

# Les Biomarqueurs Du Liquide Céphalorachidien Dans La Maladie D'alzheimer Et Autres Démences

Soreya Belarbi<sup>1</sup>, Meriem Ouali<sup>2</sup>

1 (Department Of Neurology, Ali Ait Idir Hospital, Algiers, Algeria)

## Abstract:

German neuropsychiatrist Alois Alzheimer is less well known than the disease that bears his name, which he first described over a century ago. Indeed, it was in 1906, after the death of one of his patients with memory problems, that he studied her brain and discovered characteristic lesions. Even today, the definitive diagnosis of Alzheimer's disease is based on the histological study of post-mortem brain sections and the identification of these lesions. Yet medicine has made many advances in our understanding of the disease. In particular, knowledge of the basic anatomopathological lesions of the disease has enabled the identification of pathophysiological mechanisms. These discoveries have opened up new perspectives in the development of diagnostic and therapeutic tools.

Nevertheless, these efforts have not yet borne fruit, since the entire pathophysiological process leading to the disease is not yet fully understood. What's more, Alzheimer's disease remains an incurable disease: the management of patients and their families, from diagnostic suspicion to treatment, is far from resolved. The one goes hand in hand with the other, and it is perhaps by diagnosing patients better and, above all, earlier that therapies will have the best chance of being effective.

In the absence of a reliable disease marker, the current diagnostic approach combines several clinical and paraclinical arguments, leading to a diagnosis of probability at a stage of the disease that is often too advanced. Biomarkers of Alzheimer's disease in cerebrospinal fluid, the biological and pathophysiological elements of this set of arguments, are currently used routinely in most university hospitals. However, while these standard biomarkers provide invaluable assistance and have revolutionized the diagnostic approach, they still have limitations in the differential diagnosis of dementia. In order to improve the performance of these tests, various combinations of biomarkers have been developed to overcome these difficulties.

**Key Word:** Alzheimer's disease, biomarkers, cerebrospinal fluid

Date of Submission: 10-01-2024

Date of Acceptance: 20-01-2024

## I. Introduction

La démence est définie, en neurologie, comme une altération progressive et durable des capacités cognitives entraînant un retentissement socioprofessionnel pour le patient avec une perte d'autonomie. Des critères diagnostiques internationaux ont été proposés et ont été réactualisés depuis plusieurs années. La dernière version date de 2023 et a été publiée dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, dans sa 5ème version, le DSM-V-TR [1].

Comme pour toute définition, chaque terme est important et il convient de préciser quelques points :

- Les troubles observés doivent constituer une baisse par rapport à l'état antérieur du patient témoignant du caractère acquis de l'affection.
- La notion de caractère durable permet d'exclure de la définition les épisodes aigus, dénommés épisodes confusionnels. Il est généralement admis comme durable, la présence des symptômes sur une période de plus de 6 mois.
- L'ensemble des manifestations ne doit pas être expliqué exclusivement par un trouble psychiatrique même s'il peut être associé.
- Les capacités cognitives, dites fonctions supérieures, sont le reflet de l'intelligence.
- L'atteinte de ces fonctions doit toucher une fonction parmi la mémoire, le langage, les gnosies, les praxies et les fonctions exécutives.
- Enfin, le retentissement sur la vie du patient doit être significatif, responsable de la perte d'autonomie.

Entrent dans la définition des démences diverses pathologies, d'origines multiples : dégénérative, vasculaire, tumorale, toxique, infectieuse, métabolique. On parle plus volontiers aujourd'hui de troubles cognitifs majeurs plutôt que de démence et il n'est pas rare que différents processus soient associés chez un

même patient. Les grands cadres nosologiques actuels des démences sont représentés dans le tableau suivant (Tableau I).

**Tableau I : Les grands cadres nosologiques des démences [2].**

La maladie d'Alzheimer
Les démences vasculaires et l'association maladie d'Alzheimer + maladie cérébrovasculaire
Démences avec atrophies focales (atrophie lobaires frontotemporales, atrophies corticales postérieures)
Démences striatales (démences à corps de Lewy, démences du Parkinson, paralysie supranucléaire progressive, dégénérescence cortico-basale, maladie de Huntington...)
Les démences par agents transmissibles (maladie de Creutzfeldt Jakob) (MCJ)
Autres démences (non dégénératives et non vasculaires) : Maladies de système, paranéoplasiques, post traumatiques, pathologie de surcharge ou métaboliques, inflammatoires (SEP), maladies infectieuses (hormis prion), pathologies toxiques

La maladie d'Alzheimer (MA) est le prototype des démences d'origine dégénérative. Elle est la cause principale de syndrome démentiel et en représente au moins 70%. Elle est définie cliniquement par l'association d'un syndrome clinique comportant des troubles cognitifs et comportementaux évoluant progressivement vers un syndrome démentiel et au plan neuropathologique, par des altérations caractéristiques : les plaques séniles, les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) avec une perte synaptique et neuronale [3].

La maladie d'Alzheimer a été décrite pour la première fois par le psychiatre et anatomopathologiste allemand Alois Alzheimer en 1906 [4], à travers le célèbre cas d'Auguste Deter. Cette femme âgée de 51 ans a été admise à la clinique de Francfort le 25 novembre 1901 pour des troubles mentaux d'installation et d'évolution progressives. La maladie débuta à 51 ans avec une évolution sur quatre ans et demi, associant des troubles progressifs de la mémoire, de l'orientation d'abord spatiale puis temporelle, des idées délirantes puis des hallucinations, une apraxie et des troubles aphasiques et agrapiques. Elle mourut le 8 avril 1906, l'examen anatomopathologique date à laquelle il étudia les caractéristiques anatomo-pathologiques montra un cerveau atrophique, des "petits foyers de miliars disséminés dans tout le cortex" et "une altération singulière des neurofibrilles" intra-cellulaires.

