

Approche diagnostique des démences dégénératives par l'étude des marqueurs du LCR

Henri Thoannès et Serge Bakchine CHU REIMS



CMRR de REIMS
Inserm EA 3797



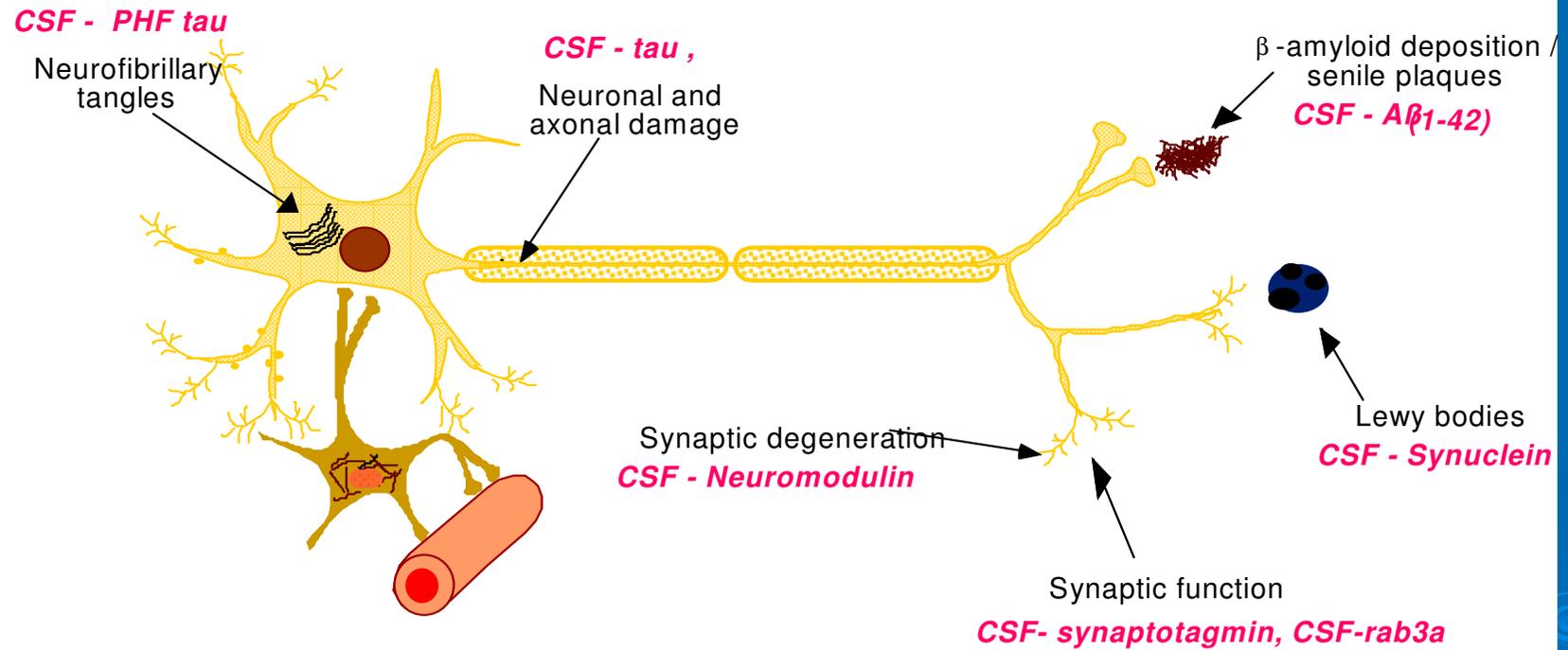
Pourquoi des marqueurs du LCR dans les démences?

- Le diagnostic « in vivo » reste une simple présomption d'autant plus faible qu'on se trouve à un stade précoce
- La précocité du diagnostic et sa précision influencent
 - les choix thérapeutiques (MA vs DCL, MA vs DFT...)
 - la qualité des essais thérapeutiques (MCI)
- Aucun autre marqueur isolé n'est suffisant (neuropsychologie, imagerie morphologique ou fonctionnelle...)

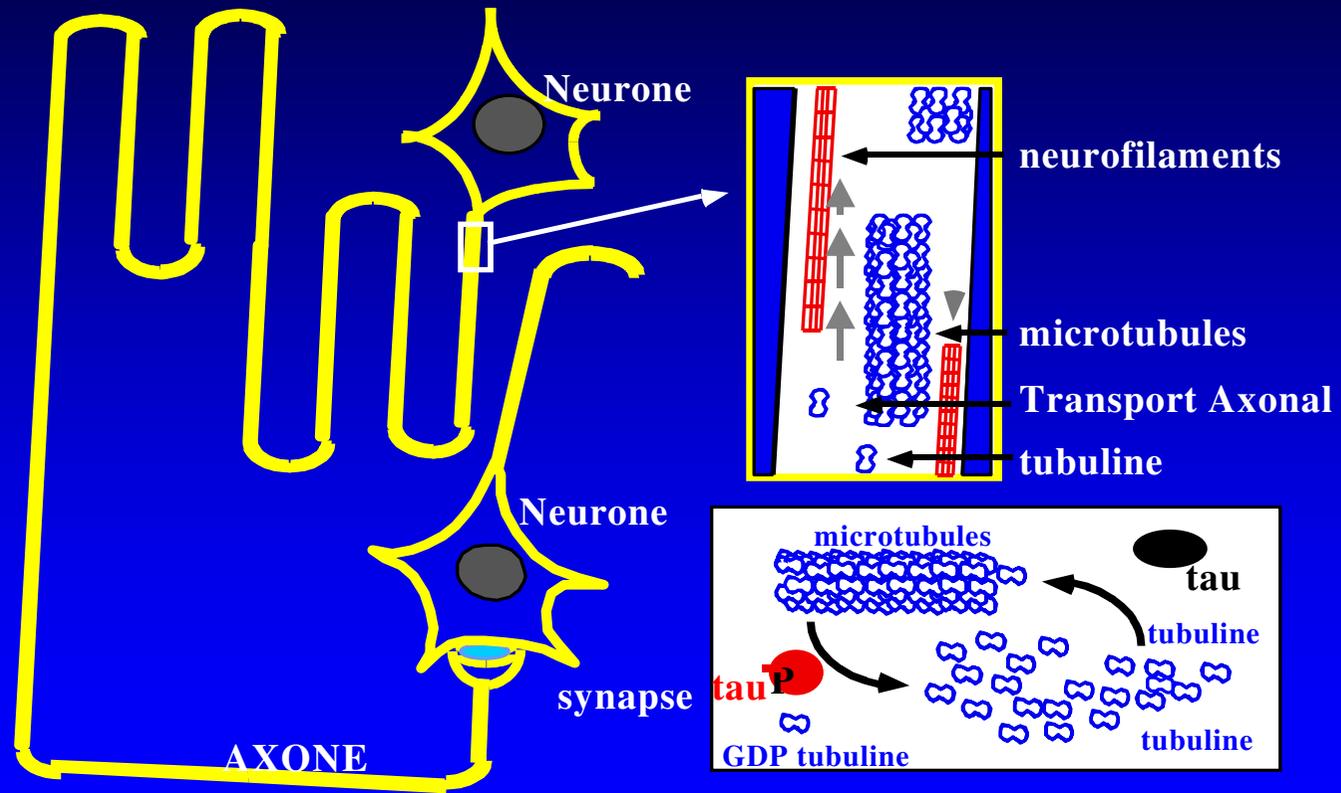
Marqueurs du LCR

- Le LCR comme « **fenêtre sur le cerveau** »
- Marqueurs disponibles pour la pratique clinique
 - A β 42 : reflet dépôts amyloïdes(PS)
 - Protéine Tau: indice de mort neuronale
 - p-Tau (Thr181): formation de DNF
 - Neuron Spécific Enolase (NSE): index de mort neuronale rapide
 - S100B indice de lyse gliale ou activation astrocytaire
 - Protéine 14.3.3: transduction neurotransmission, libéré en cas de mort cellulaire rapide
 - α synucléine P-129 (recherche)
- Utilisation dans la démarche diagnostique ?

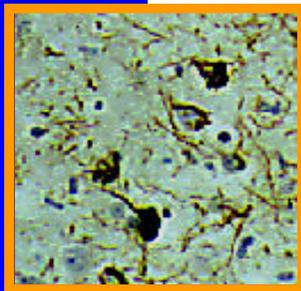
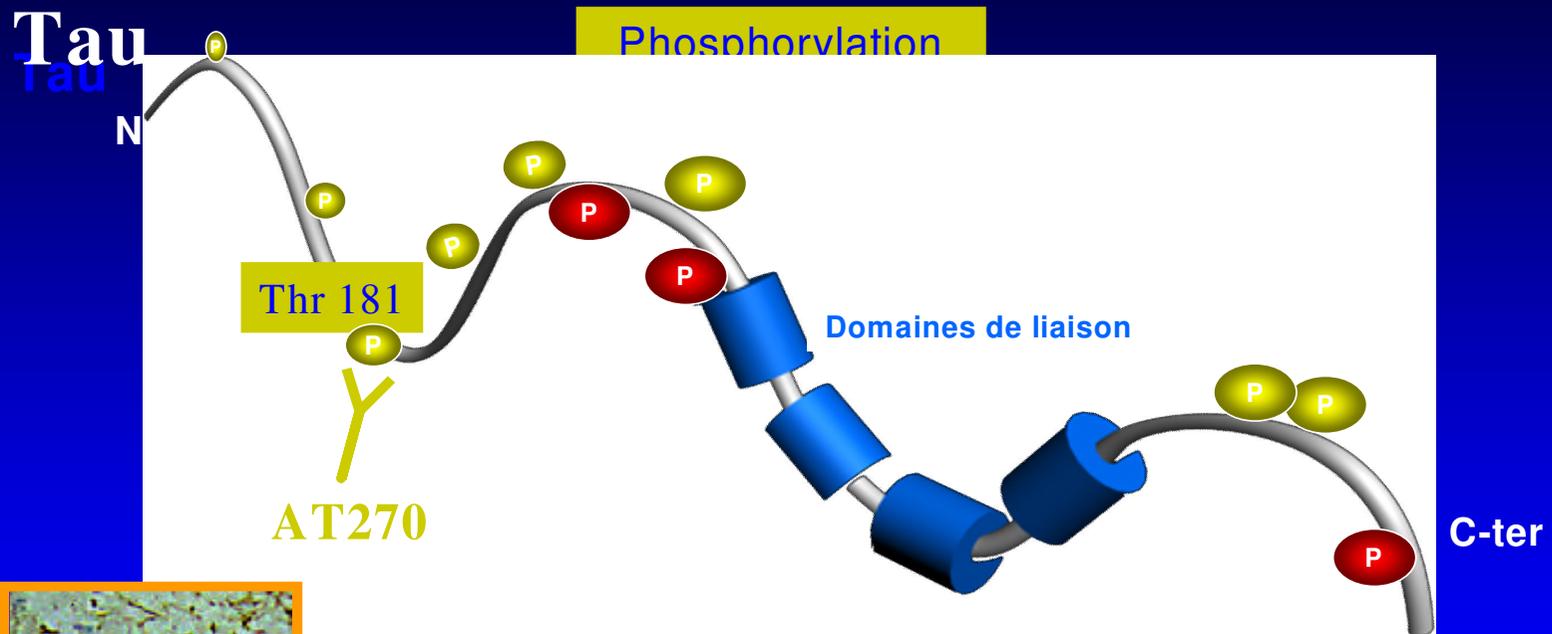
Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease



TAU : une protéine associée aux microtubules

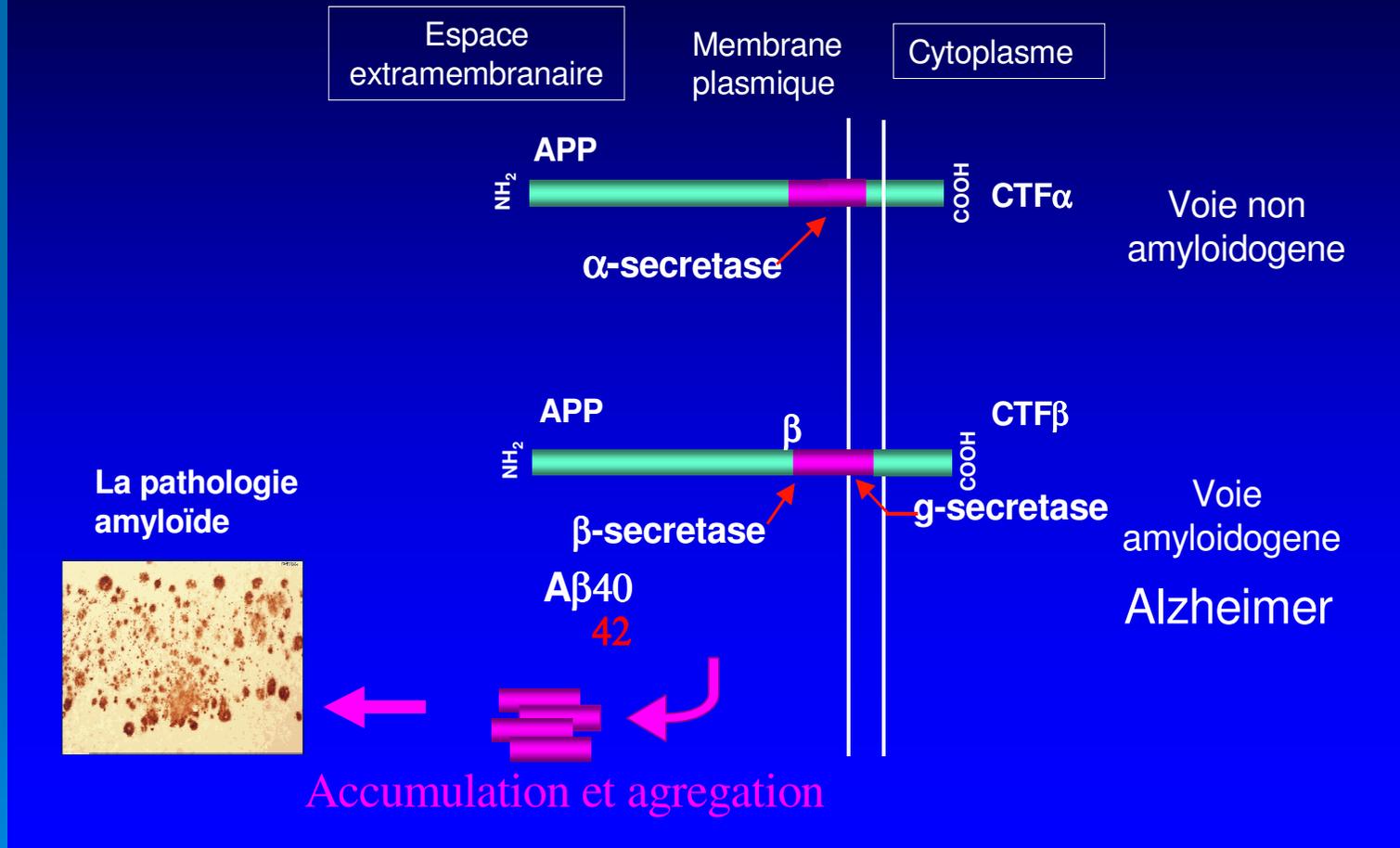


La deregulation de la phosphorylation de Tau au cœur de la DNF

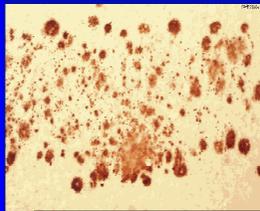


DNF = Hyper phosphorylation + Phosphorylation Anormale

La dérégulation du métabolisme du précurseur du peptide amyloïde (APP) au cœur de la pathologie amyloïde



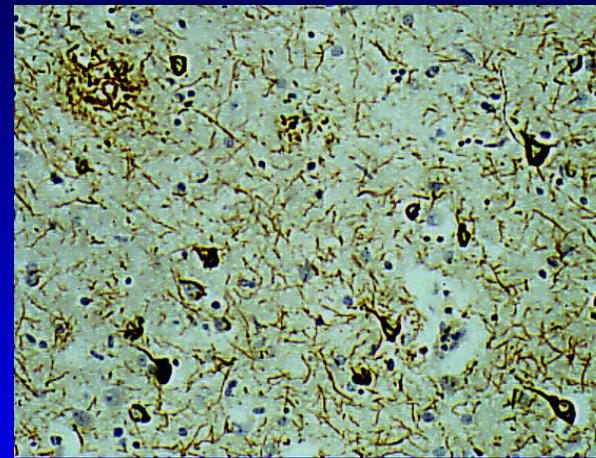
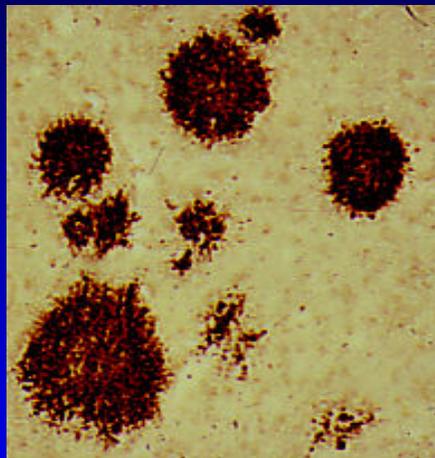
La pathologie amyloïde



Accumulation et aggrégation

Les marqueurs tissulaires du SNC
Diagnostic de certitude

Analyse neuropathologique donc post-mortem



Depôts amyloïdes

Aβ42

+

Degenerescence neurofibrillaire

Tau



MALADIE D ALZHEIMER

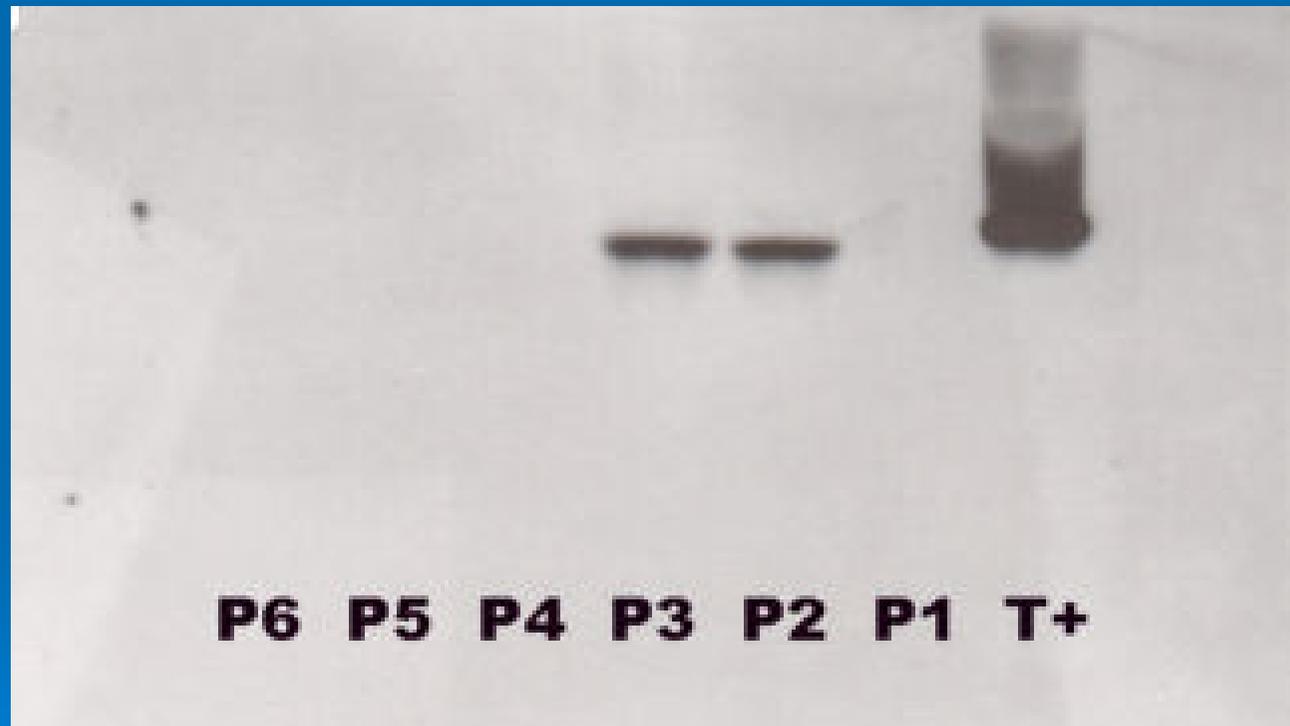
Etude du LCR dans les démences ?

