



HAL
open science

Interprétation des biomarqueurs du liquide céphalorachidien dans la maladie d'Alzheimer et les dégénérescences lobaires fronto-temporales

Constance Rabel

► **To cite this version:**

Constance Rabel. Interprétation des biomarqueurs du liquide céphalorachidien dans la maladie d'Alzheimer et les dégénérescences lobaires fronto-temporales. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01664794

HAL Id: dumas-01664794

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01664794>

Submitted on 15 Dec 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
DE ROUEN

Année 2017

THESE POUR L'OBTENTION DU
DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'état)

Par

Constance Rabel

Née le 24 octobre 1989 aux Lilas

Présentée et soutenue publiquement le 10 Octobre 2017

Interprétation des biomarqueurs du liquide
céphalorachidien dans la maladie d'Alzheimer
et les dégénérescences lobaires fronto-
temporales

Président du jury : M. le Professeur Didier HANNEQUIN

Directeur de thèse : M. le Docteur David WALLON

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
 Professeur Benoit VEBER
 Professeur Pascal JOLY
 Professeur Stéphane MARRET

| |
|-------------------|
| I-MEDECINE |
|-------------------|

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|--|-----|---|
| Mr Frédéric ANSELME | HCN | Cardiologie |
| Mme Isabelle AUQUIT | HCN | Chirurgie plastique |
| AUCKBUR | | |
| Mr Fabrice BAUER | HCN | Cardiologie |
| Mme Soumeya BEKRI | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Ygal BENHAMOU | HCN | Médecine interne |
| Mr Jacques BENICHOU | HCN | Bio statistiques et informatique médicale |
| Mr Olivier BOYER | UFR | Immunologie |
| Mr François CARON | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Philippe CHASSAGNE (<i>détachement</i>) | HCN | Médecine interne (gériatrie) – Détachement |
| Mr Vincent COMPERE | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mr Jean-Nicolas CORNU | HCN | Urologie |
| Mr Antoine CUVELIER | HB | Pneumologie |
| Mr Pierre CZERNICHOW (<i>surnombre</i>) | HCH | Epidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Nicolas DACHER | HCN | Radiologie et imagerie médicale |
| Mr Stéfan DARMONI | HCN | Informatique médicale et techniques de communication |

| | | |
|---|-------|--|
| Mr Pierre DECHELOTTE | HCN | Nutrition |
| Mr Stéphane DERREY | HCN | Neurochirurgie |
| Mr Frédéric DI FIORE | CB | Cancérologie |
| Mr Fabien DOGUET | HCN | Chirurgie Cardio Vasculaire |
| Mr Jean DOUCET | SJ | Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie |
| Mr Bernard DUBRAY | CB | Radiothérapie |
| Mr Philippe DUCROTTE | HCN | Hépto-gastro-entérologie |
| Mr Frank DUJARDIN | HCN | Chirurgie orthopédique - Traumatologique |
| Mr Fabrice DUPARC | HCN | Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique |
| Mr Eric DURAND | HCN | Cardiologie |
| Mr Bertrand DUREUIL | HCN | Anesthésiologie et réanimation chirurgicale |
| Mme Hélène ELTCHANINOFF | HCN | Cardiologie |
| Mr Thierry FREBOURG | UFR | Génétique |
| Mr Pierre FREGER | HCN | Anatomie - Neurochirurgie |
| Mr Jean François GEHANNO | HCN | Médecine et santé au travail |
| Mr Emmanuel GERARDIN | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Priscille GERARDIN | HCN | Pédopsychiatrie |
| Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>) | HB | Néphrologie |
| M. Guillaume GOURCEROL | HCN | Physiologie |
| Mr Dominique GUERROT | HCN | Néphrologie |
| Mr Olivier GUILLIN | HCN | Psychiatrie Adultes |
| Mr Didier HANNEQUIN | HCN | Neurologie |
| Mr Fabrice JARDIN | CB | Hématologie |
| Mr Luc-Marie JOLY | HCN | Médecine d'urgence |
| Mr Pascal JOLY | HCN | Dermato – Vénérologie |
| Mme Bouchra LAMIA | Havre | Pneumologie |
| Mme Annie LAQUERRIERE | HCN | Anatomie et cytologie pathologiques |
| Mr Vincent LAUDENBACH | HCN | Anesthésie et réanimation chirurgicale |
| Mr Joël LECHEVALLIER | HCN | Chirurgie infantile |
| Mr Hervé LEFEBVRE | HB | Endocrinologie et maladies métaboliques |
| Mr Thierry LEQUERRE | HB | Rhumatologie |
| Mme Anne-Marie LEROI | HCN | Physiologie |
| Mr Hervé LEVESQUE | HB | Médecine interne |
| Mme Agnès LIARD-ZMUDA | HCN | Chirurgie Infantile |

| | | |
|---|-----|--|
| Mr Pierre Yves LITZLER | HCN | Chirurgie cardiaque |
| Mr Bertrand MACE | HCN | Histologie, embryologie, cytogénétique |
| M. David MALTETE | HCN | Neurologie |
| Mr Christophe MARGUET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Isabelle MARIE | HB | Médecine interne |
| Mr Jean-Paul MARIE | HCN | Oto-rhino-laryngologie |
| Mr Loïc MARPEAU | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Stéphane MARRET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Véronique MERLE | HCN | Epidémiologie |
| Mr Pierre MICHEL | HCN | Hépto-gastro-entérologie |
| M. Benoit MISSET | HCN | Réanimation Médicale |
| Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>) | HB | Pneumologie |
| Mr Marc MURAINÉ | HCN | Ophtalmologie |
| Mr Philippe MUSETTE | HCN | Dermatologie - Vénérologie |
| Mr Christophe PEILLON | HCN | Chirurgie générale |
| Mr Christian PFISTER | HCN | Urologie |
| Mr Jean-Christophe PLANTIER | HCN | Bactériologie - Virologie |
| Mr Didier PLISSONNIER | HCN | Chirurgie vasculaire |
| Mr Gaëtan PREVOST | HCN | Endocrinologie |
| Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>) | HCN | Réanimation médicale - Médecine d'urgence |
| Mr Vincent RICHARD | UFR | Pharmacologie |
| Mme Nathalie RIVES | HCN | Biologie du développement et de la reproduction |
| Mr Horace ROMAN | HCN | Gynécologie - Obstétrique |
| Mr Jean-Christophe SABOURIN | HCN | Anatomie - Pathologie |
| Mr Guillaume SAVOYE | HCN | Hépto-gastrologie |
| Mme Céline SAVOYE-COLLET | HCN | Imagerie médicale |
| Mme Pascale SCHNEIDER | HCN | Pédiatrie |
| Mr Michel SCOTTE | HCN | Chirurgie digestive |
| Mme Fabienne TAMION | HCN | Thérapeutique |
| Mr Luc THIBERVILLE | HCN | Pneumologie |
| Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>) | HB | Pharmacologie |
| Mr Hervé TILLY | CB | Hématologie et transfusion |
| M. Gilles TOURNEL | HCN | Médecine Légale |
| Mr Olivier TROST | HCN | Chirurgie Maxillo-Faciale |
| Mr Jean-Jacques TUECH | HCN | Chirurgie digestive |

| | | |
|---|-----|---|
| Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>) | HCN | Pédiatrie génétique |
| Mr Benoît VEBER | HCN | Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale |
| Mr Pierre VERA | CB | Biophysique et traitement de l'image |
| Mr Eric VERIN | HB | Service Santé Réadaptation |
| Mr Eric VERSPYCK | HCN | Gynécologie obstétrique |
| Mr Olivier VITTECOQ | HB | Rhumatologie |
| Mr Jacques WEBER | HCN | Physiologie |

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS
HOSPITALIERS**

| | | |
|--|-----|--|
| Mme Noëlle BARBIER- FREBOURG | HCN | Bactériologie – Virologie |
| Mme Carole BRASSE LAGNEL | HCN | Biochimie |
| Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS | HCN | Chirurgie Vasculaire |
| Mr Gérard BUCHONNET | HCN | Hématologie |
| Mme Mireille CASTANET | HCN | Pédiatrie |
| Mme Nathalie CHASTAN | HCN | Neurophysiologie |
| Mme Sophie CLAEYSSENS | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mr Moïse COEFFIER | HCN | Nutrition |
| Mr Manuel ETIENNE | HCN | Maladies infectieuses et tropicales |
| Mr Serge JACQUOT | UFR | Immunologie |
| Mr Joël LADNER | HCN | Epidémiologie, économie de la santé |
| Mr Jean-Baptiste LATOUCHE | UFR | Biologie cellulaire |
| Mr Thomas MOUREZ | HCN | Virologie |
| Mme Muriel QUILLARD | HCN | Biochimie et biologie moléculaire |
| Mme Laëtitia ROLLIN | HCN | Médecine du Travail |
| Mr Mathieu SALAUN | HCN | Pneumologie |
| Mme Pascale SAUGIER-VEBER | HCN | Génétique |
| Mme Anne-Claire TOBENAS- DUJARDIN | HCN | Anatomie |
| Mr David WALLON | HCN | Neurologie |

**PROFESSEUR AGREGE OU
CERTIFIE**

| | | |
|-------------------------|-----|---------------|
| Mr Thierry WABLE | UFR | Communication |
|-------------------------|-----|---------------|

II- PHARMACIE

PROFESSEURS

| | |
|--|----------------------|
| Mr Thierry BESSON | Chimie Thérapeutique |
| Mr Jean-Jacques BONNET | Pharmacologie |
| Mr Roland CAPRON (PU-PH) | Biophysique |
| Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite) | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH) | Parasitologie |
| Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite) | Toxicologie |
| Mr Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET | Physiologie |
| Mme Christelle MONTEIL | Toxicologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH) | Microbiologie |
| Mme Elisabeth SEGUIN | Pharmacognosie |
| Mr Rémi VARIN (PU-PH) | Pharmacie clinique |
| Mr Jean-Marie VAUGEOIS | Pharmacologie |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|---|---|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et Minérale |
| Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH) | Pharmacologie |
| Mr Frédéric BOUNOURE | Pharmacie Galénique |
| Mr Abdeslam CHAGRAOUI | Physiologie |
| Mme Camille CHARBONNIER | Statistiques |
| Mme Marie Catherine CONCE- CHEMTOB | Législation pharmaceutique et économie de la santé |
| Mme Elizabeth CHOSSON | Botanique |
| Mme Cécile CORBIERE | Biochimie |
| Mr Eric DITTMAR | Biophysique |

| | |
|--------------------------------------|------------------------------|
| Mme Nathalie DOURMAP | Pharmacologie |
| Mme Isabelle DUBUC | Pharmacologie |
| Mme Dominique DUTERTE-BOUCHER | Pharmacologie |
| Mr Abdelhakim ELOMRI | Pharmacognosie |
| Mr François ESTOUR | Chimie Organique |
| Mr Gilles GARGALA (MCU-PH) | Parasitologie |
| Mme Najla GHARBI | Chimie analytique |
| Mme Marie-Laure GROULT | Botanique |
| Mr Hervé HUE | Biophysique et mathématiques |
| Mme Laetitia LE GOFF | Parasitologie - Immunologie |
| Mme Hong LU | Biologie |
| Mme Marine MALLETER | Biologie Cellulaire |
| Mme Sabine MENAGER | Chimie organique |
| Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT | Chimie analytique |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Malika SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mme Christine THARASSE | Chimie thérapeutique |
| Mr Frédéric ZIEGLER | Biochimie |

PROFESSEURS ASSOCIES

| | |
|-----------------------------------|----------------------|
| Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ | Pharmacie officinale |
| Mr Jean-François HOUIVET | Pharmacie officinale |

PROFESSEUR CERTIFIE

| | |
|----------------------------|---------|
| Mme Mathilde GUERIN | Anglais |
|----------------------------|---------|

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

| | |
|----------------------------|---------------|
| Mme Sandrine DAHYOT | Bactériologie |
|----------------------------|---------------|

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

| | |
|-------------------------------|------------------|
| Mme Hanane GASMI | Galénique |
| Mme Benedetta CORNELIO | Chimie organique |

**LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES
PHARMACEUTIQUES**

| | |
|--|-------------------------------------|
| Mme Cécile BARBOT | Chimie Générale et minérale |
| Mr Thierry BESSON | Chimie thérapeutique |
| Mr Roland CAPRON | Biophysique |
| Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB | Législation et économie de la santé |
| Mme Elisabeth CHOSSON | Botanique |
| Mr Jean-Jacques BONNET | Pharmacodynamie |
| Mme Isabelle DUBUS | Biochimie |
| Mr Loïc FAVENNEC | Parasitologie |
| Mr Michel GUERBET | Toxicologie |
| Mr François ESTOUR | Chimie organique |
| Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET | Physiologie |
| Mme Martine PESTEL-CARON | Microbiologie |
| Mme Elisabeth SEGUIN | Pharmacognosie |
| Mr Mohamed SKIBA | Pharmacie galénique |
| Mr Rémi VARIN | Pharmacie clinique |
| Mr Philippe VERITE | Chimie analytique |

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

| | |
|----------------------------------|------------------------|
| Mr Serguei FETISSOV (med) | Physiologie (ADEN) |
| Mr Paul MULDER (phar) | Sciences du Médicament |
| Mme Su RUAN (med) | Génie Informatique |

MAITRES DE CONFERENCES

| | |
|--|---|
| Mr Sahil ADRIOUCH (med) | Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905) |
| Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) | Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079) |
| Mme Carine CLEREN (med) | Neurosciences (Néovasc) |
| M. Sylvain FRAINEAU (phar) | Physiologie (Inserm U 1096) |
| Mme Pascaline GAILDRAT (med) | Génétique moléculaire humaine (UMR 1079) |
| Mr Nicolas GUEROUT (med) | Chirurgie Expérimentale |
| Mme Rachel LETELLIER (med) | Physiologie |
| Mme Christine RONDANINO (med) | Physiologie de la reproduction |
| Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med) | Physiologie (Unité Inserm 1076) |
| Mr Frédéric PASQUET | Sciences du langage, orthophonie |
| Mme Isabelle TOURNIER (med) | Biochimie (UMR 1079) |

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique
DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

*CB - Centre Henri Becquerel
du Rouvray*

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation
SJ – Saint Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

Remerciements

Au Président de thèse,
Monsieur le Professeur Didier Hannequin,
Pour votre investissement et la qualité de la formation que j'ai reçue dans votre service tout au long de mon internat, pour avoir partagé votre passion pour la recherche, le neurodégénératif et la neuropsychologie.
Vous me faites l'honneur de présider cette thèse,
Je tiens à vous exprimer mon profond respect ainsi que toute ma reconnaissance.

A mon Directeur de thèse,
Monsieur le Docteur David Wallon,
Je te remercie de m'avoir encadrée et soutenue pour ce travail de thèse, pour ta rigueur et grande patience. Merci de m'avoir fait approfondir ce domaine de la neurologie avec la plus grande pédagogie.

Monsieur le Professeur David Maltête,
Je vous remercie pour l'accompagnement et la formation théorique et pratique reçue pendant mon internat dans votre service. Je vous suis reconnaissante de m'avoir supervisée dans la réalisation de mon mémoire.
Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Je tiens à vous exprimer mon profond respect ainsi que toute ma reconnaissance

Madame le Docteur Aline Zarea,
Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Je suis également reconnaissante de ton encadrement dans les services de neurologie du CHU.

Au service de Neurologie du CHU de Rouen :
Aux Docteurs Evelyne Guegan-Massardier, Aude Bagan Triquenot, Ozlem Ozkul, Audrey Rouillé, Romain Lefaucheur, Bertrand Bourre, Jean- Paul Bouwryn, Damien Fetter, Gaël Nicolas, Yannick Onnient, Patrick Ahtoy, Olivier Martinaud, Nicolas Mirlink, Thierry Delange, Merci de votre accueil et de vos enseignements.

A toute l'équipe paramédicale de jour comme de nuit, du service de Neurologie. A Carine Amosse et Léopoldine Deheinzelin.

Au service de Neurophysiologie du CHU de Rouen :
Au Professeur Jacques Weber, et aux Docteurs Axel Lebas, Anne-Laure Bédard-Millet, Lucie Guyant-Maréchal, Nathalie Chastan, à toute l'équipe. Merci de votre accueil et de vos enseignements.

Aux autres services qui m'ont accueillie : Aux docteurs Yvan Vaschalde et Jean Philippe Cochin pour leur compétence et bienveillance, leur dévouement au service des patients neurologiques du Havre.
Aux docteurs Corine Delmer, Michèle Gamahut, Nicolas Miret, Lucile Berthelot pour m'avoir accueillie et accompagnée dans mes débuts d'internat.

Aux Pr Hervé Levesque, Dr François Heron, Nicolas Girszyn, Gaetan Sauvetre, Sebastien Miranda et Maelle Le Besnerais pour m'avoir donné le gout de la médecine interne.

Aux Pr David Adams et Christian Denier, aux Docteurs Sensenbrenner, Legris, Taifas, Chassin, Cauquil, Labeyrie, Dimitri, Sarov, Masnou, pour leur accueil et leur pédagogie.

A l'équipe d'Inserm 1079 pour m'avoir accueillie dans ses murs.

A mes co-internes : Jasmine, Isabelle, Benjamin, Guillaume P., Clémence, Morgane, Salimata, Aude, Julie, Adrien, Elise, Clément, Alexandre, Maxime, Guillaume, Clara, Lou, Gulden, Kevin, Elodie, Laura, Adèle, Alexis, Omar, Diane, Camille, Cécile, Eva, Eve, Walid, Sarah, Noémie, Sinead, Sabine.

A mes amis: Célia, Mylène, Kenza, Lola, Marie, Blandine, Yuting, Céline, Iris, Cécile, Sophie, Dilan, Mathilde, Théodore, Laurent, David, aux Guillaume, Laura, Thomas, Alexandre au pluriel et qui se reconnaîtront.

A ma famille et aux Jouravleff pour leur amour.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| ABREVIATIONS | 16 |
| RESUME | 18 |
| I. INTRODUCTION | 19 |
| 1. Généralités sur la Maladie d’Alzheimer et les dégénérescences lobaires fronto temporales | 19 |
| A- Maladie d’Alzheimer | 23 |
| a. Epidémiologie et sémiologie clinique | 23 |
| b. Neuropathologie..... | 24 |
| c. Génétique | 28 |
| d. Cascade amyloïde | 30 |
| B- Dégénérescences Lobaires Fronto Temporales | 32 |
| a. Epidémiologie – variants cliniques | 32 |
| b. Neuropathologie..... | 33 |
| c. Génétique | 34 |
| 2. Biomarqueurs du LCR | 38 |
| A- Les biomarqueurs dans la MA..... | 38 |
| B- Le profil de biomarqueurs du LCR compatible avec une MA..... | 40 |
| C - Le profil de biomarqueurs compatible avec une DLFT..... | 41 |
| D- Modalités d’interprétation des biomarqueurs du LCR | 42 |
| E- Problématique du diagnostic de référence..... | 45 |
| 3- Objectifs de l’étude..... | 46 |
| II. METHODOLOGIE..... | 47 |
| 1. Critères d’inclusion..... | 47 |
| 2. Données cliniques..... | 47 |
| 3. Données biologiques..... | 48 |
| 4. Analyse statistique | 49 |
| III. RESULTATS..... | 50 |
| 1. Caractéristiques des populations étudiées..... | 50 |
| 2. Biomarqueurs du LCR en fonction du diagnostic de certitude | 52 |

| | |
|--|-----------|
| 3. IATI..... | 55 |
| 4. Courbes ROC et détermination des valeurs de seuils..... | 56 |
| 5. PLM scale | 62 |
| 6. Impact des caractéristiques des patients sur les biomarqueurs..... | 63 |
| A- Age, délai de prélèvement et MMSE | 63 |
| B- Valeur des biomarqueurs par gène porteur des mutations causales :..... | 65 |
| C- Impact du statut <i>APOE</i> pour les patients MA | 66 |
| IV. DISCUSSION | 67 |
| V. BIBLIOGRAPHIE..... | 75 |
| VI. ANNEXE..... | 88 |

ABREVIATIONS

MA : Maladie d'Alzheimer

DLFT : Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale

TCM : Trouble Cognitif Majeur

TCL : Trouble Cognitif Léger

APP : Amyloid Precursor Protein

PSEN1 : Préséniline 1

PSEN2 : Préséniline 2

LCR : Liquide Céphalo Rachidien

PL : Ponction Lombar

PIB : Pittsburgh Compound B

IATI : Innotest Amyloid Tau Index

MCI : Mild Cognitive impairment

NMDA : N-Methyl-D-Aspartic acid

A β : Amyloïde β

GWAS : Genome Wide Association Study

AAC : Angiopathie Amyloïde Cérébrale

DNF : Dégénérescences Neurofibrillaires

APP : Aphasie Primaire Progressive

APNF Aphasie Primaire Progressive Non Fluente

DS : Démence Sémantique

DCB : Dégénérescence Cortico Basale

PSP : Paralyse Supra nucléaire Progressive

SLA : Sclérose Latérale Amyotrophique

PGRN : Progranuline

MAPT : Microtubule Associated Protein Tau

VCP : Valosin-Containing-Protein

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

AUC : Area Under Curve

ROC : Receiver Operator Curve

QMPSF : Quantitative Multiplex Polymerase chain reaction of Short fluorescent Fragments

MMSE : Mini Mental State Evaluation

RESUME

Introduction : Les troubles cognitifs majeurs regroupent plusieurs maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer (MA) et les dégénérescences fronto-temporales (DLFT) dont le diagnostic clinique peut parfois être difficile. Les dosages des biomarqueurs Alzheimer du liquide céphalorachidien (LCR) ont montré dans de nombreuses études un intérêt clinique pour identifier une MA comparativement à une DLFT. Toutefois, ces études reposant sur un diagnostic de référence clinique, par conséquent incertain, ont conduit à une estimation imprécise de la performance de ceux-ci et rendent le choix de la meilleure méthode d'interprétation de ces biomarqueurs difficile. L'objectif de ce travail est à partir de diagnostics certains chez des patients avec MA ou DLFT, de déterminer la meilleure interprétation des biomarqueurs du LCR pour le diagnostic de MA.

Méthodes : Cette étude a inclus les patients avec biomarqueurs du LCR, issus de 23 centres mémoires en France, dont le diagnostic reposait sur une analyse neuropathologique ou la présence d'un variant génétique causal pour la MA des gènes *PSEN1*, *PSEN2*, *APP* (mutation et duplication) et de *GRN*, *MAPT*, *VCP* ou *C9ORF72* (expansions) pour les DLFT. Les contrôles ne devaient pas présenter de troubles cognitifs ou une régression de ceux-ci à deux ans. Les performances ainsi que les seuils optimaux des biomarqueurs ont été calculés à partir des courbes ROC avec analyses de la sensibilité et spécificité dans chaque cas. Les facteurs pouvant modifier les biomarqueurs ont été déterminés.

Résultats : 116 patients MA, 55 DLFT et 33 contrôles ont été inclus. Les groupes étaient comparables sauf l'âge moyen et le MMSE qui étaient plus bas dans le groupe MA ($p < 0,001$). Le IATI était le plus performant pour distinguer les MA des contrôles avec un seuil à 0,8 et aire sous la courbe (AUC) de 0,9804. Le ratio P-Tau /A β 42 était la méthode la plus performante pour distinguer les MA des DLFT (AUC 0,9932). Le MMSE était inversement corrélé aux valeurs de Tau ($p < 0,005$) et augmentait avec les valeurs d'A β 42 ($p < 0,005$). L'âge était significativement inférieur lorsque les valeurs de Tau ($p < 0,001$), P-Tau ($p < 0,001$) étaient plus grandes et A β 42 plus bas ($p < 0,005$).

Discussion : ce travail est le premier à partir d'une cohorte de diagnostics certains, à montrer que le ratio P-Tau/A β 42 est le plus performant pour distinguer une MA d'une DLFT, avec une validité diagnostique supérieure aux biomarqueurs isolés. Le IATI est la meilleure combinaison de biomarqueurs pour distinguer les MA des sujets contrôles. Ces combinaisons de biomarqueurs pourraient être retenues pour affirmer les diagnostics de MA en clinique mais également en recherche notamment thérapeutique.

I. INTRODUCTION

1. Généralités sur la Maladie d'Alzheimer et les dégénérescences lobaires fronto temporales

Les pathologies démentielles sont un enjeu de santé publique. 10% des plus de 65 ans et 32% après 85 ans présentent une maladie d'Alzheimer ¹.

Le trouble cognitif majeur (TCM) d'après le DSM-V entraîne un déclin comparativement aux performances globales antérieures avec un retentissement sur le fonctionnement quotidien du patient. Les troubles cognitifs ne sont pas expliqués par une pathologie psychiatrique.

Le déclin cognitif est constaté dans l'anamnèse de la maladie et est objectivé et quantifié par des tests neuropsychologiques.

Au moins deux des cinq domaines suivants sont altérés : difficulté de mémorisation et rappel d'informations nouvelles, troubles du raisonnement et de l'exécution de tâches complexes, troubles visuospatiaux, troubles du langage, modifications de la personnalité ou du comportement.

