



HAL
open science

Mise en place d'un logigramme de validation biologique des biomarqueurs pour la maladie d'Alzheimer. Place du dosage du peptide β -amyloïde1-40

Benjamin Rio

► **To cite this version:**

Benjamin Rio. Mise en place d'un logigramme de validation biologique des biomarqueurs pour la maladie d'Alzheimer. Place du dosage du peptide β -amyloïde1-40. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03148907

HAL Id: dumas-03148907

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03148907>

Submitted on 22 Feb 2021

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.

Année 2020

Thèse n°3270

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par RIO Benjamin

Né le 23/08/1990 à Bordeaux

Le 8 décembre 2020

Mise en place d'un logigramme de validation biologique des
biomarqueurs pour la maladie d'Alzheimer.

Place du dosage du peptide β -amyloïde1-40.

Sous la direction de : Dr Aurélie BEDEL

(co-directeur : Dr Julian Boutin)

Membres du jury :

Mr Moreau-Gaudry François, Professeur

Mme Auriacombe Sophie, Docteur

Mr Planche Vincent, Docteur

Mme Bats Marie-Lise, Docteur

Mme Bedel Aurélie, Docteur

Mr Boutin Julian, Docteur

Président

Rapporteur

Membre

Membre

Directrice de thèse

Directeur de thèse

Année 2020

Thèse n°3270

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par RIO Benjamin

Né le 23/08/1990 à Bordeaux

Le 8 décembre 2020

Mise en place d'un logigramme de validation biologique des
biomarqueurs pour la maladie d'Alzheimer.

Place du dosage du peptide β -amyloïde1-40.

Sous la direction de : Dr Aurélie BEDEL

(co-directeur : Dr Julian Boutin)

Membres du jury :

Mr Moreau-Gaudry François, Professeur

Mme Auriacombe Sophie, Docteur

Mr Planche Vincent, Docteur

Mme Bats Marie-Lise, Docteur

Mme Bedel Aurélie, Docteur

Mr Boutin Julian, Docteur

Président

Rapporteur

Membre

Membre

Directrice de thèse

Directeur de thèse

Table des matières

Introduction	- 10 -
Avant-propos.....	- 13 -
I. La maladie d'Alzheimer	- 15 -
1. Notions générales concernant les démences	- 15 -
1.1. Fonctions cognitives et leurs déficiences	- 16 -
1.2. Critères diagnostiques de la démence	- 20 -
1.3. Principales causes de démence	- 20 -
1.4. Diagnostics différentiels de la démence	- 21 -
2. Données épidémiologiques	- 21 -
3. Plan «Maladies Neurodégénératives 2014-2019».....	- 24 -
4. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer	- 25 -
4.1. Maladie d'Alzheimer : conséquence inévitable du vieillissement ?	- 25 -
4.2. Facteurs de risques et facteurs protecteurs	- 26 -
4.3. Forme génétique ou sporadique	- 27 -
4.4. Protéines impliquées dans la maladie d'Alzheimer.....	- 28 -
4.5. Lésions élémentaires de la maladie d'Alzheimer.....	- 31 -
4.6. Hypothèse principale : la cascade « amyloïde »	- 37 -
4.1. Autres hypothèses.....	- 40 -
5. Histoire de la maladie	- 40 -
5.1. Phase asymptomatique.....	- 41 -
5.2. Phase prodromique ou « prédémentielle ».....	- 41 -
5.3. Phase démentielle.....	- 42 -
6. Autres formes cliniques.....	- 43 -
7. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer.....	- 44 -
7.1. Critères cliniques.....	- 46 -
7.2. Critères biologiques plasmatiques	- 48 -
7.3. Critères d'imagerie	- 48 -
7.4. Biomarqueurs du liquide céphalorachidien.....	- 49 -
7.5. Diagnostic post-mortem.....	- 53 -
8. D'un paradigme à un autre	- 53 -
8.1. De la clinique à la biologie.....	- 54 -
8.2. Classification A/T/N.....	- 56 -
8.3. Une définition nouvelle de la maladie d'Alzheimer.....	- 57 -
9. Prise en charge de la maladie d'Alzheimer.....	- 59 -

II. Matériels et méthodes	- 61 -
1. Objectifs de l'étude.....	- 61 -
2. Population étudiée.....	- 62 -
3. Protocole de l'étude.....	- 66 -
4. Dosage des biomarqueurs.....	- 68 -
4.1. Généralités.....	- 68 -
4.2. Pré-analytique.....	- 68 -
4.3. Techniques de dosages.....	- 69 -
4.4. Valeurs de référence.....	- 72 -
5. Récupération des données biologiques.....	- 74 -
6. Récupération des données cliniques.....	- 74 -
7. Analyses statistiques.....	- 76 -
III. Résultats	- 78 -
1. Étude globale.....	- 78 -
1.1. Caractéristiques générales.....	- 78 -
1.2. Profils avec 0 biomarqueur positif.....	- 80 -
1.3. Profils avec 3 biomarqueurs positifs.....	- 81 -
1.4. Profils avec 1 biomarqueur positif.....	- 81 -
1.5. Profils avec 2 biomarqueurs positifs.....	- 91 -
2. Résultats des bilans réalisés pour le CMRR.....	- 104 -
IV. Discussion	- 124 -
Conclusion	- 136 -
Annexes	- 138 -
Index des figures	- 153 -
Index des tableaux	- 158 -
Bibliographie	- 160 -

Remerciements

A Monsieur le Professeur François Moreau-Gaudry, d'avoir accepté de présider de jury et me faire l'honneur de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Sophie Auriacombe, pour sa lecture du manuscrit et la justesse de ses remarques. Vous me faites l'honneur d'en être le rapporteur. Croyez-en mes plus sincères remerciements.

A Monsieur le Docteur Vincent Planche, d'avoir accepté de juger ce travail et d'apporter son expérience clinique des maladies neurodégénératives. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect.

A Madame le Docteur Marie-Lise Bats, d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je te remercie pour ton aide et ton soutien au cours de mes deux semestres passés au sein du service de Biochimie qui m'ont permis de découvrir de nouvelles facettes du métier de biologiste médical.

A Madame le Docteur Aurélie Bedel, merci d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Tu m'as fait confiance pour mener à bien cette étude et tu as toujours été disponible pour répondre à mes questions. Je te remercie pour ta bienveillance et ton dynamisme tant pour ce travail que pour l'encadrement dans le service.

A Monsieur le Docteur Julian Boutin, merci d'avoir co-dirigé cette thèse. Je remercie pour tes conseils et la pertinence de ton soutien tout au long de ce travail. J'ai également été très heureux de pouvoir approfondir mes connaissances au secteur « Protéines » à tes côtés.

Je tiens à remercier :

Dans un premier temps l'ensemble du service de Biochimie.

Le Docteur Annie Bérard qui le dirige, pour avoir su écouter mes attentes et proposer un programme adéquat lors de mon second semestre.

Les Docteurs Marie-Lise Bats, Sandrine Dabernat et Brigitte Colombies, pour leurs conseils et leur aide, lors de ma formation sur la qualité au laboratoire.

Le Docteur Emmanuel Richard pour son accueil au sein du secteur « Cristallurie ». Merci d'avoir pris le temps de me montrer quelques aspects de cette discipline particulière.

Les Docteurs Aurélie Bedel, Julian Boutin et Jean-Marc Blouin, pour leur encadrement au sein du secteur « Protéines ».

Les Docteurs Isabelle Redonnet-Vernhet et Samir Mesli pour m'avoir fait découvrir les maladies métaboliques.

Les Docteurs Geneviève Lacape et Marie Christine Beauvieux pour leur présence lors de mes passages sur le site du Haut-Levêque.

Enfin, les techniciens des différents secteurs (plateau technique de routine et spécialisés) pour leurs explications techniques, leur gentillesse et leur disponibilité.

Les biologistes et techniciens des autres services dans lesquels j'ai pu évoluer, de m'avoir fait découvrir différents aspects du métier de Biologiste.

L'équipe du laboratoire du CH de Pau qui m'a accueillie pendant 5 mois et qui m'a permis de prendre toute la mesure et l'importance de la Biologie polyvalente.

Le club(bio)med pour qui j'ai une pensée particulière : Julian, Laure, Elodie, Anne-Sophie, Camille, Séverine, Jordi. A ces samedi matin où nous tartinions de la gélose. Une belle équipe pour un premier semestre en bactériologie inoubliable dans tous les sens du terme. Dédicace à Jean qui stocke (les vrais savent).

Les co-internes de Biochimie 1er volet : Maxime, Audrey, Chloé, Aurélie, Lila et Alicia. Que ces décompensations et ces instants épiques sur le PABIM ne restent qu'une légende. « Ici on fait de la biologie, pas de la magie ».

Un petit mot également pour ceux que je n'ai pas eu la chance d'avoir comme co-internes mais dont j'ai apprécié la compagnie lors de discussion inopinées entre le PABIM et le PTBM ou le PTMP

Charly et Jessica, que j'ai rencontré dès mon premier semestre. Vous avez toujours été là et je suis heureux de vous connaître. Vous resterez toujours « les grands » même si je suis plus âgé ! J'attends avec impatience nos prochaines aventures au pays de Jean Lassalle et du fromage de brebis. Elvina et Keïssy, merci pour ces soirées karaoké, pour les pâtisseries et les samossas. Je suis contente de vous compter parmi mes amies. J'espère vous revoir bientôt pour un heureux événement. A très vite !

Ma sœur, toujours là pour m'épauler, même quand la distance ne nous permettait pas de nous voir. Tu es un soutien indéfectible. Je te souhaite de vivre encore une multitude de moments de bonheur avec Mathieu et Luna.

Mon père, pour qui j'ai une tendre pensée, qui aurait été – je l'espère – fier de mon parcours, malgré ces hauts et ces bas, et dont une étape importante se clôt aujourd'hui alors que s'ouvrent de nouveaux horizons. Si les mots ont souvent manqué et les souvenirs maintenant lointains tendent à s'effacer, il reste néanmoins, le sentiment d'avoir partagé pendant un instant trop court, l'existence d'une personne singulière et unique.

Ma mère, qui a toujours su étancher ma soif de connaissances et de questionnements, qui m'a permis de garder l'esprit ouvert et qui m'a offert une liberté de penser, d'imaginer que je chéris encore. Tu m'as encouragé à être curieux et à voir plus loin. Tu n'as jamais réprimé ce désir fou de vouloir tout connaître et je t'en remercie infiniment.

Clémentine, notre rencontre est une belle et inimaginable surprise. Je me réjouis de partager mon quotidien avec toi et j'espère le partager pendant encore de longues années. Avancer dans la vie à tes côtés m'aide énormément. Nous avons encore tant à bâtir ensemble et je n' imagine pas poursuivre ma vie sans toi. J'espère pouvoir t'apporter autant que ceux que tu m'apportes.

P.S. : Je ne remercie pas le pangolin. Ce « *mammifère édenté (...) éminemment pacifique, (...) qui ressemble à un artichaut à l'envers prolongé d'une queue à la vue de laquelle on se prend à penser que le ridicule ne tue plus* »¹, nous aura fait vivre une année particulièrement folle où James Bond n'en finit pas de ne jamais revenir, pendant laquelle le Tour de France rythme le mois de septembre et Roland Garros le mois d'octobre. Je ne vous aime pas, vous qui m'avez empêché de voir Paul McCartney en concert !

¹ Pierre Desproges – Chronique de la Haine Ordinaire (1986)

Abréviations

18-FDG : 18-fluorodésoxyglucose	MA : Maladie d'Alzheimer
AAC : Angiopathie amyloïde cérébrale	MAAD : Maladie d'Alzheimer et démences apparentées
AC : Anticorps	MAPT : <i>Microtubule Associated Protein TAU</i>
AC _{mc} : Anticorps monoclonal	MCI : <i>Mild Cognitive Impairment</i>
Ag : Antigène	MCJ : Maladie de Creutzfeldt Jakob
AICD : <i>APP Intra-Cellular Domain</i>	MMSE : <i>Mini-Mental State Examination</i>
ALD : Affection Longue Durée	MP : Maladie de Parkinson
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché	NfL : Neurofilament léger
AMS : Atrophie Multisystématisée	NIA-AA : <i>National Institute on Aging – Alzheimer's Association</i>
APoE : Apolipoprotéine E	NINCDS-ADRDA : <i>National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke Alzheimer's Diseases and Related Disorders Association</i>
APP : <i>Amyloid Precursor Protein</i>	NMDA : N-Methyl-d-Aspartate
APVP : Années potentielles de vie perdues	OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ATN : Amyloïde ; TAU ; Neurodégénérescence	PP : Polypropylène
AVC : Accident vasculaire cérébral	PSEN : Présénillines
BNA : Banque Nationale Alzheimer	PSP : Paralyse Supranucléaire Progressive
CIM : Classification Internationale des Maladies	pTAU : Phospho-TAU
CLEIA : <i>Chemiluminescent Enzyme ImmunoAssay</i>	QI : Quantité insuffisante
CM : Centre Mémoire	RAGE : <i>Receptor for Advanced Glycation and Products</i>
CMRR : Centre Mémoire de Ressources et de Recherche	RL/RI : Rappels Libres/Rappels Indicés
CTF : <i>Carboxy Terminal Fragment</i>	sAPP : <i>Secreted Amyloid Precursor Protein</i>
DCB : Démence Cortico-Basale	SCB : Syndrome cortico-basal
DCL : Démence à corps de Lewy	SIL : Système informatique des laboratoires
D(L)FT : Démence (Lobaire) Fronto-Temporale	SNC : Système nerveux central
DNF : Dégénérescences Neurofibrillaires	SNDS : Système National De Santé
DSM : <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>	SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie
FDG : Fluorodésoxyglucose	TACE : <i>Tumor Necrosis Factor Alpha Converting Enzyme</i>
HAS : Haute Autorité de la Santé	TAU : <i>Tubulin Associated Unit</i>
HTA :	TDM : Tomodensitométrie
IATI : <i>Innotest Amyloid Tau Index</i>	TEP : Tomodensitométrie par émission de positons
IFCC : <i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>	TNCL : Trouble Neurocognitif Léger
INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques	TNCM : Trouble Neurocognitif Majeur
IGW : <i>International Working Group</i>	UF : Unité fonctionnelle
IRM : Imagerie par résonance magnétique.	UNV : Unité-Neurovasculaire
LCR : Liquide céphalo-rachidien	
LRP : <i>Lipoprotein Receptor-Related Protein</i>	

Introduction

Cette fin de décennie est marquée par le fait que pour la première fois, la majorité des populations peut espérer vivre jusqu'à 60 ans et au-delà¹. La contribution sociale et sociétale des personnes âgées reste cependant fortement dépendante de leur état de santé. La **Figure 1** illustre cette « révolution démographique » : on observe un « élargissement » de la pyramide des âges pour les individus âgés de 60 à 90 ans entre 2019 et les prévisions pour 2070.

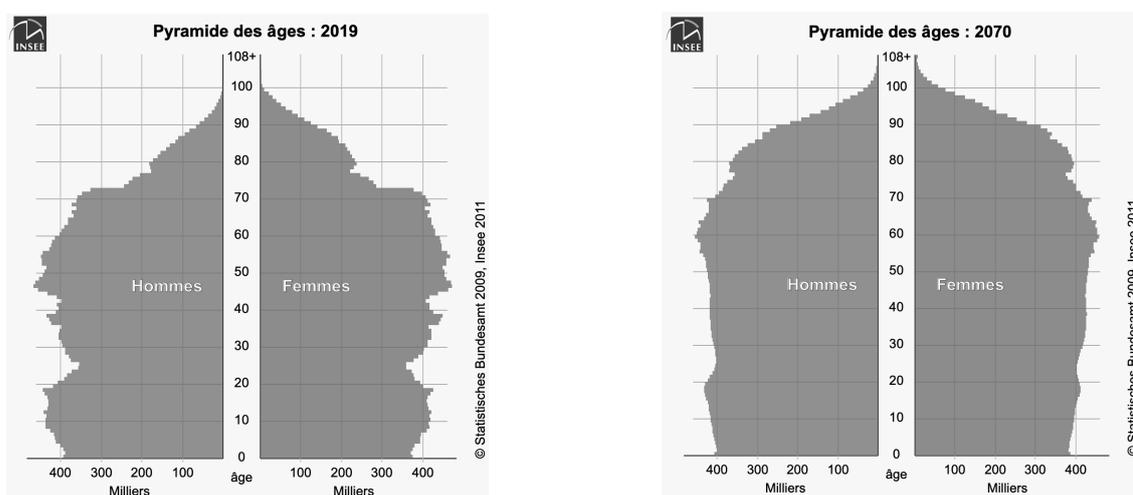


Figure 1 – Pyramides des âges pour les années 2019 et 2070 (projections à partir des données de 2011) INSEE

Définir le vieillissement n'est pas chose aisée car les différents changements qui le composent et qui y participent sont complexes et encore mal élucidés. Si on ne s'intéresse qu'aux aspects biologiques, on retrouve une accumulation de nombreuses lésions moléculaires et cellulaires qui vont, petit à petit, conduire à une réduction des réserves physiologiques et à une diminution générale des capacités de l'individu. Mais ces altérations n'étant ni constantes, ni linéaires, elles ne sont pas significativement associées à l'âge d'une personne en années révolues.

Le vieillissement des populations nécessite une réponse globale en termes de santé publique avec notamment une adaptation des systèmes de santé, une formation des aidants et une prévention de la maltraitance afin de proposer des mesures et des actions efficaces dans la prise en charge des problèmes de santé qui affectent cette tranche de la population.

La maladie d'Alzheimer appartient au groupe des maladies neurodégénératives. Elle se caractérise par une dégénération lente et progressive des neurones. Cette altération débute le plus souvent au

niveau de l'hippocampe puis s'étend au reste du cerveau. L'hippocampe est une structure cérébrale essentielle pour les processus de mémorisation ; son atteinte primaire explique les troubles de la mémoire retrouvés chez un grand nombre de patients. L'extension au reste des aires cérébrales entraîne une diminution progressive des facultés cognitives et une perte de l'autonomie.

C'est l'une des causes principales de dépendance chez les personnes âgées. Les études épidémiologiques françaises estiment qu'environ 1 000 000 de personnes seraient atteintes par la maladie d'Alzheimer. Cependant, les données des différentes études ne permettent pas d'offrir une évaluation réaliste de l'impact de la maladie d'Alzheimer et des autres maladies neurodégénératives en France. Nous sommes confrontés à des difficultés diagnostiques voire dogmatiques. Pouvons-nous nous satisfaire uniquement de la vision clinique ? Quelles doit être la place des analyses biologiques et de l'imagerie dans la démarche diagnostiques ? Il semble toujours difficile aujourd'hui de faire coexister le paradigme clinique dominant avec la biologie et l'imagerie : le plus souvent ces deux outils sont relégués au second plan.

Malgré tout, ces dernières années, la découverte de biomarqueurs spécifiques et le développement de techniques de dosages de plus en plus sensibles et possibles dans différentes matrices - liquide céphalo-rachidien (LCR), plasma - participent à un bouleversement dans la compréhension des maladies neurodégénératives, ouvrant la voie à un diagnostic biologique étiologique permettant d'attribuer un profil d'atteinte métabolique (protéinopathie) à l'atteinte cognitive relevée.

L'objectif principal de ce travail est de construire un logigramme pour faciliter la validation biologique du dosage des marqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le LCR et d'harmoniser la conclusion rendue au clinicien prescripteur. En dehors des situations classiques où les trois marqueurs – le peptide β -amyloïde 1-42, la protéine TAU totale et la protéine TAU phosphorylée (pTAU) – reviennent négatifs ou positifs, permettant respectivement d'exclure et d'affirmer l'hypothèse d'une maladie d'Alzheimer, il n'existe actuellement aucun consensus national et international pour les situations intermédiaires (1 ou 2 marqueurs positifs sur 3).

Sylvain Lehmann et son équipe² ont bâti un outil proposant une échelle purement quantitative, où le nombre de marqueurs positifs est corrélé à un pourcentage de risque d'avoir développé une maladie d'Alzheimer. Cependant cette échelle ne prend pas en compte le biomarqueur qui se positive. A l'instar de nombreuses études, nous avons proposé une démarche qualitative, où le type de biomarqueur doit être pris en compte sur un plan égal voire même supérieur à celui du nombre de marqueurs positifs. Nous avons aussi tenté d'intégrer la notion de classification ATN (**A** : amyloïde, **T** : Tauopathie, **N** : Neurodégénérescence) (cf. 8.2) afin de catégoriser le patient dans un

« processus Alzheimer » ou non. Enfin, se pose la question de définir les situations où le dosage d'un quatrième biomarqueur, le peptide β -amyloïde 1-40, est nécessaire.

Nous avons réalisé une analyse descriptive détaillée des profils obtenus sur les 1368 dosages de biomarqueurs dans le LCR réalisés au centre hospitalo-universitaire de Bordeaux entre janvier 2016 et mai 2020. Dans un second temps, la relation entre le profil biologique et le diagnostic proposé par le clinicien après validation des résultats de la ponction lombaire a été étudiée. Nous avons uniquement retenu les patients pour lesquels l'unité fonctionnelle (UF) de la demande de dosage correspondait à celle du Centre Mémoire Ressources et Recherche (CMRR) de Bordeaux. Nous justifions ce choix par deux raisons : d'une part les indications de dosages sont homogènes et d'autre part les dossiers cliniques informatisés sont méthodiques et comportent les informations que nous souhaitions étudier. Nous avons décrit les caractéristiques des patients pour chaque profil de résultats de biomarqueurs en intégrant des données issues de comptes-rendus des hospitalisations au moment où la ponction lombaire était réalisée.

Dans la première partie, seront présentées les différentes notions nécessaires à la compréhension de ce travail. La deuxième partie décrit le protocole de l'étude : population étudiée, techniques de dosages, méthode de travail sur les données brutes, etc. Les résultats sont présentés dans la troisième partie. Nous avons décidé de les scinder en deux sous-parties, en présentant dans un premier temps les résultats portant sur la population entière de l'étude afin de décrire de la manière la plus fine et avec un maximum de données les différents profils possibles de résultats. Puis dans un second temps, nous recentrons la description des résultats sur la sous-population du CMRR pour laquelle le recueil d'informations cliniques et paracliniques a été possible. Enfin nous interprétons et discutons ces résultats dans une dernière partie s'achevant par la proposition de différents arbres de validation biologique.

Avant-propos

On doit la caractérisation de la maladie d'Alzheimer à un médecin psychiatre allemand, Alois Alzheimer (*Figure 2*), né le 14 juin 1864 et mort le 19 décembre 1915. Il travaillait alors à l'asile municipal pour les maladies mentales et l'épilepsie de Francfort-sur-le-Main. Il se passionnait pour l'étude du cerveau des malades à tel point qu'il fut surnommé « le médecin des fous au microscope »³.

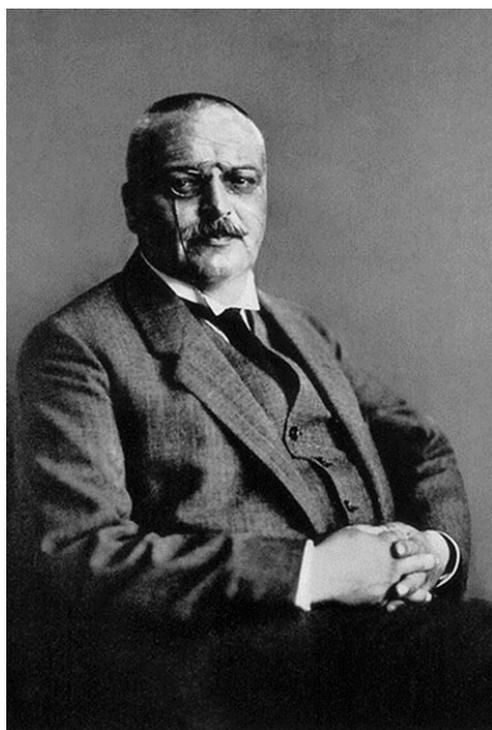


Figure 2 - Alois Alzheimer (1864 - 1915)

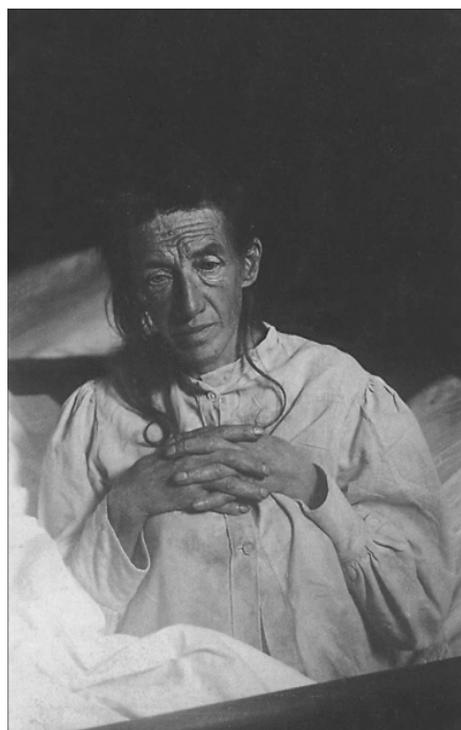


Figure 3 – Auguste Deter (1850 – 1906)

Il fut intrigué par le cas d'une patiente de 51 ans, Mme Auguste Deter (*Figure 3*), souffrant selon son entourage de troubles de la mémoire et du comportement (hallucinations, agressivité, jalousie extrême), d'insomnie et de désorientation spatio-temporelle. Ce tableau lui rappela celui décrit chez d'autres de ses patient(e)s qu'il avait rapporté sous l'intitulé : « démence sénile et maladies mentales dues aux altérations des vaisseaux (artériosclérose) ». Auguste Deter décéda finalement en 1906 d'une pneumonie et il obtint de la famille l'autorisation d'étudier son cerveau.

L'examen général de l'organe montra une réduction du volume (atrophie) et une dilatation des cavités ventriculaires. Il utilisa diverses colorations parmi lesquelles l'imprégnation argentique que Max Bielschowsky venait tout juste de mettre au point (1902). Cette nouvelle coloration avait l'avantage de révéler les prolongements neuronaux (dendrites et axones).

Il décrit alors :

- Des « plaques séniles » retrouvées entre les cellules du cortex cérébral qui avaient la particularité d'être fortement colorées lorsqu'elles étaient mises en contact avec des colorants liant l'amidon : d'où le nom de « plaques amyloïdes » (dérivé du latin *amylum* pour amidon)
- Des enchevêtrements de fibrilles qui apparaissent dans le cytoplasme des neurones : lésions nommées aujourd'hui « dégénérescence neurofibrillaire ».

Il exposa ses constatations en 1906 à Tübingen lors de la 37^e Assemblée des psychiatres de l'Allemagne du sud, mais elles ne retinrent pas l'attention de ses confrères : tous se focalisaient alors sur une nouvelle théorie psychanalytique présentée par Sigmund Freud. Il publia néanmoins le cas de A. Deter dans une revue de psychiatrie et de médecine psychiatrie légale en 1907⁴ sous le titre « *A propos d'une curieuse altération du cortex cérébral* »³.

Le terme « maladie d'Alzheimer » n'apparut finalement qu'en 1910 dans la 10^e édition du « traité des maladies mentales » du professeur Emil Kraepelin⁵ pour caractériser une démence du sujet jeune (démence présénile) qu'il distingua des démences du sujet âgé. Cette distinction a persisté jusqu'à la fin des années 1960.

I. La maladie d'Alzheimer

L'organisation complexe tant structurelle que fonctionnelle du système nerveux, les interactions multiples entre les différentes aires de traitement de l'information, les circuits neuronaux participant à la mise en place des nombreuses fonctionnalités implicites et explicites font que le vaste champ des maladies neurodégénératives reste encore en grande partie à découvrir. Cependant les progrès récents ont permis la compréhension de nombreuses pathologies, notamment de la maladie d'Alzheimer, qui est la première cause de démence dans le monde.

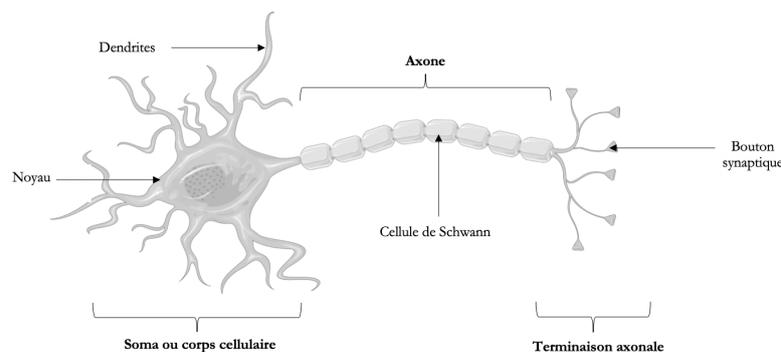


Figure 4 – Représentation schématique d'un neurone

Les neurones (*Figure 4*) sont les cellules principalement retrouvées dans le système nerveux. Ils sont organisés en circuits et en réseaux, activés grâce à des neuromédiateurs, synthétisés au niveau du corps neuronal, puis transportés dans des vésicules jusqu'au bouton synaptique via l'axone, le long de fibres du cytosquelette : les microtubules. D'autres cellules – les cellules gliales – contribuent à l'architecture du tissu nerveux et permettent d'assurer son intégrité. On retrouve notamment les astrocytes et les cellules de la microglie. L'architecture globale de l'encéphale va être impactée au cours de la maladie d'Alzheimer : neurones et cellules gliales vont jouer un rôle déterminant dans la progression de la maladie.

1. Notions générales concernant les démences

Le terme « démence » dérive du latin *demens* que l'on peut littéralement traduire par « être hors de son esprit ». La démence est un terme générique regroupant différents syndromes affectant notamment la mémoire ainsi que les autres fonctions cognitives et la sphère comportementale. Le patient voit progressivement son aptitude à réaliser les activités quotidiennes se dégrader de façon

significative pour aboutir à une situation d'incapacité et de dépendance importante. Le syndrome démentiel est le noyau sémiologique commun à toutes les démences. Il est important de souligner le caractère durable et acquis des symptômes⁶. Ils sont provoqués par des lésions structurales du cerveau (par exemple une perte neuronale) et se caractérisent par leur aspect progressif (les fonctions cognitives ne déclinent pas toutes simultanément) et irréversible. Nous allons considérer comme référence la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) :

« La démence est un syndrome, généralement chronique ou évolutif, dans lequel on observe une altération de la fonction cognitive (capacité d'effectuer des opérations de pensée), plus importante que celle que l'on pourrait attendre du vieillissement normal. Elle affecte la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement. La conscience n'est pas touchée. Une détérioration du contrôle émotionnel, du comportement social ou de la motivation accompagne souvent, et parfois précède, les troubles de la fonction cognitive. »

Selon les dernières recommandations établies par le *National Institute on Aging – Alzheimer's Association* (NIA-AA) en 2018, il convient de ne pas considérer la démence comme une unique maladie mais comme un syndrome, lui-même causé par différentes pathologies dont la maladie d'Alzheimer⁷.

1.1. Fonctions cognitives et leurs déficiences

Les fonctions cognitives ou supérieures peuvent être définies comme l'ensemble « des processus par lesquels un organisme acquiert des informations sur l'environnement et les élabore pour régler son comportement : perception, formation de concepts, raisonnement, langage, décision, pensée, etc... »⁸. Elles sont gérées par différentes structures corticales et sous-corticales.

1.1.1. Troubles de la mémoire

La mémoire correspond à la capacité d'adaptation du comportement en fonction des expériences vécues. Elle se situe à l'intersection des domaines cognitif, affectif et social. Elle intègre les expériences personnelles ainsi que les connaissances et les expériences collectives permettant ainsi une projection dans le futur.⁹

La mémoire permet l'acquisition et l'encodage des informations, leur stockage ainsi que leur utilisation ultérieure sous la forme de souvenirs ou de savoirs. Ces différents processus sont sous-tendus par un système dynamique complexe reposant sur l'activité de plusieurs régions cérébrales (corticales et sous-corticales).

Les différents systèmes de mémoire

La mémoire à court terme

On peut également parler de mémoire de travail¹⁰. Elle permet le maintien temporaire des informations visuo-spatiale ou verbale pour leurs utilisations. Les capacités de stockage sont limitées en termes de quantité d'informations (« empan mnésique » dont le contenu varie entre 6 et 9 unités¹¹) et de durée de rétention.

La mémoire à long terme

Elle représente la mémoire des informations conservées au-delà du stockage temporaire de la mémoire de travail. Ces capacités, tant en termes de délai que de quantité, dépassent largement les propriétés de la mémoire à court terme. Il existe différents systèmes de classification. Par exemple, E. Tulving¹² a proposé quatre systèmes de mémoires à long terme :

- La mémoire procédurale à laquelle on rattache les actions, qui s'acquiert par des apprentissages jusqu'à automatisation (on parle aussi de mémoire non déclarative ou implicite).
- La mémoire perceptive qui stocke les représentations des perceptions.
- La mémoire sémantique correspondant à la mémoire des connaissances générales, des concepts, du langage et des données personnelles.
- La mémoire épisodique qui est la mémoire des événements de vie vécus par le sujet. Ces représentations s'inscrivent dans leur contexte spatiotemporel d'acquisition. On y intègre également ce qu'on appelle la mémoire prospective qui correspond à la capacité de ne pas oublier une action à réaliser dans le futur.

Les structures cérébrales impliquées dans la mémoire

Lobes temporaux et structures limbiques

Le rôle essentiel du lobe temporal dans les processus mnésiques n'a été mis en évidence que dans les années 50, notamment grâce aux interventions chirurgicales pour les patients atteints d'épilepsie. Ceux qui bénéficiaient d'une ablation bilatérale de l'hippocampe et de sa circonvolution présentaient alors une amnésie antérograde irréversible : ils ne peuvent plus se remémorer de nouveaux événements alors que les souvenirs

antérieurs à l'opération restent intacts. Leur aptitude à apprendre reste efficace mais ils ne peuvent plus transférer d'information entre leur mémoire de travail et leur mémoire à long terme¹¹.

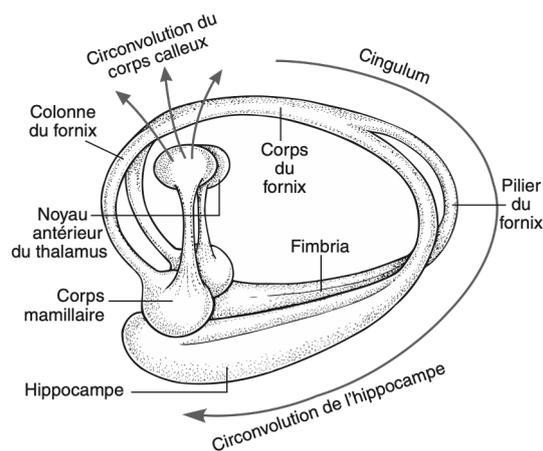
Amygdales

Ces structures appartiennent également au système limbique. Elles vont faciliter la mémorisation ainsi que la teinte émotive du souvenir et jouent un rôle essentiel dans la consolidation de l'information.

Lobes frontaux et préfrontaux

Ces deux régions du cerveau en relation avec les aires associatives pariétale et temporelle semblent jouer un rôle dans la mémorisation à long terme et dans l'apprentissage.

Ainsi les processus de mémorisation impliqués dans la mémoire déclarative semblent dépendre du circuit limbique (**Figure 5**) avec en particulier l'hippocampe et les connexions établies avec d'autres structures sous-corticales (thalamus, ...). L'hippocampe sert de lieu de stockage temporaire pour les souvenirs avant qu'ils ne soient transférés dans des régions plus spécialisées (cortex cérébral) et conservés sous forme de traces mnésiques.



(extrait de Neuroanatomie Elsevier 2004)

Figure 5 - Relation entre les différentes structures limbiques

Les atteintes mnésiques

D'une manière très générale, les différents processus intervenant dans la mémorisation peut être atteints et plusieurs causes sont retrouvées pour chacun d'eux :

- Processus d'encodage : états anxieux, troubles du sommeil, prise chronique de certains médicaments (benzodiazépines), etc.
- Processus de stockage : maladie d'Alzheimer, ...
- Processus de récupération : vieillissement cérébral, démence lobaire fronto-temporale, démences sous-corticales, ...

Ces processus font intervenir des structures différentes, ce qui permet d'expliquer que de multiples étiologies soient responsables de troubles de la mémoire. Un même trouble de la mémoire peut être présent dans différentes pathologies, ce qui en fait un signe clinique non pathognomonique.

1.1.2. Autres atteintes cognitives

Aphasies

Les aphasies correspondent aux troubles du langage parlé ou écrit et peuvent toucher soit l'expression soit la compréhension. Elles sont le plus souvent en rapport avec une atteinte des aires cérébrales impliquées dans les fonctions du langage¹³.

Apraxies

Les apraxies correspondent aux troubles de l'exécution intentionnelle d'un comportement moteur en l'absence de déficit moteur ou sensitif¹³. La lésion touche le plus souvent les aires associatives du cortex pariétal.

Agnosies

Les agnosies sont des troubles de l'identification perceptive en l'absence de troubles visuels, auditifs ou sensitifs élémentaires. Elles sont essentiellement liées à de lésions des aires associatives (cortex pariétal ou occipital)

Fonctions exécutives

Elles correspondent à tous les processus cognitifs permettant l'adaptation à des situations nouvelles, à la réalisation de tâches nouvelles : contrôle, inhibition, attention, flexibilité mentale, conceptualisation et planification.

1.2. Critères diagnostiques de la démence

Le DSM-V (*diagnostic and statistical manual of mental disorders – fifth edition*) définit (les critères diagnostiques sont détaillés en *Annexe A*) :

- Le trouble neurocognitif léger (TNCL) ou *MCI (mild cognitive impairment)*
- Le trouble neurocognitif majeur (TNCM)

La distinction s'effectue par la présence ou non d'un retentissement sur la vie quotidienne. Ces définitions¹⁴ s'appuient sur la présence d'une atteinte cognitive modérée ou importante marquant une rupture par rapport au niveau antérieur de performance et objectivée par le patient lui-même, par un aidant ou par un clinicien. Ce déclin peut toucher un ou plusieurs domaines de performances et ne doit pas s'expliquer par une pathologie psychiatrique. Cependant les critères du DSM V s'affranchissent de toutes considérations physiopathologiques précises pouvant être mises en évidence par une analyse biologique, histologique ou anatomique (via l'imagerie cérébrale). Or une démarche diagnostique¹⁵ complète se doit au moins d'inclure les investigations cliniques, neuropsychologiques, biologiques et neuroradiologiques. Ces éléments permettent alors de bâtir un faisceau d'arguments suffisant pour étayer l'hypothèse diagnostique. Évidemment seule l'analyse histologique sur biopsie post-mortem permet le diagnostic de certitude.

C'est toute la problématique du diagnostic étiologique car ce dernier est la base de la prise en charge (pharmacologique et non pharmacologique) du patient et l'inclue dans un parcours de soin personnalisé. Il permet également de soulager l'entourage en donnant accès à des soutien socio-économiques et paramédicaux essentiels pour le bien-être du patient. C'est d'autant plus vrai chez les patients jeunes où ce diagnostic aura impact d'autant plus durable et qu'il orientera le choix thérapeutique et l'estimation du pronostic.

1.3. Principales causes de démence

On distingue différentes étiologies :

- Maladie d'Alzheimer probable ou possible,
- Démence lobaire fronto-temporale (DFLT) probable ou possible,
- Démence à corps de Lewy (DCL) probable ou possible,
- Démence vasculaire probable ou possible,
- Traumatisme cérébral,
- Infection VIH,

- Maladie de Parkinson,
- Etc.

Une des difficultés du diagnostic positif est le chevauchement clinique et/ou biologique possible entre les différentes pathologies neurodégénératives. On retrouve une accumulation de corps de Lewy dans la maladie d'Alzheimer et dans la maladie de Parkinson. Il semble aussi qu'un lien fort existe entre les maladies du motoneurones (sclérose latérale amyotrophique) et démences lobaires fronto-temporales.

On considère que la maladie d'Alzheimer représente entre 50 à 70% des démences.

1.4. Diagnostics différentiels de la démence

Il est important de ne pas confondre un syndrome démentiel avec :

- Une « débilite » intellectuelle,
- Une atteinte isolée d'une fonction cognitive,
- Un syndrome confusionnel (atteinte réversible des fonctions intellectuelles sans lésions structurelle cérébrale à laquelle s'associent des fluctuations de la vigilance)
- Un état dépressif sévère pouvant parfois se présenter sous une forme pseudo-démentielle⁶.

Ces diagnostics différentiels peuvent mimer une atteinte cognitive mais ils ne sont pas causés par des processus physiopathologiques tels que ceux que l'on retrouve dans les maladies neurodégénératives.

2. Données épidémiologiques

Les démences et la maladie d'Alzheimer dans le monde

La démence est un problème de santé publique de plus en plus important à l'échelle mondiale, et son impact est tel, qu'elle touche les champs sociaux, politiques et économiques. C'est la raison pour laquelle l'OMS en fait une de ses priorités actuelles. De nombreux facteurs, parmi lesquels la définition de la maladie d'Alzheimer, l'impossibilité d'obtention d'un diagnostic de certitude *ante mortem*, une population de sujets potentiels chez qui les troubles sont mis sur le compte du vieillissement, rendent difficile la réalisation d'études épidémiologiques précises.

La prévalence de la démence normalisée sur l'âge chez les personnes de plus de 60 ans ou plus est d'environ 5 à 7% dans la grande majorité des régions du monde¹⁶ et une étude américaine montre qu'elle doublerait tous les 5 ans après 65 ans^{17,18,19}. Le « *World Alzheimer Report 2015* » donne une estimation de l'incidence mondiale de la démence égale à 46,8 millions de personnes pour l'année 2015. Ce nombre devrait doubler tous les 20 ans, pour atteindre 74,7 millions en 2030 et 131,5 millions en 2050^{18,19}. Des études internationales plus récentes montrent néanmoins une tendance à la stabilité voire même une lente diminution de l'incidence des démences, notamment en Europe et aux États-Unis²⁰⁻²² expliquée par l'amélioration de l'éducation des populations ainsi que par une meilleure prise en charge des facteurs de risque cardio-vasculaires^{22,23,24}. Il faut cependant considérer ces résultats avec précaution : seule l'étude anglaise de *Matthews FE and al.*²⁵ a montré une diminution significative. Toutes les autres se concluent par une tendance à la diminution non significative.

Les démences et la maladie d'Alzheimer en France

En France, l'incidence de la maladie d'Alzheimer et des démences apparentées (MAAD) chez les plus de 65 ans a été estimée entre 900 000 et 1 000 000 de cas pour l'année 2010. Ces chiffres sont issus de projections obtenues à partir de l'étude de cohorte PAQUID réalisée en Gironde²⁶⁻²⁷. Cette étude qui a pendant longtemps servi de référence est à présent trop ancienne et ne permet plus de satisfaire les exigences attendues en 2020. L'absence notamment de données pour les patients de moins de 65 ans est un biais suffisant pour ne plus s'y référer.

En raison de l'impact sur la société, une évaluation sérieuse et précise du nombre de personnes atteintes s'impose mais nous sommes limités par la multitude des sources disponibles²⁸. Une expertise de l'INSERM publiée 2007 s'inquiétait de l'absence d'étude permettant d'établir une évaluation épidémiologique précise en France²⁹. Les études réalisées présentent souvent des biais d'inclusion ne permettant pas d'extrapoler les résultats à la population générale : les critères d'identification des cas ont varié concomitamment avec l'évolution des critères diagnostiques et notamment l'apparition des marqueurs d'imagerie et de biologie. De même le choix de ne pas inclure des patients de plus de 90 ans entraîne une incertitude sur la prévalence et l'incidence dans les âges extrêmes de la vie²⁸.

Les données du système national de santé (SNDS) sont donc de plus en plus utilisées pour surveiller les démences et la MAAD. Elles correspondent à une base de ressources médicales et administratives où sont incluses notamment les prestations de santé prises en charge par l'Assurance Maladie et les causes médicales de décès. Elles offrent de nombreux avantages en permettant d'une part, le recueil systématique d'informations de santé concernant la quasi-totalité de la population française sur l'ensemble du territoire et d'autre part, la possibilité d'étudier des événements rares sur de

longues périodes. Ce sont principalement les données de prise en charge au titre de l'affection longue durée (ALD) « Maladie d'Alzheimer et autres démences ». Cependant cela sous-entend, d'une part que la MAAD ait été diagnostiquée, et d'autre part que le patient ait un accès aux soins. Il faut garder à l'esprit que tous les patients ne bénéficient d'une ALD³⁰. Il existe donc un risque non négligeable de sous-estimation de l'incidence en fonction de l'âge ou du niveau socio-économique. De plus les médicaments anti-démenciels dans la maladie d'Alzheimer ne sont plus remboursés et leurs prescriptions ne peuvent plus servir d'indicateur fiable.

Dans un article du *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* paru en 2016, *L. Carcaillon-Bentala and al.* se proposent de comparer l'évaluation de l'incidence de la MAAD obtenue à partir des bases de données médico-administratives avec celle issue d'études de cohortes populationnelles (et notamment l'étude PAQUID). Leur travail s'est basé sur les données du SNIIRAM (Système National d'Information Inter-Régime de l'Assurance Maladie). Leurs conclusions montrent essentiellement un intérêt pour l'estimation de la prévalence de la MAAD chez les sujets de moins de 65 ans : les conséquences psychosociales et la gravité de la pathologie pour des personnes encore « actives » du point de vue professionnel et avec des responsabilités familiales conduit généralement à prise en charge plus précoce³⁰. Pour conclure, on estime à environ 2 millions le nombre de personnes de plus de 65 ans qui pourraient être atteintes d'ici 2040 en France.

Impact économique

La place de plus en plus prépondérante de la maladie d'Alzheimer est une menace lourde qui pèse sur les économies ainsi que sur les systèmes de santé et de protection sociale. Par exemple, le coût total des soins associés aux démences en Europe a été estimé en 2010 à environ 105,6 milliards d'euros³¹. Aux soins médicaux directs qui ne représentent que 16% du coût total de la maladie d'Alzheimer se rajoutent les soins sociaux et les soins informels réalisés par l'entourage représentant chacun plus de 40% du coût total³²⁻³³. Les dépenses semblent davantage motivées par la compensation de la perte de fonction que par l'action préventive et thérapeutique³⁴.

En 2011, une méta-analyse conduite par *Prince et al.*³⁵ estime que seulement 20 à 50% des patients atteints de démence bénéficient d'un diagnostic documenté. L'insuffisance diagnostique reste un frein majeur à l'inclusion des patients dans des études thérapeutiques étudiant les nouveaux traitements ciblant les voies métaboliques impliquées dans les processus neurodégénératifs. Ainsi l'estimation de l'impact des démences sur l'espérance de vie reste en outre difficilement évaluable car elles sont largement sous-déclarées dans les certificats de décès étant donné qu'elles sont rarement considérées comme une cause immédiate de décès. Les patients plus âgés présentant le plus souvent de nombreuses comorbidités (maladies chroniques ou affections aiguës), un décès est plus souvent

attribué à ces dernières qu'à la démence. Selon le rapport annuel 2020 de l'*US Alzheimer's Association*, la maladie d'Alzheimer est la sixième cause de décès à tout âge et la cinquième cause pour les personnes âgées de 65 ans ou plus aux États-Unis³⁶.

3. Plan « Maladies Neurodégénératives 2014-2019 »

La prise de conscience collective du défi majeur que constituent les maladies neurodégénératives a profondément marqué les dernières décennies. Compte tenu notamment de l'augmentation de l'espérance de vie, le nombre de personnes touchées augmente. Cette forte prévalence et l'impact grave sur la qualité de vie des patients ainsi que sur celle de leur entourage impose une forte mobilisation et une action rapide.

En presque 20 ans, trois plans « Alzheimer » se sont succédé en France avec pour objectifs, entre autres, d'améliorer le diagnostic, de soutenir les malades et leurs familles. Des Centres Mémoires (CM) et des Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) ont été mis en place au cours du 1^e plan. Leurs objectifs recouvrent différents domaines : consultation de proximité, missions au niveau régional, recherche... Ces centres disposent de compétences médicales (neurologues) et paramédicales (psychologues, infirmières et infirmiers, ...), d'un lien avec un laboratoire et service d'imagerie voire parfois d'activités spécifiques (ateliers mémoires, suivi des aidants, ...). Les CMRR prennent en charge également une activité de recherche et d'enseignement. La Banque Nationale Alzheimer (BNA) mise en place au cours du 3^e plan Alzheimer (2008-2012) a pour objectif de faciliter le suivi épidémiologique des démences au sein de ses structures spécialisées. Une des missions de la BNA a été de proposer une harmonisation dans les procédures diagnostiques (cf. 7) afin que le recueil dans les différents CM et CMRR soit identique³⁷.

Le 4^e plan étalé entre 2014 et 2019, propose grâce aux quatre grands axes suivant une amélioration de la prise en charge des patients :

1. Soigner et accompagner tout au long de la vie et sur l'ensemble du territoire
2. Favoriser l'adaptation de la société aux enjeux des maladies neurodégénératives et atténuer les conséquences personnelles et sociales sur la vie quotidienne
3. Développer et coordonner la recherche sur les maladies neurodégénératives
4. Faire de la gouvernance du plan un véritable outil d'innovation, de pilotage des politiques publiques et de la démocratie en santé

Il intègre notamment la nécessité d'évaluer et d'analyser différents biomarqueurs dans le but « d'améliorer le diagnostic et le suivi, d'anticiper son évolution (...) » (*enjeu n°11*³⁸)

4. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

En l'état actuel des données scientifiques, le principal modèle proposé pour expliquer la maladie d'Alzheimer repose sur le rôle central des peptides β -amyloïdes au sein d'un mécanisme nommé « cascade amyloïde ». L'accumulation extracellulaire du peptide β -amyloïde 1-42 (A β 42) a des répercussions sur les voies métaboliques de la protéine TAU (*tubulin associated unit*) entraînant l'agrégation intracellulaire de cette dernière. Cependant la relation mécanistique entre les deux phénomènes n'est pas claire. De même, le phénomène déclencheur de la maladie et les phénomènes moléculaires qui participent à sa progression restent inconnus.

4.1. Maladie d'Alzheimer : conséquence inévitable du vieillissement ?

Il est important de garder constamment à l'esprit que si l'âge reste le plus grand facteur de risque connu d'apparition d'une démence, cette dernière n'est pas une conséquence inéluctable du vieillissement. La susceptibilité génétique, les facteurs environnementaux (facteurs psychosociaux, style de vie, ...) et leurs interactions contribuent aussi grandement aux processus pathologiques et à l'expression clinique de la maladie.

Toutes les personnes de plus de 90 ans ne vont pas développer une maladie d'Alzheimer ou une autre démence^{39,40}. L'étude anatomopathologique de pièces d'autopsie de patients de plus de 90 ans dans la population américaine de l'étude « 90+ »⁴¹ a montré que près de 50% des patients atteints de démence n'avaient pas de lésions neuropathologiques suffisantes pour expliquer leur état cognitif. Par contre, on retrouvait des lésions pathologiques évocatrices de la maladie d'Alzheimer chez des patients ne présentant aucun signe de démence ou de déficience cognitive dans environ 1/3 des cas.

L'association entre ces lésions pathologiques et le syndrome clinique est moins forte chez les personnes âgées de plus de 85 ans par rapport aux personnes âgées de la tranche d'âge 70-75 ans^{42,43}. Ce qui semble conforter l'hypothèse de l'implication de facteurs compensatoires (niveau d'éducation, engagement social, ...) fournissant une réserve cérébrale et cognitive permettant de supporter l'apparition des premières lésions cérébrales sans éprouver des symptômes⁴⁴.

De plus il ne faut pas oublier qu'il existe de rares cas de démence d'apparition précoce (qui touche les sujets avant 65 ans) et que selon les études, la prévalence a été estimée entre 5%⁴⁵ et 9% des cas⁴⁶. Dans la majorité des cas, ces patients présentent des formes familiales causées par des mutations sur des gènes impliqués dans les voies amyloïdes⁴⁵. Il existe aussi des patients sans histoire familiale connue (cas sporadiques) avec une maladie d'Alzheimer précoce mais en général, l'âge d'apparition des symptômes est plus avancé que dans le cas des formes familiales⁴⁷. La forme sporadique à début tardif (après 65 ans) reste la forme la plus courante de la maladie d'Alzheimer.