En 1910, Kraepelin, maître d'Alzheimer à Munich, dans la 8e édition de son traité de Psychiatrie, attribue définitivement le nom de la Maladie d'Alzheimer à la démence présénile en la séparant nettement de la démence sénile [5].

L'éponyme Alzheimer, utilisé à l'origine pour qualifier la démence présénile, fut employé ensuite pour décrire plus généralement les démences primaires : la démence sénile de type Alzheimer.

## II. Lésions et physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

Ce sont les lésions neuropathologiques qui permettent d'établir le diagnostic de la MA de façon certaine. Deux types de lésions cérébrales associés à une perte neuronale et synaptique sont visibles sur les cerveaux des patients atteints de la MA : les dépôts de substance amyloïde et la dégénérescence neurofibrillaire (DNF) faisant intervenir respectivement deux protéines présentes naturellement dans le cerveau : le peptide amyloïde (A $\beta$ ) et les protéines tubulin-associated unit (Tau). Néanmoins les mécanismes physiopathologiques de la DNF et de l'amyloïdopathie ne sont pas encore totalement élucidés.

### Les plaques séniles:

Les plaques séniles sont des dépôts extracellulaires d'environ 30 à 300 microns, constitués essentiellement de substance amyloïde: dépôt du peptide A $\beta$  qui est insoluble. Ils s'effectuent dans la substance grise corticale de toutes les régions cérébrales et également dans la paroi des vaisseaux formant l'angiopathie amyloïde [4].

Le peptide A $\beta$  provient du clivage d'un précurseur, l'APP (Amyloid Precursor Protein). La protéine APP, précurseur du peptide  $\beta$ -amyloïde, est une protéine transmembranaire composée de 695 à 770 acides aminés, dont le gène est situé sur le chromosome 21.

L'APP peut subir un clivage de sa partie extracellulaire par une  $\alpha$ -sécrétase conduisant à la sécrétion de la portion N-terminale (sAPP $\alpha$ ). Le fragment C-terminal ou C83 est métabolisé en un fragment p3 par une  $\gamma$ -sécrétase.

La voie faisant intervenir l' $\alpha$ -sécrétase est dite « non amyloïdogène » [6]. Celle-ci prévient la production de peptide A $\beta$  et libère un fragment sAPP $\alpha$  («s» pour soluble) qui est neuroprotecteur [7].

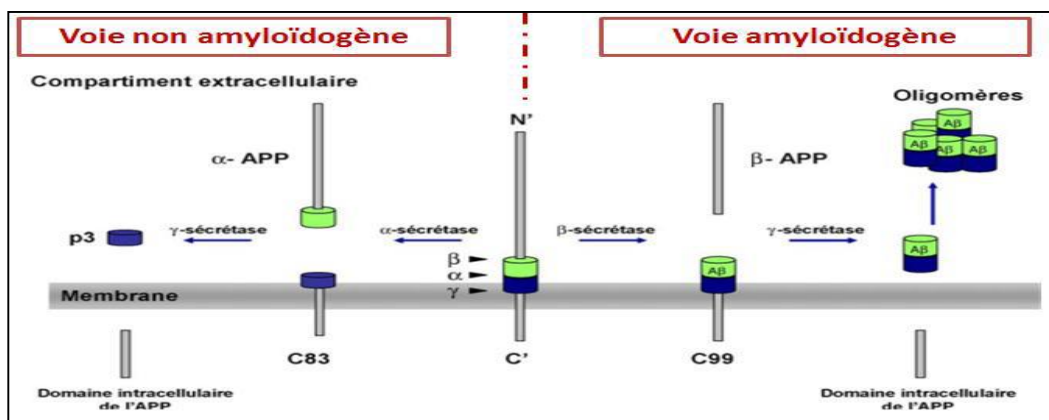


Figure 1: Clivage de la protéine APP et formation du peptide Aβ

La voie dite « amyloïdogène » fait intervenir une β-sécrétase clivant l'APP et aboutissant à la sécrétion d'un fragment N-terminal (sAPPβ). Le fragment C-terminal ou C99 est clivé par une γ-sécrétase conduisant à la formation du peptide Aβ (Cf. Figure 1).

Le clivage de l'APP par la γ-sécrétase conditionne la nature de l'extrémité C-terminale du peptide Aβ qui peut être de 40 (Aβ1-40) ou de 42 (Aβ1-42) acides aminés. Il a été démontré que les formes constituées de 42 acides aminés, plus hydrophobes, ont la capacité de s'agréger plus facilement dans le domaine extracellulaire. Alors que les peptides Aβ1-42 seraient produits en moins grande quantité, les peptides Aβ1-40, eux, se formeraient de façon plus précoce et représenteraient les formes majoritaires de peptides Aβ. L'activité γ-sécrétase est portée par un complexe multiprotéique de haut poids moléculaire impliquant au moins quatre protéines: la préséniline 1, la nicastrine, l'APH-1 (Anterior pharynx defective 1 homolog) et la PEN 2 (presenilin enhancer 2) [8].

