

Nouveau développement

EN PRATIQUE...

PRELEVEMENT

- ✓ Prélever 3 ml de LCR dans un tube de propylène (type Falcon)

PRETRAITEMENT

(d'après les recommandations du groupe de travail SFBC)

- ✓ A réaliser dans les 4 heures après la ponction lombaire
- ✓ Homogénéiser soigneusement pour éviter tout effet gradient de concentration
- ✓ Centrifuger pour éliminer cellules et autres matériel insoluble (10 min à 4000 g à + 4 °C)
- ✓ Aliquoter 2 ml de LCR en tubes de propylène appropriés

Notre laboratoire met à votre disposition des tubes de prélèvement et de décantation sur simple demande :

☎ 01.34.40.20.20

OU

www.lab-cerba.com

(rubrique : informations analyses / matériels de prélèvements)

CONSERVATION : **CONGELE**

TECHNIQUE : ELISA

FREQUENCE : tous les 15 jours

1^{er} test biologique des maladies neurodégénératives Alzheimer et apparentées

En France, d'après le ministère de la santé 1 000 000 de personnes sont concernées par les dégénérescences neurologiques, 165 000 nouveaux cas surviennent chaque année ; 80 % d'entre elles sont déclarées « maladie d'Alzheimer ».

La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées progressent inexorablement avec l'âge : à partir de 85 ans, une femme sur 4 et un homme sur 5 sont touchés.

Ces chiffres alarmants ont justifié, pour la période 2008-2012, la mise en place d'un plan gouvernemental spécifique, contribuant à la recherche de thérapies, à l'amélioration de la vie quotidienne des patients et à un retardement de l'inexorable progression vers une démence profonde : le plan Alzheimer.

DIAGNOSTIC DE LA MALADIE

Lors de la consultation du patient, l'examen clinique, l'IRM, la neuropsychologie apportent un certain nombre d'arguments qui permettent de poser un diagnostic en faveur de la maladie d'Alzheimer. Cependant, le diagnostic reste incertain pour les nombreuses formes cliniques atypiques ou pour une maladie neurodégénérative en début d'évolution.

Les biomarqueurs spécifiques et sensibles des troubles cognitifs de la démence de type Alzheimer apportent un argument supplémentaire au clinicien pour le diagnostic de ces démences atypiques et permettent d'écarter une maladie éventuellement curable (encéphalopathies).

- Neuropathologie

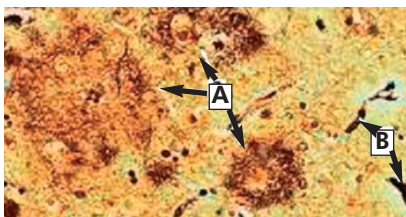
Le diagnostic de certitude de la maladie d'Alzheimer (MA) se fait actuellement uniquement sur des critères anatomopathologiques et donc en *postmortem*.

Les critères sont la présence concomitante dans le cortex cérébral de deux lésions neuropathologiques particulières :

- ✓ les dégénérescences neurofibrillaires constituées de la protéine TAU (Tubulin-associated Unit)
- ✓ les dépôts amyloïdes, agrégats extracellulaires de peptide Aβ42, composant la plaque sénile.

Ces lésions sont visibles lors d'études immunohistochimiques sur des coupes de cerveau.

Immunohistochimie des lésions corticales (perte neuronale et appauvrissement synaptique) de la maladie d'Alzheimer



A : Plaque sénile telle qu'elle apparaît après immunohistochimie du peptide Aβ42
B : Dégénérescence neurofibrillaire mise en évidence par immunohistochimie de la protéine Tau.

A noter la sévérité des lésions, toutes les structures colorées en marron sont pathologiques.

- Biologie

Le diagnostic biologique actuel est basé sur la mesure des protéines impliquées dans la pathologie.

Ces différents composants ont été découverts dans les années 80 et c'est à partir de 2001 que l'équipe de Kaj Blennow a proposé d'utiliser ces biomarqueurs pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Ces dosages s'effectuent au niveau du LCR, milieu le plus représentatif de la biochimie cérébrale.

