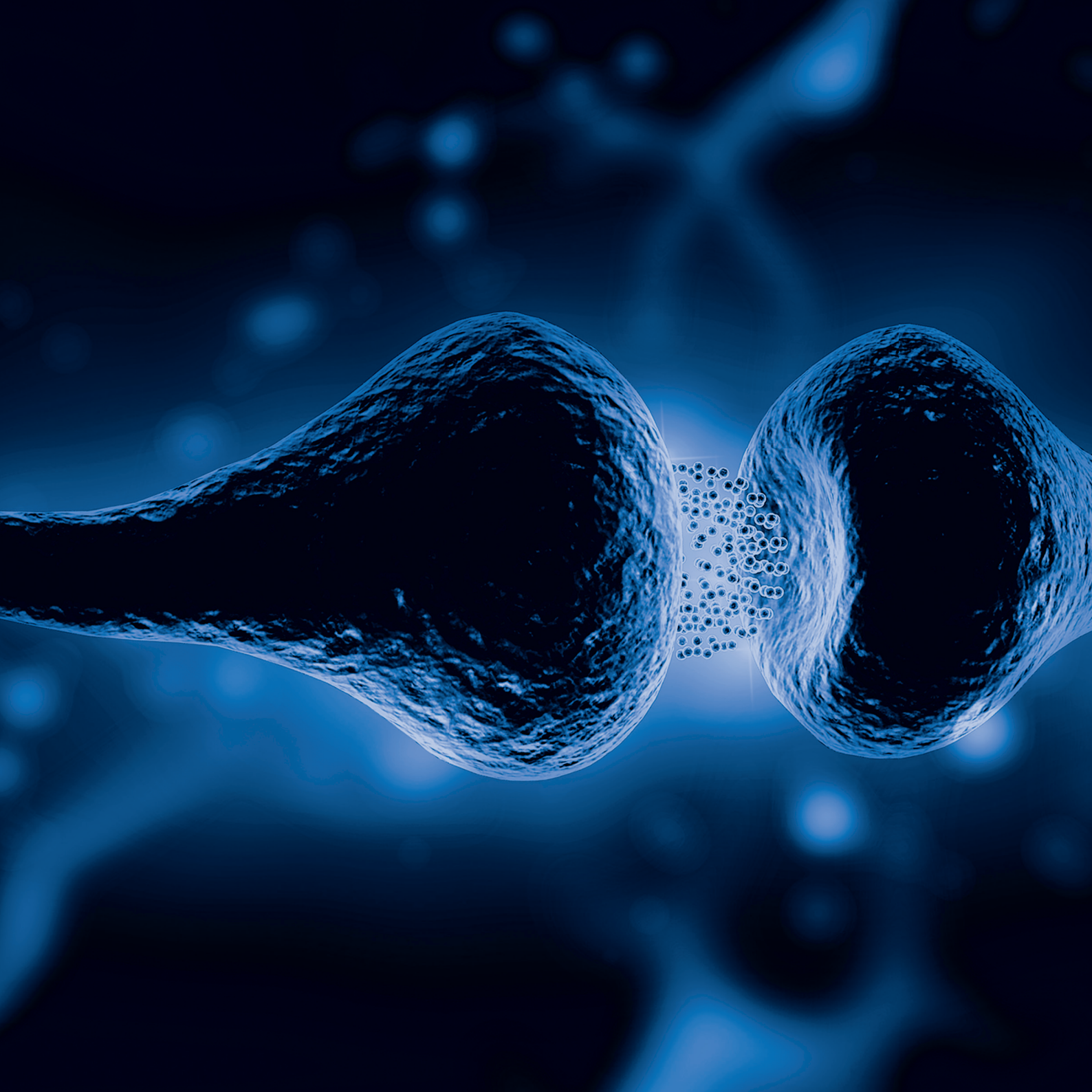
Maladie d'Alzheimer

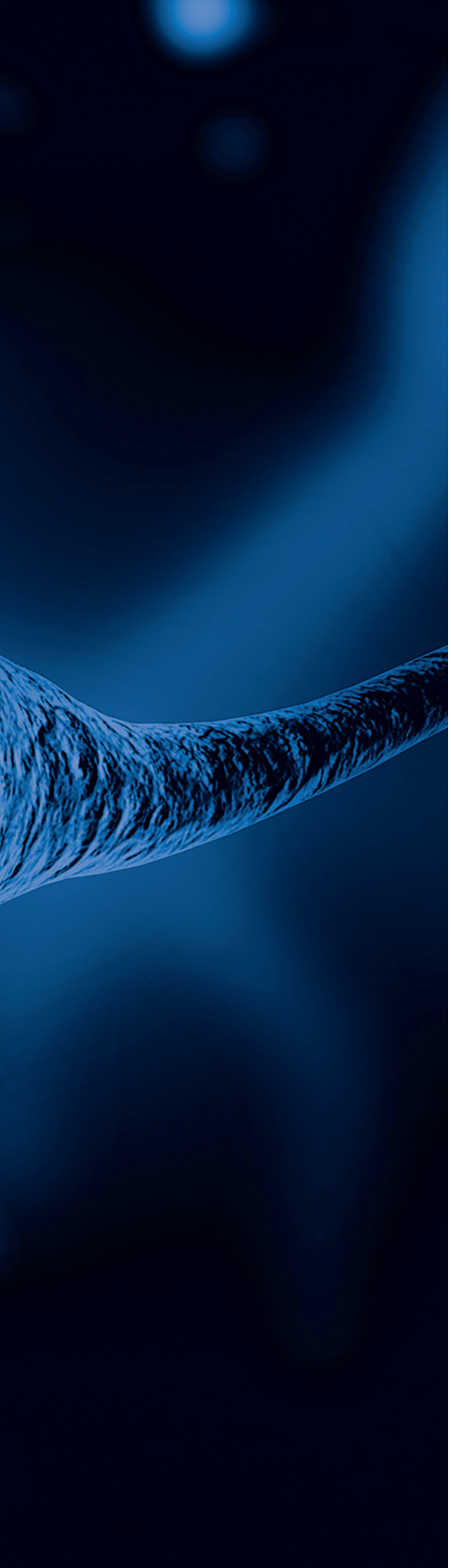
Fujirebio - Pionnier des marqueurs biologiques d'Alzheimer

Quelques gouttes de connaissance pour un océan de compréhension

Fujirebio
Neuro Center
of Excellence

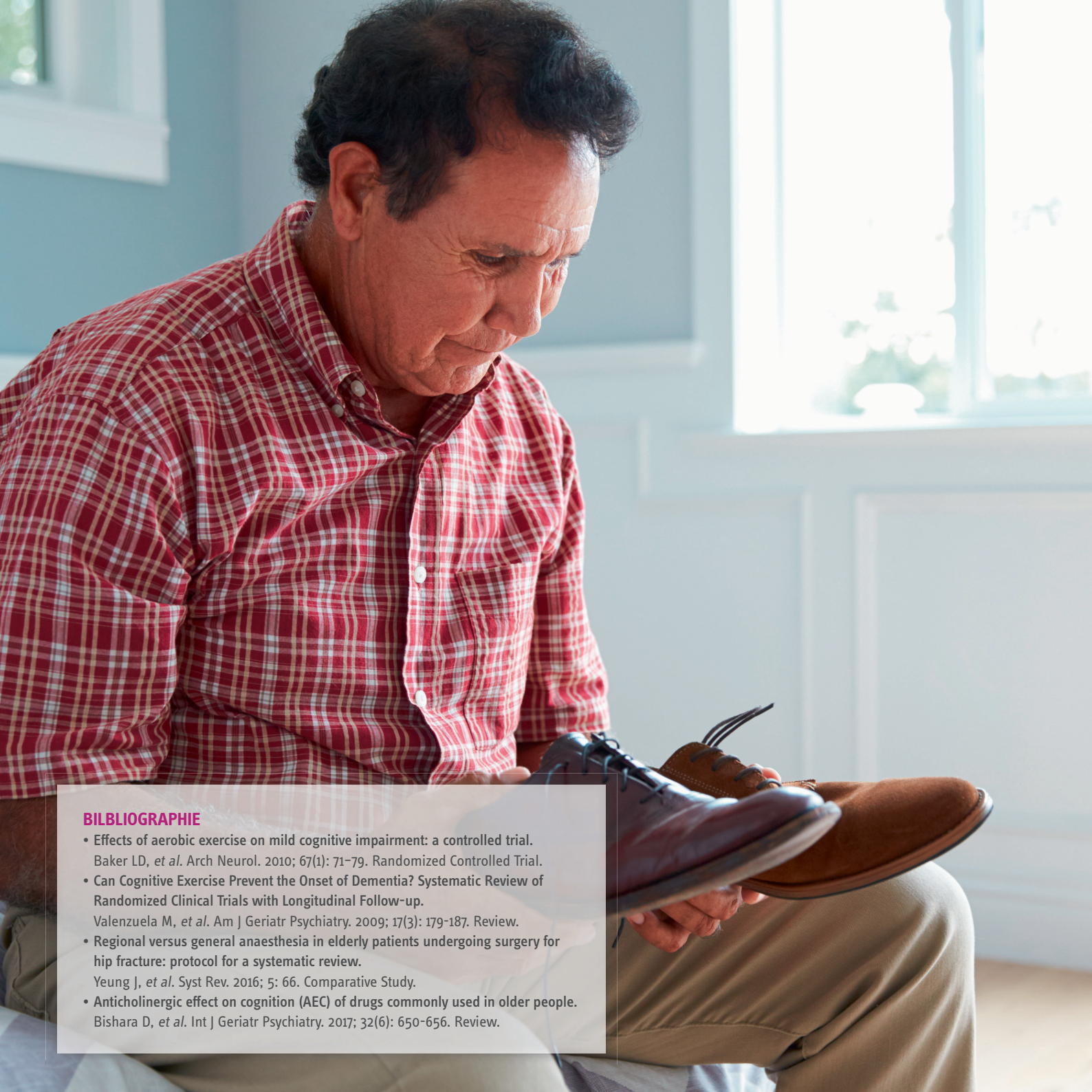
FUJIREBIO





Sommaire

L'importance d'un dépistage précoce 5
Un diagnostic précoce est essentiel 5
Bibliographie 4
Première partie 6
Protéines altérées dans les maladies neurodégénératives du cerveau 6
Biomarqueurs relatifs à la maladie d'Alzheimer 7
Biomarqueurs relatifs à la démence à corps de Lewy 7
Biomarqueurs relatifs à la dégénérescence fronto-temporale 7
Dépôts de protéine prion anormale 8
Biomarqueurs complémentaires de lésions neuronales, acquises ou traumatiques 8
Bibliographie 9
Deuxième partie 10
Caractéristiques cliniques des démences neurodégénératives et dosage des biomarqueurs du LCR 10
Démences neurodégénératives les plus courantes 11
Quelle est la performance diagnostique des biomarqueurs du LCR ? 11
Aperçu de l'efficacité clinique des biomarqueurs bien établis de la maladie d'Alzheimer 11
Modification des biomarqueurs spécifiques à la maladie d'Alzheimer dans d'autres démences 12
Bibliographie 12
Troisième partie 14
Préparation et transport des échantillons du LCR 14
Procédure recommandée 15
Bibliographie 15
Quatrième partie 16
Interprétation du profil biochimique du LCR 16
Maladie d'Alzheimer (MA) et stades précliniques 16
Biomarqueurs pathophysiologiques 17
Définition de la valeur-seuil anormale des biomarqueurs du LCR 17
Combinaison des biomarqueurs du LCR pour une meilleure prédiction de la MA 18
Marqueurs du LCR pour stratifier le risque de MA et valeur prédictive 18
Biosignature du LCR : une dynamique des changements neuropathologiques 20
Bibliographie 20
Cinquième partie 22
Dépôt et clairance de Aβ : une caractéristique clé du cerveau vieillissant 22
Valeur ajoutée du ratio $A\beta_{42/40}$ 23
Valeur ajoutée de $A\beta_{40}$ seul 24
Impact d'être porteur de l'allèle *APOE* 24
Bibliographie 24
Sixième partie 26
Nouveaux critères de la MA 26
Système AT(N)(C) dans la maladie d'Alzheimer 28
Bibliographie 29
Septième partie 30
Futures perspectives sur les marqueurs sanguins 30
Bibliographie 31



BILBLIOGRAPHIE

- **Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial.**
  Baker LD, *et al*. Arch Neurol. 2010; 67(1): 71–79. Randomized Controlled Trial.
- **Can Cognitive Exercise Prevent the Onset of Dementia? Systematic Review of Randomized Clinical Trials with Longitudinal Follow-up.**
  Valenzuela M, *et al*. Am J Geriatr Psychiatry. 2009; 17(3): 179-187. Review.
- **Regional versus general anaesthesia in elderly patients undergoing surgery for hip fracture: protocol for a systematic review.**
  Yeung J, *et al*. Syst Rev. 2016; 5: 66. Comparative Study.
- **Anticholinergic effect on cognition (AEC) of drugs commonly used in older people.**
  Bishara D, *et al*. Int J Geriatr Psychiatry. 2017; 32(6): 650-656. Review.