### La dégénérescence neurofibrillaire (DNF):

La protéine Tau est le constituant principal des paires de filaments en hélice (PHF pour paired helical filaments) qui représentent l'entité pathologique de la dégénérescence neurofibrillaire de la MA. Dans ce processus, les protéines Tau sont agrégées et anormalement phosphorylées au niveau du corps cellulaire du neurone et dans leurs prolongements dendritiques et axonaux. La DNF se rencontre dans de nombreuses pathologies neurodégénératives appelées « tauopathies ». Elles incluent la dégénérescence cortico-basale, la paralysie supranucléaire progressive, le syndrome de l'île de Guam et certaines démences fronto-temporales. La DNF n'est donc pas spécifique à la MA, c'est son association avec la pathologie amyloïde qui permettra d'établir le diagnostic [9]. La protéine Tau, dont le gène est localisé sur le chromosome 17, est une protéine intraneuronale associée aux microtubules (filaments du cytosquelette). Elle appartient à la famille des microtubule-associated proteins (MAP) et joue un rôle dans la formation des microtubules en polymérisant des dimères de tubuline. Il existe 6 isoformes (352 à 441 acides aminés) de protéine Tau dans le cerveau adulte. Le domaine carboxyterminal de ces protéines contrôle la stabilité des microtubules. C'est la balance phosphorylation-déphosphorylation (ou kinases-phosphatases) de ces protéines qui permet la stabilisation des microtubules et le transport axonal correct. Dans la MA deux processus pathologiques post-traductionnels interviennent : l'hyperphosphorylation et la phosphorylation anormale des protéines Tau. Ces protéines Tau anormalement phosphorylées s'agrègent en paquets de filaments pathologiques déstabilisant les microtubules à l'origine de la perte du transport axonal [7].

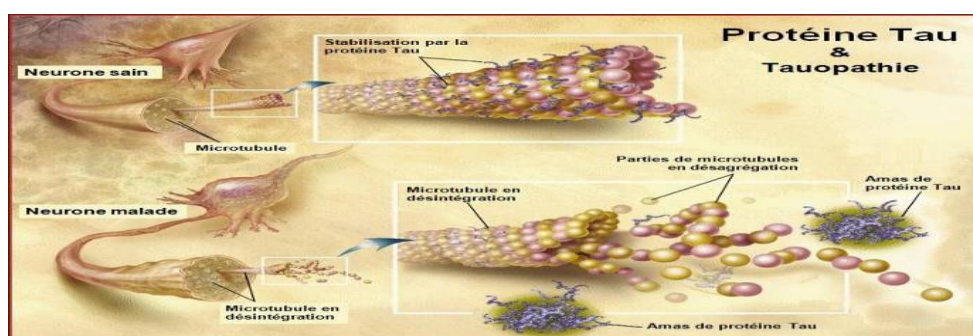


Figure 2: Protéine Tau et Tauopathie (Adapté de ADEAR: "Alzheimer's Disease Education and Referral Center a service of the National Institute on Aging.")

### Neuropathologie:

La topographie des DNF est diffuse, mais progresse d'une façon stéréotypée. La première région touchée est le cortex entorhinal à la face interne du lobe temporal, puis l'hippocampe, expliquant la primauté et l'importance des troubles de la mémoire dans la maladie. Les aires frontales et cingulaires sont ensuite touchées, puis les aires associatives (en particulier celles qui sont nécessaires au langage, à la réalisation des mouvements volontaires, à la reconnaissance des formes), enfin, les aires primaires (celles qui reçoivent les influx sensoriels, par exemple visuels ou auditifs). En 1999, Delacourte et al. ont décrit dix stades selon l'extension de la DNF [10] (Cf. **Figure 3**). Elle commence au niveau de la région hippocampique (cortex trans-entorhinal S1, entorhinal S2, puis hippocampe S3) et s'étend aux régions temporales (S4-S6) puis elle touche les régions associatives polymodales (S7). Dans les cas les plus sévères elle touche les régions sensibles primaires (S10).

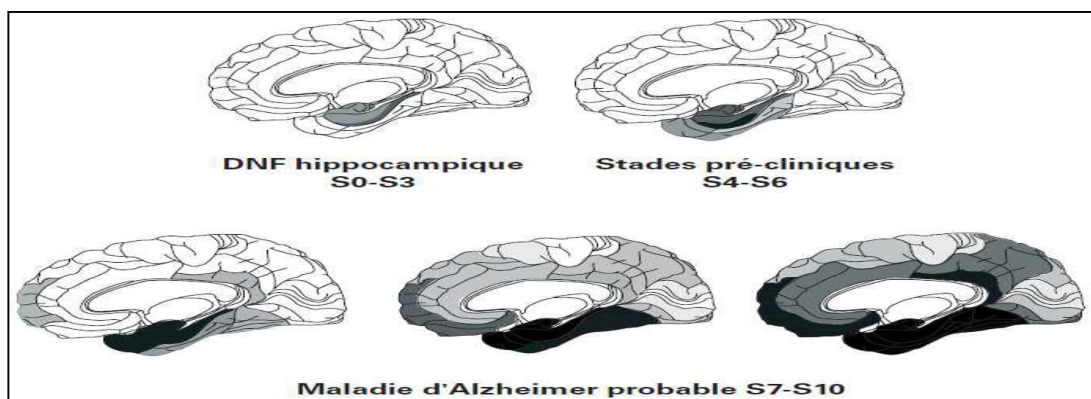


Figure 3: Chemin séquentiel et hiérarchisé de la DNF.