Ces critères sont indépendants de l'étiologie du TCM et communs aux pathologies neurodégénératives. Le bilan de TCM tel que recommandé par l'HAS en juillet 2012 a pour but d'explorer les causes curables par le dosage des vitamines B9, B12, TSH, calcémie, les sérologies syphilitiques, VIH, le bilan hépatique.

La classification et le diagnostic de différentes pathologies démentielles a permis de proposer des traitements symptomatiques et des protocoles de recherche ciblés selon les processus neurodégénératifs supposés. La maladie d'Alzheimer et la dégénérescence lobaire fronto-temporale sont particulièrement étudiées en raison de leur fréquence et fort impact socio-économique.

Dans la maladie d'Alzheimer, trois gènes sont validés et peuvent présenter des mutations à l'origine de maladie d'Alzheimer à transmission autosomique dominante : *APP* (*amyloid precursor protein*), *PSEN1* (*presenilin 1*), et *PSEN2* (*presenilin 2*), permettant d'affirmer un diagnostic certain du vivant des patients. Ils ne représentent toutefois qu'une part très faible des patients atteints par cette maladie (<1% ²).

Le diagnostic au stade de trouble cognitif léger ou de TCM permet de proposer des traitements symptomatiques, même si selon les stades, l'attitude reste débattue.

Entre 2002 et 2012, 244 essais thérapeutiques ont été recensés sur clinicaltrials.gov pour la MA, mais aucun n'a atteint son objectif sur le critère primaire d'efficacité.

Une part non négligeable de la négativité des essais cliniques étiopathogéniques tient à l'inclusion de patient ne présentant pas les lésions cérébrales attendues. Dans l'essai portant sur le Bapineuzumab³ 36% des patients (non porteurs de l'allèle APOE4) avaient un PET amyloïde négatif rendant le diagnostic de MA de ces patients inclus hautement improbable.

En effet, les critères de diagnostic clinique basés sur la sémiologie des troubles neurologiques des patients et l'imagerie cérébrale (par exemple atrophie hippocampique selon l'échelle de Scheltens) permettent d'établir des arguments en faveur d'une MA mais manquent de spécificité.

Le diagnostic de certitude ne reposant que sur l'examen du cerveau en anatomopathologie (analyse neuropathologique), seul le recours à des biomarqueurs sensibles, spécifiques permet de limiter cette incertitude. Parmi les marqueurs de maladie neurodégénérative, il existe des marqueurs d'imagerie structurale, fonctionnelle et les biomarqueurs du LCR. Ces derniers ont prouvé qu'ils pouvaient aider au diagnostic précoce, y compris lorsque les critères cliniques et d'évolution ne sont pas tous présents⁴. T-Tau, P-Tau et A β 42 sont les biomarqueurs les plus performants dans le LCR pour distinguer les sujets MA versus MCI ou versus contrôle^{5,6}.

L'imagerie structurale par IRM permet d'explorer l'hypothèse d'autres pathologies cérébrales, et de mesurer l'atrophie corticale, par exemple temporale.

L'utilisation de marqueur amyloïde in vivo comme le Pittsburgh Compound B (PIP) permet de révéler les dépôts amyloïdes dans le cortex frontal et pariétal chez les patients au début de la maladie et peut être un élément prédictif de l'évolution de TCL vers TCM^{7,8}. Cet examen reste cependant moins accessible que la ponction lombaire, notamment en diagnostic clinique en France, et moins sensible à la phase précoce que les biomarqueurs du LCR⁹.

Les marqueurs d'autres liquides biologiques, comme les biomarqueurs plasmatiques voire salivaires semblent à ce jour insuffisant pour se substituer à l'analyse du LCR^{10,11}.

Pour considérer un biomarqueur comme idéal dans la MA¹² il faut qu'il :

- Soit validé par des études neuropathologiques assurant le diagnostic final
- Permette un diagnostic, si possible précoce, avec une sensibilité > 85%

- Permette de distinguer la MA de ses diagnostics différentiels avec une spécificité comprise entre 75 et 85%

- Soit simple à mesurer, le moins invasif possible et de faible coût

Les biomarqueurs utilisés aujourd'hui ont une sensibilité et spécificité comprise entre 80 et 95%¹³. Au stade TCL la sensibilité est de 95% avec une spécificité de 92% versus contrôles et 84% versus TCL stable ou autres démences¹⁴.

Ces données s'appuient sur plusieurs dizaines d'études réalisées ces dix dernières années dans la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Il est important de souligner que la très grande majorité reposait sur des populations de patients pour qui le diagnostic de pathologie neurodégénérative était établi sur des critères cliniques seuls. Aucun diagnostic de certitude n'était alors possible, exposant à une part non négligeable d'erreurs de classification diagnostique.

Pour retenir un diagnostic de certitude, il n'y a à ce jour que deux solutions possibles : soit l'analyse neuropathologique du cerveau des patients à leur décès révèle des lésions de maladie d'Alzheimer, soit une mutation à pénétrance complète et à transmission autosomique dominante d'un des gènes identifiés comme liés à la maladie neurodégénérative étudiée est présente chez le patient.

La problématique est la même pour la dégénérescence lobaire fronto temporelle. Les critères cliniques ne sont pas suffisants pour retenir avec une forte probabilité le diagnostic étiologique et s'ajoute une importante variabilité phénotypique avec des syndromes proches de ceux rencontrés dans la maladie d'Alzheimer. Le diagnostic de certitude ne peut donc reposer que sur l'examen neuropathologique ou là encore sur la présence de mutations à pénétrance complète validée comme causales de DLFT.

La DLFT et MA peuvent être difficile à distinguer car on peut retrouver des troubles du comportement et des modifications de personnalité à la phase inaugurale de la MA et les troubles cognitifs qui se majorent dans les deux pathologies peuvent être identiques.

L'apport des biomarqueurs du LCR dans le diagnostic des DLFT est essentiel car cette pathologie concerne des patients plus jeunes et ne répondant pas aux traitements classiques anti-cholinestérasiques.

En 2011, l'équipe du NIA-AA¹⁵ pour la maladie d'Alzheimer et de l'Université de Philadelphie¹⁶ pour la DLFT (notamment le variant comportemental) ont publié des critères qui intègrent

les biomarqueurs du LCR comme éléments permettant d'augmenter le niveau de certitude du diagnostic étiologique. La démarche établie par ces équipes reposait sur les données scientifiques disponibles en considérant l'ensemble des études de biomarqueurs basées sur des diagnostics cliniques de probabilité.

Par ailleurs, des études récentes ont montré que la combinaison de biomarqueurs en ratio était plus performante que chaque taux de biomarqueurs isolé ¹⁷. La meilleure interprétation des biomarqueurs selon un ratio ou régression logistique reste à définir en s'appuyant sur des diagnostics certains. En effet, si la combinaison de plusieurs biomarqueurs était plus performante dans différentes études, en dehors du IATI ⁴ il n'existe pas de consensus quant à la meilleure combinaison comme support diagnostique.

Afin de déterminer avec précision l'apport diagnostique des biomarqueurs du LCR, il est nécessaire de les étudier au sein d'une population de diagnostics certains, c'est à dire chez des patients présentant une des mutations causales ou ayant été analysés histologiquement en post mortem, comparativement également à des témoins sains avec recul suffisant pour s'assurer de l'absence de maladie neurodégénérative sous-jacente. La connaissance exacte de la performance de ces biomarqueurs et la méthode d'analyse et d'interprétation présentant les plus hautes valeurs prédictives positives et négatives sont essentielles afin de garantir un niveau de probabilité diagnostique suffisant aussi bien en pratique clinique courante que pour les essais thérapeutiques chez des patients ne présentant pas de mutation prédictive de la maladie.

A partir de patients avec un diagnostic certain et de témoins, ce travail a pour but d'identifier la meilleure méthode d'analyse des biomarqueurs du LCR pour affirmer une probabilité élevée de MA ou de DLFT.

A- Maladie d'Alzheimer

a. Epidémiologie et sémiologie clinique

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de trouble cognitif majeur. On estime à 35 millions les personnes atteintes de troubles cognitifs majeurs dans le monde ¹ dont près de 900 000 en France. Approximativement 70% des cas sont attribués à une MA.

La majorité des cas de MA répond à un déterminisme multifactoriel, au premier rang desquels l'âge. En effet, l'incidence de la maladie double tous les 5 ans après 65 ans.

On distingue les formes répondant à un déterminisme mendélien et les formes sporadiques, représentant la majorité des patients et pour lesquels le facteur de risque génétique majeur est le génotype *APOE ε4* ¹⁸.

Après une phase prodromale correspondant aux « troubles cognitifs légers » ou Mild Cognitive Impairment (MCI), limitée à des plaintes et troubles mnésiques, apparaissent des déficits dans plusieurs domaines cognitifs : mémoire, langage, praxies, orientation, visuoconstruction, fonction exécutives, associés à une réduction de l'autonomie, allant jusqu'à la dépendance. A côté de cette phase de début mnésique majoritaire, existent des modes de début atypiques tels une aphasie primaire progressive logopénique, une atrophie corticale postérieure, ou des troubles du comportement ou de l'humeur. La mise en institution est par la suite souvent nécessaire et la morbi-mortalité, liée aux troubles de déglutition et à l'alitement, est majeure, après 3 à 15 ans d'évolution. Par ailleurs, une hypertonie, des crises convulsives ou des myoclonies peuvent se rencontrer au cours de l'histoire naturelle de la maladie.

Il existe des arguments scientifiques pour considérer que le processus dégénératif débute 20 à 30 ans avant les manifestations cliniques de la maladie.

L'apport de l'anamnèse, de l'examen neurologique et de la recherche d'autres étiologies de troubles cognitifs majeurs est indispensable au diagnostic. L'imagerie cérébrale permet d'explorer l'hypothèse de lésions alternatives tissulaires, vasculaires ou méningées. L'atrophie cérébrale est en elle-même un élément diagnostique peu spécifique. L'atrophie en lien avec les processus neurodégénératifs débute au lobe temporal médial au niveau de l'hippocampe, du cortex entorhinal et du cortex cingulaire postérieur. Elle permet de distinguer des patients MA versus patients sans trouble cognitif ¹⁹ ou de prédire une évolution de TCL en MA ²⁰. En revanche cette même atrophie peut être présente dans d'autres pathologies comme les DLFT et les démences vasculaires ^{21 22}.

Les critères diagnostiques révisés en 2011¹⁵ tels que définis par le National Institute on Aging-Alzheimer's Association précisent clairement que pour être considéré certain, le diagnostic de maladie d'Alzheimer doit comporter une analyse neuropathologique. La sensibilité établie des critères cliniques est de 81% et la spécificité à 70%.

Les biomarqueurs du LCR augmentent la performance diagnostique quand ils sont combinés aux éléments cliniques et anamnestiques et sont ainsi intégrés aux caractéristiques diagnostiques. Les critères définis par le groupe de travail international IWG associent à ce titre les biomarqueurs, l'imagerie amyloïde ou la génétique pour renforcer la certitude diagnostique.

Les traitements proposés sont les anticholinestérasiques qui augmentent la concentration en Acétylcholine dans les synapses et les antiglutamatergiques antagonistes des récepteurs NMDA.

b. Neuropathologie

L'examen neuropathologique des cerveaux de patients MA révèle au niveau macroscopique, une atrophie cérébrale, par diminution de la densité tissulaire de la substance grise et blanche. Les régions temporales internes, notamment l'hippocampe, sont particulièrement altérées, ainsi que le cortex pariétal et préfrontal, le complexe amygdalien et l'insula²³. La voie cholinergique, impliquée dans les troubles mnésiques et psycho-comportementaux, est la plus affectée. L'atteinte du système noradrénergique diminue les capacités d'attention et de concentration, celle du système sérotoninergique provoque des troubles de l'humeur.

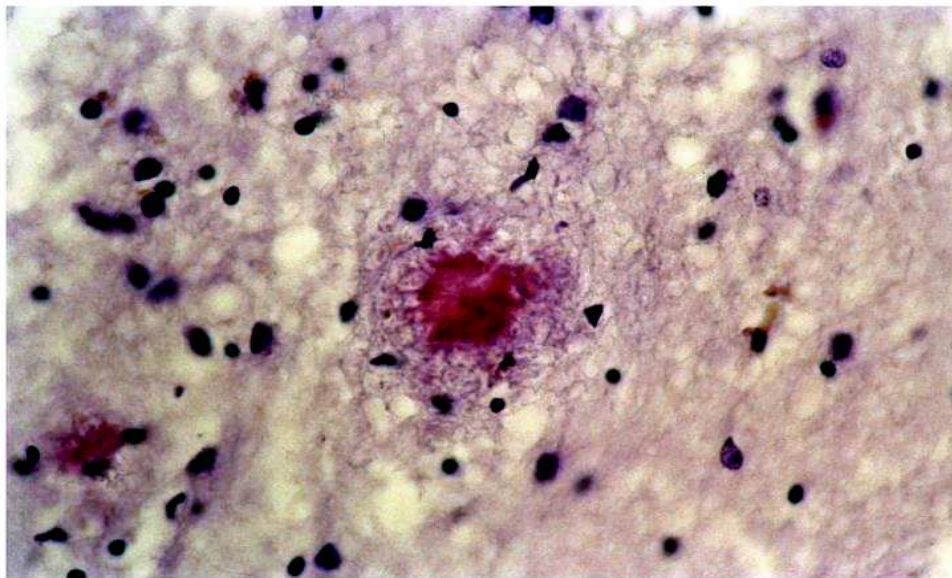
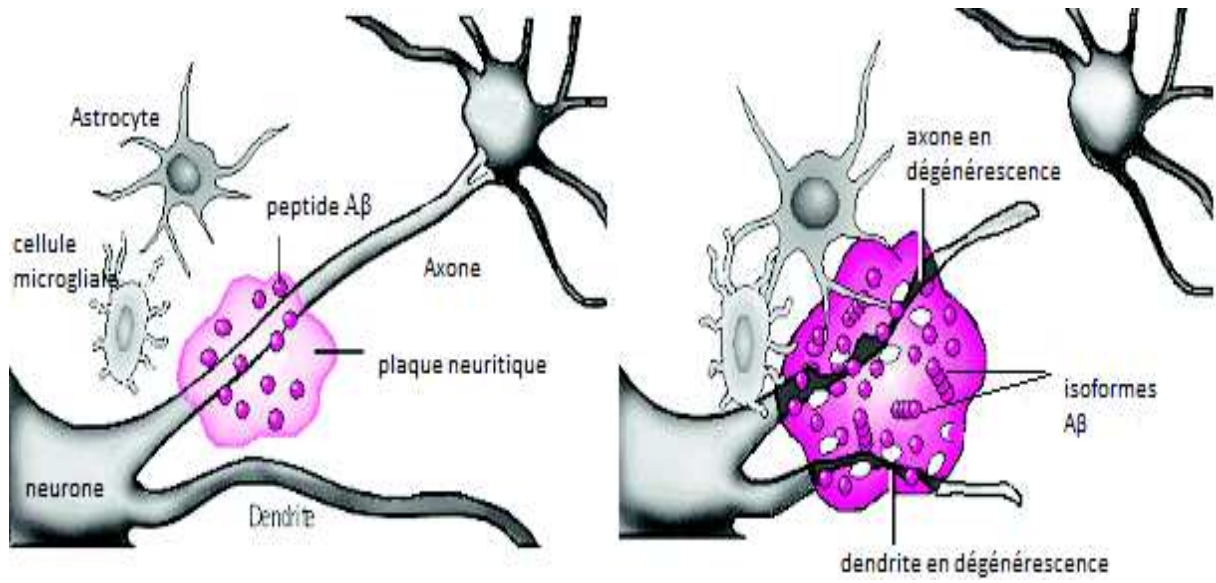
Les deux lésions histologiques caractéristiques de la MA sont les suivantes :

□ La plaque amyloïde est constituée d'un agrégat extraneuronal de fragments peptidiques insolubles, appelés Amyloïde β ($A\beta$), mis en évidence grâce à des colorations à base de thioflavine ou de rouge Congo. La plaque neuritique (**Figure 1**), formée de plusieurs isoformes d' $A\beta$, entourés d'axones et dendrites en dégénérescence, contenant des agrégats de protéine Tau anormalement phosphorylée, est associée au déclin cognitif²⁴.

Ces lésions sont concentrées principalement dans le néocortex, initialement dans les aires associatives avec une propagation vers l'hippocampe et l'ensemble des aires corticales²⁵.

On observe également des dépôts d'A β dans les parois des artères et des capillaires méningés et parenchymateux, responsables d'une perte d'élasticité des micro vaisseaux et d'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC).

□ Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) (**Figure 2**) sont formées de filaments de protéine Tau anormalement phosphorylée en amas, au niveau intracytoplasmique périnucléaire des neurones et dans les dendrites proximales. Elles peuvent entraîner une perturbation du transport axonal allant jusqu'à la mort cellulaire. Elles se localisent principalement au niveau de l'hippocampe et des aires associatives postérieures. Le nombre et la distribution neuroanatomique des DNF corticales sont corrélés au domaine cognitif atteint, ainsi qu'à sa sévérité ²⁶ ce qui a permis l'établissement de classifications (Braak et Thal 1991²⁷; Delacourte et al. 1999 ²⁸).



Plaque neuritique - Coloration rouge Congo

Figure 1 : Plaques neuritiques : schéma et coupe histologique

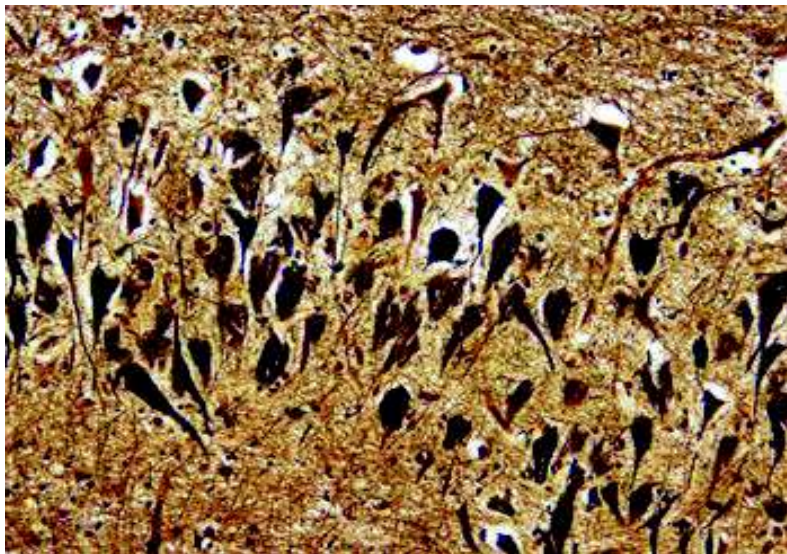
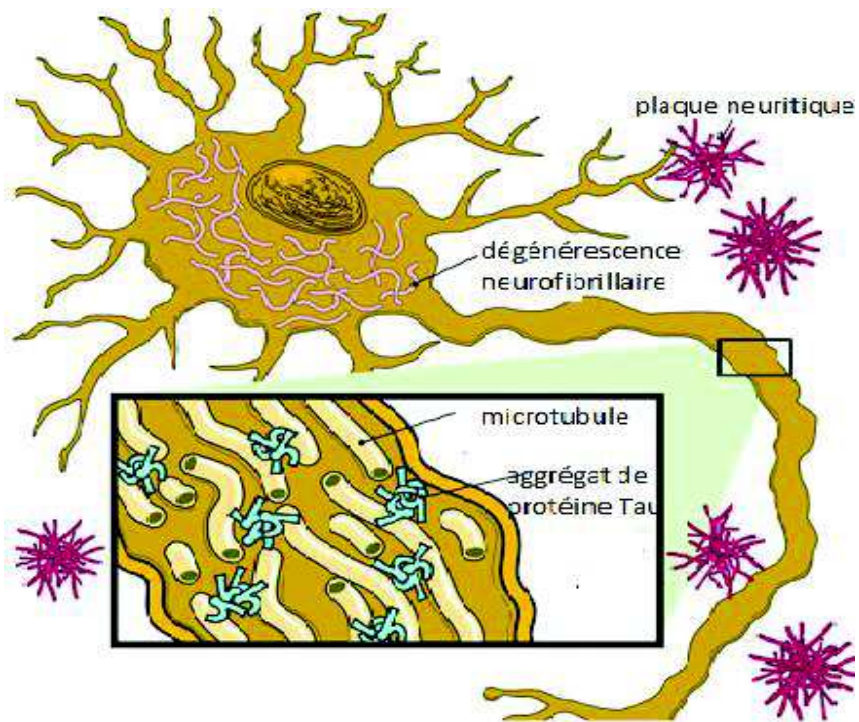


Figure 2, Dégénérescence neuro fibrillaire : schéma et coupe histologique

Extraits de neuropathology-web.org

c. Génétique

La maladie d'Alzheimer familiale de transmission autosomique dominante concerne 1% des cas^{29 2}. Trois gènes sont impliqués : *PSEN1*, *PSEN2* et *APP*. Pour ce dernier, il existe à la fois des mutations ponctuelles mais également des duplications³⁰.

Dans les cas de formes sporadiques de MA, de début généralement plus tardif que les formes autosomiques dominantes, plusieurs facteurs de risque génétiques ont été identifiés, dont l'allèle $\epsilon 4$ de APOE¹⁸. Il multiplie le risque de maladie d'Alzheimer par trois chez les sujets hétérozygotes et par 15 chez les sujets homozygotes. La présence de cet allèle diminue l'âge de survenue de la maladie¹⁸.

D'autres variants beaucoup plus rares et découverts plus récemment concernent les gènes *SORL1*, *TREM2*, *ABCA7*³¹. Ils entraînent une augmentation importante du risque de développer la maladie. Enfin plusieurs autres gènes, identifiés par Genome Wide Association Study (GWAS), seraient des facteurs de risque de MA à faible impact : *CLU*, *CRI*, *BINI*, *PICALM*,^{32 33 34 35}.

▪ *PSEN1*

Les mutations du gène codant pour *PSEN1* sont responsables de plus de la moitié des cas de MA autosomique dominante³⁶. Plus de 180 mutations pathogènes, ponctuelles de type faux-sens pour la plupart ou d'épissage, ont été rapportées. La conséquence est une augmentation du rapport A β 42/A β 40, soit par surproduction A β 42, soit par diminution d'A β 40.

La présentation clinique est variable avec un début de la maladie avant 40 ans dans 50% des cas et une pénétrance complète à 65 ans³⁶. L'atteinte mnésique est prédominante dans 78% des cas, mais des troubles aphasiques ou praxiques peuvent être au premier plan chez 8% des patients. De même, la présentation initiale peut être compatible avec un variant frontal de MA³⁷. Dans environ 20% des cas, le début est atypique avec des modifications comportementales, des crises convulsives, des myoclonies³⁶, une paraparésie spastique³⁸ ou une ataxie cérébelleuse³⁹.

En neuropathologie, des lésions d'AAC étaient présentes chez 92% des patients⁴⁰.

- *PSEN2*

Seulement 14 mutations ponctuelles pathogènes prouvées de ce gène ont été identifiées, représentant environ 6% des MA autosomiques dominantes ³⁶

Le phénotype est celui d'une MA classique avec un début plus tardif et un âge plus variable que pour *PSEN1*, de 39 à 75 ans ⁴¹.

- *APP*

Premier gène à avoir été identifié ⁴², on dénombre actuellement 25 mutations pathogènes. L'action sur l'agrégation du peptide A β s'effectue par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes : production excessive de peptide A β 40 et A β 42 par atteinte du site de clivage de la β -sécrétase, modification du rapport entre ces deux peptides par atteinte du site de clivage de la γ -sécrétase, et augmentation de l'agrégabilité par atteinte de la région codante ⁴³.

Une mutation d'*APP* est identifiée dans environ 11% des familles ³⁶. Le phénotype associé est un déclin mnésique progressif, souvent associé à un syndrome extrapyramidal, des crises d'épilepsies et des troubles du comportement avec des âges de début allant de 37 à 61 ans. Des cas d'hémorragies intracérébrales ont été rapportés dans le cadre d'une angiopathie amyloïde cérébrale.

Il existe de rares cas de mutations d'*APP* récessives ⁴⁴.

- Duplication d'*APP*

La duplication du gène *APP* (*Dup APP*) ⁴⁵ entraîne une surexpression quantitative du gène et de facto une surproduction de la protéine APP, conduisant à une augmentation de production du peptide A β ⁴⁶. Les duplications sont de taille variable, allant de 0,58 à 6,37 Mb, mais cela ne semble pas influencer le phénotype, imputable au seul gène *APP* ⁴⁷.