L'importance d'un dépistage précoce.

Un diagnostic précoce est essentiel.

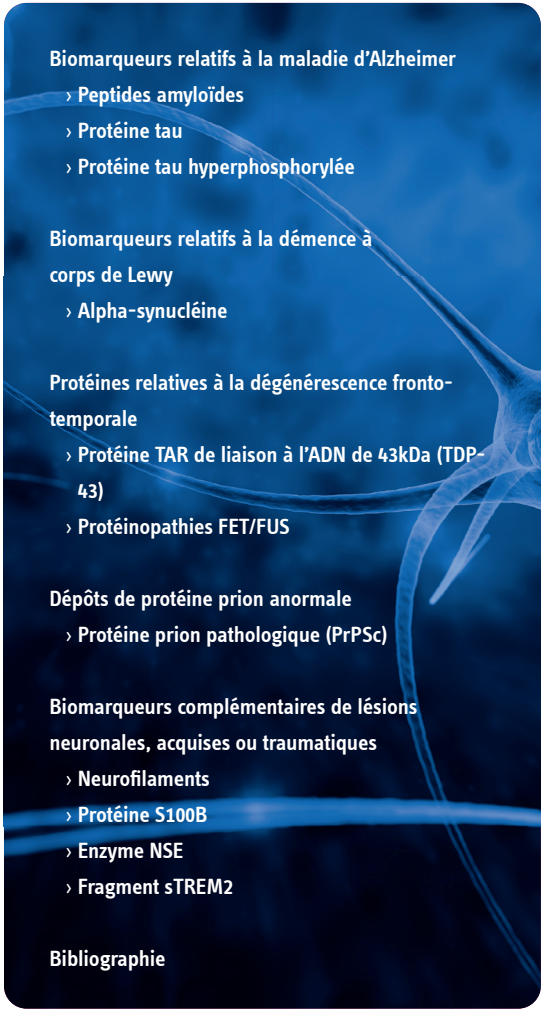
La maladie d'Alzheimer est un processus continu menant à une altération des fonctions cognitives et comportementales. Il est indispensable de consulter un médecin dès l'apparition des premiers signes. À ce moment-là, la maladie peut déjà avoir progressé insidieusement pendant de nombreuses années.

Un diagnostic clair permet aux parents et aux proches du patient de mieux comprendre les symptômes qui apparaissent et d'anticiper l'avenir en concertation avec celui-ci.

Un dépistage précoce de cette maladie permet d'agir plus rapidement afin de gagner un temps précieux ; obtenir un diagnostic précis pour prévenir les complications et l'aggravation soudaine !

- **Un diagnostic précis** permet de choisir la meilleure gestion possible du patient ; tous les troubles de démence n'évoluent pas de la même manière. La coexistence de diverses causes pouvant affecter les capacités cognitives est fréquente, c'est pourquoi un bon diagnostic différentiel est essentiel.
- **Prévention générale :** stimuler la réserve cognitive en jouant sur la plasticité cérébrale, à savoir la capacité du cerveau à établir de nouvelles connexions lorsque certaines sont détruites par la maladie.
  - » Stimuler cette réserve implique de pratiquer une activité physique régulière, de lutter contre l'hypertension et d'adopter un régime afin de prévenir les risques de diabète.
  - » Continuer de pratiquer des activités intellectuelles et d'avoir des interactions sociales est primordial.
- **Prévention secondaire :** protéger le patient des complications.
  - » Chutes et opérations chirurgicales : la baisse des réserves cognitives des fonctions cérébrales du fait du vieillissement et de l'impact de maladies, plus particulièrement d'état pré-démentiel, est révélée lorsque les personnes âgées souffrent d'un stress chirurgical. Étudier la possibilité d'une anesthésie locale dans la mesure du possible réduit de 50 % le risque de syndrome confusionnel aigu ou de dysfonctionnement cognitif post-opératoire. De nombreux états démentiels attribués à la chirurgie sont en fait des maladies neurodégénératives cérébrales révélées au moment du séjour à l'hôpital alors que ces dernières ont, jusqu'alors, évolué graduellement sans attirer l'attention de la famille ou des médecins.
  - » Contrôle des médicaments : éviter les erreurs de prise de médicaments, mais aussi être vigilant sur ce qui est réellement prescrit ! De nombreux traitements médicamenteux communément prescrits aux personnes âgées sont associés à des risques de déclin cognitif.

Pour conclure, un diagnostic précoce est associé à de nombreux avantages, indépendamment de la disponibilité des traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer.



Première partie

Protéines altérées dans les maladies neurodégénératives du cerveau

Un biomarqueur est défini ici comme une caractéristique **objectivement mesurée dans les fluides corporels** avec un niveau de preuve suffisant pour être utilisé dans des procédures de diagnostic in-vitro, à savoir pour évaluer le risque de maladie, orienter le diagnostic clinique et contrôler les interventions thérapeutiques.

Au regard des maladies neurodégénératives (MND), les biomarqueurs dérivés du liquide céphalo-rachidien (LCR) ont été intensément étudiés. Les **biomarqueurs du LCR** reflètent des changements moléculaires dans le cerveau en raison de son contact direct avec l'espace extracellulaire du cerveau.

Néanmoins, le mouvement du LCR n'est pas un flux unidirectionnel et il n'existe aucune preuve quant à la présence des protéines pathologiques dans l'environnement extracellulaire. La recherche de biomarqueurs de maladies neurodégénératives est un défi puisque la plupart des protéines cérébrales subissent des modifications post-traductionnelles complexes.

Biomarqueurs relatifs à la maladie d'Alzheimer

Des marqueurs protéiques ont été validés pour refléter les processus pathogéniques centraux de la pathologie d'Alzheimer (MA), c'est-à-dire la perturbation du métabolisme du peptide β-amyloïde (Aβ) et son dépôt ultérieur en plaques séniles, l'hyperphosphorylation de la protéine tau avec la formation ultérieure d'enchevêtrements neurofibrillaires (protéine tau phosphorylée, P-tau) et la dégénérescence neuronale (protéine tau totale, T-tau).

PEPTIDES AMYLOÏDES

Le composant principal des plaques est un peptide nommé β-amyloïde (Aβ) qui est un métabolite de clivage de la protéine précurseur amyloïde (APP). La protéine APP est une protéine transmembranaire, le domaine Aβ étant partiellement incorporé dans la membrane. L'Aβ est le fruit du clivage de l'APP par deux protéases, les β- et γ-sécrétases. L'Aβ libre est sécrété dans le LCR.

Il existe deux variants C-terminal de Aβ, une forme courte qui se termine à l'acide aminé position 40 ($A\beta_{40}$) et une forme longue qui se termine à l'acide aminé position 42 ($A\beta_{42}$). L'isoforme $A\beta_{42}$ a une forte tendance à l'agrégation et est précocement déposée en plaques.

PROTÉINE TAU

La protéine tau est une protéine normalement localisée dans les axones des neurones. Sa fonction est de stabiliser le cytosquelette microtubulaire dans les axones en se liant aux microtubules. Il existe six isoformes différentes de la protéine tau en fonction de quels exons du gène tau ont été traduits en protéine tau mature. Il existe également de nombreux sites de phosphorylation sur la protéine tau, à savoir des acides aminés pouvant être phosphorylés. La protéine tau représente donc une famille de six isoformes avec différents degrés de phosphorylation.

Le taux de protéine T-tau dans le LCR traduit l'intensité de la dégénérescence neuronale et axonale ainsi que l'étendue des lésions cérébrales.

PROTÉINE TAU HYPERPHOSPHORYLÉE

Dans la MA, un excès de groupement phosphate lié à la protéine tau conduit à une hyperphosphorylation des isoformes tau. La protéine tau hyperphosphorylée a une capacité réduite de se lier aux microtubules dans les axones, ce qui affecte la stabilité du cytosquelette et donc la fonction neuronale. Ceci confère à la protéine tau une tendance accrue à l'auto-assemblage en enchevêtrements de paires de filaments hélicoïdaux, dont les amas de plus en plus grands vont former les dégénérescences neurofibrillaires.

Biomarqueurs relatifs à la démence à corps de Lewy

ALPHA-SYNUCLÉINE

Les synucléinopathies sont caractérisées par des agrégats intra-neuronaux formés principalement d'α-synucléine (α-syn), qui sont trouvés dans les corps et neurites de Lewy présents dans la maladie de Parkinson (MP) et les démences à corps de Lewy (DCL), ainsi que dans les inclusions cytoplasmiques de l'atrophie multi-systématisée (AMS). Une forme extracellulaire d'α-syn semble être sécrétée des cellules neuronales par exocytose et détectable dans le LCR probablement sous forme oligomérique phosphorylée.

Biomarqueurs relatifs à la dégénérescence fronto-temporale

Le spectre large des dégénérescences fronto-temporales (DFT) est associé à une accumulation de diverses protéines dans le cerveau : tau, TDP-43 (transactive response DNA binding protein), FUS (fused in sarcoma), EWS (Ewing sarcoma) and TAF15 (TATA binding associated factor 15 (collectivement connues sous le nom de protéines FET).

PROTÉINE TAR DE LIAISON À L'ADN DE 43KDA (TDP-43)

La protéine TDP-43 est un composant majeur des inclusions positives à l'ubiquitine qui sont l'une des caractéristiques neuropathologiques dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT). Uniquement 50 % des patients atteints de DLFT ont des agrégats positifs à la protéine TDP-43. Malheureusement, la protéine TDP-43 du LCR provient principalement du sang. Les niveaux de TDP-43 dans le LCR et le sang sont peu informatifs en tant qu'outil diagnostique mais pourraient devenir utiles pour surveiller les effets thérapeutiques des médicaments visant la TDP-43.

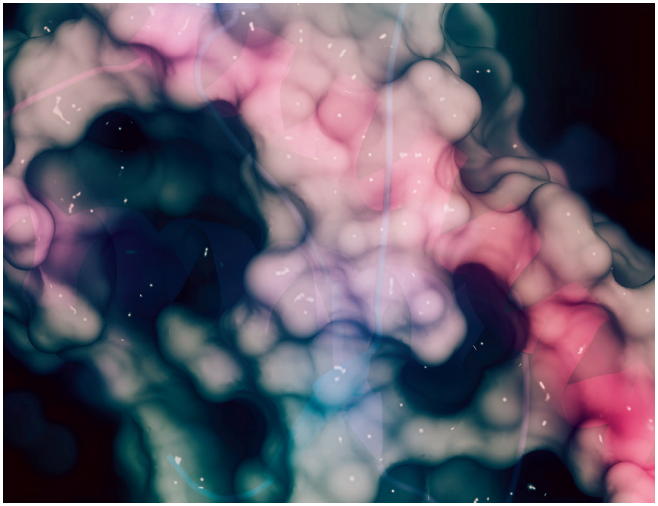
PROTÉINOPATHIES FET/FUS

Des rapports récents ont identifié des mutations causant des troubles neurologiques dans les gènes codant une famille de protéines de liaison à l'ARN nommées FET. Les protéines FET sont impliquées dans toutes les étapes du métabolisme ARN dans les maladies neurodégénératives. Les protéines FET sont hautement conservées et exprimées de manière ubiquitaire. Récemment, l'implication des protéines FET a été suggérée dans les maladies neurologiques telles que la DLFT et la SLA, car leur présence a été trouvée dans des inclusions cytoplasmiques. Une co-accumulation anormale des protéines FET dans les inclusions pathologiques a été décrite dans tous les sous-types de DLFT-FUS. La protéine FUS est la protéine la plus étudiée ; elle est située dans les granules et épines dendritiques des neurones. Elle joue un rôle dans le transport des ARNm dans les dendrites qui est un processus essentiel à la synthèse des protéines locales et à la plasticité synaptique. Aucun marqueur relatif aux protéines FET n'est disponible dans le LCR.