Les principales protéines impliquées dans les lésions intracellulaires et extracellulaires spécifiques de la maladie d'Alzheimer sont la protéine Tau totale, la protéine Tau phosphorylée et le peptide Aβ42.

INTERET DES BIOMARQUEURS DANS LE LCR : PROTEINES TAU, PHOSPHO-TAU, β-AMYLOÏDE (peptide Aβ42)

Différents processus vont conduire à la formation de dégénérescences fibrillaires qui vont s'accumuler à l'intérieur de la cellule nerveuse et aboutir à la mort neuronale. La destruction des neurones entraîne la libération de protéine Tau normalement localisée au niveau de l'axone, et l'agrégation de la protéine Aβ42 en plaques dites séniles. La protéine Tau ainsi libérée dans le milieu extracellulaire induit une augmentation dans le liquide céphalorachidien, de même la protéine Aβ42 amyloïde s'agrègeant, ne présente plus la même réactivité immunologique.

Son taux est diminué. De plus la maladie d'Alzheimer (MA), présente une caractéristique biochimique spécifique : la protéine Tau est fortement phosphorylée. Particularité non retrouvée dans d'autres pathologies neurodégénératives (cf. tableau). Le dosage de cette forme spécifique est une information indispensable qui permet souvent un diagnostic différentiel.

Valeur des biomarqueurs du LCR dans le diagnostic (d'après K. Blennow)

Pathologie	Tau	Ph-Tau	Aβ42-amyloïd
Sénescence normale	Normal (< 500 pg/ml)	Normal (< 60 pg/ml)	Normal (> 500 pg/ml)
Mal. Alzheimer	↗ modéré	↗ modéré	↘↘
Dépression	N	N	N
Mal. Parkinson	N	N	N
Démence alcoolique	N	N	N
Dém. fronto-temporale	N ou ↗ faible	N ou ↘ faible	N ou ↘ faible
Dém. Corps Lewy	N ou ↗ faible	N	↘ faible à modérée
Mal. Creutzfeld-Jakob	↗↗↗	N ou ↗	↘
Acc. vascul. cérébral.	↗↗ transitoire	inchangée	inchangée
Dém. vasculaire	Données divergentes	N	N ou ↘ faible

Le dosage des protéines tau totales est spécifique de la mort neuronale (la protéine Tau intraneuronale libérée dans le milieu extracellulaire, passe dans le LCR où sa concentration augmente).

Le dosage du peptide Aβ42 est spécifique des dépôts amyloïdes, le peptide Aβ42 est séquestré dans les agrégats et sa concentration dans le LCR diminue.

La phosphorylation augmentée de la protéine Tau est spécifique de la maladie d'Alzheimer.

INTERPRETATION DU RESULTAT

Les valeurs de référence de Tau, phospho-Tau et Aβ42 ont été déterminées dans la littérature. Ceci permet de rendre des résultats quantitatifs pour chacune des protéines.

Les résultats doivent être interprétés conjointement :

Deux raisons à cela :

- ✓ la protéine Tau du LCR augmente avec l'âge alors que la concentration du peptide Aβ42 n'est pas modifiée. Par contre il n'existe pas de variation en fonction du sexe. C'est pourquoi, un index simple tenant compte de ces variations physiologiques est calculé sur chaque résultat : index IATI (Innotest Amyloid Tau Index) : il doit rester > 1,2 chez le sujet sain (graphe 1).
- ✓ pour orienter le diagnostic vers une MA, le dosage de la protéine Tau phosphorylée est indispensable, c'est pourquoi les résultats présentent également l'interprétation spécifique de cette protéine en fonction de l'index IATI.