La maladie débute en moyenne à 50 ans par des troubles de la mémoire épisodique dans 71% des cas avec une pénétrance complète avant 65 ans ³⁶. L'angiopathie amyloïde cérébrale est un

phénotype particulier : un tiers des patients ont présenté une hémorragie intracérébrale, avec présence de microsaignements (*microbleeds*) et de leucopathie péri-ventriculaire et juxtacorticale, souvent sévère à l'imagerie cérébrale. Une épilepsie a été également rapportée chez 51% des patients dans 5 familles françaises.

d. Cascade amyloïde

APP est une protéine transmembranaire avec une longue partie extracellulaire. Le domaine A β est en parti inclus dans la membrane plasmique. Il existe deux voies de métabolisme d'APP.

La voie α -secretase clive APP et forme le fragment soluble α -sAPP. Le fragment C-terminal restant (CTF), α -CTF, ou C83, est clivé par le complexe γ -secretase en formant le peptide p3. La partie restante d'APP intracellulaire est métabolisée dans le cytoplasme.

La voie β -secretase : La voie clive APP avant le domaine A β en formant le fragment soluble β sAPP. Le fragment CTF, β -CTF, ou C99 est clivé par le complexe γ -secretase et forme ainsi le peptide A β de 40 à 42 acides aminés.

γ -secretase est un complexe protéique transmembranaire composé de 4 éléments : presenilin, nicastrin, PEN-2 et APH-1.

La **figure 3** illustre le rôle du complexe γ -secretase au sein de la voie β -secretase, dans la synthèse du peptide A β . Le rôle pathogénique de presenilin favorise la synthèse de peptide A β .

Dans les conditions normales, le peptide A β est dégradé par des enzymes ou évacué du système nerveux central. Dans les conditions pathologiques celui-ci s'accumule au sein du système nerveux central.

Le mécanisme commun des formes autosomiques dominantes de MA et des formes classiques sporadiques à début tardif, est un déséquilibre entre la production de peptide A β et l'élimination de celui-ci.

Les conséquences de ce déséquilibre seront une accumulation et oligomérisation d'A β avec des dépôts de plaques séniles, une inflammation de la microglie et activation des astrocytes, un défaut d'adaptation au stress oxydatif puis une dysfonction neuronale. Cette hypothèse est celle de la **cascade amyloïde**.

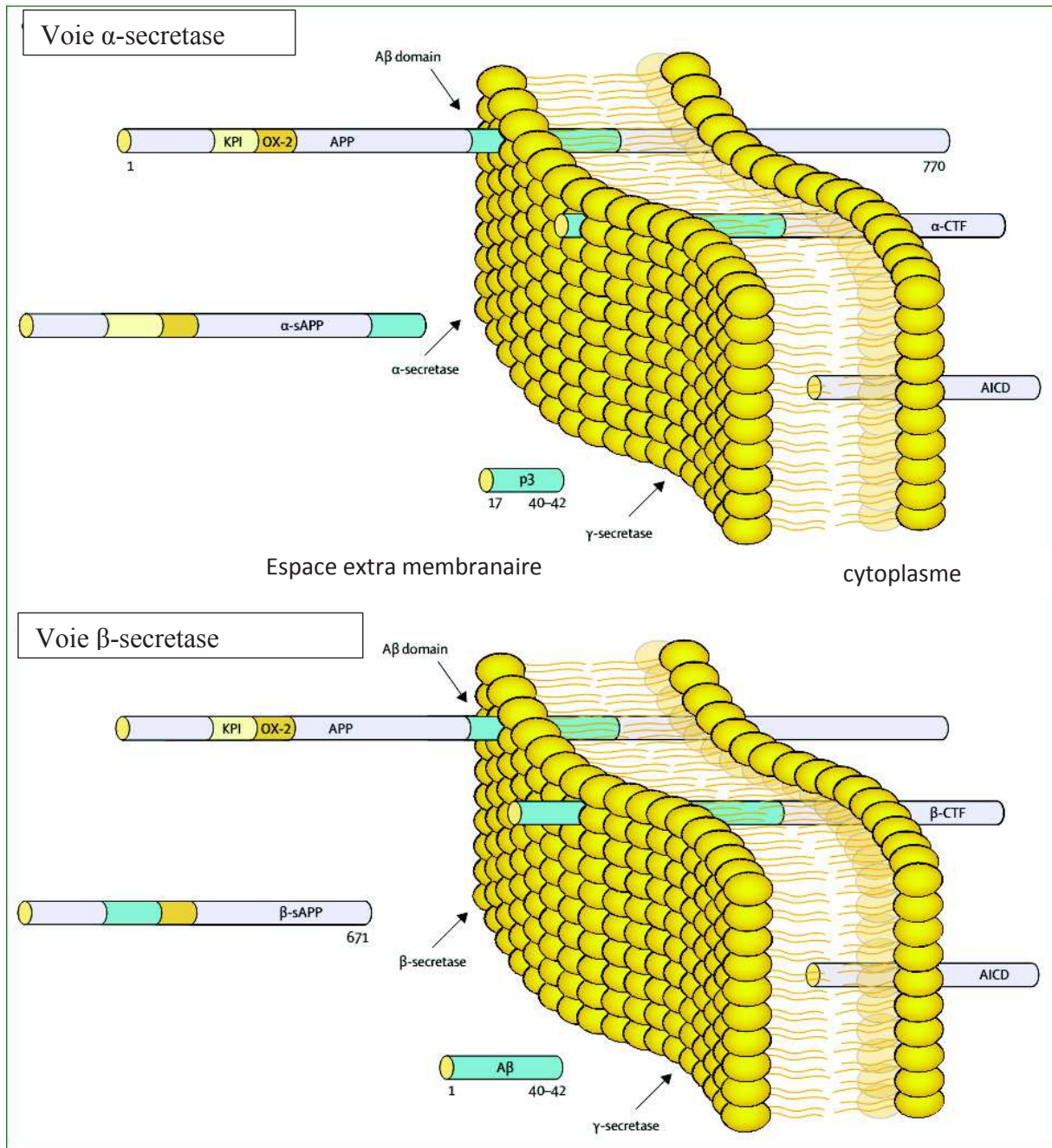


Figure 3 : voies α , β et γ secretase

Adaptée de The Lancet, Alzheimer's disease, Blennow, 2006

B- Dégénérescences Lobaires Fronto Temporales

a. Epidémiologie – variants cliniques

Les DLFT sont définies par une neurodégénérescence affectant principalement les lobes frontaux et temporaux. Cette pathologie est classiquement caractérisée par la présence de troubles du comportement avec différentes variantes frontales, de troubles des fonctions exécutives et de troubles du langage. Sa prévalence est d'environ 11 pour 100 000 habitants⁴⁸.

Les DLFT représentent la seconde cause de démence chez les patients de moins de 65 ans⁴⁹ avec une prévalence de 3 à 26% parmi les TCM précoces⁵⁰ et une part importante de formes familiales – entre 20 et 30%- avec 10% de transmission autosomique dominante^{49,51}.

L'expression clinique des DLFT peut se faire selon plusieurs syndromes cliniques^{52 53}.

Ce regroupement syndromique au sein des DLFT est justifié par la possibilité chez un même patient d'appartenir au cours de l'évolution de la pathologie à différents sous-types⁵⁴ mais également par la possibilité pour une mutation donnée de rencontrer des tableaux cliniques différents. Il est toutefois important de retenir que ces descriptions cliniques ne sont que le reflet de l'expression fonctionnelle de la localisation des lésions.

Ainsi, en dépit d'une terminologie similaire ou d'une corrélation anatomo-clinique prédominante, chaque syndrome ne doit pas être confondu avec la définition anatomo-clinique.

La DLFT comportementale représente 70% des DLFT⁵⁵ avec des troubles du comportement précoces sur le versant frontal¹⁶. Elle est définie par les critères révisés de Rascovsky¹⁶.

L'aphasie primaire progressive représente 10% des DLFT et correspond à une présentation de type aphasique, d'apparition et d'aggravation progressive. Elle est subdivisée en fonction de la caractérisation précise du trouble du langage (altération grammaticale ou sémantique, fluence, compréhension) en démence sémantique (DS) et aphasie primaire progressive non fluente (APNF).

La dégénérescence cortico basale (DCB) implique préférentiellement le cortex dorsal pré-frontal, l'aire motrice supplémentaire, le cortex péri-rolandique.

La présentation clinique typique comporte une dystonie de membre, un syndrome parkinsonien de type asymétrique, des troubles de l'équilibre puis une apraxie idéomotrice, des troubles cognitifs et des myoclonies focales⁵⁶.

La Paralyse supra nucléaire progressive (PSP) associe une instabilité posturale avec chutes précoces et une atteinte oculomotrice avec diminution de l'amplitude et de la vitesse des saccades verticales puis horizontales, une akinésie et un déclin cognitif⁵⁷.

L'atrophie frontale est moins importante que dans la dégénérescence cortico basale.

Elle est retrouvée notamment en sous cortical au niveau du globus pallidus, du noyau sous thalamique, du tronc cérébral⁵⁸.

Il existe des variantes de type PSP-P avec une symptomatologie extra pyramidale au premier plan. Les autres variantes sont moins fréquentes : PSP-akinésie pure avec « freezing » de la marche (PSP-PAGF), PSP-syndrome corticobasal (PSP-CBS), PSP-aphasie progressive non fluente (PSP-PNFA), PSP avec composante ataxique cérébelleuse (PSP-c)⁵⁹, avec des profils neuropathologiques différents notamment en terme de topographie de l'atrophie cérébrale⁶⁰.

Enfin les DLFT s'intègrent également dans le cadre de spectres cliniques plus larges. Elles peuvent être associées à une Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) dans 15% des cas⁶¹. De même, elles peuvent être associées à une maladie de Paget et une myopathie particulière : myopathie à vacuoles bordées, entrant alors dans le cadre d'une IBMPFD (Inclusions Body Myopathy with Paget Disease of Bone and Frontotemporal Dementia). Ces deux cadres syndromiques sont sous-tendus par des mutations sur des gènes spécifiques comme nous le verrons plus loin.

b. Neuropathologie

Histologiquement cette pathologie est caractérisée par la perte neuronale, la gliose, les modifications microvacuolaires dans les lobes frontaux, temporaux antérieurs, le cortex cingulaire antérieur et le cortex insulaire.

Les données neuropathologiques permettent d'établir une classification suivant les inclusions neuronales et gliales présentes dans le tissu cérébral dégénératif.

On distingue quatre grands types de DLFT comme le montre la figure 4⁶².

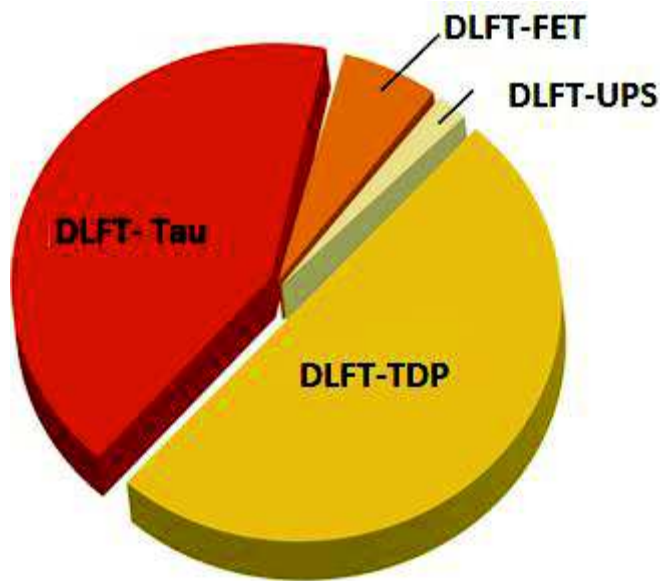


Figure 4 : répartition des DLFT

- les DLFT-tau, associées à des inclusions contenant de la protéine tau hyper- et anormalement phosphorylée (tau-positives)
- les DLFT-TDP, associées à des protéines TDP-43 intracellulaires dans divers compartiments et tau-négatives
- les DLFT-FET associés à des dépôts de protéine FUS ou d'inclusion de neurofilaments
- les DLFT-UPS rares et liées à des marqueurs du système ubiquitine-protéasome ⁶² . Les protéines FUS et TDP-43 sont relativement similaires entre elles et sont impliquées dans le métabolisme des ARN.

c. Génétique

Les formes familiales représentent 20 à 30% des DLFT ⁶¹ .

Actuellement, les principaux gènes porteurs de mutations causales de DLFT sont : *C9ORF72* (8 à 25% des cas de DLFT familiale, 66% si SLA+DFT), *GRN* (5 à 22%), *MAPT* (5 à 15%), *VCP* (3%). Les mutations moins fréquemment retrouvées sont dans les gènes *CHMP2B* (chromatin-modifying 2B), TARDNA binding protein 43 (*TARDP*), fused in sarcoma (*FUS*), integral membrane protein 2B (*ITM2B* ou *BRI2*) et tank-binding kinase 1 (*TBK1*), tatabox binding protein (*TBP*) ⁶¹ .

L'anomalie génétique concernant le gène *C9ORF72* n'est pas une mutation ponctuelle mais une expansion anormale d'une répétition de 6 nucléotides (GGGGCC) dans une région non codante du gène, qui se transmet selon un mode autosomique dominant. Le seuil d'expansion de l'allèle pathologique versus allèle normal reste controversé. Le cut off habituel pour le taux pathologique de répétitions est de 30.

L'expansion pathologique intragénique de *C9ORF72* est la cause la plus fréquente de DFT héritée et de SLA familiale. Les principales hypothèses expliquant la neurodégénérescence sont une diminution d'expression de l'allèle portant l'expansion, une agrégation de l'ARN portant l'expansion et pouvant piéger des protéines se liant à l'ARN, ou un rôle toxique de protéines dipeptidiques issues d'une traduction des répétitions elles-mêmes ^{63 64}.

Sur le plan clinique, la diversité est importante : un individu porteur peut développer soit une DLFT, soit une SLA, soit les deux. L'âge de début clinique varie de 30 à 76 ans (DLFT) et de 27 à 83 ans (SLA) ⁶⁵.

L'âge moyen de survenue est de 58 ans ⁶⁶.

La durée d'évolution de la DLFT est elle-même variable d'un individu à l'autre.

Un syndrome parkinsonien sans tremblement de repos et non dopa-sensible est associé à la DLFT au début de la maladie chez 35% des patients avec DLFT liée au gène *C9ORF72* ^{65,67}.

Les DLFT associées au gène *C9ORF72* s'expriment plus fréquemment par une DFTc [59-87%] selon les auteurs ⁶⁸ et les signes psychotiques semblent plus fréquents en début de maladie en comparaison avec les autres causes. Concernant la SLA, les formes peuvent être de type spinale (60 à 90% des cas), bulbaire (10 à 33%) ou multifocale (6%). Elles sont en moyenne d'apparition plus précoce que les SLA non liées à *C9ORF72* ⁶⁶.

L'atrophie cérébrale est souvent symétrique au niveau des lobes frontaux et temporaux.

L'analyse neuropathologique révèle des inclusions TDP43 dans le cortex, l'hippocampe, les noyaux gris centraux, le tronc cérébral. Il existe également des inclusions p-62 dans le cervelet, l'hippocampe et le cortex frontal ⁶⁹.

Les mutations du gène *PGRN* (Progranuline, également connu sous le nom de *GRN*, Granuline, situé sur le chromosome 17) représentent la deuxième cause en fréquence de DLFT de transmission autosomique dominante.

Les types de mutation (non-sens, petites insertions ou délétions décalant le cadre de lecture, mutations au niveau des sites d'épissage) plaident en faveur d'un mécanisme de perte de

fonction. Ce gène est exprimé dans les neurones et la microglie. Les mutations *GRN* sont associées à une diminution de progranuline fonctionnelle dans le sang et le LCR et une accumulation d'agrégats de protéine TDP-43 et d'ubiquitine.

Ceci a été confirmé par la mise en évidence d'une baisse du taux plasmatique de progranuline chez les patients avec mutation de *PGRN*⁷⁰. Le dosage de la progranulinémie constitue donc une étape intéressante dans la recherche du gène causal, avant le séquençage du gène *PGRN*. Les mutations de *PGRN* sont responsables de DLFT avec inclusions TDP-43.

Sur le plan clinique, la diversité est grande.

L'âge de début se situe entre 35 et 89 ans mais une majorité de patients développent la maladie aux alentours de 65 ans⁷¹. La pénétrance n'est pas complète puisqu'elle est estimée à 90% à 70 ans⁷¹. Les présentations cliniques sont, là encore, majoritairement des DFTc (60%), et plus rarement des aphasies primaires progressives (15%). Il n'est pas rare que le tableau clinique et surtout l'imagerie cérébrale montrent des anomalies très asymétriques.

Certains patients avec mutation *PGRN* présentent un syndrome parkinsonien associé (40%), pouvant, dans certains cas, réaliser un syndrome de dégénérescence corticobasale. Enfin, plus rarement (5%) le tableau clinique pourrait évoquer celui d'une maladie d'Alzheimer.

L'atrophie cérébrale est étendue et particulièrement au sein du lobe pariétal et frontal.

L'analyse neuropathologique retrouve des inclusions TDP-43 dans le néo cortex et le striatum. La perte neuronale et la gliose sont principalement au niveau du néo cortex, du striatum, du thalamus médial et de la substance noire.

Le screening doit être proposé chez les apparentés au premier degré de DLFT qui présentent des troubles phasiques et une atrophie cérébrale asymétrique et pariétale.

Le gène *MAPT* (microtubule associated protein tau) est localisé sur le chromosome 17. C'est historiquement le premier gène identifié dont certaines mutations entraînent une DLFT.

Il est responsable de la synthèse de la protéine tau qui s'associe aux microtubules pour former le squelette de la cellule. Les mutations *MAPT* sont responsables d'une instabilité des microtubules et augmentent la tendance à l'agrégation pathologique de protéine Tau hyperphosphorylée, sans pathologie amyloïde.

Sur le plan clinique, les mutations du gène *MAPT* s'expriment majoritairement par un phénotype de DFTc (85%) sans ou avec syndrome parkinsonien (DFT-P). Plus rarement, une aphasie primaire progressive peut être le syndrome initial mais on rencontre également des

syndromes de paralysie supranucléaire progressive ou de dégénérescence cortico-basale ou même l'association des 2 cadres au sein des PSP-SCB. L'âge de début est classiquement avant 65 ans avec une moyenne autour de 45 ans ⁷¹. L'imagerie cérébrale montre dans la grande majorité des cas une atrophie bifrontale et temporale majeure ⁷¹.

Le gène *VCP* (valosin-containing-protein) se situe sur le chromosome 9. Des mutations de ce gène induisent des inclusions neuronales d'ubiquitine, de protéine TDP-43 et de *VCP*.

Les mutations du gène *VCP* (Valosin-Containing Protein) sont responsables d'un syndrome particulier de transmission autosomique dominante, nommé IBMPFD pour myopathie à inclusion (IBM, Inclusion Body Myopathy, phénotype le plus fréquent), maladie de Paget osseuse (P, Paget disease of bone), et DLFT (FD, Frontotemporal Dementia).

Certains auteurs nomment ce syndrome sous l'entité « protéinopathie multisystémique associée à *VCP* ».

Ces syndromes cliniques peuvent être présents chez une même personne ou une même famille. Le diagnostic peut être difficile car la présentation la plus fréquente est de type musculaire, à un âge moyen de 42 ans, pouvant mimer une myopathie des ceintures et la maladie de Paget osseuse peut être asymptomatique.

L'enquête génétique familiale et le bilan radiologique/biochimique de la maladie de Paget sont donc déterminants pour identifier une mutation de ce gène. En 2010, des mutations de *VCP* ont été mises en évidence dans des familles associant le phénotype SLA ⁷².

2. Biomarqueurs du LCR

A- Les biomarqueurs dans la MA

Les biomarqueurs du LCR utilisés dans le diagnostic positif de la maladie d'Alzheimer découlent des substrats neuropathologiques identifiés par les analyses neuropathologiques. Actuellement sont réalisés en pratique courante les dosages des peptides A β 42 et A β 40 reflet de la pathologie amyloïde et la protéine Tau et Phospho-Tau reflet de la mort neuronale et des DNF respectivement.

La technique utilisée par la méthode ELISA est dite en « sandwich » (**figure 5**).

Pour A β 42 : le LCR est mis au contact d'anticorps de capture 21F12 fixés sur une surface et qui se lie spécifiquement aux peptides beta amyloïdes au niveau des acides aminés C-terminaux. Puis l'anticorps 3D6 utilisé est spécifique de la détection des acides aminés N-terminaux des peptides β amyloïdes. Les peptides Ab42 sont pris en sandwich entre les anticorps de capture et l'anticorps de détection. La réaction chémoluminescente entre l'anticorps biotinylé et l'enzyme HRP (Horse Radish Peroxydase) amplifiée par la streptavidine permet la quantification.

Pour Tau et P-Tau la même technique est utilisée avec les anticorps respectifs de capture AT120 et HT7 et les anticorps de détection BT2, HT7 et AT270.

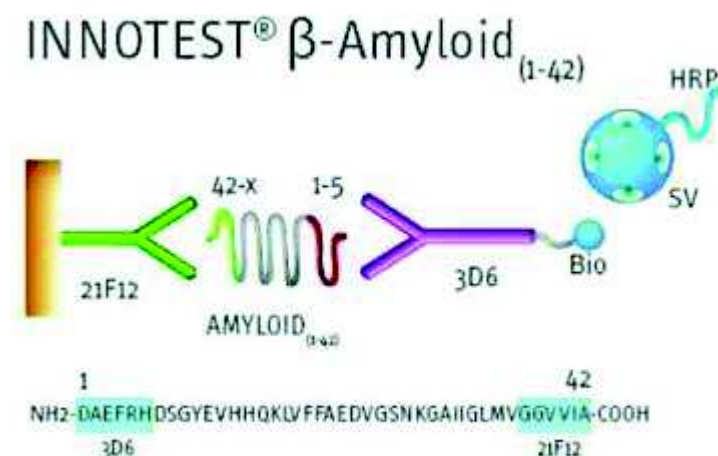


Figure 5 : technique ELISA pour la quantification des biomarqueurs A β 42

Le peptide Aβ42 est un des composants des plaques amyloïdes, et reflète ainsi la présence de lésions amyloïdes. Il est réduit de 50% environ chez les sujets MA par rapport aux contrôles sains ⁷³.

Le cut off proposé le plus souvent actuellement est une valeur inférieure à 700pg/mL considérée comme anormale ⁷⁴.

À partir des formes génétiques de MA liées à des mutations causales validées, Bateman et al.² a montré que la diminution du peptide amyloïde Aβ42 dans le LCR commençait 25 ans avant l'âge attendu de la maladie. A l'inverse, les dépôts amyloïdes étaient visibles en PET avec traceur spécifique 15 ans auparavant.

Il a été montré in vivo une corrélation inverse entre la concentration en Aβ 1-42 dans le LCR et la charge amyloïde cérébrale totale (par marquage amyloïde en imagerie nucléaire) ⁷⁵. De même cette corrélation inverse a été démontrée dans les études neuropathologiques ⁷⁶.

La réduction du taux d'Aβ42 n'est pas spécifique de la MA puisqu'il peut être diminué dans la démence à corps de Lewy ⁷⁷, dans les DLFT et dans les démences vasculaires ⁷⁸.

La protéine Tau dans le LCR reflète les lésions neuronales et notamment la mort neuronale. Son dosage augmente physiologiquement avec l'âge d'après les études sur des sujets contrôles expliquant pourquoi plusieurs seuils doivent être utilisés en fonction de l'âge du patient. Il a été montré cependant dans la méta-analyse de Sunderland que Tau était significativement modifié par l'âge des sujets contrôles mais pas chez les sujets MA ⁷⁹.

Il existe 6 isoformes avec plusieurs sites de phosphorylation. On utilise des anticorps qui détectent toutes les isoformes par technique ELISA (Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay). Les anticorps actuellement utilisés sont BT2 et HT7.

Le taux de Tau est en lien avec le processus neurodégénératif et les lésions neuronales. Pour la MA sa sensibilité est comprise entre 50 et 90% et sa spécificité entre 48 et 88% ⁸⁰. Il est augmenté dès les stades précoces de la maladie ⁸¹. Un des cut off proposé correspond à des valeurs anormales si supérieures à 350pg/m ¹⁴.

Il manque cependant de spécificité car peut être augmenté dans les DLFT ⁸² mais aussi à la phase aigüe d'un infarctus cérébral ⁸³ ou d'un traumatisme crânien ⁸⁴.

La protéine Tau phosphorylée correspond à la protéine Tau anormalement phosphorylée : c'est-à-dire hyperphosphorylée sur des sites habituels mais aussi anormalement sur des sites

supplémentaires. Elle semble plus spécifique de la maladie d'Alzheimer ¹³ et a la meilleure performance discriminative pour distinguer la maladie d'Alzheimer des autres démences ^{82,85,86}.

Par méthode ELISA, des anticorps monoclonaux détectent les épitopes phosphorylés de Tau, on utilise actuellement les anticorps ciblant la protéine tau phosphorylée au niveau de la thréonine 181 (Ac anti HT7 et AT270).