Dépôts de protéine prion anormale

PROTÉINE PRION PATHOLOGIQUE (PRP^{SC})

Les maladies à prions chez les humains provoquent des troubles neurodégénératifs progressant rapidement causés par une structure de repliement anormale de la protéine prion. La maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique (MCJs) est la forme la plus courante (85 à 90 %), suivie de la MCJ génétique (MCJg) et de l'insomnie fatale familiale (IF) (10 à 15 % des cas) qui sont liées à des mutations ponctuelles, ou insertion,



dans le gène de la protéine prion. Plusieurs sous-types moléculaires de la maladie de Creutzfeldt–Jakob sporadique ont été identifiés. L'électroencéphalogramme et les marqueurs du LCR supportent le diagnostic clinique ; cependant, leur utilité varie selon les sous-types (critères actualisés de l'OMS pour le diagnostic de la MCJ et des maladies apparentées, 2009). Le principe de détection des PrPSc est d'exploiter la capacité à faibles quantités de PrPSc présentes dans le LCR à convertir la protéine native PrP en PrPSc à l'aide d'une méthode ultrasensible RT-QuIC (Real-Time Quaking-Induced Conversion). Cette technique qui utilise un recombinant PrP a montré une bonne sensibilité diagnostique (82 à 96 %) et une spécificité quasi totale.

Les maladies à prions peuvent déclencher des modifications biochimiques semblables à la MA impliquant les protéines PrPSc, $A\beta_{42}$, apolipoprotéine E (ApoE) et tau. L'autopsie des cerveaux atteints de MCJs révèlent des modifications semblables à celles de la maladie d'Alzheimer (17 % des cas).
Le dosage de la protéine 14-3-3 dans le LCR est un test standard dans le diagnostic d'une suspicion de MCJs par la méthode Western blot pratiquée dans les laboratoires de référence de la MCJ. Des échantillons de LCR contaminés par du sang peuvent conduire à des taux de protéine 14-3-3 artificiellement élevés.

Biomarqueurs complémentaires de lésions neuronales, acquises ou traumatiques

NEUROFILAMENTS COMME MARQUEUR DE LÉSION AXONALE

Les neurofilaments sont des filaments intermédiaires intracellulaires situés dans le système nerveux central et périphérique. Dans les neurones, ils contrôlent le diamètre des axones qui est corrélé à la vitesse de la conduction nerveuse. La protéine neurofilament comprend trois sous-unités : neurofilament chaîne légère (NfL) ~68 kDa, neurofilament chaîne moyenne ~150 kDa et neurofilaments chaîne lourde ~190 – 210 kDa. À la suite d'une lésion, les neurofilaments intracellulaires peuvent se répandre dans l'espace extracellulaire, et accroître leur concentration dans le LCR. Une performance comparable de NfL observée dans le sang et le LCR ouvre la perspective d'un biomarqueur non invasif de la neurodégénérescence.

BIOMARQUEUR ASTROGLIAL

La protéine S100B est une protéine astrogliale calcium-dépendante de 11 kDa. Dans les troubles neurodégénératifs classiques (MA, MP, SLA), la concentration de S100B dans le LCR traduit généralement la sévérité de l'état pathologique, tandis que, dans de nombreux cas, le niveau sanguin de S100B reste inchangé au cours de la maladie. Par contre, le taux sérique de S100B est utile dans l'évaluation des traumatismes cérébraux.

BIOMARQUEUR DES LÉSIONS CÉRÉBRALES

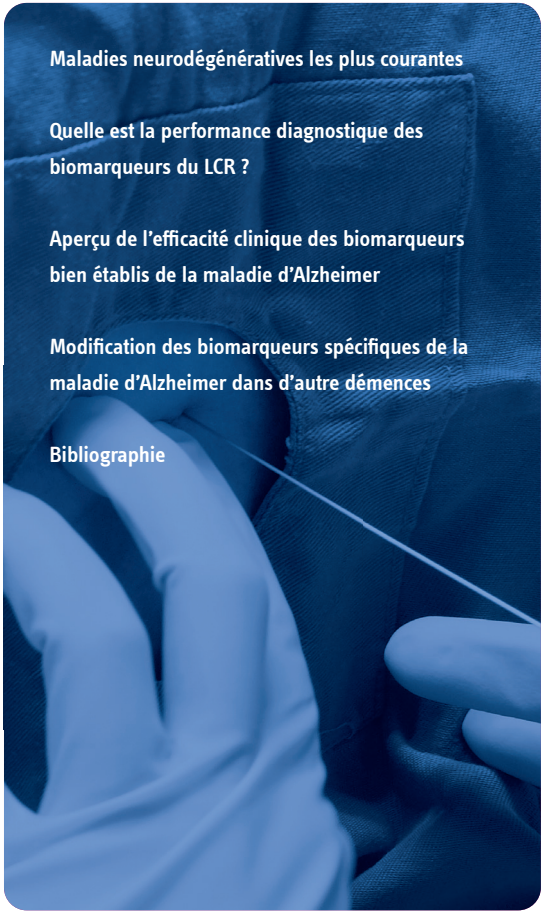
La NSE est une isoenzyme glycolytique que l'on trouve dans les neurones centraux et périphériques mais aussi dans les cellules neuroendocriniennes. Le taux de NSE dans le LCR pourrait être un indicateur sensible de lésion neuronale. La NSE est considérée comme un biomarqueur de stress neuronal. Elle a un potentiel pronostique dans divers troubles neurologiques. Les niveaux sériques de NSE sont nettement élevés chez les patients avec un évolution neurologique défavorable, et pour une variété de pathologies neuronales.

INFLAMMATION DANS LA NEURODÉGÉNÉRESCENCE

TREM2 (Triggering receptor expressed on myeloid cells 2) est une protéine transmembranaire qui est spécifiquement exprimée sur les cellules microgliales dans le cerveau. TREM2 est l'un des facteurs essentiels à la régulation du système immunitaire inné au cours du développement de la MA. La forme soluble de TREM2 (sTREM2) est l'ectodomaine libéré qui est décrit comme un modulateur central de la fonction microgliale. Le taux de sTREM2 dans le LCR est connu pour augmenter 5 ans avant l'apparition de symptômes dans la maladie d'Alzheimer.

BIBLIOGRAPHIE

- **TREM2 ectodomain and its soluble form in Alzheimer's disease.**
  Yang J, *et al.* J Neuroinflammation. 2020; 17(1): 204. Review.
- **New Insights into the Role of Neuron-Specific Enolase in Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Neuroprotection.**
  Haque A, *et al.* Brain Sci. 2018; 8(2): 33. Review.
- **The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury.**
  Michetti F, *et al.* J Neurochem. 2019; 148(2): 168-187. Review.
- **Scandinavian guidelines for initial management of minimal, mild and moderate head injuries in adults: an evidence and consensus-based update.**
  Undén J, *et al.* Scandinavian Neurotrauma Committee (SNC). BMC Med. 2013; 11: 50. Practice Guideline.
- **The diagnostic performance of neurofilament light chain in CSF and blood for Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis.**
  Forgrave LM, *et al.* Alzheimers Dement (Amst). 2019; 11: 730-743.
- **A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers.**
  Jack CR Jr, *et al.* Neurology. 2016; 87(5): 539-547. Review.
- **Molecular Pathological Classification of Neurodegenerative Diseases: Turning towards Precision Medicine.**
  Kovacs GG. Int J Mol Sci. 2016; 17(2): 189. Review.
- **Longitudinal CSF biomarkers in patients with early Parkinson disease and healthy controls.**
  Mollenhauer B, *et al.* Parkinson's Progression Marker Initiative. Neurology. 2017; 89(19): 1959-1969.
- **Post mortem cerebrospinal fluid β-synuclein levels are raised in multiple system atrophy and distinguish this from the other β-synucleinopathies, Parkinson's disease and Dementia with Lewy bodies.**
  Foulds PG, *et al.* Neurobiol Dis. 2012; 45(1): 188-195.
- **Neurochemical biomarkers in the diagnosis of frontotemporal lobar degeneration: an update.**
  Oeckl P, *et al.* J Neurochem. 2016; 138 Suppl 1: 184-192. Review.
- **Limited role of free TDP-43 as a diagnostic tool in neurodegenerative diseases.**
  Feneberg E, *et al.* Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014; 15(5-6): 351-356.
- **Role of FET proteins in neurodegenerative disorders.**
  Svetoni F, *et al.* RNA Biol. 2016; 13(11): 1089-1102. Review.
- **Prion specific and surrogate CSF biomarkers in Creutzfeldt Jakob disease: diagnostic accuracy in relation to molecular subtypes and analysis of neuropathological correlates of p tau and $A\beta_{42}$ levels.**
  Lattanzio F, *et al.* Acta Neuropathol. 2017; 133(4): 559–578.
- **Cerebrospinal fluid real-time quaking-induced conversion is a robust and reliable test for sporadic creutzfeldt-jakob disease: An international study.**
  McGuire LI, *et al.* Ann Neurol. 2016; 80(1): 160-165. Multicenter study.
- **Validation of 14-3-3 Protein as a Marker in Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease Diagnostic.**
  Schmitz M, *et al.* Mol Neurobiol. 2016; 53(4): 2189-2199.
- **Progress in CSF biomarker discovery in sCJD.**
  Llorens F, *et al.* Oncotarget. 2017; 8(4): 5666-5667. Editorial.
- **Cerebrospinal β-synuclein in β-synuclein aggregation disorders: tau/α-synuclein ratio as potential biomarker for dementia with Lewy bodies.**
  Llorens F, *et al.* J Neurol. 2016; 263(11): 2271-2277.
- **Prion Disease Induces Alzheimer Disease-Like Neuropathologic Changes.**
  Tousseyn T, *et al.* J Neuropathol Exp Neurol. 2015; 74(9): 873-888.


Maladies neurodégénératives les plus courantes

Quelle est la performance diagnostique des biomarqueurs du LCR ?

Aperçu de l'efficacité clinique des biomarqueurs bien établis de la maladie d'Alzheimer

Modification des biomarqueurs spécifiques de la maladie d'Alzheimer dans d'autre démences

Bibliographie

Deuxième partie

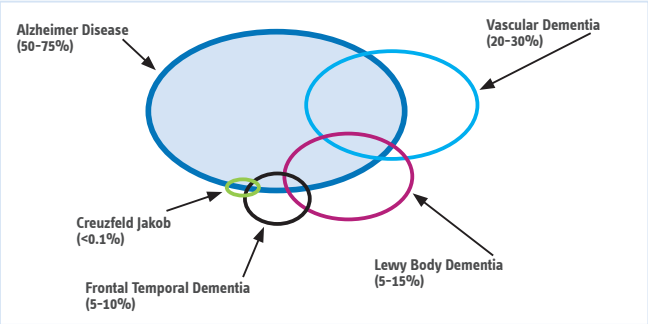
Caractéristiques cliniques des démences neurodégénératives et dosage des biomarqueurs du LCR

Le **liquide céphalo-rachidien (LCR)** est la source optimale de biomarqueurs pour établir un lien ante-mortem entre les caractéristiques cliniques et les caractéristiques pathologiques sous-jacentes.

Les maladies neurodégénératives (MND) du cerveau sont communément classées par leur présentation clinique distinctive, à savoir, un déficit de fonction cognitive impliquant une région anatomique spécifique montrant un dysfonctionnement neuronal ou perte synaptique. La plupart de ces maladies suivent une trajectoire de détérioration vers la démence. 50 à 75 % des cas de démence sont causés par la pathologie d'Alzheimer.