### Hypothèse de la cascade amyloïde:

Plusieurs auteurs s'accordent sur le fait que c'est la production et l'accumulation du peptide amyloïde qui est au cœur de la pathogénèse de la MA. Cette hypothèse de la "cascade amyloïde" consiste en une surproduction de peptide A $\beta$ 1-42 formant des oligomères à l'origine de dommages synaptiques et d'une inflammation "activation astrocytaire et microgliale". Ces oligomères neurotoxiques entraîneraient également une perturbation de l'homéostasie calcique et un stress oxydatif. Ces processus peuvent moduler les activités protéines kinases et phosphatases impliquées dans l'hyper phosphorylation de Tau responsable de la DNF. Dans cette hypothèse, la pathologie Tau surviendrait bien en aval de la cascade d'événements à l'origine de la démence [8]. L'importance de l'hypothèse amyloïde a été renforcée par les résultats des recherches menées sur les formes familiales de la maladie d'Alzheimer, liées à des mutations aboutissant toutes à une hyperproduction de peptide A $\beta$ .



Figure 4: Mécanismes pathologiques de la MA [11]

### **III. De la physiopathologie aux biomarqueurs du liquide céphalorachidien**

La pensée scientifique s'est enrichie ces dernières années du concept de continuum physiopathologique de la maladie d'Alzheimer et de l'apport des biomarqueurs pour un diagnostic *in vivo*, dès les stades précoces de la maladie. Ainsi, les plaques extracellulaires de protéine B-amyloïde et les dépôts neurofibrillaires intracellulaires correspondant aux lésions neuropathologiques caractéristiques de la MA sont présentes de nombreuses années avant l'apparition de la plainte cognitive. Selon l'hypothèse de Jack et al., les dépôts amyloïdes constitués de peptide insoluble B-amyloïde seraient les plus précoces dans la frise chronologique d'apparition des lésions neuropathologiques.

Reflétant *in vivo* les lésions neuropathologiques et les modifications structurelles et fonctionnelles de la MA, trois types de biomarqueurs furent développés et sont actuellement disponibles en recherche : les marqueurs d'imagerie morphologique (IRM, volumétrie de l'hippocampe), fonctionnelle (TEP ou Pittsburgh Compound B, PIB) et les marqueurs biologiques du LCR (dosages du peptide AB1-42, de la protéine Tau et de sa forme phosphorylée P-Tau181). L'utilisation de ces biomarqueurs permet de passer d'une entité clinicopathologique à un concept d'entité clinicobiologique.

Seuls les biomarqueurs du LCR nous donnent accès *in vivo* aux deux lésions physiopathologiques du processus Alzheimer en une seule investigation [12]. En effet, la réalisation d'une ponction lombaire (PL), permet la mesure combinée du peptide amyloïde AB et des protéines T-tau et P-tau.

L'analyse combinée des biomarqueurs dans le LCR, est un outil utile pour le diagnostic de la MA, surtout au stade prodromal, avec une sensibilité et une spécificité supérieure ou égale à 80%. Les biomarqueurs dans le LCR, sont également une aide pour le diagnostic différentiel avec les DLFT, et ils pourraient identifier les formes atypiques de MA, telle que l'atrophie corticale postérieure et l'APP logopénique [13].

#### **Technique de dosage des biomarqueurs du LCR:**

##### **Méthode de prélèvement et de conservation:**

Le prélèvement nécessite la réalisation d'une ponction lombaire (PL). Le liquide céphalorachidien (LCR) est recueilli dans un tube en polypropylène qui empêche l'adhésion du peptide AB1-42 (hydrophobe) à la paroi du tube. La ponction lombaire ne doit pas être traumatique, car il existe un risque d'interférence avec les protéines sériques. La conservation doit être réalisée à - 80°C car la chaleur dénature le peptide AB1-42. Le délai d'acheminement du tube au laboratoire doit être inférieur à quatre heures, des délais plus longs étant susceptibles de perturber le dosage de la protéine Tau.

##### **Technique d'analyse:**

Le dosage des biomarqueurs du LCR repose sur une technique immunoenzymatique "ELISA" (Enzyme Linked Immunosorbent Assay). La détection des différents marqueurs est possible grâce à l'utilisation d'anticorps monoclonaux spécifiques de chaque marqueur. Les anticorps monoclonaux reconnaissent les cibles antigéniques que sont les acides aminés constituant des fragments peptidiques de l'AB1-42, de la Tau totale et de la P-Tau, permettant ainsi une réaction enzymatique colorimétrique quantifiable. Les kits les plus utilisés pour ce dosage sont ceux élaborés par le laboratoire Innogenetics\* (Innotest bêta-amyloïde 1-42, Innotest hTau Ag, Innotest P-Tau 181 P).