P-Tau n'est pas modifiée dans les suites d'un infarctus cérébral et reflète plus spécifiquement la dégénérescence neuro fibrillaire ^{83,85}.

Les valeurs moyennes chez les sujets MA et contrôle sont 66,7 et 41.59pg/ml ⁷³, avec un cut off proposé anormal quand supérieur à 60 pg/ml.

Les courbes ROC dans la cohorte française PLM révèlent que P-Tau est le biomarqueur le plus discriminant pour différencier la maladie d'Alzheimer des autres démences, quand supérieur à 61pg/ml, AUC [SE] = 0.87 [0.01]), avec une sensibilité de 77% et spécificité de 88% ⁸⁷

B- Le profil de biomarqueurs du LCR compatible avec une MA

Le profil biologique de la MA correspond à une diminution du peptide A β 42 et une augmentation des protéines Tau totale et Tau phosphorylée ^{13,79}.

Isolément les sensibilités et spécificités de chaque marqueurs pour la MA sont :

- pour Tau une sensibilité comprise entre 50 et 90% et une spécificité entre 48 et 90% ^{13,80}, et pour une spécificité médiane de 72% une sensibilité de 77% (95% IC 67- 85)⁸⁰

-pour P-Tau : une sensibilité comprise entre 40 et 100% et une spécificité entre 22 et 92% ^{13,80} et pour une spécificité médiane de 48%, une sensibilité de 81% (95% IC 64 - 91)

-pour A β 42 une sensibilité de 86% une spécificité de 90% ¹³

En revanche, il est possible d'améliorer les performances diagnostiques de ces marqueurs en combinant 2 ou 3 marqueurs.

Ainsi l'utilisation combinée de A β 42 et Tau via le Innogenetics Amyloid Tau Index (IATI) ^{4,82} ou le rapport A β 42/P-Tau ⁸⁸ améliore la valeur diagnostique de ces marqueurs. Lorsque le IATI est inférieur à 1 cela renforce la probabilité du diagnostic de MA.

Certaines études se sont attachées à connaître l'évolution dans le temps des marqueurs chez les patients MA. Bucchave et collaborateurs, ont montré que les variations A β 42 restaient non

significatives à 2 ans d'intervalle chez des patients MA alors que Tau augmente de 16% sur le même intervalle⁸⁹. En revanche il n'a pas été retrouvé de lien entre la sévérité du déclin cognitif et les valeurs des biomarqueurs⁸⁹.

C - Le profil de biomarqueurs compatible avec une DLFT

Il n'existe pas de biomarqueur spécifique recommandé en pratique courante de DLFT, tout en considérant qu'une proportion des DLFT correspond à une taupathie et pourrait présenter un profil de LCR en partie commun avec celui de la MA.

Les biomarqueurs Alzheimer du LCR ont été étudiés au sein de DLFT et il a été montré que les variations d'Aβ42, Tau, P-Tau étaient plus importantes dans la maladie d'Alzheimer versus autres démences, y compris en comparant la MA aux DLFT. Plusieurs études ont retrouvé des taux de Tau inférieurs dans les DLFT versus MA^{90 91}.

Le profil de biomarqueurs dans les DLFT correspond ainsi à des valeurs de Tau, P-Tau inférieures en comparaison aux MA, et des valeurs d'Aβ42 supérieures.

Comme le soulignait Irwin et al.⁹⁰ un des challenge dans l'étude des biomarqueurs des DLFT est la grande hétérogénéité des présentations cliniques. Cela a conduit à l'inclusion et à l'interprétation de LCR de MA « atypiques », comme caractéristiques de DLFT définis cliniquement.

Dans l'objectif de différencier la MA de la DLFT, une méta-analyse de 2016 portant sur 30 études⁸² établissait les sensibilités et spécificités globales de chaque biomarqueur.

Pour Tau, en considérant une spécificité médiane permettant de diagnostiquer une MA par rapport à une DLFT de 75%, la sensibilité était de 74%, 95% CI (68% – 79%). Pour P-Tau en considérant une spécificité médiane de 78%, la sensibilité était de 84% (95% CI: 0.77–0.89), et pour Aβ42 avec une spécificité médiane de 70%, la sensibilité était de 82% (95% CI: 72–88%). Le ratio P-Tau/Aβ42 était le plus performant, notamment au sein de populations « jeunes », avec une sensibilité de 87% pour une spécificité médiane de 80%. Le ratio tau / Aβ42 était comparable (Se 89, Sp 79) et passait à une sensibilité de 88% pour une spécificité de 95% quand ce ratio était étudié au sein de diagnostics certains (anatomopathologiques post mortem). Cela représentait au total 78 DLFT et 176 MA pour les 4 études associées (Bian⁹², Brunnstrom⁹³, Irwin⁹⁴, Seeburger⁹⁵).

Dans cette étude Tau, P-Tau et le ratio P-Tau/A β 42 étaient significativement inférieurs chez les sujets DLFT.

Un autre biomarqueur candidat potentiel est le taux de TDP43 dans le LCR ⁹⁶ , la granuline plasmatique pour les mutations GRN ⁹⁷ .

D- Modalités d'interprétation des biomarqueurs du LCR

De nombreux auteurs ont cherché à définir une formule associant plusieurs biomarqueurs et permettant de discriminer les MA et ou DLFT de sujets contrôles et des autres démences.

En 1999 Hulstaert et al. a proposé une première formule de régression $A\beta_{42}/(240 + 1.18 \times \text{tau})$ pour différencier les sujets MA et non MA⁴. Son équipe est l'une des premières à montrer que la combinaison de tau et A β ₄₂ est plus performante que les biomarqueurs pris isolément. Pour une sensibilité de 85% la spécificité était de 86% (81% à 91%).

Le IATI qui correspond à cette formule de régression est toujours utilisé aujourd'hui pour cette propriété discriminante y compris vis-à-vis d'autres pathologies neurologiques avec un seuil classiquement utilisé inférieur à 1 pour la MA.

Une autre approche consiste dans l'interprétation du IATI en tenant compte des valeurs de P-Tau comme montré dans la figure ci-dessous.

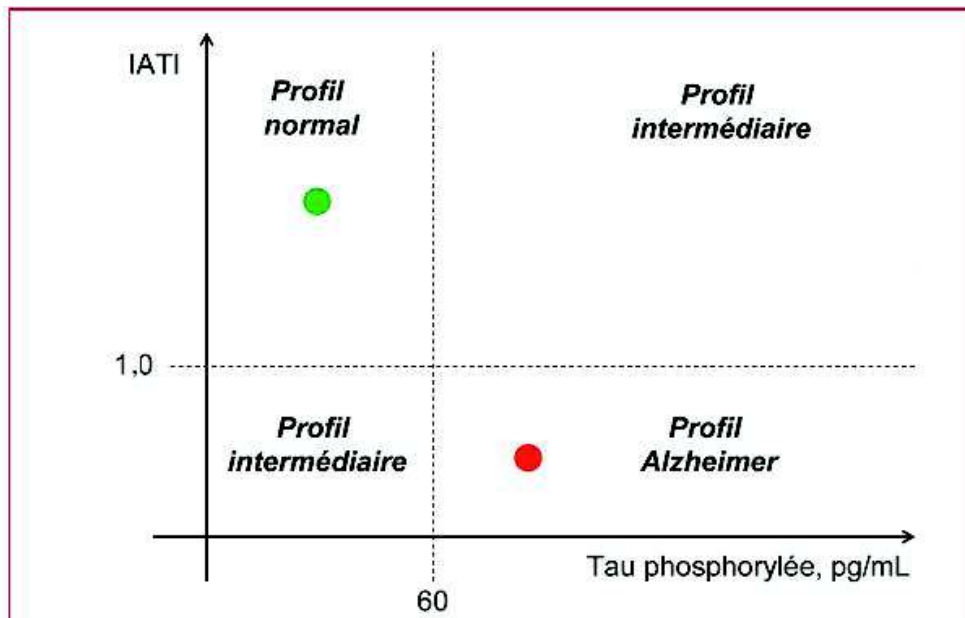


Figure 6. Biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien dans la maladie d'Alzheimer J. Dumurgier, Feuillet de biologie, mars 2014.

Le rapport P-Tau/ A β 42 a également été étudié et semble intéressant pour sa spécificité. En effet il présentait une sensibilité de 68% pour une spécificité de 93% dans l'étude de Ewers et al. ⁹⁸.

D'autres rapport ont également été étudiés comme celui de **Mattsson** et al ⁹⁹, qui évalue l'impact de l'âge sur la performance des biomarqueurs du LCR. Dans cette étude la spécificité de chaque biomarqueur pour différencier les sujets MA et non MA diminuait avec l'âge. Pour s'affranchir de cela, le modèle de régression suivant ($3.694 + 0.0105 \times \text{tau} = A\beta_{42}/\text{p-tau}$) était plus performant que les biomarqueurs isolés ou les rapports quel que soit l'âge, pour distinguer les sujets MA et non MA.

En revanche les rapports de vraisemblance positifs étaient plus performants selon ce modèle chez les sujets jeunes pour ce modèle de régression mais équivalents à celui de A β 42 chez les sujets âgés. ⁹⁹

Schoonenboom ¹⁰⁰ a proposé un autre rapport ($152 + 8.25 \times \text{p-tau} = A\beta_{42}$) pour le diagnostic différentiel MA (score <1) versus autres démences. Respectivement 90 % des patients MA et 28% des patients DLFT présentaient un profil de LCR type MA, en suivant cette méthode.

Enfin d'autres approches plus prédictives ont été proposées comme le modèle de Lehmann et al. ⁸⁷, appelé PLM scale. Il repose sur le calcul de probabilité de maladie d'Alzheimer selon le nombre de biomarqueurs à taux anormal dans le LCR.

La **PLM scale** classe les patients selon quatre catégories, PLM scale 0 : absence de biomarqueur à taux pathologique, 1 : un marqueur pathologique sur les trois, 2 deux marqueurs pathologiques sur les trois, 3 tous les marqueurs à taux pathologiques. Etaient considérés comme positives pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer les catégories 2 et 3. Les probabilités respectives d'identifier une maladie d'Alzheimer sur un diagnostic clinique était respectivement, pour un intervalle de confiance à 95% : catégorie 0, 9.6% (6.0% à 13.2%); catégorie 1: 24.7% (18.0% à 31.3%), catégorie 2: 77.2% (67.8% à 86.5%), catégorie 3, 94.2% (90.7% à 97.7%).

Enfin, l'équipe de **Spies** ¹⁰¹ s'appuie sur un modèle de régression logistique associant les biomarqueurs A β 42, P-Tau et le genre afin de différencier des sujets MA et démence non MA. Selon cette formule de régression logistique une probabilité de diagnostic de MA était calculée. Pour une probabilité moyenne à 5,6%, 3,5% avaient un diagnostic clinique de MA et pour une probabilité moyenne de 94,3% 91% avaient un diagnostic clinique de MA.

Mulder et al. a identifié une classification exacte de diagnostics de MA probable versus des sujets contrôle MCI dans 92,5% des cas avec cette régression associant A β 42 et Tau : $(373 + 0.82 \times \text{tau} = \text{A}\beta_{42})$ ¹⁰² .

Le rapport Tau/A β 42 a été présenté comme le plus sensible et spécifique pour distinguer les sujets MA versus contrôles et autres démences, en comparaison aux formules d'Hulstaert, Mulder, Mattsson, Schoonenboom ¹⁰³ .

Il existe des variations des valeurs de ces biomarqueurs selon les modalités analytique et pré analytiques de recueil et d'analyse ¹⁰⁴ . Le type de tube utilisé (polypropylène versus autres), a un impact du fait de ses propriétés hydrophiles ou hydrophobes. La nature hydrophobe de certains tubes peut conduire à l'agrégation de peptide amyloïde sur la paroi et à une sous-estimation de la valeur de celui-ci.

Le changement de tube a pu modifier jusqu'à 25% la valeur d'A β 42 ⁷⁴ , ce qui a conduit à l'établissement de nouvelles normes pour les biomarqueurs.

Le taux d'A β 42 est stable les 24 premières heures après le prélèvement mais peut diminuer en cas de ponction lombaire traumatique ¹⁰⁵ .

La conservation à -80° semble avoir peu d'impact sur les biomarqueurs, en comparaison à la conservation à -20°, et est actuellement utilisée ¹⁰⁴ .

Les variations analytiques reposent sur le type de kit utilisé pour la quantification des biomarqueurs, selon la technique ELISA ou Multiplex. Les variations peuvent aller jusqu'à 35% entre les laboratoires, et 19% au sein d'un même laboratoire de manière longitudinale, avec des techniques identiques, du fait de variations entre les différents lots fournis ¹⁰⁴ .

En France l'harmonisation des techniques ⁷⁴ a permis de contrôler les facteurs pré analytiques et réduire les facteurs analytiques.

E- Problématique du diagnostic de référence

Ces biomarqueurs ont été validés dans des études où les cas de MA et de DLFT étaient probables, reposant sur une analyse purement clinique et des critères anciens.

Toledo et al ont montré que l'utilisation de critères cliniques plutôt que neuropathologiques pouvait conduire jusqu'à 20% de sous-estimation de la performance diagnostique d'un biomarqueur ¹⁰⁶.

Rares sont les études qui comportaient une confirmation neuropathologique, comme dans l'étude de Sunderland⁷⁹ où 1/3 des patients ont été analysés en post mortem. Il est à noter que dans la même étude, sur 36 cas de MA probable, 5 correspondaient finalement à un autre diagnostic.

Dans cette même étude la moyenne de valeurs de chaque biomarqueurs ne différait pas selon les groupes « diagnostic certain » versus « diagnostic probable ». Sunderland suggérait également que chaque biomarqueur mesuré à un temps était le reflet d'un stade dans la physiopathologie et non de tout le déroulement de la maladie. En ajoutant cela aux grandes variations de mesures inter centres, la fiabilité des mesures pour un même biomarqueur étaient donc discutables.

A l'inverse, les études avec diagnostic certain neuropathologique ou plus rarement en présence de mutations à pénétrance complète, ont confirmé la valeur diagnostique de ces trois biomarqueurs. Celle-ci a été confirmée au sein de populations MA, non démentes, ou DLFT ^{95,107-109}. Elles ont confirmé la sensibilité de T-Tau, la spécificité de P-Tau et l'apport des ratios P-Tau/A β 42 et Tau/A β 42 notamment pour discriminer les DLFT et MA, sans retenir un même ratio ou une même valeur de biomarqueur discriminante.

Il n'existe donc pas à ce jour d'étude ayant comparé l'ensemble des méthodes d'interprétations des biomarqueurs du LCR dans la MA et les DLFT basée sur des diagnostics certains.

3- Objectifs de l'étude

Notre objectif primaire était de déterminer la meilleure méthode d'analyse des biomarqueurs du LCR permettant de retenir avec un haut niveau de probabilité la présence d'une maladie d'Alzheimer et d'une dégénérescence lobaire fronto temporale ; en utilisant comme diagnostic de référence soit la présence d'une mutation causale, soit une confirmation neuropathologique.

L'intérêt est de permettre ensuite en pratique de guider le clinicien dans le choix important de méthode d'interprétation en partant de données robustes.

Dans le domaine de la recherche, la certitude diagnostique est un prérequis indispensable aux études de corrélation génotype-phénotype, à l'identification de nouvelles anomalies génétiques liées à la maladie et l'inclusion de cas dans des essais thérapeutiques destinés à une population correctement ciblée.

Les objectifs secondaires de notre étude étaient de connaître la proportion de situations atypiques (c'est-à-dire non compatible avec le diagnostic de certitude), les recouvrements potentiels pour chaque biomarqueurs et chaque combinaison de biomarqueurs, déterminer l'impact potentiel de l'âge des patients, de la durée d'évolution ou de la sévérité de la maladie sur les taux des biomarqueurs.

II. METHODOLOGIE

Dans ce travail nous avons collecté les données entre 2004 et 2016 pour les sujets MA avec mutation *PSEN1*, *PSEN2*, *APP*, *DupApp* déterminées à Rouen, issues des CMRR de 23 CHU. Les LCR ont été techniqués à Rouen, Lille, Paris, Besançon, Grenoble, Montpellier, Strasbourg, Lyon, Nancy, Poitiers, Nantes, Clermont Ferrand, Dijon, Toulouse, Bordeaux, Reims, Angers, Brest.

Nous avons collecté les données des MA avec confirmation neuropathologique et DLFT mutés *GRN*, *C9ORF72*, *GRN* et *MAPT* ou avec confirmation neuropathologique, auprès de Rouen, Lariboisière à Paris, de Besançon, Lille et Grenoble. Le motif était une plainte mnésique parfois accompagnée de troubles comportementaux.

1. Critères d'inclusion

- Pour les sujets MA au stade de TCM : la présence des critères NIA- AA ¹⁵, une mutation de *PSEN1*, *PSEN2*, *APP* ou une *DupApp*. La liste des mutations causales retenues est issue d'un travail précédent ¹¹⁰. Les patients MA avec confirmation anatomopathologique devaient répondre aux critères de Braak et Thal pour la MA ²⁷.

- Pour les sujets DLFT : la présence d'une mutation de *GRN*, *MAPT*, *VCP* ou expansion de *C9ORF72* quelle que soit la présentation clinique. La liste des mutations causales était définie à partir de la base de données FTD-AD Database (<http://www.molgen.ua.ac.be/ADmutations/>). Les patients avec confirmation neuropathologique devaient répondre aux critères de Mackenzie¹¹¹.

2. Données cliniques

Les diagnostics cliniques étaient réalisés par les médecins investigateurs en charge des patients. Les diagnostics moléculaires étaient réalisés par les centres responsables de ces analyses : Laboratoire de Génétique Clinique du CHU de Rouen pour la MA, laboratoires de génétique fonctionnelle et/ou clinique de la Pitié-Salpêtrière, du CHU de Tours et du CHU de Nîmes pour les DLFT.

Les sujets contrôles étaient des patients hospitalisés dans les services de neurologie du CHU de Rouen et devaient présenter une absence ou régression de troubles cognitifs et / ou

comportementaux sur au moins deux ans, et une autre étiologie de pathologie non neurodégénérative devait être identifiée. L'absence ou la régression des troubles cognitifs devait être confirmée par un bilan neuropsychologique complet évaluant l'ensemble des sphères cognitives.

Les données cliniques recueillies comprenaient le diagnostic syndromique, l'âge du patient lors de la ponction lombaire, le délai entre les premiers symptômes et la réalisation de la ponction lombaire, la mutation causale identifiée ou la confirmation anatomopathologique précise. Le statut *APOE* était recueilli pour les sujets MA. En cas de pathologie associée du système nerveux central, la pathologie co-occurrence était recueillie. Enfin pour les sujets contrôles, l'étiologie des troubles mnésiques et/ou comportementaux était recueillie.

Les résultats génétiques qui n'ont pas été effectués dans le cadre de ce travail mais antérieurement au titre du diagnostic clinique s'appuyaient sur les méthodes d'analyse habituelles. Les mutations étaient détectées à partir de l'ADN extrait de prélèvement plasmatique. Un séquençage ciblé par méthode SANGER à la recherche d'une mutation causale des gènes *PSEN1*, *PSEN2* et *APP* était effectué pour la MA ou de *GRN*, *VCP*, *MAPT* pour les DLFT. Les duplication d'*APP* étaient recherchées par Quantitative Multiplex Polymerase chain reaction of Short fluorescent Fragments (QMPSF) pour les patients MA et l'expansion hexanucléotidique de *C9ORF72* par Polymerase Chain Reaction spécifique (PCR).

3. Données biologiques

Les recueils du LCR ont été réalisés selon la même procédure standardisée par le réseau ePLM⁷⁴ et étaient effectués selon les conditions suivantes : le prélèvement était effectué dans un tube en polypropylène de type LoBind Eppendorf®, pour cause d'agrégation du peptide amyloïde en cas d'utilisation de tubes classiques.

Le LCR était centrifugé 10 minutes à 4° puis fractionné dans des tubes polypropylène à faible adsorption protéique. La conservation était ensuite réalisée à -80°¹¹².

Les méthodes standardisées de dosage¹¹³ concernant les biomarqueurs étaient réalisées par :

- Immuno – dosage Elisa (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) pour Tau, P-Tau, Aβ42, Aβ40 si disponible dans certains centres.

4. Analyse statistique

Sur le plan statistique les 3 groupes ont été comparés par test ANOVA adapté aux groupes sans distribution normale (Test de Kruskal-Wallis) pour les caractéristiques démographiques comprenant l'âge, le MMSE et le délai de réalisation de la ponction lombaire depuis l'apparition des premiers symptômes. Les variables qualitatives telles que le genre ont été analysées entre les groupes par un test exact de Fisher entre chaque groupe. Pour chaque groupe, nous avons définis les sensibilités et spécificités par rapport aux contrôles mais également en tant qualité de diagnostic différentiel entre la MA et les DLFT.

Afin de déterminer les valeurs seuils optimales, nous avons établi les courbes ROC (Receiver Operating Characteristic) et les aires sous la courbe (AUC). L'AUC permet de s'affranchir de la prévalence de la maladie.¹¹⁴

Ainsi nous avons effectué pour chaque biomarqueur et pour les rapports Tau/A β 42 et P-TAU/A β 42 les courbes ROC. Le cut off optimal était défini par le calcul du Youden Index.

De même, le IATI était évalué pour le groupe MA versus DLFT et versus contrôles en utilisant les valeurs seuil publiées de 0.8¹¹⁵ et 1⁸⁸. La valeur prédictive positive (VPP) et négative (VPN) du IATI était calculée pour chaque groupe. L'AUC était également calculé pour le IATI entre nos différents groupes.

Le score selon la PLM scale était établi pour chaque groupe : contrôle, MA, DFT. Les cut off de « normalité » pouvaient différer selon les laboratoires comme décrit dans cette étude du groupe ePLM⁷⁴. Pour chaque centre le cut off retenu par le laboratoire d'origine était utilisé. Comme dans l'étude de Lehmann les classes 0 et 1 d'une part et 2 et 3 d'autre part étaient distinguées pour étudier leurs valeurs prédictives, avec un profil compatible MA pour 2 et 3.

Nous avons enfin recherché les facteurs influençant potentiellement la valeur des biomarqueurs par régression linéaire pour l'âge, le délai de prélèvement et le MMSE. Une comparaison ANOVA était effectuée pour les sous types de mutations causale au sein des groupes MA et DLFT. En cas de non normalité des données une comparaison de Kruskal-Wallis était réalisée. Une comparaison ANOVA était effectuée pour les cas sporadiques versus sur mutation causale.

Nous avons recherché un impact du statut APOE sur la valeur de chaque biomarqueur séparément, avec une méthode d'analyse de Mann-Whitney non paramétrique.

III. RESULTATS

1. Caractéristiques des populations étudiées

Notre étude a permis de recueillir les données de 116 patients atteints de MA, 55 DLFT et 33 contrôles. Les caractéristiques démographiques sont rapportées dans le tableau 1.

| Caractéristiques | MA | DLFT | Contrôles | p valeurs |
|-------------------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| Nombre (n=) | 116 | 55 | 33 | |
| Age (ans) | 53,5 ±8.5 | 62,3±7,4 | 60±8,3 | p<0,001* |
| Sexe ratio F/H | 55/61 | 19/36 | 13/20 | n.s. |
| Score MMSE | 17,9±6.9 | 21±7,3 | 23,2±5,5 | p<0,001 ** |
| Délai avant PL (ans) | 3,341±2.439 | 3,148±3,559 | 2,797±2,456 | n.s. |

Tableau 1 : Caractéristiques des populations de l'étude, valeurs exprimées en moyennes ± écart type sauf mention contraire. n.s. = non significatif, MA= maladie d'Alzheimer, DLFT = Dégénérescence lobaire fronto temporale, PL = ponction lombaire, MMSE = mini mental state evaluation, * MA vs DLFT : -8,87 IC [12,04 -5,698] MA vs contrôles: - 6,556 IC[10,38 -2,732] ** MA vs contrôles : -5,310 IC[-9,566 -1,054]

Parmi les patients MA nous avons inclus 110 patients qui présentaient une mutation causale à pénétrance complète répartis ainsi : 67 *PSEN1* (61%) 9 *PSEN2* (8%) 22 *APP* (20%) 12 *DupAPP* (11%). Les 6 autres patients avaient une confirmation anatomopathologique. Au sein de notre population MA, 99 statuts *APOE* étaient connus. Huit patients présentaient un statut *APOE4/E4*, cinq *APOE2/E4*, vingt-huit *APOE3/E4*, huit *APOE3/E2*, cinquante *APOE3/E3*. Cela représentait 41,4 % de statut porteur de l'allèle *E4*. Parmi les sujets MA nous avons relevé la co-occurrence d'un glioblastome, d'un VIH avec leucopathie sévère chez 3 patients distincts. Nous n'avons pas inclus de patients DLFT avec confirmation neuropathologique.

