

Interest of the exploration of biomarkers found in the CSF in the diagnosis of Alzheimer's disease

Imane Benbella^{1,4}, Safaa Rifai^{1,4}, Mouna Samouche^{1,4}, Houda El Asri^{1,4},
mustapha mahmoud^{3,4}, fatima el boukhrissi^{2,4}

1. Unité de biochimie, centre hospitalier universitaire Hassan II, Fès, Maroc

2. Unité de biochimie, Hôpital Militaire Moulay Ismail, Meknès, Maroc

3. Chef de l'unité de biochimie, centre hospitalier universitaire Hassan II, Fès, Maroc

4. Faculté de Médecine, de Pharmacie et de médecine dentaire, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Fès, Maroc

Résumé

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) a connu une nette amélioration grâce à la découverte depuis quelques années des biomarqueurs du liquide cébro spinal (LCS). Les marqueurs classiques du LCS sont maintenant incontestés et sont caractérisés par une augmentation des protéines Tau et Tau phosphorylée et une diminution des concentrations du peptide amyloïde A β 1-42. Ces biomarqueurs qui ont un double intérêt diagnostique et pronostique, sont le reflet des lésions neuropathologiques cérébrales caractéristiques du processus d'Alzheimer (lyse neuronale, dégénérescence fibrillaire constituée de protéine Tau et plaque amyloïde).

Bien que l'usage des biomarqueurs du LCS soit encore réservé à la recherche clinique et aux essais thérapeutiques dans de nombreux pays, il a été souligné que le dosage de ces biomarqueurs peut être proposé en pratique clinique courante en cas d'ambiguïté diagnostique et surtout chez les patients jeunes.

Cependant, les biomarqueurs du LCS présentent diverses limites liées aux conditions pré-analytiques, analytiques et post analytiques et qui sont responsables d'une variabilité du dosage. Une harmonisation des procédures, passant par l'automatisation et les efforts de standardisation est mise en œuvre afin d'améliorer les outils d'exploration actuellement disponibles. A travers notre travail, nous avons voulu dresser un état des connaissances sur les biomarqueurs de la MA dans le LCS, leur intérêt, leur méthode de dosage, et leurs limites.

Mots clés : ; Biomarqueurs ; Liquide cébrospinal, Maladie d'Alzheimer, peptide A β , Protéine Tau.

Abstract

The diagnosis of Alzheimer's disease (AD) has improved significantly with the discovery in recent years of cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers. The classical markers of CSF are now undisputed and are characterized by an increase in Tau and phosphorylated Tau proteins and a decrease in the concentrations of amyloid A β 1-42 peptide. These biomarkers, which have a dual diagnostic and prognostic interest, reflect the cerebral neuropathological lesions characteristic of the Alzheimer's process (neuronal lysis, fibrillary degeneration consisting of Tau protein and amyloid plaque).

Although the use of CSF biomarkers is still reserved for clinical research and therapeutic trials in many countries, it has been pointed out that the determination of these biomarkers can be proposed in routine clinical practice in case of diagnostic ambiguity and especially in young patients.

However, CSF biomarkers have various limitations related to pre-analytical, analytical and post-analytical conditions that are responsible for assay variability. A harmonization of procedures, through automation and standardization efforts, is implemented in order to improve the currently available exploration tools. Through our work, we wanted to draw up a state of knowledge on the biomarkers of AD in the CSF, their interest, their method of determination, and their limits.

Key words: A β peptide, Alzheimer's disease; Biomarkers; Cerebrospinal fluid, Tau protein

I. Introduction :

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui touche plus de 40 millions de personnes dans le monde et dont la prévalence est en continuelle augmentation du fait du vieillissement de la population [1]. Néanmoins, son diagnostic repose essentiellement sur des critères de consensus [2]. En effet les signes cliniques de la MA ne sont pas pathognomoniques et peuvent illustrer d'autres pathologies neurodégénératives, en particulier lorsque la présentation clinique est atypique [3]. Ainsi, la MA est souvent diagnostiquée à des stades tardifs où la perte d'autonomie est déjà installée. Afin de parler à ce problème, de

nombreuses recherches visent à mettre en évidence des biomarqueurs susceptibles d'aider au diagnostic précoce, et permettre ainsi une meilleure prise en charge des patients et une amélioration de la qualité de vie [4].

Du fait du rapport étroit entre le système nerveux central et le liquide cébro spinal (LCS), l'étude des différents composants de ce liquide biologique constitue un moyen qui permet d'analyser *in vivo* certaines modifications neurochimiques induites par les maladies neurodégénératives [5]. Parmi ces modifications, les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) et les plaques séniles (PS) représentent les principales lésions neuropathologiques caractérisant la MA [6]. En effet, dans la MA, les PS sont retrouvées en grande quantité au niveau du cortex cérébral, elles sont le résultat d'accumulation extracellulaire de protéine amyloïde [7]. Les DNF, quant à elles, sont formées d'agrégats intracellulaires de protéines Tau (*tubulin associated unit*) hyperphosphorylées participant à la perte neuronale.