L'utilisation combinée de l'index IATI et des concentrations en Phospho-Tau permet de séparer les patients en 4 zones (graphe 2) :

✓ en haut à gauche (encadré vert) :

Les patients sains : IATI > 1,2 et Ph-Tau < 60 pg/ml. On trouve à ce niveau la majorité des Mild Cognitive Impairment (MCI) stables

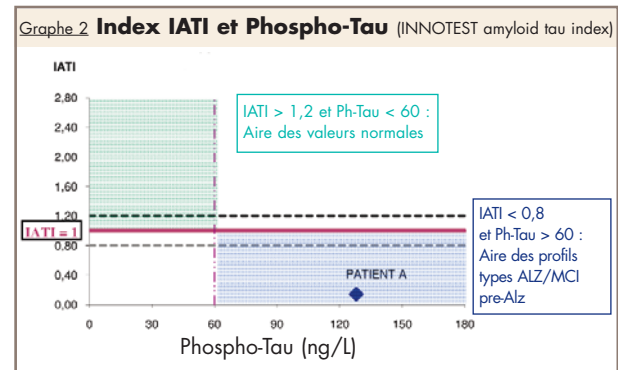
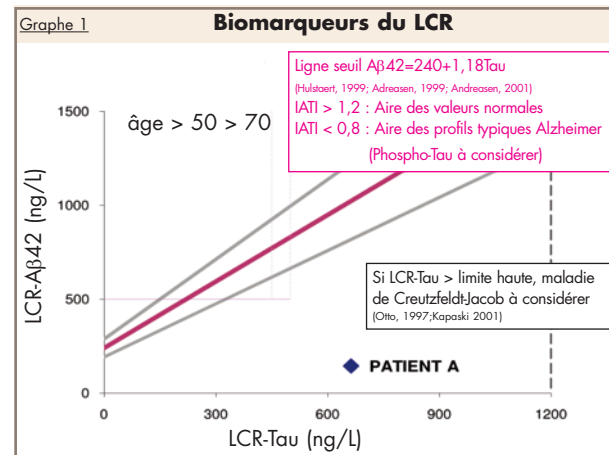
✓ en bas à droite (encadré bleu) : Les patients Alzheimer : IATI < 0,8 et Ph-Tau > 60 pg/ml (Patient A). On trouve à ce niveau la majorité des MCI-pré-Alzheimer

✓ les deux autres zones (en blanc) : Les dosages ne permettent pas de conclure à une MA, mais peut être à une autre maladie neurodégénérative. Un contrôle ultérieur suivant l'évolution de la pathologie sera peut-être nécessaire (cf. tableau).

CONCLUSION

Ces analyses biologiques permettent d'effectuer un diagnostic différentiel des démences et surtout de confirmer ou d'infirmer une suspicion de maladie d'Alzheimer chez le sujet jeune (Recommandation de l'HAS). La thérapeutique ainsi prescrite sera parfaitement ciblée et d'autant plus efficace qu'elle sera mise en place précocement. Le prélèvement de LCR n'est pas simple à réaliser puisqu'il demande au minimum une hospitalisation de jour.

Une analyse sanguine serait l'idéal. Les premiers résultats concernant les dosages de ces protéines dans le plasma commencent à être publiés. Ils concernent principalement la protéine Aβ42. Celle-ci semble effectivement la cible des thérapeutiques en développement, mais sa mesure dans un premier temps est limitée aux suivis des patients intégrés dans les essais cliniques.



Bouwman S.H. et coll. CSF biomarkers and medial temporal lobe atrophy predict dementia in mild cognitive impairment.

Neurobiol Aging. 2007 Jul;28(7):1070-4.

Sjögren M et coll. Tau and Abeta42 in cerebrospinal fluid from healthy adults 21-93 years of age: establishment of reference values.

Clin Chem. 2001 Oct;47(10):1776-81.

Blennow K et coll. CSF markers for incipient Alzheimer's disease.

Lancet Neurol. 2003 Oct;2(10):605-13. Review.

Blennow K et coll. CSF total tau, Abeta42 and phosphorylated tau protein as biomarkers for Alzheimer's disease.

Mol Neurobiol. 2001 Aug-Dec;24(1-3):87-97. Review.

Dubois B et coll. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria.

Lancet Neurol. 2007 Aug;6(8):734-46. Review.