Tous les sujets DLFT présentait une mutation causale, 34 *C9ORF72* (62%), 1 *VCP* (2%), 6 *MAPT* (11%), 14 *GRN* (25%).

Pour les patients contrôles, nous avons retenu 33 sujets :

- Un trouble de mémoire isolée avec contexte d'asthénie majeure, régressif
- 4 troubles attentionnels
- 3 bipolaires, 12 épisodes dépressifs majeurs, une mélancolie délirante, deux schizophrénies
- Une hydrocéphalie à pression normale
- Un retard mental et épilepsie myoclonique
- Un éthylisme chronique
- Un patient avec calcifications idiopathiques des noyaux gris centraux
- 2 encéphalites limbiques, une à anticorps anti onco-neuronaux négatifs et une à anticorps anti-recoverine
- Une confusion d'étiologie toxique
- Un VIH
- Un hypercorticisme sur tumeur surrénalienne (crises clastiques et troubles du comportement à type de désinhibition et hypomanie)
- Une hydrocéphalie sur sténose de l'aqueduc et neurosarcoïdose

- 41 ont été exclus :

- 18 sujets en raison de l'absence d'examen neuropsychologique comparatif.
- 14 en raison de la persistance d'un déclin cognitif stable ou s'aggravant dans le temps, la totalité de ces sujets exclus étant suivie en psychiatrie pour épisode dépressif majeur ou schizophrénie ou trouble anxieux généralisé. Le diagnostic de pathologie démentielle n'a pas été retenu mais ne pouvait être exclu avec certitude.
- 9 en raison d'un diagnostic pouvant modifier les valeurs des biomarqueurs du LCR, posé durant le suivi : 2 démences à corps de Lewy, un CADASIL, un TCM initialement attribué à un épisode dépressif majeur puis diagnostiqué MA possible, une PSP, 3 leucopathies sévères d'étiologie indéterminée lors du recueil des données, une démence vasculaire.

2. Biomarqueurs du LCR en fonction du diagnostic de certitude

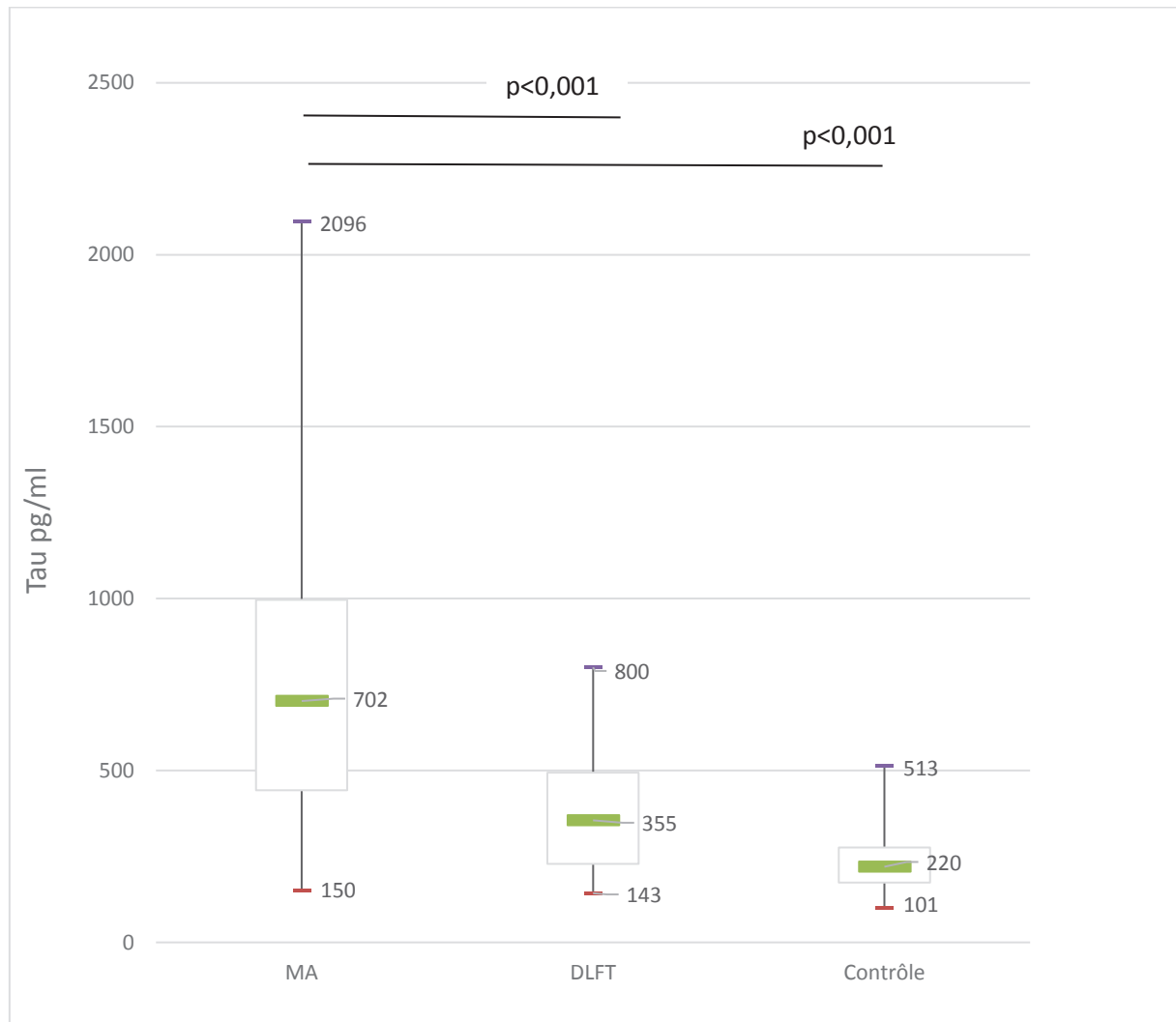


Figure 7 : Valeurs de Tau chez les sujets MA, DLFT et contrôles. Le trait vert indique la médiane de l'échantillon. Comparaisons par paires entre les groupes par tests de Mann-Whitney.

Les dosages de Tau étaient significativement plus grands dans le groupe MA versus contrôles et versus DLFT avec $p < 0,001$ et IC respectifs [371,6 – 658,7] et [256,0 -494,2]. En revanche la différence n'était pas significative entre DLFT et contrôles $p > 0,05$.

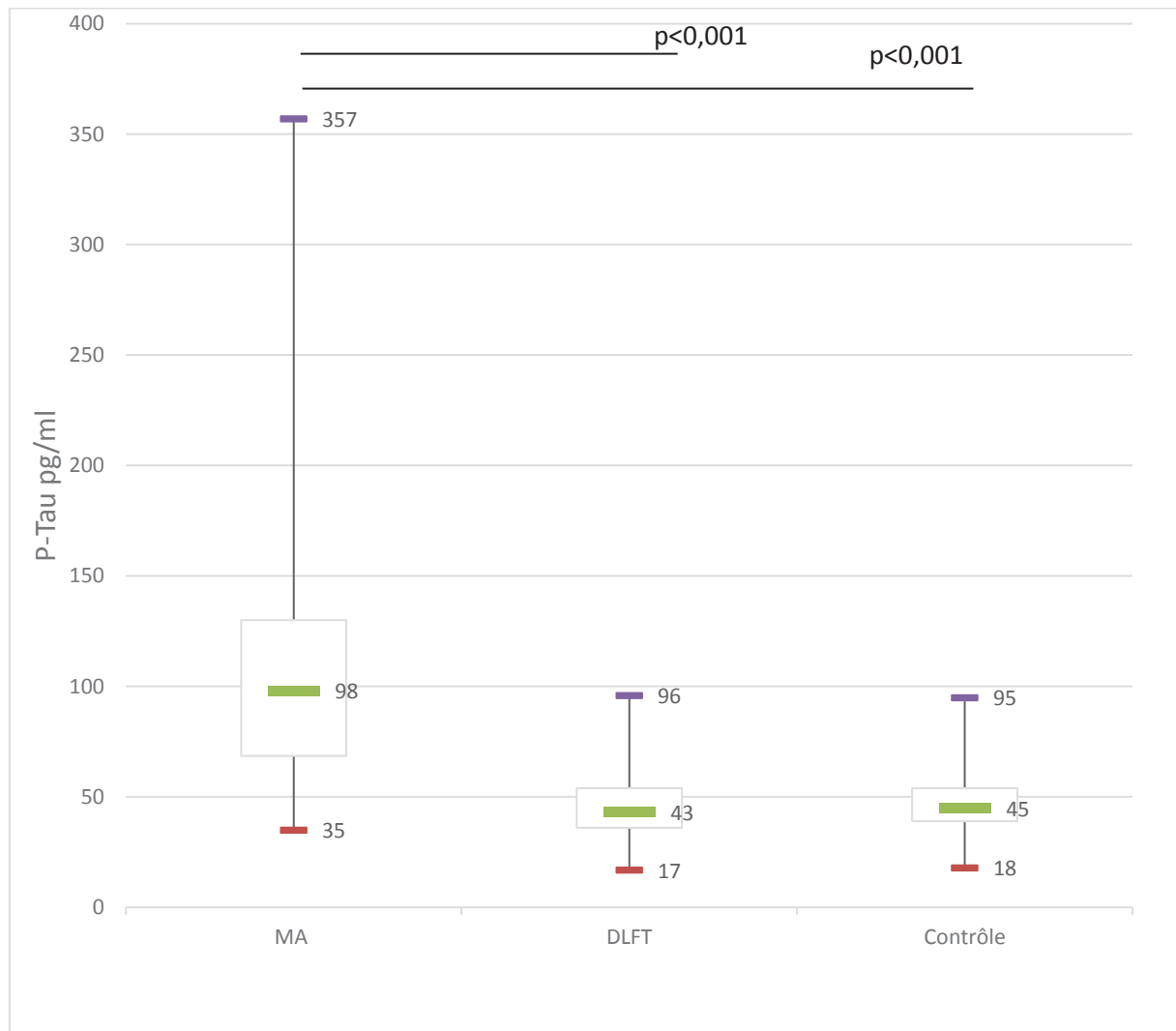


Figure 8 : Valeurs de P-Tau chez les sujets MA, DLFT et contrôles. Le trait vert indique la médiane de l'échantillon. Comparaisons par paires entre les groupes par tests de Mann-Whitney.

Les dosages de P-Tau étaient significativement plus grands dans le groupe MA versus contrôles et versus DLFT avec $p < 0,001$ et IC respectifs [41,58 – 79,95] et [47,06- 78,91].

En revanche la différence n'était pas significative entre DLFT et contrôles $p > 0,05$.



Figure 9 : Valeurs d'Aβ42 chez les sujets MA, DLFT et contrôles. Le trait vert indique la médiane de l'échantillon. Comparaisons par paires entre les groupes par tests de Mann-Whitney.

Les dosages d'Aβ42 étaient significativement inférieurs dans le groupe MA versus contrôles et versus DLFT avec $p < 0,001$ et IC respectifs $[-527,0 - -308,2]$ et $[-582,8 - -401,3]$

En revanche la différence n'était pas significative entre DLFT et contrôles $p > 0,05$.

3. IATI

Les deux cut off utilisés dans la littérature (0,8 et 1) ont été confrontés afin de déterminer leurs valeurs prédictives négatives et positives respectives, ainsi que leur sensibilité et spécificité respectives. Les valeurs prédictives positives et spécificité étaient supérieures pour un cut off à 0,8 ; en revanche la sensibilité était plus grande pour un cut off à 1 (tableau 2 et 3).

Pour distinguer les sujets MA des sujets contrôles l'AUC était 0,9804, (erreur standard = 0,01048, IC [0,9599 – 1,001], $p < 0,0001$). Pour un cut off de IATI $< 1,025$ la sensibilité était de 96,55% pour une spécificité de 84,85%. **Le cut off optimal selon le Youden index était IATI $< 0,8372$** , avec une sensibilité de 95,69% IC95 [90,23- 98,59] et spécificité de 90,91% IC95 [75,67- 98,08].

Pour distinguer les sujets MA des sujets DLFT l'AUC était 0,9735 (erreur standard = 0,01086 IC [0,9522 – 0,9948], $p < 0,0001$). **Le cut off optimal selon le Youden index était IATI $< 0,7937$** , avec une sensibilité de 95,69% IC95 [90,23- 98,59] et spécificité de 92,73% IC95 [82,41 – 97,98]. Pour distinguer les sujets DLFT des sujets contrôles l'AUC était 0,6628 (erreur standard= 0,06215 IC [0,5410 – 0,7846], $p = 0,01090$)

| IATI avec seuil N>1 | MA VS DLFT et contrôles | MA VS DLFT * | MA VS contrôles ** |
|------------------------|----------------------------|--------------|--------------------|
| VPP | 88,9 | 92,6 | 95,7 |
| VPN | 94,9 | 92 | 87,5 |
| Sensibilité | 96,6 | 96,6 | 96,6 |
| Spécificité | 84,1 | 83,6 | 84,8 |

Tableau 2 : validité diagnostique du IATI avec un cut-off à 1. Valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN), sensibilité et spécificité du IATI, exprimées en % pour les diagnostics de Maladie d'Alzheimer (MA) et Dégénérescence lobaire fronto temporale (DLFT), * MA versus DLFT uniquement, ** MA versus contrôles uniquement

| IATI avec seuil N>0,8 | MA / S DLFT et | MA / S DLFT * | MA / S Contrôles |
|--------------------------|----------------|---------------|------------------|
| | contrôles | | ** |
| VPP | 94,1 | 96,5 | 97,4 |
| VPN | 94,2 | 91,1 | 85,7 |
| Sensibilité | 95,7 | 95,7 | 95,7 |
| Spécificité | 92 | 92,7 | 90,9 |

Tableau 3 : validité diagnostique du IATI avec un cut-off à 0,8. Valeurs prédictives positives (VPP) et négatives (VPN), sensibilité et spécificité du IATI, exprimées en % pour les diagnostics de Maladie d'Alzheimer (MA) et Dégénérescence lobaire fronto temporale (DLFT), * MA versus DLFT uniquement, ** MA versus contrôles uniquement

4. Courbes ROC et détermination des valeurs de seuils

En utilisant Tau pour différencier les sujets MA des sujets contrôles, l'AUC était de 0,9481 : Les sujets MA avaient des valeurs de Tau plus grandes que 95% des contrôles (Erreur standard 0,01748 IC [0,9139 – 0,9824] p< 0,0001). Pour un **cut-off optimal de Tau > 316 pg/ml, la sensibilité était de 91,38 [84,72% - 95,79%] et la spécificité 93,94 [79,77% - 99,26%]**.

En utilisant Tau pour différencier les sujets DLFT des sujets contrôles, l'AUC était 0,7631 (Erreur standard 0,05054 IC [0,6640 – 0,8622] p< 0,0001). Pour un **cut-off optimal de Tau >313 pg/ml, la sensibilité était de 63,64% [49,56- 76,19] et la spécificité 93,94% [79,77- 99,26]**.

Enfin, pour différencier les sujets MA des sujets DLFT, l'AUC était 0,8174, (Erreur standard 0,03145 IC [0,7557 -0,8791] p< 0,0001). Avec un **cut-off optimal de Tau > 588,0**

pg/ml, la sensibilité était de 94,55% [84,88 – 98,86] et la spécificité 61,21% [51,71-70,11]

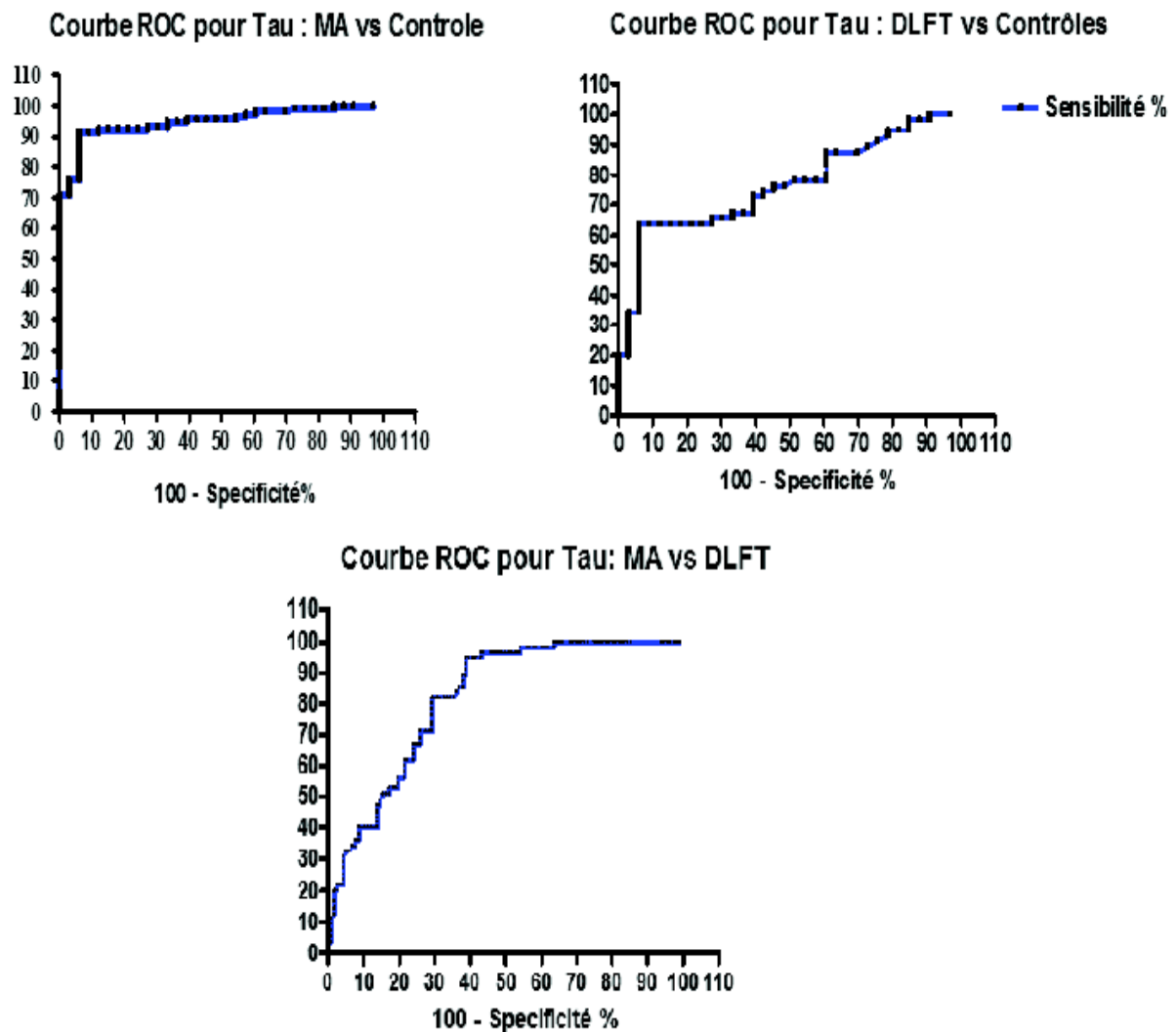


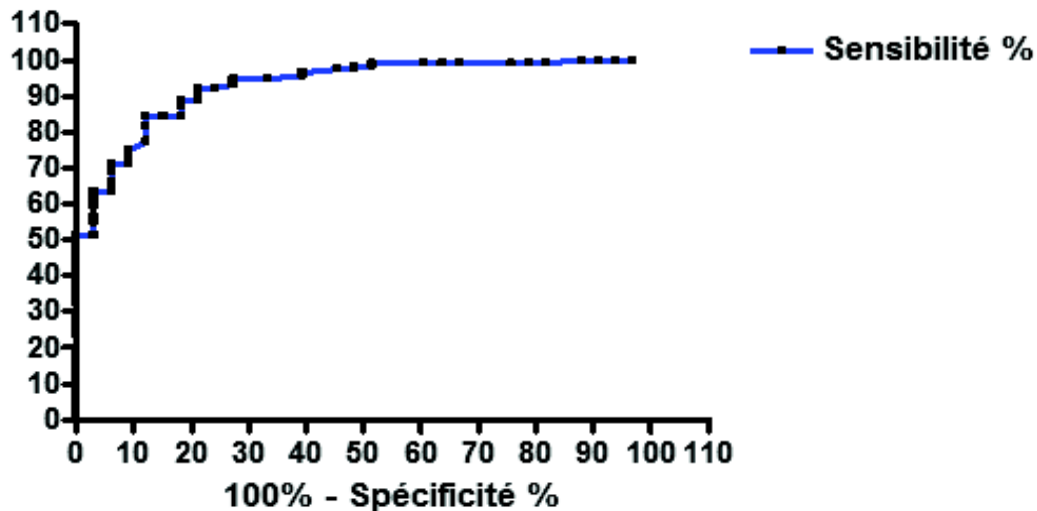
Figure 10 : courbes ROC pour Tau

En utilisant P-Tau pour différencier les sujets MA des sujets contrôles, l'AUC était de : 0,9286 (Erreur standard 0,02338 IC [0,8828 – 0,9744] $p < 0,0001$). Pour un cut-off optimal de P-Tau > 65 pg/ml, la sensibilité était de 84,35% IC [76,40% -90,45%] et la spécificité 87,88% IC [71,80% - 96,60%]

En utilisant P-Tau pour différencier les sujets DLFT des sujets contrôles, l'AUC était 0,5419, $p=0,5125$ (graphique non représenté).

Afin de différencier les sujets MA des sujets DLFT, l'AUC était 0,9404 (erreur standard 0,01720 IC [0,9067 – 0,9741] $p < 0,0001$). Avec un cut-off optimal de P-Tau >65,50 pg/ml, la sensibilité était de 84,35% IC [76,40% -90,45%] et la spécificité 89,09% IC [77,75% - 95,89%]

Courbe ROC pour P-Tau: MA vs Contrôle



Courbe ROC pour P-Tau: MA vs DLFT

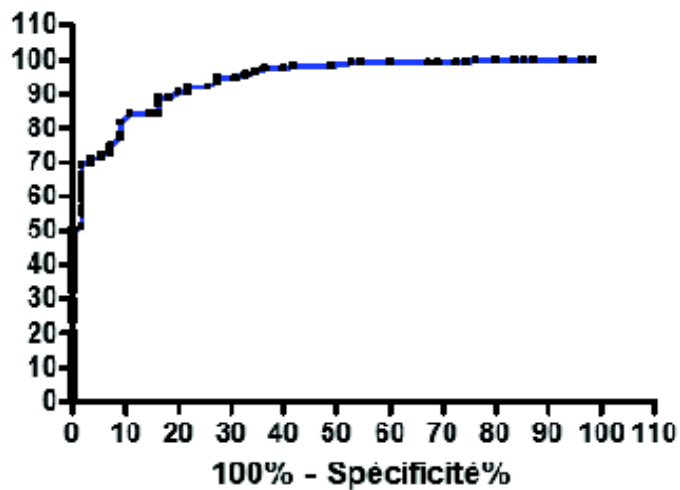


Figure 11: Courbes ROC pour P-Tau

En utilisant A β 42 pour différencier les sujets MA des sujets contrôles, l'AUC était de **0,8849** (Erreur standard 0,03635 IC 95% [0,8137 – 0,9562] p<0,0001). Pour un **cut-off optimal de A β 42<609,5 pg/ml**, la sensibilité était de **87,07%** IC [79,57%- 92,58%] et la spécificité **78,79%** IC [61,09%- 91,02%]

En utilisant A β 42 pour différencier les sujets DLFT des sujets contrôles, l'AUC était 0,5832, p=0,1932 (graphique non représenté).

Afin de différencier les sujets MA des sujets DLFT, l'AUC était **0,9118** (Erreur standard 0,02495 IC 95 [0,8629- 0,9607] p<0,0001). Avec un **cut-off optimal de A β 42< 654 pg/ml**, la sensibilité était **91,38%** IC [84,72% - 95,79%] et la spécificité **78,18%** IC [64,99% -88,19%].