- 1) démences d'évolution rapide: MCJ
- 2) démences dégénératives
 - Diagnostic de Maladie d'Alzheimer
 - Autres démences: DFT, DCL, DCB... ?

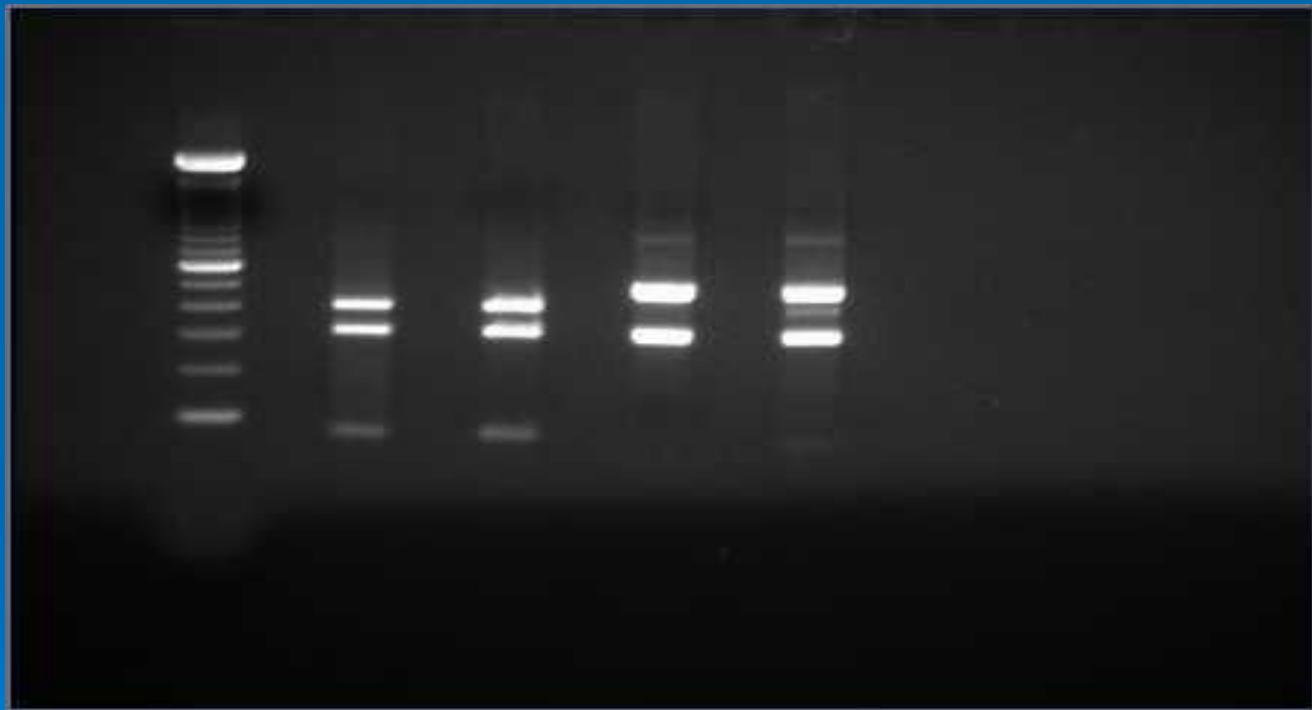
MCJ sporadique

- Diagnostic précoce pour mesures d'isolement et de sécurité, difficile surtout si formes atypiques
- Marqueurs utilisables:
 - Traditionnels: 14.3.3 (\pm NSE \pm S100B)
 - Sensibilité spécificité à 92% (Van Everbroeck et al, 2005)
 - Apparition tardive (Bakchine et al 2003, Blennow et al 2005)
 - NSE-S100B pronostic?
 - Apport de Tau et rapport Tau/P- tau
 - Blennow, 2005: Tau > 1400 pg/ml, Tau/pTau > 25
 - Série rémoise: Tau > 1400 pg/ml, Tau/pTau > 30
- Autres: codon 129-IRM de diffusion