Différents stades neuropathologiques ont été décrits dans la MA et corrélés au déficit cognitif selon la progression stéréotypée des DNF [8]. Grâce aux résultats des biomarqueurs, il est maintenant admis que les lésions cérébrales commencent 15 à 20 ans avant les premiers signes cliniques de la MA et que des stades précliniques et pauci-symptomatiques existent incluant les troubles cognitifs subjectifs (Subjective Cognitive Impairment [SCI]) et les troubles cognitifs légers (Mild Cognitive Impairment [MCI])[9].

Notre travail vise à rapporter l'état des connaissances actuelles sur les biomarqueurs de la MA dans le LCS, leurs intérêt, leurs méthodes de dosage, et leurs limites.

II. Principaux biomarqueurs du LCS

L'utilisation du LCS comme prélèvement biologique de référence dans l'analyse des biomarqueurs se base sur les avantages inhérents à ses propriétés cérébrales, et qui représentent une source idéale de données physiopathologiques et diagnostiques. En effet, une modification biologique, en particulier protéique du LCS peut être un reflet de processus neurodégénératifs en cours. De plus, les effets secondaires liés au prélèvement (infections post-PL, syndrome post-PL...) restent rares (< 0,3 %) chez les sujets âgés et les nouvelles modalités de prélèvements (aiguille souple, hypnose-analgésie, anesthésies cutanées et gazeuses, musicothérapie lors de la PL, formation des jeunes médecins au geste par des stimulateurs de PL...) limitent l'appréhension du geste et de la douleur. Trois principaux biomarqueurs protéiques sont utilisés dans le champ des affections neurodégénératives: le peptide A β , la protéine Tau totale (T-Tau) et sa forme phosphorylée (P-Tau) [10].

a. Protéine bêta-amyloïde dans le LCS

Le peptide A β 1-42 est le produit du clivage de la protéine *amyloid precursor protein* (APP). Cette dernière est une protéine neuronale transmembranaire soumise à l'action des sécrétases lors de sa dégradation. Une première voie de dégradation, dite « non amyloïdogène», fait intervenir successivement l'alpha puis la gamma sécrétase pour donner naissance à des composés solubles. La deuxième voie métabolique, impliquant la bêta puis la gamma sécrétase, conduit à la formation du fragment peptidique A β 1-42, molécule hydrophobe qui participe, par un mécanisme d'agrégation, à la formation des plaques séniles [11].

La concentration d'A β 1-42 diminue précocement dans le LCS des patients atteints de MA (10). Deux hypothèses qui ne s'excluent pas mutuellement pourraient expliquer cette diminution : d'une part, une diminution de la clairance lymphatique au sein du parenchyme cérébral du peptide A β 1-42 vers le LCS [12]et, d'autre part, un clivage anormal produisant plus de peptide A β 1-42, moins soluble que l'A β 1-40 en raison de deux acides aminés hydrophobes additionnels. Ainsi, le peptide A β 1-42 s'agrège plus rapidement et est à l'origine des plaques amyloïdes. Il se trouve, par conséquent, piégé et en moindre concentration dans le LCS [13]. Des études neuropathologiques ou *in vivo* par imagerie amyloïde retrouvent une corrélation inverse entre la concentration en A β 1-42 dans le LCS et la charge amyloïde cérébrale totale [14]. Par ailleurs, le dosage en parallèle de l'A β 1-40 permet de connaître le niveau de synthèse de protéine amyloïde qui présente une importante variabilité interindividuelle. En effet, une baisse du ratio 42/40 permettrait de confirmer une amyloïdopathie. Par contre, des valeurs normales suggèreraient des variations du peptide A β 1-42 en rapport avec la variation de production physiologique de protéine amyloïde [15][16].

b. Protéine Tau

La protéine Tau joue un rôle dans l'assemblage et la stabilisation des microtubules au niveau axonal. Notons qu'en raison de l'épissage alternatif de son ARN messager, cette protéine se présente sous six isoformes. Lors de la MA, la protéine Tau est anormalement phosphorylée et s'agglomère en paires de filaments appariés pour conduire à la dégénérescence neurofibrillaire (DNF). Cette hyperphosphorylation de Tau est observée dans de nombreuses maladies dégénératives comme la démence à corps de Lewy et dans certaines dégénérescences lobaires fronto-temporales, telle la paralysie supranucléaire progressive. Dans le LCS, la protéine Tau est incomplète et se présente sous forme de fragments de ses six isoformes. La méthode Elisa, permet le dosage dans le LCS de la majeure partie de ces fragments Tau total et Tau phosphorylée sur différents épitopes, comme la thréonine 181 (2).