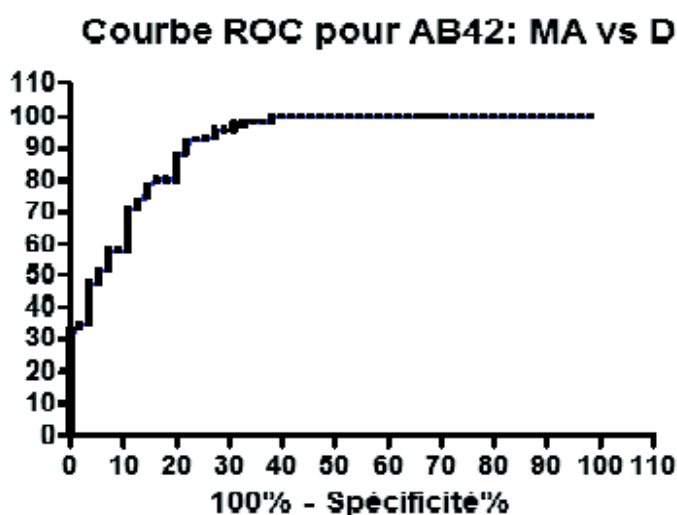
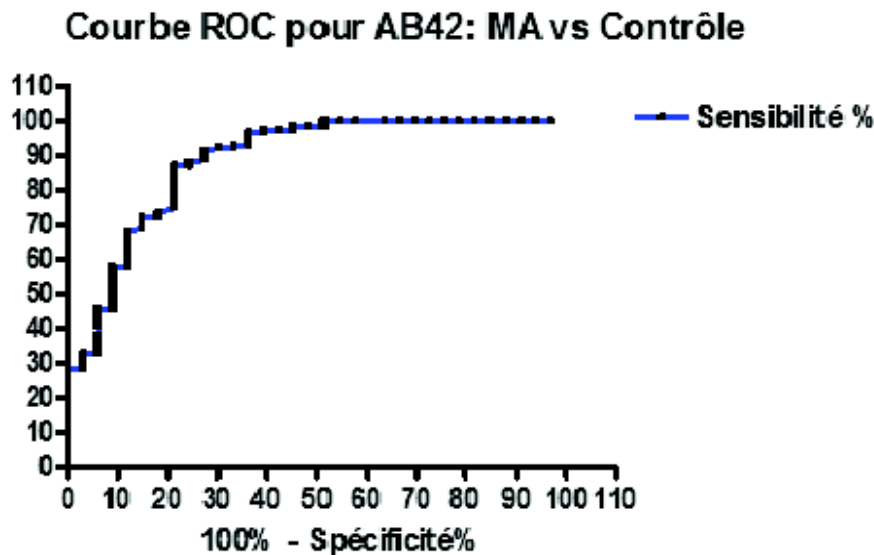


Figure 12 : courbes ROC pour A β 42

En utilisant Tau/ A β 42 pour différencier les sujets MA des sujets contrôles, l'AUC était de: **0,9773** (Erreur standard 0,01111 IC95 [0,9555-0,9991] p<0,0001). Pour un **cut-off optimal de Tau/ A β 42 > 0,8525**, la **sensibilité était 88,79%** IC [81,60% - 93,90%] et la **spécificité 96,97%** IC [84,24% -99,92%].

En utilisant Tau/ A β 42 pour différencier les sujets DLFT des sujets contrôles, l'AUC était 0,7218, (Erreur standard 0.05924 IC95 [0,6056-0,8379] p=0,0005, graphique non représenté).

Afin de différencier les sujets MA des sujets DLFT, l'AUC était **0,9618** (Erreur standard 0,01435 IC [0,9336 – 0,9899] p<0,0001). Avec un **cut-off optimal de Tau/ A β 42 >0,7780**, la **sensibilité était de 91,38%** IC [84,72% -95,79%] et la **spécificité 94,55%** IC [84,88% - 98,86%].

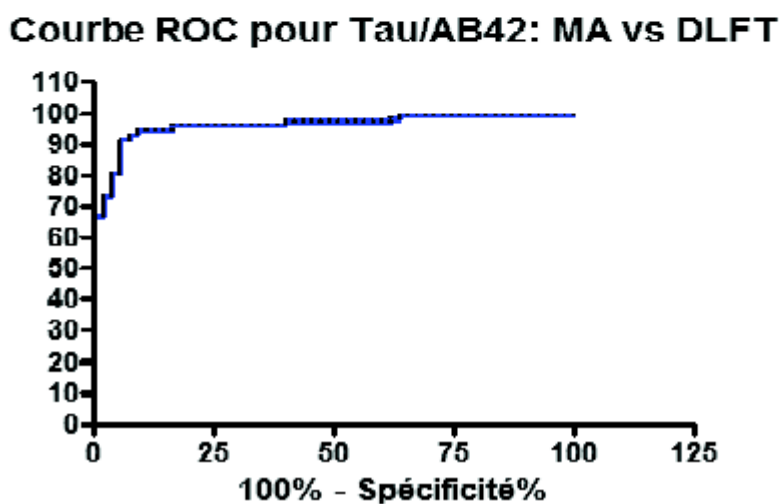
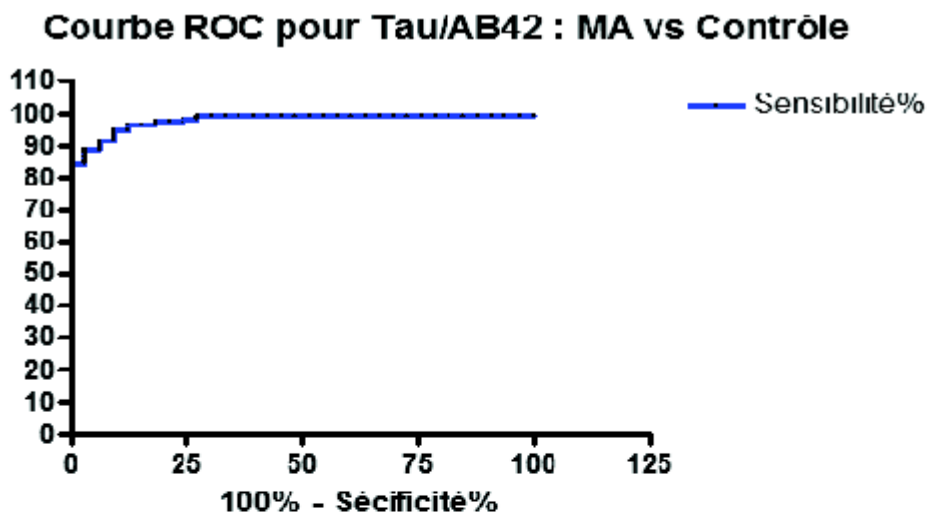


Figure 13 : courbes ROC pour Tau/A β 42

En utilisant P-Tau/ A β 42 pour différencier les sujets MA des sujets contrôles, l'AUC était 0,9760 (Erreur standard 0,01143 IC [0,9536 – 0,9984] p<0,0001). Pour un cut-off optimal de P-Tau/A β 42 > 0,09833, la sensibilité était 96,55% IC [91,41% - 99,05%] et la spécificité 87,88% IC [71,80% - 96,60%].

En utilisant P-Tau/ A β 42 pour différencier les sujets DLFT des sujets contrôles, l'AUC était 0,5846 p=0,1859 graphique non représenté).

Afin de différencier les sujets MA des sujets DLFT, l'AUC était 0,9932 (Erreur standard 0,003853 IC [0,9856 – 1,001] p<0,0001). Avec un cut-off optimal de P-Tau/ A β 42 > 0,09927, la sensibilité était de 96,55% IC [91,41% - 99,05%] et la spécificité 96,36 % IC [87,47% - 99,56%].

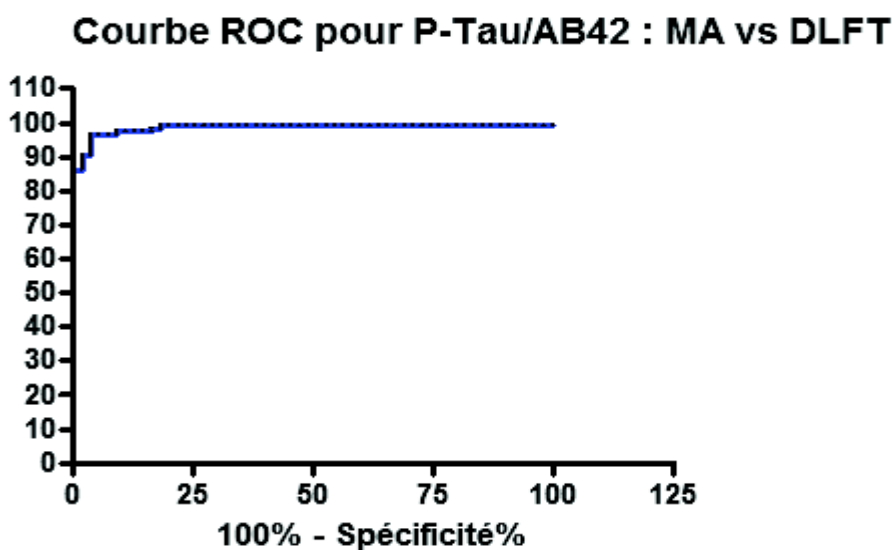
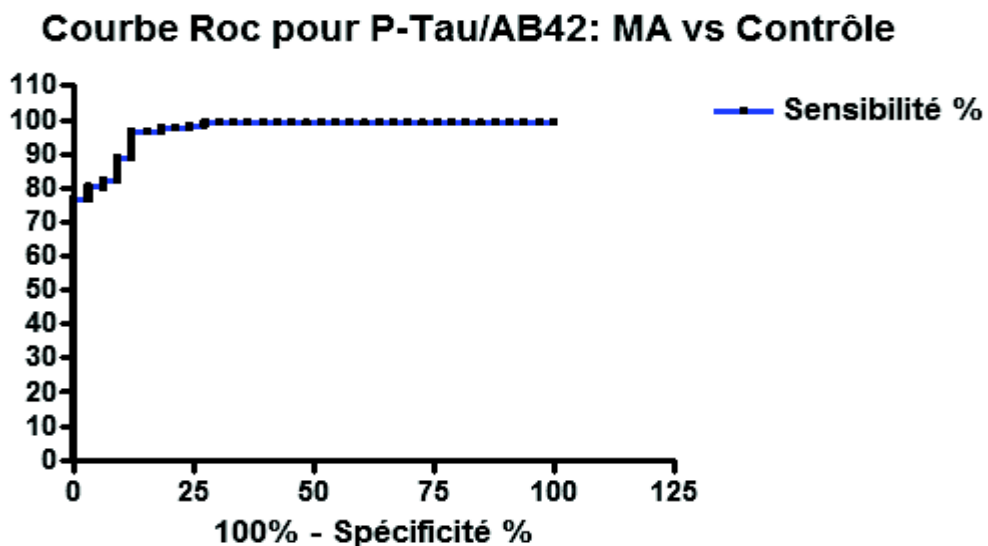


Figure 14 : courbes ROC pour P-Tau/A β 42

L'ensemble des AUC est résumé dans le tableau 4 suivant :

| Biomarqueur | Tau | P-Tau | A β 42 | Tau/ A β 42 | P-Tau/ A β 42 | IATI |
|-------------------|--------|--------|--------------|-------------------|---------------------|---------------|
| MA VS Contrôles | 0,9481 | 0,9286 | 0,8849 | 0,9773 | 0,9760 | 0,9804 |
| MA VS DLFT | 0,8174 | 0,9404 | 0,9118 | 0,9618 | 0,9932 | 0,9735 |
| DLFT VS Contrôles | 0,7631 | n.s. | n.s. | 0,7218 | n.s. | 0,6628 |

Tableau 4. AUC pour chaque biomarqueur ou combinaison de biomarqueurs, MA :

Maladie d'Alzheimer, DLFT : Dégénérescence lobaire fronto temporale, n.s. non significatif

5. PLM scale

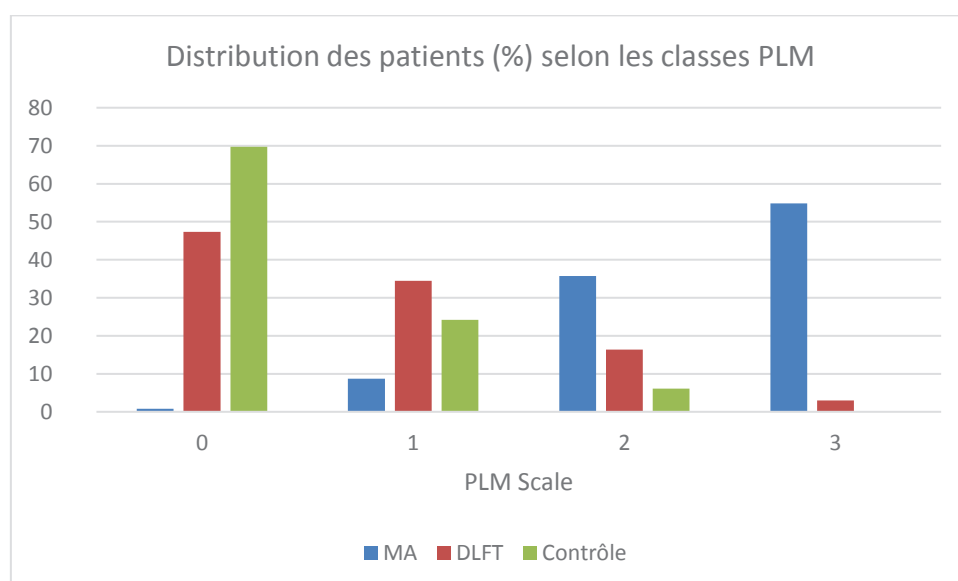


Figure 15 : Répartition des sujets selon la PLM Scale

Les classes 0 et 1 d'une part et 2 et 3 d'autre part étaient distinguées pour étudier leurs valeurs prédictives, avec un profil compatible MA pour les classes 2 et 3.

Au total, la PLM scale permettait ici de classer 104 patients MA sur 115 (classe 2 et 3). Les valeurs prédictives positives respectives étaient pour la classe 0 :2%, classe 1 : 27%, classe 2 78,8% et classe 3 98,4%

10 patients DLFT sur 55 présentaient un profil de LCR type MA d'après cette échelle, et 2 contrôles sur 33.

NB : un patient MA a été exclu en raison de l'absence de valeur de P-Tau communiquée pour ce patient.

6. Impact des caractéristiques des patients sur les biomarqueurs

A- Age, délai de prélèvement et MMSE

Pour Tau : l'âge et le MMSE étaient significativement associés avec respectivement 7,6% de la variabilité de Tau qui pouvait ici être liée à l'âge ($R^2=0,07638$, $p<0,0001$), et 5,8% pouvant être liée au MMSE ($R^2=0,05851$, $p=0,0028$). Les valeurs de Tau augmentaient de manière inversement proportionnelle à l'âge et au MMSE.

Pour P-Tau seul l'âge était significativement associé à la valeur du biomarqueur, avec une augmentation de P-Tau quand l'âge diminuait ($R^2=0,08418$ $p<0,0001$).

Pour $A\beta_{42}$ ces 3 caractéristiques étaient significativement associées : l'âge ($R^2=0,05950$, $p=0,0004$), le MMSE ($R^2=0,05740$, $p=0,00030$) le délai ($R^2=0,02514$, $p=0,0378$). Comme montré dans la figure suivante $A\beta_{42}$ augmentait de manière proportionnelle à l'âge et au MMSE. Le délai était statistiquement significatif avec une diminution d' $A\beta_{42}$ quand le délai augmente.

A titre exploratoire et afin de mieux comprendre la corrélation inverse avec l'âge les analyses par sous-groupes ont été effectuées. Elles n'ont pas montré d'impact significatif de l'âge au sein des groupes MA, DLFT, contrôles pris séparément.

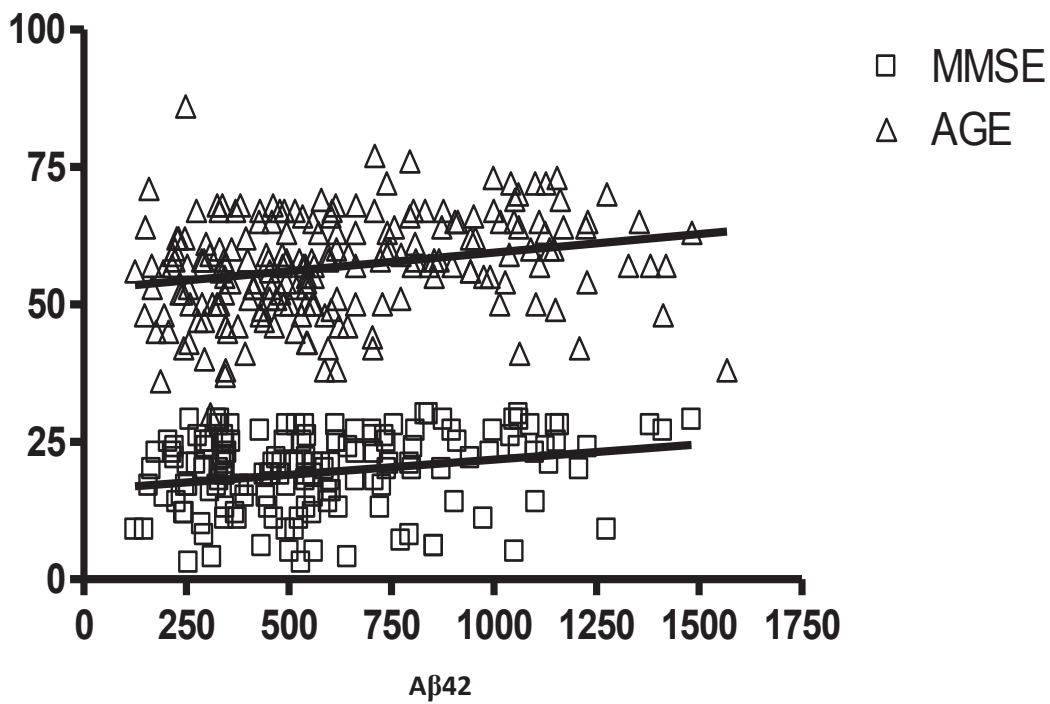


Figure 16 : Corrélation du MMSE (score) et de l'âge avec le dosage d'Aβ42 (en pg/mL)

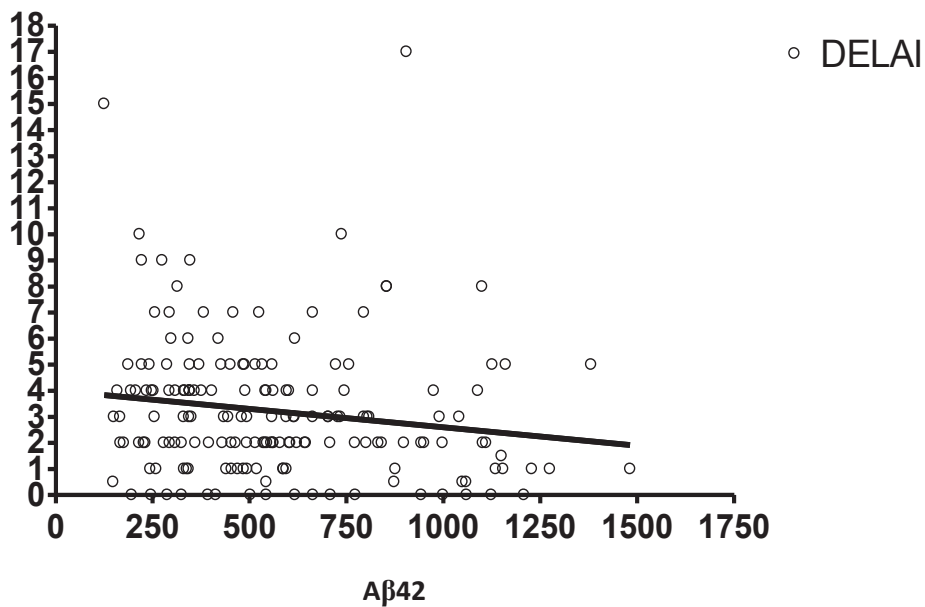


Figure 17 Corrélation du délai de réalisation de la ponction lombaire en années avec le dosage d'Aβ42 (en pg/mL)

B- Valeur des biomarqueurs par gène porteur des mutations causales :

Au sein du groupe MA : Il n'y avait pas de différence significative pour les valeurs de Tau, P-Tau et A β 42 entre les différents groupes constitués par un gène donné (tableau 4).

La comparaison n'a pas été effectuée entre les groupes « mutation causale » et « cas sporadique » en raison d'un effectif trop faible d'analyses anatomopathologiques sans mutation causale.

| | <i>PSEN1</i> | <i>PSEN2</i> | <i>APP</i> | <i>DupApp</i> | p valeurs * |
|------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|----------------|
| Aβ42 | 442,5 \pm 174 | 397,4 \pm 166,6 | 446,4 \pm 177,9 | 354,8 \pm 137,6 | =0,3651 |
| Tau | 789,4 \pm 396,9 | 520,8 \pm 250,2 | 822,5 \pm 414,3 | 573,8 \pm 320,5 | =0,0633 |
| P-Tau | 112,1 \pm 47,43 | 88,44 \pm 40,13 | 124,5 \pm 73,23 | 85 \pm 41,93 | =0,1200 |

Tableau 5 : Moyenne des biomarqueurs des patients MA en pg/ml \pm écart type * : Test non paramétrique de Kruskal Wallis pour chaque biomarqueur.

Au sein du groupe DLFT : Il y avait une différence significative pour les valeurs de Tau entre le groupe *MAPT* et *GRN*, mais pas pour P-Tau et A β 42 entre les différents groupes constitués par un gène donné (tableau 5).

| | <i>C9ORF72</i> | <i>MAPT</i> | <i>GRN</i> | p valeurs * |
|------------------------------|---------------------|--------------------|---------------------|----------------|
| Aβ42 | 896,2 \pm 263,69 | 898,17 \pm 312,6 | 988,93 \pm 373,91 | =0,4391 |
| Tau | 365,09 \pm 144,83 | 219,17 \pm 69 | 459,14 \pm 172,46 | <0,01 |
| P-Tau | 46,91 \pm 14,38 | 39,2 \pm 5,2 | 45,92 \pm 19,2 | =0,2266 |

Tableau 6 : Moyenne des biomarqueurs des patients DLFT en pg/ml \pm écart type * : Test non paramétrique de Kruskal Wallis pour chaque biomarqueur.

C- Impact du statut *APOE* pour les patients MA

Pour analyser l'impact de la présence d'un ou deux allèles *APOE4*, nous avons distingué les porteurs homozygotes et hétérozygotes de l'allèle *APOE4*, versus les autres statuts *APOE*.

Le statut porteur d'au moins un allèle *E4* n'avait pas d'impact sur la valeur de Tau ($p=0,43$), P-Tau ($p=0,2460$), A β 42 ($p=0,3540$), parmi les sujets MA, lorsque nous comparions les valeurs de chaque biomarqueur entre les porteurs et non porteurs de cet allèle.

IV. DISCUSSION

Notre travail avait pour objectif de déterminer le meilleur biomarqueur ou la meilleure combinaison de biomarqueurs du LCR dont l'interprétation permettait d'étayer le diagnostic de Maladie d'Alzheimer comparativement à des sujets contrôles et des DLFT, par une approche rigoureuse reposant sur un diagnostic étiologique certain. Considérant l'ensemble des résultats, notre étude a permis de retenir que la meilleure interprétation des biomarqueurs du LCR pour différencier des MA de sujets contrôles était le IATI avec un seuil à 0,8, et le ratio P-Tau/A β 42 pour différencier les sujets MA des DLFT.

Le profil de biomarqueurs du LCR type MA tel que généralement décrit ⁴ était corroboré ici avec des valeurs de Tau et P-Tau élevées et des valeurs d'A β 42 basses en comparaison aux sujets contrôles, et en comparaison aux sujets DLFT ^{92,98,109,116}.

Dans l'étude de Grossman et al ¹⁰⁷ Tau était significativement plus élevé chez les sujets MA comparativement aux sujets DLFT, de façon équivalente à nos résultats, mais le taux de P-Tau n'était pas significativement différent, alors qu'il existait une différence significative dans notre travail avec des valeurs supérieures de P-Tau chez les sujets MA versus DLFT. De plus, le biomarqueur isolé qui avait la meilleure performance d'après nos courbes ROC était P-Tau pour distinguer les sujets MA des sujets DLFT avec une valeur seuil à 65,50pg/ml. C'était également le cas dans l'étude de Koopman et al. ¹¹⁷ avec cependant une valeur seuil plus basse à 35,5pg/ml. Les études de Clark et al. mais également de Grossman, renaient en revanche le biomarqueur Tau pour différencier les MA des DLFT.

Dans ce travail, pour différencier la MA des sujets contrôles, Tau était le biomarqueur isolé avec la meilleure performance (cut-off>316pg/mL, AUC =0,948), comme dans l'étude de Clark ¹⁰⁸ (cut-off>234pg/mL, AUC=0,937). Le biomarqueur isolé Tau, avec le cut off optimal pour notre population, classait ici 106 patients MA sur 116 et 2 faux positifs parmi les 33 contrôles.

La stratégie utilisant une combinaison de biomarqueurs dans notre cohorte montrait que le rapport P-Tau/A β 42 était plus performant que les autres ratio mais aussi que les biomarqueurs isolés, pour discriminer les sujets MA des DLFT, avec un cut off >0,0993 et une AUC performante à 0,993, comme dans la méta analyse de Rivero Santana ⁸². L'étude de Seeburger ⁹⁵ retenait également le ratio P-Tau/A β 42 comme le plus performant. En revanche les études de Bian et de Toledo ^{92 106} renaient plutôt le ratio Tau/A β 42 pour discriminer DLFT et MA.