La majorité des cas sont sporadiques, cependant, certains sont de transmission héréditaire autosomique dominante. Dans ces cas, la surexpression de protéines mutantes conduit à des phénotypes avec une apparition souvent plus précoce de la maladie.

Démences neurodégénératives les plus courantes



Pour certaines maladies, uniquement les critères phénotypiques cliniques sont utilisés pour le diagnostic, alors que les modifications biochimiques ou le polymorphisme génétique pourraient également être pris en considération. La classification gagne en certitude dès qu'une preuve positive de la présence de dépôts protéiques pathologiques dans le cerveau est trouvée.

L'accumulation de pathologies cérébrales semble être une conséquence presque inévitable du vieillissement. Fréquemment, on trouve un entrecroisement de pathologies concomitantes.

Quelle est la performance diagnostique des biomarqueurs du LCR ?

Bien que de nombreux biomarqueurs du LCR pouvant refléter des changements pathologiques, des lésions, du stress oxydatif et/ou une inflammation ont été étudiés dans diverses maladies, seulement trois marqueurs biologiques principaux ont été validés pour le diagnostic différentiel de la MA, à savoir le peptide $A\beta_{1-42}$ ($A\beta_{42}$), la protéine tau totale (T-tau) et sa forme phosphorylée (P-tau) mesurés in vitro en utilisant un prélèvement de LCR.

La protéine α-Syn du LCR est actuellement étudiée pour son possible rôle comme biomarqueur dans la maladie de Parkinson et dans le diagnostic différentiel des MND, mais non encore validé. Les trousses de dosage disponibles pour la mesure de l'α-Syn ne semblent pas capables de distinguer les maladies à corps de Lewy des autres désordres neurodégénératifs.

La détection des PrPSc dans le LCR est effectuée uniquement dans des laboratoires référencés pour les maladies à prion, et communément par le dosage de la protéine 14-3-3 non spécifique.

A ce jour, seuls les résultats d'$A\beta_{42}$ (ou du ratio $A\beta_{42/40}$), de la protéine T-tau et P-tau dans le LCR peuvent être utilisés dans un contexte clinique de routine.

Aperçu de l'efficacité clinique des biomarqueurs bien établis de la maladie d'Alzheimer

Biomarkers	Pathological specificity	Early diagnostic sensitivity	Correlation with disease progression
Neuropsychological testing	+	++	++
Amyloid β_{1-42}	++	+++	+
T-tau	+	++	++
P-tau	+++	++	++
Magnetic resonance imaging	+	++	+++
Positron emission tomography FDG uptake	+	++	+++
Minimum (+), moderate (++), maximum (+++)			

Les pathologies concomitantes chez les personnes âgées amènent à un sous-groupe clinique artificiellement dessiné par le phénotype dominant. Les pathologies du cerveau associées à l'âge sont les plaques amyloïdes, les dégénérescences neurofibrillaires, les atteintes cérébro-vasculaires ischémiques, mais également les micro-infarctus, la sclérose hippocampique, les dépôts d'alpha-synucléine (corps de Lewy), les inclusions TDP-43 et les grains argyrophiles.

Le phénotype clinique (typique, atypique ou douteux) et les biomarqueurs principaux du LCR comme reflet des modifications dynamiques du métabolisme protéique du cerveau aident à différencier le déclin neurodégénératif pathologique du vieillissement normal.

Modification des biomarqueurs spécifiques à la maladie d'Alzheimer dans d'autres démences

Disorder	Total tau	Phosphorylated tau	β-amyloid ($A\beta_{42}$)
Alzheimer's disease with dementia	Mild to moderate increase	Mild to moderate increase	Mild to moderate decrease
MCI with incipient Alzheimer's disease	Mild to moderate increase	Mild to moderate increase	Mild to moderate decrease
Stable MCI without progression	Normal	Normal	Normal
Normal aging	Normal	Normal	Normal
Depression	Normal	Normal	Normal
Parkinson's disease	Normal	Normal	Normal
Alcohol dementia	Normal	Normal	Normal
Other neurological disorder such as PD, PSP and ALS	Normal	Normal	Normal
Non-acute cerebrovascular disease	Normal	Normal	Normal
Creazfeldt-Jakob disease	Very marked increase	Normal or mild increase	Normal or mild decrease
Frontotemporal disease	Normal or mild increase	Normal	Normal or mild decrease
Lewy body dementia	Normal or mild increase	Normal	Mild to moderate decrease
Vascular dementia	Normal or mild increase	Normal	Normal or mild decrease

MCI = mild cognitive impairment; PD = Parkinson's disease; PSP = progressive supranuclear palsy; ALS = amyotrophic lateral sclerosis

Source : K.Blennow, laboratoire de neurochimie clinique, hôpital universitaire Sahlgrenska, Suède

BIBLIOGRAPHIE

- **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group.**
  Dubois B, *et al*. Lancet Neurol. 2021; 20(6): 484-496. Review.
- **Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia.**
  Simonsen AH, *et al*. Alzheimers Dement. 2017; 13(3): 274-284. Review.
- **Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease.**
  Blennow K, *et al*. Alzheimers Dement. 2015; 11(1): 58-69. Review.
- **Biomarker modeling of Alzheimer's disease.**
  Jack CR Jr, *et al*. Neuron. 2013; 80(6): 1347-1358. Review.
- **Fluid biomarkers in Alzheimer's disease - current concepts.**
  Rosén C, *et al*. Mol Neurodegener. 2013; 8: 20. Review.

Préparation et transport des échantillons du LCR

Procédure recommandée

› Illustration

Bibliographie

Troisième partie

Préparation et transport des échantillons du LCR

Le liquide céphalo-rachidien (LCR) peut être prélevé dans la région lombaire par un médecin expérimenté. Si l'on prend en compte les précautions nécessaires (environnement stérile) et les autres investigations médicales (IRM cérébrale), la ponction lombaire est généralement considérée par la communauté médicale comme sûre.

L'adsorption sur des polymères plastiques peut altérer les concentrations des biomarqueurs et l'ampleur de cette adsorption diffère selon les tubes. Il est recommandé de toujours utiliser le même tube en polypropylène référencé (au sein du laboratoire).

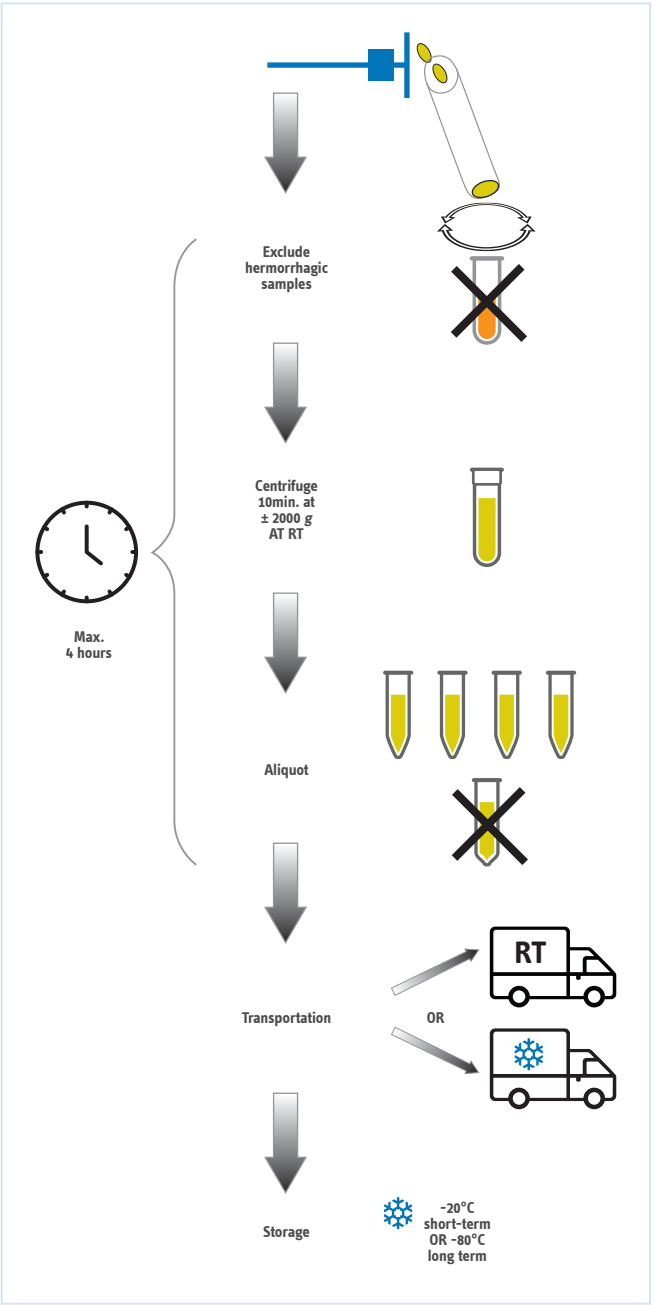
Procédure recommandée

1. L'échantillon de LCR doit être envoyé au laboratoire local sans délai.
   » Une numération cellulaire du LCR est généralement effectuée.
   » L'échantillon de LCR est centrifugé dans le tube d'origine.

2. L'échantillon de LCR est réparti en aliquotes pour recherche des biomarqueurs basiques ou spécifiques de maladies neurodégénératives.
   » Le LCR doit être réparti en aliquotes dans des tubes en polypropylène.
   » Le volume nécessaire pour les analyses du LCR peut varier selon les laboratoires.
   » Le volume nécessaire pour les biomarqueurs spécifiques de la maladie d'Alzheimer est entre 0.5 mL et 1.0 mL.

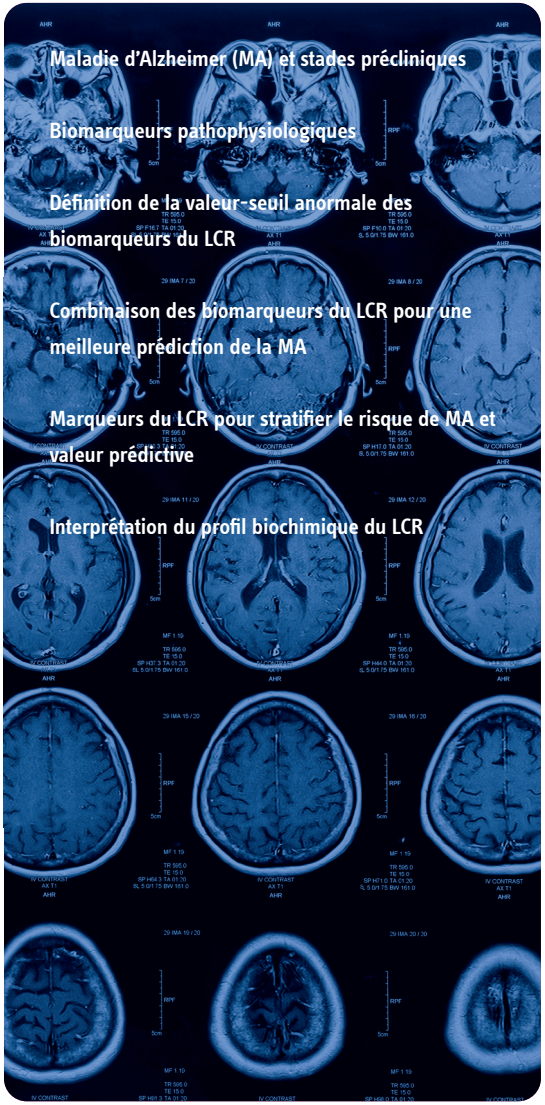
3. Transport : Les échantillons du LCR peuvent être envoyés par service postal ordinaire, à température ambiante, si le délai de livraison est de moins de deux jours. Si l'échantillon de LCR est collecté un vendredi, il peut être congelé et envoyé au laboratoire central en carboglace la semaine suivante.