III. Indications du dosage des biomarqueurs du LCS (Tableau 1):

Conformément aux suggestions dans les derniers critères internationaux, l'usage des biomarqueurs du LCS reste, dans de nombreux pays, réservé à la recherche clinique et aux essais thérapeutiques. Pourtant, dans ces derniers critères diagnostiques du NIAA (*National Institute on Aging-Alzheimer's Association*) ainsi que dans les recommandations françaises publiées par la HAS (*Haute Autorité de santé*) en décembre 2011, il est souligné que le dosage des biomarqueurs du LCS peut être proposé en pratique clinique courante « en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients jeunes » [17][18]. Le niveau de doute diagnostique étant laissé à l'appréciation du médecin. Chez le sujet jeune (c'est-à-dire présentant les premiers signes de la maladie avant 65 ans, il paraît effectivement important d'appuyer le diagnostic par le dosage de ces biomarqueurs. C'est également le cas dans certaines situations lorsque l'évaluation neuropsychologique est difficile [19]. Néanmoins, l'évaluation clinique si elle est typique, n'est pas substituable par le dosage des biomarqueurs en particulier chez les personnes âgées.

IV. Conditions pré-analytiques :

Les facteurs pré-analytiques (prélèvement et tubes de prélèvement, conditions d'acheminement, contamination par du sang, conservation au laboratoire) sont la cause d'au moins 40–60 % de la variabilité des résultats [22]. Contrôler ces facteurs impose des procédures rigoureuses de prélèvement.

Le prélèvement de LCS impose la réalisation d'une ponction lombaire. Ce geste, souvent appréhendé par les patients, est pourtant peu invasif si les contre-indications à sa réalisation sont bien respectées, notamment les troubles de la coagulation et les traitements anticoagulants [19]. L'utilisation d'une aiguille atraumatique à extrémité mousse limitant le risque de brèche méningée et l'hypotension du LCS symptomatique (syndrome « post-ponction lombaire»), doit être systématique. Le volume de prélèvement étant plus important que pour les ponctions lombaires réalisées en pratique courante. Le prélèvement s'effectue dans les espaces intervertébraux entre L3 et L5 et 1 à 2 ml de LCS sont recueillis après élimination des 20 premières gouttes [18].[20].

Le jeûne, l'heure de prélèvement, l'ordre des échantillons n'ont pas d'influence significative sur les résultats même si l'on conseille de réaliser les prélèvements sur une fenêtre de temps limitée (le matin avant 13 heures) [23].

Plusieurs études soulignent une variabilité dans le dosage des biomarqueurs, en particulier du peptide amyloïde, liée au tube de prélèvement. Ainsi, le recueil du LCS doit se faire dans un tube en polypropylène afin de limiter l'agrégation du peptide amyloïde sur les parois [10][24]. Par ailleurs, la protéine Tau est une protéine fragile et à dégradation rapide ce qui impose un transport rapide dans la glace afin d'être prise en charge au sein du laboratoire dans un délai inférieur à 4 heures. Au sein du laboratoire, le prélèvement est centrifugé à 1000 g pendant 10 minutes à +4°C, mis en aliquots (polypropylène), et conservé à -80°C si le dosage n'est pas immédiat [19][23][24]. Il est admis que 3 cycles de congélation/décongélation n'altèrent pas le dosage des biomarqueurs [20].

V. Facteurs analytiques

Le dosage des biomarqueurs du LCS se fait par une technique immuno enzymatique (ELISA). Les anticorps monoclonaux reconnaissent spécifiquement les cibles antigéniques qui ne sont autres que les acides aminés constituant des fragments peptidiques de l'A β 1-42, 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 fabriqués par le laboratoire Innogenetics* (Innotest bêta-amyloïde 1-42, Innotest hTau Ag, Innotest P-Tau 181 P) [25].

Depuis peu, plusieurs fournisseurs ont proposé des automates utilisant des méthodes de détection plus sensibles que l'ELISA classique Lumipluse© de Fujirebo© ; Elecsys© de Roche© et la plateforme MSD de Mesoscale Discovery© [20]. Ils présentent l'avantage inhérent d'une rapidité de rendu des résultats, une diminution des coefficients de variation, et de meilleures répétabilité et fidélité intermédiaire. Cependant, chaque type d'automate possède des limites de détection et de quantification propres ainsi que des seuils d'interprétation différents, ce qui engendre une variabilité d'un laboratoire à l'autre [20].

La spectrométrie de masse, quant à elle, présente l'avantage de s'exonérer de l'utilisation d'anticorps (source de variabilité et d'interférences notamment avec des anticorps hétérophiles). Ainsi, cette technique, utilisée comme mesure de référence, est indispensable à la standardisation des dosages.