#### **Les biomarqueurs du LCR:**

##### **La Protéine bêta-amyloïde dans le LCR:**

La sensibilité et la spécificité du dosage du peptide A $\beta$ 1-42 pour établir le diagnostic de MA est respectivement de 86% et 89% [14]. La concentration de AB1-42 diminue précocement dans le LCR des patients atteints de MA. L'hypothèse la plus couramment admise pour rendre compte de ce fait serait que le peptide, capté par les plaques séniles, ne passerait pas dans le LCR [15]. Son taux diminuerait avant les premières manifestations cliniques de la maladie, comme le suggèrent les études menées dans les formes familiales de MA, montrant que les taux de AB1-42 dans le LCR sont significativement plus bas chez les sujets asymptomatiques porteurs d'une anomalie sur le gène de la préséniline 1 que chez des sujets sains du même âge [16]. Des valeurs de référence sur des populations non atteintes par des affections dégénératives ont été calculées et s'élèvent pour l'A $\beta$ 1-42 à  $794 \pm 218$  pg/ml [17].

La diminution du peptide AB1-42 dans le LCR serait ainsi un marqueur relativement sensible de MA. La valeur seuil du test ELISA est de 500 pg/mL. Le peptide A $\beta$  majoritaire dans le LCR est le peptide A $\beta$ 1-40 puis par ordre de concentration décroissante viennent les peptides A $\beta$ 1-38 et A $\beta$ 1-42 [18].

Le peptide A $\beta$ 1-40 reflète la charge totale de peptide amyloïde produite. Ainsi, les gros producteurs de peptide A $\beta$  atteint de MA peuvent présenter une concentration anormalement élevée de peptide A $\beta$ 1-42 dans le LCR. Le rapport A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40 permettrait donc de corriger cette variation interindividuelle de peptide amyloïde et révélerait la vraie charge en peptide A $\beta$  du patient [19].

Le dosage dans le LCR du peptide AB1-42 semble revêtir une bonne sensibilité au diagnostic de MA, mais une spécificité variable, parfois médiocre selon les méthodologies et les valeurs seuils retenues dans les études disponibles.

#### ***Aβ42 dans le diagnostic différentiel***

Des taux normaux d'Aβ42 sont retrouvés dans les affections psychiatriques comme la dépression et dans certaines maladies neurologiques chroniques comme la maladie de Parkinson, la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et la démence d'origine alcoolique [20]. Par contre, il semble délicat de discriminer les autres causes de démences à l'aide de ce marqueur seul puisque des valeurs diminuées sont observées dans la maladie d'Alzheimer mais aussi dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob, la démence à corps de Lewy (DCL), les DFT, et même la démence vasculaire.

Par ailleurs, différentes méthodes de dosages d'Aβ42 retrouvent des résultats différents : les méthodes ELISA retrouvent fréquemment des valeurs plus faibles (jusqu'à 3 fois) que celles obtenues avec méthodes utilisant un pré-traitement analytique dénaturant [130].

#### **La protéine Tau- totale: T-Tau:**

A l'état physiologique, la protéine Tau joue un rôle dans la polymérisation et la stabilisation des microtubules impliqués dans le transport axonal. La destruction neuronale s'accompagne d'une augmentation de la protéine Tau dans les espaces extracellulaires. Sa concentration dans le LCR refléterait de façon non spécifique l'agressivité d'un processus pathologique, quelle qu'en soit la nature [21].

Une augmentation de la concentration intrathécale de la protéine T-Tau est observée dans la MA, au-delà de 400 pg/mL, mais généralement inférieure à 1500 pg/mL.

La concentration en protéine T-Tau augmente de façon physiologique avec l'âge. Sur 231 sujets témoins les valeurs de T-Tau ont été déterminées : 136 ± 89 pg/ml entre 21 et 50 ans; 243 ± 127 pg/ml entre 50 et 70 ans; 341 ± 171 pg/ml au dessus de 70 ans.

Les valeurs seuils pathologiques pour le test ELISA varient donc en fonction de l'âge des patients: 300 pg/ml de 20 à 50 ans, 450 pg/ml de 51 à 70 ans et 500 pg/ml au-delà de 70 ans. Une méta-analyse de 36 études comprenant 2500 patients atteints de la MA et 1400 témoins montre que la sensibilité du dosage de la protéine T-tau pour discriminer un patient MA d'un sujet sain est de 81% et sa spécificité est de 90%.

Or, à l'inverse de ce qui est rapporté dans le vieillissement physiologique, les concentrations de la protéine Tau dans le LCR sont plus élevées chez les patients MA les moins âgés (avant 65 ans)[22-24]. Cela est probablement lié à une plus grande agressivité du processus pathologique de la MA dans les formes à début précoce, en comparaison avec celles à début tardif.

Le génotype ApoE4 (Apolipoprotéine E4) influence également les valeurs de Tau. Les patients porteurs d'au moins une copie de l'allèle ApoE4 présentent des valeurs de Tau plus élevées dans le LCR et une évolution clinique plus péjorative [25].

#### ***Tau dans le diagnostic différentiel***

La protéine Tau totale n'est pas spécifique de la MA puisqu'elle s'élève dans d'autres tauopathies "DFT, PSP et Dégénérescence corticobasale (DCB)". Sa concentration semble refléter l'intensité de la lyse neuronale. Ainsi, elle s'élève de façon considérable dans la MCJ (seuil à 1200 pg/ml), dans la phase aiguë d'un AVC et en post-critique dans la crise comitiale [21]. Dans la DFT, les études sont contradictoires puisqu'elles relatent des concentrations intrathécales augmentées, normales voire diminuées.

Chez les patients atteints de DCL, T-Tau est légèrement augmentée mais semble plus diminuée que dans la MA [26]. Chez les patients MCI "Mild cognitive impairment" qui vont convertir en MA, sa concentration est augmentée [27].