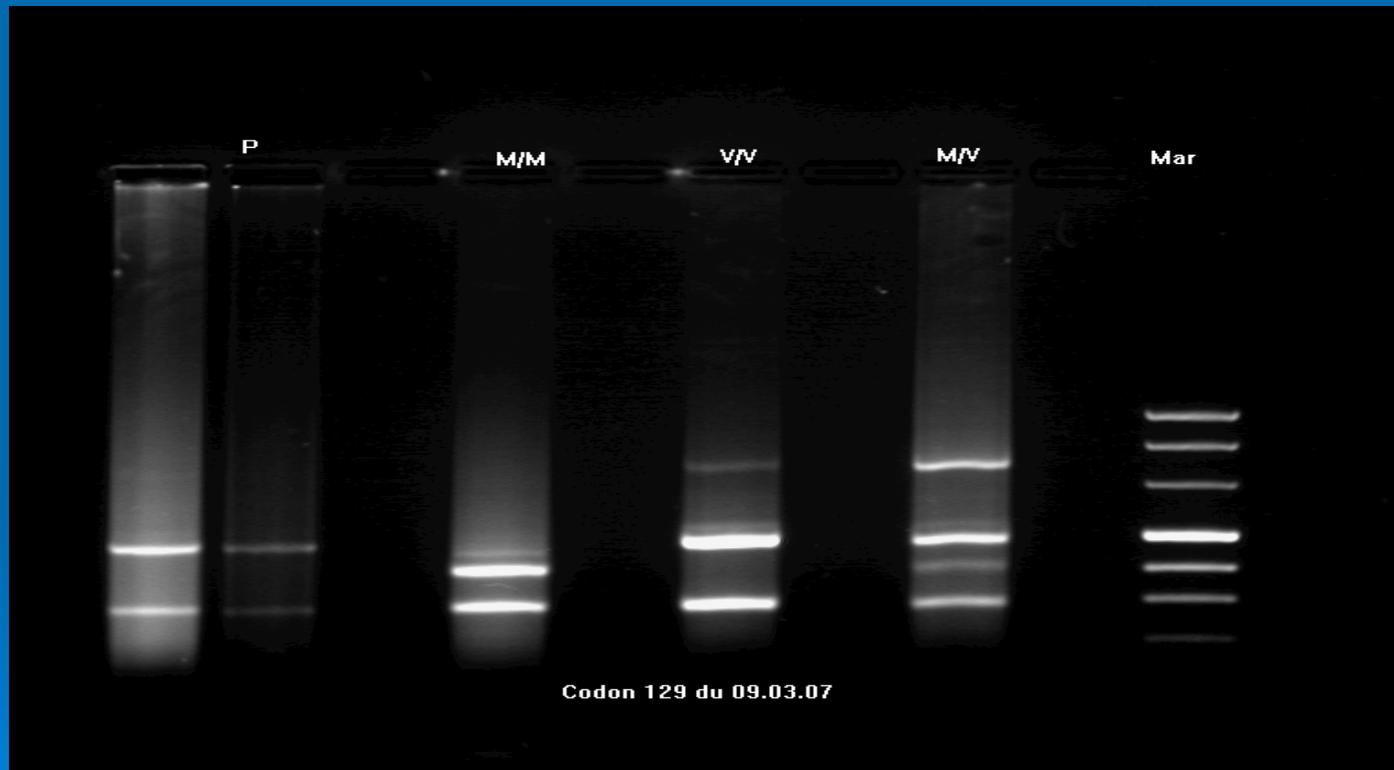
Protéine 14-3-3 en WB



Codon 129 Met/Met sMCJ par RFLP



Codon 129 Val/Val sMCJ par RFLP



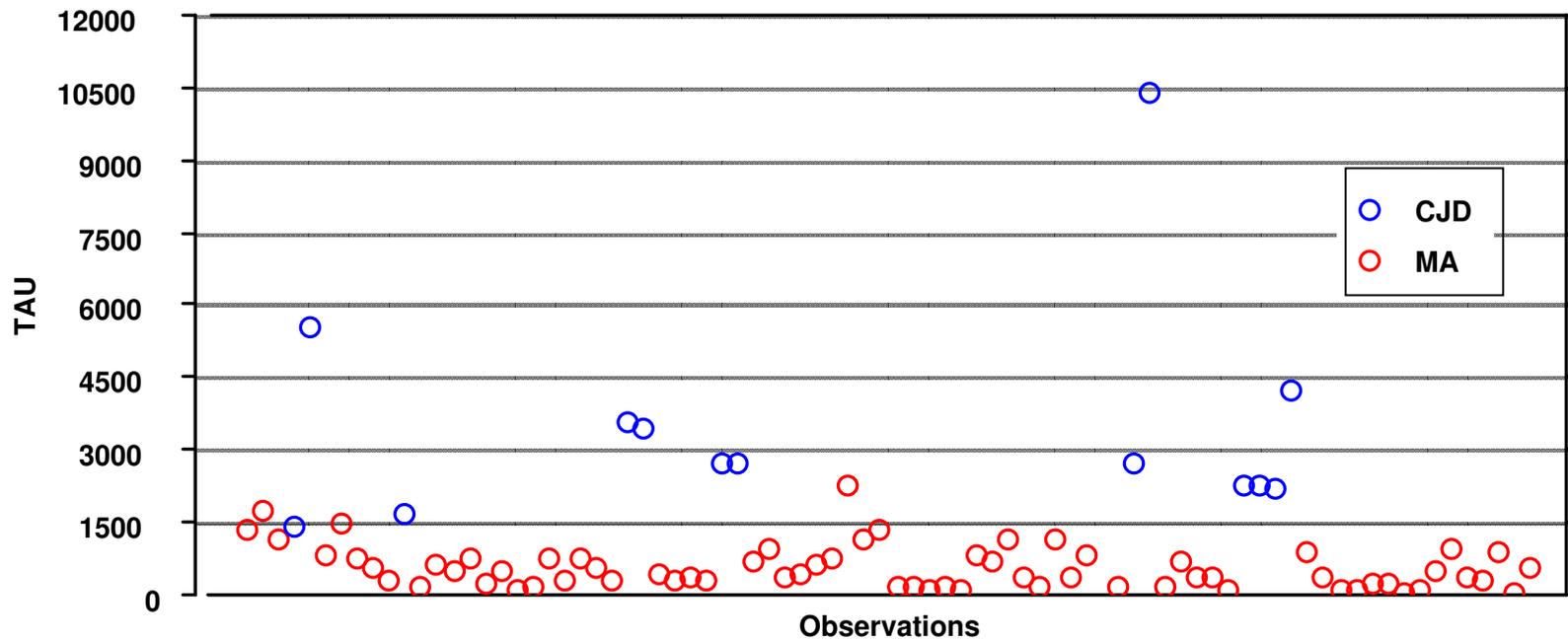
MCJ: valeurs des marqueurs

	Moy.	D.S	N	Min.	Max.
Tau	5110.9	6408.3	14	1450.0	25945.0
pTAU	56.0	19.5	6	40.0	85.0
tau/pTau	91.1	85.2	6	32.1	260.4
NSE	51.3	48.0	14	6.8	170.5

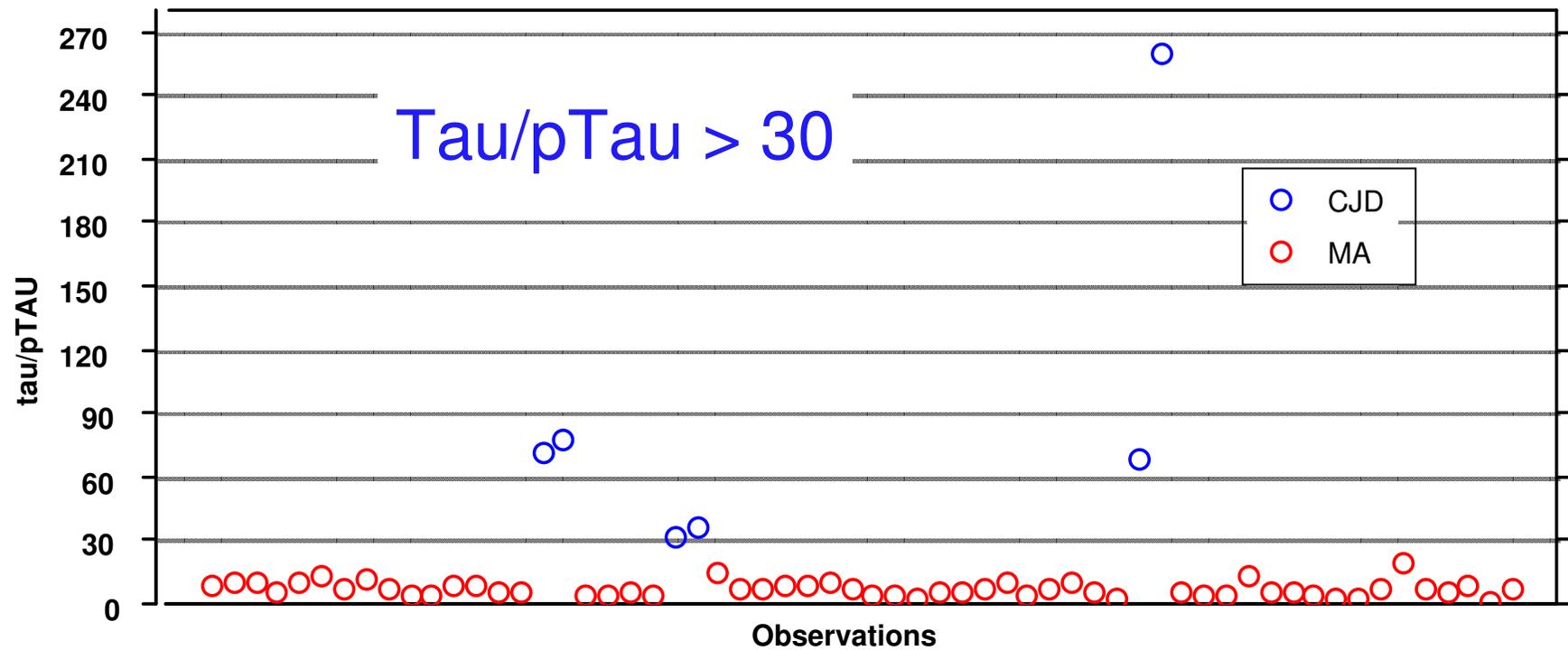
- 14.3.3 constamment positive, mais retardée dans 4 cas
- Précocité de l'élévation de Tau par rapport à 14.3.3

Valeur discriminante ?

Tau > 1400 pg/ml

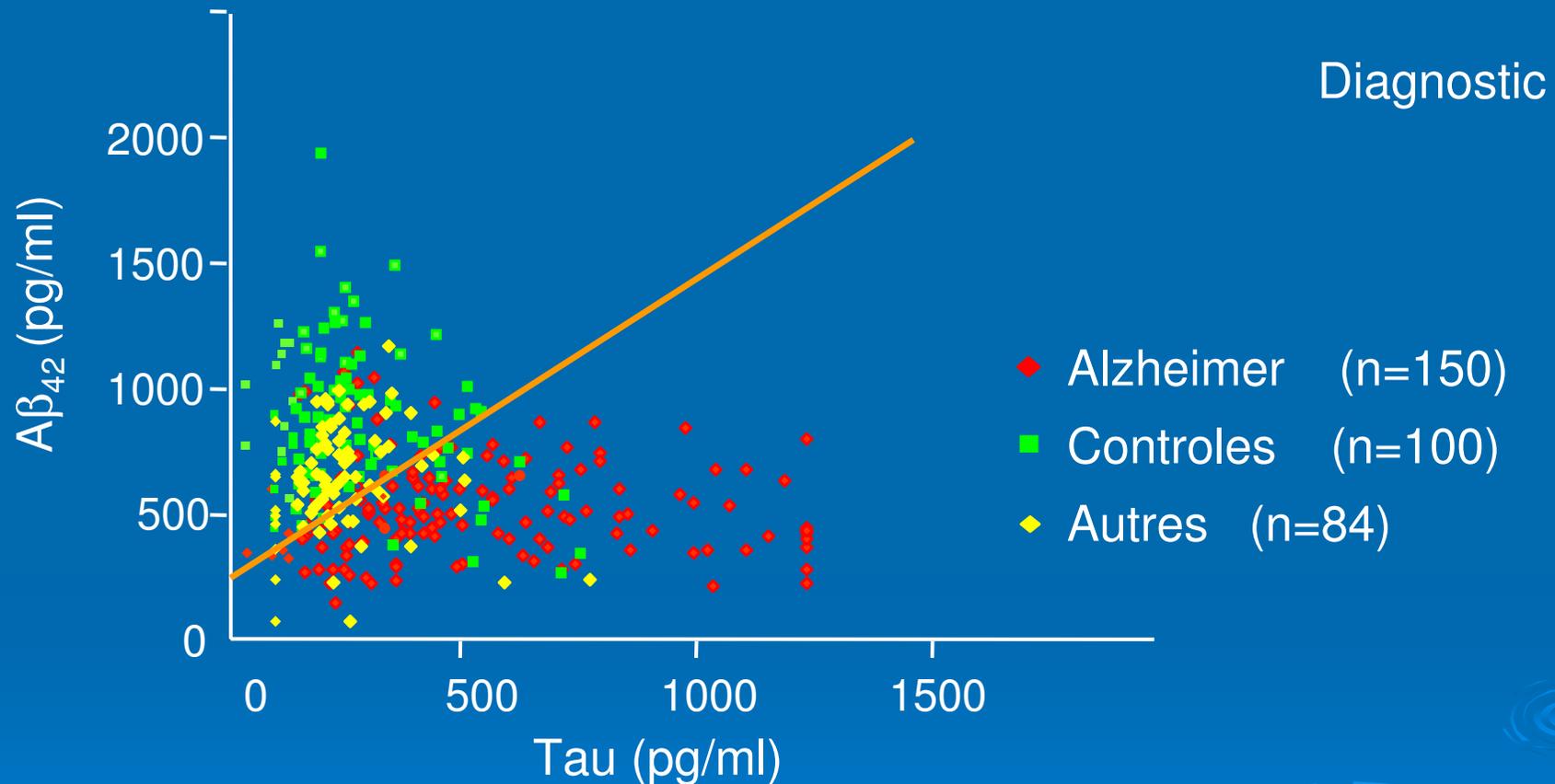


Discrimination Tau/pTau



Amélioration du pouvoir discriminant

Hulstaert et al. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF.
Neurology 1999;52:1555-1562