La standardisation reste, en effet, nécessaire pour comparer les résultats des différents laboratoires et envisager l'utilisation de valeurs seuils universelles [21][26][27]. Pour cela, trois axes majeurs ont été adoptés : le développement de matériel de référence, le développement de techniques de mesure de référence et la création de programmes de contrôle de qualité externe internationaux. Par ailleurs, L'IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) a établi un groupe de travail (*Working group for Cerebro Spinal Fluid proteins WG-CSF*) pour faciliter la standardisation des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, deux méthodes de quantification d'A β 1-42 utilisant spectrométrie de masse ont ainsi été validées, ce qui a conduit les fournisseurs de kits A β 1-42 à recalibrer leurs dosages de manière à rendre des résultats standardisés

pour A β 1-42 (26). Le programme international de contrôle de qualité externe de l'association Alzheimer (*Alzheimer's Association QC Program*) a ainsi montré, pour le peptide A β 1-42, une réduction de la variabilité interlaboratoire de 15 % à 9 % entre 2017 et 2020, témoignant d'une meilleure fiabilité du dosage A β 1-42 depuis son automatisé et sa standardisation. La standardisation des dosages de T-Tau et P-Tau est toujours en cours. [20]

VI. Interprétation des résultats combinés

L'utilisation de combinaisons de marqueurs du LCS pourrait permettre d'augmenter la performance du diagnostic biologique des démences, que ce soit en terme de diagnostic différentiel ou de précocité diagnostique [28] [29] [30]. L'association des trois marqueurs a une sensibilité de 90–95 % et une spécificité de 90 % pour la maladie d'Alzheimer [31]. Leur interprétation en profils protéiques nécessite souvent l'utilisation d'échelles ou de ratios. Parmi ces rapports on distingue:

a. L'index « IATI » (Innotest Amyloid Tau Index):

Il correspond au rapport du peptide A β 1–42 sur la protéine Tau totale (= [A β 1–42]/240 + 1,18 [Tau]). Cet index est évocateur d'une maladie d'Alzheimer lorsqu'il est < 0,8 et que P-Tau est anormalement élevée. Les résultats peuvent être interprétés comme normaux (i.e. excluant une maladie d'Alzheimer pour un IATI > 1,2), typiques de maladie d'Alzheimer du point de vue biologique, ou qualifiés d'intermédiaires lorsqu'ils ne permettent pas de trancher (0,8 < IATI < 1,2). Cet outil est très utilisé dans les pratiques cliniques françaises en dehors des méthodes de dosage automatisées. Toutefois, il ne peut être utilisé qu'avec la méthode Innotest® [32] [33].

b. Le rapport A β 1-42/A β 1-40

Le calcul du rapport A β 1-42/A β 1-40 permet la pondération du résultat du dosage du peptide A β 1-42 lorsque celui-ci est discordant avec les résultats des dosages de protéine TAU et P-TAU. En effet, ce rapport permet de redéfinir les patients selon l'importance de la charge amyloïde produite. On peut ainsi distinguer, les patients présentant une faible charge amyloïde de ceux dont la charge amyloïde est normale voire importante. Une valeur normale de peptide A β 1-42 ou A β 1-40 peut s'accompagner d'un rapport A β 1-42/A β 1-40 pathologique si le patient présente une charge amyloïde importante et inversement une valeur pathologique (=diminuée) de peptide A β 1-42 ou A β 1-40 peut s'accompagner d'un rapport A β 1-42/A β 1-40 normal si le patient présente une charge amyloïde faible. Le rapport A β 1-42/A β 1-40 a donc un intérêt dans l'amélioration de l'informativité du diagnostic biologique de la maladie l'Alzheimer, surtout, lorsque les profils biochimiques des marqueurs du LCS sont discordants [33].

c. Le rapport Tau/P-Tau

Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine Tau totale et ses formes phosphorylées augmentent de façon conjointe. On considère de façon générale que le rapport Tau/P-Tau est de l'ordre de 6 à 10. Dans d'autres maladies pour lesquelles la lyse neuronale est très importante comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob, les lymphomes malins non hodgkiniens, les accidents vasculaires cérébraux ou encore les encéphalites virales, l'augmentation de la protéine Tau totale est très importante et dissociée de celle de ses formes phosphorylées. Le rapport Tau/P-Tau y est alors très souvent supérieur à 15. Il n'existe toutefois pas de seuil consensuel au niveau international pour l'interprétation de ce rapport. De façon générale, une protéine Tau totale fortement augmentée isolément doit faire suspecter un diagnostic alternatif de la MA [34] [35].

VII. Limites du diagnostic différentiel de la MA (tableau 2):

Les biomarqueurs du LCS, pris isolément, s'avèrent insuffisants pour réaliser le diagnostic différentiel entre la MA et les autres démences [36]. En effet, dans les autres démences dégénératives (démence fronto-temporale, paralysie supranucléaire progressive, dégénérescence corticobasale) et dans les démences vasculaires, il n'y a pas de profil particulier pour ces trois marqueurs et les études sont parfois contradictoires. Ainsi, on peut observer une augmentation de Tau et P-Tau et une baisse d'A β 1-42, sans jamais dépasser les valeurs observées dans la MA. [37]. Néanmoins, une baisse en A β 1-42 équivalente à celle observée dans la MA est présente dans les démences de Lewy. Cette baisse de A β 1-42 dans le LCS des patients atteints de démence à corps de Lewy a d'ailleurs, un sens physiopathologique dans la mesure où cette pathologie est également caractérisée par la présence de nombreuses plaques amyloïdes [38].

