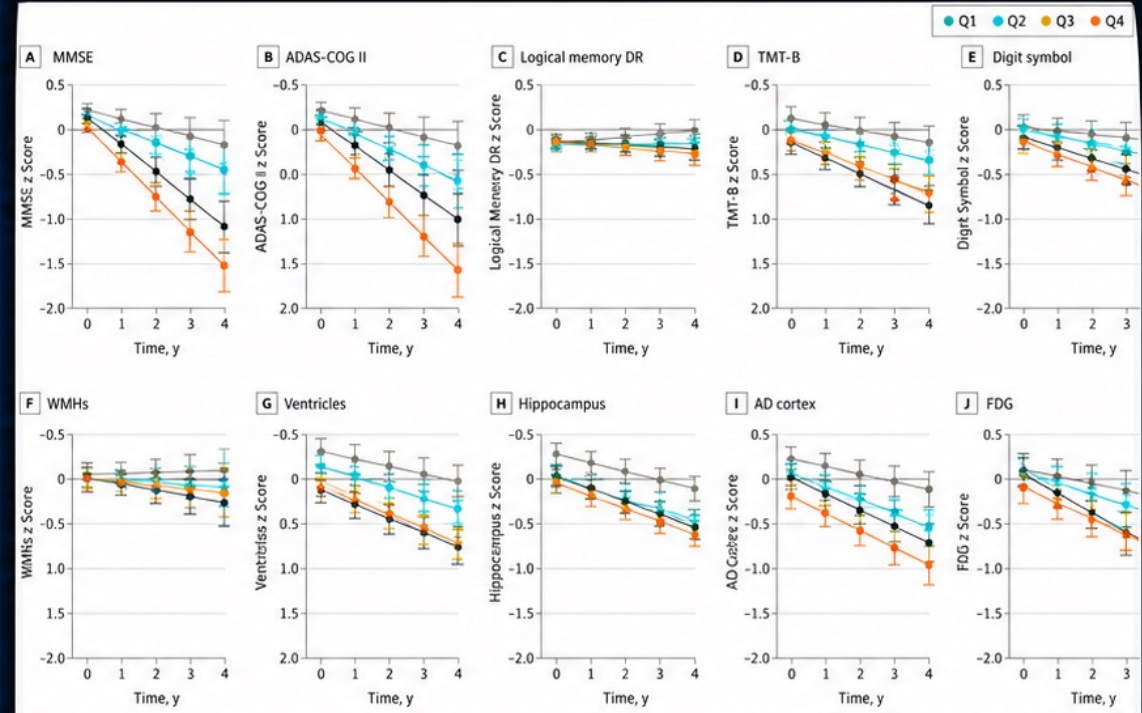
- Le NfL augmente progressivement avec la neurodégénérescence axonale.



- Plus le NfL est élevé, plus le **déclin cognitif** est rapide :
 - MMSE** : baisse accélérée dans le quartile NfL le plus élevé (Q4).
 - ADAS-COG** : déclin le plus marqué en Q4.



- Atrophie cérébrale** corrélée au NfL :
 - Taille des ventricules ↑
 - Hippocampe ↓
 - Cortex AD-spécifique ↓
 - Métabolisme **FDG** ↓ (hypométabolisme)