4.2. Facteurs de risques et facteurs protecteurs

La maladie d'Alzheimer est la résultante de l'interaction de facteurs de susceptibilité génétique et de facteurs environnementaux rencontrés tout au long de la vie : facteurs cardiovasculaires (tabac, hypertension artérielle, ...) et psychosociaux (éducation, activités et loisirs, ...) (**Figure 6**). Ces derniers peuvent être la cible de mesures de prévention. Différentes méta-analyses réalisées ont permis d'établir une liste de facteurs de risques et facteurs protecteurs^{48,49}. La présence de plusieurs facteurs de risque chez un même patient semble augmenter progressivement le risque de maladie d'Alzheimer (ou démences apparentées)⁵⁰.

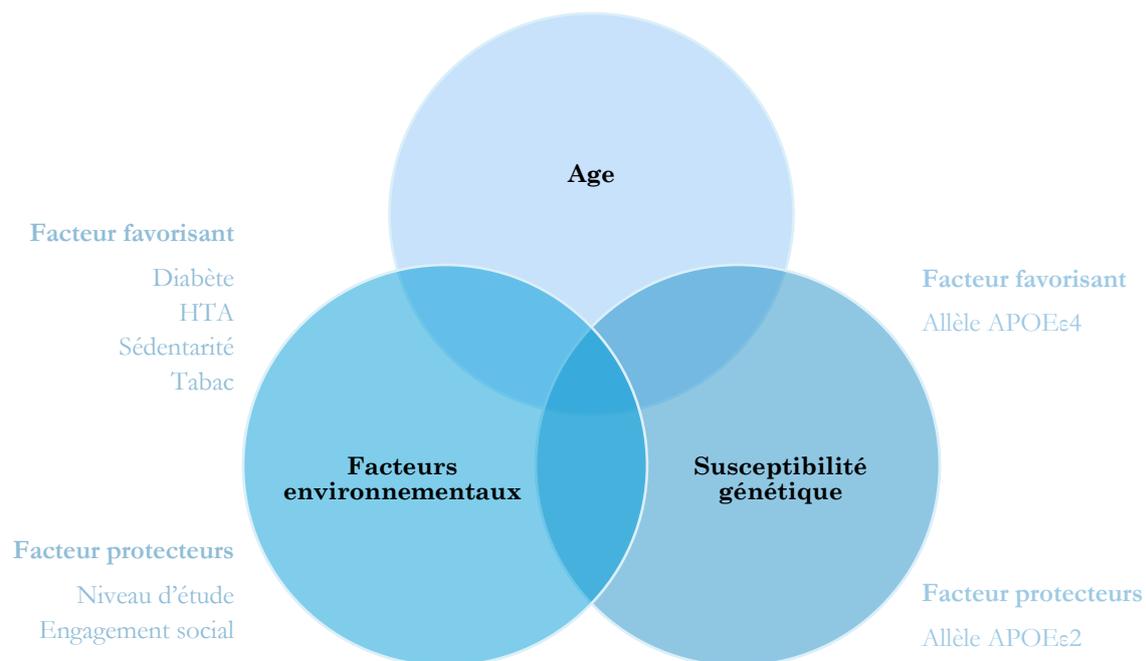


Figure 6 - Facteurs de risques et facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer

Le plus ancien facteur de risque décrit concerne le polymorphisme du gène APOE codant pour l'apolipoprotéine epsilon (ϵ) qui coordonne le métabolisme des lipides et qui est plus particulièrement impliquée dans le métabolisme du cholestérol. Une étude publiée en 1993 a décrit la surexpression du variant allélique $\epsilon 4$ dans le cas de maladie d'Alzheimer sporadique⁵¹⁻⁵². Le mécanisme précis à l'origine de l'association entre l'allèle $\epsilon 4$ et la formation des plaques amyloïdes est peu connu. Les patients homozygotes $\epsilon 4$ ont un risque plus élevé de développer une maladie d'Alzheimer à un âge plus précoce. Inversement le variant allélique $\epsilon 2$ semble plutôt protéger contre le développement de la maladie d'Alzheimer (risque 10 fois moins élevé pour les homozygotes $\epsilon 2$ que les homozygotes $\epsilon 4$ à 85 ans). Une méta-analyse réalisée à partir de données de près de 25 000 patients Alzheimer et près de 40 000 témoins a permis l'identification de 20 loci dont la présence entraînerait un risque accru de développer une maladie d'Alzheimer⁵³.

En ce qui concerne les facteurs psychosociaux, un niveau de scolarité élevé est associé à un risque réduit de démence tardive et de maladie d'Alzheimer⁵⁴, tout comme le maintien d'une stimulation intellectuelle et d'un réseau social riche.

4.3. Forme génétique ou sporadique

Formes sporadiques

Plus de 90% des patients atteints par la maladie d'Alzheimer présentent une forme dite sporadique. De nombreux polymorphismes ont été identifiés comme de possibles facteurs de risque de développer une maladie d'Alzheimer⁵⁵ mais aucune mutation génétique ne semble être impliquée que dans 1 à 5% des cas selon les études⁵⁶.

Formes autosomiques de la maladie d'Alzheimer

Trois gènes ont été identifiés comme étant directement responsables de la maladie d'Alzheimer. La transmission est majoritairement autosomique dominante. Le premier gène situé sur le chromosome 21 est celui codant pour la protéine précurseur de l'amyloïde (*amyloid precursor protein* [APP])⁵⁷. Différents mécanismes génétiques ont été retrouvés : mutations ponctuelles, augmentation du nombre de copies du gène et augmentation du nombre de copies chromosomiques (par exemple au cours de la trisomie 21). Les mutations ponctuelles se regroupent le plus souvent au niveau des sites de clivages pour les enzymes protéolytiques alpha (α), bêta (β) ou gamma (γ). On observe ainsi une augmentation de la production des peptides β -amyloïdes sujets à l'agrégation et à la précipitation.

Cependant les mutations de l'APP ne semblaient représenter qu'un faible pourcentage des mutations identifiées dans les formes familiales de la maladie d'Alzheimer. Cette donnée suggère l'implication probable d'autres gènes. En 1995, des mutations sur les gènes PSEN1⁵⁸ (chromosome 14) et PSEN2⁵⁹ (chromosome 1) codant respectivement pour la synthèse des présénilines 1 et 2 ont été identifiées. Ces mutations ponctuelles provoquent une altération de la production des peptides amyloïdes avec augmentation des fragments plus longs qui sont plus sujets à l'agrégation.

La **Figure 7** représente les principaux gènes identifiés comme jouant un rôle dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

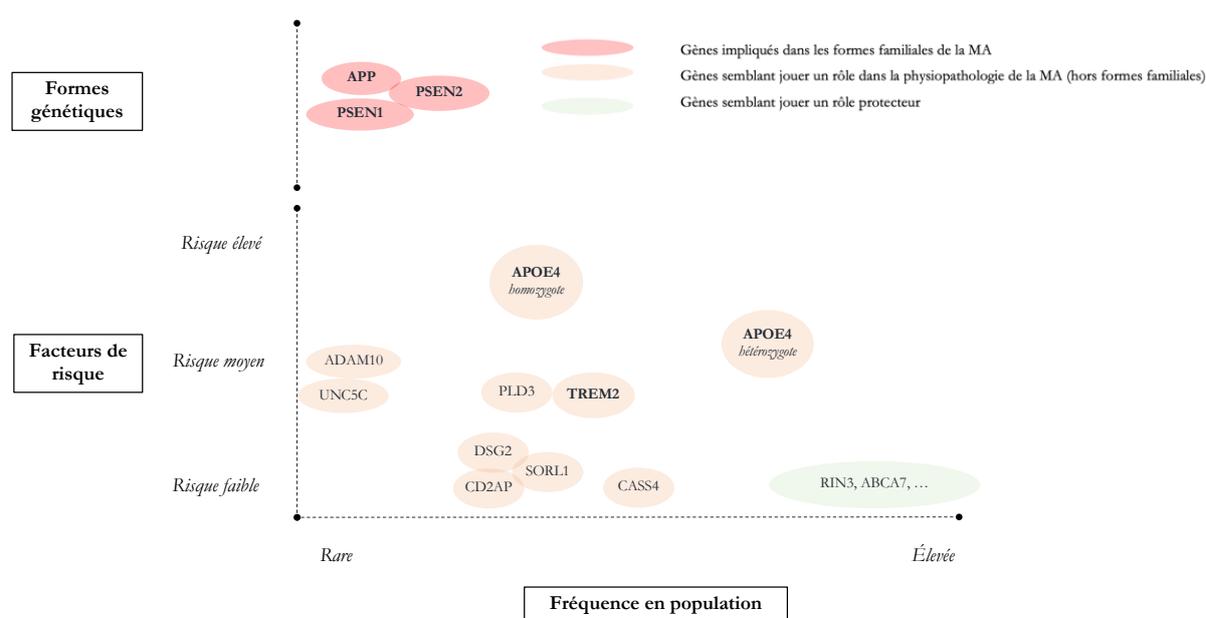


Figure 7 - Facteurs de risques génétiques de la maladie d'Alzheimer

4.4. Protéines impliquées dans la maladie d'Alzheimer

4.4.1. Peptide β -amyloïde

Structure

Les peptides β -amyloïdes existent dans le milieu extracellulaire sous différentes isoformes contenant entre 36 à 43 acides aminés. Ces peptides sont amphiphiles, ne possèdent pas de structure tridimensionnelle stable et sont riches en feuillets plissés (dits feuillets β).

Synthèse

Ils dérivent d'une protéine transmembranaire, la protéine précurseur de l'amyloïde, codée par le gène APP⁶⁰, qui est exprimée dans toutes les cellules de l'organisme⁶¹.

L'APP peut être clivée⁶¹⁻⁶² (**Figure 8**) :

- Soit par une α -sécrétase (*tumor necrosis factor alpha converting enzyme* [TACE]) en une forme peptidique sécrétée (*secreted amyloid precursor protein alpha* [sAPP α]) et un fragment restant transmembranaire (*carboxy-terminal fragment a* [α CTF]).
- Soit par une β -sécrétase en sAPP β (*secreted amyloid precursor protein b β*) et β CTF (*carboxy-terminal fragment β*). Ce clivage est à l'origine de l'entrée dans la voie amyloïdogène.

Les fractions α CTF et β CTF ainsi générées peuvent rester ancrées à la membrane plasmique ou être clivées par des γ -sécrétases, enzymes appartenant à un complexe formé d'au moins 4 protéines dont les présénilines (PS1 et PS2)⁶³. Il est intéressant de remarquer que les principales mutations retrouvées dans les formes familiales de la maladie d'Alzheimer touchent les gènes codant pour les protéines PS1 et PS2⁶⁴.

Dans des conditions normales, les peptides β -amyloïdes sont évacués vers le sang et le LCR. En conditions pathologiques, leur agrégation entraîne une diminution de leur concentration dans le LCR. Les mécanismes conduisant à la formation des plaques amyloïdes dans les formes familiales commencent à être bien compris (génération excessive de peptides β -amyloïdes hydrophobes) tandis que ceux impliqués dans les formes sporadiques restent flous.

Fonction

Les fonctions biologiques de l'APP restent à explorer : propriétés antioxydantes⁶⁵, anti-microbiennes⁶⁶ voire de signalisation⁶⁷. Les rôles des produits issus du clivage de l'APP seraient radicalement opposés : le peptide sAPP α semble plutôt impliqué dans des mécanismes de neuro-protection alors que sAPP β jouerait un rôle dans la mort neuronale⁶⁸. Les fonctions des fragment AICD et P83 ne sont pas clairement explicitées à ce jour

Les peptides β -amyloïdes et notamment A β 40 et A β 42 (respectivement composés de 40 et 42 acides aminés) sont neurotoxiques. Les peptides A β 42, hydrophobes, vont aisément s'agréger en dimères puis en multimères pour former les plaques amyloïdes extracellulaires caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Les peptides A β 40 sont plus solubles.

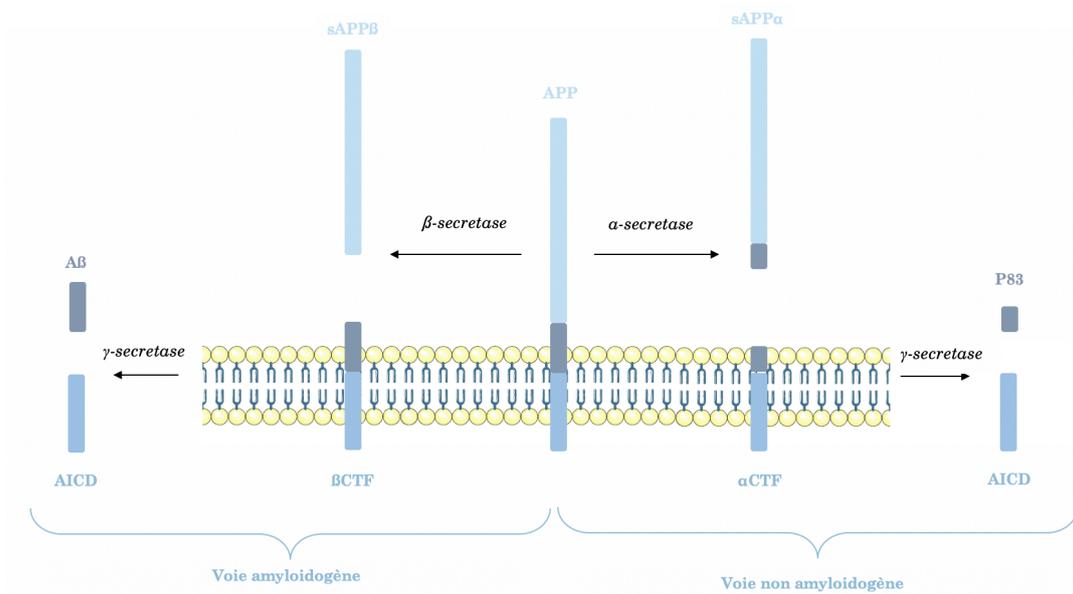


Figure 8 – Mécanismes de dégradation de la protéine précurseur de l'amyloïde

4.4.2. Protéines TAU et TAU phosphorylée

Structure

La protéine TAU est codée par le gène *microtubule associated protein TAU* [MAPT] présent sur le chromosome 17⁶⁹. Elle est essentiellement exprimée au niveau du système nerveux central. L'épissage alternatif permet de donner naissance à 6 isoformes.

Au niveau de l'extrémité N-terminale, se trouve une région nommée « domaine de projection ». Cette région riche en proline jouerait un rôle dans l'association de la protéine TAU avec les membranes plasmique ou mitochondriale. Elle constituerait également un domaine d'interaction avec des tyrosines-kinases et participerait à la régulation des signaux de transduction cellulaire⁷⁰. Le niveau de phosphorylation de la protéine TAU serait déterminant pour son interaction avec la membrane plasmique⁷¹. Enfin, des études ont montré une participation de la protéine TAU dans l'architecture axonale via ce domaine de projection⁷².

Le domaine C-terminal est quant à lui nommé « domaine de liaison aux microtubules » : la protéine TAU est capable de se fixer à ces composants du cytosquelette pour réguler leur polymérisation⁷³. Cette liaison est rendue possible par des motifs répétés (R1 à R4)^{74 75}.

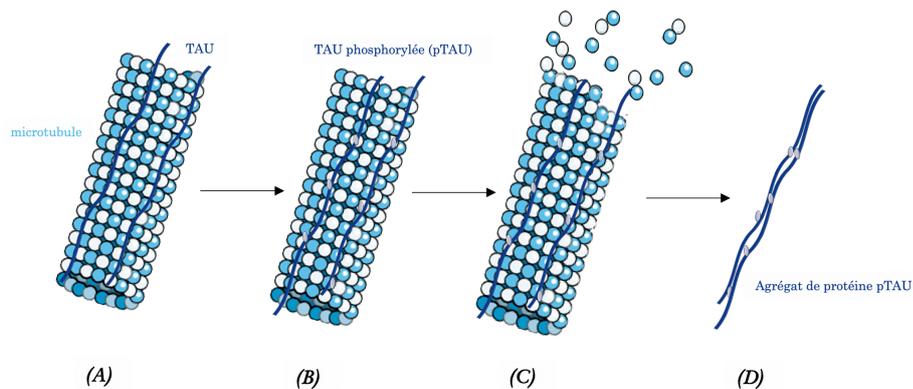
Fonction

La fonction principalement connue de la protéine TAU est de favoriser la polymérisation des microtubules. De par sa localisation essentiellement axonale, elle participe à leur

stabilisation et à leur dynamique⁷⁶. La protéine TAU est régulée par l'intermédiaire de 80 sites de phosphorylation qui vont modifier l'association avec d'une part les microtubules et d'autre part les autres protéines avec lesquelles elle interagit.

Une hyperphosphorylation de la protéine TAU (**Figure 9**) va entraîner une diminution de son affinité pour les microtubules et une déstabilisation de ces derniers, le tout aboutissant à une désorganisation du cytosquelette qui débouche potentiellement sur l'apoptose de la cellule. Elle s'accompagne également d'une augmentation de la protéine TAU libre⁷⁷⁻⁷⁸. Cet état va favoriser l'agrégation de la protéine TAU en filaments hélicoïdaux appariés puis en enchevêtrements intra-neuronaux. Il est sous la dépendance de nombreuses protéines phosphatases (PP) et kinases. Des mutations touchant la PP-2A et entraînant une hyperphosphorylation anormale de TAU ont été décrites dans le système nerveux central chez des patients étiquetés Alzheimer ou DFT⁷⁹⁻⁸⁰.

Les mécanismes de phosphorylation de la protéine TAU ne sont pas l'apanage des situations pathologiques. En effet, le neurone peut dans certains cas et de façon réversible, utiliser ce processus de régulation pour ralentir son activité⁸¹.



- (A) Situation normale (phosphorylation appropriée)
- (B) Hyperphosphorylation de la protéine TAU
- (C) Destabilisation et dépolymérisation des microtubules
- (D) Agrégation des protéines TAU hyperphosphorylées en dimères et multimères

Figure 9 - Phosphorylation normale et pathologique de la protéine TAU

4.5. Lésions élémentaires de la maladie d'Alzheimer

4.5.1. Lésions par accumulation

Nous rappelons que le diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer reste toujours l'observation microscopique sur biopsie *post-mortem* de deux lésions élémentaires : les agrégats de peptides β -amyloïdes extracellulaires et de protéines TAU intracellulaires.

4.5.1.1. Pathologie amyloïde parenchymateuse

Malgré le rôle important que jouent les peptides amyloïdes dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer, les plaques amyloïdes sont retrouvées habituellement et de façon normale chez les personnes de plus de 70 ans. Environ 30% des sujets âgés en bonne santé présenteraient autant de plaques amyloïdes intracérébrales que les cas typiques de la maladie d'Alzheimer⁸².

Les peptides β -amyloïdes s'agrègent dans le milieu extracellulaire. Les dépôts ainsi formés peuvent présenter différents aspects⁸³.

Lésions β -amyloïdes

Au cours de la maladie d'Alzheimer les peptides β -amyloïdes adoptent une structure riche en feuillets β et forment des fibrilles qui s'agrègent entre les neurones.

Dépôts diffus

Ces dépôts de grande taille ($> 50\mu\text{m}$) sont caractérisés par leur faible densité et leurs contours mal limités. Ils sont fréquemment retrouvés chez les sujets âgés n'ayant pas de déficit cognitif. Ils seraient plutôt caractéristiques du « vieillissement physiologique » : on ne sait pas s'ils correspondent à un stade préclinique (ou phase prodromique) de la maladie d'Alzheimer.

Dépôts focaux

Ces dépôts correspondent à des lésions de petites tailles ($30\mu\text{m}$), denses, sphériques et à contours bien limités. Parfois, il est possible d'observer un halo mince, lui-même entouré d'une couronne neuritique positive au marquage immunologique TAU : cette couronne est composée d'axones dégénérés et dystrophiques. Ces prolongements riches en vésicules synaptiques témoignent des connexions aberrantes qui apparaissent au voisinage des dépôts focaux β -amyloïdes.

La lésion caractéristique de la maladie d'Alzheimer nommée « plaque sénile » (*Figure 10*) correspond à l'association du dépôt focal β -amyloïde et à la couronne neurofibrillaire TAU-positif qui l'entoure (*Figure 11*).

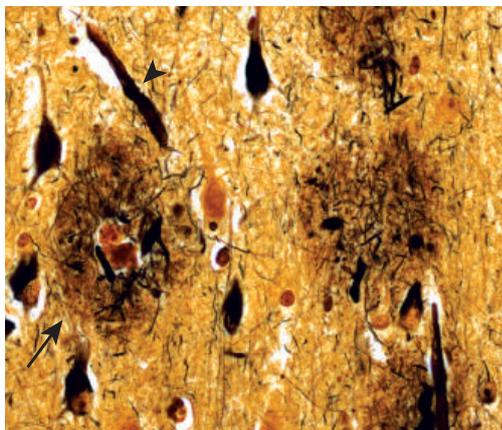


Figure 10 - Coupe histologique de cerveau

La flèche montre une plaque amyloïde dans le cortex cérébral en extraneuronal (coloration de Bielschowsky)⁸⁴

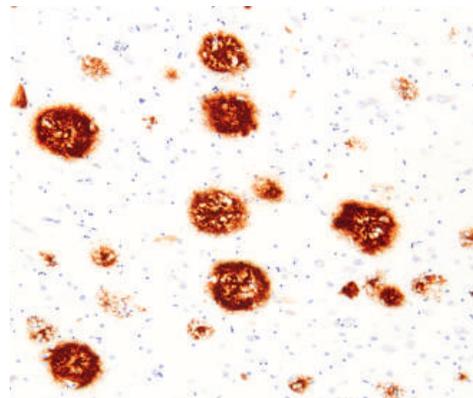


Figure 11 - Coupe histologique de cerveau

Plaques amyloïdes (Immunohistochimie avec anticorps anti-protéine amyloïde)⁸⁴

Dépôts denses

Ces lésions correspondent à des dépôts multiples plus denses et leur signification reste à ce jour inconnue.

Cinétique d'apparition des lésions β -amyloïdes

Les lésions β -amyloïdes apparaissent selon une séquence topographique au niveau du cerveau humain et décrite par Thal and al. (*Figure 12*)⁸⁵.

Le néocortex est la première région atteinte (phase 1) puis les dépôts s'étendent vers l'hippocampe et le cortex entorhinal au cours de la phase 2. La phase 3 correspond à l'atteinte des noyaux gris centraux et la phase 4 à celle de certains noyaux du tronc cérébral. Enfin les autres noyaux du tronc et le cervelet sont touchés au cours de la phase 5. La capacité d'élimination des dépôts cérébraux β -amyloïdes est faible : la densité et le nombre de ces dépôts sont donc voués à augmenter avec le temps.

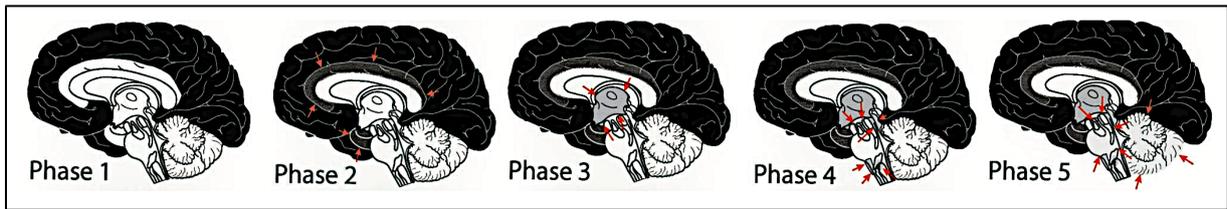


Figure 12 - Phases de Thal

(D'après Thal And Al.⁸⁵)

4.5.1.2. Tauopathie

La tauopathie est caractérisée par une hyperphosphorylation et une modification de la solubilité de la protéine TAU aboutissant à la formation de filaments insolubles qui s'apparient en hélices. Ces lésions peuvent être retrouvées également chez des patients atteints de démence corticobasale (DCB), de paralysie supranucléaire progressive (PSP), etc.

Lésions TAU

Agrégats dans le corps neuronal

Ces agrégats correspondent aux « dégénérescences neurofibrillaires » (DNF) et sont principalement localisés au niveau de l'hippocampe, des aires entorhinales, du bulbe olfactif et du néocortex. Elles peuvent également toucher des structures plus profondes comme le striatum et le thalamus (*Figure 13*).

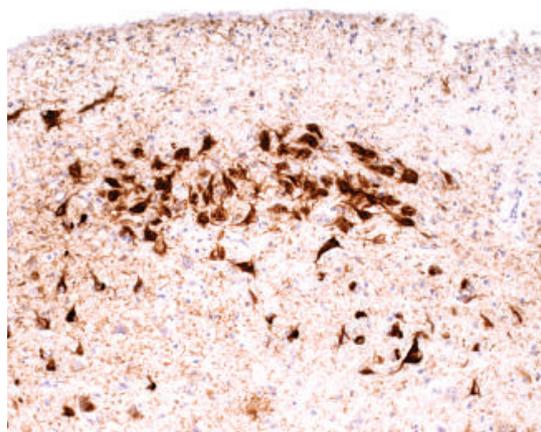


Figure 13 - Coupe histologique du cerveau

*Dégénérescences neurofibrillaires
(Immunohistochimie avec anticorps anti-protéine TAU)⁸⁴*

Agrégats dendritiques

Ces lésions prennent la forme de processus tortueux fragmentés de petite taille. Ils accompagnent les DNF et correspondent à l'extension dendritique des filaments TAU présents dans le corps cellulaire.

Agrégats axonaux

Ces agrégats apparaissent dans les axones dégénérés qui forment la couronne neuritique des plaques séniles.

Cinétique d'apparition des lésions TAU

L'apparition des lésions TAU adopte également une séquence topographique précise décrite par Braak and al⁸⁶ (**Figure 14**). Le cortex trans-entorhinal est touché au stade I, puis le cortex entorhinal (stade II) et l'hippocampe (stade III et IV). Enfin le néo-cortex associatif (stade V) et le néocortex primaire (stade VI) sont affectés.

Cette hypothèse reste encore controversée même si l'évolution des déficiences cognitives suggère une progression de la maladie dans le cerveau. De plus les mécanismes qui sous-tendent cette progression ne sont pas encore établis.

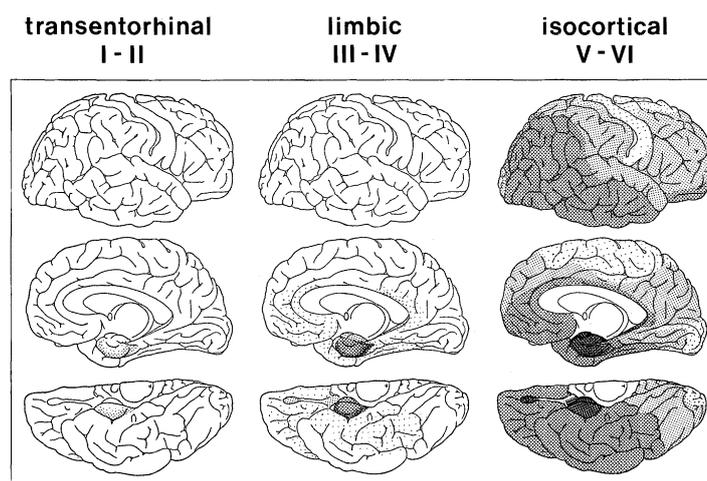


Figure 14 - Stades de Braak

D'après Braak and al.⁸⁶

4.5.1.3. Pathologie amyloïde vasculaire

Chez 90% des patients Alzheimer, on retrouve également des dépôts de peptides β -amyloïdes au niveau de la paroi des vaisseaux cérébraux. La présence de peptides β -

amyloïdes au niveau vasculaire correspond à l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC). Elle est aussi retrouvée chez des patients asymptomatiques. Il existe deux types d'AAC selon l'atteinte ou non des capillaires. L'AAC n'affectant pas les capillaires est la forme la plus souvent retrouvée et n'est pas corrélée avec la maladie d'Alzheimer. Parmi les différentes formes d'AAC touchant les capillaires, seule la forme associée au peptide A β 42 est corrélée à la maladie d'Alzheimer.

4.5.2. Lésions par pertes

4.5.2.1. Pertes neuronales

Bien qu'elle fût longtemps considérée comme une composante essentielle de la maladie d'Alzheimer, la perte neuronale ne fait plus partie aujourd'hui des critères diagnostiques proposés. Elle se caractérise par sa topographie focale et les aires le plus souvent atteintes sont les régions hippocampiques et les régions tempo-pariétales (*Figure 15*). Les structures profondes peuvent également être touchées.

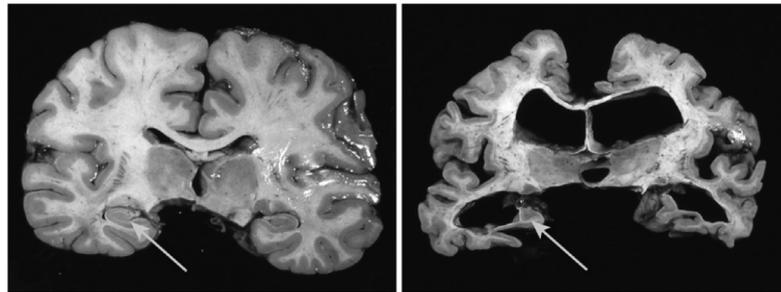


Figure 15 - Coupe coronales du cerveau

*Perte neuronale macroscopiquement visible à droite par rapport à un cerveau sain à gauche.
L'hippocampe est mis en évidence par les flèches jaunes*

D'après « The Molecular and Clinical Pathology of Neurodegenerative Disease⁸⁷»

4.5.2.2. Pertes synaptiques

On observe une diminution du nombre total des synapses. La synaptotoxicité est attribuée à l'agrégation du peptide β -amyloïde.

4.5.3. Lésions réactionnelles

Les différents dépôts protéiques s'accompagnent de phénomènes réactionnels et notamment une neuro-inflammation. Elle se caractérise par la présence du complément et des

cellules de la microglie ainsi que par une augmentation des cytokines pro-inflammatoires. Ce phénomène serait essentiellement lié aux dépôts amyloïdes, tandis que le rôle des agrégats de protéines TAU n'est pas encore totalement établi.

4.5.4. Corrélation entre lésions et signes cliniques

Si une corrélation entre la sévérité des dépôts de protéines amyloïdes et des dépôts de protéines TAU ou pTAU est documentée⁸⁸, on ne retrouve pas de lien significatif direct entre les dépôts amyloïdes et les symptômes de la maladie. Au contraire, c'est bien la pathologie TAU qui est corrélée à la clinique : le nombre de régions cérébrales touchées semble présenter la meilleure corrélation avec le statut cognitif du patient⁸⁹.

4.6. Hypothèse principale : la cascade « amyloïde »

La protéine amyloïde semble jouer un rôle prépondérant dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Son rôle a été surtout démontré en 1992 par Hardy et Higgins dans les formes familiales⁹⁰, grâce au modèle de la cascade amyloïde. En cas de duplication du gène APP (touchant uniquement ce gène ou à cause d'une copie supplémentaire du chromosome 21), on observe une augmentation de 50% de la production des formes dérivées de l'APP avec notamment une augmentation des peptides β -amyloïdes 40 et 42⁷²⁻⁷³. De plus, les travaux sur les gènes PSEN1 et 2 ont montré un déplacement de la production de peptides β -amyloïdes de formes courtes vers des formes plus longues (principalement vers le peptide β -amyloïde 42) dont les propriétés intrinsèques sont plus favorables à l'agrégation⁹¹. Dans les formes sporadiques, il existerait une intrication complexe de facteurs supplémentaires : modifications vasculaires, intervention des cellules de la microglie, susceptibilité génétique, etc¹⁰⁶⁻¹⁰⁷. De plus, l'implication des systèmes d'influx (*Receptor for Advanced Glycation End products*) [RAGE]) et d'efflux (*Lipoprotein Receptor-related Protein* [LRP1]) que l'on retrouve au niveau des cellules endothéliales des capillaires cérébraux commence à être proposée comme une possible piste expliquant la diminution de la clairance des peptides amyloïdes au niveau cérébral¹⁰⁸⁻¹⁰⁹ (**Figure 16**).

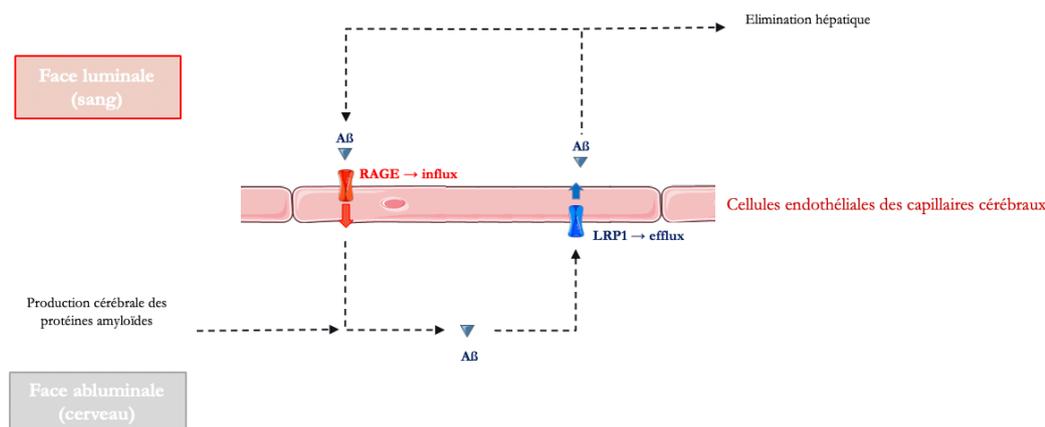


Figure 16 – Relation entre les systèmes d'import et d'export des peptides amyloïdes au niveau de l'endothélium des capillaires cérébraux

Ainsi la baisse de l'expression du gène codant pour LRP1 et/ou l'augmentation de l'expression codant pour RAGE entraînent respectivement une baisse de l'efflux et/ou une augmentation de l'influx de peptide amyloïde. Au final la concentration intracérébrale de peptides amyloïdes augmente, aboutissant à leur accumulation et à leur précipitation. Les patients avec des anomalies touchant les peptides amyloïdes présenteraient une progression plus rapide de l'atrophie et de l'hypométabolisme cérébral ainsi qu'une évolution clinique plus péjorative que les patients ne présentant pas ces anomalies⁹⁶⁻⁹⁸

Pour résumer, les modifications de production ou de clairance des peptides β -amyloïdes entraînent l'accumulation des isoformes A β 40 et A β 42, voire la production de formes plus longues. Ces peptides s'agrègent et précipitent. Ce phénomène a un impact toxique direct mais provoque également un dysfonctionnement du métabolisme de la protéine TAU, en dérégulant en particulier les kinases et phosphatases. L'hyperphosphorylation de la protéine TAU entraîne une déstabilisation du cytosquelette qui aboutit à l'apoptose ainsi que l'agrégation des isoformes hyperphosphorylées avec formation des « dégénérescences neurofibrillaires ». Ces lésions ont par ailleurs un effet neurotoxique direct. Parallèlement à la mise en place de ces différents dépôts, les réponses immunes et inflammatoires déclenchées participent à l'auto-entretien des phénomènes pathologiques (*Figure 17*).

Bien que la voie amyloïde soit insuffisante pour entraîner à elle seule des lésions directes, les altérations de son métabolisme créent le lit nécessaire à la tauopathie et aux lésions neuronales qui en découlent.

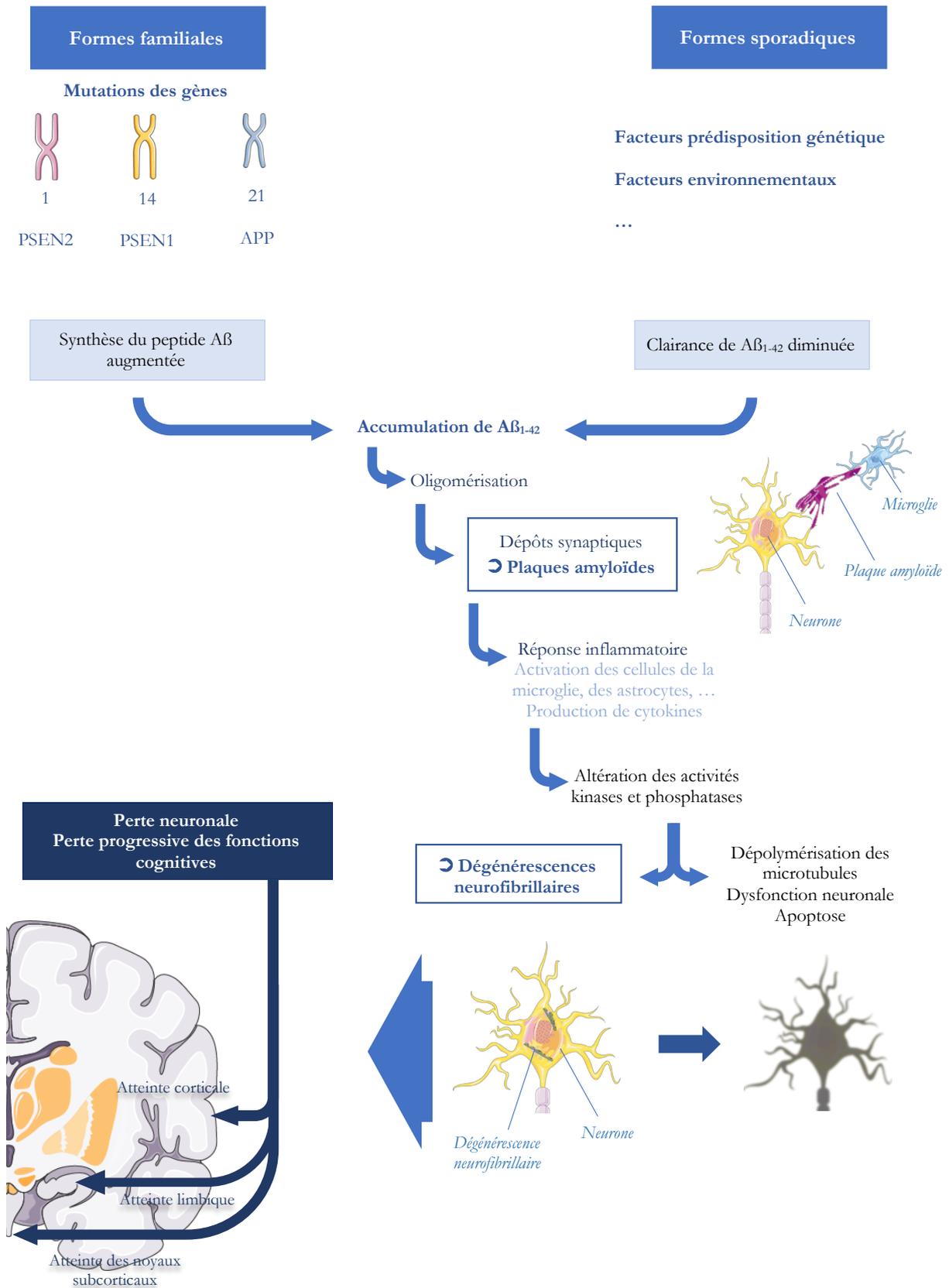


Figure 17 - Modèle de la cascade amyloïde

4.1. Autres hypothèses

D'autres facteurs semblent importants pour le développement de la maladie d'Alzheimer sporadique : état vasculaire, diabète, etc. Même si actuellement leur place dans le diagnostic reste limitée. Nous avons évoqué précédemment l'allèle APOE ϵ 4, en présence duquel on observe une réduction de la clairance des peptides β -amyloïdes⁹⁹. De plus chez les porteurs de cet allèle, l'incorporation neuronale de cholestérol serait diminuée avec des conséquences négatives sur le développement de nouvelles synapses, sur les mécanismes de réparation neuronale¹⁰⁰ et sur la modulation du métabolisme de la protéine APP. Le rôle du système immunitaire avec une composante neuro-inflammatoire a également été proposé comme évènement précoce¹⁰¹ : on retrouve au niveau cérébral, des cellules immunitaires (microglie) et des protéines inflammatoires chez les patients Alzheimer. Contrairement aux APOE ϵ 3 et ϵ 2, la forme ϵ 4 favoriserait le stress oxydatif induit par la microglie car dépourvue d'activité anti-oxydante. Les études de l'exome (*Genome-Wide Association Study*) ont montré la possible implication d'autres gènes comme TREM2¹⁰² qui est un ligand de l'APOE¹⁰³. Ici aussi, les mécanismes immunologiques ou inflammatoires qui initieraient les dépôts amyloïdes et la phosphorylation anormale de TAU restent à élucider.

Enfin une dernière hypothèse cherche à expliquer la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer à partir du modèle « prion ». Dans cette hypothèse, la molécule touchée (le peptide β -amyloïde ou la protéine TAU) serait mal repliée dans une cellule puis sécrétée dans l'espace extracellulaire, ce qui déclencherait dans les cellules avoisinantes l'agrégation de cette même molécule. On retrouve l'idée d'une initiation de la maladie à un endroit précis puis de sa propagation à d'autres zones du cerveau de proche en proche. Des injections intracérébrales du peptide β -amyloïde ou d'extraits de cerveaux de patients atteints de maladie d'Alzheimer réalisées chez des modèles animaux sont susceptibles d'entraîner une amylose cérébrale^{104,105}. La problématique principale concernant la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer est de savoir d'une part si les hypothèses (protéines et voies métaboliques) proposées peuvent expliquer les formes idiopathiques et d'autre part si les conclusions tirées de l'étude des mutations des gènes APP, PSEN1 et PSEN2 ne sont applicables qu'aux formes génétiques. Il est légitime de s'interroger car de nombreuses thérapies en cours de développement reposent sur des mécanismes explicités à partir des formes familiales.

5. Histoire de la maladie

De nombreuses publications ont montré que le déclin cognitif observé se produit de manière continue et sur une longue période^{106 107}. On distingue habituellement trois grandes phases⁶ dans la

forme typique de la maladie d'Alzheimer, même si, il est plus approprié de considérer la maladie d'Alzheimer comme un continuum (**Figure 18**) plutôt que comme trois entités cliniques distinctes¹⁰⁸.



Figure 18 - Continuum de la maladie d'Alzheimer

Les points suivants décrivent la forme dite « classique » de la maladie d'Alzheimer.

5.1. Phase asymptomatique

Le patient ne présente aucun symptôme. Pourtant cela ne veut pas dire que la maladie n'est pas déjà présente. Une étude réalisée chez des patients porteurs de mutations génétiques rares causant une maladie d'Alzheimer a montré que les taux de peptides amyloïdes intracérébraux augmentaient environ 22 ans avant l'apparition des symptômes et que l'atrophie cérébrale débutait 13 ans avant l'apparition des premières manifestations cliniques¹⁰⁹. Une étude récente réalisée chez des sujets sains confirme cette hypothèse en retrouvant des modifications importantes du métabolisme amyloïde visibles dans le LCR dès l'âge de 48 ans¹¹⁰. Il semblerait que la plasticité cérébrale permette de compenser, dans un premier temps, les différents troubles causés par les perturbations des voies métaboliques amyloïdes et/ou TAU. Les changements cérébraux peuvent être objectivés par l'analyse du LCR ou par des techniques d'imagerie (Tomodensitométrie par émission de positons [TEP]).

5.2. Phase prodromique ou « prédémentielle »

On parle de *Mild Cognitive Impairment* (MCI). Les légères anomalies des fonctions cognitives apparaissent car le cerveau ne peut plus compenser totalement les dommages et la mort neuronale. Toutefois, elles n'interfèrent par encore avec les capacités de l'individu à mener à bien les activités de la vie quotidienne. Le déficit mnésique touchant la mémoire épisodique est le principal symptôme cognitif orientant en première intention vers une maladie d'Alzheimer¹¹¹. Le patient présente le plus souvent une plainte concernant le processus de consolidation. On observe un « oubli à mesure » : le patient ne peut plus former de souvenirs durables à partir de l'évènement vécu. Cette anomalie est le reflet d'une atteinte des structures hippocampiques et du cortex adjacent (structure parahippocampique) par les DNF¹¹¹. Si la mémoire des évènements est profondément

altérée, la mémoire procédurale reste, dans les premiers temps, bien conservée. Les patients présentant un trouble cognitif léger de type amnésique ont un risque d'évolution vers la phase démentielle d'environ 10 à 15% par an¹¹².

5.3. Phase démentielle

La phase démentielle est marquée par une altération de l'autonomie pour les activités de la vie quotidienne. Aux plaintes mnésiques, s'ajoutent :

- Une atteinte des autres fonctions cognitives¹¹³ avec principalement un syndrome « aphaso-apraxo-agnosique » correspondant à une extension dite « à prédominance postérieure » des DNF avec atteinte du cortex associatif temporo-pariétal,
- Une atteinte des fonctions exécutives expliquée par une extension lésionnelle frontale.

La perte d'autonomie s'accroît et l'ensemble des fonctions cognitives sont touchées. L'effet du déclin cognitif sur les activités fonctionnelles (se laver, s'habiller, ...) ou instrumentales (cuisiner, ...) n'est pas réellement connu et diffère selon les études. On peut également souvent observer des troubles du comportement ou des troubles du rythme veille-sommeil. Il n'existe pas de changements significatifs de la personnalité comme dans les démences fronto-temporales. Par contre la thymie est touchée avec une apathie, une tendance à la dépression et à l'anxiété.

Le patient décède par mort naturelle ou du fait d'une complication imputable à l'état grabataire (surinfection, ...). Les études épidémiologiques de suivi des patients âgés de 65 ans ou plus ont montré une médiane de survie de 3 à 9 ans après l'annonce du diagnostic de démence¹¹⁴⁻¹²⁰. Les femmes atteintes de démence semblent vivre plus longtemps que les hommes en survivant plus longtemps au stade sévère^{121,122}.

La proportion de démence au stade sévère semble augmenter au fil des années (19% au moment du diagnostic et 78% après 7 ans d'évolution de la maladie¹²³). Cependant chez 40 à 50 % des patients Alzheimer les fonctions cognitives semblent se détériorer de façon lente avec une baisse de 1 point par an sur le score *Mini Mental State Examination* (MMSE ou MMS)¹²⁴. L'effet des facteurs compensatoires n'est pas explicité.

Le raccourcissement de l'espérance de vie qu'entraîne la démence dépend de l'âge de début, du sexe et du type de démence¹²¹. A 90 ans, environ 60% des patients sont décédés¹²⁵. Les années potentielles de vie perdues (APVP) – années supplémentaires que la personne aurait pu vivre si elle n'était pas décédée de façon prématurée – en raison de la démence chez les patients de plus de 75 ans ont été évaluées à 3 à 5 ans^{121,122}. Le nombre d'années de vies perdues est plus élevé chez les patients jeunes (75 à 84 ans) que chez les patients âgés de plus de 85 ans¹²².

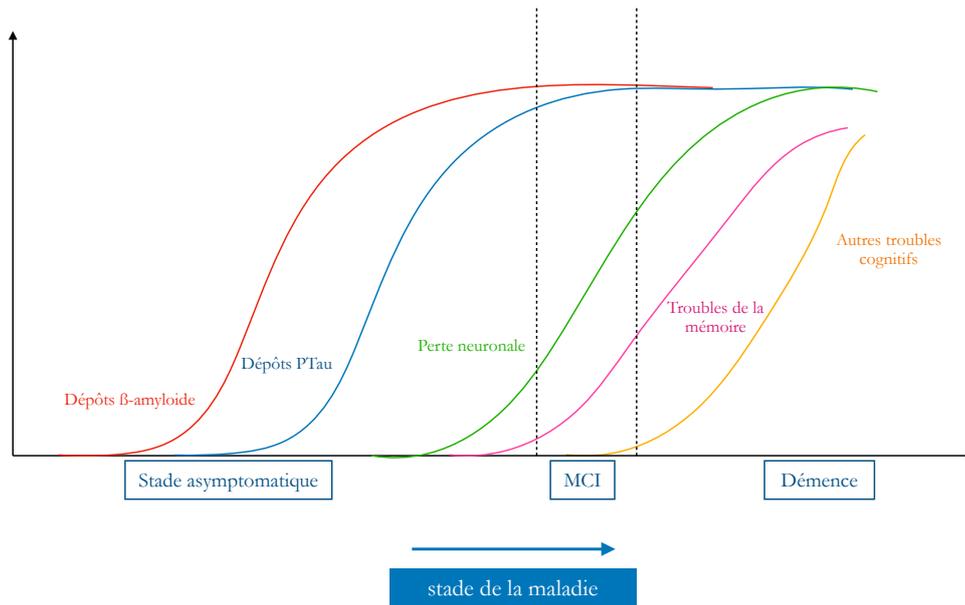


Figure 19 - Dynamique des biomarqueurs au cours de la maladie d'Alzheimer

D'après Jack and al.¹²⁶

Il semble aujourd'hui probable que les modifications pathologiques (dépôts amyloïdes puis TAU et perte neuronale) apparaissent de nombreuses années avant les premiers signes cliniques (*Figure 19*), mais ce modèle clinico-biologique est à confronter à des études anatomopathologiques.

6. Autres formes cliniques

Il existe d'autres formes de la maladie d'Alzheimer sans plainte mnésique initiale¹¹¹. La principale difficulté de ces formes dont la présentation diffère est la possible confusion de ces troubles cognitifs avec d'autres syndromes¹²⁷⁻¹²⁹.

- **Forme frontale** avec syndrome dysexécutif prédominant. Il peut être confondu avec celui retrouvé dans les démences fronto-temporales. Ces patients sembleraient avoir une évolution plus rapide,
- **Forme pariétale** avec une atteinte temporo-pariétale (touchant le plus souvent des sujets < 65 ans),
- **Forme langagière** avec un tableau d'aphasie primaire progressive logopénique (manque de mots),
- **Forme visuo-spatiale** avec une atrophie corticale postérieure : on observe une diminution progressive des capacités de traitements visuels¹³⁰. Elle est souvent liée à la maladie d'Alzheimer mais d'autres étiologies restent possibles (démence à corps de Lewy, dégénérescence cortico-basale, ...) ¹³¹.

Le risque d'un diagnostic uniquement basé sur la clinique est de ne peut être pas catégoriser correctement les patients du fait d'un chevauchement entre les différentes présentations : un certain nombre de ceux présentant une forme « variante » de la maladie d'Alzheimer sont généralement classés comme DFLT du fait de la présence de troubles du langage, des fonctions exécutives ou du comportement.

Si la symptomatologie donne une indication sur la topologie cérébrale de l'atteinte elle ne permet pas de déterminer le mécanisme causal mis en jeu : ce qui renforce le rôle que peuvent apporter la biochimie et l'imagerie dans le processus diagnostique des maladies neurodégénératives.

7. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer

Les conséquences d'un diagnostic de maladie d'Alzheimer pour le patient et son entourage sont complexes. Même si le diagnostic peut soulager l'anxiété de certains patients en expliquant la perte des capacités cognitives, la maladie d'Alzheimer reste une pathologie redoutée et l'annonce diagnostique peut entraîner une détresse mentale grave. En l'absence actuelle de traitements efficaces et d'améliorations réelles de la qualité de vie, la question de la pertinence du diagnostic peut se poser. Cependant les patients et leurs aidants peuvent bénéficier grâce à lui d'un soutien approprié et non négligeable. Plus le diagnostic est précoce, meilleure sera la prise en charge et l'accompagnement. De nombreux médicaments sont à actuellement l'étude, et pour certains en phase de test sur des patients.

Pour le moment la maladie d'Alzheimer est trop souvent diagnostiquée au stade démence. Différentes propositions pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer sont disponibles : Classification internationale des maladies (CIM 10) et DSM V utilisés en Europe et aux États-Unis. Mais ces deux approches se concentrent principalement sur des aspects cliniques et ne prennent pas en compte les potentielles informations apportées par la biologie ou par l'imagerie.