VIII. Nouveaux biomarqueurs (tableau 3)

De nombreux récents travaux de recherche, ont porté sur les nouveaux biomarqueurs impliqués dans la mort neuronale, l'atteinte synaptique ou l'inflammation. L'intérêt de ces nouveaux biomarqueurs réside surtout dans l'approche prédictive du déclin cognitif qu'ils pourraient apporter ou dans leur contribution à différencier les atteintes neurocognitives entre elles. Parmi ces nouveaux biomarqueurs, nous citons :

Neurofilaments légers (NFL) : ce sont des constituants des neurones présents dans les corps cellulaires et les axones et leurs concentrations sont augmentées dans le LCS au cours des atteintes neurodégénératives [40].

PKR (eIF2 kinase 2) et JNK : PKR est une kinase pro-apoptotique contrôlant la traduction des protéines et s'accumulant dans les neurones en dégénérescence au cours de la MA [41][41]. Une étude a montré que les concentrations de PKR étaient augmentées dans le LCS des patients MA et MCI et que les patients avec des taux élevés avaient un déclin cognitif plus rapide sur un suivi évolutif de 2 ans [42][43]. D'un autre côté, la JNK3, qui peut être pro-apoptotique, est surtout exprimée dans le cerveau. Dans un travail récent, Gourmaud S et al ont montré que cette kinase activée était surexprimée dans le cerveau des patients MA et que les niveaux de JNK 3 dans le LCS étaient augmentés par rapport aux sujets contrôles et qu'ils étaient prédictifs du déclin cognitif [42]. Ces deux kinases dont les niveaux dans le LCS reflèteraient la mort neuronale mais aussi l'inflammation, pourraient constituer de potentielles futures cibles thérapeutiques [44].

Protéines synaptiques et autres marqueurs : depuis quelques années, plusieurs études originales ont cherché à doser des protéines synaptiques dans le LCS afin de pouvoir analyser la dégénérescence synaptique précoce et tardive dans le cadre de la MA [9]. Ainsi, une étude réalisée par Öhrfelt A et al a retrouvé des taux augmentés de synaptotagmine dans le LCS de deux cohortes de patients MA et MCI [45]. Des résultats similaires ont été mis en évidence pour des études concernant la neurogranine et la SNAP-25 (synaptosomal-associated protein 25) [46][47][48].

IX. Perspectives

Le développement de nouvelles techniques d'immunoanalyse ultra-sensibles (*single molecule assay* ou SIMOA, immunomagnetic reduction ou IMR, immunoprécipitation suivie d'une analyse en spectrométrie de masse) capables de détecter d'infimes concentrations de protéines ouvre la voie aux biomarqueurs sanguins [20]. Ces techniques ont été employées avec succès au dosage des peptides amyloïdes, de T-Tau et P-Tau et des NFL. Le rapport des concentrations plasmatiques $A\beta_{1-42}$ / $A\beta_{1-40}$ reflèterait la pathologie amyloïde cérébrale [49]. D'un autre côté, l'augmentation de la concentration plasmatique de P-Tau217 serait un marqueur précoce de MA et tout aussi sensible et spécifique que les biomarqueurs du LCS actuels [50][51]. Ces marqueurs sanguins sont cependant encore en cours de validation et de nombreux facteurs périphériques (expression périphérique, liaison à des protéines circulantes, dégradation éventuelle par des enzymes circulantes) peuvent compliquer leur interprétation. Les connaissances actuelles dont nous disposons et la relation étroite du LCS avec le parenchyme cérébral imposeront encore pendant quelques années les biomarqueurs du LCS comme un gold standard biologique [52].

X. Conclusion :

En pratique courante les biomarqueurs de la MA dans le LCS sont aujourd'hui réservés aux patients jeunes, aux situations cliniques ambiguës, ou dans le cadre de la recherche et des essais thérapeutiques dans les pays développés. Néanmoins, et en dépit du développement des méthodes de dosage, seul le dosage du peptide $A\beta_{1-42}$ a été standardisé à l'échelle internationale. Par ailleurs, le développement récent de méthodes analytiques ultrasensibles qui seraient capable de détecter ces marqueurs même à des concentrations minimales a permis d'atteindre la sensibilité analytique nécessaire à leur mesure dans le sang. Les premiers résultats sont très prometteurs et des évaluations internationales sont en cours pour vérifier les performances de ces futurs dosages avant leur éventuelle application clinique.