#### **La protéine Tau phosphophorylée : P-Tau**

Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) sont composées de la protéine Tau sous une forme hyperphosphorylée (P-Tau). L'augmentation de la concentration des protéines tau totales (T-tau) dans le LCR est un reflet de lyse tissulaire (mort neuronale) mais aspécifique, par contre le dosage de la protéine P-tau, reflet de la formation des DNF, est plus spécifique de la MA. Une augmentation de la concentration de la P-Tau dans le LCR est observée dans la MA au stade démentiel et prodromal [27].

Le dosage de la P-Tau a permis un gain de spécificité par rapport à la T-Tau. Une méta-analyse comprenant 11 études avec 800 patients atteints de MA et 370 témoins affiche une sensibilité de 80% et une spécificité de 92% [14]. En tant que marqueur des DNF, la P-Tau est le marqueur le plus spécifique de la MA.

La protéine Tau peut être phosphorylée au niveau de différents sites, qui peuvent être mis en évidence par une méthode immunoenzymatique: la thréonine 181, la thréonine 231 et la sérine 199. L'isoforme faisant le

plus couramment l'objet d'un dosage est la P-Tau (Thr 181). La valeur seuil pour ce dosage est supérieure à 60 pg/ml [28].

### **pTau dans le diagnostic différentiel**

Le principal intérêt de la protéine Tau phosphorylée est sa bonne spécificité. Il semble que ce soit le marqueur le plus discriminant de la maladie d'Alzheimer par rapport aux autres démences. Des valeurs normales ont été retrouvées dans toutes les pathologies suivantes: démences vasculaires, DCL et DFT, troubles psychiatriques, sclérose latérale amyotrophique, maladie de Parkinson, AVC.

Il a été noté des différences non significatives de sensibilité et spécificité pour différencier ces causes de démences de la maladie d'Alzheimer en fonction du site de phosphorylation de pTau : ainsi, le type pTau181 possède la meilleure performance pour différencier la DCL de la maladie d'Alzheimer tandis que c'est le type pTau231 qui permet le mieux de différencier les DFT de la maladie d'Alzheimer . Dans tous les cas, l'apport de pTau pour différencier la maladie d'Alzheimer des autres démences, notamment les DFT et la DCL, est supérieur à la protéine Tau totale [29].

D'après Bahl *et al.* (2009), dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob, il n'y a pas de différence significative des valeurs de pTau avec la maladie d'Alzheimer : la valeur moyenne de pTau dans le groupe Creutzfeldt-Jakob est de 54 pg/mL contre 64 pg/mL dans le groupe Alzheimer. Néanmoins, cette étude ne montre pas non plus de différence significative entre le groupe Alzheimer et le groupe témoin [30].

A la différence de la protéine Tau totale, après un AVC, il n'y a pas d'élévation de pTau dans le LCR, dans les jours ou les mois qui suivent l'accident. Dans la démence vasculaire, les valeurs de pTau (43 pg/mL) se situent en dessous de celles des contrôles (50,5pg/mL) et de celles des malades d'Alzheimer (77 pg/mL). Phospho-Tau permet de discriminer la démence d'Alzheimer de la démence vasculaire avec une sensibilité de 77,8 % et une spécificité de 91,7% en utilisant un seuil à 64,5 pg/mL [31].

Quelque soit la cause, le rapport pTau/Tau totale apporte une précision pour identifier les tauopathies dont fait partie la maladie d'Alzheimer et la différencier des autres maladies neurodégénératives comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob [32]. Une spécificité de 98% est obtenue en utilisant un seuil à 0,040 du *ratio* pTau/Tau totale pour différencier les malades de Creutzfeldt-Jakob (*ratio* moyen à 0,016) par rapport à des malades d'Alzheimer (*ratio* moyen à 0,13) [33].

Les variations des taux de ces trois biomarqueurs sont résumées dans le (Tableau n°2).

**Tableau 2: Résumé des variations des biomarqueurs du LCR en fonction de la pathologie [34]**

Situation	Tau	P-Tau (181)	Peptide A-β1-42
Sénescence normale(N)	<450 pg/mL	<60 pg/mL	>500 pg/mL
MA	↗ modérée	↗ modérée	↘
Dépression	N	N	N
Parkinson	N	N	N
Alcoolique	N	N	N
Démence frontotemporale	N ou ↗ modérée	N ou ↘ modérée	N ou ↘ modérée
Démence à corps de Lewy	N ou ↗ modérée	N	↘ modérée
MCI	↗↗↗	N ou ↗	↘
Accident vasculaire cérébral	↗↗ transitoire	N	N
Démence vasculaire	Variable	N	N ou ↘ modérée

MA : maladie de Alzheimer ; MCI : maladie de Creutzfeld-Jacob.  
AD : Alzheimer disease ; CDJ : Creutzfeld-Jacob disease

### **Combinaison des biomarqueurs:**

L'étude simultanée des dosages de ces trois biomarqueurs du LCR améliore significativement la spécificité et la sensibilité de leur valeur diagnostique, en comparaison avec leur prise en compte de façon isolée.

Une diminution du peptide amyloïde associée à une augmentation de la protéine T- tau et à une augmentation de la protéine P-tau correspond au profil typique de la MA. Lorsque l'examen neuropathologique est utilisé comme gold standard, la sensibilité et la spécificité, des trois biomarqueurs combinés, sont respectivement supérieures à 90% et 85% [35].