Mattsson A et al., 2017

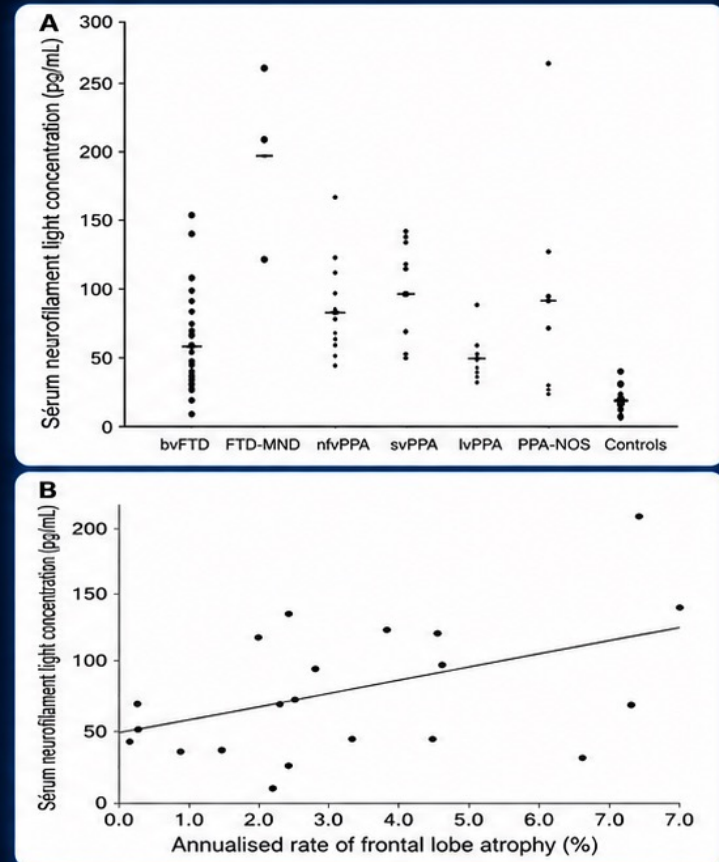


Un NfL élevé est associé à une **progression cognitive et neuroanatomique** plus défavorable dans la maladie d'Alzheimer.



NfL dans les Démences Lobaires Frontotemporales

- Niveaux plasmatiques de NfL : parmi les plus élevés de toutes les ND :
 - **FTLD global** : 77.9 pg/mL
 - **bvFTD** : 57.8 pg/mL
 - **svPPA (variante sémantique)** : 95.9 pg/mL
 - **nfvPPA (variante agrammatique)** : 82.5 pg/mL
- NfL corrélé au rythme d'atrophie frontale
- NfL élevé = progression clinique plus rapide
- Utilité comme marqueur pronostique en plus du diagnostic



Performance diagnostique : DLFT vs Troubles psychiatriques



- Seuil optimal : **19.9 pg/mL**



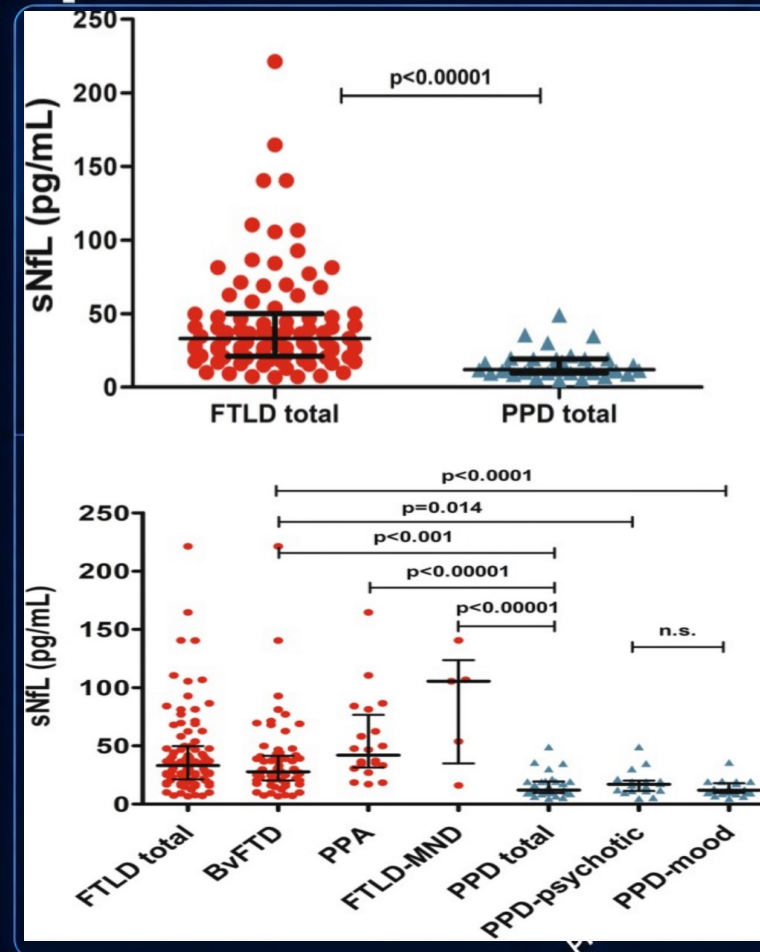
- Sensibilité : **80 %**



- Spécificité : **85 %**



- SI critères de Rascovsky rempli :
 - utile pour distinguer une forme **bvFTD** d'un trouble psychiatrique primaire (dépression, bipolarité, délire hallucination).