ENCADRE :

1. Le dosage des biomarqueurs du LCS peut être proposé en pratique clinique courante « en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients jeunes
2. Trois principaux biomarqueurs protéiques sont utilisés dans le champ des affections neurodégénératives: le peptide $A\beta$, la protéine Tau totale (T-Tau) et sa forme phosphorylée (P-Tau).
3. Grâce aux résultats des biomarqueurs, il est maintenant admis que les lésions cérébrales commencent 15 à 20 ans avant les premiers signes cliniques de la MA
4. L'utilisation de combinaisons de marqueurs du LCS pourrait permettre d'augmenter la performance du diagnostic biologique des démences, que ce soit en terme de diagnostic différentiel ou de précocité diagnostique.
5. La relation étroite du LCS avec le parenchyme cérébral imposeront encore pendant quelques années les biomarqueurs du LCS comme un gold standard biologique.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Bibliographie

- [1]. Sheltens P, Blennow K, Breteler M, De Strooper Bea. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2016; 388: p. 505-517.
- [2]. McKhann G, Knopman D, Chertkow H, Hyman B, Jack CJea. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May; 7(3): p. 263-9.
- [3]. Knopman D, DeKosky S, Cummings J, Chui H, Corey-Bloom Jea. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 56: p. 114.
- [4]. Krolak-Salmon P, Seguin J, Perret-Liaudet A, Desestret V, Vighetto A, et. Vers un diagnostic biologique de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. *La revue de médecine interne*. 2008 octobre; 129(10): p. 785-793.
- [5]. Wiltfang J, Lewczuk P, Riederer P, Grünblatt E, C H, et a. Consensus Paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers of Dementia: The role of CSF and blood analysis in the early and differential diagnosis of dementia. *World J Biol Psychiatry*. 2005 Jun; 2: p. 69-84.
- [6]. Murayama S, Saito Y. Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neuropathology*. 2004;(24): p. 254-60.
- [7]. Masters C, Simms G, Weinman N, Multhaup G, McDonald B, et a. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1985 Jun; 82(12).
- [8]. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta neuropathologica*. 1991; 82,(4): p. 239-259.
- [9]. Hugon J, Dumurgier J, Cognat E. Biomarqueurs du liquide cébrospinal dans la maladie d'Alzheimer. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2018; 202(1-2): p. 307-320.
- [10]. Koric L, Felician O, Ceccaldi M. Utilisation des biomarqueurs du LCR dans le diagnostic. *REVUE NEUROLOGIQUE*. 2011;(167): p. 474-484.
- [11]. Bakker E, Bacskai B, Arbel-Ornath M, Aldea R. Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases. *Cell Mol Neurobiol*. 2016; 36: p. 181-94.
- [12]. Iwatsubo T, Hasegawa M, Ihara Y. Neuronal and glial tau-positive inclusions in diverse neurologic diseases share common phosphorylation characteristics. *Acta Neuropathol*. 1994; 88: p. 129-36.
- [13]. Fagan A, Mintun M, Mach R, Lee S, Dence Cea. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol*. 2006; 59: p. 512-9.
- [14]. Dumurgier J, Schraen S, Gabelle A, Vercurysse O, Bombois Sea. Dumurgier, J., Schraen, S., Gabelle, A. et al. Cerebrospinal fluid amyloid- β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. *Alz Res Therapy*. 2015 juin; 7(30).
- [15]. Sauvée M, Didier-Laurent G, Latarche C, Escanyé M, Olivier Jea. Additional Use of A β 42/A β 40 Ratio with Cerebrospinal Fluid Biomarkers P-Tau and A β 42 Increases the Level of Evidence of Alzheimer's Disease Pathophysiological Process in Routine Practice. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2014 Janvier; 41(2): p. 377 - 386.
- [16]. Bombois S, Schraen S, Sablonniere S, Buée L. Intérêt du dosage des biomarqueurs du LCR dans les démences dégénératives. *PRATIQUE NEUROLOGIQUE - FMC*. 2011 décembre; 2(4): p. 256-263.
- [17]. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Haute Autorité de santé. 2016..
- [18]. Magnin E, Dumurgier J, Bouaziz-Amar E, Bombois S, Wallon Eea. Les biomarqueurs du liquide cébro-spinal dans la maladie d'Alzheimer : un outil de recherche utile dans la pratique clinique courante des consultations mémoire pour les cas complexes. *LA REVUE DE MÉDECINE INTERNE*. 2017 avril; 38(4): p. 250-255.
- [19]. Shaw L, Arias J, Blennow K, Galasko D, Molinuevo J. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Nov; 14(11): p. 1505-1521.
- [20]. Leroy M, Vaudran L, Deramecourt V, Pasquier F, Chen Yea. Biomarqueurs du liquide cébrospinal. *Pratique Neurologique - FMC*. 2021 May; 12(2): p. 165-179.
- [21]. Vanderstichele H, Bibl M, Engelborghs S, Le Bastard N, Lewczuk Pea. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimers Dement*. 2012 Jan; 8(1): p. 65-73.
- [22]. Hansson O, Mikulskis A, Fagan A, Teunissen C, Zetterberg Hea. The impact of preanalytical variables on measuring cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis: A review. *Alzheimers Dement*. 2018 Oct; 14(10): p. 1313-1333.
- [23]. Lehmann S, Schraen S, Quadrio I, Paquet C, Bombois Sea. Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimers Dement*. 2014 Oct; 10.
- [24]. Perret-Liaudet A, Pelpel M, Tholance Y, Dumont B, Vanderstichele H. Cerebrospinal fluid collection tubes: a critical issue for Alzheimer disease diagnosis. *Clin Chem*. 2012 Apr; 58(4): p. 787-9.
- [25]. Bjerke M, Andreasson U, Kuhlmann J, Portelius E, Pannee Jea. Assessing the commutability of reference material formats for the harmonization of amyloid- β measurements. *Clin Chem Lab Med*. 2016 Jul; 54(7): p. 1177-91.
- [26]. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele Hea. Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol*. 2001 Mar; 58(3): p. 373-9.
- [27]. Boulo S, Kuhlmann J, Andreasson U, Brix B, Venkataraman Iea. First amyloid β 1-42 certified reference material for re-calibrating commercial immunoassays. *Alzheimers Dement*. 2020 Nov; 16(11): p. 1493-1503.
- [28]. Riemenschneider M, Wagenpfeil S, Diehl J, Lautenschlager N, Thiel Tea. Tau and Abeta42 protein in CSF of patients with frontotemporal degeneration. *Neurology*. 2002 Jun; 58(11).
- [29]. Pijnenburg Y, Schoonenboom N, Rosso S, Mulder C, Van Swieten J, et al. CSF tau and Abeta42 are not useful in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2004 May; 62(9): p. 1649.
- [30]. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow Kea. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006 Mar; 5(3): p. 228-34.
- [31]. Engelborghs S, De Vreese K, Van de Castele T, Vanderstichele H, Van Everbroeck Bea. Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol Aging*. 2008 Aug; 29(8): p. 1143-59.
- [32]. Quadrio I, Hay-Lombardie A, Perret-Liaudet A, Bigot-Corbel E. Marqueurs biologiques et maladie d'Alzheimer. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES*. 2021 JUILLET-AOÛT.
- [33]. Dorey A, Tholance Y, Vighetto A, Perret-Liaudet A, Lachman Iea. Association of cerebrospinal fluid prion protein levels and the distinction between Alzheimer disease and Creutzfeldt-Jakob disease. *JAMA Neurol*. 2015 Mar; 72(3): p. 267-75.
- [34]. Skillbäck T, Rosén C, Asztely F, Mattsson N, Blennow Kea. Diagnostic performance of cerebrospinal fluid total tau and phosphorylated tau in Creutzfeldt-Jakob disease: results from the Swedish Mortality Registry. *JAMA Neurol*. 2014 Apr; 71(4): p. 476-83.