4. Préparation des échantillons de LCR avant analyse des biomarqueurs spécifiques.
   » Il est recommandé de congeler les échantillons de LCR si l'analyse ne peut être effectuée dans les 48 heures. Les échantillons envoyés congelés doivent être conservés congelés jusqu'à l'analyse.
   » L'analyse des échantillons LCR frais à l'arrivée peut conduire à des valeurs de biomarqueurs légèrement différentes par rapport aux échantillons congelés. Toutefois, il est peu probable que ceci donne lieu à un profil des biomarqueurs différent.



BIBLIOGRAPHIE

- **The Alzheimer's Association international guidelines for handling of cerebrospinal fluid for routine clinical measurements of amyloid β and tau.**
  Hansson O, *et al.* Alzheimers Dement. 2021; 1-8.
- **Measurement of CSF core Alzheimer disease biomarkers for routine clinical diagnosis: do fresh vs frozen samples differ?**
  Bellomo G, *et al.* Alzheimers Res Ther. 2020; 12(1): 121.
- **Towards a unified protocol for handling of CSF before β-amyloid measurements.**
  Janelidze S, *et al.* Alzheimers Res Ther. 2019; 11(1): 63.



Quatrième partie

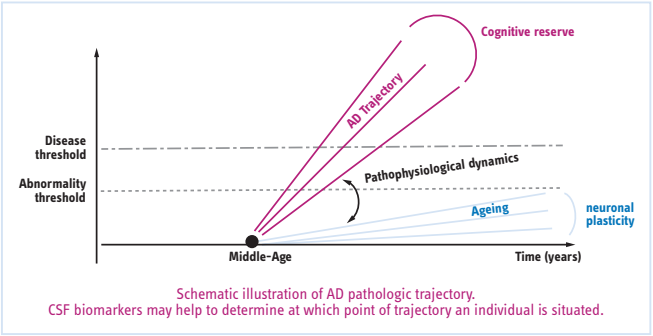
Interprétation du profil biochimique du LCR

Maladie d'Alzheimer et stades précliniques

La maladie d'Alzheimer (MA) est la maladie neurodégénérative la plus courante et sa prévalence augmente de façon exponentielle avec l'avancée en âge après 60 ans. Il existe trois stades habituellement décrits : latence lorsque la maladie a débuté mais est asymptomatique, prodrome lorsque la maladie a progressé et que des signes cliniques et des symptômes très légers apparaissent, et, clinique lorsque la maladie est à un stade avancé et que le spectre clinique complet est exprimé.

Il est essentiel de réaliser que la maladie latente ne peut pas être distinguée de l'absence de maladie par le biais d'un examen clinique ou d'un test neuropsychologique. En revanche, des méthodes para-cliniques peuvent détecter l'apparition de la maladie en l'absence de symptômes.

La vitesse à laquelle le patient va progresser dans la maladie dépend de facteurs aggravant le risque, tels que l'âge, les gènes de susceptibilité, l'état de la réserve cognitive, les comorbidités, etc.



Schematic illustration of AD pathologic trajectory.
CSF biomarkers may help to determine at which point of trajectory an individual is situated.

Biomarqueurs pathophysiologiques

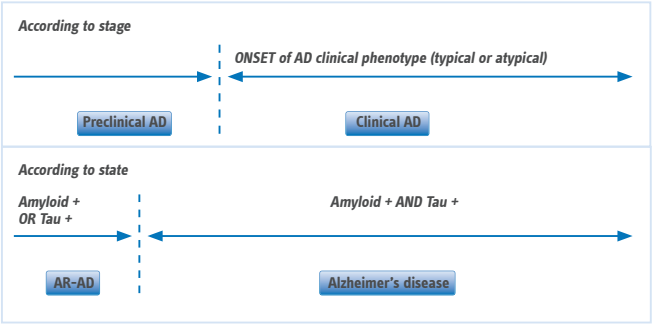
Les personnes peuvent désormais être identifiées à un stade préclinique par une preuve in vivo de pathologie d'Alzheimer ou par une « signature » biologique ou moléculaire de la MA.

L'$A\beta_{42}$ du LCR et la TEP amyloïde sont extrêmement concordants lorsqu'ils sont utilisés pour dichotomiser les individus en tant qu'amyloïde positif ou amyloïde négatif, avec une concordance de 80 à 90 % entre les études. Le ratio $A\beta_{42/40}$ du LCR montre généralement une concordance avec la TEP supérieur à 90 %.

Le ligand pour TEP Tau n'est pas disponible en routine, les biomarqueurs T-tau et P-tau du LCR restent l'outil le plus simple pour mettre en évidence une tauopathie. On utilise également des marqueurs topographiques, notamment les changements de volume du cerveau (atrophie hippocampique, épaisseur corticale) évalués par IRM et l'hypométabolisme des régions néocorticales mesuré par fixation du fluorodéoxyglucose (TEP-FDG).

Les biomarqueurs sanguins ne sont pas encore prêts pour une application clinique, optimale et fiable.

Uniquement l'association des deux caractéristiques pathologiques définit la MA, même en l'absence de symptômes cognitifs distinctifs.



Définition de la valeur-seuil anormale des biomarqueurs du LCR

La valeur-seuil pathologique des biomarqueurs du LCR est difficile à évaluer, plus particulièrement chez les sujets âgés cliniquement sains. Il existe plusieurs démarches pour définir ce qui est anormal.

i. l'anormalité peut être définie par comparaison entre un groupe cognitivement normal (ayant un prélèvement de LCR pour toute autre cause que les MND) et un groupe atteint d'une MA.
ii. l'anormalité peut être définie à partir de la distribution des valeurs au sein d'une population cognitivement normale dans laquelle les sujets dont les valeurs dépassent, par exemple, 2 écarts types en dessous ou au-dessus de la moyenne peuvent être considérés comme « anormaux ».
iii. l'anormalité peut être définie par une observation longitudinale de la progression clinique dans un groupe initialement sain et déclinant vers la MA lors des évaluations de suivi.

Chez les sujets témoins sains, la fixation corticale des ligands Aβ est faible par rapport aux patients souffrant d'une MA prodromique de type hippocampique / déficit cognitif léger / MCI dû à la MA(*) ou d'une démence MA avancée. Cependant, une proportion importante des personnes âgées cognitivement normales montre une augmentation de la fixation Aβ corticale et une diminution de l'$A\beta_{42}$ du LCR. Cette découverte est soutenue par les données post-mortem histopathologiques montrant une augmentation des plaques Aβ de 30 % chez la population âgée non démente de plus de 75 ans représentant probablement une MA infraclinique. *(*) MCI dû à la MA, déficit cognitif léger dû à la MA*

Les taux de la protéine T-tau dans le LCR augmentent avec l'âge et sont supérieurs chez les porteurs d'allèle *APOE4*. Le polymorphisme de l'apolipoprotéine E est le facteur génétique le plus communément accepté comme augmentant le risque de MA sporadique. Les porteurs d'au moins un allèle *APOE4* sont plus prédisposés aux maladies vasculaires, qui peuvent ensuite contribuer aux lésions cérébrales liées à l'âge et augmenter les taux de T-tau.

Pour conclure, un nombre conséquent de sujets sains de plus de 60 ans (25 à 40 %) a au moins un biomarqueur du LCR avec une concentration dans une plage de valeurs qui peut être considérée comme anormale. Afin de minimiser le facteur de risque relatif à l'âge, la « normalité » peut être définie à l'aide des résultats de sujets cognitivement et cliniquement normaux âgés de moins de 50 ans.

Remarque : Les tests commerciaux pour le dosage des biomarqueurs du LCR, marqués CE pour le diagnostic in-vitro, proposent des intervalles estimés de valeurs normales dans une population européenne..

◂ From Dubois B, *et al.* Alzheimer's & Dementia (2016)
Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; AR-AD, at risk for AD

Combinaison des biomarqueurs du LCR pour une meilleure prédiction de la MA

T-tau, P-tau, et $A\beta_{42}$ du LCR sont très utiles comme biomarqueurs de la MA. À l'heure actuelle, leur valeur réside principalement dans le soutien des critères pour une étiologie neurodégénérative de type MA, et dans une capacité satisfaisante à prédire l'évolution de MCI à MA. Une combinaison de biomarqueurs semble être plus puissante en valeur prédictive qu'un seul analyte.

Le tableau ci-dessous publié par Mattsson N, *et al.* (2012) résume les spécificités et les rapports de vraisemblance aux seuils de sensibilité de 85 % pour la démence MA selon les catégories d'âge. La spécificité des biomarqueurs du LCR diminue avec l'âge en raison d'une prévalence de la MA plus élevée chez les sujets âgés , mais les rapports de vraisemblance sont également améliorés lorsque ces marqueurs sont combinés.

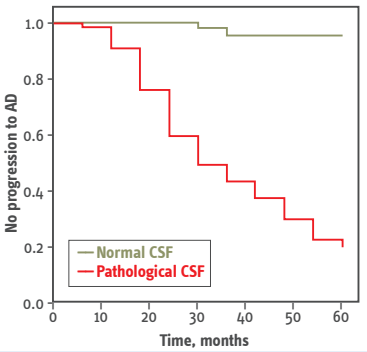
	Cross-sectional cohort (AD dementia and controls)			Longitudinal cohort (MCI)		
Biomarker and age group, y	Specificity (controls)	LR+	LR-	Specificity (SMCI/MCI-other)	LR+	LR-
$A\beta_{42}$						
≤64	82	4.9	0.13	77	3.2	0.33
65-74	82	4.6	0.18	56	1.9	0.28
≥75	73	3.2	0.19	60	2.1	0.29
T-tau						
≤64	74	3.3	0.20	65	2.3	0.29
65-74	53	1.8	0.28	49	1.8	0.19
≥75	61	2.2	0.24	46	1.5	0.38
P-tau						
≤64	67	2.6	0.22	55	1.6	0.48
65-74	46	1.6	0.31	44	1.6	0.23
≥75	37	1.4	0.40	30	1.2	0.54
Combination						
≤64	95	18	0.14	86	5.5	0.27
65-74	83	5.1	0.16	65	2.4	0.21
≥75	80	4.3	0.16	61	2.1	0.29

Abbreviations: AD = Alzheimer's disease; LR = Likelihood ratio; MCI = Mild cognitive impairment; SMCI = Stable mild cognitive impairment. All measurements are calculated at the 85% sensitivity cutoff value for AD dementia.

Les biomarqueurs du LCR en combinaison, à savoir un faible taux de peptide $A\beta_{42}$ avec un taux élevé de protéine un taux élevé de protéines T-tau et P-tau, sont des biomarqueurs sensibles et spécifiques qui permettent de prévoir avec précision l'évolution vers une démence MA chez des patients atteints de troubles cognitifs légers et de confirmer la présence d'une étiologie MA également dans les populations de sujets plus âgés.

Marqueurs du LCR pour stratifier le risque de MA et valeur prédictive

Modèle 1 : Risques de MA adapté de Hansson O, *et al.* Lancet Neurol 2006



Study design:
137 MCI patients, LP at baseline followed clinically for 4-6 years
39 healthy individuals, cognitively stable over 3 yerars
CSF AB_{1-42}, T-tau, and P-tau 181 (INNOTEST, Fujirebio, Belgium)

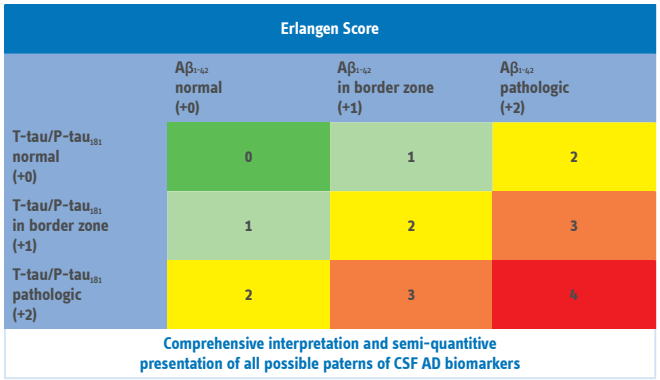
Results:
After follow-up of 5 years, 95.5% of patients with abnormal CSF converted to AD
Combination of T-tau (>350 pg/mL and AB_{42}/ P-tau (<6.5)

Adjusted Hazard ratio for pathological CSF: 19.8 (6.0 - 65.7)
Sens. 95%, Spec. 87%

L'association entre les biomarqueurs du LCR et la MA a été validée dans une étude longitudinale monocentrique sur une cohorte de patients avec MCI à l'inclusion. Les résultats (modèle 1) ont été publiés par Hansson O, *et al.* (2006). La période de suivi a été étendue au-delà de 5 années (5-10 ans), et le résultat publié par Buchhave P, *et al.* (2012).