La principale innovation dans l'approche diagnostique provient des critères définis par la NIA-AA et par le IWG pour la recherche (notamment l'inclusion des patients pour les essais cliniques). Le changement conceptuel majeur repose sur l'intégration des biomarqueurs. Ainsi les stades pré-démenciels peuvent être plus facilement diagnostiqués sur la présence de symptômes moins caractéristiques mais associés à un ou des biomarqueurs voire même sur la présence uniquement des biomarqueurs. Ces approches, initialement appliquées en recherche lors du design des études cliniques pour choisir les patients inclus, semblent adaptées à une utilisation future en clinique. La capacité du diagnostic à identifier précocement les patients Alzheimer est essentielle car les futurs traitements en cours d'élaboration ne seront efficaces que s'ils sont administrés

suffisamment tôt. De plus des études ont montré la capacité des biomarqueurs à pouvoir prédire précocement la conversion d'un stade MCI vers le stade démence avec une précision > 80%^{132,133}.

Dans une recommandation de bonne pratique (*Maladie d'Alzheimer et maladie apparentées : diagnostic et prise en charge*) publiée en 2011, La Haute Autorité de la Santé (HAS)¹³⁴ a proposé une démarche diagnostique probabiliste pour la maladie d'Alzheimer qui repose essentiellement sur la clinique.

Elle est multidisciplinaire et s'appuie sur :

- L'entretien avec le patient et un accompagnant identifié
- L'examen clinique général
- L'évaluation fonctionnelle, psychique, comportementale et neuropsychologique
- Des examens paracliniques spécialisés d'imagerie ou de biologie

Cependant, elle préconise l'utilisation des critères diagnostiques du DSM-IV ou du NINCDS-ADRDA (*National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*) établie en 1984¹³⁵ qui n'intègrent pas la notion de biomarqueurs. En clair, les critères cliniques constituent toujours le cœur de la démarche diagnostique et les biomarqueurs sont présentés comme des paramètres complémentaires permettant d'ajuster le diagnostic. La HAS ne propose pas de mise à jour précise concernant les biomarqueurs et ne recommande le dosage dans le LCR qu'en cas de doute diagnostique ou chez les patients jeunes.

De la même manière dans sa fiche « Bonnes Pratiques » publiée en juillet 2018, la Direction Générale de la Santé¹³⁶ ne propose la recherche des biomarqueurs que dans les cas atypiques ou complexes (patient jeune, progression rapide, ...).

Alors que comme le propose la BNA, la démarche diagnostique repose sur 3 dimensions distinctes et complémentaires (**Figure 20**), avec notamment un axe qui doit répondre à la question concernant le diagnostic étiologique, les principales sources de recommandations de bonnes pratiques semblent frileuses à l'idée de proposer le dosages des biomarqueurs soit pour tous les patients soit de manière plus précoce dans les algorithmes décisionnels.

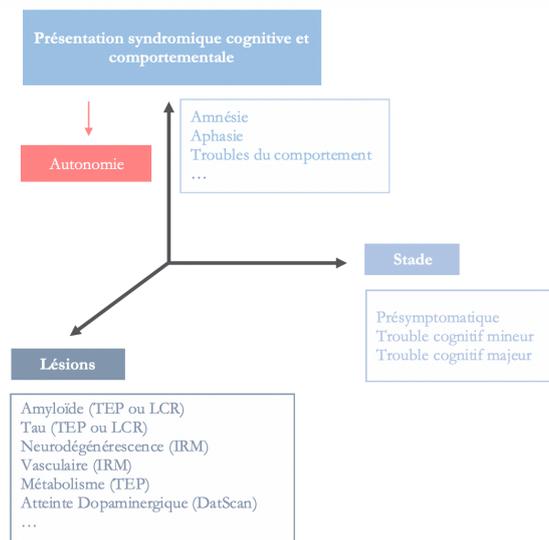


Figure 20 - Les trois dimensions du diagnostic

Les différentes notions composant chaque dimension sont détaillées en *Annexe D*

7.1. Critères cliniques

Il n'existe pas de critères cliniques pathognomoniques de la maladie d'Alzheimer. Même si la plupart des patients se présentent en consultation avec une plainte mnésique, il ne faut pas négliger l'implication possible d'une autre cause pouvant expliquer les troubles de la mémoire.

L'interrogatoire doit permettre de déterminer l'âge de début des symptômes et la vitesse d'évolution, l'existence de facteurs de risque cardiovasculaire, la présence d'antécédents personnels susceptibles d'expliquer une atteinte cognitive (traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, ...), la présence d'antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer ou d'autres pathologies neurodégénératives.

Examen neurologique

L'examen neurologique permet de préciser l'existence d'autres signes cliniques qui tendent à affirmer l'hypothèse d'une maladie d'Alzheimer ou à l'inverse qui tendent à l'infirmier (présence d'un syndrome extrapyramidal, existence de troubles de comportement, etc.). Il est habituellement normal au cours de la phase prodromale. L'existence de troubles psycho-comportementaux à type d'hallucinations visuelles, d'agitation, d'agressivité est possible mais uniquement à des stades très avancés de la maladie. Leur présence est un élément de mauvais pronostic¹³⁷.

Évaluation neuropsychologique

Elle fait également appel à des tests cognitifs, des échelles d'évaluation des déficiences fonctionnelles, des questionnaires sur les activités de la vie quotidienne, etc. Ces méthodes ont été développées pour l'évaluation de patients atteints de démence légère à sévère³⁴, et elles restent relativement peu sensibles chez les personnes ayant un niveau d'éducation élevé et chez les patients présentant des symptômes très bénins.

Évaluation globale

Il est possible de décrire la performance cognitive globale des patients à l'aide du score MMSE. Une dégradation de ce score n'est pas pathognomonique de la maladie d'Alzheimer et peut être retrouvée dans d'autres étiologies de démence.

L'utilisation de ces tests doit faire prendre en compte l'épineux problème de la variabilité intra- et inter-individuelle dans l'évaluation et la notation des fonctions cognitives. La variabilité intra-individuelle s'explique par le fait que les performances d'un individu peuvent changer d'un jour à l'autre. La variabilité inter-individuelle est problématique lors de tests faisant appel à des aspects cognitifs pouvant être dépendants du niveau d'éducation.

Au stade précoce de la maladie¹³⁸, la baisse des performances cognitives est faible et les tests manquent de sensibilité : en général la variation quotidienne normale est plus importante que le déclin précoce lié à la maladie d'Alzheimer.

Évaluation de la mémoire

L'évaluation neuropsychologique de la mémoire épisodique verbale est permise par le test du rappel libre/rappel indicé (RL/RI) à 16 items. L'interprétation de ce test doit également tenir compte du bagage cognitif du patient. On parle de profil amnésique de type hippocampique si l'on retrouve une atteinte déficitaire des rappels libres et indicés. En effet le score RL/RI est corrélé à l'atrophie de l'hippocampe au cours de la maladie d'Alzheimer¹³⁹. Une étude a déterminé une sensibilité et une spécificité pour le teste RL/RI proches de 80% pour la détection de sujets évoluant vers un syndrome de type maladie d'Alzheimer au stade léger (MCI) après trois années de suivi¹⁴⁰.

Il convient néanmoins de nuancer l'importance du RL/RI dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. En effet, si un profil d'atteinte hippocampique est fortement suspect de maladie d'Alzheimer, il n'est en aucun cas spécifique. Un tel syndrome est retrouvé dans les pathologies qui affectent les structures limbiques et le circuit de Papez.

Évaluation des autres fonctions cognitives

Il existe différents outils pour évaluer les fonctions cognitives qui ne seront pas décrites ici.

Évaluation fonctionnelle

Les échelles évaluant les activités de la vie courante ont également une faible sensibilité aux changements précoces au cours de la maladie d'Alzheimer. On peut citer par exemple *l'Instrument Activities of Daily Living* (IADL ou échelle de Lawton).

Évaluation de la qualité de vie

L'évaluation de la qualité de vie des patients est essentielle notamment en termes de politique de santé : pour obtenir le remboursement de certains médicaments, il faut justifier des avantages que cette intervention apporte au patient. Mais là aussi les échelles actuellement utilisées dans la maladie d'Alzheimer manquent de fiabilité¹⁴¹.

7.2. Critères biologiques plasmatiques

A ce jour, aucun marqueur biologique sanguin ne permet une aide au diagnostic positif de la maladie d'Alzheimer.

7.3. Critères d'imagerie

Différentes méthodes d'imagerie peuvent être utilisées pour caractériser des processus pathologiques au niveau cérébral :

- Mesure du volume et analyse de la structure cérébrale par tomodensitométrie (TDM) et évaluation de l'atrophie hippocampique¹⁴² par imagerie par résonance magnétique (IRM)
- Mesure du métabolisme cérébral du 18-fluorodésoxyglucose (18-FDG) ou examen cérébral par émission de positons (TEP) car il semble exister une corrélation avec le fonctionnement cognitif global¹⁴³
- Détection de traceurs par TEP moléculaire^{143,144} : TEP amyloïde

Selon les conclusions des différentes études, la TEP amyloïde peut être considérée comme un marqueur diagnostique alors que la TEP au 18-FDG et la mesure de l'atrophie cérébrale par

IRM sont à considérer comme des marqueurs de progression de la maladie^{145,146}. Des TEP-TAU sont en cours d'évaluation.

Ces caractéristiques visibles grâce à l'imagerie ont été intégrées à l'instar des critères biologiques dans la classification ATN que nous détaillerons dans le chapitre 8.

7.4. Biomarqueurs du liquide céphalorachidien

Un biomarqueur est « une caractéristique que l'on mesure de manière objective et qui est le reflet d'un processus physiologique ou pathologique »¹⁴⁷.

Le biomarqueur idéal est défini par différentes caractéristiques : validation par des études neuropathologiques, sensibilité suffisante pour détecter la pathologie à un stade précoce, spécificité suffisante pour ne détecter que les personnes atteintes par la pathologie que l'on recherche, le prélèvement doit être non invasif ou le moins invasif possible, la mesure doit être simple à réaliser et le coût de l'analyse doit être faible¹⁴⁸. L'automatisation est également un argument fort pour la mise en place d'une technique par rapport à une technique manuelle.

L'analyse des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer n'est pour le moment possible que dans le liquide céphalo-rachidien. Cela nécessite donc une ponction lombaire. Même s'il ne semble pas y avoir d'effets indésirables graves relevés concernant la réalisation de ce geste, cet examen reste invasif et potentiellement risqué par comparaison avec une prise de sang classique. Malheureusement, les dosages des biomarqueurs classiques de la maladie d'Alzheimer dans le plasma ne sont pas encore au point, et même s'il semble que les premiers résultats soient prometteurs, l'absence de corrélation avec les concentrations dans le LCR ne permettent pas de généraliser leur utilisation. Ainsi ce n'est pas tant un problème de sensibilité de la technique qui est soulevé mais plutôt un « effet matrice » entre le plasma et le LCR qui ne permet pas de conclure que les concentrations mesurées dans le plasma sont le reflet des concentrations dans le LCR et donc des phénomènes pathologiques neuronaux. A titre d'exemple, certaines études évoquent une production de peptide amyloïde au niveau des plaquettes¹⁴⁹ ou une différence de demi-vie des protéines TAU et pTAU entre le LCR et le plasma^{150,151}.

Les biomarqueurs dans le LCR actuellement disponibles sont :

- Le peptide β -amyloïde 42 (A β 42)
- Le peptide β -amyloïde 40 (A β 40)
- La protéine TAU totale
- La protéine TAU phosphorylée (pTAU181 et pTAU231)

Différents industriels proposent les dosages des biomarqueurs dans le LCR. En plus de Fujirebio® avec le Lumipulse®, on peut citer, par exemple, Quanterix® qui commercialise l'automate Simoa® et Roche® qui propose le kit Elecsys®.

L'étude réalisée par *Palmqvist et al.* a notamment comparé les kits de plusieurs fabricants dont Fujirebio et Roche¹⁵² et n'a pas montré de différence significative entre ces techniques.

Protéine TAU

Protéine TAU totale

L'augmentation de la protéine TAU totale est le reflet aspécifique d'une lyse neuronale. Elle peut être retrouvée par exemple après un traumatisme, un accident vasculaire ou une crise d'épilepsie. Elle n'est donc pas un marqueur fiable de la maladie d'Alzheimer.

Protéine TAU phosphorylée

La forme phosphorylée de la protéine TAU étant associée à la formation des DNF, son augmentation est plus spécifique de la maladie d'Alzheimer. Différentes isoformes présentes dans le LCR sont mesurables via des anticorps monoclonaux : pTAU231, pTAU181, etc. Le dosage de pTAU181 est celui qui est le plus souvent utilisé dans les kits commercialisés, il est à la fois sensible et spécifique et permet de faire la distinction entre la maladie d'Alzheimer et les sujets non déments d'une part ou les autres causes de démence d'autre part¹⁵³. Les études histologiques réalisées sur biopsies cérébrales et sur pièces post-mortem ont montré que les concentrations en protéine pTAU sont corrélées à la quantité de DNF¹⁵⁴ et à la clinique. La sévérité de l'atrophie hippocampique mesurée par IRM est également corrélée aux concentrations de protéine pTAU¹⁵⁵.

Peptide A β 42

Il est dosable dans le LCR dans sa forme soluble (monomère ou oligomère). En raison de sa forte capacité d'agrégation en plaque amyloïde, le peptide β -amyloïde 42 est considéré comme le plus impliqué dans la cascade amyloïde : c'est la raison pour laquelle il est dosé préférentiellement en première intention par rapport aux autres formes mesurables également dans le LCR (A β 40, A β 38, ...). Il est le reflet indirect de la charge amyloïde intracérébrale et est corrélé à la quantité de plaques amyloïdes¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ : sa concentration est abaissée dans le LCR des patients Alzheimer du fait de son agrégation sous forme de plaques amyloïdes. Le peptide amyloïde est considéré comme le marqueur plus sensible pour distinguer les patients Alzheimer des patients non déments mais

il manque de spécificité¹⁵³. En effet, les altérations de concentration en peptide Aβ42 peuvent aussi être liées aux concentrations totales en peptide β-amyloïde. Ainsi des individus en bonne santé mais avec une concentration totale en peptide amyloïde basse – dits « producteurs faibles » – peuvent être à tort catégorisés comme ayant une concentration en Aβ42 pathologique et inversement des « patients Alzheimer » peuvent être mal identifiés si leur concentration en Aβ42 est normale (la charge amyloïde en réalité est élevée et suspecte d'être liée à un processus pathologique). En plus de ces variations inter-individuelles, l'inflammation induit une baisse de sa concentration. Enfin, il ne faut pas omettre que le dosage de ce peptide est très dépendant des conditions pré-analytiques. En raison de son hydrophobie, il peut s'agréger sur les parois des tubes de prélèvements en polystyrène ou en verre et induire des faux positifs.

Peptide Aβ40 et rapport Aβ42/Aβ40

Certaines études tendent à montrer que plus que la valeur du dosage du peptide Aβ42, c'est la valeur du rapport Aβ42/Aβ40 qui apporte une information intéressante sur la possible implication d'un phénomène pathologique de la voie amyloïde^{157,158}. Comme nous l'avons précisé précédemment, l'analyse du peptide Aβ42 seul peut conduire à une mauvaise interprétation. L'ajout du dosage du peptide Aβ40 et le calcul du rapport Aβ42/Aβ40 permet de normaliser, de préciser et d'améliorer la fiabilité du diagnostic¹⁵⁹. Il existe une forte variabilité inter-individuelle dans la production de peptide β-amyloïde : ainsi une valeur basse de Aβ42 dans le LCR peut tout autant être le reflet d'un processus pathologique que d'une production basse de peptide β-amyloïde.

En posant l'hypothèse d'une distribution normale du peptide Aβ40, la non prise en compte de ce marqueur conduirait à des erreurs diagnostiques dans environ 5 à 10% des cas¹⁵⁹. L'étude réalisée par *Slaets et al.*¹⁶⁰ a montré que le rapport Aβ42/Aβ40 était significativement plus bas chez les patients Alzheimer ($0,043 \pm 0,021$) par rapport au patient non-Alzheimer ($0,064 \pm 0,027$, $p < 0,001$). De la même manière, au cours de l'étude de *Sauvée et al.*, l'ajout du rapport Aβ42/Aβ40 a permis d'augmenter la proportion de profils de biomarqueurs interprétables de 69% à 87%¹⁶¹ dans les cas où les dosages combinés du peptide Aβ42 et de la protéine pTAU n'étaient pas concluants. L'étude de *Dorey*¹⁶², suggère que la valeur du peptide Aβ40 en elle-même pourrait aider au diagnostic de la MA si elle dépasse 12500 pg/ml, et aurait même des performances supérieures au rapport Aβ42/Aβ40.

La détermination des concentrations en peptide Aβ40 permettrait de corriger l'approche diagnostique chez les patients Alzheimer avec des niveaux de peptide Aβ42 non pathologiques dans plus de 75% des cas grâce au rapport Aβ42/Aβ40 et dans plus de 94% des cas avec uniquement le peptide Aβ40 (>12500 pg/ml). Si le peptide Aβ1-40 permet de préciser le diagnostic, il ne doit

pas se substituer au dosage initial du peptide A β 42 seul¹⁶³. Il est à analyser en regard des 3 dosages du bilan classique. De plus, selon certains travaux, son ajout ne semble pas utile si l'on retrouve déjà une diminution du peptide amyloïde A β 42 et une augmentation de la protéine pTAU¹⁶¹.

En France, dans les centres réalisant le dosage des biomarqueurs, il existe une tendance consistant à ne pas réaliser le dosage du peptide A β 40 d'emblée. Les deux grands laboratoires privés (Cerba et Biomnis) ne proposent pas de dosage du peptide A β 40. Les pratiques des autres pays européens sont différentes : le dosage du A β 40 y est réalisé de façon plus systématique.

Un exemple illustre le rôle probant que peut jouer ce paramètre supplémentaire : le rapport A β 42/A β 40 reste inchangé chez des personnes atteintes de démence à corps de Lewy entre le stade prodromique et dément ou chez les producteurs faibles amyloïdes, contrairement à ceux que l'on peut observer chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer¹⁶⁴.

Pour résumer, le rapport A β 42/A β 40 a été décrit comme utile pour :

- Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer chez les patients suspects de démence en distinguant les patients présentant un processus pathologique amyloïde des producteurs « faibles »,
- Éliminer un problème préanalytique¹⁶⁵,
- Différencier les démences dues à la maladie d'Alzheimer de celles liées aux autres causes de démences,
- Compléter les profils avec une tauopathie sans baisse associée du peptide amyloïde β 1-42.

L'un des aspects essentiels de la prise en charge des patients atteints de troubles cognitifs est de pouvoir poser un diagnostic avant la phase de démence. De nombreuses études réalisées chez des patients atteints de MCI suivis pendant plusieurs années ont montré que la concentration en peptide A β 42 et le rapport A β 42/A β 40 étaient diminués chez ceux ayant développé une maladie d'Alzheimer par rapport à ceux ayant un MCI stable ou ayant développé une autre forme de démence^{166,167}.

Autres biomarqueurs à l'étude

D'autres biomarqueurs sont en cours d'explorations. On peut citer par exemple les neurofilaments. Ces composants du cytosquelette des neurones montrent des résultats très prometteurs et sont des marqueurs de la dégénérescence neuronale et des dégâts neuronaux (quelle qu'en soit la cause). L'avantage principal est la forte corrélation entre les taux mesurés dans le LCR et dans le plasma¹⁶⁸.

Bien qu'ils ne soient pas uniquement retrouvés dans la maladie d'Alzheimer, il a été montré dans les formes familiales un changement soudain de la concentration plasmatique des neurofilaments dits « légers » (NfL) environ 10 ans avant le début clinique^{169,170}. Et plus cette augmentation est importante, plus l'évolution clinique est rapide. En ce qui concerne les formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer, même si on retrouve une association avec les biomarqueurs classiques (Aβ42 et TAU totale), le chevauchement trop important entre les groupes de patients ne permet pas de conclure sur leur utilisation.

7.5. Diagnostic post-mortem

Malgré la place de plus en plus importante prise par les biomarqueurs dans le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer, une confirmation neuropathologique post-mortem reste nécessaire pour poser un diagnostic définitif : présence de dépôts extracellulaires β-amyloïde et agrégats intra-neuronaux neurofibrillaires¹⁷¹. Cependant le nombre d'autopsies diminue de façon importante depuis les années 70 alors que dans le même temps la cause déclarée de décès par démence augmente. Ainsi chez de nombreux patients, le diagnostic de maladie d'Alzheimer reste une hypothèse qui est non vérifiée de manière certaine mais hautement probable grâce à l'utilisation des biomarqueurs.

8. D'un paradigme à un autre

Dans la première moitié du XXe siècle, la maladie d'Alzheimer était vue comme une démence présénile, comme pouvait en témoigner la présentation initiale par A. Alzheimer¹⁷². Au début des années 1980, le terme « maladie d'Alzheimer » désignait dans le langage courant une atteinte cognitive en lien avec les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires¹⁷³. Ce modèle liant alors invariablement le syndrome clinique amnésique et les deux dépôts lésionnels a été la première conceptualisation de la maladie d'Alzheimer¹⁷⁴. Les définitions du DSM-III et du NINCDS-ADRDA mettaient l'accent sur l'atteinte mnésique prépondérante de cette démence. Le diagnostic via l'obtention d'informations au cours de l'interrogatoire et de l'examen neurologique¹³⁵ ne pouvait être qu'une supposition : seules l'autopsie et l'étude anatomopathologique post-mortem permettaient de le confirmer.

Les difficultés diagnostiques ont conduit à la création d'une nouvelle entité intermédiaire (*mild cognitive impairment* ou MCI) à laquelle pouvait être rattachée une forme prodromale de la probable maladie d'Alzheimer et donc antérieure à l'apparition des plaques séniles et des DNF¹⁷⁵. Des

études réalisées sur des patients décédés et considérés comme MCI ont montré la présence de ces deux types de lésions mais également d'autres lésions pathologiques (dégénérescences fronto-temporales, atteintes vasculaires, ...) ¹⁷⁶. Une autre difficulté importante à laquelle les cliniciens font face est la reconnaissance des formes de la maladie d'Alzheimer sans troubles de la mémoire (variant visuel, aphasia primaire progressive et syndrome dysexécutif). Ces formes non-amnésiques étant le plus souvent uniquement connues des neurologues ou gériatres spécialisés. Enfin, l'autopsie n'est possible que dans certains centres de recherche dédiés et ne fait plus partie des pratiques actuelles.

8.1. De la clinique à la biologie

Les critères de 1984 sont restés une référence en vigueur jusqu'en 2011, date de la principale mise en jour par le *NIA-AA*. Si un paragraphe concerne les biomarqueurs, le *NIA-AA* ne recommande pas encore la généralisation de l'utilisation des biomarqueurs pour le diagnostic et pointe le manque global de données permettant de statuer sur les résultats douteux.

En 2014, l'*IWG* a proposé la première vraie définition combinée de la maladie d'Alzheimer regroupant les critères cliniques et les biomarqueurs ¹³⁸. Au profil clinique amnésique devait être associé des biomarqueurs de la pathologie amyloïde et des biomarqueurs « topographiques d'aval » compatibles avec la pathologie DNF (dosage de la protéine TAU dans le LCR, TEP au FDG, ...). Ils définissent également les entités cliniques apparentées comme la maladie d'Alzheimer atypique (déficience cognitive non amnésique mais présence de biomarqueurs), la maladie d'Alzheimer prodromale (absence de retentissement du fonctionnement quotidien et présence de biomarqueurs). Même si les entités définies restent dépendantes de la présentation clinique, la démarche suivie montre l'intérêt croissant que suscitent les biomarqueurs. Cependant une contradiction persistait sur la place des biomarqueurs : le peptide β -amyloïde avait une place prépondérante à la phase préclinique à cause de sa sensibilité plus importante alors que les différents marqueurs étaient considérés comme équivalents aux phases MCI et démence.

De nouvelles données permettent de corriger ces recommandations : il est important de prendre en compte le dosage des biomarqueurs en gardant à l'esprit l'aspect de continuum pathologique dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Le dosage du peptide A β 42 est un indicateur validé pour prouver un état pathologique associé aux dépôts amyloïdes cérébraux ¹⁷⁷. De plus, il apparaît qu'un biomarqueur (protéine TAU totale) reflétant les dégâts neuronaux ne peut pas avoir le même poids que ceux illustrant les dépôts pathologiques intra- ou extracellulaires (peptide amyloïde et protéine pTAU).

Les problématiques que soulève la définition de la maladie d'Alzheimer en syndrome purement clinique (donc une association de signes cliniques et de symptômes) sont que d'une part ce dernier n'est ni assez sensible et spécifique pour permettre de définir la pathologie et d'autre part, cela ne permet pas de détecter de possibles cas asymptomatiques ou pauci-symptomatiques quand des biomarqueurs déjà présents le peuvent⁷. Le tableau clinique classique dominé par la perte de mémoire n'est pas une conséquence fondamentale des mécanismes physiopathologiques et de la même manière l'absence des signes le composant ne permet pas d'exclure totalement une maladie d'Alzheimer. Certains travaux ont montré que jusqu'à 30% de patients classés cliniquement comme atteints d'une maladie d'Alzheimer ne présentaient aucune lésion caractéristique lors de l'autopsie¹⁷⁸.

L'approche du NIA-AA conserve également un modèle clinico-pathologique de la maladie d'Alzheimer mais les biomarqueurs anormaux ont pour rôle de conforter le lien clinico-pathologique suspecté. Dans le même temps, les critères du DSM-V¹⁴ publiés en 2013 pour le diagnostic des troubles cognitifs acquis marque une profonde rupture par rapport aux anciennes éditions : le diagnostic de la déficience cognitive est séparé du diagnostic étiologique. Même si cet ouvrage n'évoque pas clairement les biomarqueurs, cette importante modification laisse entrevoir le champ d'action potentiel des biomarqueurs.

Pour conclure sur l'intérêt croissant porté à la biologie dans le champ des maladies neurodégénératives, la

Figure 21 simplifiée d'après l'article de *Kovacs and al.*¹⁷⁹, montre quelques biomarqueurs et leurs implications dans différentes pathologies responsables à long terme de démence.

L'approfondissement des connaissances a permis de mettre en évidence la complexité des classifications : les signes cliniques peuvent être non spécifiques avec des chevauchements, la possibilité d'avoir plusieurs pathologies avec la même protéine impliquée ou encore la présence de plusieurs protéines pour la même maladie. La biologie ne doit évidemment pas se substituer à la clinique. Les deux approches doivent se compléter pour aboutir au diagnostic le plus juste et le plus précis possible.

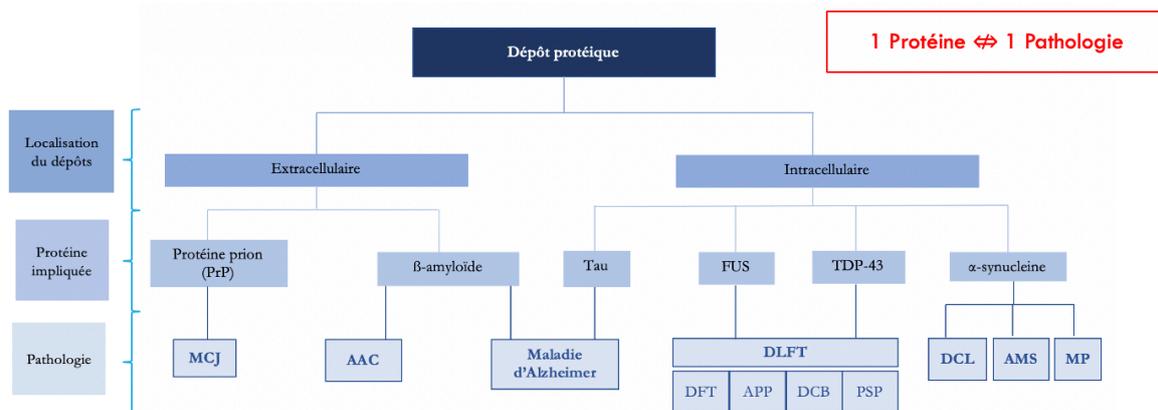


Figure 21 - Un exemple de classification moléculaire des protéinopathies

8.2. Classification A/T/N

Le changement radical de conception entourant la façon de définir la maladie d'Alzheimer impose des recommandations claires et précises sur la manière d'utiliser les biomarqueurs. *Jack and al.* ont proposé une classification¹⁸⁰ dénommée ATN :

A	T	N
<p style="text-align: center; color: blue;">Agrégation de peptide β-amyloïde</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution de la concentration en peptide Aβ42 ou du rapport A42/Aβ40 dans le LCR^{133,181,182} ▪ Présence de dépôts amyloïdes corticaux en imagerie (<i>PET amyloid</i>)^{183 184} 	<p style="text-align: center; color: blue;">Agrégation de protéine TAU (dégénérescence neurofibrillaires)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Augmentation de la concentration en protéine pTAU^{133,181,182} ▪ Présence de dépôts TAU corticaux en imagerie (<i>PET TAU</i>)^{185,186} 	<p style="text-align: center; color: blue;">Neurodégénérescence ou lésions neuronales</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Augmentation de la concentration en protéine TAU totale¹⁸⁷ ▪ Hypométabolisme (FDG-PET)^{188,189} ▪ Atrophie (IRM)^{190,191}

Chaque catégorie représente un processus pathologique distinct que l'on est capable d'évaluer soit par dosage biologique soit par imagerie. Cependant ces méthodes d'évaluations ne donnent pas exactement la même information⁷ : le dosage dans le LCR donne une valeur correspondant à l'équilibre entre le production et la dégradation de la molécule à un moment donné tandis que l'imagerie est le reflet de l'importance des lésions accumulées avec le temps. Ainsi un dosage du peptide β-amyloïde 42 donne une information sur un état pathologique associé à la formation de plaques séniles mais ne donne pas le taux de dépôts de ces plaques. Alors que dans les premières tentatives de recommandations les marqueurs TAU et pTAU étaient associés dans la même catégorie, l'avancée majeure de cette nouvelle classification est de distinguer les lésions neuronales de

la tauopathie. Cette classification ATN n'est pas immuable. Il est probable, que dans les années à venir, de nouveaux biomarqueurs soient intégrés au sein des groupes A, T ou N existants. C'est le cas des neurofilaments (estimation des lésions axonales) ou de la neurogranine (estimation de la dégénérescence et de la perte synaptique) qui seront très vraisemblablement ajoutés à la catégorie *N*⁷. Le dosage du peptide Aβ40 ou le calcul du ratio Aβ42/Aβ40 devraient compléter la catégorie *A*. De plus, de nouvelles catégories de biomarqueurs sont susceptibles de se rajouter aux trois précédentes : lésions neurovasculaires, lésions inflammatoires,

8.3. Une définition nouvelle de la maladie d'Alzheimer

Selon la présence ou non des différents biomarqueurs, différentes catégories ont été proposées⁷ (**Tableau 1**) C'est la présence combinée des anomalies β-amyloïde et pTAU qui est nécessaire pour définir la maladie d'Alzheimer indépendamment de la présence ou non de signes de destruction neuronale (protéine TAU totale).

La présence isolée d'une baisse du peptide Aβ42 correspond à une modification métabolique de la voie amyloïde compatible avec un processus neurodégénératif de type Alzheimer : cela permet ou non de classer le patient dans le continuum physiopathologique de la maladie d'Alzheimer. On ne doit plus séparer de façon radicale cet état de celui de la maladie d'Alzheimer en elle-même, mais ils correspondent respectivement à une phase précoce et tardive d'un même processus continu (« Alzheimer continuum »)¹⁹². Ces définitions s'appliquent de manière indépendante à la clinique. La présence de protéine TAU totale (destruction neuronale) et/ou de symptômes ne sont uniquement utilisés pour définir la sévérité. Ce système de définition est relativement flexible et les nouveaux biomarqueurs seront notamment essentiels pour les profils non évocateurs d'une maladie d'Alzheimer afin d'étayer la thèse d'une autre étiologie.

Statut cognitif				
A T (N)		Absence de plaintes cognitives	MCI	Démence
-	-	Absence de pathologie Alzheimer	MCI non Alzheimer	Démence non Alzheimer
-	+	Lyse neuronale	MCI avec lyse neuronale	Démence avec lyse neuronale
-	-	Absence de pathologie Alzheimer	Non-Alzheimer	Non-Alzheimer
+	-	Modifications précliniques évocatrices d'une pathologie de type Alzheimer	MCI avec modifications pathologiques de type Alzheimer	Démence avec modifications pathologiques de type Alzheimer
+	+	Modifications précliniques évocatrices d'une pathologie de type Alzheimer concomitantes d'une lyse neuronale	MCI avec modifications pathologiques de type Alzheimer concomitantes d'une lyse neuronale	Démence avec modifications pathologiques de type Alzheimer concomitantes d'une lyse neuronale
+	-	MA préclinique	MA au stade MCI (MA prodromale)	MA au stade démence
+	+			
-	+	Non interprétable	Non interprétable	Non interprétable
-	+	Non interprétable	Non interprétable	Non interprétable

Profils non évocateurs d'une maladie d'Alzheimer

Continuum Alzheimer

Profils avec tauopathie sans pathologie amyloïde visible

Tableau 1 - Relation entre classification ATN et statut cognitif

9. Prise en charge de la maladie d'Alzheimer

La prise en charge de la maladie d'Alzheimer doit être globale et doit concerner le patient lui-même comme son entourage (ceux que l'on nomme « les aidants »). Le soutien social est tout aussi important que l'approche médicale ou paramédicale. Cependant, il n'existe aucun traitement actuellement assez efficace pour freiner l'évolution de la maladie ou permettre d'en guérir. De nombreux médicaments symptomatiques ont été proposés (*Figure 22*) :

- Les **inhibiteurs de l'acétylcholine estérase** ont été développés dans les années 1990 après la découverte d'une réduction du neurotransmetteur acétylcholine dans le cerveau des patients Alzheimer par perte de neurones essentiellement cholinergiques. L'amélioration cognitive observée chez certains patients aux premiers stades de la maladie d'Alzheimer était faible mais significative¹⁹³.
- La **memantine** agit comme un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate et cible ainsi les altérations de la signalisation glutamatergique. De la même manière, il semble exister une amélioration faible mais significative des troubles cognitifs, de l'humeur dans les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer¹⁹⁴.

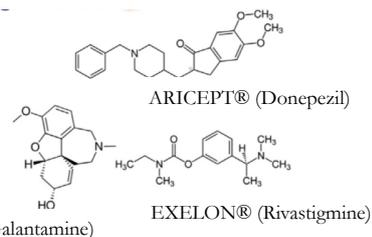
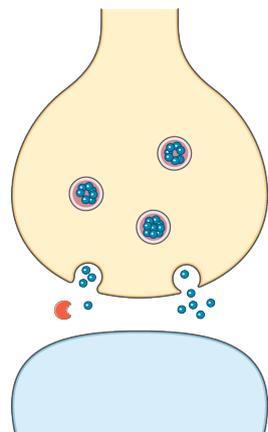
Aucun de ces médicaments n'a réellement d'impact sur l'évolution de la maladie : ils ne peuvent en modifier ni la durée ni l'inéluctable déclin progressif. En France les trois inhibiteurs de l'acétylcholine estérase ont reçu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérées. La memantine a reçu l'AMM dans le traitement des adultes atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer¹⁹⁵.

Dans son avis publié le 19 octobre 2016¹⁹⁶ ¹⁹⁷ relatif à la réévaluation du service médical rendu, la Commission de la Transparence juge l'intérêt médical insuffisant. Ces médicaments n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique en raison :

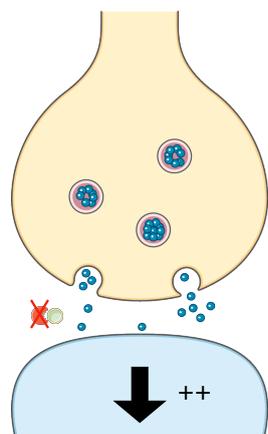
- De l'absence de pertinence clinique des effets symptomatiques,
- De l'absence de démonstration de l'efficacité sur les troubles du comportement, de la qualité de vie, (...),
- De leur profil de tolérance,
- Du risque élevé d'interactions médicamenteuses.

La HAS a donné un avis favorable au déremboursement de ces médicaments, suivi par le ministère de la Santé qui a publié le 01 juin 2018 au Journal Officiel l'arrêté relatif au déremboursement¹⁹⁸.

(A)

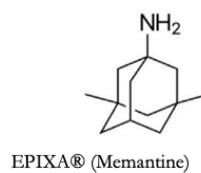
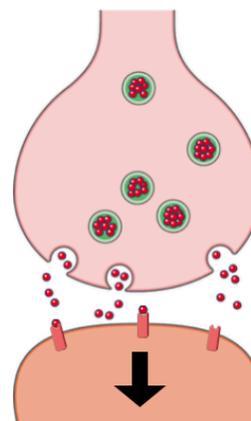


REMINYL® (Galantamine)

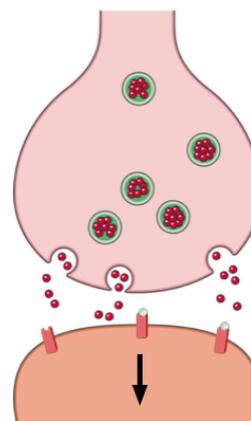


	Acétylcholine estérase
	Acétylcholine
	Inhibiteur de l'acétylcholine estérase

(B)



EPIXA® (Memantine)



	Glutamate
	Récepteur NMDA
	Memantine

Inhibiteurs de l'acétylcholine estérase

Mémantine

Figure 22 – Molécules disponibles pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer

II. Matériels et méthodes

1. Objectifs de l'étude

Notre objectif principal était de construire un logigramme de validation du dosage des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le LCR. Cette démarche s'inscrit dans une volonté de participer à un consensus national quant à l'interprétation afin de garantir une uniformisation et une reproductibilité entre les différents centres réalisant ces dosages. Malgré des recommandations (HAS, Direction Générale de la Santé) n'encourageant pas à la prescription systématique, nous observons depuis plusieurs années une augmentation importante des demandes de dosages de biomarqueurs (environ 300 dosages par an au CHU DE Bordeaux). Ces demandes émanant principalement des centres mémoires et des services de neurologie.

Nous souhaitions également préciser la place du dosage d'un 4^e biomarqueur, le peptide β -amyloïde 1-40, dans la stratégie diagnostique ainsi que les différentes d'interprétations (ratio A β 42/A β 40 ou valeur brute du peptide A β 40 elle-même). Enfin nous souhaitions également comparer les résultats biologiques et les conclusions cliniques afin d'analyser l'impact du dosage sur la décision des cliniciens.

Il est apparu nécessaire dans un premier temps d'étudier l'ensemble des profils obtenus par l'analyse des biomarqueurs sur la période s'étalant de janvier 2016 à Mai 2020. Nous souhaitions éviter un potentiel biais de sélection en ne choisissant qu'une sous population issue d'un seul service. Comme nous le détaillerons dans la partie « Résultats », certains profils sont peu ou pas représentés dans la population issue du CMRR. D'autre part l'inclusion d'un maximum de bilans nous permettait d'augmenter la puissance statistique des différents test utilisés, d'obtenir une amplitude de valeurs plus large pour coller le plus possible aux situations que l'on retrouve dans la pratique quotidienne du laboratoire. De plus une revue des indications de prescription sur un petit échantillon de patients issus des services de neurologie (n=247) montre une prescription adaptée dans près de 90% des cas : bilans généraux de maladie neurodégénérative chez des patients suivis pour des troubles de la marche, troubles du langage, etc.

Nous étions conscients de l'hétérogénéité de la population totale de l'étude, avec des profils discordants par rapport à ceux attendus (service de neurochirurgie, UNV, ...) pour un bilan de maladie neurodégénérative, cependant nous avons choisi de les inclure afin de refléter le plus précisément la répartition des différents profils possibles.

Bien évidemment lors de la seconde partie de l'analyse, nous n'avons pas pu éviter un biais d'inclusion en ne sélectionnant que des patients issus des consultations du centre Mémoire. Mais ce dernier nous semblait tout à fait acceptable et non significatif, car nous souhaitions justement étudier l'impact de la ponction lombaire dans la décision diagnostique pour des patients souffrant de troubles cognitifs (une indication précise) suivis par des neurologues spécialisées dans ces atteintes (avec recueil précis et exhaustifs des éléments nécessaires à l'interprétation).

Enfin il est essentiel de rappeler les progrès importants réalisés en biologie ces dernières années. Au niveau pré-analytique, le choix du tube en polypropylène permet de s'affranchir des possibles interférences et principalement des erreurs de dosages du peptide β -amyloïde 1-40. Du point de vue analytique, le passage de techniques manuelles à une technique automatisée a facilité la réalisation du bilan et le rendu des résultats. Il ne reste plus que l'approche post-analytique qui doit être précisée avec une uniformisation dans l'interprétation de ces bilans afin de garantir une équité pour le patient dans l'approche diagnostique quel que soit le laboratoire qui réalise les dosages.

2. Population étudiée

Nous avons collecté initialement les résultats des 1396 demandes de dosages des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer reçues au laboratoire du 01/01/2016 au 31/05/2020 au laboratoire de Biochimie du CHU de Bordeaux. Ces demandes provenaient soit de médecins du CHU de Bordeaux, soit de médecins de centres hospitaliers périphériques (Libourne, Dax, ...).

Néanmoins nous avons au préalable exclu de l'analyse (**Figure 23**) :

- Les demandes pour lesquelles les dosages n'avaient pu être réalisés
 - Les LCR non prélevés sur tube en polypropylène (n=6),
 - Les tubes avec une quantité insuffisante de LCR pour réaliser l'analyse (n=3),
 - Les demandes redondantes annulées par le laboratoire avant la réalisation de l'analyse. (n=1)
- Les demandes redondantes si l'écart entre la réalisation des deux dosages était inférieur ou égal à 6 mois et si les résultats de deux dosages étaient identiques (n=19). Dans le cas contraire les dosages étaient inclus et chacun analysé comme un patient unique.

Au total, 1368 bilans classiques prélevés entre le 01/01/2016 et le 31/05/2020 ont ainsi été inclus.

L

Tableau 2 précise le nombre de dosages retenus pour l'analyse finale par année.

Année	2016	2017	2018	2019	2020 (Janvier à mai)
Nombre de dosages inclus	260	310	345	318	135

Tableau 2 - Récapitulatif du nombre de dosages inclus par année

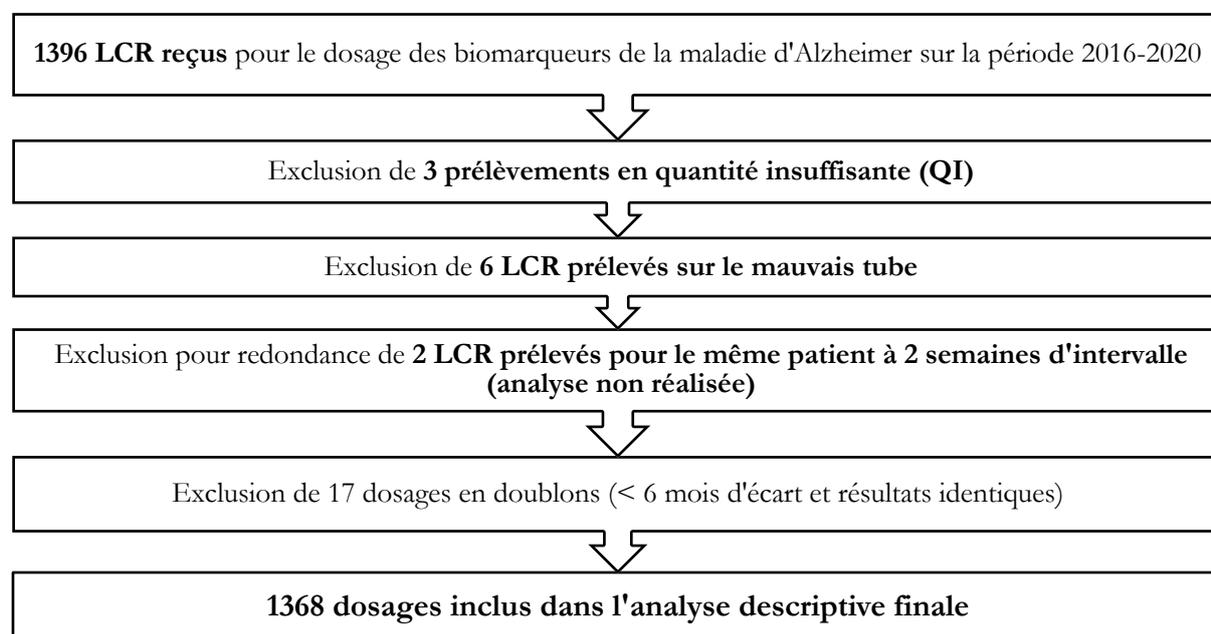


Figure 23 - Diagramme de flux

Au cours du recueil de données rétrospectif, nous avons inclus plus d'hommes que de femmes dans l'étude statistique (*Tableau 3*).

L'âge moyen des patients était de 69 ans, non différent entre les hommes et les femmes, 70% des demandes concernent des patients de plus de 70 ans, ce qui ne correspond pas aux recommandations de l'HAS qui préconisent ces dosages chez les patients jeunes ou avec présentation atypique. Parmi les patients provenant des services de neurologie, la proportion d'hommes (57%) est significativement plus importante que celle de femmes ($p=0,002$) tandis que la tendance inverse s'observe chez les patients issus du CMRR ($p=0,011$) (*Tableau 4*)

	Femmes	Hommes	p-value
Proportion % (n)	48% (656)	<u>52%</u> (712)	0,032*
Age moyen	68,8 ans	69,7 ans	0,712
Répartition par tranches d'âge % (n)			
≤40 ans	1,8% (12)	1,1% (8)	0,394
41-45 ans	1,2% (8)	1% (7)	0,874
46-50 ans	1,8% (12)	1,8% (13)	1,000
51-55 ans	5,4% (36)	4% (29)	0,273
56-60 ans	11% (72)	8,4% (60)	0,134
61-65 ans	10% (68)	10% (71)	0,880
66-70 ans	19% (125)	22% (159)	0,153
71-75 ans	22% (143)	23% (163)	0,674
76-80 ans	15% (97)	16% (115)	0,553
81-85 ans	9% (59)	9,8% (70)	0,662
≥86 ans	3,6% (24)	2,3% (17)	0,227
Patients du CHU de Bordeaux		438	467
Services de neurologie (dont neuro-réanimation et neurochirurgie)	43,6% (191)	<u>54%</u> (252)	0,001*
CMRR	<u>39,7%</u> (174)	31,4% (147)	0,011*
Unité neurovasculaire (UNV)	9,1% (40)	9,4% (44)	1,000
Autres services (dont urgences)	7,5% (33)	5,1% (24)	0,248
Patients extérieurs au CHU de Bordeaux		218	245

Tableau 3 - Comparaison de la population incluse selon la répartition femmes/hommes

	CMRR	Neurologie	UNV	Autres	Extérieur CHU
Proportion % (n)	23,4% (321)	32,4% (443)	6% (84)	4,1% (57)	34% (463)
Age moyen (min – max)	67,3 (41 – 84)	67,5 (15 – 92)	71 (36 – 91)	71 (12 – 93)	72 (34 – 97)
Femmes % (n)	54% (174)	43% (191)	47% (40)	58% (33)	47% (218)
Age moyen	67 (41 – 84)	66 (16 – 92)	71 (39 – 91)	68 (12 – 91)	72 (44 – 97)
Hommes % (n)	46% (147)	57% (252)	53% (44)	42% (24)	53% (245)
Age moyen	68 (44 – 84)	68 (15 – 90)	71,5 (36 – 87)	74 (47 – 93)	71 (34 – 88)

Tableau 4 – Sex-ratio et âges moyens en fonction du service d'origine des patients inclus

Nous avons également comparé les patients inclus par tranche d'âge de 5 ans de 41 ans à 85 ans. Les résultats détaillés sont disponibles dans l'

Annexe E. Les patients dont l'âge était inférieur ou égal à 40 ans et supérieur ou égal à 86 ans étant peu nombreux, nous avons choisi de les rassembler en deux groupes distincts : « ≤ 40 ans » et « ≥ 86 ans ». Nous avons significativement recruté moins de patients ≤ 55 ans et ≥ 86 ans par rapport aux patients dont l'âge est compris entre 56 et 85 ans ($< 0,0001$) (**Figure 24**). Environ un tiers de nos patients (n=418) sont âgés de moins de 65 ans.

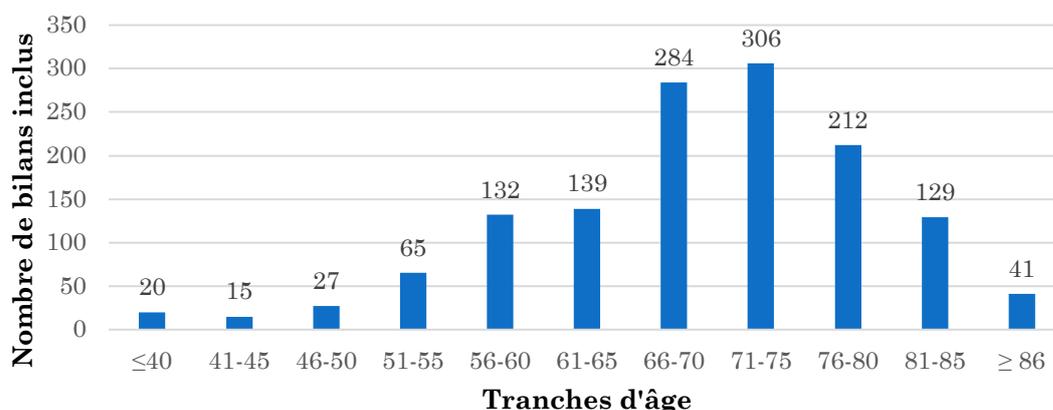


Figure 24 - Nombre de bilans inclus par tranches d'âge

Nous n'observons pas de différence significative pour les proportions d'hommes et pour les proportions de femmes entre chaque tranche d'âge (**Figure 25**) sauf pour la sous-population de patients dont l'âge est supérieur ou égal à 86 ans avec une prédominance féminine mais non significative. Cependant nous considérons cette différence comme représentative de la population générale. En effet, l'INSEE estime l'espérance de vie pour les sujets de 60 ans à 27,8 ans pour les femmes et 23,5 ans pour les hommes (Chiffres pour 2019 en Nouvelle-Aquitaine)¹⁹⁹.

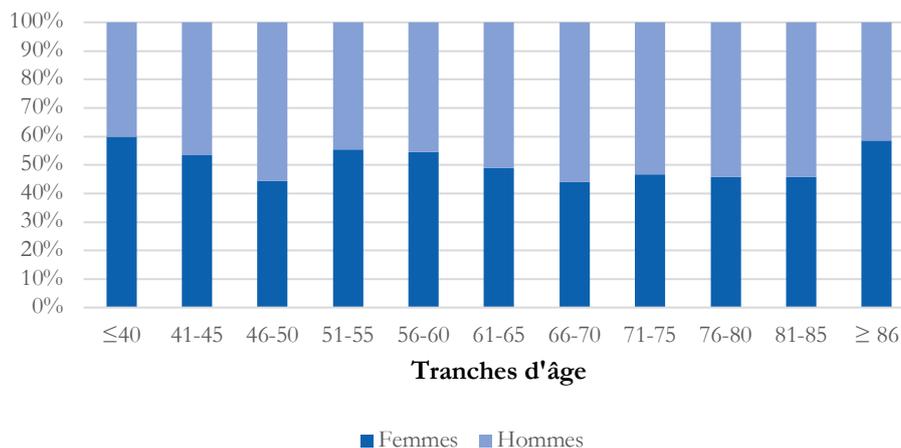


Figure 25 – Proportions Femmes/Hommes dans chaque tranche d'âge

La **Figure 26** montre la répartition de l'origine des patients par tranche d'âge. Nous observons significativement moins de patients provenant de l'UNV dans la tranche d'âges « 41-45 ans » et celles comprises entre 51 et 65 ans. Il n'y a pas de différence significative dans le recrutement de patients provenant des différents services de neurologie. Enfin, nous avons significativement recruté plus de patients pour le CMRR dans les tranches d'âges comprises entre 46 et 80 ans par rapport aux âges extrêmes de la population de notre étude (≤ 40 ans et 41-45 ans ; 81-85 ans et ≥ 86 ans).