L' étude combinée des concentrations des peptides AB1-42 et de la valeur totale de Tau a conduit à l' établissement d'une ligne seuil, illustrant la relation linéaire observée entre la diminution du peptide AB1-42 et l'augmentation de la Tau totale, selon une équation (AB1-42 calculé= 240+ 1,18 T-Tau). Cette ligne ainsi définie permet de distinguer les patients avec un diagnostic de MA probable des sujets sains selon une sensibilité de 85 % et une spécificité de 86 % . L'Innotest Amyloïde Tau Index (index IATI) correspond au rapport de l'AB mesurée sur l'AB calculée ( L' IATI = AB1-42 / 240 + 1,18 x T-Tau). Lorsque la valeur du IATI est inférieure à 0,8 , le diagnostic évoqué est une MA.

L'analyse conjointe du IATI et de la concentration en P-tau forme 4 secteurs (Cf. Figure 5).

- **secteur 1** : IATI > 1,2 et P-tau < 60 µg/ml correspondant à un profil normal.
- **secteur 2** : IATI < 0,8 et P-tau > 60 µg/ml correspondant à un profil de MA probable avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 95% (VANDERSTICHELE. H et al., 2006).
- **secteur 3** : IATI < 0,8 et P-tau < 60 µg/mL correspondant à une neurodégénérescence ainsi que certaines MA.
- **secteur 4** : augmentation isolée de la concentration en P-tau.

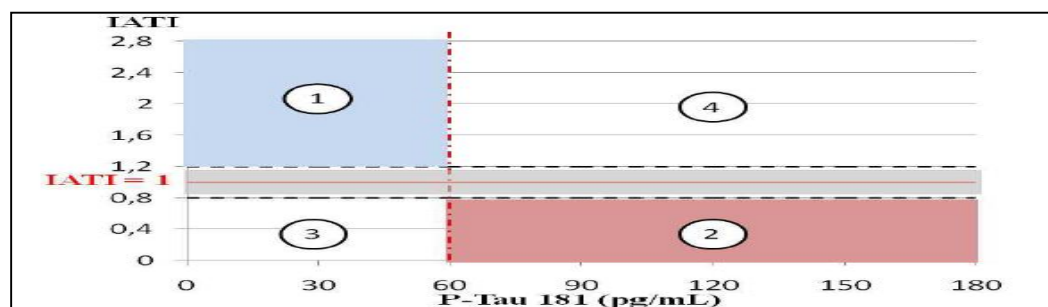


Figure 5: Représentation graphique du IATI associé à la P-Tau [36]

#### Ratios amyloïdes et tau:

La sensibilité et la spécificité du diagnostic de la MA sont plus élevées lorsque les marqueurs tau et amyloïde sont utilisés en combinaison [21-23]. Les ratios de biomarqueurs du LCR étudiés comprennent P-tau/Aβ42, t-tau/Aβ42 ainsi que Aβ42/40 [22]. Les ratios sont plus spécifiques à la MA et peuvent aider à différencier d'autres pathologies. En particulier, le rapport P-tau181/Aβ42 différencie mieux la MA de la DFT ainsi que d'autres démences non MA que l'une ou l'autre mesure seule [37-38].

Les ratios du LCR peuvent également être utilisés pour prédire la conversion du MCI en MA [39-40].

#### IV. Conclusion

Les difficultés rencontrées pour établir un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer (MA) ont créé un besoin de biomarqueurs qui reflètent la pathologie de base de la maladie.

Les taux de Tau totale (T-tau), de Tau phosphorylée (P-Tau) et de peptide bêta-amyloïde (Ab42) dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) reflètent respectivement les enchevêtrements neurofibrillaires et les pathologies amyloïdes et sont considérés comme des marqueurs de substitution de la physiopathologie de la MA.

La combinaison d'un faible taux d'Ab42 et de taux élevés de T-tau et de P-Tau peut permettre d'identifier avec précision les patients atteints de la MA à des stades précoces, avant même le développement de la démence.

L'analyse combinée des biomarqueurs du LCR est également utile pour le diagnostic différentiel entre la MA et d'autres démences dégénératives.

Le développement de ces biomarqueurs du LCR a évolué vers une nouvelle définition diagnostique de la maladie. L'identification d'un phénotype clinique spécifique combinée à la mise en évidence in vivo de marqueurs physiopathologiques offre la possibilité de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer avant le stade de la démence avec une grande spécificité.