Analyse discriminante: Ligne $A\beta_{42}=240 + 1.18 \text{ Tau}$

Permet de classer correctement **86%** des observations

(55% et 65% respectivement pour $A\beta_{42}$ et Tau isolément)

Amélioration du pouvoir discriminant

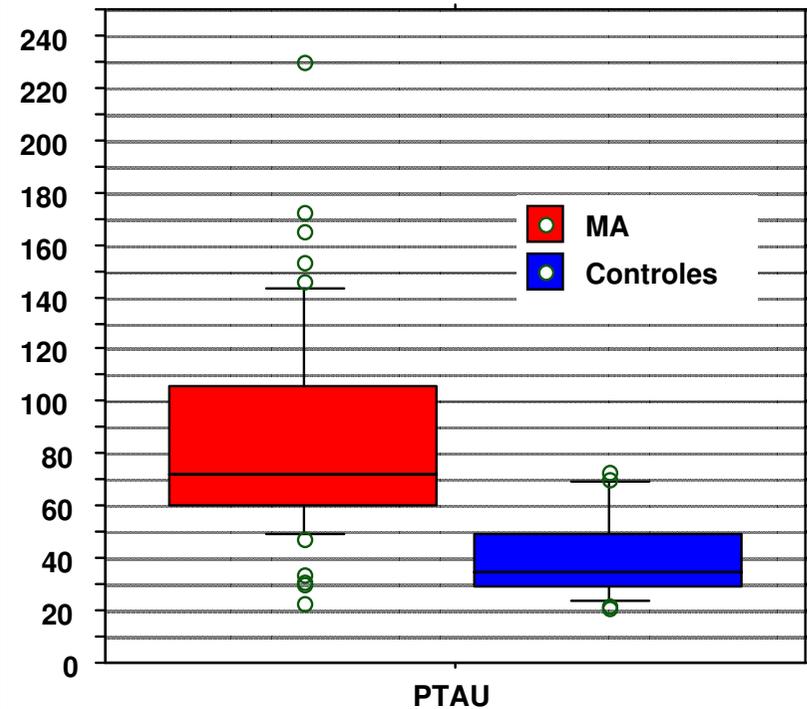
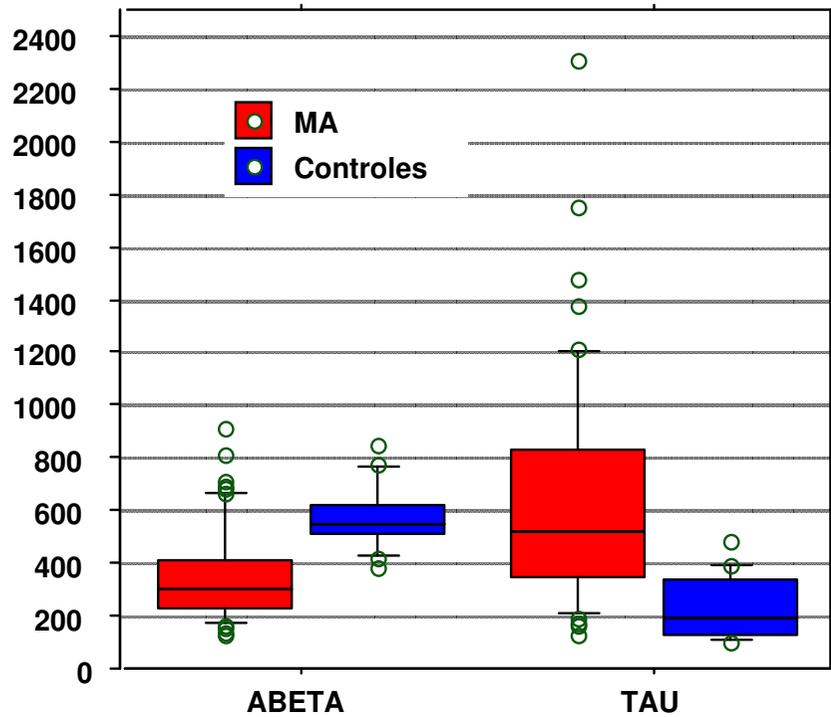
- Création de l'index IATI (Innotest Amyloid Tau Index)
 - $IATI = A\beta_{42} / \text{référence relative } A\beta_{42}$
 - référence relative = $240 + 1.18[\text{Tau}]$
 - valeur seuil de 1 ± 0.2
 - $IATI < 0.8$: risque MA (ou dégénérescence)
 - $IATI > 1.2$: zone de sécurité

- Apport de l'analyse couplée de P-Tau:
 - « CSF phosphorylated tau is a possible marker for discriminating Alzheimer's disease from dementia with Lewy bodies » Parnetti et al. (Phospho-Tau International Study Group, [Neurol Sci.](#) 2001; 22:77-8)
 - plus grande spécificité pour la MA
 - intérêt de l'utilisation couplée IATI/pTau ?

CMRR de REIMS: 277 échantillons consécutifs

Pathologie	N	D'ail	N
ALFT	57	APP	5
		DS	2
		DFT	43
		PSP	7
AUTRE	32	Huntigton	12
		Benson	4
		DCB	16
CJD	14		
DCL	28		
MA	65		
MCI	45	en cours	23
		favorable	15
		d'favorable	7
MPI	15		
CONTROLES	21		
TOTAL	277		

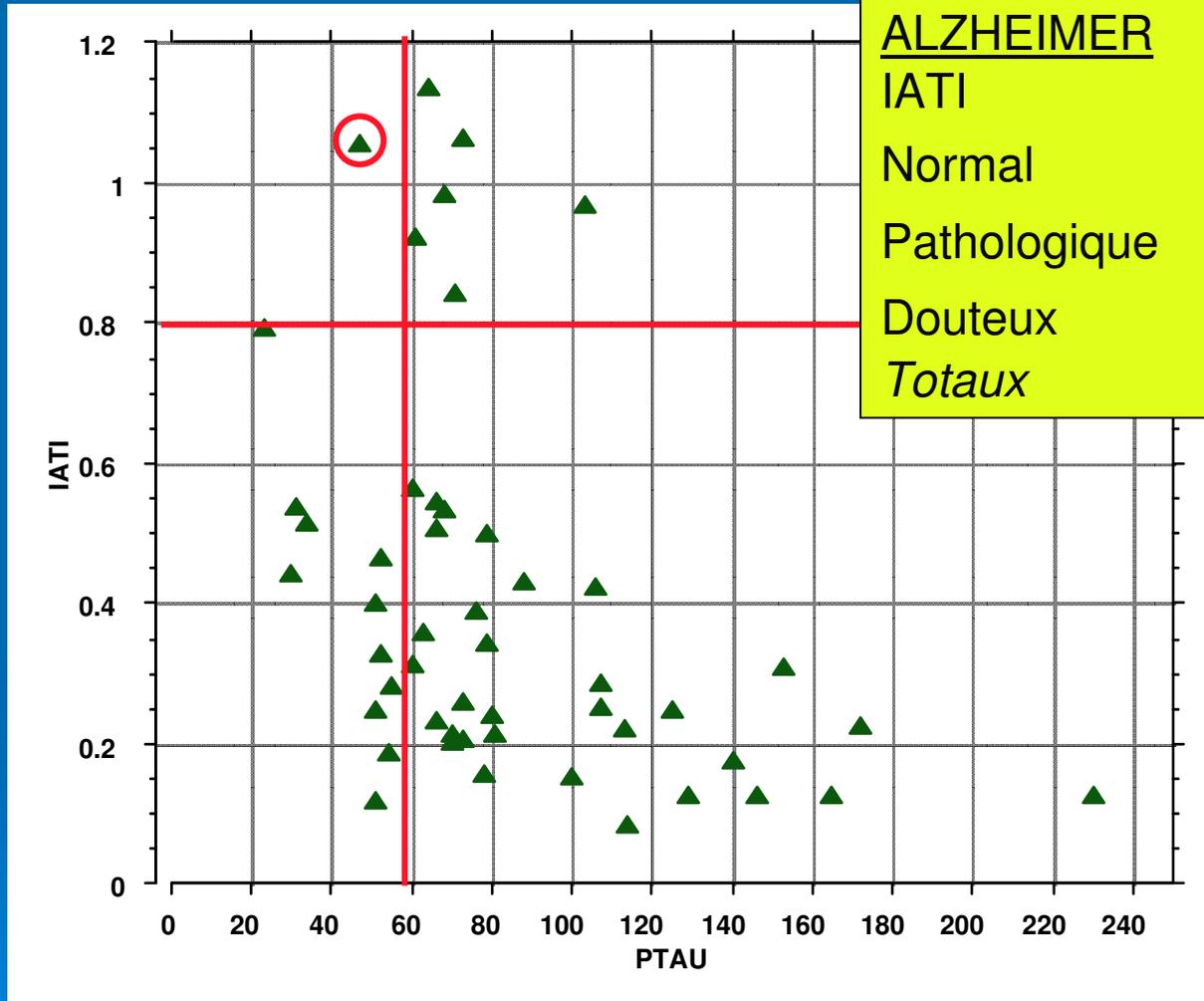
MA versus contrôles



<u>MA</u>	Moy.	DS	N	Min	Max	ref
Tau	641.7	429.2	62	124.0	2309.0	< 450
pTau	83.5	40.5	50	23.0	230.0	< 60
ABeta	347.2	175.6	64	127.0	912.0	> 500