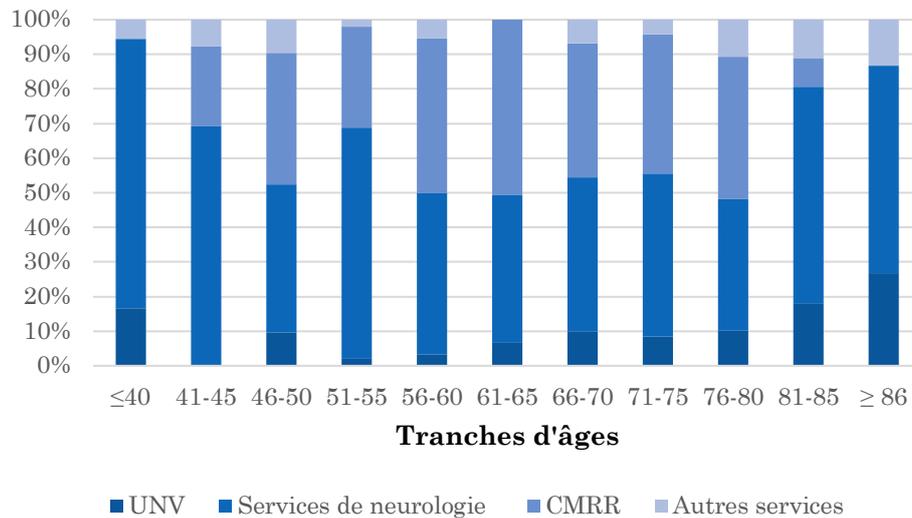


Figure 26 – Proportion de patients selon le service d'origine dans chaque tranche d'âge

3. Protocole de l'étude

Nous avons décidé que les données recueillies seraient analysées en deux temps :

❶ *Analyse générale descriptive sur la totalité des résultats*

Nous souhaitons décrire les différents types de profils de résultats et leur fréquence retrouvées à l'issue du bilan classique et classer les patients selon ces résultats. Afin de pouvoir généraliser les résultats nous avons besoin d'une cohorte suffisante. C'est la raison pour laquelle notre choix s'est porté sur l'ensemble des bilans réalisés entre janvier 2016 et mai 2020.

- Dans un premier temps les patients ont été regroupés selon le nombre de biomarqueurs anormaux :
 - Groupe **0 biomarqueur**
 - Groupe **1 biomarqueur**

- Groupe **2 biomarqueurs**
- Groupe **3 biomarqueurs**
- Puis pour les bilans avec 1 ou 2 biomarqueurs pathologiques les patients ont été séparés selon le ou les biomarqueurs pathologiques en cluster :
 - Dans le groupe « 1 biomarqueur », nous avons défini les 3 clusters suivants :
 - Cluster **1-42** : peptide amyloïde Aβ42 ↘
 - Cluster **TAU** : protéine TAU totale ↗
 - Cluster **pTAU** : protéine pTAU ↗
 - Dans le groupe « 2 biomarqueurs », nous avons défini les 3 clusters suivants :
 - Cluster **1-42+TAU** : peptide amyloïde Aβ42 ↘ et protéine TAU totale ↗
 - Cluster **1-42+pTAU** : peptide amyloïde Aβ42 ↘ et protéine pTAU ↗
 - Cluster **TAU+pTAU** : protéine TAU totale ↗ et protéine pTAU ↗

Pour chaque cluster, nous avons ensuite analysé les données issues du dosage supplémentaire du peptide Aβ40 (ratio Aβ42/Aβ40 et valeur brute du peptide Aβ40).

② *Analyse des données cliniques et diagnostic retenu dans la cohorte de patients du CMRR*

La deuxième partie de l'étude nous a permis de confronter les résultats des dosages avec les aspects cliniques (notamment les hypothèses puis les conclusions des cliniciens concernant le diagnostic retenu). Pour cette analyse de concordance entre la biologie et le diagnostic, nous avons considéré uniquement les dosages réalisés par le CMRR du CHU de Bordeaux.

Cette décision s'explique par les aspects suivants :

- Les biomarqueurs sont aujourd'hui uniquement recommandés pour le diagnostic positif ou différentiel de la maladie d'Alzheimer. Il s'adresse à une population souffrant de troubles cognitifs (avec ou non prédominance de troubles mnésiques). Il convenait donc d'analyser les résultats dans les indications recommandées.
- De tous les dossiers disponibles, les dossiers du centre mémoire, sont ceux qui sont le plus exhaustifs concernant l'évaluation neuropsychologique et cognitive.

Nous avons conservé le système de classification de l'étude globale en construisant des sous-groupes selon le nombre de biomarqueurs et des sous-clusters selon le type de biomarqueurs.

4. Dosage des biomarqueurs

4.1. Généralités

Bilan classique

Le dosage des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer est référencé au CHU de Bordeaux sous le code d'analyse CALZ. Il est réalisé au laboratoire de Biochimie, dans le secteur spécialisé « Protéines ». Il comporte trois dosages :

- Peptide β -amyloïde 1-42 (A β 42)
- Protéine TAU totale (TAU)
- Protéine pTAU (pTAU)

Un calcul complète les dosages :

- Rapport A β 42/pTAU (une valeur <9 est considérée comme pathologique). Nous n'avons pas intégré ce ratio dans notre étude.

Remarque : le IATI (*Innotest Amyloid TAU Index*) était un index produit à partir de données relatives à la technique manuelle Innotest®, il n'est pas utilisable à partir des valeurs mesurées par la technique sur l'automate Lumipulse® et n'a donc pas été intégré à l'étude.

Dosage du peptide amyloïde 1-40 (4^e biomarqueur)

Ce dosage supplémentaire est proposé dans le cas où le bilan est difficilement interprétable. Le dosage était initialement réalisé au CHU de Tours par le Docteur Diane Dufour. A partir d'octobre 2019, la mise en place de la technique automatisée sur le CHU de Bordeaux a permis d'internaliser le dosage du peptide A β 40 au laboratoire de Biochimie.

Cependant, cette analyse n'est pas systématique : elle n'est déclenchée que sur demande du biologiste en charge de la validation biologique de la série en cours. Il n'existe à ce jour aucune recommandation quant à l'utilisation de ce dosage en route et son interprétation.

4.2. Pré-analytique

L'analyse nécessite le recueil de 1,5 ml de LCR dans un tube en polypropylène (PP) à bouchon blanc (référence SARSTEDT 62610201). Le tube est centrifugé pendant 10 minutes à 5°C pendant 4000 tours/minute (soit 2500 G). Puis le surnageant est immédiatement aliquoté dans 3 microtubes PP SARSTEDT (réf. 72730006) de 300 µL.

Si le prélèvement a lieu sur le site de Pellegrin, le tube doit arriver dans les 2h à l'accueil de biologie centralisé (ABC) afin qu'il soit rapidement pris en charge par un technicien du laboratoire d'urgence et pré-traité selon le mode opératoire décrit ci-dessus. Les aliquots sont ensuite conservés dans un congélateur dédié à -80°C jusqu'à la réalisation de l'analyse.

Si le prélèvement a lieu sur un autre site : le pré-traitement est réalisé par le laboratoire du site de prélèvement selon le même mode opératoire. Les aliquots sont conservés à -20°C pour un envoi à -20°C vers l'ABC de l'hôpital Pellegrin par un transporteur. Une fois réceptionnés, les aliquots sont stockés à -80°C

Cette procédure ainsi que la feuille de renseignements indispensable à la réalisation de l'analyse sont disponibles à l'ensemble des opérateurs même hors CHU de Bordeaux via le catalogue des examens de Biologie et Pathologie²⁰⁰. Le non-respect des conditions de prélèvement, de prétraitement et/ou de stockage déclenche une non-conformité qui peut entraîner, selon ses aspects et ses caractéristiques, la non-réalisation de l'analyse.

4.3. Techniques de dosages

Différentes techniques de dosages ont été utilisées pour le dosage des biomarqueurs dans le LCR : une technique « manuelle » (Innotest®) dans un premier temps puis une technique automatisée (grâce à l'automate Lumipulse®) (*Figure 27*).

Pour les **dosages du bilan classique** (CHU de Bordeaux) :

- Les dosages réalisés du 01/01/2016 au 30/09/2019 par méthode Innotest®
- Les dosages réalisés du 01/10/2019 jusqu'à la fin du recueil de données par méthode automatisée sur Lumipulse®

Pour le **dosage supplémentaire du peptide amyloïde 1-40** (CHU de Tours puis CHU de Bordeaux)

- Les dosages réalisés du 01/01/2016 au 31/03/2019 par méthode Innotest® au CHU de Tours

- Les dosages réalisés du 02/04/2019 au 30/09/2019 par méthode automatisée sur Lumipulse® au CHU de Tours
- Les dosages réalisés du 01/10/2019 jusqu'à la fin du recueil de données par méthode automatisée sur Lumipulse® au CHU de Bordeaux

Bilan classique réalisé au CHU de Bordeaux

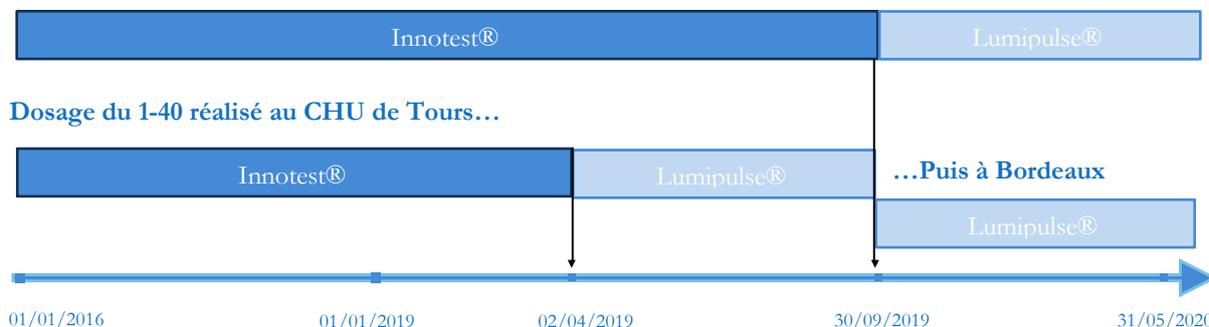
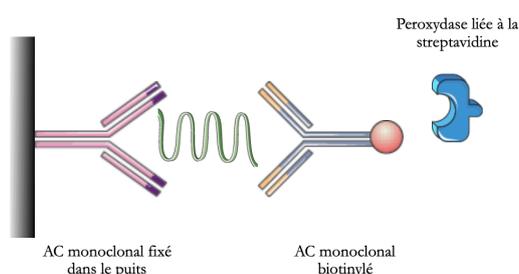


Figure 27 - Succession des différentes techniques de dosages utilisées de 2016 à 2020

4.3.1. Technique de dosage manuelle (Innotest®)

La technique manuelle de dosage des biomarqueurs correspond à un ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*) par méthode « sandwich » : la molécule à doser est ceinturée par deux anticorps spécifiques (*Figure 28* et *Figure 29*)

Un premier anticorps monoclonal est fixé au fond de chaque puits de la microplaque et capture la molécule d'intérêt. L'ajout d'un second anticorps monoclonal couplé à la biotine permet d'augmenter la spécificité de la détection. Le complexe antigène-anticorps est ensuite détecté par une peroxydase couplée à la streptavidine grâce à la liaison biotine-streptavidine. L'ajout final d'un substrat entraînant une modification de la couleur de la solution qui permet l'estimation de la concentration de la protéine recherchée. L'intensité de la coloration est lue par spectrophotométrie.



*Figure 28 - Principe général de la technique
ELISA Innotest®*

*Figure 29 - Kit réactif pour le dosage du
peptide β -amyloïde 1-42 par méthode In-
notest® (Fujirebio)*

Le peptide A β 42²⁰¹ est détecté par des anticorps monoclonaux (AC_{mc}):

- L'anticorps de capture situé au fond du puits de la plaque de dosage détecte l'extrémité C-terminale (acides aminés entre les positions 37 à 42)
- L'anticorps de détection biotinylé détecte l'extrémité N-terminale (acides aminés entre les positions 1 à 6)

Les protéines TAU²⁰² et pTAU²⁰³ sont reconnues par des anticorps spécifiques d'épitopes situés dans la partie centrale de la protéine.

Comme toute technique manuelle, elle présente de nombreux désavantages :

- Il existe une forte variabilité inter-laboratoire,
- Le risque d'erreur technique ou d'identification n'est pas négligeable,
- Le temps technique est long (2 jours),
- L'analyse est réalisée par série de 15 patients. Le rendu de résultats (environ 1 mois) n'était pas compatible avec la prise en charge des cliniciens.

4.3.2. Technique de dosage automatisée (Lumipulse® G600 II)

L'automate Lumipulse (*Figure 30*) permet de réaliser les dosages par méthode de chimiluminescence (CLEIA ou ChemiLuminescent Enzyme Immuno Assay) dont le principe est explicité dans la *Figure 31*.



Figure 30 - Photographie du Lumipulse® G600II (automate de Fujirebio)

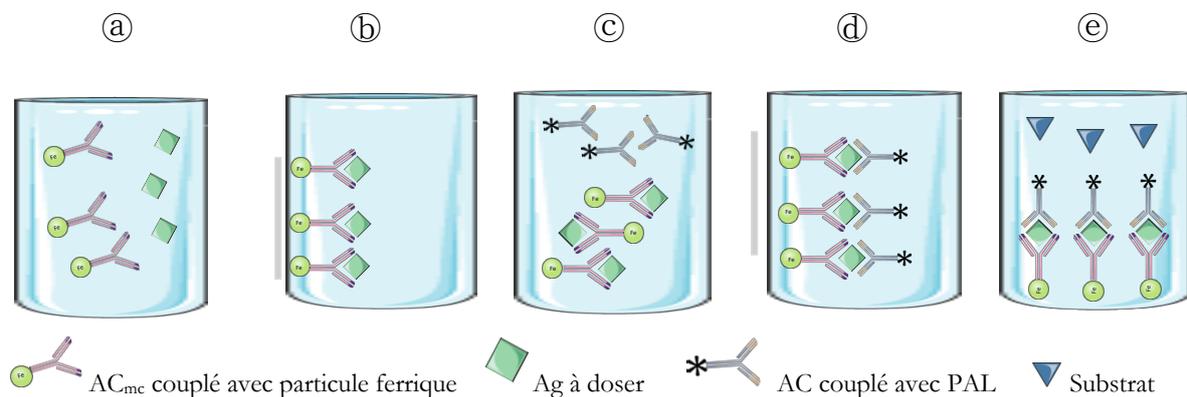


Figure 31 - Principes de la méthode CLEIA

- (a) L'échantillon patient est déposé dans le puits réactionnel contenant un anticorps couplé avec des particules de Fer.
 (b) Un aimant permet de retenir les complexes anticorps-antigène à doser pendant les lavages.
 (c) Un second anticorps couplé avec une enzyme (phosphatase alcaline) est ajouté au milieu réactionnel.
 (d) Un aimant permet de retenir les complexes « sandwich » avec les deux anticorps et l'antigène pendant les lavages.
 (e) L'ajout du substrat (AMPPD) va permettre de révéler les complexes anticorps-antigène formés : la PAL va hydrolyser l'AMPPD et va générer une molécule d'AMPD⁻. Cette molécule est instable et va se scinder en deux produits dont l'anion méthyl m-oxybenzoate qui va émettre de la lumière.

L'utilisation d'une technique automatisée permet un rendu de résultat plus rapide et une variabilité inter-opérateur plus faible. De plus, cela a permis d'internaliser le dosage du peptide 1-40 au laboratoire du CHU de Bordeaux.

4.4. Valeurs de référence

Le passage d'une technique manuelle à automatisée a entraîné un changement de valeurs de référence. Les données numériques ont été analysées en fonction de la valeur seuil correspondant à la technique ayant permis le dosage :

- Pour les données antérieures au 17/10/2019 les valeurs de références correspondent à celles établies pour l'Innotest®.

- Pour les données postérieures au 17/10/2019 les valeurs de références correspondent à celles établies pour le Lumipulse®

Dans un soucis de simplification les résultats ont été regroupés. Une présentation des résultats par technique est néanmoins disponible dans les Annexes.

Peptide β -amyloïde 1-42 (A β 42)

Avec la technique Innostest®, le cut-off était établi à 700 pg/mg. Lors de la mise en place du dosage automatisé sur l'automate Lumipulse®, la comparaison de méthode entre les deux techniques a montré une moyenne des différences à +127 pg/ml avec un risque de surestimation des valeurs > 500 pg/ml. Il était alors nécessaire de changer le cut-off.

L'IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) a effectué une calibration à partir d'un étalon international mesuré par spectrométrie de masse. A la vue des résultats de cette étude, la société Fujirebio qui commercialise le Lumipulse® a proposé un facteur correctif : diviser le résultat par 1,46.

Au final, la valeur de référence retenue par le laboratoire de Biochimie est de 600 pg/ml : lors du dosage du peptide β -amyloïde 1-42 une valeur dosée revenant strictement supérieure à ce seuil est considérée comme normale.

Protéines TAU totale

Initialement les valeurs de références pour le dosage de la protéine TAU totale étaient dépendantes de l'âge :

- < 300 pg/ml pour les patients de 21 à 50 ans
- < 450 pg/ml pour les patients de 51 à 70 ans
- < 500 pg/ml pour les patients de plus de 71 ans

Lors de la mise en place de la technique automatisée, la comparaison de méthode avec calcul du biais de mesure et la cohérence des résultats avec ceux de l'étude multicentrique a permis de choisir un seul cut-off, indépendamment de l'âge, à 400 pg/ml.

Par conséquent le dosage de la protéine TAU totale est considéré comme anormal si la valeur revient supérieure ou égale à 400 pg/ml pour les LCR analysés sur le Lumipulse®.

Protéine TAU phosphorylée (pTAU)

La valeur de référence pour le dosage de la protéine pTAU n'a pas été modifiée et reste à 60 pg/ml. Ainsi le dosage de la protéine pTAU est considéré comme anormal si la valeur dosée est supérieure ou égale à 60 pg/ml.

Peptide β -amyloïde 1-40 (A β 40)

Le peptide A β 1-40 est issu de la même voie métabolique que le peptide 1-42. Cependant il reste soluble dans le LCR contrairement au peptide A β 42 et n'entre pas en jeu dans la formation des plaques amyloïdes. Pour rappel, le rapport A β 42/A β 40 permet de tenir compte des différences interindividuelles et de différencier :

- Une concentration basse de A β 42 liée à un processus pathologique
- Une concentration basse de A β 42 chez un producteur dit « faible » : dans ce cas les concentrations en peptide A β 42 et A β 40 diminuent de manière concomitante, le ratio est normal

Nous avons utilisé les valeurs seuils suivantes pour interpréter la valeur du rapport A β 42/A β 40 :

- < 0,050 : processus pathologique amyloïdogène
- 0,05 – 0,065 : zone d'incertitude
- > 0,065 : en faveur d'une distribution normale des peptides amyloïdes

5. Récupération des données biologiques

Les données cliniques ont été extraites à partir des Systèmes Informatiques de Laboratoire (SIL) en place au moment de l'analyse dans le laboratoire de Biochimie. : Synergy® pour les bilans classiques de 2016 à 2018 puis Glims® pour ceux de 2018 à 2020.

Ces extractions ont permis de récupérer les résultats des dosages du bilan classique. Les dosages du peptide A β 40 n'étant réalisés au CHU de Bordeaux que depuis octobre 2019, les données antérieures ont été récupérées à partir des comptes-rendus du CHU de Tours disponibles dans les dossiers médicaux des patients.

6. Récupération des données cliniques

Les patients issus du CMRR ont été identifiés grâce à l'UF enregistrée avec la demande d'examen. Les données cliniques ont été extraites des dossiers médicaux informatiques disponibles sur la

plateforme DxCare®. La majorité des informations utilisées correspondaient aux renseignements cliniques et d'imagerie au moment de la réalisation de la ponction lombaire.

Données démographiques et « bagage cognitif »

- Age
- Sexe
- Niveau d'étude : primaire, secondaire ou supérieur

Les informations concernant le mode de vie (maintien à domicile ou structure spécialisée), la présence d'aides à domicile ou de mesures de protections n'ont pas été recueillies.

Il est important de connaître le « bagage » cognitif initial du patient pour interpréter les plaintes mnésiques ou les troubles objectivés par les évaluations neuropsychologiques. Un patient avec des ressources cognitives de haut niveau peut donner l'impression d'une efficacité cognitive conservée, et cela alors que la maladie est bien présente et inversement un patient avec des réserves cognitives faibles peut donner l'impression d'une altération très importante d'une ou plusieurs efficacités intellectuelles alors que c'est uniquement le reflet de son état de base.

Antécédents et facteurs de risques

- Présence de facteurs de risque cardiovasculaires : tabac, alcool, dyslipidémies, diabète et hypertension artérielle
- Antécédents du patient (somatiques et psychiatriques)
- Antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer, de maladie de Parkinson ou d'autres pathologies neurodégénératives.

Ces informations permettent de connaître l'état général du patient, afin de garder à l'esprit une possible implication dans les troubles mnésiques d'une cause autre que celle d'une maladie neurodégénérative : accident avec traumatisme crânien, alcoolisme chronique, HTA et atteinte vasculaire cérébrale, accident vasculaire cérébral (AVC), atteinte cognitive sur pathologie psychiatrique sous-jacente, etc.

De même, l'existence de formes familiales de maladies neurodégénératives oblige à prendre en compte l'existence d'antécédents chez les apparentés proches (parents, frères, sœurs, etc.).

Signes cliniques

Afin de ne pas méconnaître un diagnostic différentiel, une revue exhaustive des signes cliniques était nécessaire. Elle s'est appuyée sur des informations recueillies à différents niveaux. Avec le patient dans un premier temps, au cours d'un entretien permettant de juger de l'étendue des plaintes, de l'impact de ses modifications cognitives sur la vie quotidienne. Puis vient le moment de l'échange avec l'aidant ou le proche accompagnant, permettant d'apporter des précisions sur les plaintes, d'évaluer le degré d'une possible anosognosie et de l'état thymique du patient. Enfin l'examen clinique neurologique avec le médecin. Les informations suivantes sont recherchées :

- Age du patient lors l'apparition des premiers signes cliniques
- Présence de signes cognitifs rapportés par le patient ou par l'entourage : troubles du langage ou de la compréhension, troubles de la mémoire, troubles des praxies et/ou troubles exécutifs
- Le retentissement sur les plans thymique et fonctionnel : humeur triste, anxiété, apathie, perte des initiatives, agressivité, autonomie et comportements inappropriés
- Les données de l'examen clinique neurologique : présence de troubles moteurs et/ou sensitifs, présence de troubles de la marche, présence d'un tableau neurologique précis (syndrome pyramidal, extrapyramidal ou cérébelleux)

Évaluation cognitive

Elle s'est appuyée sur les conclusions de l'entretien avec le psychologue. Nous avons retenu dans notre étude :

- *Mini Mental State* (MMS) qui permet une évaluation de l'efficacité globale
- *Rappels Libres/Rappels indicés* (RL/RI)

Hypothèse diagnostique et diagnostic retenu

Nous avons souhaité analyser l'impact de la PL sur le diagnostic retenu en mettant en parallèle l'hypothèse proposée à la suite de l'évaluation clinique (notamment cognitive) et le diagnostic proposé par le clinicien après réception des résultats.

Comme préconisé par la BNA, les informations relatives aux hypothèses et au diagnostic sont présentées en détail et disponibles dans l'***Annexe D***.

7. Analyses statistiques

Les tests statistiques ont été réalisés à partir du logiciel XLSTAT® intégré sur l'application Excel®. Dans un premier temps, la normalité des séries de valeurs a été testée avec un test de Shapiro-Wilk avec un risque $\alpha=0,05$.

Nous avons au préalable étudié notre population totale par comparaison des proportions de répartitions des caractères âge et service d'origine entre hommes et femmes d'une part puis sexe et service d'origine entre tranches d'âge d'autre part (test Khi-2 confirmé par un test de Monte-Carlo). Dans le cas où ces deux tests nous permettaient d'affirmer qu'au moins une proportion était différente des autres (rejet de l'hypothèse H_0), nous avons complété notre analyse par la procédure de Marascuilo afin de préciser la ou les proposition(s) significativement différente(s) des autres.

Les séries de valeurs (âge, résultat des dosages) issues des différentes populations de patients isolés dans chaque cluster ont été comparées avec des tests non paramétriques car les séries de valeurs ne suivaient pas la loi Normale :

- Test de Mann-Whitney lorsque nous n'avions que 2 groupes à analyser (pour un risque $\alpha=0,05$)
- Test de Kruskal-Wallis lorsque nous avons 3 groupes ou plus (pour un risque alpha initial = 0,05). Lors de ces comparaisons multiples nous avons pris en compte le nombre de comparaisons réalisées : ainsi le risque alpha a été ajusté par correction de Bonferroni (risque alpha divisé par le nombre de tests).

III. Résultats

Les résultats sont présentés en deux grandes parties selon les modalités précisées dans la partie II (Matériels et méthodes). Des tableaux plus précis sont disponibles en annexes (Annexes F à K).

Remarque : nous avons choisi le terme « groupe » pour catégoriser les patients en fonction du nombre de biomarqueurs et nous avons choisi le terme « cluster » pour catégoriser les patients en fonction du type de biomarqueur.

1. Étude globale

1.1. Caractéristiques générales

1.1.1. Résultats selon le nombre de biomarqueurs pathologiques

La répartition des résultats par année en fonction du nombre de biomarqueurs positifs est présentée dans le *Tableau 5*.

Nombre de marqueurs	2016	2017	2018	2019	2020 (Janvier à mai)	Total (n)	%
0 marqueur	82	123	137	97	36	475	34,7 %
1 marqueur	87	89	96	100	47	419	30,6 %
2 marqueurs	35	45	42	48	26	196	14,4 %
3 marqueurs	56	53	70	73	26	278	20,2 %
Total (n)	260	310	345	318	135	1368	100,0 %

Tableau 5 - Répartition par année du nombre de biomarqueurs positifs

Chez près d'un tiers des patients testés, on ne retrouve aucun des biomarqueurs positifs de la maladie d'Alzheimer tandis que 20% des patients ont un bilan avec les trois biomarqueurs positifs (*Figure 32*). Dans environ 44% des cas, la conclusion du bilan reste incertaine avec 1 ou 2 biomarqueurs positifs.

Le tableau en *Annexe G* présente les caractéristiques générales des patients en fonction du nombre de biomarqueurs positifs.

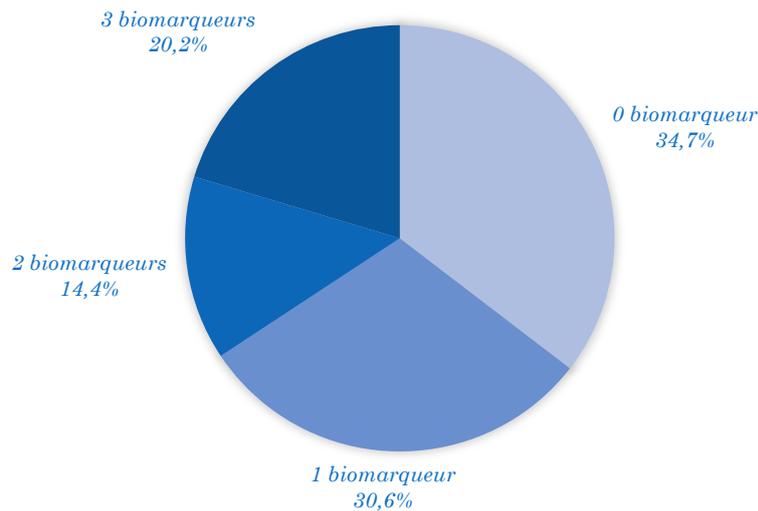


Figure 32 - Répartition des résultats en fonction du nombre de biomarqueurs positifs

Comparaison de l'âge moyen des patients entre les différents groupes

L'âge moyen de la population totale de l'étude est de 69,3 ans. Les patients du groupe **0 biomarqueur** sont significativement plus jeunes (66,4 ans) que ceux des trois autres groupes ($p < 0,0001$), tandis que nous n'observons pas de différence statistiquement significative entre les groupes **1 biomarqueur** (71,3 ans), **2 biomarqueurs** (70,5 ans) et **3 biomarqueurs** (69,9 ans) lors des comparaisons deux à deux.

De même, la proportion de patients « dits jeunes » (< 65 ans) est significativement plus importante dans le cluster **0 biomarqueur** (38,9%) par rapport aux trois autres groupes ($p < 0,0001$).

Comparaison de la répartition femmes/hommes entre les différents groupes

Alors que les proportions des femmes et des hommes sont relativement équilibrées dans les groupes **0**, **1** et **2 biomarqueurs**, on observe une nette différence du sex-ratio dans le groupe **3 biomarqueurs** avec 40% d'hommes et 60% de femmes.

Comparaison du service d'origine des patients entre les différents groupes

La proportion de patients provenant du CMRR est significativement plus importante dans le groupe **3 biomarqueurs** (63,3%) par rapport aux trois autres groupes ($p < 0,0001$) alors que la proportion de patients issus des services de neurologie est significativement plus importante dans le groupe **0 biomarqueur** (62,4%) par rapport aux groupes **2 biomarqueurs** et **3 biomarqueurs** ($p < 0,0001$).

Les bilans de patients provenant de l'UNV sont significativement plus nombreux dans le groupe **2 biomarqueurs** (16,6%) que dans le groupe **3 biomarqueurs** ($p < 0,0001$).

1.1.2. Résultats selon la tranche d'âge

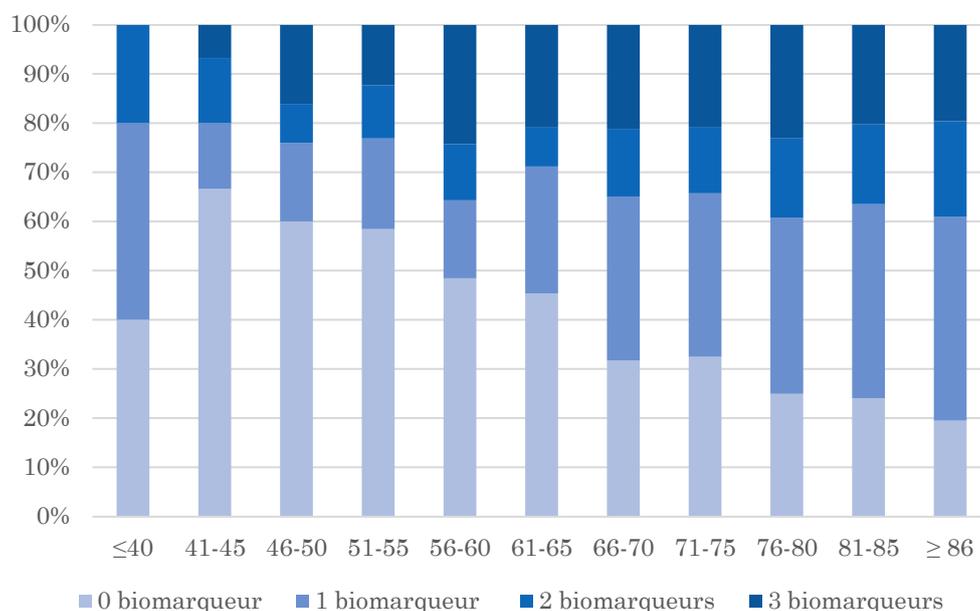


Figure 33 - Répartition des résultats par tranche d'âges

Nous avons observé pour les patients âgés entre 41 et 85 ans, une tendance simultanée à la diminution du nombre de profils avec 0 biomarqueur et une augmentation du nombre de profils avec 1 biomarqueur (**Figure 33**). La proportion de bilans avec 3 biomarqueurs augmente entre 41 et 60 ans puis se stabilise autour de 20%.

La proportion de bilans avec 0 biomarqueur est significativement plus importante pour les tranches d'âge de 41 à 55 ans ($p < 0,0001$) par rapport aux tranches d'âges ≥ 56 ans.

Nous avons remarqué que la proportion de bilans avec 1 biomarqueur est significativement plus importante que celles avec 2 ou 3 biomarqueurs ($p < 0,0001$) pour les tranches d'âges comprises entre 66 ans et 80 ans (**Annexe F**).

1.2. Profils avec 0 biomarqueur positif

Parmi les 1368 dosages analysés, 475 (34,7%) reviennent normaux. Ces patients ont donc été classés dans le groupe **0 biomarqueur** ou groupe « Patients non-Alzheimer » en référence aux données bibliographiques.

La population de ce groupe est significativement plus jeune que celle de la population totale de l'étude avec un âge moyen de 66,4 ans contre une population totale âgée en moyenne de 69,3 ans. ($p < 0,0001$). La répartition femmes-hommes n'est pas significativement différente de celle de la population globale (*Annexe G*).

Enfin, en comparaison avec la population générale de l'étude, les patients de ce groupe sont plus souvent issus des services de neurologie ($p < 0,0001$) et moins souvent issus du CMRR ($p < 0,0001$). A noter que 5 de ces bilans ont également bénéficié d'un dosage de 1-40 lors de la mise en place de la technique Lumipulse® sur Bordeaux. Dans tous les cas le rapport A β 42/A β 40 est revenu normal (valeur moyenne = 0,094) et la valeur du peptide A β 40 est sensiblement égale à celle décrite dans la littérature pour les patients non-Alzheimer¹⁶² avec une valeur moyenne égale à 8232 pg/ml.

1.3. Profils avec 3 biomarqueurs positifs

278 patients (20,3%) présentent à la fois un peptide amyloïde 1-42 abaissé et une augmentation conjointe des protéines TAU et pTAU. D'après les connaissances actuelles, ce profil est en faveur d'une maladie d'Alzheimer. C'est pourquoi ce groupe correspond aux « patients Alzheimer ».

L'âge de ces patients n'est significativement pas différent de celui de la population générale (*Annexe G*). La répartition femmes/hommes diffère significativement de celle retrouvée dans la population globale de l'étude ($p < 0,0001$) avec une prédominance féminine et elle rejoint par ailleurs, celle décrite pour la maladie d'Alzheimer²⁰⁴ avec environ 60% de femmes et 40% d'hommes.

A noter que 6 de ces bilans ont également bénéficié d'un dosage de A β 40 lors de la mise en place de la technique Lumipulse® sur Bordeaux :

- 4 bilans avec un ratio A β 42/A β 40 pathologique (1 avec un peptide A β 40 > 12500 pg/ml)
- 2 bilans avec un rapport A β 42/A β 40 douteux

La valeur moyenne du peptide A β 40 est égale à 9367 pg/ml pour un rapport A β 42/A β 40 moyen égal à 0,042 (considéré comme pathologique car inférieur au seuil établi à 0,05).

Environ 63% des demandes intra-CHU de Bordeaux provenaient du CMRR, une proportion significativement supérieure à celle de la population générale incluse dans cette étude ($p < 0,0001$).

1.4. Profils avec 1 biomarqueur positif

Pour 419 LCR (30,6%), un seul biomarqueur positif est retrouvé de manière isolée.

1.4.1. Caractéristiques générales

1.4.1.1. Présentation des résultats en fonction du cluster

La répartition par année du biomarqueur positif sur les profils avec 1 seul biomarqueur est détaillée dans le *Tableau 6*.

Nous avons ainsi défini trois clusters de patients avec 1 seul marqueur positif :

- Le *cluster Aβ42* : « 1-42 abaissé » avec 315 patients (75,2%)
- Le *cluster TAU* : « protéine TAU totale augmentée » avec 52 patients (12,4%)
- Le *cluster pTAU* : « protéine pTAU augmentée » avec 52 patients (12,4%)

Marqueur positif	2016	2017	2018	2019	2020 Janvier à mai	Total	%
<i>Aβ42</i>	73	64	67	77	34	315	75,2%
<i>TAU</i>	4	12	15	11	10	52	12,4%
<i>pTAU</i>	10	13	14	12	3	52	12,4%
TOTAL	87	89	96	100	47	419	100%

Tableau 6 - Répartition par année en fonction du biomarqueur positif dans le groupe "1 biomarqueur"

Au total, plus de 75% des patients présentent un peptide 1-42 abaissé. Le dernier tiers de patients se répartit de façon équitable avec environ 12% de profils présentant une augmentation isolée soit de la protéine TAU soit de la protéine pTAU (*Figure 34*). La proportion de bilans avec un peptide β-amyloïde 1-42 bas est significativement plus importante ($p < 0,0001$).

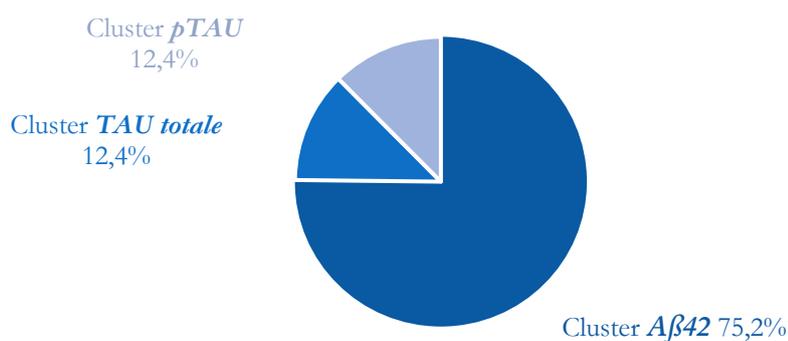


Figure 34 - Répartition des patients par cluster dans le groupe 1 biomarqueur

Le **Tableau 7** détaille les principales caractéristiques des patients inclus dans les 3 clusters du groupe **1 biomarqueur**.

Il apparaît que les patients du cluster **TAU** sont significativement plus jeunes (63,9 ans) que ceux des deux autres clusters ($p < 0,0001$). Nous retrouvons également une proportion de femmes âgées de moins de 65 ans significativement plus importante dans le cluster **TAU** par rapport aux deux autres ($p < 0,0001$). Dans la population masculine, la proportion de sujets < 65 ans est significativement plus importante dans le cluster **TAU** par rapport au cluster **A β 42** ($p = 0,004$).

La répartition femmes/hommes est équilibrée entre les groupes et par rapport à la population totale incluse dans l'étude.

On observe que la proportion de patients issus du CMRR est significativement moins importante dans le cluster **TAU** par rapport au cluster **A β 42** et par rapport à la population générale ($p < 0,0001$). De la même manière la proportion de patients hospitalisés dans les différents services de neurologie est significativement plus importante dans le cluster **pTAU** par rapport au cluster **A β 42** et par rapport à la population générale ($p < 0,0001$).

		Population totale	Cluster Aβ42	Cluster TAU	Cluster pTAU
Nombre de bilans		1368	315	52	52
Age moyen		69,3 ans	72,3 ans	63,9 ans	72,2 ans
Nombre de sujets < 65 ans		26,4 % (n=362)	13,6% (n=43)	40,3% (n=21)	17,3 % (n=9)
Hommes	Proportion (n)	52 % (n=712)	56% (n=178)	53,8% (n=28)	53,8% (n=28)
	Age moyen (âge min. – âge max.)	69,7 ans (15 – 93)	72 ans (24 – 88)	67,1 ans (47 – 82)	73,7 (56 – 87)
Femmes	Proportion (n)	24 % (n=170)	14% (n=25)	39,3 % (n=11)	14,3% (n=4)
	Age moyen (âge min. – âge max.)	68,8 ans (12 – 97)	72,7 ans (31 – 95)	60,1 ans (16 – 80)	70,3 ans (53 – 85)
< 65 ans		29 % (n=192)	13,1% (n=18)	41,6 % (n=10)	21% (n=5)
CHU de Bordeaux (n)		905	171	40	33
Provenance	Centre Mémoire	35,5 % (n=321)	33,9% (n=58)	7,5% (n=3)	18% (n=6)
	Neuro divers	49 % (n=443)	47,4% (n=81)	57,5% (n=23)	75% (n=25)
	UNV	8 % (n=73)	7,6% (n=13)	20% (n=8)	6% (n=2)
Autres services du CHU		7,5 % (n=68)	11,1% (n=19)	15% (n=6)	0%
Extérieurs (n)		463	144	12	19

Tableau 7 – Caractéristiques générales des différents clusters avec 1 biomarqueur positif

1.4.1.2. Présentation des résultats selon la tranche d'âge

Nous avons comparé la répartition des résultats en fonction des différentes tranches d'âges entre 41 et 85 ans. Pour la réalisation des tests statistiques, le faible nombre de patients aux âges extrêmes nous a contraint à regrouper tous les patients < 55 ans dans une seule catégorie (*Figure 35*). Nous avons par la suite conservé cette classification.

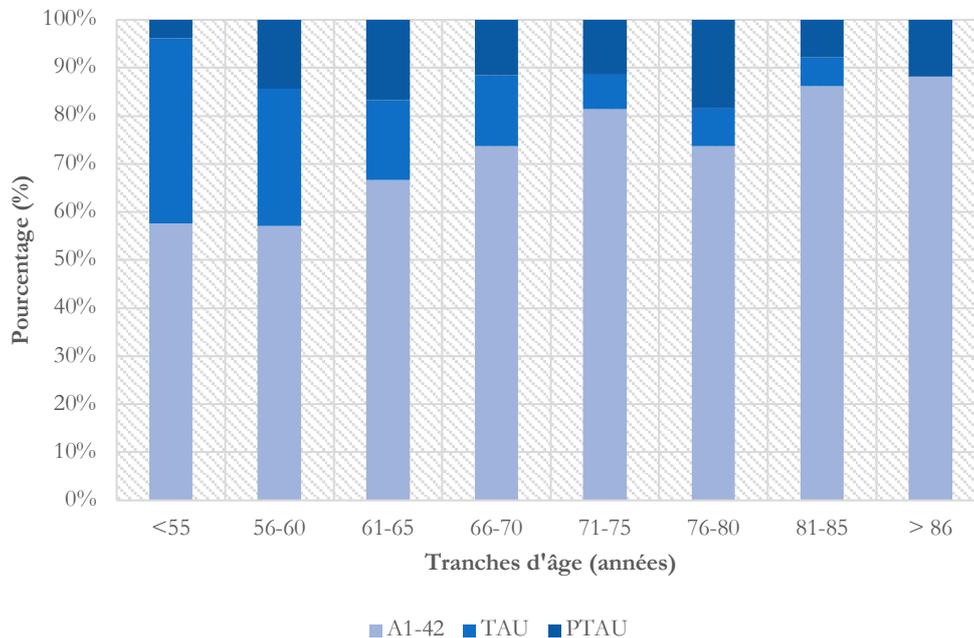


Figure 35 - Répartition des résultats dans le groupe 1 biomarqueur en fonction de la tranche d'âges

Comparaison de la répartition des résultats dans chaque tranche d'âge

Il apparaît nettement que la proportion de bilans avec un peptide 1-42 bas est significativement supérieure à celles retrouvant soit la protéine TAU augmentée soit la protéine pTAU augmentée dans toutes les tranches d'âge à partir de 61 ans ($p < 0,0001$).

Comparaison de la proportion de chaque cluster entre chaque tranche d'âge

La proportion de patients du cluster $A\beta_{42}$ tend à augmenter avec l'âge mais sans que nous puissions montrer une évolution croissante statistiquement significative.

Le pourcentage de patients du cluster $pTAU$ est relativement stable entre chaque tranches d'âge.

En ce qui concerne la répartition des patients du cluster TAU , nous retrouvons des proportions significativement plus faibles pour les patients dont l'âge est supérieur à 71 ans ($p < 0,0001$).

1.4.2. Dosages du peptide amyloïde 1-40

Sur les 419 bilans retrouvant 1 marqueur positif, 281 (67%) ont bénéficié du dosage complémentaire du peptide β -amyloïde 1-40 (**Figure 36**). Ce dosage a été le plus souvent demandé en cas d'abaissement isolé du peptide β -amyloïde 1-42 et en cas d'augmentation isolée de la protéine pTAU (**Figure 37**). Seuls 7 des 52 bilans avec une augmentation isolée de la protéine TAU totale en ont bénéficié : ce faible nombre de dosages ne permet pas d'inclure les patients du cluster **TAU** dans nos analyses statistiques (**Tableau 8**)

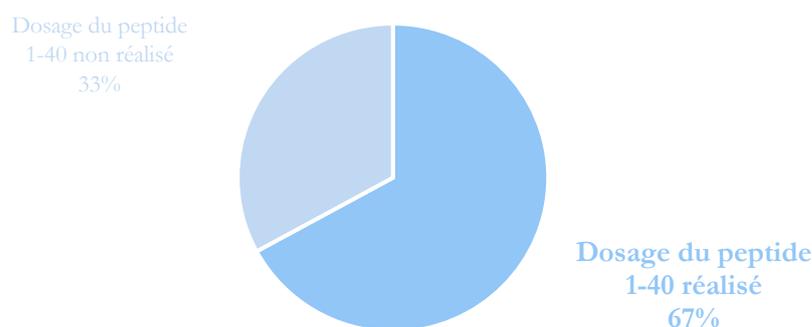


Figure 36 - Proportion de dosage du peptide amyloïde 1-40 réalisés dans le groupe "1 biomarqueur"

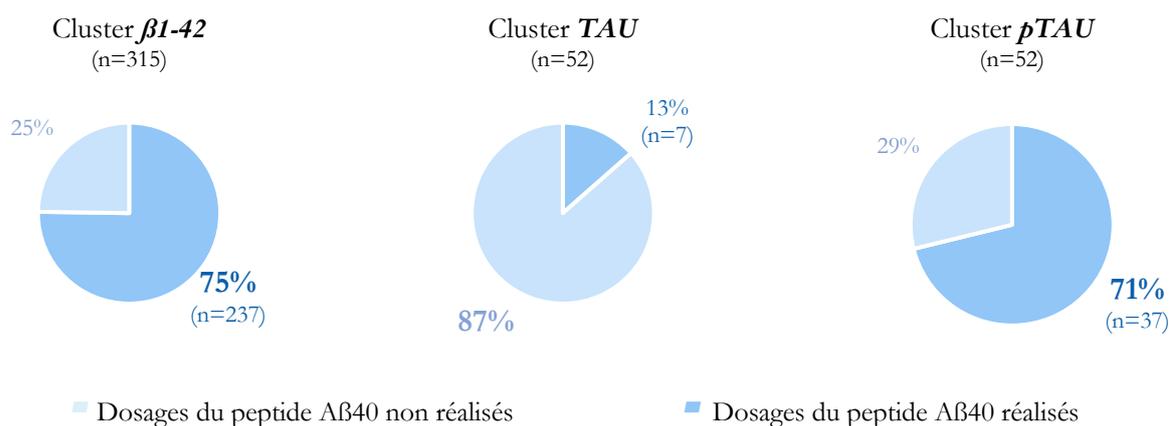


Figure 37 - Proportion de dosages de peptide amyloïde 1-40 (toutes techniques) réalisés dans chaque cluster

Dans un premier temps nous présenterons les résultats en fonction du rapport A β 42/A β 40 et de son interprétation tel que les différentes publications le recommandent puis nous nous intéresserons également à la valeur « brute » du dosage du peptide 1-40.

Résultats en fonction de la valeur du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$

Les résultats totaux et détaillés pour chaque technique sont disponibles en *Annexe J*.

	Cluster $A\beta_{42}$	Cluster TAU	Cluster $pTAU$
Nombre total de dosages de 1-40 réalisés	237	7	37
Valeur moyenne $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ (min – max)	0,076 (0,030 – 0,250)	0,104 (0,079 – 0,124)	0,078 (0,039 – 0,118)

Tableau 8 - Valeurs moyennes du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pour les 3 clusters du groupe 1 biomarqueur

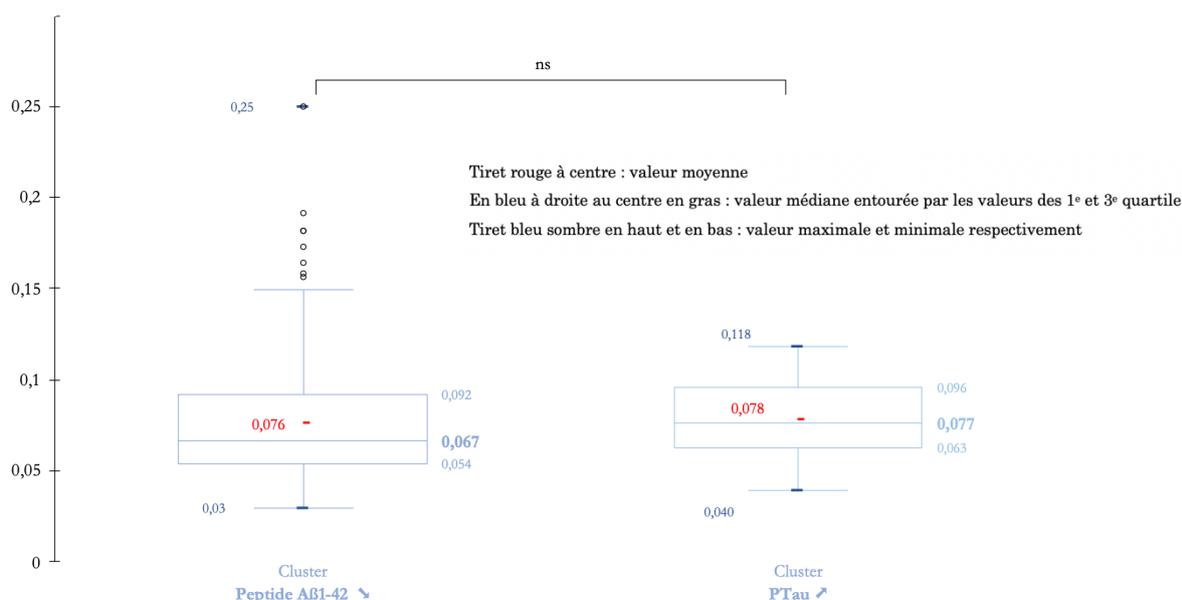


Figure 38 – Répartition des valeurs des rapports $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pour les clusters $A\beta_{42}$ et $pTAU$

Il apparaît dans un premier temps que la valeur moyenne du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ est largement supérieure à la valeur seuil normale (0,065) pour les trois clusters (*Tableau 8*). De plus, pour les clusters $A\beta_{42}$ et $pTAU$, ces valeurs sont du même ordre de grandeur (respectivement 0,076 et 0,078). La dispersion des valeurs du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pour les patients du cluster $A\beta_{42}$ semble plus importante que pour les patients du cluster $pTAU$, mais nous n'avons pas mis en évidence de différence significative (*Figure 38*). Toutes les valeurs du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ des patients du cluster TAU sont supérieures au seuil normal établi à 0,05. Ainsi tous les patients avec un rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pathologique ($< 0,05$) appartiennent soit au cluster $A\beta_{42}$ soit au cluster $pTAU$.