Rohrer et al. 2016

NfL et Mild Behavioral Impairment (MBI)



- 1 Pour poser un MBI, les **symptômes** doivent :
- Apparition tardive
 - Durer ≥ 6 mois
 - Être d'une intensité cliniquement significative
 - Ne pas être expliqués par un trouble psychiatrique préexistant
 - Affecter le comportement, la régulation émotionnelle ou la motivation



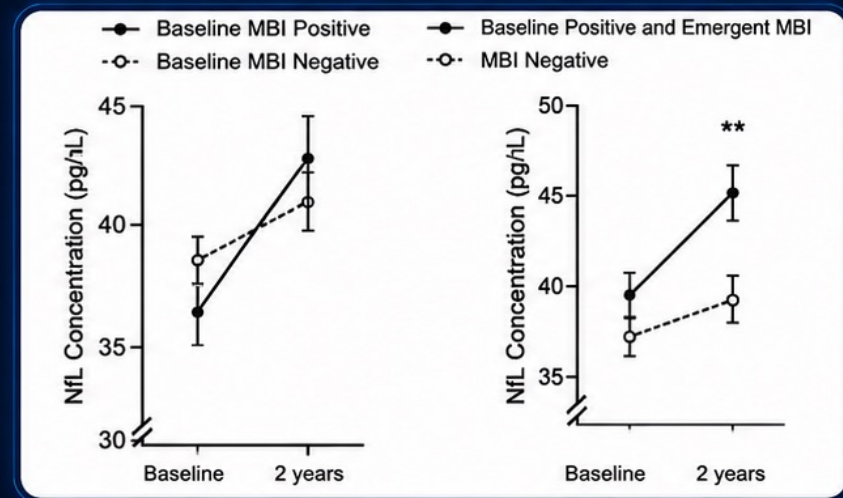
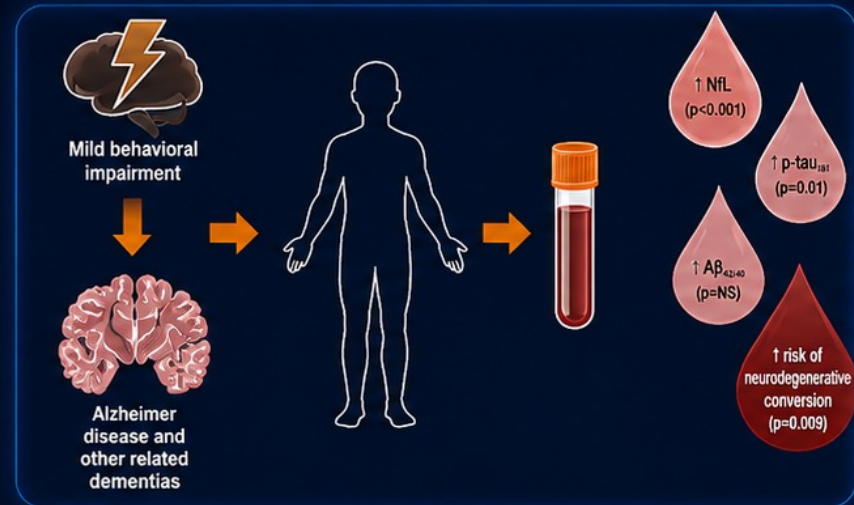
- 2 Les **5 domaines** symptomatiques
- Troubles de la motivation (apathie, perte d'intérêt)
 - Troubles émotionnels (anxiété tardive, dysphorie, irritabilité)
 - Désinhibition (impulsivité, comportements sociaux inadaptés)
 - Altérations sociales (perte d'empathie, rigidité, isolement)
 - Symptômes psychotiques (idées délirantes subtiles, méfiance, hallucinations mineures)



Le MBI correspond à l'**émergence tardive** de symptômes neuropsychiatriques **persistants**, potentiellement annonciateurs d'une **pathologie neuroévolutive**.