95.5 % des patients atteints de déficit cognitif léger et avec un profil LCR anormal développent la MA.

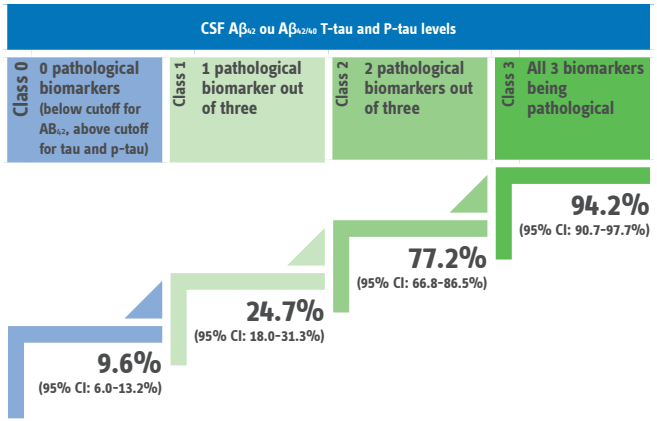
Modèle 2 : Risque de MA adapté de Lewczuk P, *et al.* J Neural Transm. 2009; J Alzheimers Dis. 2015; Somers C, *et al.*, J Alzheimer Dis. 2019



Le score d'Erlangen a été validé à l'aide de deux cohortes de sujets prédéments, le réseau allemand Dementia Competence Network (DCN, n = 190 sujets atteints de MCI) et l'ADNI 1 consortium américain (ADNI, n = 292 sujets MCI ou cognitivement normaux). Le score d'Erlangen utilise une démarche graphique du risque.

Les résultats LCR d'un patient donné sont notés entre 0 et 4 points. Un résultat LCR avec tous les biomarqueurs entièrement normaux est noté 0 point ; un résultat avec seulement une altération marginale dans un groupe de biomarqueurs (soit Aβ, soit tau, mais pas les deux) donne le score de 1 point ; un résultat LCR avec une altération soit du métabolisme de Aβ (diminution de la concentration de $Aβ_{42}$ et/ou diminution du ratio $Aβ_{42/40}$), soit du métabolisme de tau (augmentation des concentrations de T-tau et/ou P-Tau), mais pas les deux, donne le score de 2 points ; un résultat avec une altération claire dans un groupe de biomarqueurs (soit Aβ, soit tau) accompagnée d'une altération marginale dans l'autre groupe est noté 3 points ; des altérations claires à la fois pour Aβ et tau (T-tau, P-Tau) donnent 4 points.

Modèle 3 : Risque de la MA adapté de Lehmann S, *et al.* Alzheimer's Research & Therapy 2014; Front Aging Neurosci. 2018



Graphic illustration of the AD scale. Predictive value based on CSF pattern signature. Representation of lesional burden in the brain via CSF biomarkers levels.

L'échelle globale de la valeur prédictive de MA pour les différentes catégories (n= 1273 patients dont 646 MA et 627 non MA) provient de six cohortes indépendantes de centres de mémoire.

L'évaluation du risque de MA peut intégrer le ratio $Aβ_{42/40}$ (au lieu de $Aβ_{42}$) qui tient compte la variabilité entre individus du processus amyloïdogénique de l'APP.

Ces échelles simples utilisant la présence de deux ou trois biomarqueurs pathologiques comme critère de MA peuvent être utilisées pour faciliter l'interprétation du profil LCR en routine.

Remarque : Les deux dernières illustrations du score de risque sont indépendantes des valeurs numériques, ce qui signifie que chaque laboratoire peut adapter le modèle avec les valeurs seuils et les intervalles de références normales/anormales en fonction de la méthode analytique utilisée pour le dosage des biomarqueurs.

Biosignature du LCR : une dynamique des changements neuropathologiques

COMPLÉMENT DE L'IMAGERIE CÉRÉBRALE

La combinaison des biomarqueurs du LCR permet de diagnostiquer la MA à des stades précoces de la maladie. Néanmoins, l'identification clinique des troubles cognitifs et l'utilisation de l'imagerie cérébrale structurelle (scanner/IRM) et fonctionnelle (SPECT/TEP) sont nécessaires pour un diagnostic différentiel précis avec d'autres maladies neurodégénératives. Les pathologies mixtes, notamment chez les sujets âgés, sont fréquentes.

BIBLIOGRAPHIE

- **Amyloid-β PET–Correlation with cerebrospinal fluid biomarkers and prediction of Alzheimer´s disease diagnosis in a memory clinic.**
  Müller EG, *et al.* PLoS One. 2019; 14(8): e0221365. Observational Study.
- **Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria.**
  Dubois B, *et al.* Proceedings of the Meeting of the International Working Group (IWG) and the American Alzheimer's Association on "The Preclinical State of AD"; July 23, 2015; Washington DC, USA. Alzheimers Dement. 2016; 12(3): 292-323. Review.
- **Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease.**
  Blennow K, *et al.* Alzheimers Dement. 2015; 11(1): 58-69. Review.
- **Rethinking on the concept of biomarkers in preclinical Alzheimer's disease.**
  Berti V, *et al.* Neurol Sci. 2016; 37(5): 663-672. Review.
- **Interpreting Biomarker Results in Individual Patients with Mild Cognitive Impairment in the Alzheimer's Biomarkers in Daily Practice (ABIDE) Project.**
  van Maurik IS, *et al.* Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. JAMA Neurol. 2017; 74(12): 1481-1491.
- **The effects of normal aging and ApoE genotype on the levels of CSF biomarkers for Alzheimer's disease.**
  Glodzik-Sobanska L, *et al.* Neurobiol Aging. 2009; 30(5): 672-681.
- **Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively healthy elderly.**
  Randall C, *et al.* Front Biosci (Landmark Ed). 2013; 18: 1150-1173. Review.
- **Increased cerebrospinal fluid F2-isoprostanes are associated with aging and latent Alzheimer's disease as identified by biomarkers.**
  Montine TJ, *et al.* Neuromolecular Med. 2011; 13(1): 37-43.
- **Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease in a cognitively healthy cohort of young and old adults.**
  Paternicò D, *et al.* Alzheimers Dement. 2012; 8(6): 520-527. Comparative Study.
- **Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers.**
  Mattsson N, *et al.* Neurology. 2012; 78(7): 468-476.
- **Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis.**
  Jansen WJ, *et al.* JAMA. 2015; 313(19): 1924-1938. Meta-Analysis.
- **Cerebrospinal fluid biomarkers and prediction of conversion in patients with mild cognitive impairment: 4-year follow-up in a routine clinical setting.**
  Lanari A, *et al.* Scientific World Journal. 2009; 9: 961-966.
- **Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study.**
  Hansson O, *et al.* Lancet Neurol. 2006; 5(3): 228-234. Comparative Study.
- **Cerebrospinal fluid levels of β-amyloid 1-42, but not of tau, are fully changed already 5 to 10 years before the onset of Alzheimer dementia.**
  Buchhave P, *et al.* Arch Gen Psychiatry. 2012; 69(1): 98-106. Comparative Study.
- **A diagnostic scale for Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles.**
  Lehmann S, *et al.* Alzheimers Res Ther. 2014; 6(3): 38.
- **Relevance of $A\beta_{42/40}$ Ratio for Detection of Alzheimer Disease Pathology in Clinical Routine: The PLMR Scale.**
  Lehmann S, *et al.* Front Aging Neurosci. 2018; 28(10):138
- **Neurochemical dementia diagnostics: a simple algorithm for interpretation of the CSF biomarkers.**
  Lewczuk P, *et al.* J Neural Transm (Vienna). 2009; 116(9): 1163-1167.
- **Validation of the Erlangen Score Algorithm for the Prediction of the Development of Dementia due to Alzheimer's Disease in Pre-Dementia Subjects.**
  Lewczuk P, *et al.* US-ADNI. J Alzheimers Dis. 2015; 48(2): 433-441.
- **Validation of the Erlangen Score Algorithm for Differential Dementia Diagnosis in Autopsy-Confirmed Subjects.**
  Somers C, *et al.* J Alzheimers Dis. 2019; 68(3): 1151-1159.

0001
0001 LUMIPULSE

Cinquième partie

Dépôt et clairance de Aβ : une caractéristique clé du cerveau vieillissant

$Aβ_{40}$ est le plus abondant des peptides Aβ et moins neurotoxique que l'$Aβ_{42}$. Ce dernier est moins abondant, très insoluble, hautement neurotoxique et très enclin à l'agrégation.

Les peptides amyloïdes peuvent être dégradés par des métalloprotéinases, les astrocytes, les macrophages ou transportés à travers la barrière hémato-encéphalique (BHE) principalement par le récepteur LRP1 (low density lipoprotein receptor-related 1) et drainés par le système lymphatique.

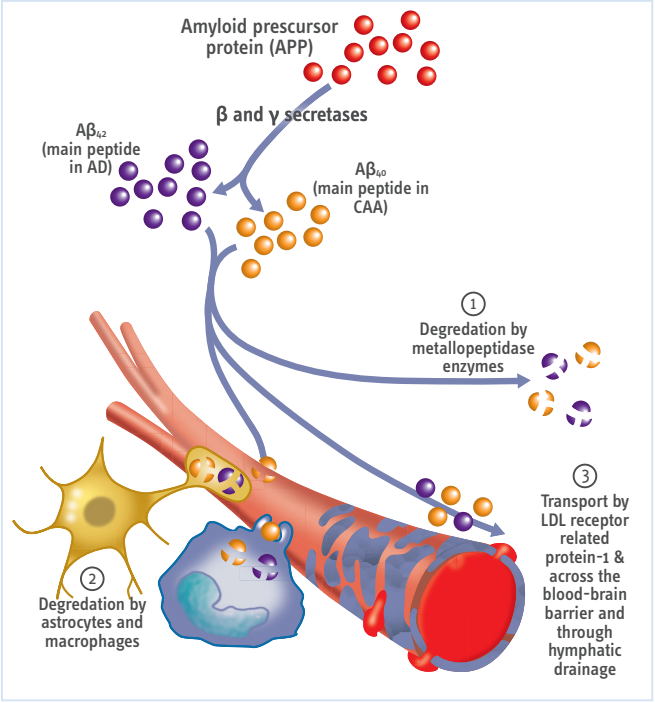
Les voies pathogènes de l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) et de la MA se croisent au niveau de la production d'Aβ, de sa circulation dans le liquide interstitiel, des voies de drainage périvasculaire et de sa clairance cérébrale,

- $Aβ_{40}$: Principalement associé au dépôt vasculaire d'Aβ
- $Aβ_{42}$: Principalement associé au dépôt de plaque d'Aβ

Les dépôts vasculaires contiennent également l'$Aβ_{42}$, cependant, la proportion d'$Aβ_{40}$ est plus élevée au niveau vasculaire que dans les plaques.
L'altération du drainage périvasculaire auto-renforce le dépôt d'Aβ, induit une perte des cellules musculaires lisses vasculaires et de la vasoactivité et réduit la clairance. Ce cycle de détérioration de la clairance vasculaire provoque une AAC.

Les voies pathogéniques de MA et de AAC divergent quant à leur manière de causer des lésions tissulaires : La pathologie MA contribue à la perte neuronale et synaptique tandis que l'AAC génère des lésions tissulaires focales par dommage vasculaire, hémorragique ou ischémique.

L'AAC est présent chez 85 % à 95 % des patients atteints de MA, et a un impact significatif sur l'état des vaisseaux corticaux. AAC contribue de manière importante aux pathologies cérébro-vasculaires dans la MA.