Vis-à-vis de ce même ratio, notre étude a montré que Tau/A β 42 (cut off > 0,8525, AUC= 0,9618) était surtout plus performant lorsqu'il s'agit de différencier la MA d'un sujet contrôle. Comme dans une cohorte néerlandaise¹⁰³, le ratio tau/A β 42 (pathologique si >0,52) représentait le profil le plus sensible et spécifique. Dans les études portant sur des diagnostics certains, celle de Seeburger retenait quant à elle le ratio Tau/A β 40 avec un AUC à 0,986. Si en pratique, différencier un patient MA d'un sujet contrôle sain, n'est pas problématique, cette situation peut s'avérer utile lorsque le diagnostic différentiel entre dans le spectre des troubles psychiatriques (comme une dépression majeure par exemple).

En prenant en compte le IATI, qui, n'avait pas été comparé dans les autres études portant sur des diagnostics certains, nos données ont montré qu'il était plus performant pour distinguer les sujets MA des sujets contrôles que le ratio Tau/A β 42 (avec un cut-off du IATI normal > 0,8). Sa principale limite est qu'il est issu d'une régression linéaire qui ne s'applique pas si la valeur de Tau est supérieure à 1200. Ce point en limite donc son usage étant donné qu'il n'est pas rare de rencontrer de telles valeurs¹¹⁸.

La PLM scale, comme le ratio Tau/A β 42 étaient ici moins performants que le IATI pour classer les sujets MA; avec 104 sujets MA sur 115 classés « profil compatible MA », et 111 sur 116 pour le IATI. Il y avait en revanche moins de faux positifs avec la PLM scale : 2 sujets contrôles classés « profil compatible » versus 3 faux positifs avec le IATI. Le IATI était aussi plus performant que la PLM scale pour distinguer les sujets MA des sujets DLFT (92 % positif avec IATI normal >0.8 versus 82% avec la PLM scale classe 2 et 3).

Le ratio P-Tau/A β 42 avec le cut-off calculé pour notre population, classait 113 patients MA sur 116, avec 2 faux positifs parmi les 55 DLFT. Il était donc plus performant que le IATI pour différencier ces deux groupes.

Afin de différencier les sujets DLFT des sujets contrôles, les biomarqueurs étudiés ici étaient globalement moins performants. Les seules interprétations de biomarqueur statistiquement significatives étaient la valeur de Tau et le ratio Tau/ A β 42. Ce point était attendu compte-tenu que les biomarqueurs Alzheimer signent les stigmates neuropathologiques de la présence des lésions de MA. Toutefois, même s'ils ne sont pas adaptés au diagnostic positif pour ce cadre, le recours aux biomarqueurs dans les DLFT est rendu nécessaire par l'application des critères. Rascovsky et al. en effet, indique pour retenir un diagnostic de DLFT probable, la nécessité d'avoir des biomarqueurs qui ne soient pas en faveur d'une MA¹⁶. Dans notre étude, Tau était retenu ici comme plus précis que les ratios et le IATI. Cela rejoint les résultats de Bian et al.⁹²

qui retrouvait des AUC faibles pour distinguer ces groupes à l'aide de Tau et tau/A β 42. Il a été montré dans une étude récente que le ratio P-Tau/A β 42 serait performant pour distinguer des sujets DLFT et des sujets présentant des troubles psychiatriques d'étiologie non neurodégénérative, mais ce n'a pas été confirmé dans notre travail ¹¹⁹.

Le tableau 7 établit la synthèse des différentes modalités d'interprétation des biomarqueurs du LCR pour des diagnostics certains de MA et de DLFT. Seule l'étude de Seeburger retenait le ratio P-Tau/ A β 42 pour distinguer les MA des DLFT, avec un seuil à 0,131, proche du notre à 0,0993.

| Etude | MA (n=) | DLFT (n=) | Contrôles (n=) | Biomarqueur ou ratio étudié | Seuil optimal (pg/mL) | Se (%) | Sp (%) | AUC |
|--------------------------|---------|-----------|----------------|---|-----------------------|--------|--------|-------|
| Clark et al., 2003 | 74 | 10 | 73 | Tau | 361 | 72 | 69 | 0,798 |
| Grossman et al., 2005 | 17 | 73 (12*) | 13 | Tau | 275,8 | 74 | 82,4 | 0,86 |
| Engelborghs et al., 2007 | 73 | 27 (2*) | 100 | Combinaison logarithmique A β 42, P-Tau | | 90 | 80 | 0,873 |
| Bian et al., 2008 | 19 | 30 | 13 | Tau/A β 42 | 1,06 | 78,9 | 96,6 | 0,93 |
| Koopman et al., 2009 | 95 | 10 | na | P-Tau | 35,3** | 91 | 80 | 0,85 |
| Toledo et al., 2012 | 71 | 29 | 66 | 3 biomarqueurs *** | | 100 | 88 | 0,96 |
| Seeburger et al., 2015 | 108 | 16 | 81 | P-Tau/A β 42 | 0,131 | 88 | 100 | 0,97 |

Tableau 7: études portant sur la distinction MA et DLFT de diagnostic certain, MA= Maladie d'Alzheimer, DLFT = Dégénérescence lobaire fronto temporale, Seuil optimal pour distinguer MA et DLFT, Se = sensibilité, Sp= Spécificité * nombre de cas certains ** technique de dosage différente (Luminex) * modèle de régression logistique intégrant les 3 biomarqueurs**

Concernant notre population, la proportion de mutations causales était 95% pour les MA et 100% pour les DLFT. Un des biais ici est un âge plus jeune pour les patients MA porteurs de mutation causale. L'âge avait un impact ici sur les 3 biomarqueurs, avec des résultats discordants par rapport aux données de la littérature^{120 121}. En effet lorsque l'âge des patients était plus grand, les valeurs de Tau et P-Tau étaient plus basses et celles d'Aβ42 plus grandes. Cela est probablement le reflet de la proportion de MA parmi les sujets jeunes dans notre cohorte, car la différence d'âge était significative selon les groupes. Ce point était prévisible compte tenu des corrélations phénotypes et génotypes pour les mutations causales de DLFT¹²² et de MA¹²³. Pour cette raison à titre exploratoire, cette même analyse a été réalisée au sein de chaque groupe et il n'existait plus de corrélation significative.

Le délai de prélèvement avait une faible association statistique avec les valeurs d'Aβ42, avec des valeurs plus grandes lorsque le délai entre les premiers symptômes rapportés et la réalisation de la ponction lombaire était plus court. Il n'a pas été montré ici de corrélation avec la durée de la maladie au moment de la ponction lombaire pour Tau et P-Tau. Une des explications possibles pour cette absence d'impact est une durée d'évolution relativement courte avant la réalisation de la ponction lombaire entre 2 et 3,5 ans pour notre cohorte. Cela pourrait être lié au reflet d'un stade plus précoce de la maladie, avec une diminution moins importante d'Aβ42, en ce qui concerne la MA et la DLFT. Cependant les valeurs du peptide amyloïde dans le LCR sont susceptibles de se modifier plus de 20 ans avant les premiers symptômes¹²⁴. A l'échelle de modifications du LCR 10 à 20 ans avant les premiers symptômes, les délais de prélèvements courts ici ne permettaient pas de répondre à cette hypothèse. Le fait que seul Aβ42 ait un rapport significatif avec le délai pourrait s'expliquer par le fait qu'il serait le premier biomarqueur à se modifier au cours de l'évolution de la maladie¹²⁵, ou du moins un marqueur précoce^{126,127}. D'autres études ont suggéré néanmoins que s'il est un marqueur des dépôts amyloïdes corticaux, il ne serait pas forcément proportionnel aux années d'évolution avec une étude ayant montré une augmentation¹²⁸ et une autre étude ayant montré une diminution dans le temps¹²⁹. La taupathie pourrait également précéder les dépôts amyloïdes sans pour autant que ce soit reflété par les valeurs des biomarqueurs dans le LCR¹³⁰. Dans l'étude de Clark et al.¹⁰⁸ il existait une corrélation inverse dans le groupe MA, Tau diminuait quand la durée des symptômes avant la ponction lombaire augmentait (4% de diminution par an).

La sévérité du déclin cognitif quantifiée ici par le MMSE était associée significativement à des valeurs de Tau plus grandes et d'Aβ42 plus faibles. On ignore si cela est réellement le reflet cognitif de l'accumulation de peptide amyloïde cérébral et des lésions neuronales, d'autant que

les mesures dans le LCR ne sont pas le reflet instantané des modifications neuroathologiques. Comme étudié par Seppälä et al ¹³¹, les patients MA avec des valeurs d'Aβ42 plus basses et de Tau plus grandes présentaient un MMSE au prélèvement plus bas et un déclin cognitif plus rapide. Cependant chez les sujets âgés notamment le MMSE n'avait pas dans une autre étude de lien statistique avec les valeurs de biomarqueurs du LCR ¹³².

Les valeurs des biomarqueurs par gène porteur des mutations causales n'étaient pas impactées, sauf en ce qui concerne les valeurs de Tau dans le groupe DLFT. En effet le groupe *MAPT* présentait des valeurs de Tau inférieures au groupe *GRN*. Il a été montré que l'expression de Tau est réduite dans les cerveaux de patients porteurs de la mutation *GRN*, en comparaison aux autres DLFT, mais sans diminution de son ARNm¹³³. Cette même étude a montré l'existence de dysrégulations de l'expression d'autres protéines que Tau chez ces sujets mutés *GRN*. Cela suggère l'existence de mécanismes de relargage de Tau dans l'espace extra cellulaire qui pourrait expliquer une diminution de son expression au niveau cérébral, et une augmentation dans le LCR. Les effectifs étaient cependant réduits dans les groupes *MAPT* et *GRN* et l'interprétation de ce résultat sur le plan statistique doit rester prudente.

La présence d'au moins un allèle *APOE4* n'avait pas ici d'influence sur les valeurs des biomarqueurs des patients MA. Toutefois le phénotype clinique était avant tout médié par la mutation causale de la MA et l'impact même biologique du génotype *APOE4* n'est probablement pas important, ou moins important que l'impact de la mutation causale des MA étudiées ici. Il reste toutefois difficile de quantifier l'impact du génotype *APOE* dans une telle population et la démarche nécessite de grandes cohortes homogènes porteuses de la même anomalie. Cela a par exemple été étudié pour l'âge de début des premiers symptômes pour la mutation *PSEN1* E280A en Colombie. Il semble que le génotype *APOE2* puisse avoir un effet alors que *APOE4* n'en avait pas ¹³⁴. L'impact de cet allèle sur les lésions neuropathologiques et les valeurs des biomarqueurs a été essentiellement étudié au sein de populations sporadiques de diagnostic probable ¹³⁵⁻¹³⁷. Dans l'étude de Mungas et al, la présence de l'allèle *APOE4* était statistiquement corrélée à la densité de plaques neuritiques. Dans l'étude de Toledo et al, les valeurs d'Aβ42 étaient significativement plus basses selon le nombre d'allèles *APOE4* présents. Ceci n'a pas pu être prouvé dans notre population d'étude.

A notre connaissance, ce travail est le premier avec un tel nombre de sujets MA, DLFT, avec un diagnostic certain, dans le but de comparer les performances des biomarqueurs du LCR utilisés en pratique clinique courante. Il a pour avantage de reposer sur un gold standard de diagnostic d'une pathologie neurodégénérative : la présence d'une mutation causale de pénétrance complète, ou le diagnostic anatomopathologique. Dans le travail d' Engelborghs ¹⁰⁹, au sein d'une population de 84 sujets déments il y avait 18% d'erreur diagnostique clinique mais le modèle prédictif utilisant les biomarqueurs ne permettait pas de corriger ce diagnostic ¹⁰⁹. Par ailleurs selon les groupes comparés la valeur de P-Tau orientait différemment le diagnostic. La probabilité d'être classé « dément » versus « contrôle » augmentait avec la diminution de P-Tau mais la probabilité d'être classé MA versus démence non MA augmentait avec le taux de P-Tau. Une des limites de cette étude était la correction du taux de biomarqueurs selon l'âge des sujets partant d'un postulat d'évolution linéaire. Le groupe contrôle et le groupe démence présentait en effet un différentiel d'âge important.

Notre travail présente toutefois quelques limites. La première d'entre elle est l'absence d'uniformisation complète de techniques de mesures de ces biomarqueurs entre les différents sites de prélèvements et dans le temps. A partir de 2008, la mise en place de procédures pré analytiques standardisées et l'uniformisation des procédures analytiques a largement contribué à limiter cet impact ¹³⁸. Il est important de souligner que les kits de mesure des biomarqueurs du LCR ont évolué entre 2004 et 2014, avec des tendances à une sur ou sous-évaluation du peptide amyloïde notamment selon les corrections apportées par le fabricant ⁷⁴. Les modalités pré analytiques, le type de tube utilisé pour le recueil de LCR et le type de kit utilisé pour l'analyse ont un impact sur les valeurs de ces biomarqueurs. Les cut-off retenus ici pour la PLM scale ont d'ailleurs tenu compte des bornes de normalité fixées par chaque laboratoire, évoluant potentiellement dans le temps. En ce qui concerne le pré analytique, après 2008 la totalité des centres avaient uniformisé les conditions d'acheminement pour notamment limiter les variations du taux d'Aβ42. Le type même de tube en polypropylène peut ainsi avoir un impact sur les valeurs des 3 biomarqueurs du LCR avec un effet plus important sur Aβ42¹³⁹.

Dans l'étude de Mattsson ¹⁷ en 2009, l'analyse de la quasi-totalité des prélèvements était réalisée dans un centre pour limiter ces variations, et pour les analyses réalisées en dehors de ce centre des formules de pondération des valeurs des biomarqueurs ont été utilisées. La variabilité inter centre pour une meilleur validité dans la pratique clinique courante doit être inférieure à 15% ¹⁴⁰, ce qui est visé actuellement par les équipes du réseau français ePLM. Les

variations selon les lots de kit utilisés ont eu le même impact sur les différents centres, avec un échelonnement dans le temps variable, selon les périodes d'utilisation de ces différents kits.

Une solution permettant de réaliser une analyse plus fine du marqueur amyloïde est le recours au ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ ¹⁴¹. Cependant dans notre étude, le nombre de valeurs d' $A\beta_{40}$ était insuffisant pour étudier la performance de ce rapport vis-à-vis de notre objectif.

Une autre limite est le biais lié aux corrélations génotypes-phénotypes vis-à-vis de l'âge de début des troubles pour certaines mutations et gènes donnés. En effet, au sein de la MA, certaines mutations s'accompagnaient d'un âge de début plus précoce et cette population, plus jeune au moment de la PL, pouvait entraîner un impact sur les valeurs des biomarqueurs. Une analyse multivariée des biomarqueurs et de leur ratio prenant en compte notamment l'âge est prévue et permettra d'affiner les valeurs seuils utiles aux diagnostics différentiels.

Par ailleurs, un nombre plus grand de cas anatomopathologiques dans le groupe MA comme dans le groupe DLFT, nous aurait permis de comparer les valeurs des biomarqueurs chez les cas « sporadiques » donc avec un âge de début plus tardif mais avec une certitude diagnostique équivalente. L'application des valeurs seuils de biomarqueurs à l'ensemble des patients MA ou DLFT sporadiques pourrait donc sembler complexe. Toutefois de nombreuses études s'appuyant sur des cohortes de patients présentant une forme génétique de la maladie, ont montré que, bien qu'à des âges plus précoces, les expressions phénotypiques étaient comparables sur le plan cognitif et anatomopathologique¹²⁵. D'autres ont tout de même montré que les formes familiales de MA pouvaient avoir une diminution plus importante d' $A\beta_{42}$ en comparaison aux formes sporadiques et des taux de Tau et P-Tau plus élevés^{79,142}.

En l'absence de données d'imagerie, nous n'avons pas pu établir la présence et quantifier la leucopathie (décrite dans les mutations *APP*, *Dup APP* et pour *GRN*), les lésions cérébrovasculaires, ou préciser le profil d'atrophie. Ces lésions sont potentiellement susceptibles d'être corrélées à des modifications de certains biomarqueurs mais leur analyse standardisée n'est possible qu'à travers un protocole de recherche prospectif. Ce point rejoint l'absence de données neuropathologiques pour la majorité des patients, ne permettant de contrôler l'effet des comorbidités neuropathologiques. Dans la MA comme dans la DLFT, la présence d'une atteinte vasculaire ou d'une autre pathologie neurodégénérative plus ou moins importante peut modifier notamment les valeurs de Tau⁹⁰. L'équipe de Toledo¹⁰⁶ a montré également que les DLFT avec lésions neuropathologiques « type MA » présentaient des valeurs de Tau plus grandes et d' $A\beta_{42}$ plus basses, en comparaison aux DLFT « pures ».

Les sujets contrôles n'ont certes pas fait l'objet d'un examen anatomopathologique mais nous avons essayé de minimiser le risque d'inclure des sujets MA ou DLFT dans ce groupe contrôle par un recours à des critères d'inclusion strict et un suivi dans le temps minimal de 2 ans. Ces critères améliorent la certitude de l'absence de pathologie dégénérative mais sont responsables d'une réduction substantielle du nombre de sujets inclus.

Il est important de souligner que ces sujets contrôles se présentaient en consultation avec un tableau cognitif et ou comportemental pouvant faire évoquer l'hypothèse de MA, et qu'il ne s'agissait pas ici de contrôles sans plainte mnésique ayant fait l'objet d'une ponction lombaire pour un autre motif. En effet de telles ponctions lombaires n'ayant pas été destinées à explorer les biomarqueurs du LCR, le recours aux tubes nécessaires en polypropylène ne pourrait pas avoir été envisagé au préalable. Seule l'utilisation d'une cohorte de témoins explorés par PL au titre de la recherche pourrait permettre de s'affranchir de cette problématique mais rendrait plus incertaine la transposition des conclusions en clinique courante.

Les conséquences de ce travail en pratique clinique courante sont que le IATI et le ratio P-Tau/A β 42 pourraient être retenus pour affirmer les diagnostics de MA avec le plus de fiabilité. Ce point est d'autant plus important que la MA et les DLFT ont de nombreuses présentations cliniques similaires comme le variant frontal de MA et la démence fronto-temporale, ou encore les différentes aphasies progressives primaires. L'intérêt de ces méthodes réside par ailleurs dans leurs calculs simples, accessibles et reproductibles entre les laboratoires. L'impact ne se limite toutefois pas à la seule pratique clinique puisque ces méthodes d'interprétation des biomarqueurs apparaissent très pertinentes pour assurer une homogénéité d'un phénotype étiologique dans les stratégies d'identification de nouvelles variations causales ou de facteurs de risques génétiques pour la MA. Les stratégies pangénomiques par séquençage à haut débit de l'exome ou du génome nécessitent en effet une grande certitude du phénotype¹⁴³. De tels outils répondent donc efficacement à l'attente des chercheurs en matière de certitude phénotypiques. Ce travail devra être complété par l'inclusion d'un plus grand nombre de sujets contrôles ainsi que de patients présentant des formes "sporadiques" de MA et de DLFT avec diagnostic neuropathologique. Une étude prospective s'appuyant sur une 'biobanque' au sein du réseau français ePLM est en cours dans cet objectif.

V. BIBLIOGRAPHIE

1. Alzheimer's Association. 2016 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* **12**, 459–509 (2016).
2. Bateman, R. J. *et al.* Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N. Engl. J. Med.* **367**, 795–804 (2012).
3. Amanatkar, H. R., Papagiannopoulos, B. & Grossberg, G. T. Analysis of recent failures of disease modifying therapies in Alzheimer's disease suggesting a new methodology for future studies. *Expert Rev Neurother* **17**, 7–16 (2017).
4. Hulstaert, F. *et al.* Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology* **52**, 1555–1562 (1999).
5. Olsson, B. *et al.* CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* **15**, 673–684 (2016).
6. Blennow, K. & Zetterberg, H. The application of cerebrospinal fluid biomarkers in early diagnosis of Alzheimer disease. *Med. Clin. North Am.* **97**, 369–376 (2013).
7. Kadir, A. *et al.* Positron emission tomography imaging and clinical progression in relation to molecular pathology in the first Pittsburgh Compound B positron emission tomography patient with Alzheimer's disease. *Brain* **134**, 301–317 (2011).
8. Cohen, A. D. & Klunk, W. E. Early detection of Alzheimer's disease using PiB and FDG PET. *Neurobiol. Dis.* **72 Pt A**, 117–122 (2014).
9. Palmqvist, S., Mattsson, N., Hansson, O. & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Cerebrospinal fluid analysis detects cerebral amyloid- β accumulation earlier than positron emission tomography. *Brain* **139**, 1226–1236 (2016).
10. Mattsson, N. *et al.* Plasma tau in Alzheimer disease. *Neurology* **87**, 1827–1835 (2016).
11. Carro, E. *et al.* Early diagnosis of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on salivary lactoferrin. *Alzheimers Dement (Amst)* **8**, 131–138 (2017).

12. Consensus report of the Working Group on: 'Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease'. The Ronald and Nancy Reagan Research Institute of the Alzheimer's Association and the National Institute on Aging Working Group. *Neurobiol. Aging* **19**, 109–116 (1998).
13. Blennow, K. & Hampel, H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* **2**, 605–613 (2003).
14. Hansson, O. *et al.* Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol* **5**, 228–234 (2006).
15. McKhann, G. M. *et al.* 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* **7**, 263–269 (2011).
16. Rascovsky, K. *et al.* Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* **134**, 2456–2477 (2011).
17. Mattsson, N. *et al.* CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* **302**, 385–393 (2009).
18. Genin, E. *et al.* APOE AND ALZHEIMER DISEASE: A MAJOR GENE WITH SEMI-DOMINANT INHERITANCE. *Molecular psychiatry* **16**, 903 (2011).
19. Jagust, W. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis and prediction of dementia. *Alzheimers Dement* **2**, 36–42 (2006).
20. deToledo-Morrell, L. *et al.* MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol. Aging* **25**, 1197–1203 (2004).
21. Laakso, M. P. *et al.* Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: An MRI study. *Neurology* **46**, 678–681 (1996).
22. Frisoni, G. B. *et al.* Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* **52**, 91–100 (1999).

23. Frisoni, G. B. *et al.* Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **73**, 657–664 (2002).
24. Nelson, P. T. *et al.* Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* **71**, 362–381 (2012).
25. Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M. & Braak, H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* **58**, 1791–1800 (2002).
26. Sabbagh, M. N. *et al.* Functional, Global and Cognitive Decline Correlates to Accumulation of Alzheimer's Pathology in MCI and AD. *Current Alzheimer research* **7**, 280 (2010).
27. Braak, H. & Braak, E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* **82**, 239–259 (1991).
28. Delacourte, A. *et al.* The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* **52**, 1158–1165 (1999).
29. Blennow, K., de Leon, M. J. & Zetterberg, H. Alzheimer's disease. *Lancet* **368**, 387–403 (2006).
30. Rademakers, R. & Rovelet-Lecrux, A. Recent insights into the molecular genetics of dementia. *Trends in neurosciences* **32**, 451 (2009).
31. Nicolas, G. *et al.* Screening of dementia genes by whole-exome sequencing in early-onset Alzheimer disease: input and lessons. *European Journal of Human Genetics* **24**, 710 (2016).
32. Harold, D. *et al.* Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease, and shows evidence for additional susceptibility genes. *Nature genetics* **41**, 1088 (2009).
33. Jonsson, T. *et al.* Variant of TREM2 Associated with the Risk of Alzheimer's Disease. *The New England journal of medicine* **368**, 107 (2013).
34. Jun, G. *et al.* A NOVEL ALZHEIMER DISEASE LOCUS LOCATED NEAR THE GENE ENCODING TAU PROTEIN. *Molecular psychiatry* **21**, 108 (2016).
35. Lambert, J.-C. *et al.* The CALHM1 P86L polymorphism is a genetic modifier of age at onset in Alzheimer's disease: a meta-analysis study. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* **22**, 247 (2010).

36. Wallon, D. *et al.* The French series of autosomal dominant early onset Alzheimer's disease cases: mutation spectrum and cerebrospinal fluid biomarkers. *J. Alzheimers Dis.* **30**, 847–856 (2012).
37. Lerner, A. J. & Doran, M. Genotype-phenotype relationships of presenilin-1 mutations in Alzheimer's disease: an update. *J. Alzheimers Dis.* **17**, 259–265 (2009).
38. Karlstrom, H. *et al.* Variable phenotype of Alzheimer's disease with spastic paraparesis. *J. Neurochem.* **104**, 573–583 (2008).
39. Anheim, M. *et al.* Ataxic variant of Alzheimer's disease caused by Pro117Ala PSEN1 mutation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* **78**, 1414–1415 (2007).
40. Mann, D. M. A., Pickering-Brown, S. M., Takeuchi, A., Iwatsubo, T. & Group, the members of the F. A. D. P. S. Amyloid Angiopathy and Variability in Amyloid β Deposition Is Determined by Mutation Position in Presenilin-1-Linked Alzheimer's Disease. *The American Journal of Pathology* **158**, 2165 (2001).
41. Jayadev, S. *et al.* Alzheimer's disease phenotypes and genotypes associated with mutations in presenilin 2. *Brain* **133**, 1143 (2010).
42. Hardy, J. & Allsop, D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol. Sci.* **12**, 383–388 (1991).
43. Wolfe, M. S. & Guénette, S. Y. APP at a glance. *J. Cell. Sci.* **120**, 3157–3161 (2007).
44. Di Fede, G. *et al.* A recessive mutation in the APP gene with dominant-negative effect on amyloidogenesis. *Science* **323**, 1473–1477 (2009).
45. Rovelet-Lecrux, A. *et al.* APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat. Genet.* **38**, 24–26 (2006).
46. Pottier, C. *et al.* Amyloid- β protein precursor gene expression in alzheimer's disease and other conditions. *J. Alzheimers Dis.* **28**, 561–566 (2012).
47. Sleegers, K. *et al.* APP duplication is sufficient to cause early onset Alzheimer's dementia with cerebral amyloid angiopathy. *Brain* **129**, 2977–2983 (2006).