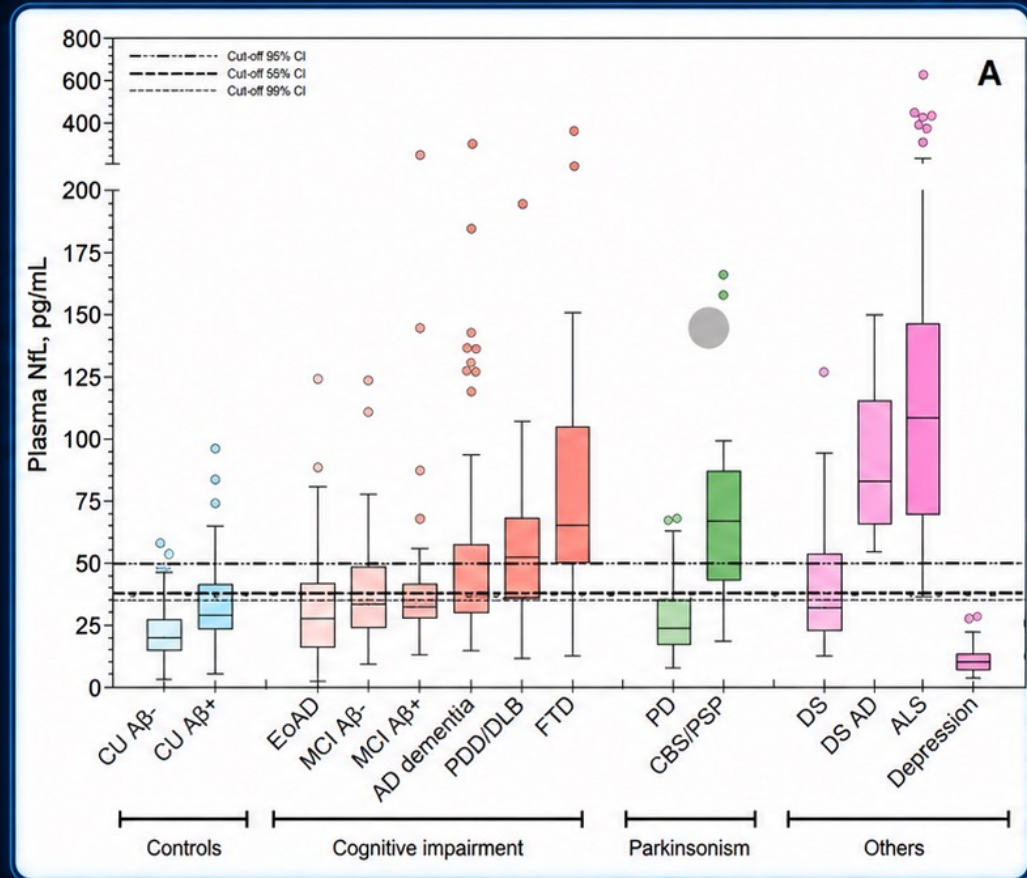
NfL et Mild Behavioral Impairment (MBI)

- Le NfL **augmente plus vite** chez les sujets MBI
- Sur 2 ans : **accélération** de la progression du NfL dans le groupe MBI, même après ajustement
Les NfL capture la progression subclinique chez les sujets à risque.
- Le MBI est associé à un **risque accru de conversion** vers une maladie neurodégénérative (MA, DLFT, démence mixte).
- Un **NfL élevé** chez un patient avec MBI doit faire envisager :
 - un suivi rapproché,
 - une évaluation neurocognitive,
 - la recherche d'autres biomarqueurs (tau, A β).
- Un MBI + NfL élevé = **phénotype à haut risque**, même si le patient est encore "cognitivement normal".