- [35]. Blennow K, Wallin A, Agren H, Spenger C, Siegfried Jea. Tau protein in cerebrospinal fluid: a biochemical marker for axonal degeneration in Alzheimer disease? *Mol Chem Neuropathol*. 1995 Dec; 26(3).
- [36]. Blennow K. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. *NeuroRx*. 2004 Apr; 1(2): p. 213-25.
- [37]. Deramecourt V, Bombois S, Maurage C, Ghestem A, Drobecq Hea. Biochemical staging of synucleinopathy and amyloid deposition in dementia with Lewy bodies. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2006 Mar; 65(3): p. 278-88.
- [38]. Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H. Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2000 May 9; 54(9): p. 1875-6.
- [39]. Schraen-Maschke S, Crinquette C, Bombois S, Pasquier S, Delacourte Aea. Les marqueurs biochimiques du LCR : un outil diagnostique de la maladie d'Alzheimer. *Neurologie Psychiatrie Geriatrie*. 2007 février.
- [40]. Rosengren L, Karlsson J, Karlsson J, Persson L, Wikkels Cea. Patients with amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases have increased levels of neurofilament protein in CSF. *J Neurochem*. 1996 Nov; 67(5): p. 2013-8.
- [41]. Chang R, Suen K, MA C, Elyaman W, Ng Hea. Involvement of double-stranded RNA-dependent protein kinase and phosphorylation of eukaryotic initiation factor-2alpha in neuronal degeneration. *J Neurochem*. 2002 Dec; 83(5): p. 1215-25.
- [42]. Gourmaud S, Paquet C, Dumurgier J, Pace C, Bouras Cea. Increased levels of cerebrospinal fluid JNK3 associated with amyloid pathology: links to cognitive decline. *J Psychiatry Neurosci*. 2015 May; 40(3).
- [43]. Dumurgier J, Mouton-Liger F, Lapalus P, Prevot M, Laplanche Jea. Cerebrospinal fluid PKR level predicts cognitive decline in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2013; 8(1).
- [44]. Gourmaud S, Mouton-Liger F, Abadie C, Meurs E, Paquet Cea. Dual Kinase Inhibition Affords Extended in vitro Neuroprotection in Amyloid- β Toxicity. *J Alzheimers Dis*. 2016 Oct; 54(4): p. 1659-1670..
- [45]. Öhrfelt A, Brinkmalm A, Dumurgier J, Brinkmalm G, Hansson Oea. The pre-synaptic vesicle protein synaptotagmin is a novel biomarker for Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2016 Oct; 8(1).
- [46]. Kvarnberg H, Duits F, Ingelsson M, Andreassen N, Öhrfelt Aea. Cerebrospinal fluid levels of the synaptic protein neurogranin correlates with cognitive decline in prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015 Oct; 11(10): p. 1180-90.
- [47]. De Vos A, Jacobs D, Struyfs H, Franssen E, Andersson K. C-terminal neurogranin is increased in cerebrospinal fluid but unchanged in plasma in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015 Dec; 11(12): p. 1461-1469.
- [48]. Brinkmalm A, Brinkmalm G, Honer W, Frölich L, Hausner Lea. SNAP-25 is a promising novel cerebrospinal fluid biomarker for synapse degeneration in Alzheimer's disease. *Mol Neurodegener*. 2014 Nov; 9(53).
- [49]. Toombs J, Zetterberg H. In the blood: biomarkers for amyloid pathology and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Brain Commun*. 2020 Jul; 2(1).
- [50]. Dubois B, Feldman H, Jacova C, Hampel H, Molinuevo Jea. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neuro*. 2014 Jun; 13(6): p. 614-29.
- [51]. Ahmed R, Paterson R, Warren J, Zetterberg H, O'Brien Jea. Biomarkers in dementia: clinical utility and new directions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Dec; 85(12): p. 1426-34.
- [52]. Kiddle S, Sattler M, Proits iP, Simmons A, Westman Eea. Candidate blood proteome markers of Alzheimer's disease onset and progression: a systematic review and replication study. *J Alzheimers Dis*. 2014; 38(3): p. 515-31.