48. Coyle-Gilchrist, I. T. S. *et al.* Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* **86**, 1736–1743 (2016).
49. Bang, J., Spina, S. & Miller, B. L. Frontotemporal dementia. *Lancet* **386**, 1672–1682 (2015).
50. Vieira, R. T. *et al.* Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* **9**, 88–95 (2013).
51. Rohrer, J. D. *et al.* The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* **73**, 1451–1456 (2009).
52. Robert, P. H., Lafont, V., Snowden, J. S. & Lebert, F. [Diagnostic criteria for fronto-temporal lobe degeneration]. *Encephale* **25**, 612–621 (1999).
53. Neary, D. *et al.* Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* **51**, 1546–1554 (1998).
54. Whitwell, J. L. *et al.* Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain* **135**, 794–806 (2012).
55. Snowden, J. S., Neary, D. & Mann, D. M. A. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* **180**, 140–143 (2002).
56. Ozsancak, C., Auzou, P. & Hannequin, D. [Cortico-basal degeneration]. *Rev. Neurol. (Paris)* **155**, 1007–1020 (1999).
57. Höglinger, G. U. *et al.* Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov. Disord.* **32**, 853–864 (2017).
58. Hauw, J. J. *et al.* Preliminary NINDS neuropathologic criteria for Steele-Richardson-Olszewski syndrome (progressive supranuclear palsy). *Neurology* **44**, 2015–2019 (1994).
59. Boxer, A. L. *et al.* Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol* **16**, 552–563 (2017).
60. Sakurai, K. *et al.* Beyond the midbrain atrophy: wide spectrum of structural MRI finding in cases of pathologically proven progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology* **59**, 431–443 (2017).

61. Le Ber, I. Genetics of frontotemporal lobar degeneration: an up-date and diagnosis algorithm. *Rev. Neurol. (Paris)* **169**, 811–819 (2013).
62. Mackenzie, I. R. A. & Neumann, M. Molecular neuropathology of frontotemporal dementia: insights into disease mechanisms from postmortem studies. *J. Neurochem.* **138 Suppl 1**, 54–70 (2016).
63. Pan, X.-D. & Chen, X.-C. Clinic, neuropathology and molecular genetics of frontotemporal dementia: a mini-review. *Transl Neurodegener* **2**, 8 (2013).
64. Ash, P. E. A. *et al.* Unconventional translation of C9ORF72 GGGGCC expansion generates insoluble polypeptides specific to c9FTD/ALS. *Neuron* **77**, 639–646 (2013).
65. Boeve, B. F. *et al.* Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9ORF72. *Brain* **135**, 765–783 (2012).
66. Murphy, N. A. *et al.* Age-related penetrance of the C9orf72 repeat expansion. *Sci Rep* **7**, 2116 (2017).
67. Cruts, M., Gijselinck, I., Van Langenhove, T., van der Zee, J. & Van Broeckhoven, C. Current insights into the C9orf72 repeat expansion diseases of the FTLD/ALS spectrum. *Trends Neurosci.* **36**, 450–459 (2013).
68. Snowden, J. S. *et al.* Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with C9ORF72 mutations. *Brain* **135**, 693–708 (2012).
69. van Blitterswijk, M., DeJesus-Hernandez, M. & Rademakers, R. How do C9ORF72 repeat expansions cause amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: can we learn from other noncoding repeat expansion disorders? *Current Opinion in Neurology* **25**, 689–700 (2012).
70. Carecchio, M. *et al.* Progranulin plasma levels as potential biomarker for the identification of GRN deletion carriers. A case with atypical onset as clinical amnesic Mild Cognitive Impairment converted to Alzheimer's disease. *J. Neurol. Sci.* **287**, 291–293 (2009).
71. Olszewska, D. A., Lonergan, R., Fallon, E. M. & Lynch, T. Genetics of Frontotemporal Dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* **16**, 107 (2016).

72. Johnson, J. O. *et al.* Exome sequencing reveals VCP mutations as a cause of familial ALS. *Neuron* **68**, 857–864 (2010).
73. Forlenza, O. V. *et al.* Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer’s disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia. *Alzheimers Dement (Amst)* **1**, 455–463 (2015).
74. Lehmann, S. *et al.* Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer’s disease diagnosis. *Alzheimers Dement* **10**, S390–S394.e2 (2014).
75. Fagan, A. M. *et al.* Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann. Neurol.* **59**, 512–519 (2006).
76. Tapiola, T. *et al.* Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch. Neurol.* **66**, 382–389 (2009).
77. Kanemaru, K., Kameda, N. & Yamanouchi, H. Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology* **54**, 1875–1876 (2000).
78. Sjögren, M. *et al.* CSF levels of tau, beta-amyloid(1-42) and GAP-43 in frontotemporal dementia, other types of dementia and normal aging. *J Neural Transm (Vienna)* **107**, 563–579 (2000).
79. Sunderland, T. *et al.* Decreased beta-amyloid1-42 and increased tau levels in cerebrospinal fluid of patients with Alzheimer disease. *JAMA* **289**, 2094–2103 (2003).
80. Ritchie, C. *et al.* CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer’s disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev* **3**, CD010803 (2017).
81. Dubois, B. *et al.* Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer’s disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* **13**, 614–629 (2014).
82. Rivero-Santana, A. *et al.* Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Differential Diagnosis between Alzheimer’s Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration: Systematic Review, HSROC Analysis, and Confounding Factors. *J. Alzheimers Dis.* **55**, 625–644 (2016).

83. Hesse, C. *et al.* Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci. Lett.* **297**, 187–190 (2001).
84. Neselius, S. *et al.* CSF-biomarkers in Olympic boxing: diagnosis and effects of repetitive head trauma. *PLoS ONE* **7**, e33606 (2012).
85. Hampel, H. *et al.* Total and phosphorylated tau protein as biological markers of Alzheimer's disease. *Exp. Gerontol.* **45**, 30–40 (2010).
86. Hampel, H. *et al.* Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch. Gen. Psychiatry* **61**, 95–102 (2004).
87. Lehmann, S. *et al.* A diagnostic scale for Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles. *Alzheimers Res Ther* **6**, 38 (2014).
88. De Riva, V. *et al.* Analysis of combined CSF biomarkers in AD diagnosis. *Clin. Lab.* **60**, 629–634 (2014).
89. Buchhave, P. *et al.* Longitudinal study of CSF biomarkers in patients with Alzheimer's disease. *PLoS ONE* **4**, e6294 (2009).
90. Irwin, D. J., Trojanowski, J. Q. & Grossman, M. Cerebrospinal fluid biomarkers for differentiation of frontotemporal lobar degeneration from Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* **5**, (2013).
91. Shaw, L. M. *et al.* Qualification of the analytical and clinical performance of CSF biomarker analyses in ADNI. *Acta Neuropathol.* **121**, 597–609 (2011).
92. Bian, H. *et al.* CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology. *Neurology* **70**, 1827–1835 (2008).
93. Brunnström, H. *et al.* Cerebrospinal fluid biomarker results in relation to neuropathological dementia diagnoses. *Alzheimers Dement* **6**, 104–109 (2010).

94. Irwin, D. J. *et al.* Comparison of cerebrospinal fluid levels of tau and A β 1-42 in Alzheimer disease and frontotemporal degeneration using 2 analytical platforms. *Arch. Neurol.* **69**, 1018–1025 (2012).
95. Seeburger, J. L. *et al.* Cerebrospinal fluid biomarkers distinguish postmortem-confirmed Alzheimer's disease from other dementias and healthy controls in the OPTIMA cohort. *J. Alzheimers Dis.* **44**, 525–539 (2015).
96. Steinacker, P. *et al.* TDP-43 in cerebrospinal fluid of patients with frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch. Neurol.* **65**, 1481–1487 (2008).
97. Ghidoni, R., Benussi, L., Glionna, M., Franzoni, M. & Binetti, G. Low plasma progranulin levels predict progranulin mutations in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* **71**, 1235–1239 (2008).
98. Ewers, M. *et al.* CSF biomarkers for the differential diagnosis of Alzheimer's disease: A large-scale international multicenter study. *Alzheimers Dement* **11**, 1306–1315 (2015).
99. Mattsson, N. *et al.* Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers. *Neurology* **78**, 468–476 (2012).
100. Schoonenboom, N. S. M. *et al.* Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology* **78**, 47–54 (2012).
101. Spies, P. E. *et al.* A prediction model to calculate probability of Alzheimer's disease using cerebrospinal fluid biomarkers. *Alzheimers Dement* **9**, 262–268 (2013).
102. Mulder, C. *et al.* Amyloid-beta(1-42), total tau, and phosphorylated tau as cerebrospinal fluid biomarkers for the diagnosis of Alzheimer disease. *Clin. Chem.* **56**, 248–253 (2010).
103. Duits, F. H. *et al.* The cerebrospinal fluid 'Alzheimer profile': easily said, but what does it mean? *Alzheimers Dement* **10**, 713–723.e2 (2014).
104. Fourier, A. *et al.* Pre-analytical and analytical factors influencing Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarker variability. *Clin. Chim. Acta* **449**, 9–15 (2015).

105. Bjerke, M. *et al.* Confounding factors influencing amyloid Beta concentration in cerebrospinal fluid. *Int J Alzheimers Dis* **2010**, (2010).
106. Toledo, J. B. *et al.* CSF biomarkers cutoffs: the importance of coincident neuropathological diseases. *Acta Neuropathol.* **124**, 23–35 (2012).
107. Grossman, M. *et al.* Cerebrospinal fluid profile in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* **57**, 721–729 (2005).
108. Clark, C. M. *et al.* Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid: how well do these biomarkers reflect autopsy-confirmed dementia diagnoses? *Arch. Neurol.* **60**, 1696–1702 (2003).
109. Engelborghs, S. *et al.* Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol. Aging* **29**, 1143–1159 (2008).
110. Lanoiselée, H.-M. *et al.* APP, PSEN1, and PSEN2 mutations in early-onset Alzheimer disease: A genetic screening study of familial and sporadic cases. *PLoS Med.* **14**, e1002270 (2017).
111. Mackenzie, I. R. A. *et al.* Nomenclature and nosology for neuropathologic subtypes of frontotemporal lobar degeneration: an update. *Acta Neuropathol* **119**, 1–4 (2010).
112. Lehmann, S. *et al.* [Preanalytical guidelines for clinical proteomics investigation of biological fluids]. *Ann. Biol. Clin. (Paris)* **67**, 629–639 (2009).
113. Teunissen, C. E., Verwey, N. A., Kester, M. I., van Uffelen, K. & Blankenstein, M. A. Standardization of Assay Procedures for Analysis of the CSF Biomarkers Amyloid β ((1-42)), Tau, and Phosphorylated Tau in Alzheimer's Disease: Report of an International Workshop. *Int J Alzheimers Dis* **2010**, (2010).
114. Hajian-Tilaki, K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian J Intern Med* **4**, 627–635 (2013).
115. Marelli, C. *et al.* Late-onset behavioral variant of frontotemporal lobar degeneration versus Alzheimer's disease: Interest of cerebrospinal fluid biomarker ratios. *Alzheimers Dement (Amst)* **1**, 371–379 (2015).

116. Rivero-Santana, A. *et al.* Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Differential Diagnosis between Alzheimer's Disease and Frontotemporal Lobar Degeneration: Systematic Review, HSROC Analysis, and Confounding Factors. *J. Alzheimers Dis.* **55**, 625–644 (2016).
117. Koopman, K. *et al.* Improved discrimination of autopsy-confirmed Alzheimer's disease (AD) from non-AD dementias using CSF P-tau(181P). *Neurochem. Int.* **55**, 214–218 (2009).
118. Grangeon, L. *et al.* Differential Diagnosis of Dementia with High Levels of Cerebrospinal Fluid Tau Protein. *J. Alzheimers Dis.* **51**, 905–913 (2016).
119. Vijverberg, E. G. B. *et al.* Cerebrospinal fluid biomarker examination as a tool to discriminate behavioral variant frontotemporal dementia from primary psychiatric disorders. *Alzheimers Dement (Amst)* **7**, 99–106 (2017).
120. Sutphen, C. L. *et al.* Longitudinal Cerebrospinal Fluid Biomarker Changes in Preclinical Alzheimer Disease During Middle Age. *JAMA Neurol* **72**, 1029–1042 (2015).
121. Sjögren, M. *et al.* Tau and Abeta42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21-93 years of age: establishment of reference values. *Clin. Chem.* **47**, 1776–1781 (2001).
122. Rohrer, J. D. *et al.* Presymptomatic cognitive and neuroanatomical changes in genetic frontotemporal dementia in the Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI) study: a cross-sectional analysis. *Lancet Neurol* **14**, 253–262 (2015).
123. Ryman, D. C. *et al.* Symptom onset in autosomal dominant Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* **83**, 253–260 (2014).
124. Fagan, A. M. *et al.* Longitudinal change in CSF biomarkers in autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Sci Transl Med* **6**, 226ra30 (2014).
125. Lista, S. *et al.* Biomarkers in Sporadic and Familial Alzheimer's Disease. *J. Alzheimers Dis.* **47**, 291–317 (2015).
126. Fagan, A. M. & Holtzman, D. M. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. *Biomark Med* **4**, 51–63 (2010).

127. Stomrud, E., Minthon, L., Zetterberg, H., Blennow, K. & Hansson, O. Longitudinal cerebrospinal fluid biomarker measurements in preclinical sporadic Alzheimer's disease: A prospective 9-year study. *Alzheimers Dement (Amst)* **1**, 403–411 (2015).
128. Bouwman, F. H. *et al.* Longitudinal changes of CSF biomarkers in memory clinic patients. *Neurology* **69**, 1006–1011 (2007).
129. Stomrud, E. *et al.* Correlation of longitudinal cerebrospinal fluid biomarkers with cognitive decline in healthy older adults. *Arch. Neurol.* **67**, 217–223 (2010).
130. Jack, C. R. *et al.* Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol* **12**, 207–216 (2013).
131. Seppälä, T. T. *et al.* Longitudinal changes of CSF biomarkers in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* **25**, 583–594 (2011).
132. Velickaite, V. *et al.* Cognitive function in very old men does not correlate to biomarkers of Alzheimer's disease. *BMC Geriatr* **17**, 208 (2017).
133. Papegaey, A. *et al.* Reduced Tau protein expression is associated with frontotemporal degeneration with progranulin mutation. *Acta Neuropathol Commun* **4**, (2016).
134. Vélez, J. I. *et al.* APOE*E2 allele delays age of onset in PSEN1 E280A Alzheimer's disease. *Mol. Psychiatry* **21**, 916–924 (2016).
135. Mungas, D., Tractenberg, R., Schneider, J. A., Crane, P. K. & Bennett, D. A. A 2-process model for neuropathology of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* **35**, 301–308 (2014).
136. Toledo, J. B. *et al.* Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarker in cognitively normal subjects. *Brain* **138**, 2701–2715 (2015).
137. Toledo, J. B. *et al.* Nonlinear Association Between Cerebrospinal Fluid and Florbetapir F-18 β -Amyloid Measures Across the Spectrum of Alzheimer Disease. *JAMA Neurol* **72**, 571–581 (2015).
138. Gabelle, A. *et al.* Impact of the 2008-2012 French Alzheimer Plan on the use of cerebrospinal fluid biomarkers in research memory center: the PLM Study. *J. Alzheimers Dis.* **34**, 297–305 (2013).

139. Perret-Liaudet, A. *et al.* Cerebrospinal fluid collection tubes: a critical issue for Alzheimer disease diagnosis. *Clin. Chem.* **58**, 787–789 (2012).
140. Mattsson, N. *et al.* Clinical validity of cerebrospinal fluid A β 42, tau, and phospho-tau as biomarkers for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiol. Aging* **52**, 196–213 (2017).
141. Gabelle, A. *et al.* Decreased sA β PP β , A β 38, and A β 40 cerebrospinal fluid levels in frontotemporal dementia. *J. Alzheimers Dis.* **26**, 553–563 (2011).
142. Ringman, J. M. *et al.* Cerebrospinal fluid biomarkers and proximity to diagnosis in preclinical familial Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* **33**, 1–5 (2012).
143. Nicolas, G. *et al.* SORL1 rare variants: a major risk factor for familial early-onset Alzheimer's disease. *Mol. Psychiatry* **21**, 831–836 (2016).

VI. ANNEXES

NIA-AA et IGW

Tableau I. Classification des biomarqueurs de la MA selon le NIA-AA (5) et l'IWG (2, 3).

| | Recommandations NIA-AA (2011) | | Critères de l'IWG (2007, 2010) | |
|--|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| | Biomarqueurs de dépôt d'Aβ | Biomarqueurs de mort neuronale | Marqueurs physiopathologiques | Marqueurs topographiques |
| LCR Aβ ₁₋₄₂ | Oui | Non | Oui | Non |
| LCR tau/p-tau | – | Oui | Oui | Non |
| Imagerie amyloïde en TEP | Oui | – | Oui | Non |
| VH ou ATM par IRM | Non | Oui | Non | Oui |
| Taux de progression de l'atrophie en IRM | Non | Oui | Non | Oui |
| TEP-FDG | Non | Oui | Non | Oui |
| SPECT | Non | Oui | Non | Oui |

LCR: liquide céphalorachidien; TEP: tomographie par émission de positons; VH: volume hippocampique; ATM: atrophie temporale médiane.

Tableau II. Terminologie utilisée par le NIA-AA et l'IWG.

| | NIA-AA | IWG |
|--|--|---------------|
| Stade débutant avec respect relatif de l'autonomie | MCI dû à la MA Différents niveaux de probabilité diagnostique selon les biomarqueurs | MA prodromale |
| Stade de syndrome démentiel léger, modéré à sévère | Démence due à la MA Différents niveaux de probabilité diagnostique selon les biomarqueurs | MA |
| Forme atypique de MA | Démence avec présentation clinique atypique due à la MA | MA atypique |

Extrait de « **Maladie d'Alzheimer : nouveaux critères de diagnostic clinique** » M. Sarazin, La lettre du neurologue, novembre 2012

Critères diagnostiques de DFT-vc (Rascovsky et al, 2011)

1. Pathologie neurodégénérative

Le critère suivant doit être présent

A. Détérioration progressive du comportement et/ou de la cognition sur la base du suivi ou de l'interrogatoire (rapport d'un informant fiable)

2. Variant comportemental de DFT possible

Trois des symptômes comportementaux/cognitifs (A-F) doivent être présents. Ces symptômes doivent être persistants ou récurrents, plutôt qu'isolés ou rares.

A. Désinhibition comportementale précoce (un des symptômes suivants doit être présent)

- Comportement social inapproprié
- Perte des convenances ou de politesse
- Actes impulsifs, irréfléchis, voire imprudents

B. Apathie/Inertie précoce (un des symptômes suivants doit être présent)

- Apathie
- Inertie

C. Perte de sympathie ou d'empathie précoce (un des symptômes suivants doit être présent)

- Réponse diminuée aux besoins et sentiments des autres personnes
- Désintérêt social, altération des relations interpersonnelles, émoussement affectif.

D. Comportement persévératif, stéréotypé ou compulsif/obsessionnel précoce (un des symptômes suivants doit être présent)

- Mouvements répétitifs simples
- Comportements complexes compulsifs, rituels
- Stéréotypies verbales

E. Hyperoralité et changement des habitudes alimentaires (un des symptômes suivants doit être présent)

- Modifications des goûts alimentaires
- Gloutonnerie, consommation aggravée d'alcool ou de cigarettes

F. Profil neuropsychologique : déficit exécutif avec respect relatif de la mémoire et des fonctions visuospatiales (tous les symptômes suivants doivent être présents)

- Déficit des fonctions exécutives
- Respect relatif de la mémoire épisodique
- Respect relatif des fonctions visuospatiales

3. Variant comportemental de DFT probable

Tous les critères suivants doivent être présents

A. Remplit les critères de variant comportemental de DFT possible

B. Présence d'un déclin fonctionnel significatif (rapport de l'informant ou sur la base d'échelles cliniques de syndrome démentiel ou d'activités de vie quotidienne)

C. Résultats d'imagerie compatibles avec le diagnostic de variant comportemental de DFT (un des critères suivants soit être présent)

- Atrophie frontale et/ou temporale antérieure en IRM ou Scanner

- Hypométabolisme frontal et/ou temporal antérieur en SPECT ou TEP

4. Variant comportemental de DFT avec pathologie de dégénérescence lobaire frontotemporale définie

Le critère A et soit le critère B ou C doivent être présents

A. Remplit les critères de variant comportemental de DFT possible ou probable

B. Preuve histopathologique de dégénérescence lobaire frontotemporale par biopsie cérébrale ou examen post mortem

C. Présence d'une mutation génétique pathogène.

5. Variant comportemental de DFT exclu

Les critères A et B doivent être négatifs pour tout diagnostic de variant comportemental de DFT. Le critère C peut être positif dans le cadre d'un diagnostic de variant comportemental de DFT possible, mais doit être négatif dans le cadre d'un diagnostic de variant comportemental de DFT probable.

A. Les troubles sont mieux expliqués par une autre pathologie non neurodégénérative du système nerveux ou une autre affection médicale.

B. Les modifications comportementales sont mieux expliquées par une pathologie psychiatrique

C. Biomarqueurs fortement indicatifs de maladie d'Alzheimer ou d'autres pathologies neurodégénératives.

RESUME

Introduction : Les troubles cognitifs majeurs regroupent plusieurs maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer (MA) et les dégénérescences fronto-temporales (DLFT) dont le diagnostic clinique peut parfois être difficile. Les dosages des biomarqueurs Alzheimer du liquide céphalorachidien (LCR) ont montré dans de nombreuses études un intérêt clinique pour identifier une MA comparativement à une DLFT. Toutefois, ces études reposant sur un diagnostic de référence clinique, par conséquent incertain, ont conduit à une sous-estimation de la performance de ceux-ci et rendent le choix de la meilleure méthode d'interprétation de ces biomarqueurs difficile. L'objectif de ce travail est à partir de diagnostics certains chez des patients avec MA ou DLFT, de déterminer la meilleure interprétation des biomarqueurs du LCR pour le diagnostic de MA.

Méthodes : Cette étude a inclus les patients avec biomarqueurs du LCR, issus de 23 centres mémoires en France, dont le diagnostic reposait sur une analyse neuropathologique ou la présence d'un variant génétique causal des gènes *PSENI*, *PSEN2*, *APP* (mutation et duplication) pour la MA et de *GRN*, *MAPT*, *VCP* ou *C9ORF72* (expansions) pour les DLFT. Les contrôles ne devaient pas présenter de troubles cognitifs ou une régression de ceux-ci à deux ans. Les performances ainsi que les seuils optimaux des biomarqueurs ont été calculés à partir des courbes ROC avec analyses de la sensibilité et spécificité dans chaque cas. Les facteurs pouvant modifier les biomarqueurs ont été déterminés.

Résultats : 116 patients MA, 55 DLFT et 33 contrôles ont été inclus. Les groupes étaient comparables sauf l'âge moyen et le MMSE plus bas dans le groupe MA ($p < 0,001$). Le IATI était le plus performant pour distinguer les MA des contrôles avec un seuil à 0,8 et aire sous la courbe (AUC) de 0,9804. Le ratio P-Tau /A β 42 était le plus performant pour distinguer les MA des DLFT (AUC 0,9932). Le MMSE était inversement corrélé aux valeurs de Tau ($p < 0,005$) et augmentait avec les valeurs d'A β 42 ($p < 0,005$). L'âge était significativement inférieur lorsque les valeurs de Tau ($p < 0,001$), P-Tau ($p < 0,001$) étaient plus grandes et A β 42 plus bas ($p < 0,005$).

Discussion : ce travail est le premier à partir d'une cohorte de diagnostics certains, à montrer que le ratio P-Tau/A β 42 est le plus performant pour distinguer une MA d'une DLFT, avec une validité diagnostique supérieure aux biomarqueurs isolés. Le IATI est la meilleure combinaison de biomarqueurs pour distinguer les MA des sujets contrôles. Ces combinaisons de biomarqueurs pourraient être retenues pour affirmer les diagnostics de MA en clinique mais également en recherche notamment thérapeutique.