#### References

- [1]. Marc-Antoine Crocq, Alexis Etienne Boehrer, Julien-Daniel. American Psychiatric Association. Dsm-5-Tr Manuel Diagnostique Et Statistique Des Troubles Mentaux, Texte Révisé.5 Edition. Date De Publication : 11/2023 | Nombre De Pages : 1360 | Isbn : 9782294781353 | Eisbn : 9782294782398 .
- [2]. Bakchine S, Habert Mo. Classification Des Démences : Aspects Nosologiques. Médecine Nucléaire 31 (2007) 278-293.
- [3]. Duyckaerts C. Nosology Of Dementias: The Neuropathologist's Point Of View. Rev Neurol (Paris) 2006; 162 (10): 921-8.
- [4]. Derouesné Christian : La Maladie D'alzheimer : Regards Sur Le Présent A La Demande Du Passé. Une Approche Historique. Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillessement, Volume 6, Numéro 2, 115-28, Juin 2008, Synthèse.9.
- [5]. Kraepelin, E. (1910). Psychiatrie: Ein Lehrbuch Fur Studierende And Artze. Barth. (Ed), Leipzig.
- [6]. Checler F. « Processing Of The Beta-Amyloid Precursor Protein And Its Regulation In Alzheimer's Disease ». Journal Of Neurochemistry, 1995, 65, 4, P. 1431-1444.
- [7]. Mattson M. P. « Cellular Actions Of Beta-Amyloid Precursor Protein And Its Soluble And Fibrillogenic Derivatives ». Physiological Reviews, 1997, 77, 4, P. 1081-1132.5.
- [8]. Lambert Jc., Amouyel P. « Genetic Heterogeneity Of Alzheimer's Disease: Complexity And Advances ». Psychoneuroendocrinology, 2007, 32, 1, P. 62 - 70.
- [9]. Checler F., Buée L. « Données Fondamentales Sur Les Pathologies Amyloïde Et Tau Dans La Maladie D'alzheimer : Quelles Perspectives Thérapeutiques ? » Annales Pharmaceutiques Françaises, 2009, 67, 2, P. 136-153.



- [10]. Delacourte A., David J. P., Sergeant N., Et Al. « The Biochemical Pathway Of Neurofibrillary Degeneration In Aging And Alzheimer's Disease ». *Neurology*, 1999, 52, 6, P. 1158-1165.
- [11]. Hebert S. Analyse Structurale Et Fonctionnelle De La Préséniline I Humaine : Implications Dans La Maladie D'alzheimer - Thèse De Sciences, Université De Laval, 2003.
- [12]. Gabelle A, Touchon J, Lehmann S. Les Biomarqueurs Du Lcr Et Du Plasma : Utilisation Diagnostique Et Pronostique Dans La Maladie D'alzheimer Et Les Syndromes Apparentés. *Pratique Neurologique – Fmc* 2013;4:65–72.
- [13]. Sarazin M, Lamari F, De Souza L.C. Diagnostic Biologique De La Maladie D'alzheimer: Apport Des Biomarqueurs Du Liquide Céphalorachidien. *La Lettre Du Neurologue*. Vol Xv-N°9- Novembre 2011.
- [14]. Blennow K., Hampel H. «Csf Markers For Incipient Alzheimer's Disease». *The Lancet Neurology*, 2003, 2, 10, P. 605 – 613.
- [15]. Weller Ro. How Well Does The Csf Inform Upon Pathology In The Brain In Creutzfeldt-Jakob And Alzheimer's Diseases? *J Pathol* 2001;194:1–3.
- [16]. Moonis M, Swearer Jm, Dayaw Mp, St George-Hyslop P, Rogaeva E, Kawarai T, Et Al. Familial Alzheimer Disease: Decreases In Csf Abeta42 Levels Precede Cognitive Decline. *Neurology* 2005;65:323–5.
- [17]. Sjogren M., Vanderstichele H., Agren H., Et Al. « Tau And Abeta42 In Cerebrospinal Fluid From Healthy Adults 21-93 Years Of Age: Establishment Of Reference Values ». *Clinical Chemistry*, 2001, 47, 10, P. 1776-1781.
- [18]. Krolak-Salmon P., Seguin. J., Perret-Liaudet A. Et Al. « Vers Un Diagnostic Biologique De La Maladie D'alzheimer Et Des Syndromes Apparentés ». *La Revue De Médecine Interne*, 2008, 29, 10, P. 785-793.
- [19]. Wilftang J., Esselmann H., Bibl M., Et Al. « Amyloid B Peptide Ratio 42/40 But Not Aβ42 Correlates With Phospho-Tau In Patients With Low- And High-Csf Aβ40 Load ». *Journal Of Neurochemistry*, 2007, 101, 4, P. 1053-1059.
- [20]. Zetterberg H, Blennow K, Hanse E. Amyloid B And App As Biomarkers For Alzheimer's Disease. *Exp Gerontol*. 2010 Jan;45(1):23-9.
- [21]. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal Fluid And Plasma Biomarkers In Alzheimer Disease. *Nat Rev Neurol* 2010; 6 : 131- 44.
- [22]. Bouwman, F.H., Frisoni, G.B., Johnson, S.C., Chen, X., Engelborghs, S., Ikeuchi, T., Paquet, C., Ritchie, C., Bozeat, S., Quevenoc, F.C., Teunissen, C., 2022. Clinical Application Of Csf Biomarkers For Alzheimer's Disease: From Rationale To Ratios. *Alzheimer's Dement*. 14 (1), E12314 <https://doi.org/10.1002/dad2.12314>.
- [23]. Mahaman, Y.A.R., Embaye, K.S., Huang, F., Li, L., Zhu, F., Wang, J.Z., Liu, R., Feng, J., Wang, X., 2022. Biomarkers Used In Alzheimer's Disease Diagnosis, Treatment, And Prevention. *Ageing Res. Rev*. 74, 101544 <https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101544>.
- [24]. Schoonenboom Ns, Van Der Flier Wm, Blankenstein Ma, Bouwman Fh, Van Kamp Gj, Barkhof F Et Al. Csf And Mri Markers Independently Contribute To The Diagnosis Of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 2008;29:669–75.
- [25]. Shaw Lm, Vanderstichele H, Knapik- Czajka M, Et Al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal Fluid Biomarker Signature In Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Subjects. *Ann Neurol* 2009;65:403–13.