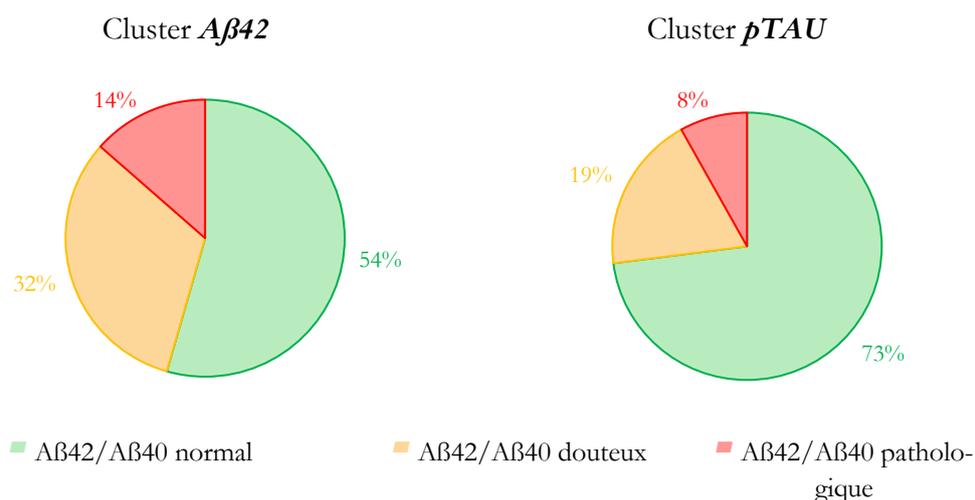


Figure 39 - Répartition en fonction du rapport Aβ42/Aβ40

Dans le cluster *Aβ42*, 54% des patients ont un rapport Aβ42/Aβ40 normal (*Figure 39*) ce qui nous encourage à exclure un processus amyloïde pathogène et émettre l'hypothèse d'une production amyloïde faible. Il apparaît donc que le rapport Aβ42/Aβ40 soit suffisant pour interpréter le profil incertain dans plus de la moitié des cas. Chez 14% des patients nous retrouvons un rapport $< 0,05$ (pathologique), ce qui nous encourage alors à proposer la participation d'un processus amyloïdogène pathogène isolé. La proportion de patient avec un rapport Aβ42/Aβ40 normal (54%) est significativement plus importante que celle des patients ayant un rapport douteux (32%) ou pathologique (14%) ($p < 0,0001$).

Pour le cluster *pTAU*, nous observons également une grande proportion de rapport normaux (*Figure 39*). Si on s'en tient à cette observation, le profil reste non contributif car pTAU est augmentée de façon isolée, ce qui n'est pas suffisant pour conclure.

Le ratio Aβ42/Aβ40 diminué est retrouvé pour 8% des patients : c'est très intéressant car il témoigne d'un processus amyloïde associé à une tauopathie. Comme précédemment, la proportion de patients avec un rapport Aβ42/Aβ40 normal est significativement plus importante ($p < 0,0001$).

De manière intéressante nous retrouvons que la proportion de rapport Aβ42/Aβ40 considéré comme normal est plus importante dans le cluster *pTAU* par rapport au cluster *Aβ42* ($p < 0,029$) avec des proportions respectives de 73% et 54%.

Résultats en fonction de la valeur du peptide Aβ40

Bien que la valeur moyenne du rapport Aβ42/AB40 soit équivalente entre les clusters **Aβ42** et **pTAU**, la valeur du peptide β-amyloïde 1-40 est significativement plus élevée dans le cluster **pTAU** (16155 pg/ml) par rapport au cluster **Aβ42** (6550pg/ml) ($p < 0,0001$) (**Figure 40**). Les résultats totaux et détaillés pour chaque technique sont disponibles en **Annexe K**.

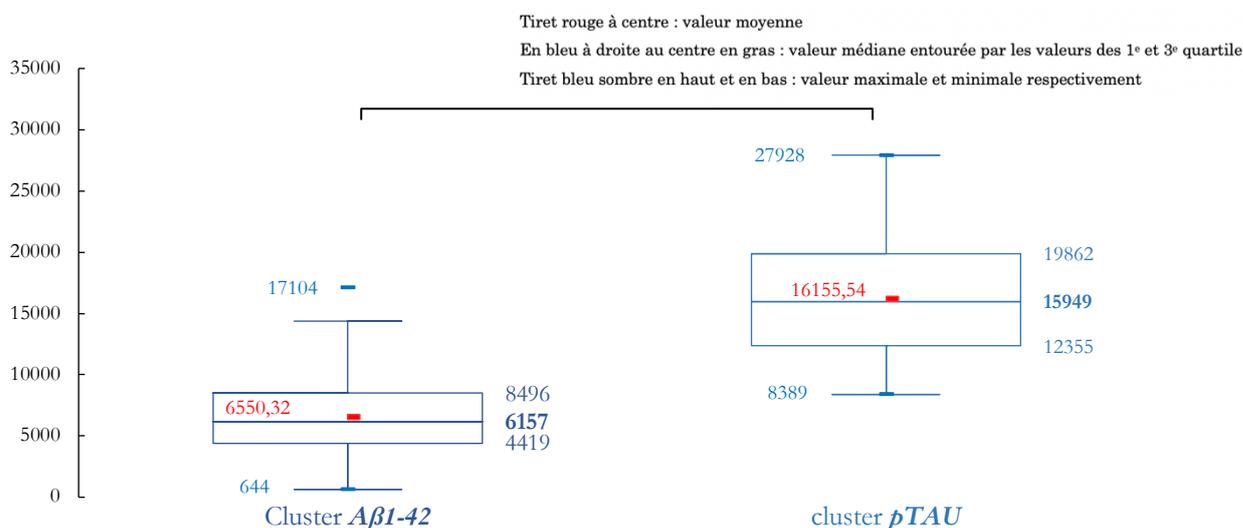


Figure 40 – Répartition des valeurs du Aβ40 pour les clusters Aβ1-42 et pTAU

		Cluster Aβ42	Cluster TAU	Cluster pTAU
Valeur moyenne du peptide 1-40 (pg/ml)	β42/β40 normal	5198 (730 – 10376)	12695 (8104 – 18601)	15730 (9224 – 24112)
	β42/β40 douteux	7843,4 (644 – 12494)	/	15388 (8369 – 26576)
	β42/β40 pathologique	8736,6 (2968 – 17104)	/	21767 (16306 – 27968)

Tableau 9 – Valeurs moyennes du Aβ40 pour les 3 clusters du groupe 1 biomarqueur

Le **Tableau 9** présente la valeur moyenne du peptide β-amyloïde 1-40 dans chaque cluster selon l'interprétation du rapport Aβ42/AB40.

Dans le cluster **Aβ42**, les patients avec un rapport Aβ42/AB40 normal ont une valeur dosée de peptide β-amyloïde 1-40 significativement plus basse (5198 pg/ml) que celle des patients avec un Aβ42/AB40 douteux ou pathologique ($p < 0,0001$).

Pour le cluster **pTAU**, nous n'avons pas assez de patients avec un rapport A β 42/A β 40 douteux (n=7) ou pathologique (n=3) pour effectuer un test statistique détaillé. Cependant en regroupant ces patients (n=10) nous pouvons montrer que la valeur moyenne du peptide β -amyloïde 1-40 pour ceux ayant un rapport A β 42/A β 40 normal n'est pas significativement différente de ceux avec un rapport A β 42/A β 40 douteux et pathologique. Peu de littérature existe sur l'intérêt du dosage du peptide β amyloïde 1-40 en lui-même pour mettre en évidence un dérèglement de la voie amyloïde. Cependant *Dorey and al.* rapportent qu'un taux de peptide amyloïde 1-40 >12500 pg/ml est fortement corrélé à la maladie d'Alzheimer. Dans cette étude, l'équipe lyonnaise montre que des taux élevés de peptide β -amyloïde 1-40 pourraient avoir de meilleures performances diagnostiques que le ratio A β 42/A β 40. La **Figure 41** présente la proportion de dosages de peptide A β 40 > 12500 pg/ml (toutes techniques confondues) pour chaque cluster. La proportion de dosages de A β 40 > 12500 pg/ml est significativement plus importante dans le cluster **pTAU** (73%) par rapport au cluster **A β 42** ($p < 0,0001$) où seuls 2% des patients présentent des taux de peptide β -amyloïde 1-40 > 12500 pg/ml.

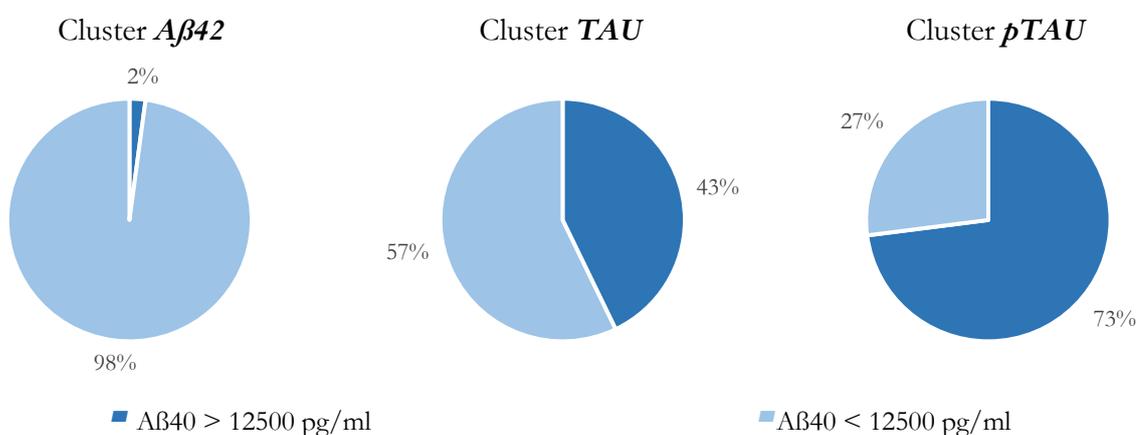


Figure 41 - Proportion de dosages de A β 40 > 12500 pg/ml par cluster

Nous avons représenté dans le **Tableau 10** la répartition des patients selon l'interprétation du rapport A β 42/A β 40 pour les bilans avec un dosage de peptide A β 40 > 12500 pg/ml. Dans le cluster **pTAU**, les bilans avec un peptide A β 1-40 supérieur à 12500pg/ml ont de manière plus significativement plus importante un rapport A β 42/A β 40 considéré comme normal ($p < 0,0001$) alors que 100% des patients du cluster **A β 42** dont le peptide β -amyloïde 1-40 est supérieur à 12500 pg/ml possèdent un rapport A β 42/A β 40 considéré comme pathologique.

Ces résultats contrastés interrogent sur la pertinence du rapport A β 42/A β 40 chez les patients présentant une augmentation isolée de pTAU.

		Cluster <i>Aβ42</i>	Cluster <i>TAU</i>	Cluster <i>pTAU</i>
Nombre de dosages 1-40 > 12500pg/ml		5	3	27
Proportion de dosages A β 40 > 12500pg/ml	A β 42/A β 40 normal	0	100% (n=3)	70,3% (n=19)
	A β 42/A β 40 douteux	0	0	18,5% (n=5)
	A β 42/A β 40 pathologique	100% (n=5)	0	11,1% (n=3)

Tableau 10 – Proportion de bilans avec A β 1-40 > 12500pg/ml pour chaque niveau de rapport A β 42/A β 40 (cluster avec 1 biomarqueur)

⇒ Synthèse des principaux résultats dans le groupe « 1 biomarqueur »

- Proportion significativement plus importante de patients avec un peptide 1-42 abaissé de manière isolée (75,2%)
- Pas de différence significative sur la valeur moyenne du rapport A β 42/A β 40 entre les clusters *A β 42* et *pTAU*.
- Au sein du cluster *A β 42* : proportion de patients avec A β 42/A β 40 normal significativement plus importante que celles des patients avec A β 42/A β 40 douteux ou pathologique. Cela permet d'exclure une maladie d'Alzheimer dans de nombreux cas.
- Valeur moyenne du peptide A β 1-40 est significativement plus importante dans le cluster *pTAU* par rapport au cluster *A β 42*
- Au sein du cluster *A β 42* : faible proportion de 1-40 > 12500 pg/ml (2,1%) avec A β 42/A β 40 toujours pathologique (100%)
- Au sein du cluster *pTAU* : proportion importante de 1-40 > 12500 pg/ml (73%) avec A β 42/A β 40 normal (70,3%), ce qui nous pousse à nous interroger sur l'interprétation du ratio A β 42/A β 40 dans de tels cas.

1.5. Profils avec 2 biomarqueurs positifs

Sur les 1368 LCR analysés, nous avons retrouvé une association de deux biomarqueurs positifs pour 196 patients (14,3%).

1.5.1. Généralités concernant les profils avec association de 2 marqueurs positifs

Près de 50% des bilans retrouvent une augmentation combinée de la protéine TAU totale et de la protéine pTAU et 30% retrouvent une association entre le peptide A β 1-42 et la protéine pTAU. Seulement 18% des patients ont une association A β 1-42 et TAU (*Tableau 11*). La proportion de patients du cluster **TAU + pTAU** est significativement plus importante que celles des deux autres clusters ($p < 0,0001$) (*Figure 42*).

Nous avons défini trois clusters de patients avec 2 marqueurs positifs :

- Le cluster **A β 42 + TAU** : « peptide A β 1-42 abaissé et protéine TAU totale augmentée » avec 35 patients
- Le cluster **A β 42 + pTAU** : « peptide A β -42 abaissé et protéine pTAU augmentée » avec 60 patients
- Le cluster **TAU + pTAU** : « protéine TAU et pTAU augmentées » avec 101 patients

Marqueurs positifs	2016	2017	2018	2019	2020 <i>Janvier à mai</i>	Total	%
Aβ42 + TAU	2	4	10	14	5	35	18%
Aβ42 + pTAU	16	14	16	11	3	60	31%
TAU + pTAU	17	27	16	23	18	101	51%
TOTAL	35	45	42	48	26	196	100%

Tableau 11 - Répartition par année en fonction de l'association de biomarqueurs positifs

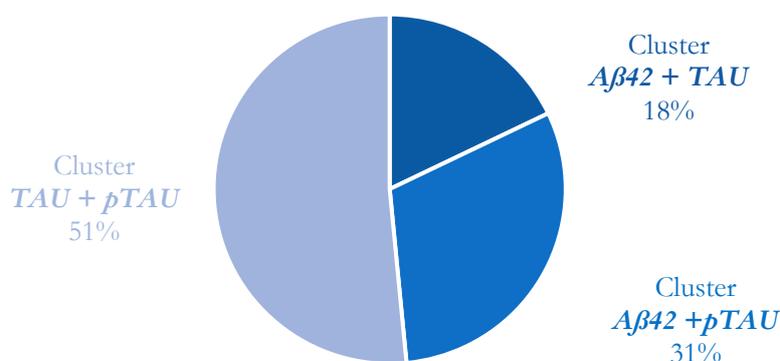


Figure 42 - Répartition en pourcentages des associations de biomarqueurs dans le groupe de 2 biomarqueurs

Le **Tableau 12** regroupe les principales caractéristiques des patients inclus dans chaque cluster. Bien que les patients du cluster **$A\beta42+TAU$** semblent plus jeunes (âge moyen de 64,8 ans), nous n'observons pas de différence significative concernant l'âge moyen des patients entre les 3 clusters du groupe **2 biomarqueurs**.

Au sein du cluster **$A\beta42+pTAU$** , la proportion d'hommes est supérieure à celle des femmes avec respectivement 66% et 33% ($p < 0,001$) tandis que la proportion femmes/hommes est équilibrée dans les deux autres clusters.

		Population totale				Cluster Aβ42 + TAU	Cluster Aβ42 + pTAU	Cluster TAU + pTAU
Nombre de bilans		1368				35	60	101
Age moyen		69,3 ans				64,8 ans	73,8 ans	70,6 ans
Nombre de sujets < 65 ans		26,4% (n=362)				40% (n=14)	5% (n=3)	19% (n=20)
Hommes	Nombre	52% (n=712)				48% (n=17)	66% (n=40)	55,5% (n=56)
	Age moyen (âge min. – âge max.) < 65 ans	69,7 ans (15 – 93)				69,8 ans (41 – 85)	73,2 ans (63 – 90)	71,8 ans (15 – 93)
Femmes	Nombre	24% (n=170)				5 (29%)	2,5% (n=1)	7% (n=4)
	Age moyen (âge min. – âge max.) < 65 ans	48% (n=656)				52% (n=18)	33% (n=20)	44,5% (n=45)
		68,8 ans (12 – 97)				60 ans (12 – 85)	74 ans (52 – 94)	69,6 ans (51 – 97)
		29% (n=192)				50% (n=9)	10% (n=2)	35% (n=16)
Provenance		905				27	34	71
Patients du CHU de Bordeaux						0%	62% (n=21)	30% (n=21)
Centre Mémoire		35,5% (n=321)					35% (n=12)	46% (n=33)
Neuro divers		49% (n=443)				52% (n=14)	3% (n=1)	14% (n=10)
UNV		8% (n=73)				33% (n=9)	0%	10% (n=7)
Autres services du CHU		7,5% (n=68)				15% (n=4)		
Extérieurs		463				8	26	30

Tableau 12 -Caractéristiques générales des patients des clusters avec 2 biomarqueurs

1.5.1.1. Résultats selon l'âge

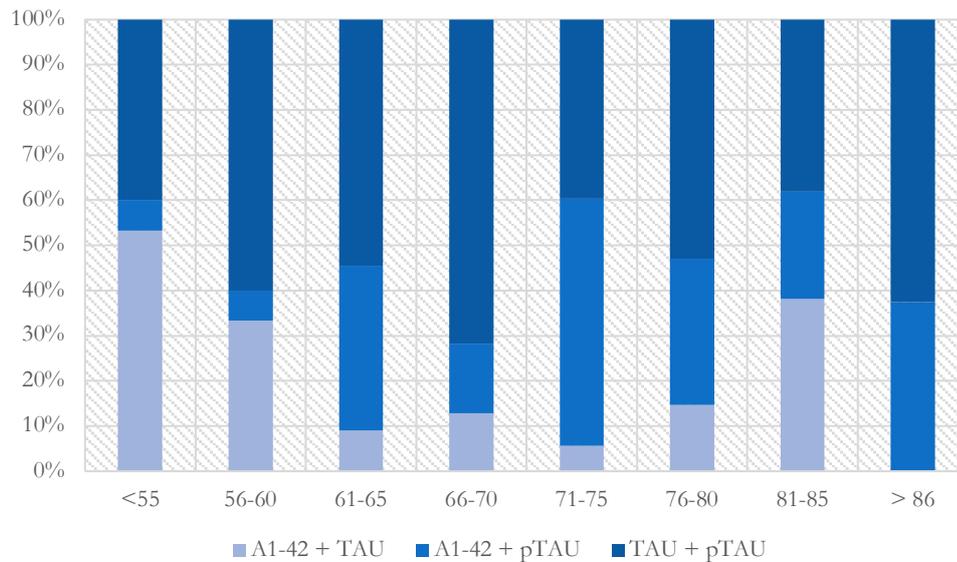


Figure 43 – Répartition des résultats dans le groupe 2 biomarqueurs par tranche d'âges

Comparaison de la répartition des résultats dans chaque tranche d'âge

Entre 61 et 80 ans, puis après 86 ans, la proportion de patients avec une association $A\beta_{42}+TAU$ est significativement plus faible ($p < 0,0001$) (Figure 43). Ce résultat est cohérent avec l'âge moyen de ce cluster qui est plus bas. On note que 40% des patients de ce groupe ont moins de 65 ans, contre moins de 20% dans les autres clusters (Tableau 12).

Comparaison de la proportion des cluster entre chaque tranche d'âge

Bien qu'il y ait une tendance laissant croire à une prédominance de patients plus jeunes dans le cluster $A\beta_{42}+TAU$, nous ne trouvons pas de différence significative entre chaque tranche d'âge.

1.5.2. Dosages du peptide amyloïde 1-40

Sur les 196 dossiers avec 2 marqueurs positifs, 105 ont bénéficié du dosage supplémentaire du peptide β -amyloïde 1-40 soit 54% des patients (Figure 44).

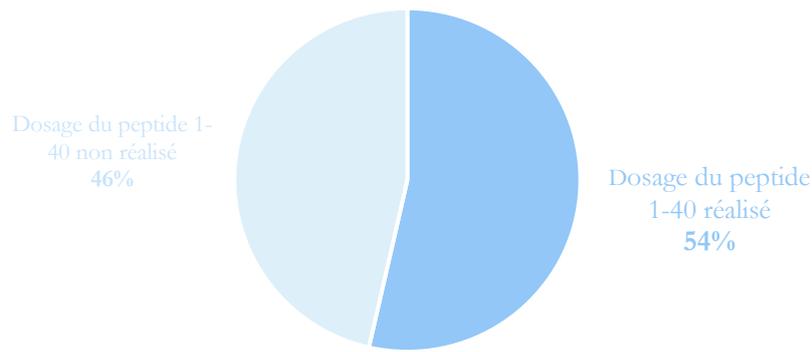


Figure 44 – Diagramme circulaire représentant la proportion de dosages de $A\beta 40$ réalisés dans le groupe 2 biomarqueurs

Nous avons majoritairement rajouté ce dosage dans les cas où nous retrouvions les associations $A\beta 42+TAU$ et $TAU+pTAU$ (Figure 45).

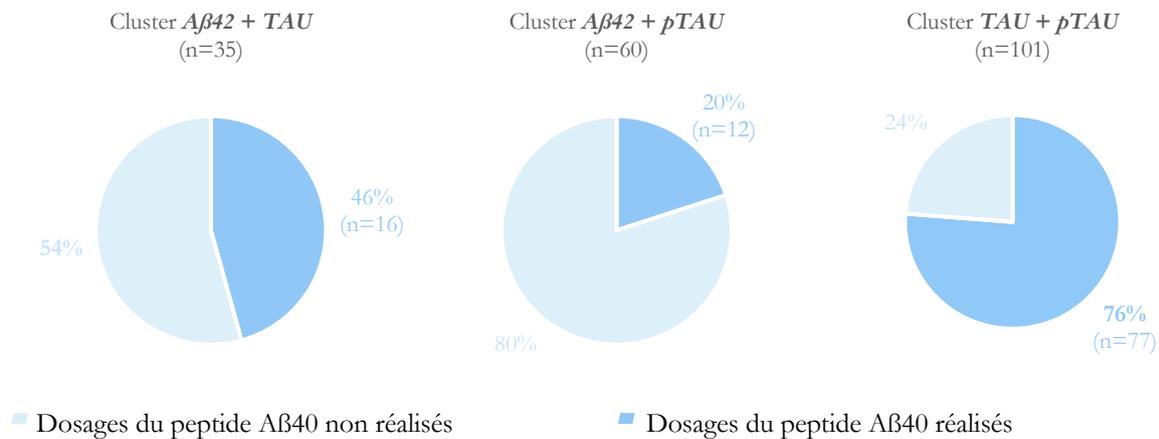


Figure 45 – Proportion de dosages de $A\beta 40$ réalisés dans chaque cluster du groupe « 2 biomarqueurs »

Dans le cluster $A\beta 42+TAU$, l'objectif était de confirmer ou non la présence d'une voie amyloïde pathogène. Dans le cas du cluster $TAU+pTAU$, l'objectif était de rechercher une voie amyloïde pathogène devant une dérégulation de la phosphorylation de TAU.

Pour le cluster $A\beta 42+pTAU$, du fait de la présence de deux biomarqueurs témoignant conjointement d'une anomalie de la voie amyloïde et de la phosphorylation de TAU, nous n'avons pas systématiquement rajouté le dosage du peptide β -amyloïde 1-40.

Comme dans la partie précédente, nous allons dans un premier temps, présenter les résultats en fonction de l'interprétation du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$, puis nous nous intéresserons plus précisément à la valeur du peptide β -amyloïde 1-40.

Résultats en fonction de la valeur du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$

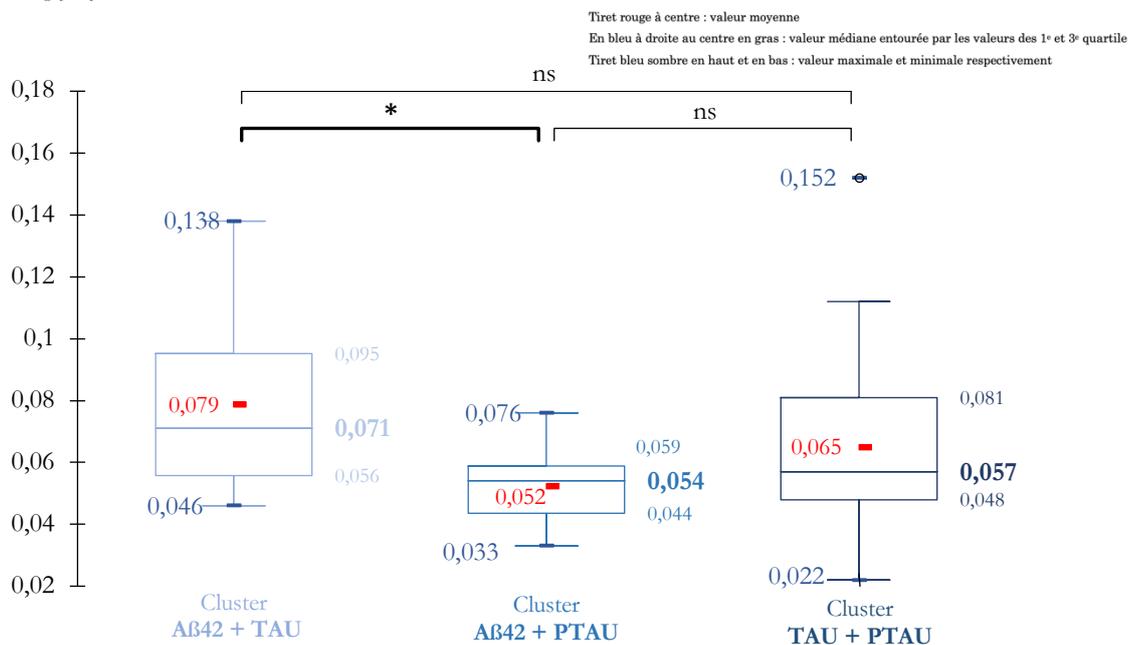
	Cluster $A\beta_{42} + TAU$	Cluster $A\beta_{42} + pTAU$	Cluster $TAU + pTAU$
Nombre total de dosages de 1-40 réalisés	16	12	77
Valeur moyenne β_{42}/β_{40} (min – max)	0,079 (0,046 – 0,138)	0,052 (0,033 – 0,076)	0,065 (0,022 – 0,152)

Tableau 13 - Valeur moyenne du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ (clusters avec 2 biomarqueurs)

Comparaison des clusters selon les valeurs du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$

Il apparaît que la valeur moyenne du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ est significativement plus basse dans le cluster $A\beta_{42}+pTAU$ par rapport au cluster $A\beta_{42}+TAU$ ($p=0,007$) avec des valeurs respectives de 0,052 et 0,079 (Tableau 13 et Figure 46). Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les autres clusters.

* : significatif au niveau



Page précédente :

Figure 46 - Représentation des valeurs des rapports $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ (clusters avec 2 biomarqueurs)

Comparaison de la répartition des patients selon l'interprétation du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ dans chaque cluster

Dans le cluster $A\beta_{42}+TAU$, la proportion des rapports $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ considérés comme normaux est significativement plus importante que celle des rapports considérés comme pathologiques ($p=0,015$) avec respectivement 56,2% contre 6,2% (Figure 47). Dans les clusters $A\beta_{42}+pTAU$ et $TAU+pTAU$, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les proportions de rapports $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ normaux et pathologiques.

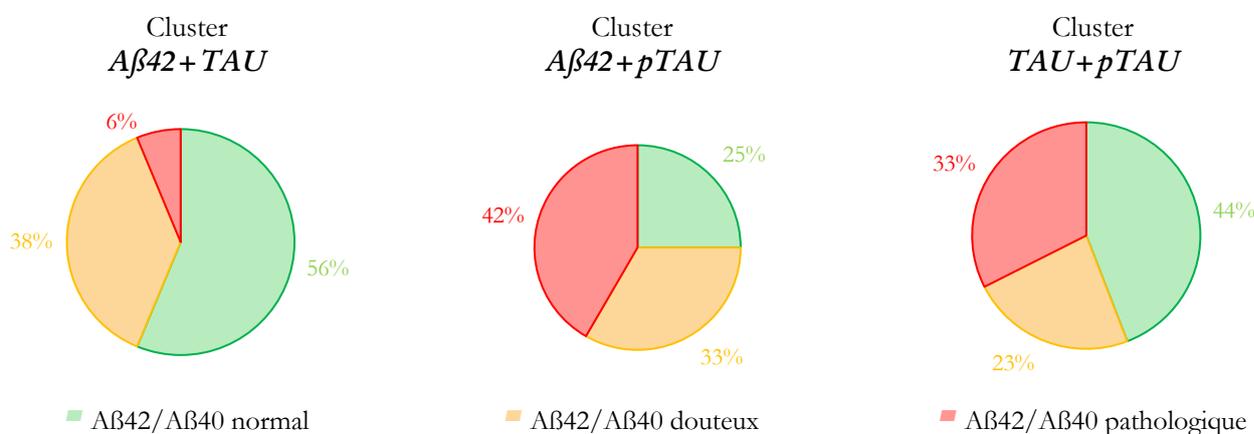


Figure 47 - Répartition en fonction du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pour les clusters du groupe 2 biomarqueurs

Résultats en fonction de la valeur du peptide $A\beta_{40}$

Comparaison des différents clusters selon la valeur du peptide 1-40

La valeur moyenne du peptide amyloïde 1-40 est significativement plus élevée dans le cluster $TAU+pTAU$ que dans les deux autres clusters ($p<0,0001$ et $p<0,0005$) (Figure 48). Bien que le cluster $A\beta_{42}+pTAU$ présente un taux intermédiaire, il n'y a pas de différence significative avec le cluster $A\beta_{42}+TAU$. La présence du biomarqueur $pTAU > 60$ pg/ml n'est pas toujours associée à une augmentation du peptide β -amyloïde 1-40.

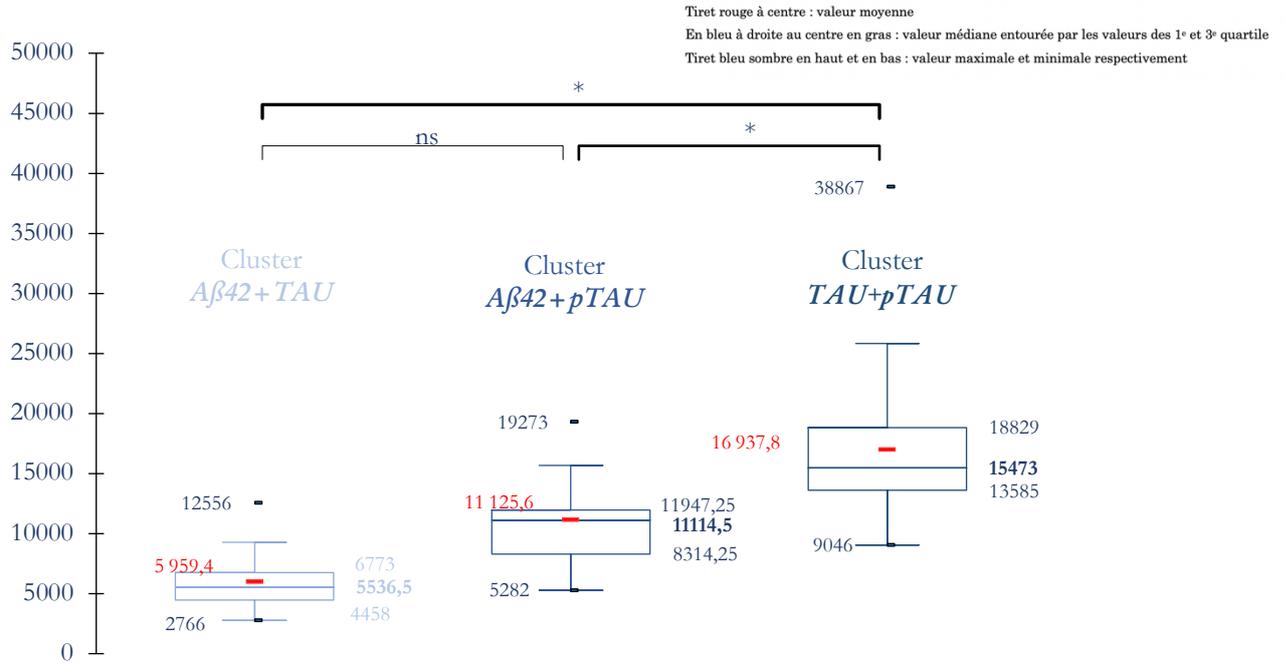


Figure 48 – Répartition des valeurs de $A\beta_{40}$ pour les clusters du groupes 2 biomarqueurs

Comparaison des différents clusters pour les valeurs du $A\beta_{40} > 12500\text{pg/ml}$

La **Figure 49** présente la proportion de dosages de peptide 1-40 $> 12500\text{pg/ml}$ (toutes techniques confondues) pour chaque cluster. Les résultats détaillés pour chaque technique sont disponibles dans les annexes (**Annexe M**). La très grande majorité des patients dont le peptide β -amyloïde 1-40 $> 12500\text{pg/ml}$ (69 patients sur 73) proviennent du cluster **$TAU+pTAU$** ($p < 0,0001$).

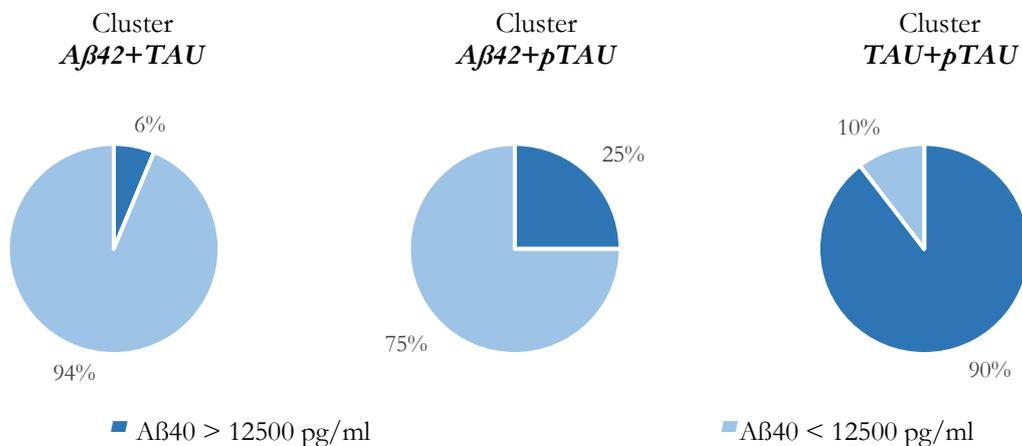


Figure 49 - Proportion de dosages $A\beta_{40} > 12500\text{pg/ml}$ pour les clusters du groupe « 2 biomarqueurs »

Le **Tableau 14** présente les valeurs moyennes du peptide β -amyloïde 1-40 pour chaque cluster selon l'interprétation du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$.

Dans le cluster **$A\beta_{42}+TAU$** , nous ne pouvons réaliser de tests statistiques en raison d'un nombre trop faible de patients avec un rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pathologique (n=1) et douteux (n=6). Il apparaît néanmoins que la valeur brute du peptide $A\beta_{40}$ des patients avec rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ normal et douteux est environ deux fois moins importante que pour les patients avec un rapport pathologique.

Dans le cluster **$TAU+pTAU$** , la valeur moyenne du peptide β -amyloïde des patients avec un $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ douteux est significativement moins élevée que celle des patients avec un $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pathologique ou normal ($p<0,0001$).

	Cluster $A\beta_{42}+TAU$	Cluster $A\beta_{42}+pTAU$	Cluster $TAU+pTAU$
β_{42}/β_{40} normal	5163,4 (3293 – 6669)	9524,7 (7588 – 11586)	17026,8 (9046 – 24467)
β_{42}/β_{40} douteux	6053,8 (2766 – 9276)	9360,3 (5282 – 11547)	13390 (9171 – 15958)
β_{42}/β_{40} pathologique	12556	13465 (8371 – 19273)	19370 (11468 – 38867)

Tableau 14 – Valeurs moyennes de $A\beta_{40}$ pour chaque cluster du groupe « 2 biomarqueurs »

Relation entre interprétation du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ et valeur du peptide $A\beta_{40}$

Dans les clusters **$A\beta_{42}+TAU$** et **$A\beta_{42}+pTAU$** , les 4 patients avec un peptide $A\beta_{1-40} > 12500$ pg/ml ont un rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pathologique. (**Tableau 15**)

Dans le cluster **$TAU+pTAU$** , seuls 34,7% ont un rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pathologique. La proportion de bilans avec un peptide $A\beta_{1-40}$ supérieur à 12500 pg/ml et un rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ normal est significativement plus importante que celle avec un rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ considéré comme intermédiaire ($p<0,0001$). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les proportions de patients avec un peptide β -amyloïde 1-40 > 12500 pg/ml ayant un rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ normal et pathologique.

	Cluster <i>Aβ42 + TAU</i>	Cluster <i>Aβ42 + pTAU</i>	Cluster <i>TAU + pTAU</i>
Nombre de dosages de <i>Aβ1-40 > 12500 pg/ml</i>	1	3	69
1-42/1-40 normal	0	0	43,5% (n=30)
1-42/1-40 douteux	0	0	21,7% (n=15)
1-42/1-40 pathologique	100% (n=1)	100% (n=3)	34,7% (n=24)

Tableau 15 – Répartition des dosages de $A\beta_{40} > 12500$ pg/ml selon la conclusion du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ (« clusters du groupe 2 »)

⇒ Synthèse des principaux résultats dans le groupe « 2 biomarqueurs »

- Proportion significativement plus importante de bilan « TAU+pTAU »
- Cluster $A\beta_{42}+pTAU$: proportion d'hommes significativement plus importante que la proportion de femmes. Valeur moyenne du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ est significativement plus basse et pathologique
- Cluster $A\beta_{42}+TAU$: rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ souvent normal.
- La proportion de bilans avec un peptide 1-40 >12500 pg/ml est plus importante dans le cluster $TAU+pTAU$
- Cluster $TAU+pTAU$: la valeur moyenne du peptide $A\beta_{1-40}$ est plus importante. La proportion de bilans avec un peptide 1-40 > 12500 pg/ml est plus importante. Leur rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ est cependant considéré comme normal.

La mise en parallèle des résultats obtenus pour les profils avec 1 ou 2 biomarqueurs nous permet d'isoler deux tendances générales pour lesquelles il s'avère nécessaire de rajouter le 4^e biomarqueur :

- baisse du peptide amyloïde 1-42 +/- associée à une augmentation de TAU (25% des bilans)
- augmentation de pTAU +/- augmentation de TAU (11% des bilans)

Nous avons exclu les clusters TAU car non contributifs et $A\beta_{42}+pTAU$ car « probable maladie d'Alzheimer » par présence du marqueur le plus sensible ($A\beta_{42}$) et du marqueur le plus spécifique (pTAU).

Les paragraphes suivants justifient notre choix de regrouper d'une part les patients $A\beta_{42}$ et $A\beta_{42}+TAU$ et d'autre part les patients $pTAU$ et $pTAU+TAU$. La nouvelle répartition obtenue à l'issue du bilan classique est représentée par la **Figure 50**.

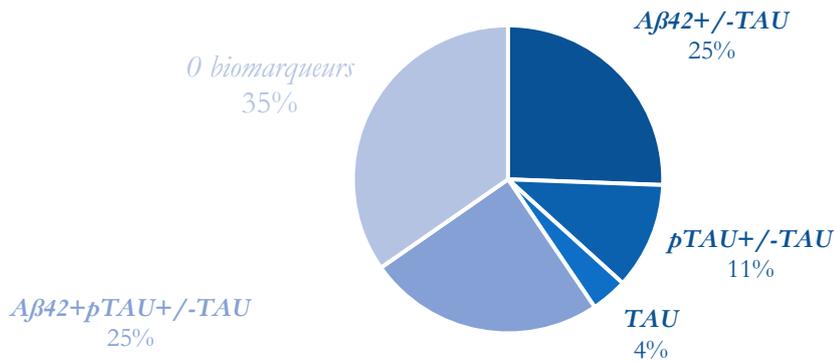


Figure 50 – Répartition corrigée des patients en fonction des profils avant le dosage du 4^e biomarqueur

Lorsque l'on retrouve une **diminution du peptide β-amyloïde 1-42 associée ou non à une augmentation de la protéine TAU**, nous n'observons pas de différence significative pour la valeur moyenne du rapport Aβ42/Aβ40 entre les deux clusters (**Figure 51**). De plus ce rapport Aβ42/Aβ40 est normal dans les deux cas (0,076 pour le cluster **Aβ42** et 0,078 pour le cluster **Aβ42+TAU**).

En regard, nous n'observons pas de différence significative pour les valeurs de peptide β-amyloïde 1-40 entre les deux clusters (**Figure 52**). De plus, peu de patients présentent un peptide β-amyloïde 1-40 > 12500 pg/ml (2,1% pour le cluster **Aβ42** et 6,2% pour le cluster **Aβ42+TAU**) et si c'est le cas, le rapport Aβ42/Aβ40 est toujours pathologique.

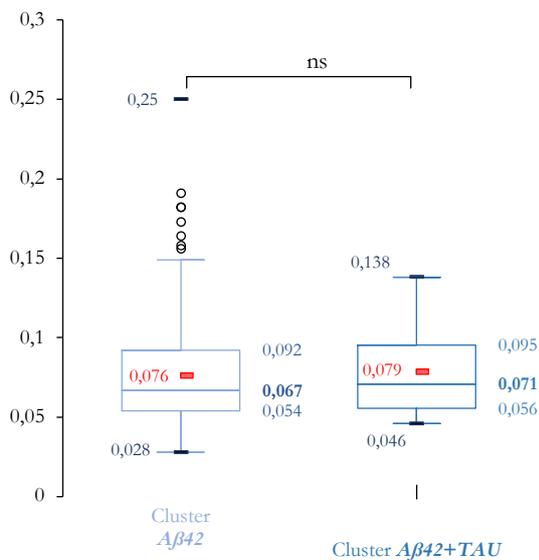


Figure 51 – Répartition des valeurs de Aβ42/Aβ40 pour les clusters Aβ42 et Aβ42+TAU

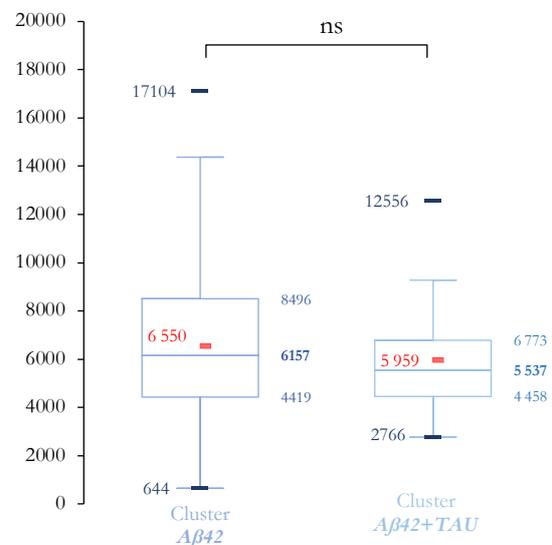


Figure 52 – Répartition des valeurs de Aβ40 pour les clusters Aβ42 et Aβ42+TAU

Lorsque l'on retrouve une **augmentation de pTAU associée ou non à une augmentation de TAU**, la valeur moyenne du rapport Aβ42/Aβ40 est significativement plus importante ($p < 0,002$) dans le cluster **pTAU** (0,078) par rapport au cluster **pTAU+TAU** (0,065), cependant les deux valeurs étant supérieures ou égales au seuil, nous considérons que cela n'affecte pas le regroupement de ces deux clusters (*Figure 53*).

Nous avons observé dans le cluster **pTAU** une large proportion de patients avec un rapport Aβ42/Aβ40 considéré comme normal (73%) et dans une moindre mesure dans le cluster **pTAU+TAU** (44%). Cependant l'observation en parallèle de la valeur moyenne du peptide β-amyloïde 1-40 qui largement plus élevée que dans les clusters **Aβ42** et **Aβ42+TAU** tend à relativiser la place du rapport Aβ42/Aβ40 dans la situation où l'on retrouve une augmentation de pTAU sans anomalie amyloïde visible avec le dosage du peptide Aβ42.

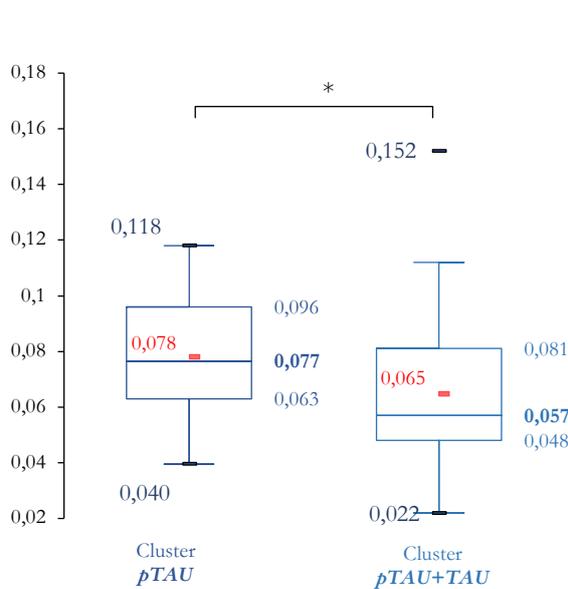


Figure 53 - Répartition des valeurs de Aβ42/Aβ40 pour les clusters pTAU et pTAU+TAU

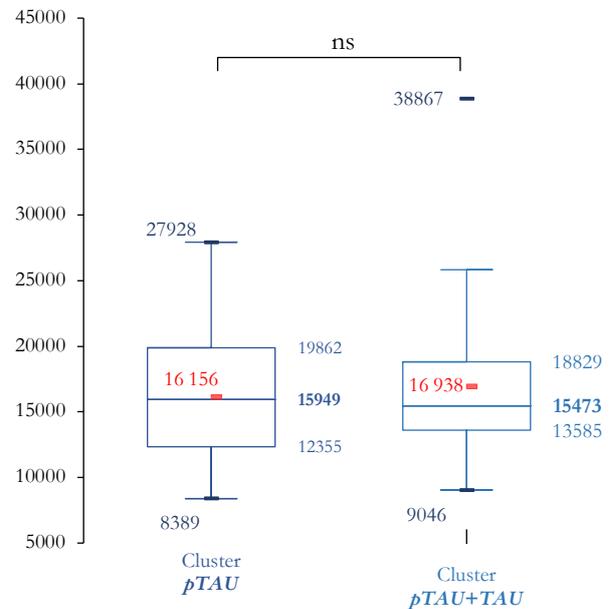


Figure 54 - Répartition des valeurs de Aβ40 pour les clusters pTAU et pTAU+TAU

Nous ne retrouvons pas de différence significative concernant la valeur moyenne du peptide β-amyloïde entre les clusters **pTAU** et **pTAU+TAU** (*Figure 54*).

Avec les 3 biomarqueurs du bilan classique et le biomarqueur additionnel, nous pouvons conclure pour de nombreux profils. La ratio Aβ42/Aβ40 est utile, principalement lorsque l'on retrouve un peptide β-amyloïde 1-42 diminué plus ou moins associé à une augmentation de TAU totale. Nous

pouvons ainsi facilement séparer les producteurs faibles avec ratio normal des patients Alzheimer probables avec ratio diminué.

Cependant nous avons mis en évidence que le ratio pathologique défini pour le rapport A β 42/A β 40 peut être en contradiction avec les valeurs brutes du peptide A β 1-40 dans les dossiers avec une augmentation de pTAU plus ou moins associée à une augmentation de TAU. Nous posons l'hypothèse qu'une anomalie amyloïde est bien présente si nous retrouvons les résultats suivants :

- patients avec une baisse du peptide A β 42 et un ratio A β 42/A β 40 < 0,050
- patients avec une augmentation de pTAU et soit un peptide A β 40 > 12500 pg/ml ou un ratio A β 42/A β 40 < 0,050 si le peptide A β 40 < 12500pg/ml

Il était nécessaire à présent de se pencher sur les données cliniques afin d'analyser la répartition des profils, leurs caractéristiques et les résultats du dosage du 4^e biomarqueur dans un groupe de patients pour lesquels nous supposons l'existence de troubles cognitifs en raison du service d'origine. Pour cela nous avons recentré nos démarches dans la sous-population des patients vus au centre mémoire (CMRR) du CHU de Bordeaux.

2. Résultats des bilans réalisés pour le CMRR

Remarque : nous avons décidé de parler de « sous-groupe » pour catégoriser les patients du CMRR selon le nombre de biomarqueurs et de « sous-cluster » pour catégoriser les patients du CMRR selon le type de biomarqueurs.

321 bilans ont été réalisés pour des patients vus en consultation au centre des maladies neurodégénératives. Les patients se répartissent de la manière suivante (**Figure 55**) :

- **92 (29%)** dans le sous-groupe **CMRR 0 biomarqueur**
- **120 (37%)** dans le sous-groupe **CMRR 3 biomarqueurs**

Ainsi dans deux tiers des cas (66%), les biomarqueurs tous négatifs ou tous positifs, permettent respectivement d'exclure ou d'orienter le diagnostic probabiliste vers une maladie d'Alzheimer.

Dans le derniers tiers (34%), on retrouve des profils avec 1 ou 2 biomarqueurs positifs :

- **67 (20%)** dans le sous-groupe **CMRR 1 biomarqueur**
 - 58 avec le peptide amyloïde 1-42 abaissé (sous-cluster **CMRR A β 42**)
 - 3 avec la protéine TAU augmentée (sous-cluster **TAU**)

- 6 avec la protéine pTAU augmentée (sous-cluster *pTAU*)
- 42 (14%) dans le sous-groupe **CMRR 2 biomarqueurs**
 - 22 avec le peptide 1-42 abaissé et la protéine pTAU augmentée (sous-cluster **CMRR Aβ42+pTAU**)
 - 20 avec une augmentation combinée des protéines TAU et pTAU (sous-cluster **CMRR TAU+pTAU**)

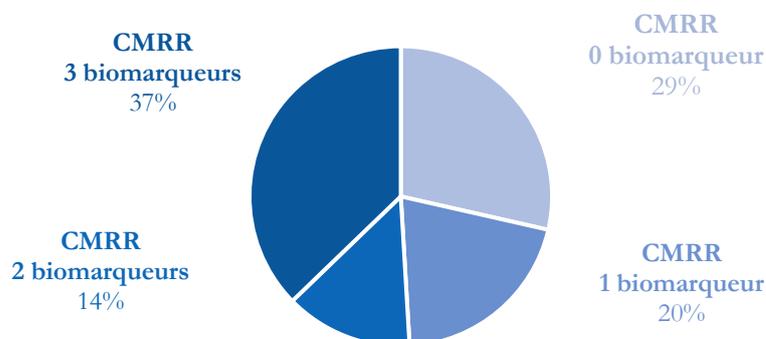


Figure 55 - Proportion de patients dans chaque groupe

Le tableau en *Annexe N* présente les caractéristiques générales des différents groupes de patients en fonction du nombre de biomarqueurs positifs dans la sous-population du CMRR. Les informations cliniques supplémentaires (antécédents, facteurs de risques cardiovasculaires, etc.) collectées et détaillées par clusters sont disponibles dans les tableaux de l'*Annexe O*.

Remarque : afin de simplifier l'analyse et le rendu des résultats, les patients initialement inclus sous le code diagnostique « Plainte cognitive isolée » ont été considérés comme « Trouble cognitif mineur ».

Prérequis

Nous avons comparé les différentes populations de patients du CMRR en fonction des données récupérées rétrospectivement en excluant les sous-clusters *TAU CMRR* et *pTAU CMRR* des tests statistiques en raison d'un nombre de patients inclus beaucoup trop faible (respectivement 3 et 6 patients).

Âge

Les patients du sous-groupe **CMRR 0 biomarqueur** sont significativement plus jeunes (64,9 ans) que par rapport aux sujets des sous-groupes **CMRR 1 biomarqueur** et **CMRR 2**

biomarqueurs ($p < 0,0001$). L'âge moyen des patients du sous-groupe **CMRR 0 biomarqueur** n'est pas significativement différent de celui du groupe dont ils sont issus (**0 biomarqueur**). Nous retrouvons le même résultat pour les sous-groupes **CMRR 1 biomarqueur** et **CMRR 2 biomarqueurs**.

Par contre les patients inclus dans le sous-groupe **CMRR 3 biomarqueurs** sont significativement plus jeunes (66,9 ans) que ceux inclus dans le groupe **3 biomarqueurs** (69,9 ans). Cette tendance est également observable avec la proportion de sujets inclus < 65 ans qui est plus importante dans le sous-groupe **CMRR 3 biomarqueurs** (36%) versus **3 biomarqueurs** (25,3%) ($p = 0,008$).