Tableau 1 : Bonnes et mauvaises indications des biomarqueurs de maladie d'Alzheimer selon l'association Alzheimer(2018) (20)(21).

Bonnes indications	Mauvaises indications
Déclin cognitif subjectif chez un patient à risque élevé de MA (antécédents familiaux)	Absence de trouble ou de plainte cognitive (dépistage systématique)
Trouble cognitif léger persistant, progressif et inexpliqué	Absence de trouble ou de plainte cognitive et risque élevé de MA (antécédents familiaux)
Patient avec des symptômes remplissant les critères de MA possible	Déclin cognitif subjectif chez un patient qui n'est pas à risque élevé de MA
Trouble cognitif léger ou démence du sujet jeune (début < 65 ans)	Trouble du comportement en sommeil paradoxal
Patient > 65 ans remplissant les critères de MA probable	Évaluation de la sévérité de la MA chez un patient ayant un diagnostic posé de MA
Trouble du comportement au premier plan (syndrome de Capgras, délire paranoïde, confusion inexpliquée, agitation, dépression) et suspicion de MA	Porteurs du génotype APOE4 en l'absence de trouble cognitif

Tableau 2: variations des concentrations des marqueurs A β 1-42, Tau et P-Tau dans le LCS de patients déments, comparée à celles des témoins (39).

	A β 1-42	T Tau	P Tau
MA	↓↓↓	↑	↑↑
MCI	↓↓↓	↑	↑↑
DCL	↓↓↓	±↑	↑ou ↓
DFT	↓	±↑ou ↓	↑

Intérêt de l'exploration des biomarqueurs retrouvés dans le LCS dans le ..

PSP	↓↓	- ou ↑	-
CBD	↓↓	↑↑	-
DVa	↓ou↑	±↑	- ou ±↑
MCJ	↓↓↓	↑↑↑	- ou ±↑

MA : maladie d'Alzheimer ; MCI :mild cognitive impairment ; DCL : démence à corps de Lewy ; DFT : Démences fronto temporales ; PSP : paralysie supranucléaire progressive ; DCB : dégénérescence cortico basale ; DVa : démence vasculaire ; MCJ : maladie de Creutzfeldt Jacob ; ↑= augmentation ; - :stabilité ; ↓=diminution

Tableau 3 : liste non exhaustive des différents biomarqueurs du LCS utilisés en routine ou étudiés en recherche clinique chez des patients MA et des patients MCI (9).

BIOMARQUEURS LCS	DIAGNOSTIC MA	DIAGNOSTIC MCI LIE A MA	PROGRESSION CLINIQUE
Aβ 1_42	+	+	-
Aβ 1_40	+	+	-
TAU	+	+	-
pTAU	+	+	-
NFL	+	+	-
PKR	+	+	-
JNK3	+	+	-
NEUROGRANIN	+	+	-
SYNAPTOTAGMIN	+	+	-
VILIP-1	+	+	-
YKL-40	+	+	-