Valeurs en ng/l

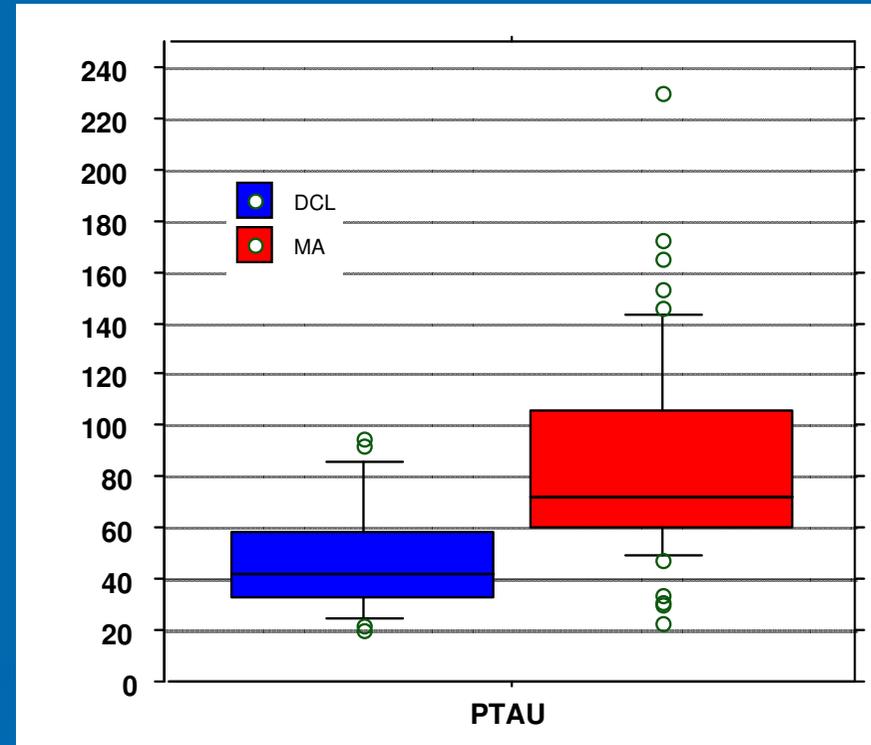
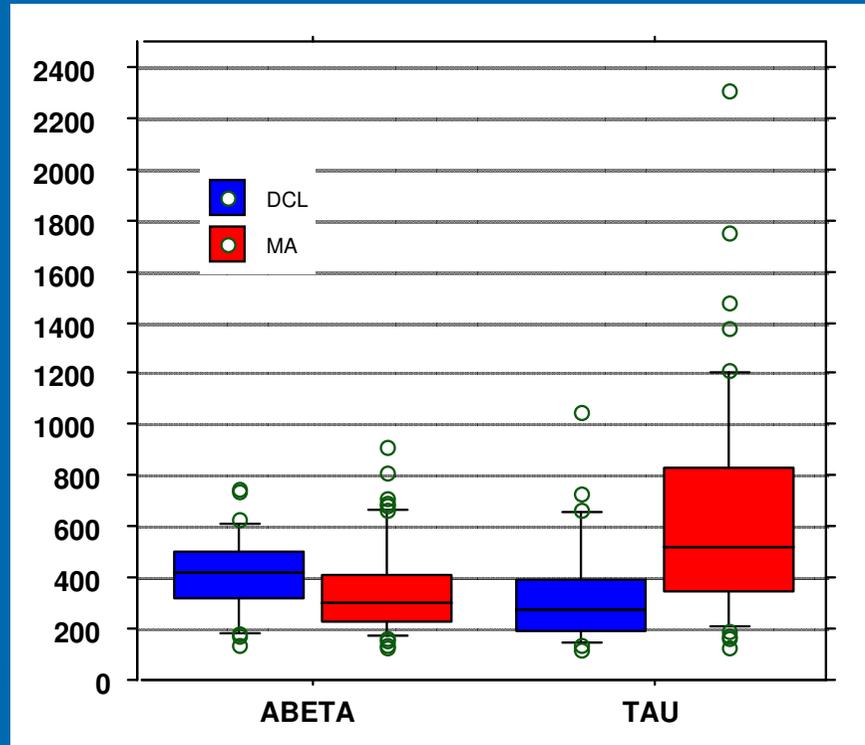
Alzheimer: IATI/pTAU



<u>ALZHEIMER</u>		Ptau	
IATI	Patho	Normal	<i>Totaux</i>
Normal	0	0	0
Pathologique	32	11	43
Douteux	6	1	7
<i>Totaux</i>	38	12	50

Seulement 1 patient MA dans le quadrant supéro-gauche
(aucun IAIT normal >1.2)

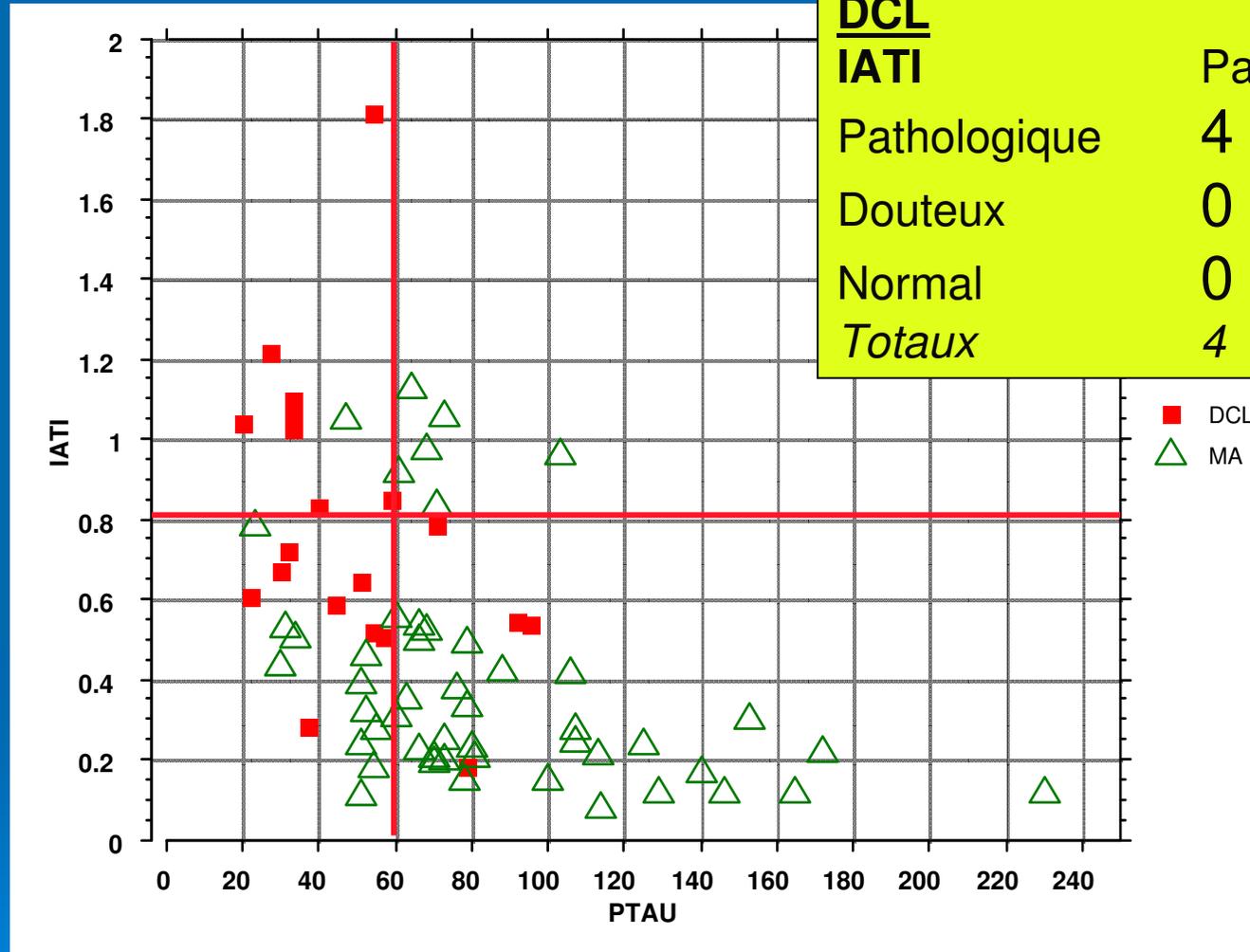
MA versus DCL



	Moy.	DS	N	Min	Max
Tau	344.6	219.3	28	117.0	1047.0
pTau	48.1	22.1	20	20.0	95.0
ABeta	411.8	159.5	28	133.0	751.0