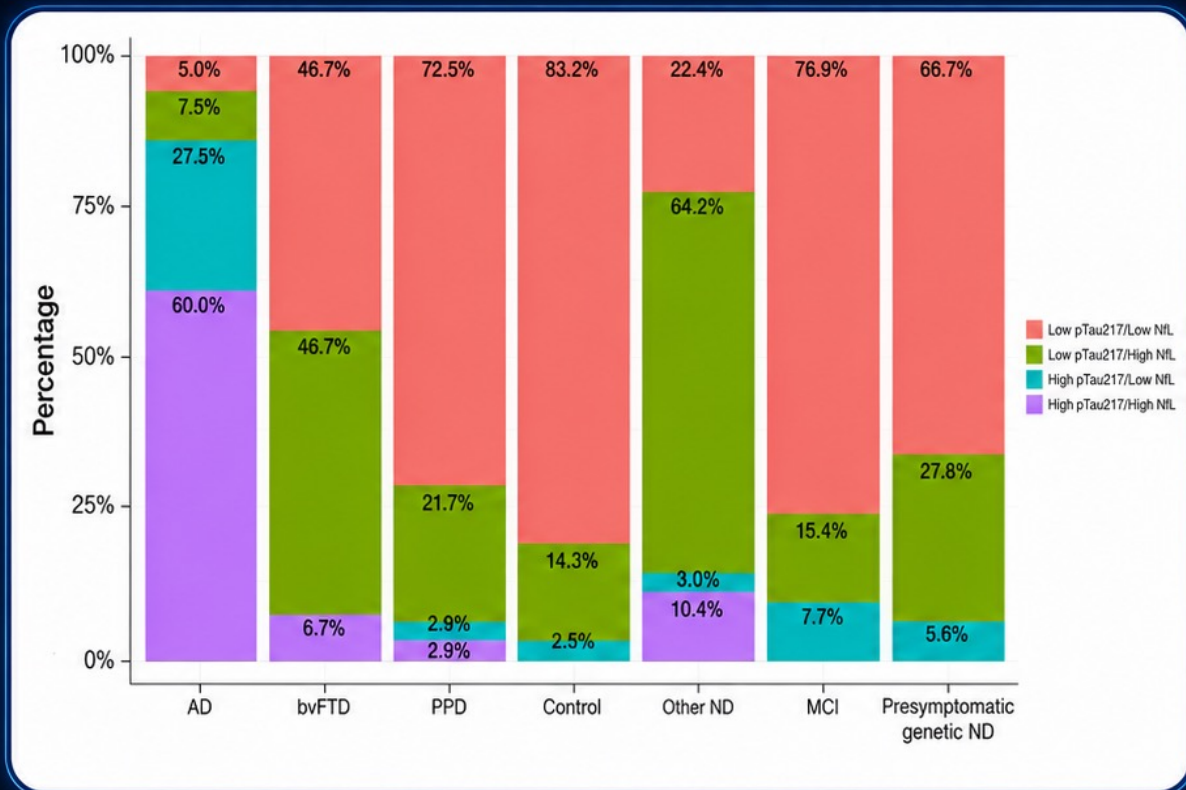
NfL et synucléinopathie

- **Maladie de Parkinson (PD)**
- **Niveaux de NfL plasmatiques proches des contrôles**
- **PD = l'un des plus faibles niveaux de NfL parmi les maladies neurodégénératives**
- **Majoritairement sous les seuils pathologiques**
- **Neurodégénérescence lente et relativement focale**
- **Démence à Corps de Lewy (PDD/DLB)**
- **Élévation significative du NfL**
- **Niveaux nettement supérieurs à la PD**
- **Reflète une neurodégénérescence diffuse et axonale**



NfL dans les troubles psychiatriques

- Répartition de **4 profils** biomarqueurs :
 - faible pTau217 / faible NfL
 - faible pTau217 / NfL élevé
 - pTau217 élevé / faible NfL
 - pTau217 élevé / NfL élevé
- Contrastes entre **AD, bvFTD, PPD, MCI, autres ND** et formes **présymptomatiques**.
- Le profil biomarqueur peut aider au **raisonnement différentiel** entre présentations psychiatriques et pathologies **neuroévolutives**.



Erskine & AI 2025



Les combinaisons **pTau217–NfL** illustrent l'**hétérogénéité biologique** des présentations psychiatriques.

Utilisation du NfL circulant en pratique clinique



1. Adultes ≥ 60 ans avec symptômes psychiatriques d'apparition tardive, MBI, détérioration neuropsychiatrique subaiguë ou aggravation inexplicée d'un trouble psychiatrique ancien.