Enfin, la proportion de sujets < 65 ans est plus importante dans le sous-groupe **CMRR 0 biomarqueurs** que dans les 3 autres sous-groupes CMRR.

Sex-ratio

Comme dans la population globale de l'étude, nous retrouvons une proportion plus importante de femmes (60% environ) dans le sous-groupe **CMRR 3 biomarqueurs** alors que le sex-ratio est équilibré dans les autres sous-groupes.

Caractérisation du trouble cognitif

Les proportions de patients catégorisés « trouble cognitif mineur » ne sont pas différentes entre les 4 grands sous-groupes de patients (*Annexe N*). Nous observons le même résultat pour les patients classés « trouble cognitif majeur ».

Cependant il est intéressant de noter que la proportion de patients avec « trouble cognitif majeur » semble augmenter avec le nombre de biomarqueurs positifs, passant de 47,8% pour le groupe **0 biomarqueur** à 61,6% pour le groupe **3 biomarqueurs**. Dans ce dernier groupe, la proportion des patients avec un « trouble cognitif majeur » est significativement plus importante que celle des patients avec un « trouble cognitif mineur » ($p < 0,0001$).

Données issues des dossiers cliniques informatisés

Nous n'observons pas de différences significatives entre les sous-clusters en ce qui concerne la présence des différents facteurs de risque cardiovasculaires et la présence d'antécédents familiaux déclarés de maladie d'Alzheimer (*Annexe O – tableau a*).

Concernant les différents signes cliniques recueillis lors de l'interrogatoire du malade et de son entourage ou au cours de l'examen clinique, la proportion de troubles mnésiques rapportés est élevée dans chaque cluster mais sans différence significative (*Annexe O – tableau b*).

L'analyse des comptes-rendus d'IRM disponibles (*Annexe O – tableau c*) au moment de la réalisation de la PL montre une proportion significativement moins importante d'atrophie hippocampique retrouvée chez les patients **CMRR 0 biomarqueurs** (44%) par rapport aux patients des clusters **CMRR A β 42** (75%), **CMRR A β 42+pTAU** (73%) et **CMRR TAU+pTAU** (83%) ($p < 0,0001$). Il n'y a pas de différence significative entre les sous-groupes par rapport à la présence de lésions de microangiopathie et/ou de d'atrophie touchant les autres zones cérébrales.

Le MMS (*Annexe O – tableau d*) est significativement plus élevé chez les patients du sous-groupe **CMRR 0 biomarqueur** par rapport aux clusters des sous-groupes **CMRR 3 biomarqueurs** et **CMRR 2 biomarqueurs** pour les patients des niveaux d'études primaire et secondaire.

Proportion de patients inclus (n)		CMRR Aβ42	CMRR TAU	CMRR pTAU	CMRR Aβ42+pTAU	CMRR TAU + pTAU
		86,5% (n=58)	4,5% (n=3)	9% (n=6)	52,3% (n=22)	47,6% (n=20)
Age moyen au moment du bilan		69,12 ans (44 – 80)	70,3 ans (64 – 74)	73,1 ans (66 – 80)	71,4 ans (52 – 79)	68,9 ans (52 – 79)
Proportion de sujets < 65 ans		(n=10)	(n=1)	0	9% (n=2)	25% (n=5)
Proportion (nombre)						
Age moyen (âge min. – âge max.)		51,7% (n=30)	(n=2)	83,3% (n=5)	54,4% (n=12)	45% (n=9)
Dont < 65 ans		68,3 ans (44 – 80)	68,5 ans	73 ans (66 – 80)	71,6 ans (63 – 79)	70,5 (60 – 79)
Proportion (nombre)		23,3% (n=7)	(n=1)	0	8,3% (n=1)	11% (n=1)
Age moyen (âge min. – âge max.)		48,2% (n=28)	(n=1)	16,6% (n=1)	45,5% (n=10)	55% (n=11)
Dont < 65 ans		70 ans (56 – 76)	74	74 ans	71,1 ans (52 – 79)	67,5 (52 – 78)
		10,7% (n=3)	0	0	10% (n=1)	36% (n=4)
Trouble cognitif mineur		29,3% (n=17)	(n=1)	(n=5)	36,3% (n=8)	35% (n=7)
Dominante amnésique		82,3% (n=14)	0	(n=3)	(n=4)	(n=6)
Troubles du langage		11,7% (n=2)	(n=1)	0	(n=1)	(n=1)
Syndrome dysexécutif et/ou comportemental		5,9% (n=1)	0	(n=1)	(n=1)	0
Non renseigné		0%	0	(n=1)	(n=2)	0
Trouble cognitif majeur		55,2% (n=32)	(n=2)	(n=0)	54,5% (n=12)	55% (n=11)
Dominante amnésique		46,8% (n=15)	0	0	(n=2)	(n=5)
Troubles du langage		6,2% (n=2)	0	0	(n=5)	(n=0)
Troubles visuels		6,2% (n=2)	0	0	(n=1)	(n=0)
Syndrome dysexécutif et/ou comportemental		25% (n=8)	(n=1)	0	(n=1)	(n=2)
Autres présentation		6,2% (n=2)	0	0	0	(n=3)
Présentation diffuse		6,2% (n=2)	(n=1)	0	0	(n=1)
Non renseigné		3,1% (n=1)	0	0	(n=3)	(n=0)
Absence de données		15,5% (n=9)	0	(n=1)	9,1% (n=2)	10% (n=2)

Tableau 16 - Caractéristiques générales des patients du CMRR par cluster

Résultats du bilan classique ($A\beta_{42}$, TAU et pTAU)

Pour 20% des patients, nous retrouvons une anomalie isolée lors du dosage des 3 biomarqueurs (proportion inférieure à celle retrouvée en population générale) (**Figure 55**). Comme dans l'étude générale, les patients présentent une baisse isolée du peptide β -amyloïde 1-42 dans 86,5% des cas : anomalie significativement plus représentée que l'augmentation isolée de la protéine TAU totale ou de pTAU ($p < 0,0001$).

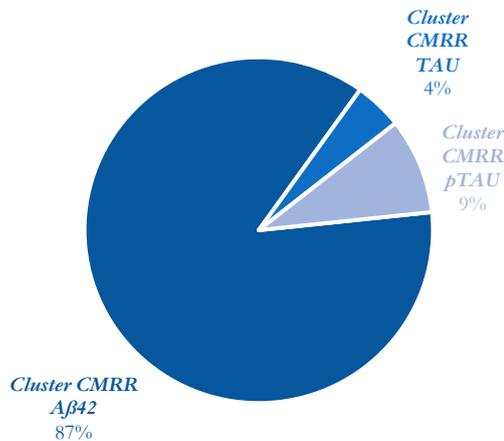


Figure 56 – Répartition par clusters dans le sous-groupe « CMRR 1 biomarqueur »

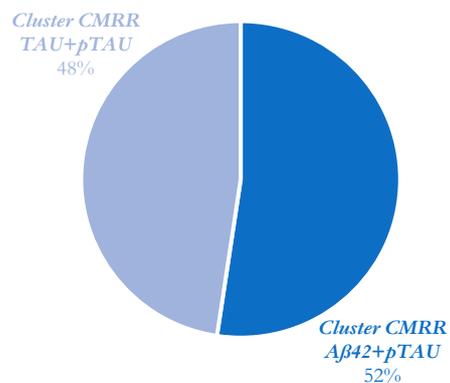


Figure 57 – Répartition par clusters dans le sous-groupe « CMRR 2 biomarqueurs »

Pour 42 patients sur 321 (13%), nous avons retrouvé une association de 2 biomarqueurs. Cette proportion est proche de celle retrouvée dans la population globale de l'étude (14,4%). Les patients présentant les associations $A\beta_{42}+pTAU$ et $TAU+pTAU$ sont retrouvés dans des proportions similaires (**Figure 56**). Aucun patient du CMRR n'a présenté l'association $A\beta_{42}+TAU$ (**Figure 57**).

Résultats du dosage du 4^e marqueur ($A\beta_{40}$)

Clusters du groupe CMRR 1 biomarqueur

La grande majorité des patients du groupe **1 biomarqueur** ont bénéficié du dosage du peptide β -amyloïde 1-40. Les valeurs moyennes sont présentées dans le **Tableau 17**.

Seulement 8 patients sur 67 en ont été exclus :

- 6 dans le cluster **CMRR $A\beta_{42}$** , pour des raisons préanalytiques et analytiques ou pour des valeurs de 1-42 très proches du seuil pathologique.

- 2 dans le cluster *CMRR TAU*

	<i>CMRR Aβ42</i>	<i>CMRR TAU</i>	<i>CMRR pTAU</i>
Proportion de dosages de Aβ40 réalisés	93% (n=52)	(n=1)	100% (n=6)
Valeur moyenne Aβ42/Aβ40 en pg/ml (min – max)	0,064 (0,03 – 0,12)	0,079	0,066 (0,053 – 0,082)
Aβ42/Aβ40 normal	42,3% (n=22)	(n=1)	50% (n=3)
Aβ42/Aβ40 douteux	32,7% (n=17)	(n=0)	50% (n=3)
Aβ42/Aβ40 pathologique	25% (n=13)	(n=0)	0% (n=0)

Tableau 17 – Valeur moyenne du rapport Aβ42/Aβ40 et répartition selon son interprétation (clusters avec 1 biomarqueur)

Comme dans la population totale, la comparaison des valeurs du rapport Aβ42/Aβ40 entre les clusters *CMRR Aβ42* et *CMRR pTAU* ne montre aucune différence significative. Par ailleurs la valeur moyenne retrouvée est supérieure au seuil pathologique actuellement utilisé.

	<i>CMRR Aβ42</i>	<i>CMRR TAU</i>	<i>CMRR pTAU</i>
Valeur moyenne du peptide 1-40 (pg/ml) (min – max)	7224 (2734 – 11764)	17206	15883,1 (8389 – 18958)
Proportion de peptide Aβ1-40 > 12500	0% (n=0)	(n=1)	83,3% (n=5)

Tableau 18 - Valeur moyenne du Aβ40 et proportion de Aβ40 > 12500 pg/ml (cluster avec 1 biomarqueur)

De même, il apparaît de manière significative que la valeur moyenne du peptide 1-40 est plus importante dans le sous-cluster *CMRR pTAU* par rapport au sous-cluster *CMRR Aβ42* ($p < 0,0001$) (Tableau 18). La proportion de bilans avec un peptide 1-40 supérieur à 12500 pg/ml est significativement plus importante dans le sous-cluster *CMRR pTAU* (83,3%) ($p < 0,0001$).

Clusters du groupe CMRR 2 biomarqueurs

Au sein du groupe 2 biomarqueurs, 17 patients (85%) du sous-cluster **CMRR TAU+pTAU** ont bénéficié d'un dosage complémentaire du peptide Aβ40 afin de rechercher une anomalie de la voie amyloïde chez des patients ayant déjà une anomalie de la voie TAU. Comme en population totale, nous n'avons pas ajouté systématiquement le dosage du 4^e biomarqueur dans les cas où nous retrouvons l'association Aβ42+pTAU.

La comparaison des valeurs du rapport Aβ42/Aβ40 entre ces deux sous-clusters ne montre pas de différence significative, ni dans la valeur moyenne, ni dans la répartition normaux/douteux/pathologiques (**Tableau 19**). Seule une minorité de patients présentent un ratio pathologique (25% dans le cluster **Aβ1-42+pTAU** et 35% dans le cluster **TAU+pTAU**)

	Cluster CMRR Aβ42 + pTAU	Cluster CMRR TAU + pTAU
Nombre total de dosages de 1-40 réalisés	18% (n=4)	85% (n=17)
Valeur moyenne Aβ42/Aβ40 en pg/ml (min – max)	0,055 (0,046 – 0,065)	0,065 (0,042 – 0,152)
Aβ42/Aβ40 normal	50% (n=2)	41% (n=7)
Aβ42/Aβ40 douteux	25% (n=1)	29% (n=5)
Aβ42/Aβ40 pathologique	25% (n=1)	35% (n=6)

Tableau 19 – Valeur moyenne du rapport Aβ42/Aβ40 et répartition selon son interprétation (clusters avec 2 biomarqueurs)

Les valeurs du peptide Aβ40 sont significativement plus élevées dans le sous-cluster **CMRR TAU+pTAU** par rapport au sous-cluster **CMRR Aβ42+pTAU** ($p = 0,001$) (**Tableau 20**).

De plus, tous les patients avec un peptide Aβ40 > 12500 pg/ml sont dans le cluster **CMRR TAU+pTAU**.

	Sous-cluster CMRR A β 42+PTAU	Sous-cluster CMRR TAU +PTAU
Valeur moyenne du peptide A β 40 (pg/ml) (min – max)	9 571,7 (7588 – 11547)	15 597,7 (10283 – 21677)
Proportion de peptide A β 40 > 12500	0%	94,1% (n=16)

Tableau 20 - Valeur moyenne du A β 40 et proportion de A β 40 > 12500 pg/ml (clusters 2 biomarqueurs)

Concordance entre hypothèse diagnostique et diagnostic retenu

Remarque : dans les tableaux 21 à 29 : MA = Maladie d'Alzheimer ; non MA = non-Maladie d'Alzheimer ; n.c. = non contributif

CMRR 0 biomarqueur (Tableau 21)

L'hypothèse d'une maladie d'Alzheimer probable a été émise chez 13% (n=12) des patients et celle d'une possible DLFT chez 9,7% (n=9). Cependant aucune hypothèse diagnostique ne se détache de manière significative par rapport aux autres. On retrouve un vaste panel de pathologies pouvant entraîner une détérioration des fonctions cognitives.

Après les résultats de la ponction lombaire (=3 biomarqueurs normaux), aucun des patients pour lesquels une maladie d'Alzheimer avait été initialement proposée n'a vu cette hypothèse retenue par le clinicien. Parmi eux, trois (25%) ont été finalement catégorisés DFLT et pour deux autres une (16,6%) origine vasculaire a été préférée.

Pour 15 patients (16,3%), les cliniciens proposent une hypothèse diagnostique différente de la maladie d'Alzheimer, qu'ils confirment après avoir reçu les résultats. Sur 39 patients pour lesquels aucune hypothèse n'a été formulée, 19 (48,7%) ont finalement bénéficié d'un diagnostic précis différent de la maladie d'Alzheimer dont majoritairement celui de DFLT (42,1%).

Au final, le bilan a permis de poser un diagnostic pour 52% des patients.

CMRR 3 biomarqueurs (Tableau 22)

Les cliniciens formulent, pour plus de 60% des patients inclus dans ce groupe (n=73) l'hypothèse d'une maladie d'Alzheimer cliniquement probable ou d'une forme atypique/mixte. L'analyse des biomarqueurs leur permet de confirmer leur hypothèse dans 92,3% (n=60) des cas pour les formes classiques et 87,5% (n=7) pour les formes atypiques ou mixtes. Enfin pour 78,2% des patients pour lesquels aucune hypothèse claire n'était proposée, le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer est choisi, en concordance avec les résultats de la biologie.

Les 7 patients initialement étiquetés non Alzheimer (pathologie vasculaire, DLFT, DCL, ...) ayant les 3 biomarqueurs positifs sont finalement réorientés vers une maladie d'Alzheimer.

Au final sur les 120 patients du CMRR avec 3 biomarqueurs positifs sur la PL, 89,1% sont finalement catégorisés « Maladie d'Alzheimer (avec les biomarqueurs) », et aucun patient n'est catégorisé « non Alzheimer ». Pour les autres, le diagnostic est en attente.

		DIAGNOSTIC RETENU (après PL)		
		MA biomarqueurs +	Diagnostic en attente	Absences de données
HYPOTHESE DIAGNOSTIQUE	MA cliniquement probable (n=65)	92,3% (n=60)	4	1
	MA forme atypique ou mixte (n=8)	87,5% (n=7)	1	
	<i>Angiopathie amyloïde (n=2)</i>	2		
	<i>DCL (n=1)</i>	1		
	<i>DLFT (n=2)</i>	2		
	<i>Troubles cognitifs vasculaires (n=1)</i>	1		
	<i>Troubles psychiques (n=1)</i>	1		
	<i>Absence d'hypothèse formulée (n=23)</i>	78,2% (n=18)	4	1
	<i>Absence de données (n=17)</i>	88% (n=15)	1	1
TOTAL DIAGNOSTIC		89,1% (107 MA)	10,1% (13 n.c.)	

Tableau 22 - Relation entre hypothèse pré-PL et diagnostic post-PL chez les patients du sous-groupe « CMRR 3 biomarqueurs »

CMRR TAU

Seulement trois patients de la cohorte CMRR avaient une élévation isolée de la protéine TAU dans le LCR. Le dosage du peptide 1-40 n'a été demandé que chez un seul patient sur les trois, en raison d'un dosage de pTAU proche de la limite pathologique. Le rapport A β 42/A β 40 était normal (0,079) mais le peptide β -amyloïde 1-40 était très augmenté (17206 pg/ml). Malgré ces résultats, l'hypothèse d'un processus amyloïde sous-jacent n'a pas été retenue : ce patient a été finalement classé DFT en raison de la découverte concomitante d'une SLA et d'une IRM montrant une atrophie fronto-temporale. Du point de vue clinique, une atteinte phasique (avec préservation des autres fonctions cognitives) accompagnée de troubles comportementaux débutants (hyperphagie) semblent corroborer cette conclusion.

CMRR A β 1-42

58 patients ont été regroupés dans le sous-cluster **CMRR A β 1-42**. L'âge moyen (69 ans) est légèrement inférieur à celui de la totalité des sujets inclus dans le cluster **A β 1-42** mais sans significativité. Que le trouble cognitif soit mineur ou majeur, ces patients se plaignent significativement de troubles mnésiques ($p < 0,0001$).

Le dosage du peptide 1-40 a été rajouté sur 52 bilans soit 89% des cas. Seulement 25% présentent un rapport A β 42/A β 40 pathologique. Par rapport à la population totale de l'étude présentant une diminution isolée du peptide A β 1-42, la proportion de patients avec un rapport A β 42/A β 40 pathologique est plus importante (25% versus 14%) et la proportion avec un rapport A β 42/A β 40 normal est moins importante (42% contre 54%).

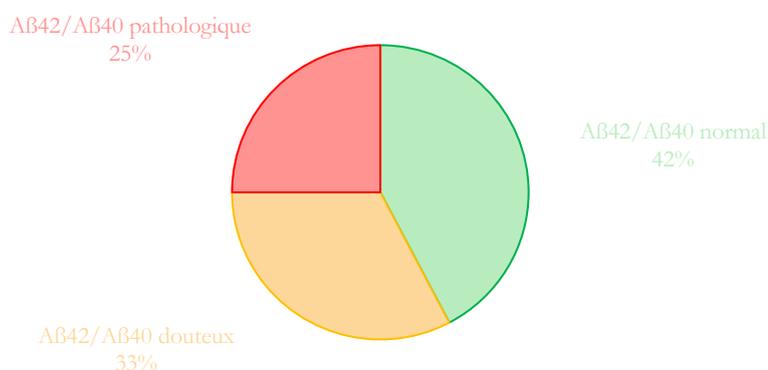


Figure 58 - Répartition en fonction du rapport A β 42/A β 40 pour le cluster « CMRR A β 1-42 »

Pour 26 patients sur 58 (44,8%), l'hypothèse principalement avancée par les cliniciens était celle d'une maladie d'Alzheimer (respectivement 22 patients MA cliniquement probable et 4 patients MA atypique ou mixte) (*Tableau 23*).

Pour 16 des 26 patients (61,5%), les médecins ne modifient pas leur ressenti après la réception des résultats de la PL et confortent leur préférence pour la maladie d'Alzheimer, malgré la présence uniquement du peptide amyloïde 1-42 bas.

Pour 4 patients suspects de maladie d'Alzheimer avec un rapport A β 42/A β 40 normal, les cliniciens changent de conclusion et optent au final pour un diagnostic de DFT pour 2 d'entre eux, les deux autres sont catégorisés respectivement « angiopathie amyloïde » (notamment du fait d'un lourd antécédent hémorragique au niveau cérébral) et « autres troubles d'origine organique ».

Pour 2 patients sur les 18 pour lesquels aucune hypothèse n'avait été formulée (16%), le diagnostic de maladie d'Alzheimer est posé.

Parmi les patients avec un rapport A β 42/A β 40 normal, on observe que la proportion de ceux classés non Alzheimer (59%) est significativement plus importante ($p=0,005$) que la proportion de patients classés Alzheimer sans argument biologique (13,6%) (*Tableau 24*).

Parmi 18 patients ayant bénéficié d'un dosage du peptide A β 40 et classés comme Alzheimer, 46,1% ont un rapport pathologique confirmant ainsi un processus amyloïdogène pathologique. Parmi les 23 patients pour lesquels le diagnostic de la MA a été exclu après dosage du peptide A β 1-40, la proportion de patients avec un A β 42/A β 40 normal est significativement plus importante que celles des patients considérés non Alzheimer mais avec un A β 42/A β 40 douteux ou pathologique ($p=0,0002$).

Par ailleurs aucun de ces patients n'a un dosage du peptide A β 40 > 12500 pg/ml.

HYPOTHESE DIAGNOSTIQUE		DIAGNOSTIC RETENU (après PL)																											
		Aβ1-42 > + Pas de Aβ40			Aβ1-42 > + Aβ42/Aβ40 normal					Aβ1-42 > + Aβ42/Aβ40 douteux					Aβ1-42 > + Aβ42/Aβ40 pathologique														
		MA cliniquement probable	DFT	DCL	Maladie de Parkinson	En attente	MA biomarqueurs+	MA cliniquement probable	Angiopathie amyloïde	DCL	DFT	Autres	En attente	Absence de données	MA biomarqueurs+	MA cliniquement probable	DCL	DFT	Autres	En attente	Absence de données	MA biomarqueurs+	MA cliniquement probable	Angiopathie amyloïde	DFT	En attente	Absence de données		
MA cliniquement probable (n=22)	1						2				1		2		3	4							5						
MA atypique ou mixte (n=4)								1			1												1						
Angiopathie amyloïde (n=2)								1																1					
DCL (n=2)										1																			
DFT (n=3)										1	2																		
Autres (n=3)											1											1							
Absence d'hypothèse (n=18)		2	1			1	1				1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Absence de données (n=4)					1					1																			
Total	1	2	1	1	1	1	1	2	2	3	5	3	4	2	4	5	2	2	2	3	1	6	0	1	1	1	4	1	
	1 MA	4 non MA	n.c.	1 n.c.	3 MA	13 non MA	6 n.c.	9 MA	4 non MA	4 n.c.	4 n.c.	4 n.c.	6 n.c.	6 MA	2 non MA	5 n.c.													

Tableau 23 - Relation entre hypothèse pré-PL et diagnostic post-PL chez les patients du cluster « CMRR Aβ42 »

	<i>Patients considérés Alzheimer</i>	<i>Patients considérés non-Alzheimer</i>	<i>Patients non catégorisés</i>
<i>Absence de Aβ40 (n=6)</i>	16% (n=1)	66% (n=4)	16% (n=1)
<i>Aβ42/Aβ40 normal (n =22)</i>	13,6% (n=3)	59% (n=13)	27,3% (n=6)
<i>Aβ42/Aβ40 douteux (n =17)</i>	53% (n=9)	23,5% (n=4)	23,5% (n=4)
<i>Aβ42/Aβ40 pathologique (n =13)</i>	46,1% (n=6)	15,4% (n=2)	38,4% (n=5)
TOTAL (n=58)	34% (n=19)	36,5% (n=23)	27,5% (n=15)

Tableau 24 - Diagnostic retenu par le clinicien en pour chaque interprétation du rapport Aβ42/Aβ40 dans le cluster « CMRR Aβ42 »

CMRR pTAU (Tableau 25)

Seulement 6 patients ont été inclus dans ce cluster. L'hypothèse d'une maladie d'Alzheimer n'a été émise que pour 2 patients dans ce cluster. La réalisation de la ponction a semble-t-il conforté les cliniciens qui ont confirmé le diagnostic de maladie d'Alzheimer avec les biomarqueurs.

Tous les patients ont bénéficié d'un dosage du peptide β-amyloïde 1-40 et on retrouve autant de patients avec un rapport Aβ42/Aβ40 normal que douteux. Chez les patients catégorisés Alzheimer, on retrouve de manière équilibrée, 2 bilans avec un Aβ42/Aβ40 normal et 2 bilans avec un Aβ42/Aβ40 douteux. Pour 3 de ces 4 patients, le peptide 1-40 est supérieur à 12500 pg/ml.

		DIAGNOSTIC RETENU (après PL)					
		pTAU ↗ + Aβ42/Aβ40 normal			pTAU ↗ + Aβ42/Aβ40 douteux		
		MA biomarqueurs +	Diagnostic en attente	Absences de données	MA biomarqueurs +	Diagnostic en attente	Absences de données
HYPOTHESE DIA- GNOSTIQUE	Maladie d'Alzheimer clinique- ment probable (n=2)				2		
	Épilepsie (n=1)		1				
	Absence d'hypothèse (n=2)	2					
	Absence de données (n=1)						1
TOTAL		2	1	0	2	0	1
		2 MA	1 n.c.		2 MA	1 n.c.	

Tableau 25 – Relation entre hypothèse pré-PL et diagnostic post-PL chez les patients du cluster « CMRR pTAU »

CMRR Aβ42+pTAU

On a retrouvé l'association **Aβ42 + pTAU** chez 22 patients du CMRR (6,2% des patients de la sous-population CMRR). L'hypothèse d'une MA a été avancée chez 7 patients (31,8%). Elle a été retenue après la PL pour les 7 mêmes patients mais seulement un seul avait un rapport pathologique. A noter que pour un patient dont le rapport revient normal, les cliniciens le catégorisent finalement « MA cliniquement probable » (**Erreur! Source du renvoi introuvable.**).

Au final, un diagnostic de MA est posé pour 81,8%. Deux patients donc le diagnostic initial n'était pas une maladie d'Alzheimer (DLFT et encéphalopathie hépatique) ne sont pas étiquetés Alzheimer malgré la présence de 2 biomarqueurs (**Tableau 27**).

HYPOTHESE DIAGNOSTIQUE		DIAGNOSTIC RETENU (après PL)										
		Aβ42 ⁺ +pTAU ⁺ Pas de I-40		Aβ42 ⁺ +pTAU ⁺ Aβ42/ Aβ 40 normal		Aβ42 ⁺ +pTAU ⁺ Aβ42/ Aβ40 douteux		Aβ42 ⁺ +pTAU ⁺ Aβ42/ Aβ40 pathologique				
MA cliniquement probable (n=5)	MA biomarqueurs +	MA cliniquement probable	Absence de données	MA biomarqueurs +	MA cliniquement probable	MA biomarqueurs +	MA cliniquement probable	MA biomarqueurs +	MA cliniquement probable	MA biomarqueurs +	MA biomarqueurs +	
	1	1	Diagnostic en attente	1	1	1	1	1	1	1	1	
			Encéphalopathie hépatique	1								
			DFLT	1								
			Absence d'hypothèse (n=9)	1								
			Absence de données (n=4)	1								
TOTAL		13	14 MA	13	14 MA	13	14 MA	13	14 MA	13	14 MA	
		2 n.c.	2 non MA	2 n.c.	2 n.c.	2 n.c.	2 n.c.	2 n.c.	2 n.c.	2 n.c.	2 n.c.	

Tableau 26 -Relation entre hypothèse pré-PL et diagnostic post-PL chez les patients du cluster « CMRR Aβ42+pTAU »

	<i>Patients considérés Alzheimer</i>	<i>Patients considérés non-Alzheimer</i>	<i>Patients non catégorisés</i>
<i>Absence de Aβ40 (n=16)</i>	(n=14)	(n=2)	(n=2)
<i>Aβ42/Aβ40 normal (n =2)</i>	(n=2)	(n=0)	(n=0)
<i>Aβ42/Aβ40 douteux (n =1)</i>	(n=1)	(n=0)	(n=0)
<i>Aβ42/Aβ40 pathologique (n =1)</i>	(n=1)	(n=0)	(n=0)
TOTAL (n=22)	81,8% (n=18)	9,1% (n=2)	9,1% (n=2)

Tableau 27 - Diagnostic retenu par le clinicien pour chaque interprétation du rapport Aβ42/Aβ40 dans le cluster CMRR Aβ42+pTAU

CMRR TAU+pTAU

Pour 20 patients du CMRR, le bilan classique a montré l'association d'une élévation de la protéine TAU totale et de la protéine pTAU sans baisse associée du peptide amyloïde 1-42. Le dosage du peptide Aβ1-40 a été ajouté dans 85% des cas afin de rechercher une anomalie de la voie amyloïde malgré un peptide β-amyloïde 1-42 normal. La proportion de patients avec un rapport normal, douteux ou pathologique n'est pas significativement différente.

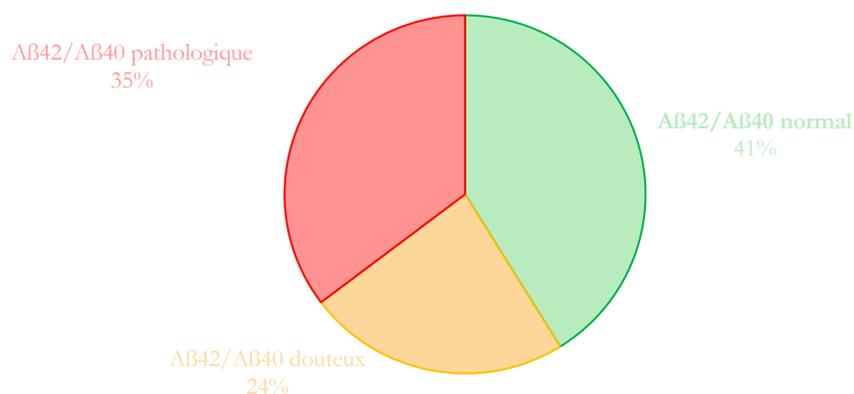


Figure 59 - Répartition en fonction du rapport Aβ42/Aβ40 pour le cluster TAU+pTAU

Les cliniciens ont proposé le diagnostic de MA chez 8 patients. Le bilan biologique a été considéré comme informatif pour confirmer ce diagnostic.

Les 3 patients pour lesquels une autre pathologie était suspectée ont conservé leur diagnostic initial et n'ont pas été reclassés comme Alzheimer. De plus 7 patients sur 9 pour lesquels aucune hypothèse n'avait été avancée sont finalement catégorisés comme Alzheimer (*Tableau 28*).

		DIAGNOSTIC RETENU (après PL)										
		TAU↗+pTAU↗ Pas de 1-40			TAU↗+pTAU↗ Aβ42/Aβ40 normal			TAU↗+pTAU↗ Aβ42/Aβ40 douteux		TAU↗+pTAU↗ Aβ42/Aβ40 pathologique		
		MA biomarqueurs +	Angiopathie amyloïde	Absence de données	MA biomarqueurs +	DFLT	Diagnostic en attente	MA biomarqueurs +	MA cliniquement probable	MA biomarqueurs +	Diagnostic en attente	
HYPOTHESE DIAGNOSTIQUE	MA cliniquement probable (n=8)	1			3			1			3	
	Angiopathie amyloïde (n=1)		1									
	DFLT (n=1)					1						
	Troubles psychiatriques (n=1)						1					
	Absence d'hypothèse (n=7)				1			2	1	1	2	
	Absence de données (n=2)			1								
TOTAL		1	1	1	4	2	1	3	1	4	2	
		1 MA	1 non MA	1 n.c.	4 MA	2 non MA	1 n.c.	4 MA		4 MA	2 n.c.	

Tableau 28 - Relation entre hypothèse pré-PL et diagnostic post-PL chez les patients du cluster "CMRR TAU+pTAU"

Une maladie d'Alzheimer a toujours été préférée lorsque le rapport Aβ42/Aβ40 était douteux ou pathologique. En revanche, pour 2 patients sur les 7 (28%) dont le rapport Aβ42/Aβ40 était normal, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer n'a pas été retenu malgré

la présence de TAU et pTAU et les patients ont été classés DLFT (dans les deux cas le peptide A β 1-40 est supérieur à 12500 pg/ml).

Parmi les 7 patients avec A β 42/A β 40 normal, 4 sont considérés comme Alzheimer et 6 (85%) ont une valeur de peptide A β 40 > 12500 pg/ml. Tous les patients avec A β 42/A β 40 douteux ou pathologique ont également un A β 40 > 12500 pg/ml confirmant une voie amyloïde dérégulée.

Parmi les 6 patients avec un A β 42/A β 40 pathologique, 4 patients sur 6 sont catégorisés Alzheimer. Les 2 autres sont en attente de diagnostic.

Au final dans ce cluster, 13 patients sur 20 (65%) ont été catégorisés Alzheimer (*Tableau 29*).

	Patients considérés Alzheimer	Patients considérés non-Alzheimer	Patients non catégorisés
Absence de 1-40 (n=3)	(n=1)	(n=1)	(n=1)
1-42/1-40 normal (n=7)	57,1% (n=4)	28,5% (n=2)	14,2% (n=1)
1-42/1-40 douteux (n=4)	100% (n=4)	0	0
1-42/1-40 pathologique (n=6)	66,6% (n=4)	0	33,3% (n=2)
TOTAL	65% (n=13)	15% (n=3)	20% (n=4)

Tableau 29 – Diagnostic retenu en fonction de l'interprétation du rapport A β 42/A β 40 dans le cluster « CMRR TAU+pTAU »

IV. Discussion

Grâce aux résultats obtenus à partir de 1368 dosages réalisés sur 4 années et demie, nous avons conforté l'idée selon laquelle le dosage des biomarqueurs du bilan classique dans le LCR permet d'apporter une réponse claire pour proportion importante de patients. En se référant aux données bibliographiques, des concentrations normales des 3 biomarqueurs permettent d'exclure une maladie d'Alzheimer tandis que la présence des 3 biomarqueurs à des taux anormaux (peptide A β 1-42 diminué et protéines TAU et pTAU augmentées) est très en faveur d'une maladie d'Alzheimer. En revanche pour les bilans restants (45% des bilans dans notre étude), les résultats restent incertains si l'on se limite à une analyse avec uniquement 3 biomarqueurs. C'est la principale limite que nous pouvons identifier : il est impossible de conclure lorsqu'un seul ou deux biomarqueurs sont pathologiques. L'ajout de biomarqueurs supplémentaires est inévitable si l'on souhaite continuer à proposer une contribution biologique au diagnostic. Dans leur étude réalisée sur 376 patients présentant des troubles cognitifs, l'équipe de M. Sauvée¹⁶¹ retrouve des proportions différentes de celles présentées ici en utilisant également le rapport A β 42/A β 40. Par exemple, ils excluent une maladie d'Alzheimer chez 27% des patients contre respectivement 34,5%.

Nous pouvons l'expliquer par le fait que notre étude a bénéficié d'un recrutement plus large avec des patients parfois très jeunes (le patient le moins âgé a 12 ans) et des prescriptions hors recommandations pour la réalisation d'un bilan de maladie d'Alzheimer (patients des unités neurovasculaires, patients de neurochirurgie, bilans étiologiques d'épilepsies). En revanche ces proportions, sont très similaires à celles observées dans la deuxième partie de notre étude ciblée sur les patients vus au CMRR avec 28% de patients avec 0 biomarqueur et 37% de patients avec les 3 biomarqueurs.

Enfin, il est intéressant de constater que le sex-ratio observé en regroupant tous les patients pour lesquels nous avons conclu « Alzheimer probable » est proche de celui décrit dans la littérature (Santé Publique France, Inserm, ...) avec environ 56% de femmes touchées pour 44% d'hommes.

Nous nous sommes donc interrogés sur le sens à donner à ces profils dits « incomplets » (avec 1 ou 2 biomarqueurs). On peut légitimement se demander s'ils correspondent à des patients présentant des formes précoces ou atypiques (« variantes ») de la MA.

L'échelle PLM proposée par Lehmann² tient compte uniquement du nombre de marqueurs positifs : un bilan avec 0, 1, 2 et 3 marqueurs anormaux correspondent respectivement à un risque d'environ 9%, 25%, 77% et 94% d'être atteint de la maladie d'Alzheimer. Cette approche globale semble s'affranchir du modèle physiopathologique sans prendre en compte lesquels des trois

marqueurs sont anormaux. Or les études sur la physiopathologie de la maladie, notamment la disposition spatiale et temporelle des dépôts au niveau du cerveau, nous indiquent que chaque marqueur n'a pas le même poids : les peptides bêta-amyloïdes et la protéine PTAU jouent un rôle spécifique dans le développement de la maladie alors que la protéine TAU totale n'est que le reflet de la destruction neuronale. Cependant, malgré nos discordances sur la méthode d'interprétation du bilan combiné avec 3 biomarqueurs nous arrivons à la conclusion similaire concernant l'apport bénéfique du rapport Aβ42/Aβ40²⁰⁵.

Nous proposons 4 grands profils initiaux à partir des résultats du bilan classique (Aβ42, TAU et pTAU). Nous avons préféré éliminer au préalable les profils avec une augmentation isolée de la protéine TAU. Ils sont le fait d'une lyse neuronale importante mais qui est aspécifique et indépendante des mécanismes physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer (un phénomène aigu qui a précédé la réalisation de la ponction lombaire). Ces patients sont significativement plus jeunes que ceux des autres clusters (sauf cluster **I-42+TAU**) avec une différence d'environ 9 ans ($p < 0,0001$). Parmi ceux issus du CHU de Bordeaux, la grande majorité séjournait dans des services de neurologie dont la neurochirurgie et près de 20% des bilans provenaient de l'UNV. La recherche de marqueurs de la maladie d'Alzheimer doit être préférentiellement effectuée à distance de tout événement aigu (AVC, crises comitiales, chirurgie neurologique, ...). Par ailleurs 7 patients sur les 52 (soit 13,4%) présentent un dosage de TAU supérieur à la limite haute de linéarité (> 2000 pg/mL) suggérant un événement intercurrent dont les dommages semblent très importants (traumatisme, crises épilepsies, AVC, ...). En l'absence des deux autres biomarqueurs, un tel profil ne peut expliquer l'atteinte cognitive par une maladie d'Alzheimer, s'il y a bien présence d'une atteinte cognitive, or nous n'avons pas recueilli d'informations concernant l'indication de la prescription pour tous les bilans. Seulement 13% des patients de ce cluster ont bénéficié du dosage complémentaire du peptide 1-40. Tous ces patients ont un rapport Aβ42/Aβ40 normal et 3 dosages sur les 7 réalisés ont retrouvé une valeur de Aβ40 très augmentée (> 15000 pg/ml). Cette nette élévation pourrait révéler un processus amyloïde pathologique. Cependant la présence d'une lyse neuronale doit faire réévaluer les résultats obtenus pour le peptide amyloïde à distance de l'épisode aigu. D'autant que la spécificité de la protéine TAU totale pour la maladie d'Alzheimer est nettement inférieure à celle de la protéine pTAU. Enfin, le sous-cluster **CMRR TAU** ne se compose que de 3 patients et il n'est pas possible d'extrapoler des conclusions à partir des données recueillies.

1. Le profil « **Normal** »

$$A\beta_{42} N + TAU N + pTAU N$$

⇒ Ces patients sont donc classés $A^0 T^0 N^0$ sur critères biologiques

Nous l'avons déjà évoqué plus haut. Les trois biomarqueurs ont des valeurs normales. Les désordres cognitifs ne peuvent être imputés à un processus amyloïde plus ou moins associé à une tauopathie. Nous pouvons infirmer la présence d'une maladie d'Alzheimer pour les patients présentant ce profil avec une certitude relativement haute conformément aux données de la littérature.

Alors qu'ils avaient émis l'hypothèse d'une maladie Alzheimer dans 12% des cas, les cliniciens du CMRR ont suivi les conclusions de la PL et ont réorienté leurs diagnostics vers d'autres pathologies. Aucun patient n'a au final été catégorisé Alzheimer.

Pour les patients pour lesquels une hypothèse autre que la maladie d'Alzheimer avait été proposée, ce bilan permet dans 16% (n=15) au clinicien de confirmer sa première hypothèse. Cependant, il faut bien prendre en considération que ce résultat, s'il permet d'exclure la maladie d'Alzheimer, ne permet pas pour autant de confirmer avec certitude la présence d'un autre diagnostic (du point de vue physiopathologique). Le diagnostic retenu est alors un diagnostic d'exclusion hypothétique.

Enfin pour près de 40% (n=39) des patients, nous n'avons pas de diagnostic précis au moment où le recueil de données se termine.

2. Le profil « **Alzheimer classique** »

$$A\beta_{42} \searrow + pTAU \nearrow + / - TAU \nearrow$$

⇒ Ces patients sont donc classés $A^+ T^+$ (N^0 ou $+$) sur critères biologiques.

A l'issue du bilan classique, nous avons décidé d'associer les patients du groupe « 3 biomarqueurs » et ceux du cluster $A\beta_{42}+pTAU$, soit au total 338 patients (24,7%). Nous avons rapidement considéré, en accord avec la littérature, que la présence simultanée de la baisse du marqueur amyloïde 1-42 et d'un marqueur de tauopathie (pTAU) suffisait à affirmer une probable maladie d'Alzheimer. Nous n'avions pas besoin de rajouter le dosage de peptide

amyloïde β 1-40. Ce résultat est conforté par la forte proportion de patient issus de la sous-population CMRR (62%) dans le cluster ***A β 42+pTAU***. La présence d'une augmentation de TAU totale, peut être considérée comme un marqueur de sévérité du point de vue physiopathologique mais non comme un marqueur spécifique vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer.

Nous n'avons pas suffisamment de valeurs de peptide A β 40 dans les groupes **3 biomarqueurs** et dans le sous-groupe ***A β 42+PTAU*** pour utiliser un test statistique. Cependant nous pouvons voir que dans les deux cas, le rapport A β 42/A β 40 est relativement diminué (respectivement 0,042 et 0,052) et que la valeur du A β 40 est légèrement augmentée par rapport au groupe **0 biomarqueur**.

3. Le profil « **Processus amyloïde pathologique** »

***A β 42* ↓ + *pTAU* N +/- *TAU* ↗**

Les bilans avec une diminution isolée du peptide **1-42** correspondent au deuxième profil le plus retrouvé (23%). A partir de 61 ans, sa proportion est significativement plus importante que celle des profils avec augmentation isolée de **TAU** ou **pTAU** (sur les tranches d'âges comprises entre 66 ans et 85 ans). Nous avons trouvé que la proportion de patients avec une baisse du peptide amyloïde 1-42 augmente avec l'âge. Ce résultat est à pondérer avec une possible implication de l'angiopathie amyloïde qui fait également diminuer la concentration du peptide 1-42. De plus, la proportion de patients avec une baisse isolée du peptide β -amyloïde 1-42 est significativement plus importante que celles des bilans avec une association de 2 biomarqueurs.

Paradoxalement le profil ***A β 42+TAU*** est celui qui est le moins représenté (2,5% des cas). Dans ce cas précis, la diminution du peptide β -amyloïde 1-42 ne peut pas expliquer à elle seule la lyse neuronale. Il est également intéressant de noter que nous n'avons aucun patient avec cette association de biomarqueurs au sein de la sous-population du CMRR, ce qui ne nous a pas permis d'analyser des données cliniques pour ce type de profil biologique. En revanche nous retrouvons une forte proportion de patients issus soit des services de neurologie soit de l'UNV. Cette constatation est compatible avec la présence d'une angiopathie amyloïde associée à une lyse neuronale sur l'analyse du LCR.

De l'analyse des données issues des différents dosages, nous arrivons à la conclusion selon laquelle la diminution du peptide amyloïde β 1-42 ne doit pas être considérée comme

obligatoirement pathologique. En effet il est possible d'expliquer cette diminution par différentes hypothèses déjà soulevées par la littérature :

- Un problème pré-analytique (le plus souvent les autres marqueurs diminuent également de façon importante),
- Une production amyloïde constitutionnellement faible.
- Un processus amyloïdogène pathologique avec altération de la voie métabolique. Cette baisse est alors le reflet de la précipitation du peptide A β 1-42.

C'est pourquoi, l'ajout du dosage du peptide A β 40 est essentiel pour nous permettre d'évaluer l'état de fonctionnement de la voie amyloïde.

Pour plus de la moitié des patients du cluster **A β 42** (54%), le rapport A β 42/A β 40 est normal. Ce résultat est confirmé dans la deuxième partie de l'étude au sein de la cohorte du CMRR (42%).

Nous pouvons ainsi exclure la présence d'une maladie d'Alzheimer et conclure que le patient est très probablement un producteur amyloïde faible. Cette hypothèse est corroborée par un peptide A β 1-40 dont la valeur moyenne est inférieure à 5200 pg/ml. Aucun dosage ne retrouve un peptide A β 1-40 > 12500 pg/ml pour ces patients. Les résultats sont similaires pour les patients du cluster **A β 42 + TAU** avec notamment une proportion importante de bilans avec un A β 42/A β 40 normal.

⇒ Ces patients sont finalement à reclasser **A⁰T⁰N⁰** selon des critères biologiques et à réintégrer au sein du profil normal.

⇒ Les bilans avec une protéine TAU totale augmentée sont à reclasser **A⁰T⁰N⁺** selon des critères biologiques et sont par conséquent non concluants.

Nous retrouvons un rapport A β 42/A β 40 pathologique pour 15% des patients du cluster **A β 42** et 6,2% du cluster **A β 42 + TAU**, cela nous permet de conclure à la présence d'une anomalie de la voie métabolique du peptide amyloïde compatible avec une maladie d'Alzheimer débutante. Cependant si cette anomalie permet de placer le patient sur un continuum de la maladie d'Alzheimer, elle ne suffit pas pour affirmer totalement la maladie d'Alzheimer en l'absence de pathologie TAU associée. Il est important d'interpréter ce résultat en fonction de la clinique. Un tableau de démence ne pourrait s'expliquer uniquement par la seule altération de la voie amyloïde dans la maladie d'Alzheimer

⇒ Ces patients sont donc **A⁺T⁰(N⁰ ou ⁺)** selon des critères biologiques.

Enfin, pour environ 30% des patients avec une baisse du peptide A β 42, le dosage du peptide A β 40 ne permet pas de conclure définitivement. Ce résultat doit être mis en perspective avec l'imagerie et ou la clinique. En effet chez un patient avec des troubles cognitifs importants, l'absence de marqueur amyloïde clairement pathologique et d'autant plus l'absence de marqueur pTAU n'oriente pas vers la maladie d'Alzheimer. Un ajustement des valeurs seuils (pathologique et normale) est nécessaire afin de réduire la fenêtre de valeurs des ratio A β 42/A β 40 douteux.

Au total chez les patients avec un peptide β -amyloïde A β 42 diminué, plus ou moins associé à une lyse neuronale probable, qui ont bénéficié du rajout du dosage du A β 40, nous avons ainsi pu apporter une conclusion biologique précise dans près de 70% des dossiers (78% de profils normaux « producteurs faibles » et 22% de profils compatibles avec une processus amyloïdogène pathologique). Dans la sous-population CMRR, le rajout du dosage du peptide β -amyloïde 1-40 nous a permis d'apporter une conclusion précise dans près de 67% des dossiers (63% de « producteurs faibles » et 37% de profils amyloïdes pathologiques).

Ces différences de proportions attendues entre la sous-population CMRR et la population générale s'explique par un biais de recrutement : les patients du CMRR sont potentiellement plus à même d'être atteints par une pathologie neurodégénérative (voire d'une maladie d'Alzheimer) que les patients des services de neurologie classique ou de l'UNV.

Remarque : parmi les patients avec abaissement isolé du peptide A β 42, 8 bilans retrouvent également une diminution importante de la protéine pTAU (< 15pg/ml) et 1 bilan retrouve une diminution des protéines TAU totales et pTAU suggérant dans les deux cas un problème pré-analytique ou une hydrocéphalie à pression normale (les 3 biomarqueurs sont alors abaissés dans ce cas).

4. Le profil « **Tauopathie** »

A β 42 N + pTAU ↗ +/- TAU ↗

Chez ces patients, on retrouve une altération de la voie TAU marquée par une augmentation de la protéine pTAU plus ou moins accompagnée d'une lyse neuronale, mais on ne met pas en évidence d'altération de la voie amyloïde par le dosage seul du peptide A β 42, alors que selon le modèle communément admis, ce dernier initie le dérèglement de la voie TAU conduisant à pTAU. On ne peut pas imputer les observations cliniques à la maladie d'Alzheimer sans mettre en évidence d'anomalie de la voie amyloïdogène.

Lorsque l'augmentation de pTAU est isolée, on retrouve 73% des bilans avec un rapport A β 42/A β 40 normal. Cette proportion diminue à 44% lorsque l'augmentation de TAU totale est présente. De plus dans le cluster **pTAU+TAU**, la répartition des patients selon l'interprétation du rapport A β 42/A β 40 est plus équilibrée que dans les clusters **A β 42 et A442+TAU**.

Cependant nous retrouvons un peptide A β 40 > 12 500 pg/ml (indépendamment du rapport A β 42/A β 40) chez 84,2% des patients des clusters **pTAU** et **pTAU+TAU**. De plus 80% des patients avec un rapport A β 42/A β 40 normal ont également un peptide β -amyloïde 1-40 > 125000 pg/ml.

Ces résultats nous encouragent à émettre l'hypothèse de l'implication d'un processus amyloïde pathologique associé à la tauopathie : une maladie d'Alzheimer (quel que soit la stade) est probable. La charge amyloïde est tellement importante que le peptide A β 1-42 apparaît faussement normal. L'absence de marqueur de neurodégénérescence n'est cependant pas un frein pour poser le diagnostic.

Pour un seul patient du cluster **TAU+pTAU**, la valeur du peptide 1-40 est inférieure à 12 500 pg/ml mais le rapport A β 42/A β 40 est pathologique, ce qui tend à considérer ce patient comme probable Alzheimer.

⇒ Ces patients sont donc **A⁺T⁺(N^{0 ou +})** selon des critères biologiques et à réintégrer au sein du profil pathologique.

Par contre 10 patients du cluster **pTAU** et 7 patients du cluster **TAU+pTAU** présentent un rapport A β 42/A β 40 douteux ou normal et un dosage de peptide 1-40 inférieur à 12500 pg/ml.

⇒ Ces patients sont donc **A⁰T⁺(N^{0 ou +})** selon des critères biologiques et à réintégrer au sein de la catégorie « profil non Alzheimer ». Une maladie d'Alzheimer est peu probable avec comme seule argument une atteinte de la voie TAU : il faut se pencher sur le champ tout aussi complexe des Tauopathies.

La répartition finale des bilans à laquelle nous intégrons la classification ATN est représentée par la **Figure 60**. On observe que nous avons apporté une réponse dans 80% des cas. La répartition est relativement équilibrée avec 34% de patients classés « continuum Alzheimer » ou MA et 46% classés « non MA ». Pour 6% des bilans, il n'est pas possible de conclure du fait d'un ratio A β 42/A β 40 douteux. C'est cette proportion qui nous intéresse, car c'est en affinant les valeurs permettant d'interpréter le ratio A β 42/A β 40 que nous pouvons espérer la réduire.

