

Les biomarqueurs t-Tau, p-Tau et A β 1-42 dans le Liquide Céphalospinal : de nouveaux critères pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer



Dr Susanna SCHRAEN

Unité Fonctionnelle Neurobiologie
Service Toxicologie Génopathies
Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire
Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille
Tél : 03 20 44 52 17

Généralités sur la maladie d'Alzheimer :

La Maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative dont le facteur de risque majeur est l'âge. Elle est caractérisée par une détérioration progressive des fonctions intellectuelles et comportementales du sujet atteint. La MA est la plus fréquente des démences du sujet âgé (environ 70% des démences et 20% des personnes de plus de 85 ans). D'autres types de démences comme les démences vasculaires, sont également fréquentes (20 à 30% des démences) et peuvent s'associer aux causes dégénératives. On parle alors de démence mixte. Elles sont liées à la présence de séquelles d'accidents vasculaires cérébraux ou de facteurs de risque cardiovasculaire (athérosclérose, hypertension artérielle, diabète, tabac ou hypercholestérolémie). On distingue également un groupe de syndromes apparentés à la MA comprenant la maladie à Corps de Lewy, les démences fronto-temporales, la maladie de Pick, les atrophies focales. En France en 2010 le nombre de cas de démence est évalué à 850 000, soit plus de 1,2% de la population totale. Toutes ces maladies n'ont pas la même évolution et ne relèvent donc pas de la même prise en charge ni du même traitement.

Clinique :

Les troubles caractéristiques de la MA sont le résultat d'un processus insidieux et lent dont les premiers stades peuvent passer inaperçus. On sait maintenant que lorsque les premiers signes de la maladie deviennent « visibles », les lésions cérébrales sont déjà présentes depuis plusieurs années.

Dans plus de 90% des cas, la maladie débute par des troubles de la mémoire des événements récents, on parle de « mémoire épisodique ». A l'inverse, les souvenirs anciens ou les connaissances générales sont préservés beaucoup plus longtemps. Ce stade précoce de troubles cognitifs légers ou MCI (Mild Cognitive Impairment) évolue ensuite vers la démence : il s'agit d'un trouble de la mémoire associé à au moins un trouble d'une autre fonction intellectuelle (orientation dans le temps et l'espace, langage, réalisations gestuelles, reconnaissance des objets et des visages, jugement et raisonnement, anticipation, initiation et planification des tâches...), suffisamment important pour retentir dans la vie quotidienne et nécessiter une aide spécifique. Etant donné l'absence de traitement curatif, la maladie conduit irrémédiablement au décès.

Rappels physiopathologiques :

La maladie d'Alzheimer se caractérise par la présence concomitante de deux types de lésions cérébrales : des dépôts intraneuronaux de protéines Tau hyperphosphorylées (Dégénérescence Neurofibrillaire ou DNF) et des dépôts extracellulaires de peptides amyloïdes A β 1-42 (plaques amyloïdes ou plaques séniles). Les protéines Tau et le peptide A β 1-42 sont libérés dans l'espace extracellulaire du parenchyme cérébral, ils passent ensuite dans le liquide céphalospinal (LCS), ce qui permet de les doser facilement grâce à des techniques immuno-enzymatiques de type ELISA commerciales.

Diagnostic :

Le diagnostic de certitude de la MA repose sur la mise en évidence anatomopathologique des deux lésions cérébrales DNF et plaques amyloïdes et ne peut donc se faire que post-mortem.

Jusqu'à une époque très récente, le diagnostic de la MA du vivant du patient s'appuyait presque exclusivement sur la combinaison d'un examen neurologique et de tests neuropsychologiques. Plus récemment, les tests paracliniques comme l'imagerie et les marqueurs biologiques ont montré leur intérêt. En particulier, il a été récemment proposé d'associer aux examens cliniques le dosage dans le liquide céphalospinal de trois biomarqueurs : les protéines Tau totales, les protéines Tau hyperphosphorylées et le peptide A β 1-42 (1,2). Ceux-ci permettent de détecter très tôt la MA, avant même la survenue des signes cliniques. Utilisé séparément, le dosage de chacun de ces constituants a une sensibilité et une spécificité proche de 80%. Combinés, ils ont montré une spécificité et spécificité pour la MA supérieures à 80%. Ces nouveaux outils occupent une place croissante dans le diagnostic et le pronostic de la MA. Bien que leur utilisation tende à se généraliser en pratique hospitalière, ce type de dosages nécessite le savoir-faire de centres experts.

Le **profil biochimique en faveur d'une MA probable** est défini par des concentrations de t-Tau et P-Tau augmentées associées à une concentration d'A β 1-42 diminuée (figure 1).