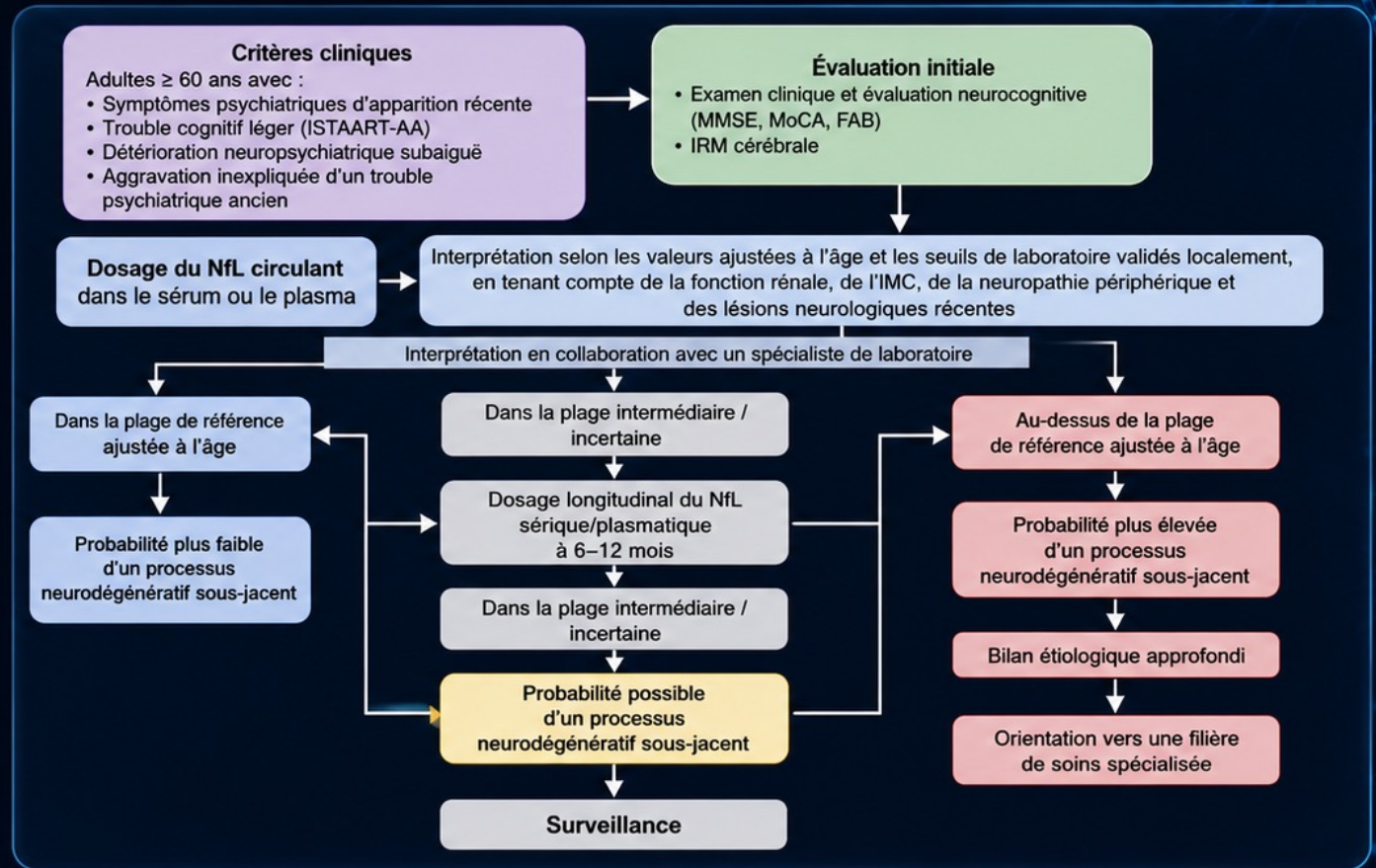
2. **Évaluation initiale** : examen clinique, évaluation neurocognitive (MMSE, MoCA, FAB) et IRM cérébrale.



3. **Dosage du NfL circulant** dans le sérum ou le plasma.



4. **Interprétation** selon les valeurs ajustées à l'âge et les facteurs confondants : fonction rénale, IMC, neuropathie périphérique, lésion neurologique récente.



Le NfL aide à stratifier la probabilité d'un processus neurodégénératif sous-jacent et à orienter la suite du bilan.

Merci