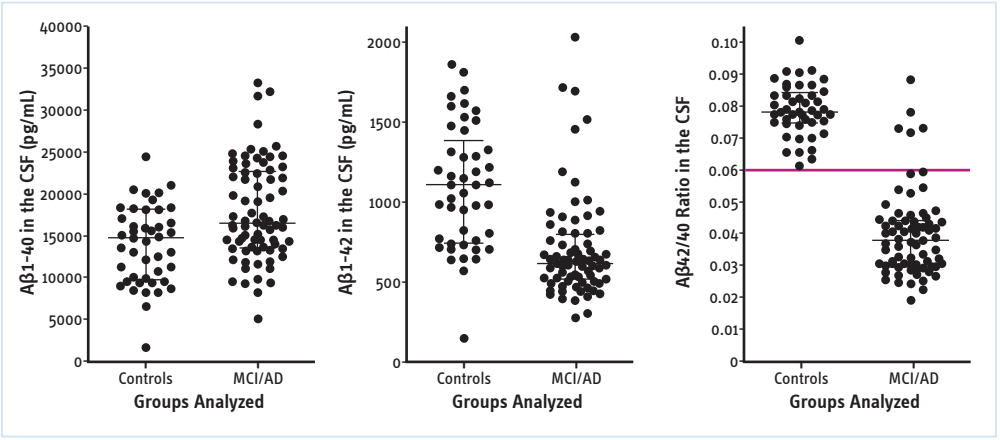
Source : J Am Coll Cardiol. 2017; 70(9): 1173–1182. © 2017 par l'American College of Cardiology Foundation. Cerebral Amyloid Angiopathy - Mechanism of Production, Degradation, and Deposition of Aβ in Cortical Arteries.

Valeur ajoutée du ratio $Aβ_{42/40}$

Le peptide Aβ est produit à partir d'une protéine précurseur transmembranaire de l'Aβ (APP) qui est clivée séquentiellement par la β- et la γ-sécrétase. Le clivage de l'APP par γ-sécrétase génère un certain nombre d'isoformes Aβ. L'$Aβ_{42}$ est un peptide plus long en acides aminés avec la plus forte propension à l'agrégation, et semble être l'isoforme prédominante dans les plaques neuritiques. Bien que la concentration d'$Aβ_{40}$ ait été reportée comme étant inchangée dans la MA, le ratio $Aβ_{42/40}$ a été proposé comme étant supérieur à la concentration d'$Aβ_{42}$ seul pour distinguer les patients avec MA.

Dans une population de sujets normaux et de patients atteints de MA, la distribution des Aβ totaux ($Aβ_{40}$, $Aβ_{42}$) suit une distribution gaussienne pour les deux groupes, avec $Aβ_{40}$ représentant environ 70 % du total des Aβ. En outre, bien que la plupart des cas se situe au milieu de la distribution avec la majorité ayant un Aβ total normal, certains cas montrent des valeurs aberrantes s'écartant de la norme. Certains patients MA pourront avoir un Aβ total élevé (processus amyloïdogénique augmenté de l'APP), communément nommés « producteurs élevés », et certains sujets cognitivement normaux auront un Aβ total plus faible (amyloïdogènese de l'APP réduite), communément nommés « producteurs faibles ».

Cela implique que les patients MA avec un Aβ total élevé montreront un profil du LCR incomplet et vice versa, les sujets normaux avec un Aβ total faible seront considérés comme compatibles avec une amyloïdose cérébrale. Dans les trois situations, (Aβ total normal, faible et élevé), le ratio peut classer correctement certains profils ambigus du LCR. Le ratio peut réduire de moitié le nombre de profils ambigus sans changer la conclusion lorsque les biomarqueurs ($Aβ_{42}$ et P-tau) sont concordants.



Il existe un consensus reconnaissant que le ratio $Aβ_{42/40}$ est utile pour :

- refléter une variabilité entre individus dans le processus amyloïdogénique de l'APP
- résoudre des profils biomarqueurs équivoques restant indéterminés pour la MA
- diminuer l'impact des sources de variabilité pré-analytiques et analytiques au sein des centres et entre centres

Lewczuk *et al*, *J Alzheimers Dis*, 2015

Valeur ajoutée de $A\beta_{40}$ seul

Le diagnostic d'AAC uniquement fondé sur les images d'IRM n'est pas suffisant. L'imagerie amyloïde par TEP peut détecter l'AAC dans certaines conditions bien que les ligands utilisés ne puissent pas distinguer les dépôts amyloïdes vasculaires des dépôts amyloïdes parenchymateux.
Par ailleurs, les marqueurs du LCR peuvent se révéler utiles, notamment les niveaux de $A\beta_{40}$ pour l'AAC et la présence d'anticorps anti-Aβ pour l'angiopathie amyloïde cérébrale de type inflammatoire (AACi).
De récentes indications suggèrent que la présence d'au moins un biomarqueur ainsi que la présence d'au moins un facteur de risque pourrait évoquer une AAC :

- Une imagerie TEP amyloïde avec une fixation occipitale plus intense
- Une diminution du taux $A\beta_{40}$ dans le LCR

Facteurs de risque

- Facteurs principaux :
  - » Age avancé
  - » Maladie d'Alzheimer
- Facteurs génétiques :
  - » Mutations génétiques liées à l'AAC familial
  - » Apolipoprotéine E génotypes dans les cas sporadiques : *APOE4* comme facteur de risque de AAC

Impact d'être porteur de l'allèle *APOE*

La pathologie Aβ cérébrale est indéniablement associée au statut *APOE4*. Le fait d'être porteur de l'allèle *APOE4* du gène APOE codant pour l'apolipoprotéine E augmente considérablement le risque de MA et d'AAC. La pathologie amyloïde-β médiée par *APOE4* dépend du récepteur endocytaire neuronal LPR1 (Low-density lipoprotein receptor-related protein 1).
L'*APOE4* diminue la clairance de l'Aβ sans affecter la production d'Aβ. Selon le concept actuel, l'accumulation Aβ dans le cerveau des patients MA est probablement due à un défaut d'élimination. LRP1 est un transporteur d'efflux majeur pour Aβ au niveau de la BHE. La fixation d'Aβ au récepteur LRP1 du côté abluminal de la BHE entraîne une rapide clairance d'Aβ du cerveau vers le sang par transcytose. La présence de l'isoforme *APOE4* entraîne une transcytose réduite d'Aβ.

En résumé, Les troubles cognitifs chez les sujets âgés sont généralement dus à des pathologies neurodégénératives et cérébro-vasculaires qui se chevauchent. L'altération de la clairance périvasculaire de l'Aβ et une transcytose réduite vers le compartiment sanguin exacerbent l'accumulation cérébrale des peptides amyloïdes-β (Aβ) et subséquemment leur dépôt (cause la plus probable d'AAC et de MA).

BIBLIOGRAPHIE

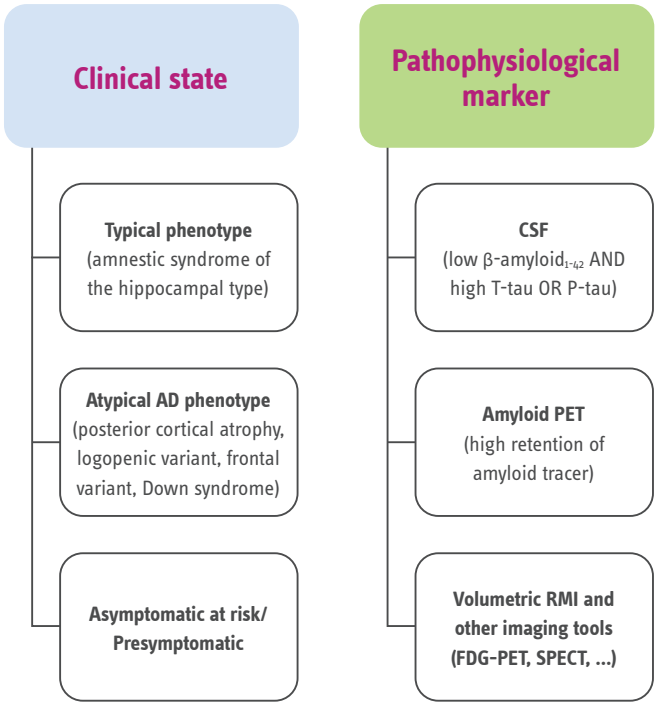
- **APOE4-mediated amyloid-beta pathology depends on its neuronal receptor LRP1.**
  Tachibana M, *et al.* J Clin Invest. 2019; 129(3): 1272-1277.
- **Core cerebrospinal fluid biomarker profile in cerebral amyloid angiopathy: A meta-analysis.**
  Charidimou A, *et al.* Neurology. 2018; 90(9): e754-e762. Review.
- **Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease - one peptide, two pathways.**
  Greenberg SM, *et al.* Nat Rev Neurol. 2020; 16(1): 30-42. Review.
- **Cerebral amyloid angiopathy: emerging concepts.**
  Yamada M. J Stroke. 2015; 17(1): 17-30. Review.
- **Cerebrospinal Fluid $A\beta_{42/40}$ Corresponds Better than $A\beta_{42}$ to Amyloid PET in Alzheimer's Disease.**
  Lewczuk P, *et al.* J Alzheimers Dis. 2017; 55(2): 813-822.
- **Cerebrospinal fluid amyloid-β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study.**
  Dumurgier J, *et al.* Alzheimers Res Ther. 2015; 7(1): 30.
- **Additional use of $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ratio with cerebrospinal fluid biomarkers P-tau and $A\beta_{42}$ increases the level of evidence of Alzheimer's disease pathophysiological process in routine practice.**
  Sauvée M, *et al.* J Alzheimers Dis. 2014; 41(2): 377-386. Comparative Study.
- **Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load.**
  Wiltfang J, *et al.* J Neurochem. 2007; 101(4): 1053-1059. Comparative Study.

Sixième partie

Nouveaux critères de la MA

De nouveaux critères pour les différents stades de la MA ont été suggérés par l'International Working Group (IWG) et le National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) (Dubois B, *et al.* 2007 ; Albert MS, *et al.* 2011 ; McKhann GM, *et al.* 2011 ; Sperling M, *et al.* 2011 ; Dubois B, *et al.* 2014 ; Dubois B, *et al.* 2021).

Ces critères sont construits pour permettre un diagnostic de MA à des stades précoces de la maladie et sont centrés sur l'identification clinique de sous-types de troubles cognitifs associés à un ou plusieurs biomarqueurs anormaux, notamment des marqueurs IRM, TEP et LCR.



Ces critères élargissent le spectre de la maladie pour inclure les états précliniques, dans lesquels la pathologie d'Alzheimer existe sans symptôme clinique.

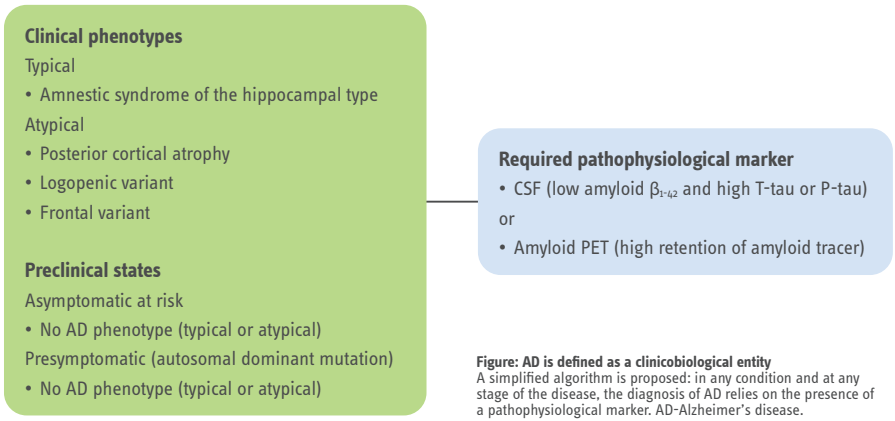


Figure: AD is defined as a clinicobiological entity
A simplified algorithm is proposed: in any condition and at any stage of the disease, the diagnosis of AD relies on the presence of a pathophysiological marker. AD-Alzheimer's disease.