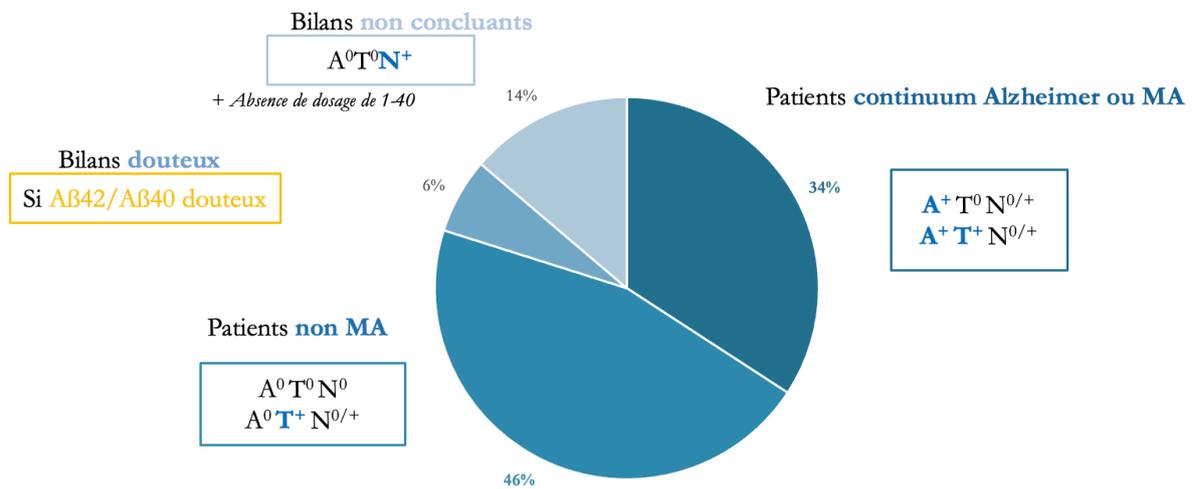


Figure 60 – Projection de répartition des patients (n=1368)

Le recueil rétrospectif des données issues des résultats de la recherche de biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le LCR sur près de 4 ans et demi nous a permis de bâtir une cohorte solide de plus de 1300 patients. Nous avons ainsi pu analyser les différents profils de manière relativement confortable. Nous avons accepté de travailler sur une population plus hétérogène que celle issue uniquement du centre mémoire car nous souhaitions confronter aux conclusions des différentes études publiées sur le bilan classique et l'utilisation du peptide $A\beta 40$, un travail sur une population plus large. Aujourd'hui ce bilan semble aussi servir au clinicien pour étayer d'autres diagnostic comme celui des hydrocéphalies à pression normale. Par ailleurs une telle cohorte nous a permis d'effectuer des analyses avec une puissance confortable : chaque cluster était composé d'un nombre suffisant de patients permettant de procéder à des tests statistiques (en dehors du cluster **TAU**).

Cependant le rajout du peptide 1-40 n'a pas été systématique : sur les 615 bilans avec 1 ou 2 biomarqueurs positifs, le dosage supplémentaire a été ajouté à 386 dossiers (63%). Cette proportion s'explique soit par un problème technique (quantité insuffisante, problème lors du transport pendant la période où le dosage était externalisé), soit par un choix délibéré de biologiste (principalement dans le cas des clusters **TAU** et **$A\beta 42+PTAU$** pour des raisons déjà explicitées ci-dessus). En effet, aucune recommandation n'existe à ce jour concernant la réalisation d'un bilan avec 3 ou 4 biomarqueurs et il n'existe pas non plus de consensus quant à leur interprétation.

Nous avons également bénéficié de la présence d'un CMRR à proximité, afin de confronter les hypothèses émises avec les données des dossiers cliniques sur 321 patients. Ce choix nous a

semblé pertinent en raison de l'existence d'une indication précise du bilan chez ces patients. Cependant nous avons remarqué que certains cluster étaient moins (clusters *TAU* et *pTAU* avec respectivement 3 et 6 patients) ou non représentés (cluster *Aβ42+TAU*). Compte tenu d'un nombre de patients < 10, nous avons choisi de ne pas inclure ces deux profils dans les analyses statistiques. En nous focalisant ainsi sur une cohorte plus précise, nous n'avons peut-être pas pu éviter un certain biais d'inclusion qui n'aurait pas été si pénalisant si nous avions inclus les patients tous services confondus sur une période donnée, plutôt que tous les patients d'un unique service sur la totalité de l'étude. Malgré tout, le choix de ne prendre en compte que les patients CMRR se justifie par une prescription correspondant aux situations attendues pour ce type de bilans (patients avec troubles neurocognitifs) et par la grande qualité de recueil des données (dossiers en très grande majorité complets, suivi neuropsychologique, imagerie, antécédents, etc.).

Malheureusement, pour de certains patients nous n'avons pu recueillir les données nécessaires (notamment sur les diagnostics retenus). Ces lacunes s'expliquent par :

- Des patients perdus de vue,
- Un délai trop court entre la réalisation de la PL et le recueil de données (principalement pour les patients vus entre la fin de l'année 2019 et mai 2020).

De plus, la crise sanitaire liée au Covid-19 au début de l'année 2020 a peut-être empêché la tenue de certaines consultations d'annonce compliquant aussi la mise à jour des dossiers cliniques.

Au final, nous n'avons pas mis en évidence de profils cliniques particuliers en fonction du profil de biomarqueurs. Nous n'avons pas suffisamment de recul pour identifier un profil de biomarqueurs dont l'évolution serait peut-être plus péjorative ou à l'inverse moins sévère.

Un des intérêts de l'utilisation des biomarqueurs dans le LCR par rapport à l'imagerie, notamment relevé par Hansson²⁰⁶, est la précocité de détection des anomalies β-amyloïdes et pTAU. Il serait intéressant de poursuivre l'étude notamment sur le versant CMRR et bâtir une cohorte de patients avec chacun des profils connus, afin d'évaluer l'évolution des patients du point de vue clinique et neuropsychologique à l'aide d'outils standardisés (par exemple RL/RI) et voir si la vitesse d'évolution de la maladie diffère selon le profil de biomarqueurs.

Si la réalisation de la ponction lombaire pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer tend à se démocratiser, la proportion non négligeable de bilans non concluants doit inciter à intégrer de nouveaux biomarqueurs pour affiner l'analyse des mécanismes physiopathologiques.

L'incorporation du peptide β -amyloïde 1-40 permet de résoudre un grand nombre de problèmes en excluant les producteurs amyloïde faibles chez qui un peptide β -amyloïde 1-42 bas aurait conduit à conclure à tort à un processus amyloïde pathologique ou en identifiant un processus amyloïde pathologique malgré un peptide A β 42 normal (clusters **pTAU+/-TAU**).

Cependant la valeur seuil du rapport A β 42/A β 40 reste à préciser afin d'éviter de classer des patients dans une catégorie « rapport douteux » ne permettant pas de conclure. De plus, nous devons réfléchir également à la place du dosage du peptide 1-40 en lui-même dans la stratégie diagnostique. Nos résultats montrent que ce dosage peut retrouver des valeurs anormalement hautes pour les patients des clusters **pTAU+/-TAU** et que le plus souvent le rapport A β 42/A β 40 reste normal, alors que les patients des clusters **A β 42+/-TAU** avec un peptide A β 1-40 > 12500 pg/ml ont également un rapport A β 42/A β 40 pathologique. Le rapport A β 42/A β 40 nous apparaît comme inadapté en première intention chez les patients avec une augmentation de pTAU.

Il serait intéressant de confronter nos résultats avec ceux d'autres laboratoires, et voir si l'on retrouve les mêmes distributions de valeurs de peptide 1-40 (en fonction des anomalies du bilan initial), nous permettant ainsi de confirmer que nos résultats ne sont ni consécutifs à un effet-centre ni en lien avec la technique utilisée.

Nous proposons un logigramme de validation biologique permettant de conclure en fonction des différents dosages (**Figure 61**). Nous avons choisi de commencer par la protéine pTAU car ce biomarqueur est le plus spécifique. L'interprétation du 4^e marqueur via sa valeur brute ou via le rapport A β 42/A β 40 n'intervient qu'après avoir analysé la valeur du peptide A β 42. Chaque branche du logigramme aboutit à une classification ATN propre. Les conclusions correspondantes sont regroupées dans un tableau.

Résultats	Commentaire
A ⁰ T ⁰ N ⁰	Les concentrations des trois biomarqueurs sont normales. Ce bilan n'est pas évocateur d'une maladie d'Alzheimer.
A ⁰ T ⁰ N	L'élévation de TAU suggère une lyse neuronale. Absence d'argument pour une maladie d'Alzheimer. A confronter au contexte clinique.
ATN	Les concentrations des trois biomarqueurs sont anormales : peptide Aβ1-42 bas avec augmentation de TAU et pTAU. Ce bilan est très évocateur d'une maladie d'Alzheimer.
ATN ⁰	Présence de deux biomarqueurs révélant un processus amyloïde associé à une tauopathie. Bilan en faveur d'une maladie d'Alzheimer.
A ⁰ T ⁰ N ⁰	Présence d'un processus amyloïdogène anormal. MCI ou maladie d'Alzheimer probable.
A ⁰ T ⁰ N	Présence d'un processus amyloïdogène anormal associé à une lyse neuronale. MCI ou maladie d'Alzheimer probable.
A ⁰ T ⁰ N ⁰	L'analyse du rapport Aβ42/Aβ40 ne permet pas de statuer sur l'implication ou non d'un processus amyloïde pathologique. A confronter à la clinique et aux conclusions de l'imagerie.
A ⁰ T ⁰ N	Bilan douteux : l'analyse du rapport Aβ42/Aβ40 ne permet pas de statuer sur l'implication ou non d'un processus amyloïde pathologique. Présence d'une lyse neuronale. A confronter à la clinique et aux conclusions de l'imagerie.
A ⁰ T ⁰ N ⁰	Bilan douteux : l'analyse du rapport Aβ42/Aβ40 ne permet pas de statuer sur l'implication ou non d'un processus amyloïde pathologique. L'élévation de la protéine PhosphoTAU doit faire évoquer une possible tauopathie. A confronter à la clinique et aux conclusions de l'imagerie.
A ⁰ T ⁰ N	Bilan douteux : l'analyse du rapport Aβ42/Aβ40 ne permet pas de statuer sur l'implication ou non d'un processus amyloïde pathologique. L'élévation des protéines TAU et PhosphoTAU doit faire évoquer une possible tauopathie. A confronter à la clinique et aux conclusions de l'imagerie.
A ⁰ T ⁰ N ⁰	Absence d'anomalie de la voie amyloïdogène. Absence d'argument pour une maladie d'Alzheimer. L'élévation de la protéine PhosphoTAU doit faire évoquer une possible tauopathie. A confronter à la clinique et aux conclusions de l'imagerie.
A ⁰ T ⁰ N	Absence d'anomalie de la voie amyloïdogène. Absence d'argument pour une maladie d'Alzheimer. L'élévation des protéines TAU et PhosphoTAU doit faire évoquer une possible tauopathie. A confronter à la clinique et aux conclusions de l'imagerie.

Figure 61 – Proposition de logigramme de validation biologique

Conclusion

Ce travail rétrospectif avait pour but de proposer un logigramme de validation biologique pour le dosage des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer et de confronter le rendu du bilan biologique au diagnostic clinique retenu. Nous souhaitons proposer une interprétation pour les situations « douteuses » à 1 ou 2 biomarqueurs grâce à l'ajout d'un 4^e biomarqueur – le peptide A β 40 – qui n'est pas réalisé dans tous les laboratoires proposant le dosage des biomarqueurs.

Cette thèse a été effectuée dans l'optique d'aboutir à une harmonisation de la pratique biologique au niveau local. Le même travail au niveau Européen, coordonné par le Pr Sylvain Lehmann à Montpellier, est en cours.

Nos résultats soulignent l'importance du dosage supplémentaire du peptide A β 40. Nous suggérons de réserver l'utilisation du rapport A β 42/A β 40 pour les bilans montrant une baisse du peptide A β 42. Pour les situations avec une augmentation de la protéine pTAU plus ou moins accompagnée de l'augmentation de la protéine TAU totale, nous pensons que la valeur brute du peptide A β 40 est plus informative que le rapport A β 42/A β 40. Ces constatations mériteraient d'être confirmées par une étude similaire dans d'autres centres.

Ce travail a aussi permis de mettre en évidence que le dosage des biomarqueurs pouvaient être demandés dans des indications « hors Alzheimer » : angiopathie amyloïde, AVC, etc. Cela pose la question de l'élargissement des indications de ces dosages et de leur interprétation. En France, ils sont utilisés dans certains CHU pour la maladie de Creutzfeld-Jacob, pour évaluer les dégâts neuronaux suite à des crises d'épilepsie ou plus récemment pour évaluer l'impact cérébral durant les longues réanimations dues au COVID-19, pour les hydrocéphalies à pression normale... Alors que les cut-offs sont bien définis pour la maladie d'Alzheimer, des études sont nécessaires pour ces nouvelles indications. D'autres biomarqueurs, tels que les neurofilaments, viendront bientôt aussi compléter l'arsenal d'examen complémentaires. La diversité des situations cliniques en Neurologie explique la diversité des profils observés. Le contexte clinique doit être connu pour une interprétation correcte de ces biomarqueurs.

Notre étude montre que la recherche de biomarqueurs dans le LCR permet d'apporter des informations essentielles pour l'aide au diagnostic étiologique et que son indication semble s'étendre au-delà des préconisations françaises actuelles (sujet jeune et/ou présentation complexe). L'adjonction future de nouveaux biomarqueurs et l'amélioration croissante des techniques de dosages permettront de proposer cette analyse précocement dans la démarche diagnostique des maladies neurodégénératives. De nouvelles pistes sont actuellement à l'étude avec l'alpha-synucléine et notamment le rapport TAU totales/ α -syn aboutissant à une proposition de classification AT(N/ α -syn)²⁰⁷.

La compréhension de plus en plus fine des maladies neurodégénératives permet d'appréhender ces pathologies dans leur globalité permettant ainsi une approche générale avec en ligne de mire la mise en place de thérapeutiques ciblées voire de mesures préventives dont l'objectif serait d'empêcher ou de limiter l'apparition des lésions.

Enfin les perspectives offertes par les dosages de biomarqueurs dans le sang permettraient de simplifier grandement l'accessibilité des patients à un diagnostic précis. A l'image des résultats présentés par S. Palmqvist²⁰⁸ avec une isoforme de pTAU (pTAU 217) différente de celle utilisée aujourd'hui en pratique au laboratoire. Le défi technique est de taille mais n'est pas impossible. La génération d'anticorps de plus en plus spécifiques des biomarqueurs ainsi que l'augmentation de sensibilité des automates, vont dans les prochaines décennies, permettre de pouvoir proposer au clinicien une approche moléculaire, via une *simple* prise de sang, en complément de son évaluation clinique.

Annexes

Annexe A – Critères diagnostiques des démences (DSM-V)

Trouble neurocognitif majeur

- A. Présence d'un déclin cognitif significatif à partir d'un niveau antérieur de performance dans un ou plusieurs domaines de la cognition (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, langage, cognition perceptivo-motrice ou sociale) basé sur :
 - 1. la perception par le patient, un informant fiable ou le clinicien, d'un déclin cognitif significatif ;
 - 2. l'existence d'une diminution importante des performances cognitives, préférablement documentée par des examens neuropsychologiques standardisés ou, à défaut, par une autre évaluation clinique quantitative.
- B. Le déclin cognitif retentit sur l'autonomie dans les activités quotidiennes (c'est-à-dire nécessite au minimum une assistance dans les activités instrumentales complexes comme payer ses factures ou gérer ses médicaments).
- C. Les déficits cognitifs ne surviennent pas uniquement dans le contexte d'un *delirium* (syndrome confusionnel dans la terminologie française).
- D. Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par une autre affection mentale (par exemple épisode dépressif majeur, schizophrénie).

Trouble neurocognitif léger

- A. Présence d'un déclin cognitif modéré à partir d'un niveau antérieur de performance dans un ou plusieurs domaines de la cognition (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémoire, langage, cognition perceptivo-motrice ou sociale) basé sur :
 - 1. la perception par le patient, un informant fiable ou le clinicien, d'un léger déclin cognitif ;
 - 2. l'existence d'une diminution modérée des performances cognitives, préférablement documentée par des examens neuropsychologiques standardisés ou, à défaut, par une autre évaluation clinique quantitative.
- B. Les déficits cognitifs n'interfèrent pas avec l'autonomie dans la vie quotidienne (c'est-à-dire les IADL comme payer ses factures ou gérer ses médicaments sont préservés, mais nécessitent un plus grand effort, des stratégies compensatrices ou un ajustement).
- C. Les déficits cognitifs ne surviennent pas uniquement dans le contexte d'un *delirium* (syndrome confusionnel dans la terminologie française).
- D. Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par une autre affection mentale (par exemple, épisode dépressif majeur, schizophrénie).

Annexe B – Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer selon le NIA-AA et l'IWG

	Critères NIA-AA	Critères IWG
Absence de symptômes	<p>➔ Maladie d'Alzheimer préclinique</p> <p>Stade 1 : amylose cérébrale asymptomatique</p> <p>Stade 2 : amylose cérébrale asymptomatique avec preuve de destruction neuronale</p> <p>Stade 2 : amylose cérébrale asymptomatique avec preuve de destruction neuronale et déclin cognitif subtil</p>	<p>➔ Patient asymptomatique à risque</p> <p>Pas d'atteinte cognitive mais <u>présence d'un biomarqueur positif</u></p> <p>➔ Maladie d'Alzheimer présymptomatique</p> <p>Pas d'atteinte cognitive mais présence d'une mutation autosomique dominante</p>
Atteinte cognitive liée à la maladie d'Alzheimer	<p>➔ MCI liée à une maladie d'Alzheimer</p> <p>probabilité forte : présence des biomarqueurs d'atteinte amyloïde ET de destruction neuronale.</p> <p>probabilité moyenne : présence des biomarqueurs d'atteinte amyloïde ou de destruction neuronale.</p> <p>probabilité faible : résultats des biomarqueurs contradictoires</p> <p>probabilité nulle : absence des biomarqueurs d'atteinte amyloïde ET de destruction neuronale.</p>	<p>➔ Maladie d'Alzheimer prodromale</p> <p>Syndrome amnésique de type hippocampique ou autre présentation compatible avec présentation atypique</p> <p>+</p> <p>Biomarqueur de la maladie d'Alzheimer</p>
Démence liée à la maladie d'Alzheimer	<p>➔ Démence probablement liée à la maladie d'Alzheimer</p> <p>Démence avec déclin clinique documenté</p> <p>Démence avec mutation autosomique dominante</p> <p>➔ Démence possiblement liée à la maladie d'Alzheimer</p> <p>Démence avec présentation atypique</p> <p>Démence avec étiologie mixte</p> <p>➔ Démence probablement liée à la maladie d'Alzheimer avec preuve d'un processus physiopathologique</p> <p>➔ Démence possiblement liée à la maladie d'Alzheimer avec preuve d'un processus physiopathologique</p> <p>➔ Démence probablement liée à la maladie d'Alzheimer avec preuve d'un processus physiopathologique</p> <p>Présentation clinique probable et preuve neuropathologique de la maladie d'Alzheimer</p>	<p>➔ Démence liée à la maladie d'Alzheimer</p> <p>Trouble de la mémoire épisodique ou présentation atypique</p> <p>+</p> <p>Atteinte de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne</p> <p>+</p> <p>Biomarqueur de la maladie d'Alzheimer</p>

Annexe C - Fiche de renseignements pour la demande de recherche des marqueurs biologique de la maladie d'Alzheimer au CHU de Bordeaux



POLE DE BIOLOGIE et PATHOLOGIE
SERVICE DE BIOCHIMIE - Hôpital PELLEGRIN
Dr Annie Bérard, chef de service

Secteur Protéines
Dosage de TAU, PHOSPHOTAU, BETA-AMYLOÏDE 1-42
dans le LCR
Place Amélie Raba-Léon
33076 Bordeaux

Dr A. BEDEL (MCU-PH)
Tél : 05 56 79 56 79 poste 23660
Tel direct: 05 57 82 04 87
aurelie.bedel@u-bordeaux.fr

Etiquette du patient ou

Nom d'usage :
Nom de famille (naissance):
Prénom :
Sexe :
Date de naissance :/...../.....
N° d'identification :
Code postal: Ville:.....

Cachet du service (UG)

Téléphone :

Médecin Prescripteur :
Nom du préleveur :
Qualité du préleveur :
Date du prélèvement :
Heure du prélèvement :
Incidents survenus au cours du prélèvement :

Service clinique: cocher les cases

Renseignements cliniques

- Diagnostic précoce de MA (avant démence)
- Diagnostic différentiel MA
 - DLFT
 - DCL
 - angiopathie amyloïde:
 - HPN
 - autres démences:

Autres renseignements :
.....

Pré-analytique

cocher les cases

- Prélèvement le matin: heure:
- Recueil de 1,5mL dans tube en polypropylène (PP) bouchon blanc (10mL) ref SARSTEDT 62610201 fourni par le laboratoire de Biochimie ou le service de Neurologie IMN 2è étage
- Acheminement immédiat au laboratoire (max 2h à t° ambiante)

Pré-analytique par le laboratoire du site de prélèvement: cocher les cases

- Vérification du tube de prélèvement PP
- Centrifugation 10 minutes 5°C 4000 tr/min (3200G)
- Aliquotage immédiat surnageant : 3 aliquots de 300µL mis dans microtubes PP (SARSTEDT 72730006)
- Congélation -20°C si sites hors Pellegrin pour transport -20°C vers l' ABC de Hôpital Pellegrin
- Congélation -80°C pour Pellegrin: congélateur n°57, compartiment du bas

Si prélèvement d'un autre site que Pellegrin (GHS, GSA, extérieur)
Laboratoire de Biochimie de Pellegrin: cocher les cases

- Réception des échantillons aliquotés et congelés
- Stockage -80°C à Pellegrin congélateur n°57, compartiment du bas

Annexe D – Proposition de démarche diagnostique de la BNA

① Dimension 1

Stade

- Absence de trouble mental
- Plainte cognitive isolée
- Trouble cognitif mineur
- Trouble cognitif majeur
- Non applicable

② Dimension 2

Diagnostic syndromique

- Présentation clinique à dominante cognitive
- Présentation clinique à dominante comportementale ou psychologique
- Présentation clinique sans dominante cliniquement significative
- Non applicable

③ Dimension 3

Diagnostic étiologique

- Maladie d'Alzheimer
- Maladie d'Alzheimer dans le cadre d'un syndrome de Down
- Démence à corps de Lewy
- Maladie de Parkinson
- Dégénérescence lobaire fronto-temporale
- Paralyse supranucléaire progressive
- Dégénérescence cortico-basale
- Maladie de Huntington
- Atrophie multistystématisée
- Sclérose latérale amyotrophique
- Sclérose en plaques
- Troubles cognitifs vasculaires
- Angiopathie amyloïde
- Pathologies vasculaires non liées à l'athérome
- Épilepsie
- Encéphalopathie d'origine métabolique
- Encéphalopathie d'origine infectieuse
- Encéphalopathie éthylique
- Encéphalopathie carencielle non éthylique
- Troubles dépressifs
- Troubles anxieux
- Autre trouble d'origine organique
- Autre maladie mentale
- Diagnostic en attente
- Non applicable
- ...

Annexe E - Caractéristiques générales des patients inclus dans l'étude par tranche d'âge

Age (années)	≤40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	71-75	76-80	81-85	≥86
Nombre total de bilans	20	15	25	65	132	139	284	306	212	129	41
Femmes (n)	60% (12)	53% (8)	48% (12)	55% (36)	54% (72)	49% (68)	44% (125)	46% (143)	46% (97)	46% (59)	58% (24)
Hommes (n)	40% (8)	47% (7)	52% (13)	45% (29)	46% (60)	51% (71)	56% (159)	54% (163)	54% (115)	54% (70)	42% (17)
Nombre de bilans intra-CHU	18	13	21	48	92	105	191	211	119	72	15
UNV % (n)	16,6% (3)	0%	9,5% (2)	2% (1)	3,2% (3)	6,6% (7)	10% (19)	9% (18)	11,7% (14)	18% (13)	26% (4)
Neuro % (n)	77,7% (14)	70% (9)	43% (9)	66,6% (32)	46,7% (43)	42,8% (45)	44,5% (85)	47% (99)	44,5% (53)	58,3% (45)	60% (9)
CMRR % (n)	0%	23% (3)	38% (8)	29,2% (14)	44,5% (41)	50,4% (53)	38,7% (74)	40% (85)	31% (37)	8,3% (6)	0%
Autres % (n)	5,5% (1)	7% (1)	9,5% (2)	2% (1)	54,3% (5)	0%	6,8% (13)	4,2% (9)	12,6% (15)	11,1% (8)	13,3% (2)

p<0,0001*

ns

ns

p=0,011*

ns

p<0,0001*

ns

Annexe F – Profils de biomarqueurs selon la tranche d'âge

Age (années)	≤40	41-45	46-50	51-55	56-60	61-65	66-70	71-75	76-80	81-85	≥86	
Nombre total de bilans	20	15	25	65	132	139	284	306	212	122	41	
Profil de biomarqueur	<i>p</i> <0,0001*											
	0 (n=475)	40% (8)	66% (10)	60% (15)	58% (38)	48% (64)	45% (63)	31% (90)	31% (95)	25% (53)	24% (31)	19% (8)
	1 (n=419)	40% (8)	13% (2)	16% (4)	18% (12)	16% (21)	26% (36)	33% (95)	32% (97)	36% (76)	39% (51)	41% (17)
	<i>Cluster Aβ42</i>	4	1	2	8	12	24	70	79	56	44	15
	<i>Cluster TAU</i>	4	1	2	3	6	6	14	7	6	3	0
	<i>Cluster pTAU</i>	0	0	0	1	3	6	11	11	14	4	2
	2 (n=196)	20% (4)	13% (2)	8% (2)	10% (7)	11% (15)	8% (11)	14% (39)	17% (53)	16% (34)	16% (21)	19% (8)
	<i>Cluster Aβ42+TAU</i>	3	2	2	1	5	1	5	3	5	8	0
	<i>Cluster Aβ42+pTAU</i>	0	0	0	1	1	4	6	29	11	5	3
	<i>Cluster TAU+pTAU</i>	1	0	0	5	9	6	28	21	18	8	5
3 (n=278)	0% (0)	6% (1)	16% (4)	12% (8)	24% (32)	21% (29)	21% 60	20% (61)	23% (49)	20% (26)	19% (8)	
ns												

Annexe G – Caractéristiques générales des patients de l'étude en fonction du nombre de biomarqueurs positifs

	Population totale	Groupe 0 biomarqueur	Groupe 1 biomarqueur	Groupe 2 biomarqueurs	Groupe 3 biomarqueurs
Nombre de bilans (n)	1368	475	419	196	278
Age moyen	69,3 ans	66,4 ans	71,3 ans	70,5 ans	69,9 ans
% de sujets < 65 ans (n)	26,4% (n=362)	38,9 % (n=185)	17,4% (n=73)	18% (n=37)	25,3% (n=63)
Hommes	52% (n=712)	56,5% (n=268)	55,8% (n=234)	51,4% (n=101)	39,2% (n=109)
	69,7 ans (15 – 93)	66,3 ans (27 – 88)	71,6 (21 – 88)	72,2 ans (15 – 93)	71 ans (52 – 88)
Femmes	24 % (n=170)	37,3% (n=100)	17,1 % (n=40)	9,9 % (n=10)	18% (n=17)
	48% (n=656)	43,5% (n=207)	44,1% (n=185)	48,4% (n=95)	60,7% (n=169)
Provenance	68,8 ans (12 – 97)	66,5 ans (21 – 92)	70,8 ans (16 – 95)	68,7 ans (12 – 97)	69,58 ans (43 – 88)
	29 % (n=192)	41% (n=85)	17,8 % (n=33)	28,4 % (n=27)	27,2 % (n=46)
CHU de Bordeaux	905	341	244	132	188
Centre Mémoire (n)	35,5% (n=321)	27,2% (n=93)	27,5% (n=67)	32% (n=42)	63,3% (n=119)
Neuro divers (n)	49% (n=443)	62,4% (n=213)	52,8% (n=129)	44% (n=59)	22,3% (n=42)
UNV (n)	9,2% (n=84)	7,3% (n=25)	11% (n=27)	16,6% (n=22)	5,3% (n=10)
Autres service (n)	7,1% (n=64)	2,0% (n=7)	10,2% (n=21)	6,8% (n=9)	9,0% (n=17)
Extérieurs	463	134	175	64	90

Annexe H – Valeurs moyennes des dosages réalisés par technique manuelle (Innotest®) au CHU de Bordeaux

Nombre de bilans	Groupe 0 marqueur		Groupe 1 marqueur		Groupe 2 marqueurs			Groupe 3 marqueurs	
	Aβ42	pTAU	Aβ42	TAU	pTAU	Aβ42+TAU	Aβ42+pTAU	TAU+pTAU	
	420	49	262	36	49	23	57	76	227
	1034 (700 – 1620)	1207 (706 – 1782)	491 (16 – 699)	1099 (705 – 1731)	1207 (706 – 1782)	420 (57 – 666)	508 (87 – 695)	1149 (704 – 2224)	505 (140 – 690)
	(n=33)		(n=5)	(n=7)		(n=6)		(n=1)	(n=5)
	189,7 (92 – 297)	-	169 (86 – 243)	445 (335 – 646)	-	1054 (349 – 2478)	-	2400	818 (510 – 1681)
TAU	(n=220)	(n=19)	(n=79)	(n=21)	(n=19)	(n=9)	(n=11)	(n=41)	(n=113)
	206 (40 – 446)	377 (301 – 450)	206 (51 – 426)	897 (460 – 1962)	377 (301 – 450)	1396 (458 – 2174)	393 (344 – 438)	706 (454 – 2085)	917 (461 – 2450)
	(n=167)	(n=30)	(n=178)	(n=8)	(n=30)	(n=8)	(n=46)	(n=34)	(n=109)
	247 (90 – 493)	403 (285 – 473)	246 (40 – 452)	836 (500 – 1091)	403 (285 – 473)	1116 (520 – 2231)	420 (308 – 496)	825 (503 – 2144)	835 (501 – 2398)
pTAU	39,6 (3 – 59,5)	67 (60 – 86)	38 (2 – 59)	44 (22 – 59)	67 (60 – 86)	36 (20 – 56)	68 (60 – 94)	96 (60 – 229)	106 (62 – 263)
Aβ42/TAU dont Aβ42/TAU < 9	27 (13 – 243)	18 (11 – 30)	16 (0 – 77)	25 (17 – 41)	18 (11 – 30)	12 (2 – 26)	8 (1 – 11)	13 (4 – 36)	5 (1 – 11)
	0%	0%	24%	0%	0%	37,5%	61,4 %	17%	98%

Annexe I – Valeurs moyennes des dosages réalisés sur automate Lumipulse® au CHU de Bordeaux

Nombre de bilans	Groupe 0 marqueur		Groupe 1 marqueur		Groupe 2 marqueurs			Groupe 3 marqueurs
	Aβ42	TAU	Aβ42	pTAU	Aβ42+TAU	Aβ42+pTAU	TAU+pTAU	
55	53	16	3		12	3	24	51
907 (605 – 1749)	365 (41 – 597)	1125 (616 – 2060)	761 (623 – 988)		363 (64 – 584)	323 (208 – 386)	1262 (617 – 2335)	439 (212 – 599)
253 (117 – 381)	225 (67 – 353)	785 (400 – 2258)	142 (27 – 364)		1330 (437 – 3620)	362 (355 – 378)	736 (401 – 1685)	842 (404 – 1993)
35 (16 – 57)	32 (8,8 – 56,6)	49 (24 – 59,8)	167 (67,9 – 258)		39,7 (14,5 – 59,7)	66,6 (64,5 – 69,8)	93 (63,3 – 205,4)	136 (65 – 465)
26 (12 – 43)	14 (2 – 31)	23 (11 – 35)	6 (3 – 9)		10 (2 – 20)	5 (3 – 6)	15 (3 – 28)	4 (1 – 8)
0%	30%	0%	66%		41%	100%	27%	96%
Aβ 42/TAU dont Aβ42/TAU < 8								

Annexe J - Tableaux des résultats du rapport Aβ42/Aβ40 par technique pour chaque cluster (groupe 1 biomarqueur)

		Cluster Aβ42	Cluster TAU	Cluster pTAU
TOTAL Toutes techniques	Nombre total de dosages de 1-40 réalisés	237	7	37
	Valeur moyenne Aβ42/Aβ40 (min – max)	0,076 (0,030 – 0,250)	0,104 (0,079 – 0,124)	0,078 (0,039 – 0,118)
	Aβ42/Aβ40 normal	54,4% (n=129)	100% (n=7)	73% (n=27)
	Aβ42/Aβ40 douteux	32% (n=76)	0	19% (n=7)
	Aβ42/Aβ40 pathologique	13,5% (n=32)	0	8% (n=3)
Technique manuelle INNOTEEST® (CHU de Tours)	Nombre de dosages de 1-40 réalisés	156	4	27
	Valeur moyenne Aβ42/Aβ40 (min – max)	0,080 (0,030 – 0,250)	0,105 (0,079 – 0,124)	0,073 (0,039 – 0,108)
	Aβ42/Aβ40 normal	57,7% (n=90)	100% (n=4)	70,3% (n=19)
	Aβ42/Aβ40 douteux	32% (n=50)	0	18,5% (n=5)
	Aβ42/Aβ40 pathologique	10,2% (n=16)	0	11,1% (n=3)
Technique automatisée LUMIPULSE® (CHU de Tours)	Nombre de dosages de 1-40 réalisés	28	0	10
	Valeur moyenne Aβ42/Aβ40 (min – max)	0,065 (0,036 – 0,108)	-	0,09 (0,063 – 0,118)
	Aβ42/Aβ40 normal	12 (43%)	-	8 (80%)
	Aβ42/Aβ40 douteux	10 (37%)	-	2 (20%)
	Aβ42/Aβ40 pathologique	6 (21%)	-	0
Technique automatisée LUMIPULSE® (CHU de Bordeaux)	Nombre de dosages de 1-40 réalisés	53	3	0
	Valeur moyenne Aβ42/Aβ40 (min – max)	0,069 (0,030 – 0,102)	0,104 (0,100 – 0,111)	-
	Aβ42/Aβ40 normal	27 (51%)	3 (100%)	-
	Aβ42/Aβ40 douteux	16 (30,1%)	0	-
	Aβ42/Aβ40 pathologique	10 (18,9%)	0	-

Annexe K - Tableaux des résultats du peptide 1-40 par technique en fonction du cluster dans le groupe « 1 biomarqueur »

		Cluster <i>Aβ42</i>	Cluster <i>TAU</i>	Cluster <i>pTAU</i>
TOTAL Toutes techniques	Nombre total de dosages de Aβ40 réalisés	237	7	37
	Valeur moyenne Aβ40 en pg/ml (min – max)	6550,3 (644 – 17104)	12 695 (8104 – 18601)	16 155,5 (8389 – 27968)
	Dont Aβ40 > 12500 pg/ml	2,1% (n=5)	43% (n=3)	73% (n=27)
Technique manuelle INNOTEST® (CHU de Tours)	Nombre de dosages de Aβ40 réalisés	156	4	27
	Valeur moyenne Aβ40 en pg/ml (min – max)	6933 (730 – 17104)	13 007 (8104 – 17206)	17 246 (9579 – 27968)
	Dont Aβ40 > 12500 pg/ml	4 (2,5%)	2	22 (81,5%)
Technique automatisée LUMIPULSE® (CHU de Tours)	Nombre de dosages de Aβ40 réalisés	28	0	10
	Valeur moyenne Aβ40 en pg/ml (min – max)	6272 (2724 – 13315)	-	13 211 (8389 – 20466)
	Dont Aβ40 > 12500 pg/ml	1 (3,5%)	-	5 (50%)
Technique automatisée LUMIPULSE® (CHU de Bordeaux)	Nombre de dosages de Aβ40 réalisés	53	3	0
	Valeur moyenne Aβ40 en pg/ml (min – max)	5570 (644 – 10692)	12 279 (9108 – 18601)	-
	Dont Aβ40 > 12500 pg/ml	0	1	-

Annexe L - Tableaux des résultats du rapport 42/40 par technique pour chaque cluster (groupe « 2 biomarqueurs »)

		Cluster <i>Aβ42+TAU</i>	Cluster <i>Aβ42+pTAU</i>	Cluster <i>TAU + pTAU</i>
TOTAL Toutes techniques	Nombre total de dosages réalisés	16	12	77
	Valeur moyenne Aβ42/1β40 (min – max)	0,078 (0,046 – 0,138)	0,052 (0,033 – 0,076)	0,065 (0,022 – 0,12)
	Aβ42/Aβ40 normal	56,2% (n=9)	25% (n=3)	44,1% (n=34)
	Aβ42/Aβ40 douteux	37,5% (n=6)	33% (n=4)	32,5% (n=18)
	Aβ42/Aβ40 pathologique	6,2% (n=1)	42% (n=5)	27,3% (n=25)
Technique manuelle INNOTEEST® (CHU de Tours)	Nombre de dosages	4	9	45
	Valeur moyenne Aβ42/1β40 (min – max)	<i>0,102</i> (<i>0,054 – 0,138</i>)	<i>0,052</i> (<i>0,033 – 0,076</i>)	<i>0,063</i> (<i>0,022 – 0,152</i>)
	Aβ42/Aβ40 normal	3	3	18
	Aβ42/Aβ40 douteux	1	1	15
	Aβ42/Aβ40 pathologique	0	4	12
Technique automatisée LUMIPULSE® (CHU de Tours)	Nombre de dosages	3	3	8
	Valeur moyenne Aβ42/1β40 (min – max)	<i>0,058</i> (<i>0,053 – 0,063</i>)	<i>0,052</i> (<i>0,046 – 0,058</i>)	<i>0,054</i> (<i>0,026 – 0,097</i>)
	Aβ42/Aβ40 normal	0	0	1
	Aβ42/Aβ40 douteux	3	2	4
	Aβ42/Aβ40 pathologique	0	1	3
Technique automatisée LUMIPULSE® (CHU de Bor- deaux)	Nombre de dosages	9	0	24
	Valeur moyenne Aβ42/1β40 (min – max)	<i>0,075</i> (<i>0,046 – 0,103</i>)	-	<i>0,073</i> (<i>0,043 – 0,112</i>)
	Aβ42/Aβ40 normal	6	-	12
	Aβ42/Aβ40 douteux	2	-	6
	Aβ42/Aβ40 pathologique	1	-	6

Annexe M - Tableaux des résultats du peptide 1-40 par technique pour chaque cluster dans le groupe « 2 biomarqueurs »

		Cluster <i>Aβ42 + TAU</i>	Cluster <i>Aβ42 + pTAU</i>	Cluster <i>TAU + pTAU</i>
TOTAL Toutes techniques	<p>Nombre total de dosages de Aβ40 réalisés</p> <p>Valeur moyenne Aβ40 en pg/ml</p> <p>% Aβ40 > 12 500 pg/ml</p>	<p>16</p> <p>5959,4</p> <p>6,2% (n=1)</p>	<p>12</p> <p>11125,6</p> <p>25% (n=3)</p>	<p>77</p> <p>16937,8</p> <p>89,6% (n=69)</p>
Technique manuelle INNOTEST® (CHU de Tours)	<p>Nombre de dosages de Aβ40 réalisés</p> <p>Valeur moyenne Aβ40 en pg/ml (min – max)</p> <p>% Aβ40 > 12 500 pg/ml</p>	<p>4</p> <p>5380,5 (4173 – 7112)</p> <p>0</p>	<p>9</p> <p>12034 (7588 – 19273)</p> <p>33% (n=3)</p>	<p>45</p> <p>17498 (9046 – 38867)</p> <p>91% (n=41)</p>
Technique automatisée LUMIPULSE® (CHU de Tours)	<p>Nombre de dosages de Aβ40 réalisés</p> <p>Valeur moyenne Aβ40 en pg/ml (min – max)</p> <p>% Aβ40 > 12 500 pg/ml</p>	<p>3</p> <p>5043,3 (2766 – 7085)</p> <p>0</p>	<p>3</p> <p>8400 (5282 – 11547)</p> <p>0</p>	<p>8</p> <p>16336 (11468 – 22421)</p> <p>87,5% (n=7)</p>
Technique automatisée LUMIPULSE® (CHU de Bordeaux)	<p>Nombre de dosages de Aβ40 réalisés</p> <p>Valeur moyenne Aβ40 en pg/ml (min – max)</p> <p>% Aβ40 > 12 500 pg/ml</p>	<p>9</p> <p>6522 (3293 – 12556)</p> <p>11% (n=1)</p>	<p>0</p> <p>-</p> <p>-</p>	<p>24</p> <p>16086 (11503 – 23867)</p> <p>87,5% (n=21)</p>

Annexe N – Caractéristiques générales des patients du CMRR en fonction du nombre de biomarqueurs

	CMRR 0 marqueur		CMRR 1 marqueur		CMRR 2 marqueurs		CMRR 3 marqueurs	
	28% (n=92)	21% (n=67)	13% (n=42)	37% (n=120)				
Proportion de sujets inclus (n)								
Age moyen au moment de la PL	64,9 ans (41 – 84)	70,8 ans (44 – 80)	70,1 ans (52 – 79)	66,9 ans (50 – 84)				
Nombre de sujets < 65 ans	47,8% (n=44)	16,4% (n=11)	16% (n=7)	36% (n=44)				
Hommes	50% (n=46)	55% (n=37)	50% (n=21)	37,5% (n=45)				
Age moyen (âge min. – âge max.) < 65 ans	63,7 ans (41 – 83)	70 ans (44 – 80)	71 ans (60 – 79)	67,7 ans (52 – 84)				
Femmes	52% (n=20)	21% (n=8)	10% (n=2)	33,3% (n=15)				
Age moyen (âge min. – âge max.) < 65 ans	50% (n=46)	45% (n=30)	50% (n=21)	62,5% (n=75)				
67,8 ans (46 – 84)	72,6 ans (56 – 76)	69,3 ans (52 – 79)	66,5 (50 – 80)					
43,4% (n=24)	10% (n=3)	24% (n=5)	38,6% (n=29)					
Trouble cognitif mineur	34,7% (n=32)	34,3% (n=23)	35,7% (n=15)	22,5% (n=27)				
Dominante amnésique	65,6% (n=21)	74% (n=17)	66,6% (n=10)	70,3% (n=19)				
Troubles du langage	6,2% (n=2)	13% (n=3)	13,3% (n=2)	14,8% (n=4)				
Syndrome dysexécutif et/ou comportemental	12,5% (n=4)	8,6% (n=2)	6,6% (n=1)	0%				
Autres présentation	3,1% (n=1)	0%	0%	3,7% (n=1)				
Présentation diffuse	0%	4,3% (n=1)	0%	3,7% (n=1)				
Non renseigné	12,5% (n=4)	0%	6,6% (n=1)	7,4% (n=2)				
Trouble cognitif majeur	47,8% (n=44)	50,7% (n=34)	54,7% (n=23)	61,6% (n=74)				
Dominante amnésique	29,5% (n=13)	44% (n=15)	30,4% (n=7)	59,4% (n=44)				
Troubles du langage	22,7% (n=10)	5,8% (n=2)	21,7% (n=5)	29,5% (n=13)				
Troubles visuels	0% (n=0)	5,8% (n=2)	4,3% (n=1)	6,7% (n=5)				
Syndrome dysexécutif et/ou comportemental	27,2% (n=12)	26,4% (n=9)	13% (n=3)	6,7% (n=5)				
Autres présentation	4,5% (n=2)	5,8% (n=2)	4,3% (n=1)	2,7% (n=2)				
Présentation diffuse	13,6% (n=6)	8,8% (n=3)	13% (n=3)	5,4% (n=4)				
Non renseigné	2,2% (n=1)	2,9% (n=1)	13% (n=3)	1,3% (n=1)				
Absence de données	17,4% (n=16)	13,4% (n=9)	9,5% (n=4)	15,8% (n=19)				

Annexe O - Caractéristiques des patients du CMRR selon le profil des biomarqueurs (compléments des tableaux 16, 21 et 28)

a. Autres aspects généraux

	Groupe 0 marqueur		Groupe 1 marqueur		Groupe 2 marqueurs		Groupe 3 marqueurs		p-value [†]
	$\beta 42$	TAU	βTAU	$\beta 42 + TAU$	βTAU	$\beta 42 + TAU + \beta TAU$	3 marqueurs		
Nombre de patients inclus	58	3	6	22	20	120			
Age moyen au moment de la PL	69,12 ans	70,3 ans	73,1 ans	71,4 ans	68,9 ans	66,9 ans			
Age moyen du début des symptômes	65 ans	68 ans	68 ans	68 ans	64 ans	63 ans			
Facteurs de risque cardio-vasculaires	31% (n=18)	(n=2)	(n=2)	23% (n=2)	25% (n=5)	20% (n=24)			p=0,689
	17% (n=10)	(n=2)	(n=0)	18% (n=4)	15% (n=3)	11% (n=13)			p=0,724
	26% (n=15)	(n=1)	(n=2)	36% (n=8)	10% (n=2)	24% (n=29)			p=0,490
	12% (n=7)	(n=0)	(n=1)	27% (n=6)	15% (n=3)	9% (n=11)			p=0,313
	34% (n=20)	(n=1)	(n=3)	32% (n=7)	30% (n=6)	29% (n=35)			p=0,794
ATCD familiaux MA	21% (n=12)	(n=1)	(n=0)	36% (n=8)	25% (n=5)	28% (n=33)			p=0,263

[†]Analyse statistique réalisée en excluant les clusters TAU et βTAU

b. Signes cliniques principaux relevés au cours de l'interrogatoire (patient et/ou son entourage)

Symptômes rapportés par le patient ou l'entourage	Groupe 0 marqueur		Groupe 1 marqueur		Groupe 2 marqueurs		p-value Khi ² *
	Aβ42	TAU pTAU	Aβ42 + pTAU	TAU + pTAU	3 marqueurs		
Aphasie	42% (n=39)	(n=3)	62% (n=36)	(n=1)	50% (n=11)	55% (n=10)	p=0,239
Apraxie	13% (n=12)	(n=2)	43% (n=25)	(n=1)	45% (n=10)	15% (n=3)	p<0,0001*
Humeur triste	63% (n=58)	(n=0)	64% (n=37)	(n=3)	73% (n=16)	60% (n=12)	p=0,898
Apathie	37% (n=34)	(n=1)	41% (n=24)	(n=3)	36% (n=8)	35% (n=7)	p=0,889
Irritabilité	26% (n=24)	(n=0)	21% (n=12)	(n=2)	36% (n=8)	10% (n=2)	p=0,317
Troubles de la mémoire	87% (n=80)	(n=3)	83% (n=48)	(n=5)	82% (n=18)	100% (n=19)	p=0,541
Trouble du langage	42% (n=39)	(n=3)	62% (n=36)	(n=1)	50% (n=11)	35% (n=6)	p=0,075
Trouble de la compréhension	15% (n=14)	(n=3)	19% (n=11)	(n=0)	18% (n=4)	20% (n=4)	p=0,967
Troubles du comportement	24% (n=22)	(n=3)	29% (n=17)	(n=2)	18% (n=4)	25% (n=5)	p=0,967

+ Analyse statistique réalisée en excluant les clusters TAU et pTAU

c. Imagerie

NB : Nous avons pris en compte les patients pour lesquels un compte-rendu d'IRM était disponible au moment de la PL.

	Groupe 0 biomarqueur	Groupe 1 marqueur		Groupe 2 marqueurs		Groupe 3 marqueurs	p-value Kht ² *
		Aβ42	TAU	pTAU	Aβ42 + pTAU		
% de patients ayant bénéficié d'une IRM (n)	87% (n=80)	(n=49)	(n=3)	(n=5)	68% (n=15)	70% (n=14)	80% (n=95)
Lésions de microangiopathie	27% (n=22)	(n=21)	(n=1)	(n=2)	47% (n=7)	14% (n=2)	30% (n=29)
Atrophie	66% (n=53)	(n=40)	(n=3)	(n=2)	73% (n=11)	86% (n=12)	81% (n=77)
<i>Cortico-sous-orbitale diffuse</i>	40% (n=21)	(n=9)	(n=1)	(n=1)	27% (n=3)	17% (n=2)	31% (n=24)
<i>A prédominance frontale</i>	19% (n=10)	(n=4)	(n=2)	(n=1)	18% (n=2)	25% (n=3)	13% (n=10)
<i>A prédominance temporale</i>	30% (n=16)	(n=14)	(n=1)	(n=2)	27% (n=3)	17% (n=2)	27% (n=21)
<i>A prédominance pariétale</i>	13% (n=7)	(n=7)	(n=1)	(n=3)	18% (n=2)	25% (n=3)	21% (n=16)
<i>A prédominance occipitale</i>	7% (n=4)	(n=4)	(n=0)	(n=0)	9% (n=1)	(n=0)	3% (n=2)
Hippocampique	44% (n=23)	(n=30)	(n=2)	(n=4)	73% (n=8)	83% (n=10)	67% (n=52)
Sibeltens moyen	3 (n=15)	(n=21)	/	2 (n=3)	2 (n=5)	2 (n=7)	2 (n=35)

* Analyse statistique réalisée en exhaunt les clusters TAU et pTAU

d. Évaluation neuropsychologique

	Groupe 0 marqueur		Groupe 1 marqueur		Groupe 2 marqueurs		Groupe 3 marqueurs	p-value khi ²
	Aβ1-42	TAU	Aβ42 + pTAU	TAU + pTAU	Aβ42 + pTAU	TAU + pTAU		
MMS moyen au moment de la PL	24	16	26	26	22	19	19	
<i>MMS moyen patients niveau primaire</i>	24	/	18	18	/	12,5	16	
<i>MMS moyen patients niveau secondaire</i>	24	/	27	27	21	22	18	
<i>MMS moyen patients niveau supérieur</i>	25	/	26	26	25	16,6	21	
Efficace cognitive globalement diminuée	49% (n=44)	(n=3)	(n=4)	(n=4)	59% (n=13)	60% (n=12)	70% (n=84)	p=0,002*
Troubles de la mémoire	58% (n=54)	(n=1)	(n=6)	(n=6)	82% (n=18)	80% (n=16)	81% (n=97)	p=0,001*
<i>Dont profil hippocampique</i>	46% (n=25)	(n=0)	(n=3)	(n=3)	37% (n=9)	37% (n=6)	58% (n=56)	p=0,054
Troubles exécutifs	45% (n=40)	(n=2)	(n=3)	(n=3)	59% (n=13)	45% (n=9)	69% (n=63)	p=0,420
Troubles phasiques	37% (n=34)	(n=2)	(n=3)	(n=3)	45% (n=10)	35% (n=7)	67% (n=62)	p=0,241
<i>Dont APP logopédique</i>	6% (n=2)	(n=0)	(n=0)	(n=0)	20% (n=2)	0% (n=0)	17,7% (n=11)	
<i>Dont APP sémantique</i>	3% (n=1)	(n=1)	(n=0)	(n=0)	10% (n=1)	0% (n=0)	3,2% (n=2)	
Troubles pratiques	15% (n=13)	(n=2)	(n=0)	(n=0)	32% (n=7)	25% (n=5)	49% (n=45)	p=0,005

+ Analyse statistique réalisée en excluant les clusters TAU et PT

Index des figures

Figure 1 – Pyramides des âges pour les années 2019 et 2070 (projections à partir des données de 2011) INSEE	- 10 -
Figure 2 - Alois Alzheimer (1864 - 1915)	- 13 -
Figure 3 – Auguste Deter (1850 – 1906)	- 13 -
Figure 4 – Représentation schématique d'un neurone	- 15 -
Figure 5 - Relation entre les différentes structures limbiques	- 18 -
Figure 6 - Facteurs de risques et facteurs protecteurs de la maladie d'Alzheimer	- 26 -
Figure 7 - Facteurs de risques génétiques de la maladie d'Alzheimer	- 28 -
Figure 8 – Mécanismes de dégradation de la protéine précurseur de l'amyloïde	- 30 -
Figure 9 - Phosphorylation normale et pathologique de la protéine TAU	- 31 -
Figure 10 - Coupe histologique de cerveau	- 33 -
Figure 11 - Coupe histologique de cerveau	- 33 -
Figure 12 - Phases de Thal	- 34 -
Figure 13 - Coupe histologique du cerveau	- 34 -
Figure 14 - Stades de Braak	- 35 -
Figure 15 - Coupe coronales du cerveau	- 36 -
Figure 16 – Relation entre les systèmes d'import et d'export des peptides amyloïdes au niveau de l'endothélium des capillaires cérébraux	- 38 -
Figure 17 - Modèle de la cascade amyloïde	- 39 -
Figure 18 - Continuum de la maladie d'Alzheimer	- 41 -
Figure 19 - Dynamique des biomarqueurs au cours de la maladie d'Alzheimer	- 43 -
Figure 20 - Les trois dimensions du diagnostic	- 46 -
Figure 21 - Un exemple de classification moléculaire des protéinopathies	- 56 -
Figure 22 – Principales molécules disponibles pour le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer	- 60 -
Figure 23 - Diagramme de flux	- 63 -
Figure 24 - Nombre de bilans inclus par tranches d'âge	- 65 -
Figure 25 – Proportions Femmes/Hommes dans chaque tranche d'âge	- 66 -
Figure 26 – Proportion de patients selon le service d'origine dans chaque tranche d'âge	- 66 -
Figure 27 - Succession des différentes techniques de dosages utilisées de 2016 à 2020	- 70 -
Figure 28 - Principe général de la technique ELISA Innotest®	- 71 -
Figure 29 - Kit réactif pour le dosage du peptide β -amyloïde 1-42 par méthode Innotest® (Fujirebio)	- 71 -
Figure 30 - Photographie du Lumipulse® G600II (automate de Fujirebio)	- 71 -
Figure 31 - Principes de la méthode CLEIA	- 72 -
Figure 32 - Répartition des résultats en fonction du nombre de biomarqueurs positifs (toutes techniques confondues)	- 79 -
Figure 33 - Répartition des résultats par tranche d'âges	- 80 -
Figure 34 - Répartition des patients par cluster dans le groupe 1 biomarqueur	- 82 -
Figure 35 - Répartition des résultats dans le groupe 1 biomarqueur en fonction de la tranche d'âges	- 85 -
Figure 36 - Proportion de dosage du peptide amyloïde 1-40 réalisés dans le groupe "1 biomarqueur"	- 86 -

Figure 37 - Proportion de dosages de peptide amyloïde 1-40 (toutes techniques) réalisés dans chaque cluster _____	- 86 -
Figure 38 – Répartition des valeurs des rapports $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pour les clusters $A\beta_{1-42}$ et pTAU _____	- 87 -
Figure 39 - Répartition en fonction du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ _____	- 88 -
Figure 40 – Répartition des valeurs du $A\beta_{40}$ pour les clusters $A\beta_{1-42}$ et pTAU _____	- 89 -
Figure 41 - Proportion de dosages de $A\beta_{40} > 12500$ pg/ml par cluster _____	- 90 -
Figure 42 - Répartition en pourcentages des associations de biomarqueurs dans le groupe 2 biomarqueurs _____	- 92 -
Figure 43 – Répartition des résultats dans le groupe 2 biomarqueurs par tranche d'âges _____	- 95 -
Figure 44 – Diagramme circulaire représentant la proportion de dosages du peptide 1-40 réalisés dans le groupe 2 biomarqueurs _____	- 96 -
Figure 45 – Proportion de dosages du peptide 1-40 (toutes techniques) réalisés dans chaque cluster du groupe « 2 biomarqueurs » _____	- 96 -
Figure 46 - Représentation des valeurs des rapports $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pour les 3 clusters du groupe 2 biomarqueurs (toutes techniques) _____	- 98 -
Figure 47 - Répartition en fonction du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pour les clusters du groupe 2 biomarqueurs _____	- 98 -
Figure 48 – Répartition des valeurs du peptide amyloïde β_{1-40} pour les clusters du groupes 2 biomarqueurs _____	- 99 -
Figure 49 - Proportion de dosages de peptide β -amyloïde 1-40 > 12500 pg/ml pour les 3 clusters du groupe 2 biomarqueurs (toutes techniques) _____	- 99 -
Figure 50 – Répartition corrigée des patients en fonction des profils avant le dosage du 4 ^e biomarqueur _____	- 102 -
Figure 51 – Répartition des valeurs de $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pour les clusters $A\beta_{1-42}$ et $A\beta_{1-42}+TAU$ (toutes techniques) _____	- 102 -
Figure 52 – Répartition des valeurs de $A\beta_{40}$ pour les clusters $A\beta_{1-42}$ et $A\beta_{1-42}+TAU$ (toutes techniques) _____	- 102 -
Figure 53 - Répartition des valeurs de $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pour les clusters pTAU et pTAU+TAU _____	- 103 -
Figure 54 – Répartition des valeurs de $A\beta_{40}$ pour les clusters pTAU et pTAU+TAU _____	- 103 -
Figure 55 - Proportion de patients dans chaque groupe _____	- 105 -
Figure 56 – Répartition par clusters dans le sous-groupe CMRR 1 biomarqueur _____	- 109 -
Figure 57 – Répartition par clusters dans le sous-groupe CMRR 2 biomarqueurs _____	- 109 -
Figure 58 - Répartition en fonction du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pour le cluster $A\beta_{1-42}$ _____	- 115 -
Figure 59 - Répartition en fonction du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pour le cluster TAU+pTAU _____	- 121 -
Figure 60 - Proposition d'un logigramme de validation biologique des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer Erreur ! Signet non défini.	