Valeurs en ng/l

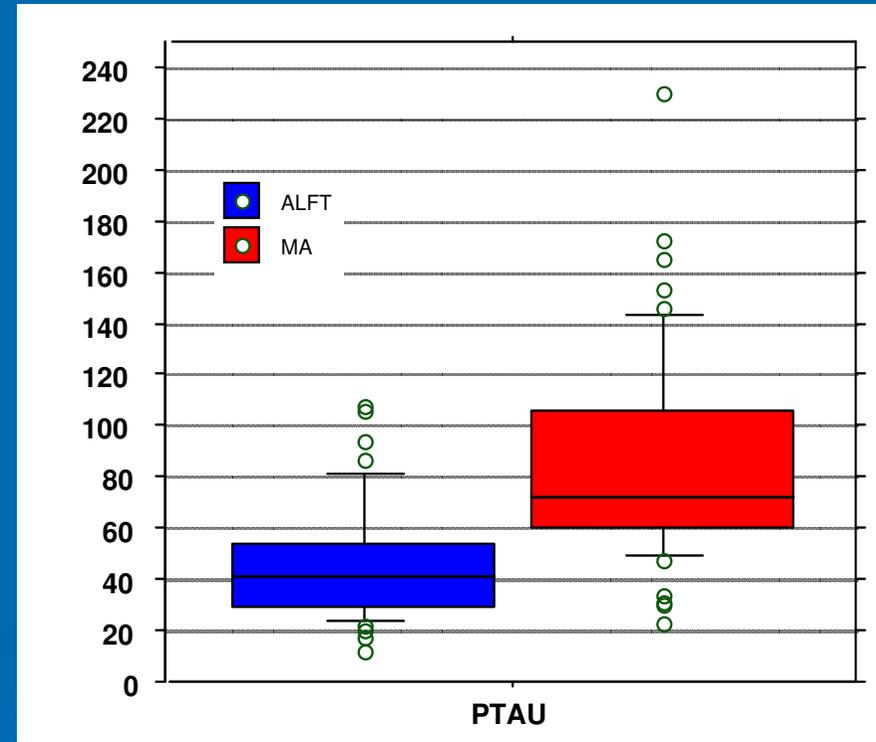
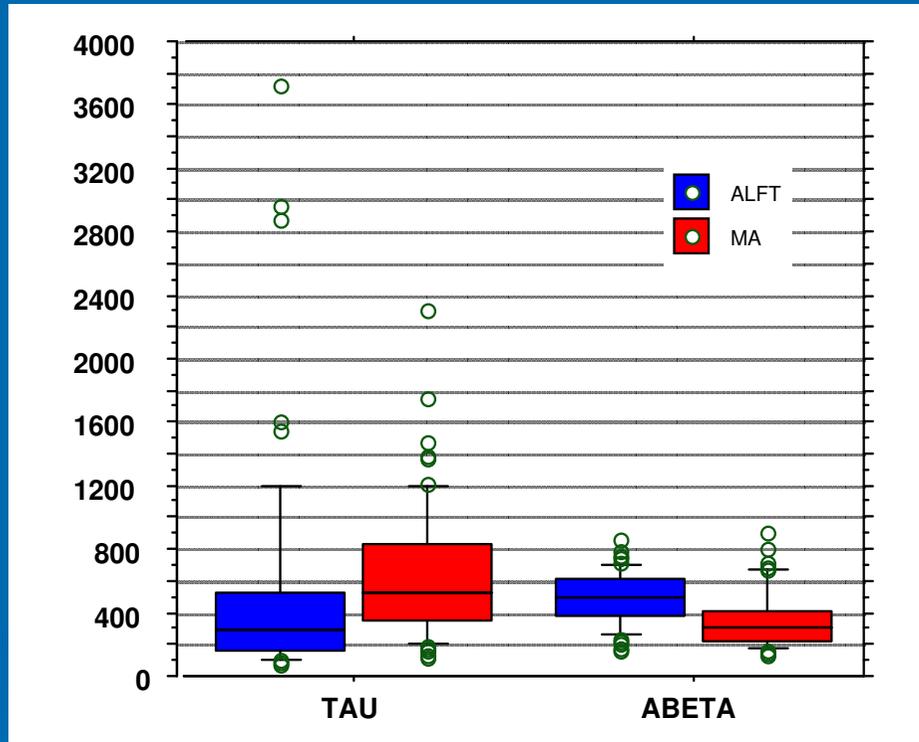
MA versus DCL: IATI/p-Tau



<u>DCL</u>		<u>pTau</u>	
<u>IATI</u>	Patho	Normal	<i>Totaux</i>
Pathologique	4	8	12
Douteux	0	6	6
Normal	0	2	2
<i>Totaux</i>	4	16	20

10% DCL ont un IATI normal
75% des DCL une pTau < 60

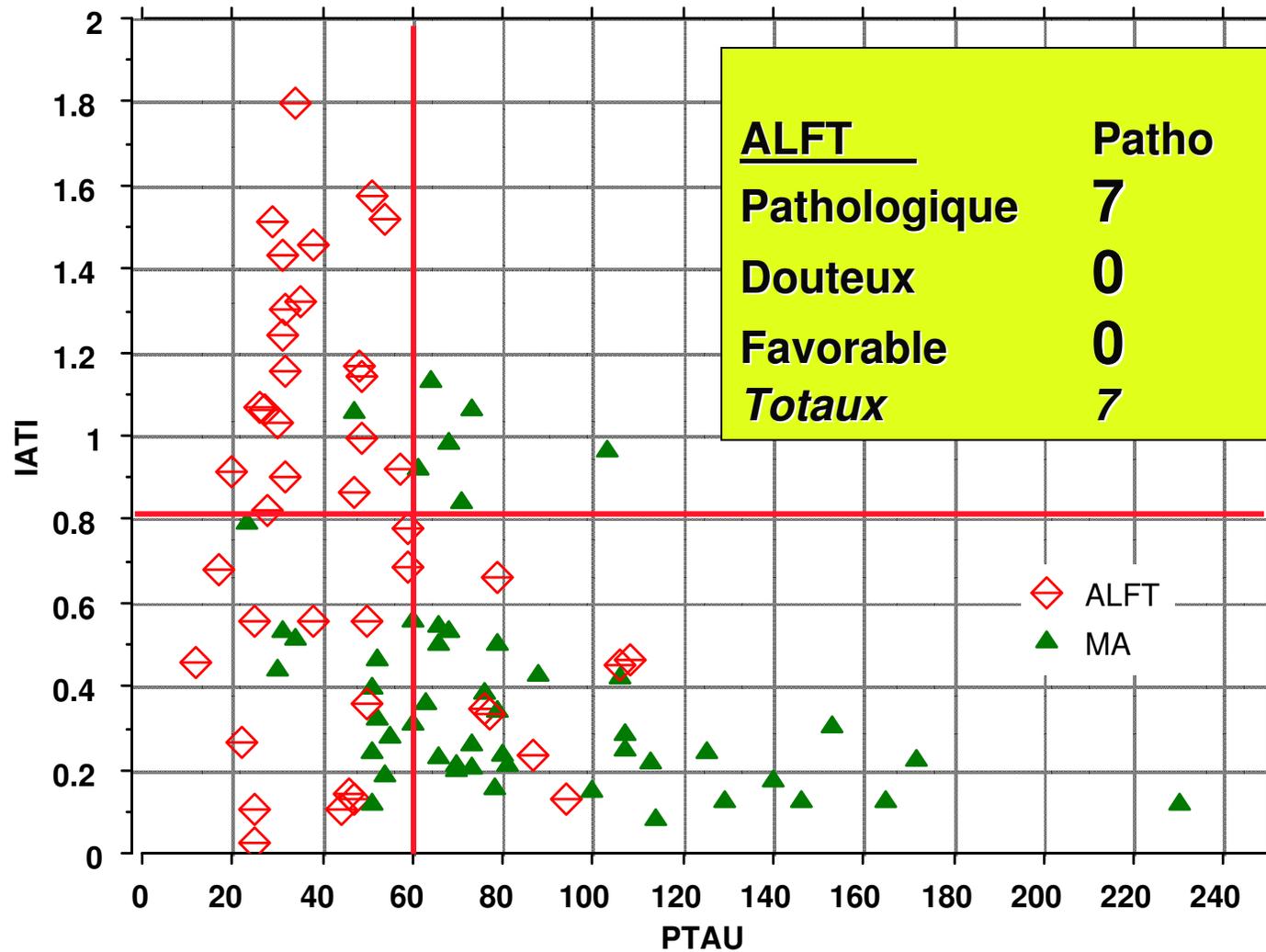
MA versus ALFT



	Moy.	DS	N	Min	Max
Tau	702.0	1360.4	118	77.0	13914.0
pTau	66.3	38.6	92	12.0	230.0
ABeta	411.7	184.8	120	127.0	912.0

Valeurs en ng/l

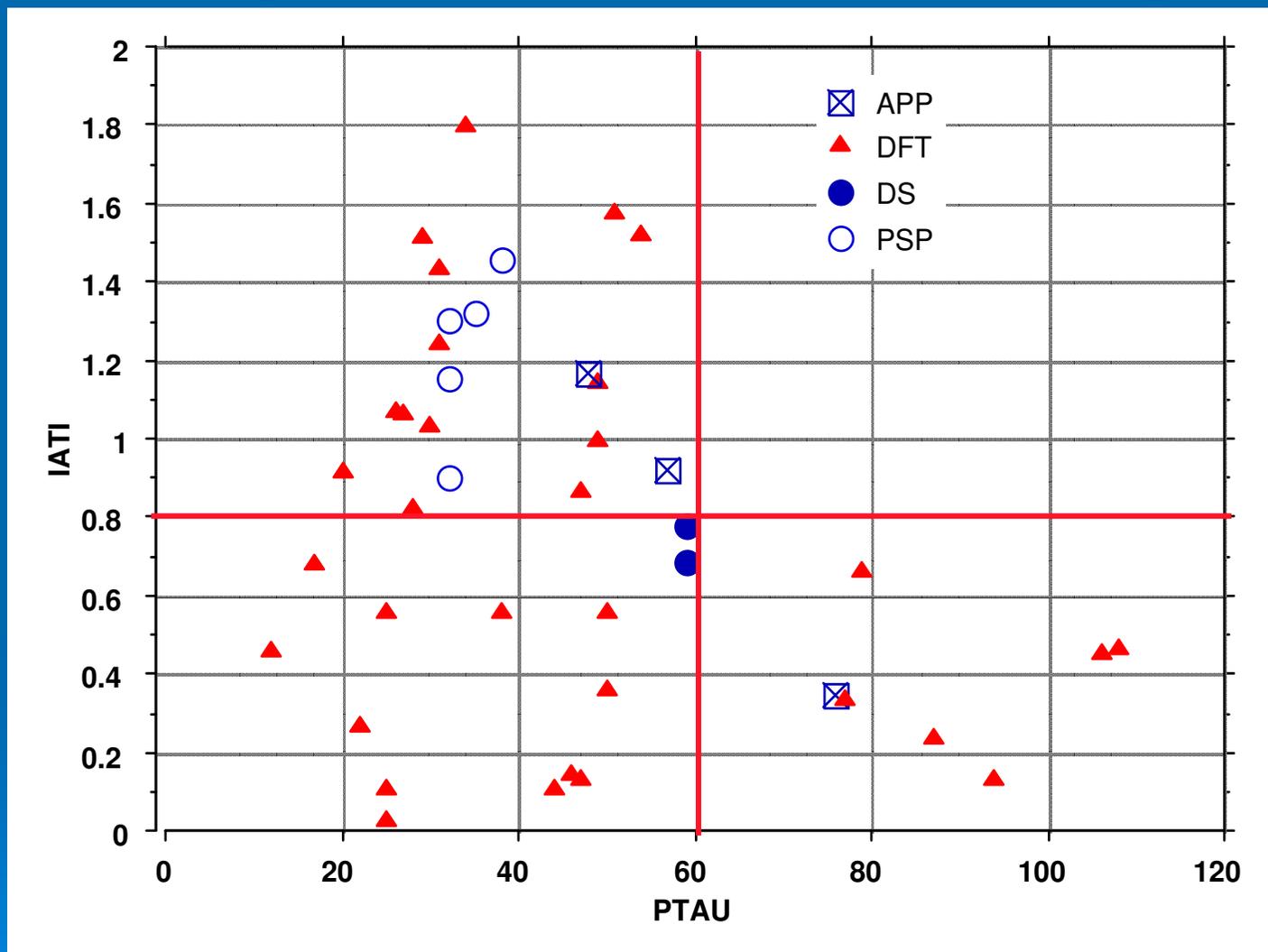
MA vs ALFT



<u>ALFT</u>	Patho	Normal	<i>Totaux</i>
Pathologique	7	14	21
Douteux	0	12	12
Favorable	0	9	9
<i>Totaux</i>	7	35	42