Pour accroître la certitude diagnostique, les critères de la maladie d'Alzheimer intègrent des preuves de la pathologie par des biomarqueurs, qui peuvent être obtenus par neuro-imagerie (mesures de l'atrophie par IRM, mesures de l'hypométabolisme cérébral par TEP au ^{18}F-fluorodeoxyglucose et mesures du dépôt de β-amyloïde par TEP à ligand amyloïde) et par des tests dans le LCR (diminution des concentrations de β-amyloïde et augmentation de la protéine tau totale ou de la tau phosphorylée).

	Abnormality	Pathology
MRI		
Regional anatomy	Descreased volume of hippocampus and other temporal lobe structures	Tissue loss and neurodegeneration
PET		
^{18}F-fluorodeoxyglucose PET	Descreased uptake in posterior cingulate-precuneus and temporoparietal cortex	Glucose hypometabolism and neurodegeneration
^{11}C-PiB and fluorinated tracers for amyloid PET*	Increased cortical retention	Deposition of β-amyloid in the cortex
CSF measures		
$A\beta_{42}$ or $A\beta_{42/40}$	Descreased volume of hippocampus and other temporal lobe structures	Tissue loss and neurodegeneration
Total tau and hyperphosphorylated tau	Increased concentration	Neuronal damage and accumulation of tau pathology; hyperphosphorylated tau is more specific for Alzheimer's disease neurodegeneration

Tau-PET is still under development and, therefore, is not included.
PiB=Pittsburgh compound. Aβ=fibrillar β-amyloid.
*Using tracers such as florbetapir, flutemetamol, and florbetaben.

Système AT(N)(C) dans la maladie d'Alzheimer

Récemment, le National Institute on Aging–Alzheimer's Association (NIA–AA) (Jack CR, *et al.* 2018) a proposé de définir la maladie d'Alzheimer exclusivement par ses modifications neuropathologiques sous-jacentes pouvant être documentées ante-mortem par les biomarqueurs. **Le profil des biomarqueurs (processus pathologique) et le stade cognitif sont des sources d'informations indépendantes**. La définition et la gradation de la sévérité de la maladie sont appréhendées par une conception biologique de la MA couvrant l'ensemble du spectre comme un continuum.

CLASSES DES BIOMARQUEURS AT(N)

A: Agrégation de peptides amyloïdes Aβ ou état pathologique associé (LCR $A\beta_{42}$, ou ratio $A\beta_{42/40}$; TEP Amyloïde)

T: Agrégation de la protéine Tau (dégénérescence neurofibrillaire) ou état pathologique associé (LCR P-tau, TEP Tau)

(N): Neurodégénérescence ou lésion neuronale (IRM anatomique ; TEP FDG ; LCR T-tau)

LCR VERSUS BIOMARQUEURS D'IMAGERIE

- la dynamique des changements moléculaires en cours est indiquée par LCR
- l'accumulation de la charge neuropathologique et la localisation dans le cerveau sont indiquées par imagerie

DÉFINITION DU CONTINUUM ALZHEIMER

A: Les biomarqueurs amyloïdes (LCR $A\beta_{42}$ ou ratio $A\beta_{42/40}$) déterminent si une personne se trouve potentiellement dans le continuum de type Alzheimer ou non.

T: les biomarqueurs pathologiques de la protéine Tau (LCR P-tau) déterminent si un sujet se trouvant dans le continuum Alzheimer a une maladie d'Alzheimer confirmée.

SÉVÉRITÉ DU STADE

(N): Les biomarqueurs de lésions neurodégénératives / neuronales (LCR T- tau) fournissent une prédiction puissante du futur déclin.

(C): Les symptômes cognitifs déterminent la catégorie cognitive syndromique indépendamment de l'étiologie.

Remarque : A et T sont des modifications neuropathologiques spécifiques de la MA tandis que (N) et (C) ne sont pas spécifiques à la maladie d'Alzheimer et donc mis entre parenthèses.

FLEXIBILITÉ DU SYSTÈME AT(N)

- chaque groupe de biomarqueur est qualifié (-) normal, (+) anormal ou (*) indéterminé /non mesuré.

Exemple : **A+T+(N)+** classe un profil pathologique de MA

- alternativement à cette approche binaire, chaque biomarqueur peut également être catégorisé de manière semi-quantitative (0) clairement normal, (1) intermédiaire / légèrement altéré ou (2) clairement anormal.

Exemples : $\mathbf{A^2T^1(N)^1}$ catégorise un profil de type MA ; $\mathbf{A^2T^0(N)^0}$ indique uniquement un biomarqueur amyloïde clairement anormal

- de nouvelles classes de biomarqueurs au-delà de AT(N) pourront être ajoutées lorsqu'elles seront disponibles.

Ces directives permettent une avancée importante vers l'harmonisation de l'interprétation des biomarqueurs en médecine personnalisée.

- Une combinaison d'un Aβ anormal et d'un biomarqueur tau pathologique constitue une étiologie MA indépendamment des symptômes cognitifs, ainsi, la MA est une entité définie biologiquement.
- Le stade de la sévérité des symptômes cognitifs est indépendant de la pathologie sous-jacente. Le syndrome conserve trois catégories cliniques : cognitivement normal, déficit cognitif léger et démence.

BIBLIOGRAPHIE

- **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group.**
  Dubois B, *et al*. Lancet Neurol. 2021; 20(6): 484-496. Review.
- **NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease.**
  Jack CR Jr, *et al*. Alzheimers Dement. 2018; 14(4): 535-562. Review.
- **Strategic roadmap for an early diagnosis of Alzheimer's disease based on biomarkers.**
  Frisoni GB, *et al*. Lancet Neurol. 2017; 16(8): 661-676. Review.
- **Are CSF Biomarkers Useful as Prognostic Indicators in Diagnostically Unresolved Cognitively Impaired Patients in a Normal Clinical Setting.**
  Schjønning Nielsen M, *et al*. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2016; 6(3): 465-476.
- **Recommendations for cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarkers in the diagnostic evaluation of mild cognitive impairment.**
  Herukka SK, *et al*. Alzheimers Dement. 2017; 13(3): 285-295. Review.

Septième partie

Futures perspectives sur les marqueurs sanguins

Tandis que le **liquide céphalo-rachidien** échange en continu avec le liquide extracellulaire du cerveau, seulement une fraction pénètre la **circulation sanguine**. La barrière hémato-encéphalique, l'espace périvasculaire et le système lymphatique sont responsables du drainage des solutés vers le sang et du maintien de l'homéostasie du cerveau tout au long de la vie.

Les analytes du cerveau libérés dans le sang peuvent être dégradés par protéases, métabolisés dans le foie et éliminés par les reins.
Par conséquent, on observe souvent :

- **Un manque de corrélation entre les concentrations du LCR et du plasma,**
- **Un chevauchement important des valeurs entre les patients et les contrôles,**
- **Une variabilité individuelle plus grande dans le sang que dans le LCR en raison de l'accumulation d'affections liées à l'âge (comorbidités).**

Toutefois, en prenant en compte les facteurs de risque des patients (ex : cardiovasculaire, métabolique), les marqueurs sanguins peuvent être utiles comme outil de dépistage des patients à risque de développer une démence, particulièrement quand des médicaments capables d'agir sur la maladie seront disponibles.

- Le **ratio $A\beta_{42/40}$** plasmatique a été trouvé significativement plus bas dans les cas MCI et MA par rapport aux contrôles.
- Contrairement à la protéine tau, le taux de **NfL plasmatique** pourrait servir à exclure une pathologie neurodégénérescente.
- L'analyse longitudinale du **P-tau plasmatique** en tant que biomarqueur non-invasif pourrait aider à suivre la progression de la MA et à contrôler l'efficacité des médicaments dans les essais cliniques.

BIBLIOGRAPHIE

- **Biomarkers for neurodegenerative diseases.**
  Hansson O. Nat Med. 2021; 27(6): 954-963. Review.
- **Longitudinal plasma phosphorylated tau 181 tracks disease progression in Alzheimer's disease.**
  Chen SD, *et al*. Transl Psychiatry. 2021; 11(1): 356.
- **Plasma biomarkers of Alzheimer's disease improve prediction of cognitive decline in cognitively unimpaired elderly populations.**
  Cullen NC, *et al*. Nat Commun. 2021: 12(1): 3555.
- **Performance of Fully Automated Plasma Assays as Screening Tests for Alzheimer Disease–Related β-Amyloid Status.**
  Palmqvist, S, *et al*. JAMA Neurol. 2019; 76(9): 1060-1069.
- **Biomarkers for Alzheimer's disease: current status and prospects for the future.**
  Blennow K, *et al*. J Intern Med. 2018; 284(6): 643-663. Review.
- **CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis.**
  Olsson B, *et al*. Lancet Neurol. 2016;15(7):673-684.Review.

GLOSSAIRE

APOE	gène de l'apolipoprotein E
APP	protéine Précurseur Amyloïde
AAC	angiopathie amyloïde cérébrale
AT(N)(C)	NIA-AA classification system (A = Amyloïdopathie; T = Tauopathie ; N = Neurodégénérescence; C = cognition)
Aβ	peptide β-amyloïde
$A\beta_{40}$	peptide β-amyloïde, 40AA
$A\beta_{42}$	peptide β-amyloïde, 42AA
α-syn	α-synucléine
AACi	angiopathie amyloïde cérébrale inflammatoire
AMS	atrophie multi-systématisée
BEH	barrière hémato-encéphalique (BBB en anglais)
CT	computed tomographie ou scanner
DCL	démence à corps de Lewy
DFT	dégénérescence fronto-temporale
DLFT	dégénérescence lobaire fronto-temporale
DCB	dégénérescence cortico-basale
FET	protéines de liaison à l'ARN (FUS, EWS, TAF15)
IF	insomnie familiale fatale
IRM	imagerie par résonnance magnétique
LCR	liquide cérébro-rachidien (ou LCS, liquide cérébro-spinal)
LDL	Low Density Lipoprotein ; lipoprotéines de faible densité
LRP1	Low Density Lipoprotein Receptor-related Protein 1 ; récepteur endocytaire multifonctionnel liant les lipoprotéines
MA	maladie d'Alzheimer
MCJ	maladie de Creutzfeldt-Jakob
MCJg	maladie de Creutzfeldt-Jakob génétique
MCJs	maladie de Creutzfeldt-Jakob sporadique
MND	maladies neurodégénératives
MP	maladie de Parkinson
Nf	neurofilaments
NfL	neurofilament chaîne légère
NSE	neuron specific enolase
PrPSc	protéine prion 'scrapie' (en référence à la tremblante du mouton)
P-tau	tau phosphorylée
SLA	sclérose latérale amyotrophique
S100B	S100 calcium-binding protein B
SPECT	tomographie à émission monophotonique
sTREM2	soluble TREM2
TEP	tomographie par émission de positons
T-tau	tau totale
TDP-43	protéine TAR de liaison à l'ADN/ARN (43kDa)
WHO	OMS, organisation mondiale de la santé

Avertissement : Le contenu que vous trouverez dans cette brochure prend en compte l'état actuel des connaissances et les derniers développements dans le domaine du dépistage de la maladie d'Alzheimer. Nous travaillons en permanence sur le contenu.

Ce livret a été finalisé en septembre 2021.

Vous pouvez toujours trouver la dernière version du livret sur www.fujirebio.com/alzheimer ou en contactant un représentant de Fujirebio.

© Fujirebio Europe, September 2021, FRE-253, FR

Global Presence

We have a global presence through offices in Europe, United States, Latin America and Asia and a worldwide commercial distribution network. For further information, please visit:
www.fujirebio.com

Fujirebio Europe N.V.
(European Headquarters)
Technologiepark 6
9052 Gent, Belgium

Fujirebio Germany GmbH
Hans-Böckler-Allee 20
30173 Hannover, Germany

Fujirebio France SARL
Les Conquérants -
1 Avenue de l'Atlantique
91976 ZA Courtaboeuf,
France

Fujirebio Italia S.r.l.
Via Pontina km29
00071 Pomezia - Roma, Italy

Fujirebio Iberia SL
Calle Tarragona 161 Planta 14
08014 Barcelona, Spain

FUJIREBIO