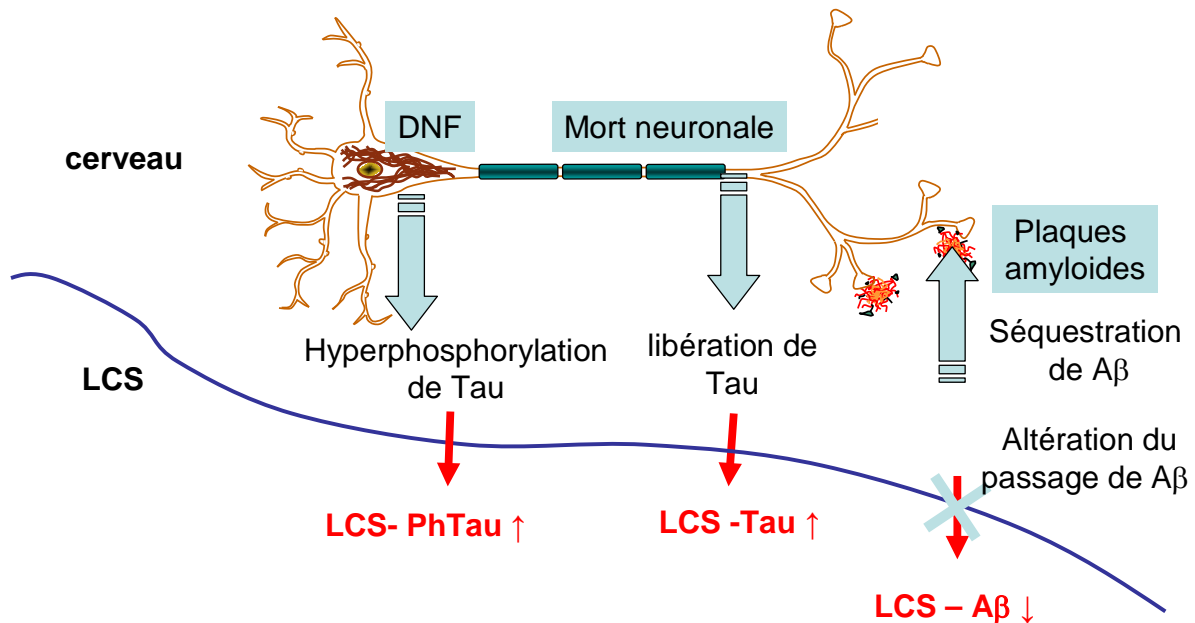


Figure 1 : Interprétation des variations des biomarqueurs dans le LCS au cours de la MA : La mort neuronale conduit à la libération des lésions intraneuronales de type DNF dans l'espace extracellulaire : les protéines Tau totales et hyperphosphorylées passent ensuite dans le LCS où leur concentration augmente. Les peptides amyloïdes de l'espace extracellulaire sont séquestrés en plaques amyloïdes et leur passage dans le LCS est altéré, conduisant à une baisse de leur concentration dans le LCS.

Diagnostic différentiel :

Pathologie	LCS-Tau (pg/mL)	LCS-pTau (pg/mL)	LCS-Aβ1-42 (pg/mL)
Sénescence normale	N<400 *	N<60 *	N>700 *
MA	↑ modérée	↑ modérée	↓↓
Dépression	N	N	N
Parkinson	N	N	N
Alcoolique	N	N	N
Démence vasculaire	variable	N	N ou ↓ modérée
Accident vasculaire cérébral	↑↑ transitoire	N	N
Démence à corps de Lewy	N ou ↑ modérée	N	↓ modérée
Démence fronto-temporale	N ou ↑ modérée	N ou ↓ modérée	N ou ↓ modérée

* : valeurs normales adaptées au tube Starsedt refce 62.610.201

En pratique :

- ☞ Ces marqueurs adhèrent aux surfaces en verre et à certaines surfaces plastiques (polystyrène, polyéthylène). **Il est donc impératif de prélever le LCS sur un tube en polypropylène.** Suite à une étude multicentrique nationale, il a été montré que le **tube Starsedt refce 62.610.201** avait les propriétés d'adhésion les plus faibles pour ces biomarqueurs et a donc été préconisé par la SFBC (Société Française de Biologie Clinique) pour prélever le LCS destiné au dosage de ces biomarqueurs. **Ce tube est fourni par le CHRU de Lille.**
- ☞ Afin d'éviter la dégradation des biomarqueurs, le protocole pré-analytique suivant doit être strictement respecté :

Protocole 4°C : les tubes, après centrifugation et décantation dans un nouveau tube Starsedt refce 62.610.201 sont acheminés au CHRU de Lille à 4°C dans les 48 heures : http://biologiepathologie.chru-lille.fr/fichiers/55_795suivipreanalytiq.pdf

Afin de pouvoir vérifier les bonnes conditions préanalytiques et valider l'interprétation du dosage, le prélèvement doit être impérativement **accompagné de la fiche préanalytique correspondant au protocole 4°C** disponible sur le lien mentionné ci-dessus.

- ☞ **Les cut-offs pathologiques** ont été déterminés dans le cadre d'une étude multicentrique (3) et **sont adaptés aux tubes Starsedt refce 62.610.201** ; les résultats des dosages sur tout autre tube sont ininterprétables.

Références :

1. Khachaturian ZS. Revised criteria for diagnosis of Alzheimer's disease: National Institute on Aging-Alzheimer's Association diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):253-6.
2. Albert MS, DeKosky ST, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):270-9.
3. Lehmann S, Schraen S, et al. Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimers Dement.* 2013 Oct 23. pii: S1552-5260(13)02495-3.