Index des tableaux

Tableau 1 - Relation entre classification ATN et statut cognitif _____	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 2 - Récapitulatif du nombre de dosages inclus par année _____	- 63 -
Tableau 3 - Comparaison de la population incluse selon la répartition femmes/hommes _____	- 64 -
Tableau 4 – Sex-ratio et âges moyens en fonction du service d'origine des patients inclus _____	- 65 -
Tableau 5 - Répartition par année du nombre de biomarqueurs positifs _____	- 78 -
Tableau 6 - Répartition par année en fonction du biomarqueur positif dans le groupe "1 biomarqueur" _____	- 82 -
Tableau 7 - Caractéristiques générales des différents clusters avec 1 biomarqueur positif _____	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 8 - Valeurs moyennes du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pour les 3 clusters du groupe 1 biomarqueur _____	- 87 -
Tableau 9 – Valeurs moyennes du $A\beta_{40}$ pour les 3 clusters du groupe 1 biomarqueur _____	- 89 -
Tableau 10 – Proportion de bilans avec $A\beta_{1-40} > 12500\text{pg/ml}$ pour chaque niveau de rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ (cluster avec 1 biomarqueur) _____	- 91 -
Tableau 11 - Répartition par année en fonction de l'association de biomarqueurs positifs _____	- 92 -
Tableau 12 - Caractéristiques générales des patients des différents clusters avec 2 biomarqueurs positifs _____	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 13 - Valeur moyenne du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ (clusters avec 2 biomarqueurs) _____	- 97 -
Tableau 14 – Valeurs moyennes de $A\beta_{40}$ pour chaque cluster du groupe « 2 biomarqueurs » _____	- 100 -
Tableau 15 – Répartition des dosages de $A\beta_{40} > 12500\text{pg/ml}$ selon la conclusion du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ (« clusters du groupe 2 ») _____	- 101 -
Tableau 16 – Caractéristiques générales des patients des clusters CMRR _____	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 17 – Valeur moyenne du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ et répartition selon son interprétation (clusters avec 1 biomarqueur) _____	- 110 -
Tableau 18 - Valeur moyenne du $A\beta_{40}$ et proportion de $A\beta_{40} > 12500\text{pg/ml}$ (cluster avec 1 biomarqueur) _____	- 110 -
Tableau 19 – Valeur moyenne du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ et répartition selon son interprétation (clusters avec 2 biomarqueurs) _____	- 111 -
Tableau 20 - Valeur moyenne du $A\beta_{40}$ et proportion de $A\beta_{40} > 12500\text{pg/ml}$ (clusters 2 biomarqueurs) _____	- 112 -
Tableau 21 – Relation entre hypothèse pré-PL et diagnostic post-PL chez les patients du sous-groupe « CMRR 0 biomarqueur » _____	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 22 - Relation entre hypothèse pré-PL et diagnostic post-PL chez les patients du sous-groupe « CMRR 3 biomarqueurs » -	114 -
Tableau 23 - Relation entre hypothèse pré-PL et diagnostic post-PL chez les patients du cluster « CMRR $A\beta_{42}$ » _____	- 117 -
Tableau 24 - Diagnostic retenu par le clinicien en fonction de l'interprétation du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ dans le cluster « CMRR $A\beta_{42}$ » _____	- 118 -
Tableau 25 – Relation entre hypothèse pré-PL et diagnostic post-PL chez les patients du cluster « CMRR pTAU » _____	- 119 -
Tableau 26 - Relation entre hypothèse pré-PL et diagnostic post-PL chez les patients du cluster "CMRR $A\beta_{42}+pTAU$ " _____	Erreur ! Signet non défini.
Tableau 27 - Diagnostic retenu par le clinicien en fonction de l'interprétation du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ dans le cluster CMRR $A\beta_{42}+pTAU$ _____	- 121 -
Tableau 28 - Relation entre hypothèse pré-PL et diagnostic post-PL chez les patients du cluster "CMRR TAU+pTAU" _____	- 122 -
Tableau 29 – Diagnostic retenu en fonction de l'interprétation du rapport $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ dans le cluster « CMRR TAU+pTAU » _____	- 123 -

Bibliographie

1. World economic and social survey, 2007: development in an ageing world. *Choice Rev Online*. 1 déc 2007;45(04):45-2157-45-2157.
2. Lehmann S, Dumurgier J, Schraen S, Wallon D, Blanc F, Magnin E, et al. A diagnostic scale for Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid biomarker profiles. *Alzheimers Res Ther*. 2014;6(3):38.
3. Hauw J-J. *La maladie d'Alzheimer*. 2019.
4. Alzheimer Alois. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Fut Psychiatr Psych-Gerichtl Med*. 1907;64():146-8.
5. Kraepelin E. *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte*. 1910.
6. Collège des enseignants de neurologie. *Neurologie*. 2019.
7. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. avr 2018;14(4):535-62.
8. Pieron H. *Vocabulaire de la psychologie*. (Presses Universitaires de France).
9. Derouesn e C, Lacomblez L. S miologie des troubles de la m moire. *EMC - Psychiatr*. janv 2007;4(2):1-7.
10. Baddeley A. Working memory. *Science*. 31 janv 1992;255(5044):556-9.
11. Vibert J-F, Boureau F, Mazi res L, Batterbury M, Bowling B. *Neurophysiologie*. :276.
12. Tulving E. Organization of memory: Quo vadis? In: *The cognitive neurosciences*. Cambridge, MA, US: The MIT Press; 1995. p. 839-53.
13. S miologie des fonctions cognitives | Coll ge des Enseignants de Neurologie [Internet]. [cit  2 f vr 2020]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myog ne-myopathique/syndrome-myog ne-myopathique-4>
14. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association,  diteurs. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
15. Boddaert J, Coll ge national des enseignants de g riatrie (France). *G riatrie*. 2018.
16. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. janv 2013;9(1):63-75.e2.
17. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, et al. Prevalence of Dementia in the United States: The Aging, Demographics, and Memory Study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(1-2):125-32.
18. *The epidemiology and impact of dementia current state and future trends*.
19. *World Alzheimer Report 2015, The Global Impact of Dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends*. :87.
20. Wu Y-T, Fratiglioni L, Matthews FE, Lobo A, Breteler MMB, Skoog I, et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol*. janv 2016;15(1):116-24.
21. Whalley LJ. Spatial Distribution and Secular Trends in the Epidemiology of Alzheimer's Disease. *Neuroimaging Clin N Am*. f vr 2012;22(1):1-10.
22. Larson EB, Yaffe K, Langa KM. New Insights into the Dementia Epidemic. *N Engl J Med*. 12 d c 2013;369(24):2275-7.

23. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* août 2014;13(8):788-94.
24. Helmer C. Évolution temporelle des démences : état des lieux en France et à l'international. :7.
25. Cognitive Function and Ageing Studies (CFAS) Collaboration, Matthews FE, Stephan BCM, Robinson L, Jagger C, Barnes LE, et al. A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II. *Nat Commun.* sept 2016;7(1):11398.
26. Jacqmin-Gadda H, Alperovitch A, Montlahuc C, Commenges D, Leffondre K, Dufouil C, et al. 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *Eur J Epidemiol.* juin 2013;28(6):493-502.
27. Dartigues JF, Gagnon M, Michel P, Letenneur L, Commenges D, Barberger-Gateau P, et al. [The Paquid research program on the epidemiology of dementia. Methods and initial results]. *Rev Neurol (Paris).* 1991;147(3):225-30.
28. Ankri J. Maladie d'Alzheimer : l'enjeu des données épidémiologiques. :2.
29. Maladie d'Alzheimer - enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux.pdf.
30. Carcaillon-Bentata L. Peut-on estimer la prévalence de la maladie d'Alzheimer et autres démences à partir des bases de données médico-administratives ? Comparaison aux données de cohortes populationnelles. :9.
31. Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol.* oct 2011;21(10):718-79.
32. Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B, Alzheimer Disease International. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement.* janv 2013;9(1):1-11.e3.
33. The Global Economic Burden of Non-communicable Diseases.
34. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* avr 2016;15(5):455-532.
35. Prince M, Bryce DR, Ferri DC. World Alzheimer Report 2011: The benefits of early diagnosis and intervention. :72.
36. 2020 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement.* mars 2020;16(3):391-460.
37. Santé Publique France.pdf.
38. Plan Maladies Neuro-Dégénératives (2014-2019). Ministère Solidar Santé. :124.
39. Borjesson-Hanson A, Edin E, Gislason T, Skoog I. The prevalence of dementia in 95 year olds. *Neurology.* 28 déc 2004;63(12):2436-8.
40. Corrada MM, Brookmeyer R, Berlau D, Paganini-Hill A, Kawas CH. Prevalence of dementia after age 90: Results from The 90+ Study. *Neurology.* 29 juill 2008;71(5):337-43.
41. M. Corrada M, J. Berlau D, H. Kawas C. A Population-Based Clinicopathological Study in the Oldest-Old: The 90+ Study. *Curr Alzheimer Res.* 1 juin 2012;9(6):709-17.
42. Middleton LE, Grinberg LT, Miller B, Kawas C, Yaffe K. Neuropathologic features associated with Alzheimer disease diagnosis: Age matters. *Neurology.* 8 nov 2011;77(19):1737-44.
43. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C. Age, Neuropathology, and Dementia. *N Engl J Med.* 28 mai 2009;360(22):2302-9.

44. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* nov 2012;11(11):1006-12.
45. Bettens K, Slegers K, Van Broeckhoven C. Genetic insights in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* janv 2013;12(1):92-104.
46. Reynish E et al. EUROCODE - Report of WP7 2006. Prevalence of dementia in Europe. Alzheimer Europe, 2006.pdf.
47. Joshi A, Ringman JM, Lee AS, Juarez KO, Mendez MF. Comparison of clinical characteristics between familial and non-familial early onset Alzheimer's disease. *J Neurol.* oct 2012;259(10):2182-8.
48. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* sept 2011;10(9):819-28.
49. Qiu C, Xu W, Fratiglioni L. Vascular and Psychosocial Factors in Alzheimer's Disease: Epidemiological Evidence Toward Intervention. de la Torre JC, éditeur. *J Alzheimers Dis.* 26 mai 2010;20(3):689-97.
50. Qiu C. Preventing Alzheimer's Disease by Targeting Vascular Risk Factors: Hope and Gap. de la Torre J, éditeur. *J Alzheimers Dis.* 29 oct 2012;32(3):721-31.
51. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci.* 1 mars 1993;90(5):1977-81.
52. Corder E, Saunders A, Strittmatter W, Schmechel D, Gaskell P, Small G, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 13 août 1993;261(5123):921-3.
53. European Alzheimer's Disease Initiative (EADI), Genetic and Environmental Risk in Alzheimer's Disease (GERAD), Alzheimer's Disease Genetic Consortium (ADGC), Cohorts for Heart and Aging Research in Genomic Epidemiology (CHARGE), Lambert J-C, Ibrahim-Verbaas CA, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet.* déc 2013;45(12):1452-8.
54. Meng X, D'Arcy C. Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. Laks J, éditeur. *PLoS ONE.* 4 juin 2012;7(6):e38268.
55. Rosenberg RN, Lambrecht-Washington D, Yu G, Xia W. Genomics of Alzheimer Disease: A Review. *JAMA Neurol.* 1 juill 2016;73(7):867.
56. Karch CM, Goate AM. Alzheimer's Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis. *Biol Psychiatry.* janv 2015;77(1):43-51.
57. Tcw J, Goate AM. Genetics of β -Amyloid Precursor Protein in Alzheimer's Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* juin 2017;7(6):a024539.
58. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature.* juin 1995;375(6534):754-60.
59. Rogaev EI, Sherrington R, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, Liang Y, et al. Familial Alzheimer's disease in kindreds with missense mutations in a gene on chromosome 1 related to the Alzheimer's disease type 3 gene. *Nature.* août 1995;376(6543):775-8.
60. Goate A, Chartier-Harlin M-C, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature.* févr

1991;349(6311):704-6.

61. Zheng H, Koo EH. The amyloid precursor protein: beyond amyloid. *Mol Neurodegener.* 2006;1(1):5.
62. Zhang Y, Thompson R, Zhang H, Xu H. APP processing in Alzheimer's disease. *Mol Brain.* 2011;4(1):3.
63. Kimberly WT, LaVoie MJ, Ostaszewski BL, Ye W, Wolfe MS, Selkoe DJ. Gamma-secretase is a membrane protein complex comprised of presenilin, nicastrin, aph-1, and pen-2. *Proc Natl Acad Sci.* 27 mai 2003;100(11):6382-7.
64. Borchelt DR, Thinakaran G, Eckman CB, Lee MK, Davenport F, Ratovitsky T, et al. Familial Alzheimer's Disease-Linked Presenilin 1 Variants Elevate A β 1-42/1-40 Ratio In Vitro and In Vivo. *Neuron.* nov 1996;17(5):1005-13.
65. Zou K, Gong J-S, Yanagisawa K, Michikawa M. A Novel Function of Monomeric Amyloid β -Protein Serving as an Antioxidant Molecule against Metal-Induced Oxidative Damage. *J Neurosci.* 15 juin 2002;22(12):4833-41.
66. Soscia SJ, Kirby JE, Washicosky KJ, Tucker SM, Ingelsson M, Hyman B, et al. The Alzheimer's Disease-Associated Amyloid β -Protein Is an Antimicrobial Peptide. *Bush AI, éditeur. PLoS ONE.* 3 mars 2010;5(3):e9505.
67. Tabaton M, Zhu X, Perry G, Smith MA, Giliberto L. Signaling effect of amyloid- β 42 on the processing of A β PP. *Exp Neurol.* janv 2010;221(1):18-25.
68. Nikolaev A, McLaughlin T, O'Leary DDM, Tessier-Lavigne M. APP binds DR6 to trigger axon pruning and neuron death via distinct caspases. *Nature.* févr 2009;457(7232):981-9.
69. Andreadis A, Brown WM, Kosik KS. Structure and novel exons of the human .tau. gene. *Biochemistry.* nov 1992;31(43):10626-33.
70. Hwang SC, Jhon D-Y, Bae YS, Kim JH, Rhee SG. Activation of Phospholipase C- γ by the Concerted Action of Tau Proteins and Arachidonic Acid. *J Biol Chem.* 2 août 1996;271(31):18342-9.
71. Maas T, Eidenmüller J, Brandt R. Interaction of Tau with the Neural Membrane Cortex Is Regulated by Phosphorylation at Sites That Are Modified in Paired Helical Filaments. *J Biol Chem.* 26 mai 2000;275(21):15733-40.
72. Harada A, Oguchi K, Okabe S, Kuno J, Terada S, Ohshima T, et al. Altered microtubule organization in small-calibre axons of mice lacking tau protein. *Nature.* juin 1994;369(6480):488-91.
73. Drubin DG. Tau protein function in living cells. *J Cell Biol.* 1 déc 1986;103(6):2739-46.
74. Goedert M, Spillantini MG, Jakes R, Rutherford D, Crowther RA. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *Neuron.* oct 1989;3(4):519-26.
75. Himmler A, Drechsel D, Kirschner MW, Martin DW. Tau consists of a set of proteins with repeated C-terminal microtubule-binding domains and variable N-terminal domains. *Mol Cell Biol.* avr 1989;9(4):1381-8.
76. González-Billault C, Engelke M, Jiménez-Mateos EM, Wandosell F, Cáceres A, Avila J. Participation of structural microtubule-associated proteins (MAPs) in the development of neuronal polarity: MAPs Contribution to Neuronal Polarity. *J Neurosci Res.* 15 mars 2002;67(6):713-9.
77. Stoothoff WH, Johnson GVW. Tau phosphorylation: physiological and pathological consequences. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* janv 2005;1739(2-3):280-97.

78. Avila J, Lucas JJ, Pérez M, Hernández F. Role of Tau Protein in Both Physiological and Pathological Conditions. *Physiol Rev.* avr 2004;84(2):361-84.
79. Goedert M, Satumtira S, Jakes R, Smith MJ, Kamibayashi C, White CL, et al. Reduced Binding of Protein Phosphatase 2A to Tau Protein with Frontotemporal Dementia and Parkinsonism Linked to Chromosome 17 Mutations. *J Neurochem.* 4 janv 2002;75(5):2155-62.
80. Goedert M, Jakes R. Mutations causing neurodegenerative tauopathies. *Biochim Biophys Acta BBA - Mol Basis Dis.* janv 2005;1739(2-3):240-50.
81. Su B, Wang X, Drew KL, Perry G, Smith MA, Zhu X. Physiological regulation of tau phosphorylation during hibernation: Tau phosphorylation during hibernation. *J Neurochem.* juin 2008;105(6):2098-108.
82. Chételat G, La Joie R, Villain N, Perrotin A, de La Sayette V, Eustache F, et al. Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer's disease. *NeuroImage Clin.* 2013;2:356-65.
83. Delaunay P, Duyckaerts C, He Y, Piette F, Hauw JJ. Subtypes and differential laminar distributions of A β deposits in Alzheimer's disease: relationship with the intellectual status of 26 cases. *Acta Neuropathol (Berl).* févr 1991;81(3):328-35.
84. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, Perkins JA, éditeurs. *Robbins basic pathology.* Tenth edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier; 2018. 935 p.
85. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A β -deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. :11.
86. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl).* sept 1991;82(4):239-59.
87. Lewis PA, Spillane JE. Alzheimer's Disease and Dementia. In: *The Molecular and Clinical Pathology of Neurodegenerative Disease* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 17 juin 2020]. p. 25-82. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128110690000021>
88. Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, Bouras C, Braak H, Cairns NJ, et al. Correlation of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes With Cognitive Status: A Review of the Literature. *J Neuropathol Exp Neurol.* mai 2012;71(5):362-81.
89. Duyckaerts C. Modeling the Relation Between Neurofibrillary Tangles and Intellectual Status. *Neurobiol Aging.* 6 mai 1997;18(3):267-73.
90. Hardy J. The Amyloid Hypothesis of Alzheimer's Disease: Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science.* 19 juill 2002;297(5580):353-6.
91. Scheuner D, Eckman C, Jensen M, Song X, Citron M, Suzuki N, et al. Secreted amyloid β -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease. *Nat Med.* août 1996;2(8):864-70.
92. De Strooper B, Karran E. The Cellular Phase of Alzheimer's Disease. *Cell.* févr 2016;164(4):603-15.
93. Sala Frigerio C, Wolfs L, Fattorelli N, Thrupp N, Voytyuk I, Schmidt I, et al. The Major Risk Factors for Alzheimer's Disease: Age, Sex, and Genes Modulate the Microglia Response to A β Plaques. *Cell Rep.* avr 2019;27(4):1293-1306.e6.
94. Gosselet F, Candela P, Cecchelli R, Fenart L. La barrière hémato-encéphalique: Une nouvelle cible

thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer ? médecine/sciences. nov 2011;27(11):987-92.

95. Shinohara M, Tachibana M, Kanekiyo T, Bu G. Role of LRP1 in the pathogenesis of Alzheimer's disease: evidence from clinical and preclinical studies. *J Lipid Res.* juill 2017;58(7):1267-81.
96. Rowe CC, Bourgeat P, Ellis KA, Brown B, Lim YY, Mulligan R, et al. Predicting Alzheimer disease with β -amyloid imaging: Results from the Australian imaging, biomarkers, and lifestyle study of ageing: Predicting AD. *Ann Neurol.* déc 2013;74(6):905-13.
97. Nordberg A, Carter SF, Rinne J, Drzezga A, Brooks DJ, Vandenberghe R, et al. A European multicentre PET study of fibrillar amyloid in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2013;40(1):104-14.
98. Skoog I, Davidsson P, Aevansson Ó, Vanderstichele H, Vanmechelen E, Blennow K. Cerebrospinal Fluid Beta-Amyloid 42 Is Reduced before the Onset of Sporadic Dementia: A Population-Based Study in 85-Year-Olds. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2003;15(3):169-76.
99. Castellano JM, Kim J, Stewart FR, Jiang H, DeMattos RB, Patterson BW, et al. Human apoE Isoforms Differentially Regulate Brain Amyloid- Peptide Clearance. *Sci Transl Med.* 29 juin 2011;3(89):89ra57-89ra57.
100. Leoni V, Caccia C. Oxysterols as biomarkers in neurodegenerative diseases. *Chem Phys Lipids.* sept 2011;164(6):515-24.
101. Wilcock DM, Griffin WST. Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis. *J Neuroinflammation.* déc 2013;10(1):864.
102. Jonsson T, Stefansson H, Steinberg S, Jonsdottir I, Jonsson PV, Snaedal J, et al. Variant of *TREM2* Associated with the Risk of Alzheimer's Disease. *N Engl J Med.* 10 janv 2013;368(2):107-16.
103. Atagi Y, Liu C-C, Painter MM, Chen X-F, Verbeeck C, Zheng H, et al. Apolipoprotein E Is a Ligand for Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells 2 (TREM2). *J Biol Chem.* 23 oct 2015;290(43):26043-50.
104. Goedert M. Alzheimer's and Parkinson's diseases: The prion concept in relation to assembled A β , tau, and α -synuclein. *Science.* 7 août 2015;349(6248):1255555-1255555.
105. Beekes M, Thomzig A, Schulz-Schaeffer WJ, Burger R. Is there a risk of prion-like disease transmission by Alzheimer- or Parkinson-associated protein particles? *Acta Neuropathol (Berl).* oct 2014;128(4):463-76.
106. Resnick SM, Sojkova J, Zhou Y, An Y, Ye W, Holt DP, et al. Longitudinal cognitive decline is associated with fibrillar amyloid-beta measured by [11 C]PiB. *Neurology.* 9 mars 2010;74(10):807-15.
107. Monsell SE, Mock C, Hassenstab J, Roe CM, Cairns NJ, Morris JC, et al. Neuropsychological changes in asymptomatic persons with Alzheimer disease neuropathology. *Neurology.* 29 juill 2014;83(5):434-40.
108. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement.* mars 2016;12(3):292-323.
109. Gordon BA, Blazey TM, Su Y, Hari-Raj A, Dincer A, Flores S, et al. Spatial patterns of neuroimaging biomarker change in individuals from families with autosomal dominant Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Lancet Neurol.* mars 2018;17(3):241-50.
110. Luo J, Agboola F, Grant E, Masters CL, Albert MS, Johnson SC, et al. Sequence of Alzheimer disease biomarker changes in cognitively normal adults: A cross-sectional study. *Neurology.* 1 sept 2020;10.1212/WNL.0000000000010747.
111. Sarazin M, Hamelin L, Lamari F, Bottlaender M. Diagnostiquer la maladie d'Alzheimer. 2020;15.

112. Petersen R. Early Diagnosis of Alzheimers Disease: Is MCI Too Late? *Curr Alzheimer Res.* 1 août 2009;6(4):324-30.
113. Collège des enseignants de neurologie. *Neurologie: réussir ses ECNi.* 2019.
114. Ganguli M, Dodge HH, Shen C, Pandav RS, DeKosky ST. Alzheimer Disease and Mortality: A 15-Year Epidemiological Study. *Arch Neurol.* 1 mai 2005;62(5):779.
115. Larson EB, Shadlen M-F, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L, et al. Survival after Initial Diagnosis of Alzheimer Disease. *Ann Intern Med.* 6 avr 2004;140(7):501.
116. Survival in Alzheimer disease: A multiethnic, population-based study of incident cases. *Neurology.* 3 mars 2009;72(9):861-861.
117. Xie J, Brayne C, Matthews FE. Survival times in people with dementia: analysis from population based cohort study with 14 year follow-up. *BMJ.* 2 févr 2008;336(7638):258-62.
118. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Kawas CH, Jagust W. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci.* mars 2005;229-230:43-9.
119. Todd S, Barr S, Roberts M, Passmore AP. Survival in dementia and predictors of mortality: a review: Survival and predictors of mortality in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* mars 2013;n/a-n/a.
120. Helmer C. Mortality with Dementia: Results from a French Prospective Community-based Cohort. *Am J Epidemiol.* 1 oct 2001;154(7):642-8.
121. Brodaty H, Seeher K, Gibson L. Dementia time to death: a systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia. *Int Psychogeriatr.* juill 2012;24(7):1034-45.
122. Rizzuto D, Bellocco R, Kivipelto M, Clerici F, Wimo A, Fratiglioni L. Dementia After Age 75: Survival in Different Severity Stages and Years of Life Lost. *Curr Alzheimer Res.* 1 août 2012;9(7):795-800.
123. Agüero-Torres H, Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. Dementing Disorders in the Elderly: Evolution of Disease Severity Over 7 Years: *Alzheimer Dis Assoc Disord.* oct 2002;16(4):221-7.
124. Tschanz JT, Corcoran CD, Schwartz S, Treiber K, Green RC, Norton MC, et al. Progression of Cognitive, Functional, and Neuropsychiatric Symptom Domains in a Population Cohort With Alzheimer Dementia: The Cache County Dementia Progression Study. *Am J Geriatr Psychiatry.* juin 2011;19(6):532-42.
125. Brayne C, Gao L, Dewey M, Matthews FE, Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study Investigators. Dementia before Death in Ageing Societies— The Promise of Prevention and the Reality. Van Gool W, éditeur. *PLoS Med.* 31 oct 2006;3(10):e397.
126. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* janv 2010;9(1):119-28.
127. Galton CJ. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain.* 1 mars 2000;123(3):484-98.
128. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. *Lancet Neurol.* sept 2011;10(9):785-96.
129. Dickerson BC, McGinnis SM, Xia C, Price BH, Atri A, Murray ME, et al. Approach to atypical Alzheimer's disease and case studies of the major subtypes. *CNS Spectr.* déc 2017;22(6):439-49.

130. Beh SC, Muthusamy B, Calabresi P, Hart J, Zee D, Patel V, et al. Hiding in plain sight: a closer look at posterior cortical atrophy. *Pract Neurol*. févr 2015;15(1):5-13.
131. Tang-Wai DF, Graff-Radford NR, Boeve BF, Dickson DW, Parisi JE, Crook R, et al. Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*. 12 oct 2004;63(7):1168-74.
132. Hampel H, Bürger K, Teipel SJ, Bokde ALW, Zetterberg H, Blennow K. Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. janv 2008;4(1):38-48.
133. Mattsson N. CSF Biomarkers and Incipient Alzheimer Disease in Patients With Mild Cognitive Impairment. *JAMA*. 22 juill 2009;302(4):385.
134. Maladie Alzheimer HAS 2011.pdf.
135. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1 juill 1984;34(7):939-939.
136. Krolak-Salmon P, Letrilliart L, Ceccaldi M, Andrieu S, Guérin O, Dubois B, et al. Vers une stratégie nationale de diagnostic des troubles cognitifs. Approche commune du Collège de médecine générale et des spécialistes des troubles neurocognitifs. *Presse Médicale*. janv 2018;47(1):75-83.
137. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, Hadjigeorgiou G, Papadimitriou A, Dubois B, et al. Delusions and Hallucinations Are Associated With Worse Outcome in Alzheimer Disease. *Arch Neurol [Internet]*. 1 oct 2005 [cité 1 mars 2020];62(10). Disponible sur: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.62.10.1601>
138. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. juin 2014;13(6):614-29.
139. Sarazin M, Chauviré V, Gerardin E, Colliot O, Kinkingnéhun S, de Souza LC, et al. The Amnestic Syndrome of Hippocampal type in Alzheimer's Disease: An MRI Study. *J Alzheimers Dis*. 28 sept 2010;22(1):285-94.
140. Sarazin M, Berr C, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, Michel B, et al. Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD. 2007;9.
141. Vogel A, Bhattacharya S, Waldorff FB, Waldemar G. Proxy-rated quality of life in Alzheimer's disease: a three-year longitudinal study. *Int Psychogeriatr*. janv 2012;24(1):82-9.
142. Braskie MN, Thompson PM. A Focus on Structural Brain Imaging in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Biol Psychiatry*. avr 2014;75(7):527-33.
143. Nordberg A, Rinne JO, Kadir A, Långström B. The use of PET in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol*. févr 2010;6(2):78-87.
144. Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC. Tau imaging: early progress and future directions. *Lancet Neurol*. janv 2015;14(1):114-24.
145. Kadir A, Marutle A, Gonzalez D, Schöll M, Almkvist O, Mousavi M, 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*. janv 2011;134(1):301-17.
146. Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, Hagman G, Wall A, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. oct 2008;29(10):1456-65.

147. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* mars 2001;69(3):89-95.
148. Consensus report of The Working Group on « Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease ». *Neurobiol Aging.* mars 1999;20(2):247.
149. Zetterberg H, Bendlin BB. Biomarkers for Alzheimer's disease—preparing for a new era of disease-modifying therapies. *Mol Psychiatry* [Internet]. 6 avr 2020 [cité 6 mai 2020]; Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/s41380-020-0721-9>
150. Sato C, Barthélemy NR, Mawuenyega KG, Patterson BW, Gordon BA, Jockel-Balsarotti J, et al. Tau Kinetics in Neurons and the Human Central Nervous System. *Neuron.* mai 2018;98(4):861-4.
151. Randall J, Mörtberg E, Provuncher GK, Fournier DR, Duffy DC, Rubertsson S, et al. Tau proteins in serum predict neurological outcome after hypoxic brain injury from cardiac arrest: Results of a pilot study. *Resuscitation.* mars 2013;84(3):351-6.
152. Palmqvist S, Insel PS, Stomrud E, Janelidze S, Zetterberg H, Brix B, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med* [Internet]. 11 nov 2019 [cité 5 déc 2019]; Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.15252/emmm.201911170>
153. Taricotti L, Casadei M, Honig LS, Teich AF, McKhann II GM, Tosto G, et al. Clinical Experience with Cerebrospinal Fluid A β 42, Total and Phosphorylated Tau in the Evaluation of 1,016 Individuals for Suspected Dementia. *J Alzheimers Dis.* 25 sept 2018;65(4):1417-25.
154. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka S-K, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, et al. Cerebrospinal Fluid τ -Amyloid 42 and Tau Proteins as Biomarkers of Alzheimer-Type Pathologic Changes in the Brain. *ARCH NEUROL.* 2009;66(3):8.
155. de Souza LC, Chupin M, Lamari F, Jardel C, Leclercq D, Colliot O, et al. CSF tau markers are correlated with hippocampal volume in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* juill 2012;33(7):1253-7.
156. Seppala TT, Nerg O, Koivisto AM, Rummukainen J, Puli L, Zetterberg H, et al. CSF biomarkers for Alzheimer disease correlate with cortical brain biopsy findings. *Neurology.* 15 mai 2012;78(20):1568-75.
157. Lewczuk P, Esselmann H, Otto M, Maler JM, Henkel AW, Henkel MK, et al. Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF A β 42, A β 42/A β 40 ratio and total tau. *Neurobiol Aging.* mars 2004;25(3):273-81.
158. Shoji M, Matsubara E, Kanai M, Watanabe M, Nakamura T, Tomidokoro Y, et al. Combination assay of CSF Tau, A β 1-40 and A β 1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* juin 1998;158(2):134-40.
159. Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, Hüll M, Hampel H, Kessler H, et al. Amyloid β peptide ratio 42/40 but not A β 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A β 40 load. *J Neurochem.* mai 2007;101(4):1053-9.
160. Slaets S, Le Bastard N, Martin J-J, Slegers K, Van Broeckhoven C, De Deyn PP, et al. Cerebrospinal Fluid A β 1-40 Improves Differential Dementia Diagnosis in Patients with Intermediate P-tau181P Levels. *J Alzheimers Dis.* 5 août 2013;36(4):759-67.
161. Sauvée M, Didier-Laurent G, Latache C, Escanyé M-C, Olivier J-L, Malaplate-Armand C. Additional Use

- of A β 42/A β 40 Ratio with Cerebrospinal Fluid Biomarkers P-Tau and A β 42 Increases the Level of Evidence of Alzheimer's Disease Pathophysiological Process in Routine Practice. *J Alzheimers Dis.* 23 juin 2014;41(2):377-86.
162. Dorey A, Perret-Liaudet A, Tholance Y, Fourier A, Quadrio I. Cerebrospinal Fluid A β 40 Improves the Interpretation of A β 42 Concentration for Diagnosing Alzheimer's Disease. *Front Neurol* [Internet]. 27 nov 2015 [cit  3 f vr 2020];6. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fneur.2015.00247/abstract>
163. Dumurgier J, Schraen S, Gabelle A, Vercruyse O, Bombois S, Laplanche J-L, et al. Cerebrospinal fluid amyloid- β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a multicentric study. *Alzheimers Res Ther.* d c 2015;7(1):30.
164. Bousiges O, Cretin B, Lavaux T, Philippi N, Jung B, Hezard S, et al. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Biomarkers (Phospho-Tau181, total-Tau, A β 42, and A β 40) in Prodromal Stage of Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *J Alzheimers Dis.* 12 avr 2016;51(4):1069-83.
165. Toombs J, Foiani MS, Wellington H, Paterson RW, Arber C, Heslegrave A, et al. Amyloid β peptides are differentially vulnerable to preanalytical surface exposure, an effect incompletely mitigated by the use of ratios. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* janv 2018;10(1):311-21.
166. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Andreasson U, Londos E, Minthon L, et al. Prediction of Alzheimer's Disease Using the CSF A β 42/A β 40 Ratio in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;23(5):316-20.
167. Lewczuk P, Zimmermann R, Wiltfang J, Kornhuber J. Neurochemical dementia diagnostics: a simple algorithm for interpretation of the CSF biomarkers. *J Neural Transm.* sept 2009;116(9):1163-7.
168. Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* ao t 2019;90(8):870-81.
169. Weston PSJ, Poole T, O'Connor A, Heslegrave A, Ryan NS, Liang Y, et al. Longitudinal measurement of serum neurofilament light in presymptomatic familial Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* d c 2019;11(1):19.
170. Preische O, Apel A, Kuhle J, Kaeser SA, Barro C, Gr ber S, et al. Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease. *Nat Med.* f vr 2019;25(2):277-83.
171. Hyman BT, Trojanowski JQ. Editorial on Consensus Recommendations for the Postmortem Diagnosis of Alzheimer Disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer Disease: *J Neuropathol Exp Neurol.* oct 1997;56(10):1095-7.
172. Stelzmann RA, Norman Schnitzlein H, Reed Murtagh F. An english translation of alzheimer's 1907 paper,  ber eine eigenartige erkankung der hirnrinde? *Clin Anat.* 1995;8(6):429-31.
173. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci.* sept 1970;11(3):205-42.
174. Khachaturian ZS. Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Arch Neurol.* 1 nov 1985;42(11):1097-105.
175. Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, Price JL, Rubin EH, et al. Mild Cognitive Impairment Represents Early-Stage Alzheimer Disease. *Arch Neurol* [Internet]. 1 mars 2001 [cit  27 mars 2020];58(3). Disponible

sur: <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archneur.58.3.397>

176. Abner EL, Kryscio RJ, Schmitt FA, Fardo DW, Moga DC, Ighodaro ET, et al. Outcomes after diagnosis of mild cognitive impairment in a large autopsy series: Outcomes of MCI. *Ann Neurol.* avr 2017;81(4):549-59.
177. Blennow K, Mattsson N, Schöll M, Hansson O, Zetterberg H. Amyloid biomarkers in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci.* mai 2015;36(5):297-309.
178. Serrano-Pozo A, Qian J, Monsell SE, Blacker D, Gómez-Isla T, Betensky RA, et al. Mild to moderate Alzheimer dementia with insufficient neuropathological changes: PRAD with insufficient AD lesions. *Ann Neurol.* avr 2014;75(4):597-601.
179. Kovacs GG, Botond G, Budka H. Protein coding of neurodegenerative dementias: the neuropathological basis of biomarker diagnostics. *Acta Neuropathol (Berl).* avr 2010;119(4):389-408.
180. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology.* 2 août 2016;87(5):539-47.
181. Fagan AM, Roe CM, Xiong C, Mintun MA, Morris JC, Holtzman DM. Cerebrospinal Fluid tau/ β -Amyloid42 Ratio as a Prediction of Cognitive Decline in Nondemented Older Adults. *Arch Neurol.* 1 mars 2007;64(3):343.
182. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund L-O, Freund-Levi Y, et al. Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* juill 2009;8(7):619-27.
183. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B: Imaging Amyloid in AD with PIB. *Ann Neurol.* mars 2004;55(3):306-19.
184. Villain N, Chételat G, Grassiot B, Bourgeat P, Jones G, Ellis KA, et al. Regional dynamics of amyloid- β deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxelwise PiB-PET longitudinal study. *Brain.* juill 2012;135(7):2126-39.
185. Buerger K, Ewers M, Pirttilä T, Zinkowski R, Alafuzoff I, Teipel SJ, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain.* 29 sept 2006;129(11):3035-41.
186. Chhatwal JP, Schultz AP, Marshall GA, Boot B, Gomez-Isla T, Dumurgier J, et al. Temporal T807 binding correlates with CSF tau and phospho-tau in normal elderly. *Neurology.* 30 août 2016;87(9):920-6.
187. Blennow K, Hampel H, Weiner M, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* mars 2010;6(3):131-44.
188. Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* juill 1997;42(1):85-94.
189. Landau SM, Harvey D, Madison CM, Koeppe RA, Reiman EM, Foster NL, et al. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging.* juill 2011;32(7):1207-18.
190. Seab JP, Jagust WJ, Wong STS, Roos MS, Reed BR, Budinger TF. Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med.* oct 1988;8(2):200-8.
191. Fox NC, Crum WR, Scahill RI, Stevens JM, Janssen JC, Rossor MN. Imaging of onset and progression of

- Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images. *The Lancet*. juill 2001;358(9277):201-5.
192. Cousins KAQ, Irwin DJ, Wolk DA, Lee EB, Shaw LMJ, Trojanowski JQ, et al. ATN status in amnestic and non-amnestic Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. :17.
193. Birks JS. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. In: *The Cochrane Collaboration*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cité 17 juin 2020]. p. CD005593. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005593>
194. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 19 avr 2006 [cité 17 juin 2020]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003154.pub5>
195. Place des médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer (HAS 2012).
196. Avis de la commission de la transparence concernant l'ARICEPT.
197. Avis de la commission de la transparence - Annexe.
198. Arrêté du 29 mai 2018 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale [Internet]. Disponible sur: <https://beta.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2018/5/29/SSAS1804466A/jo/texte>
199. Espérance de vie en 2019 Comparaisons régionales et départementales [Internet]. INSEE; 2020 mars. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012749#graphique-TCRD_050_tab1_regions2016
200. Catalogue Biologie et Pathologie du CHU de Bordeaux [Internet]. [cité 25 sept 2020]. Disponible sur: <https://catalogue-biologiepathologie.chu-bordeaux.fr/Accueil/>
201. INNOTEST β -AMYLOID(1-42).pdf.
202. INNOTEST hTAU Ag.pdf.
203. INNOTEST PHOSPHO-TAU.pdf.
204. Blum D. Alzheimer (maladie d') | Inserm - La science pour la santé [Internet]. INSERM - Maladie d'Alzheimer. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>
205. Lehmann S, Delaby C, Boursier G, Catteau C, Ginestet N, Tiers L, et al. Relevance of A β 42/40 Ratio for Detection of Alzheimer Disease Pathology in Clinical Routine: The PLMR Scale. *Front Aging Neurosci*. 28 mai 2018;10:138.
206. Mattsson-Carlsson N, Leuzy A, Janelidze S, Palmqvist S, Stomrud E, Strandberg O, et al. The implications of different approaches to define AT(N) in Alzheimer disease. *Neurology*. 26 mai 2020;94(21):e2233-44.
207. for the Alzheimer's Disease All Markers (ADAM) Research group, Shim KH, Kang MJ, Suh JW, Pyun J-M, Ryoo N, et al. CSF total tau/ α -synuclein ratio improved the diagnostic performance for Alzheimer's disease as an indicator of tau phosphorylation. *Alzheimers Res Ther*. déc 2020;12(1):83.
208. Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *JAMA*. 25 août 2020;324(8):772.

Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j’y manque.”

Titre

Mise en place d'un logigramme de validation biologique des biomarqueurs pour la maladie d'Alzheimer. Place du dosage du peptide β -amyloïde 1-40.

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est la première cause de démence dans le monde et la question de la place de la biologie reste en suspens. A ce jour, 3 biomarqueurs sont dosés en pratique courante dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) : le *peptide β -amyloïde 1-42 (A β 42)*, la *protéine TAU totale (TAU)* et la *protéine phospho-TAU (pTAU)*.

Notre objectif était de construire un logigramme pour la validation biologique dans les situations avec 1 ou 2 biomarqueurs positifs avec l'aide éventuelle du dosage d'un 4^e biomarqueur : le *peptide β -amyloïde 1-40 (A β 40)* et d'y intégrer la classification ATN (Amyloïde, Tau phosphorylée, lésions Neurodégénératives)

Nous avons collecté les résultats de 1368 demandes de dosages des biomarqueurs réalisés entre 2016 et mai 2020. Nous avons comparé leurs caractéristiques générales selon le profil de biomarqueurs retrouvés ainsi que la valeur du rapport A β 42/A β 40 et la valeur du peptide A β 40 en lui-même. Nous disposons également des informations cliniques recueillies avant et après la ponction lombaire pour les 321 patients vus au Centre Mémoire de Ressource et de Recherche (CMRR) du CHU de Bordeaux pour analyser l'impact du dosage sur le diagnostic. Ce travail montre l'importance de la biologie dans la stratégie diagnostique en s'affranchissant du modèle purement clinique et en proposant d'intégrer la dimension physiopathologique dans la prise en charge du patient. Le dosage des biomarqueurs permet d'apporter une réponse dans plus de 7 cas sur 10. Les cliniciens tiennent compte dans la très grande majorité des cas des résultats de la ponction lombaire pour poser leur diagnostic.

Ces résultats prometteurs vont dans le sens de l'utilisation des biomarqueurs. Cependant une harmonisation est nécessaire, notamment sur la place du 4^e biomarqueur et sur les valeurs seuils du rapport A β 42/A β 40 et du peptide A β 40.

Mots clés : maladie d'Alzheimer, mémoire, biomarqueur, liquide céphalo-rachidien, logigramme, amyloïde, TAU, Phospho-TAU

Title

Building a flowchart for biological validation of Alzheimer's disease biomarkers.
Place of β -amyloid 1-40 assay.

Abstract

Alzheimer's disease is the first cause of dementia in the world, and the role of biology in the diagnosis remains uncertain. Nowadays, 3 biomarkers are commonly dosed in cerebrospinal fluid (CSF): β -amyloid 42 (A β 42), total TAU (t-tau) and phosphorylated tau (p-tau).

Our goal was to build a flowchart for biological validation in each situation with 1 or 2 positive biomarkers, with the possible help of a 4th biomarker (β -amyloid 40); and to integrate the ATN classification (Amyloid, phosphorylated Tau, Neurodegeneration).

We collected the results of 1368 biomarker assays carried out between January 2016 and May 2020. We compared their general characteristics according to the biomarker profile, the value of the A β 42/A β 40 ratio and the value of the A β 40 peptide itself. We also had the clinical information collected before and after the lumbar puncture for the 321 patients seen at the CMRR of the Bordeaux University Hospital in order to analyze the impact of these assays on diagnosis.

This work shows the importance of biology by including physiopathology in the diagnosis process. Thanks to these results we concluded for 70% with « AD » or « no AD ». Clinicians mainly follow the conclusion of the lumbar puncture for the diagnosis.

These promising results confirm the importance of biomarkers to help clinicians for AD diagnosis. However, consensus is needed to clarify the place of 4th biomarkers and also for threshold values of A β 42/A β 40 ratio and A β 40 itself.

Keywords : Alzheimer's disease, memory, biomarker, cerebrospinal fluid, flowchart, amyloid, TAU, phosphoTAU

Titre

Mise en place d'un logigramme de validation biologique des biomarqueurs pour la maladie d'Alzheimer. Place du dosage du peptide β -amyloïde 1-40.

Résumé

La maladie d'Alzheimer (MA) est la première cause de démence dans le monde et la question de la place de la biologie reste en suspens. A ce jour, 3 biomarqueurs sont dosés en pratique courante dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) : le *peptide β -amyloïde 1-42 (A β 42)*, la *protéine TAU totale (TAU)* et la *protéine phospho-TAU (pTAU)*.

Notre objectif était de construire un logigramme pour la validation biologique dans les situations avec 1 ou 2 biomarqueurs positifs avec l'aide éventuelle du dosage d'un 4^e biomarqueur : le *peptide β -amyloïde 1-40 (A β 40)* et d'y intégrer la classification ATN (Amyloïde, Tau phosphorylée, lésions Neurodégénératives)

Nous avons collecté les résultats de 1368 demandes de dosages des biomarqueurs réalisés entre 2016 et mai 2020. Nous avons comparé leurs caractéristiques générales selon le profil de biomarqueurs retrouvés ainsi que la valeur du rapport A β 42/A β 40 et la valeur du peptide A β 40 en lui-même. Nous disposons également des informations cliniques recueillies avant et après la ponction lombaire pour les 321 patients vus au Centre Mémoire de Ressource et de Recherche (CMRR) du CHU de Bordeaux pour analyser l'impact du dosage sur le diagnostic

Ce travail montre l'importance de la biologie dans la stratégie diagnostique en s'affranchissant du modèle purement clinique et en proposant d'intégrer la dimension physiopathologique dans la prise en charge du patient. Le dosage des biomarqueurs permet d'apporter une réponse dans plus de 8 cas sur 10. Les cliniciens tiennent compte dans la très grande majorité des cas des résultats de la ponction lombaire pour poser leur diagnostic.

Ces résultats prometteurs vont dans le sens de l'utilisation des biomarqueurs. Cependant une harmonisation est nécessaire, notamment sur la place du 4^e biomarqueur et sur les valeurs seuils du rapport A β 42/A β 40 et du peptide A β 40.

Mots clés : maladie d'Alzheimer, mémoire, biomarqueur, liquide céphalo-rachidien, logigramme, amyloïde, TAU, Phospho-TAU

Title

Building a flowchart for biological validation of Alzheimer's disease biomarkers.
Place of β -amyloid 1-40 assay.

Abstract

Alzheimer's disease is the first cause of dementia in the world, and the role of biology in the diagnosis remains uncertain. Nowadays, 3 biomarkers are commonly dosed in cerebrospinal fluid (CSF): β -amyloid 42 (A β 42), total TAU (t-tau) and phosphorylated tau (p-tau).

Our goal was to build a flowchart for biological validation in each situation with 1 or 2 positive biomarkers, with the possible help of a 4th biomarker (β -amyloid 40); and to integrate the ATN classification (Amyloid, phosphorylated Tau, Neurodegeneration).

We collected the results of 1368 biomarker assays carried out between January 2016 and May 2020. We compared their general characteristics according to the biomarker profile, the value of the A β 42/A β 40 ratio and the value of the A β 40 peptide itself. We also had the clinical information collected before and after the lumbar puncture for the 321 patients seen at the CMRR of the Bordeaux University Hospital in order to analyze the impact of these assays on diagnosis.

This work shows the importance of biology by including physiopathology in the diagnosis process. Thanks to these results we concluded for 80% with « AD » or « no AD ». Clinicians mainly follow the conclusion of the lumbar puncture for the diagnosis.

These promising results confirm the importance of biomarkers to help clinicians for AD diagnosis. However, consensus is needed to clarify the place of 4th biomarkers and also for threshold values of A β 42/A β 40 ratio and A β 40 itself.

Keywords : Alzheimer's disease, memory, biomarker, cerebrospinal fluid, flowchart, amyloid, TAU, phosphoTAU