21% des ALFT ont un IATI normal, 17 % une pTau < 60

Groupe ALFT non homogène

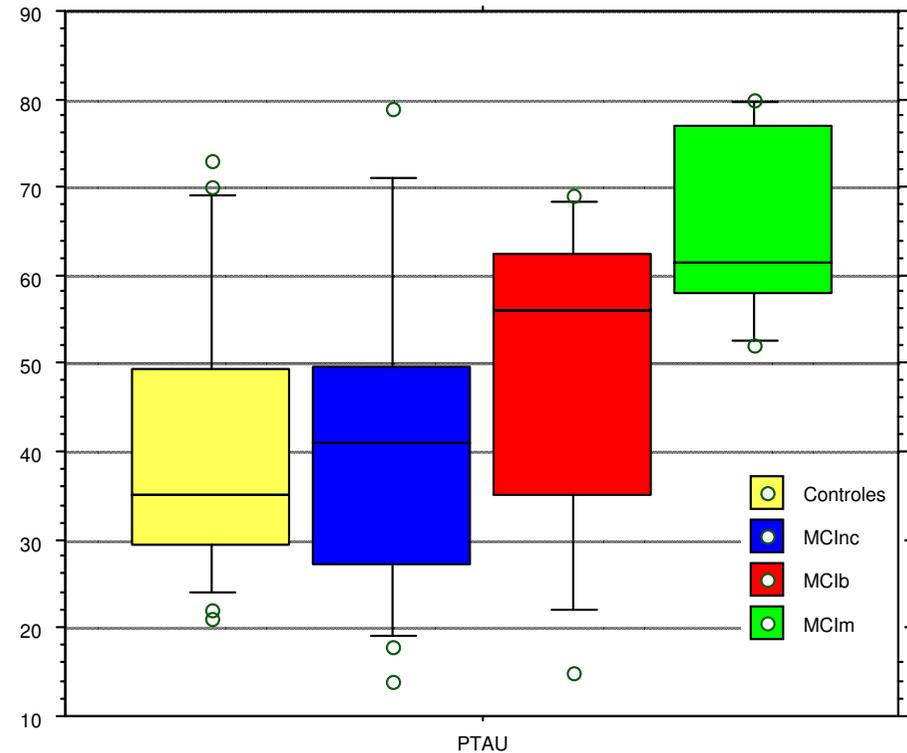
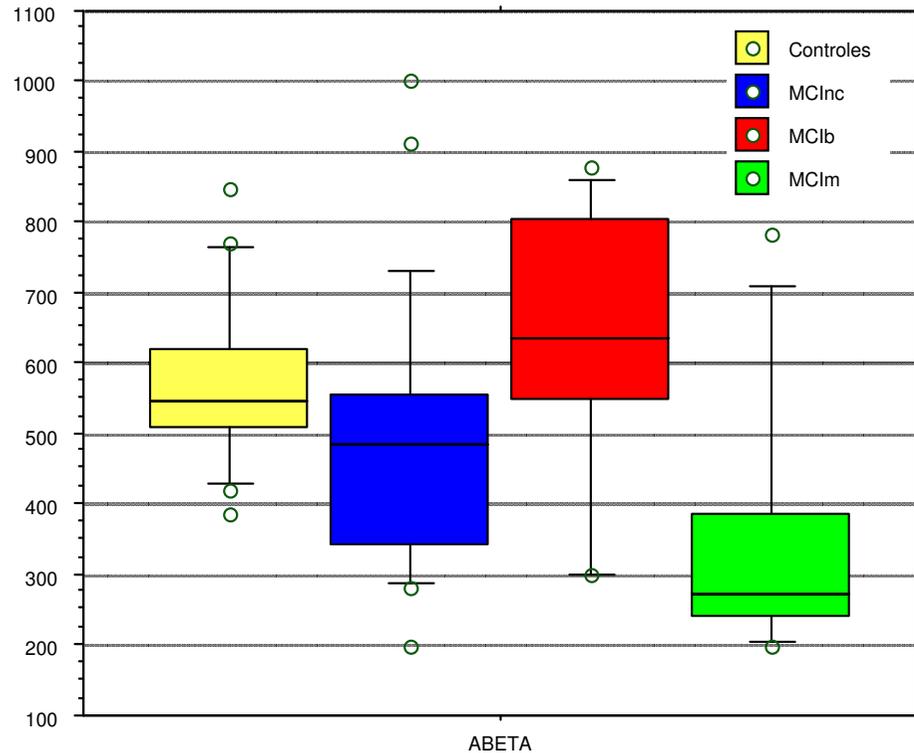


100% des PSP sont dans le cadran supéro-gauche
81% des DFT ont pTau < 60

MA versus DFT

- Marqueurs inefficaces? (Pijnebourg et al Neurology 2004;62(9):1649.
- Baisse de Tau chez 34% (Grossman et al, Ann Neurol 2005;57:721-9)
- Analyse de différents épitopes (Hampel et al, Dement Geriatr Cogn Disord, 2004;17:350-4)
 - pTau(231) bonne séparation MA vs DFT
 - pTau(181) discrimination MA vs DCL

Le MCI ?



Baisse A Beta et élévation de pTau prédicteurs: Parnetti et al, Mech Ageing Dev. 2005 « Diagnosing prodromal Alzheimer's disease: Role of CSF biochemical markers ».

Diagnostic différentiel

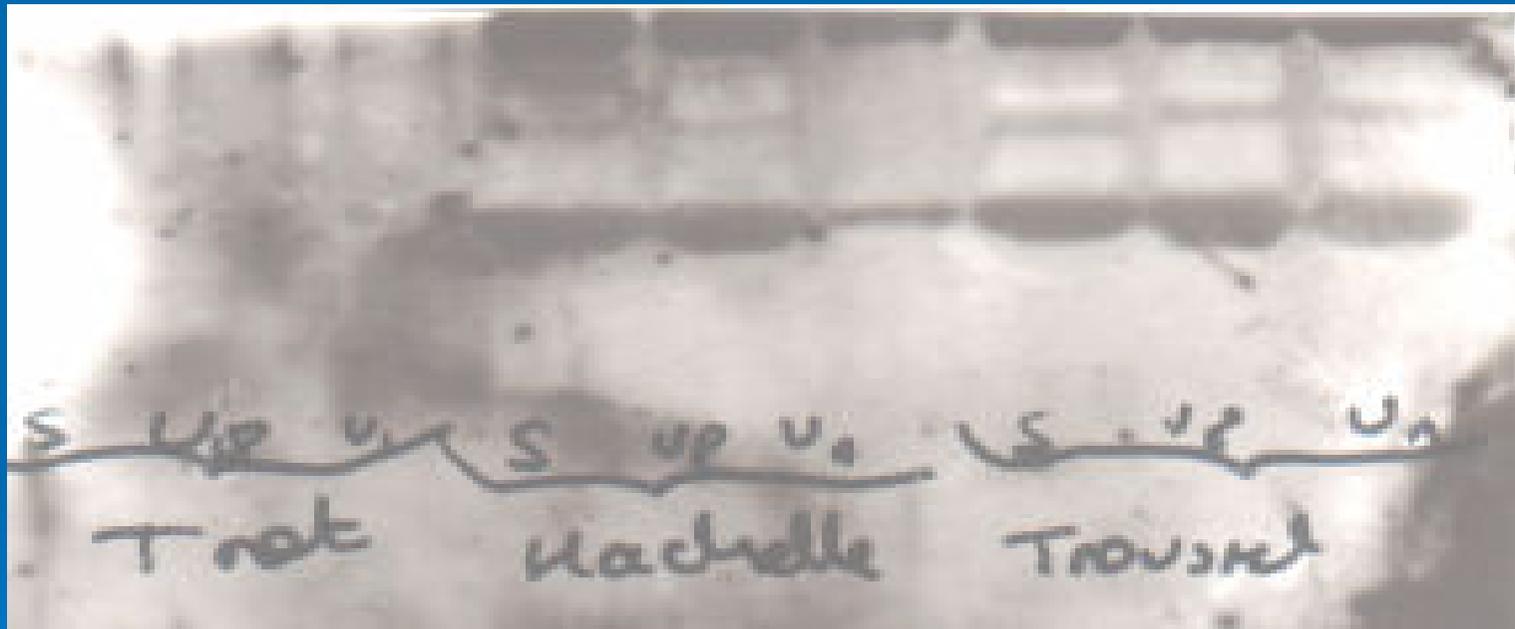
Blennow et al. Clin Lab Int Oct.2001

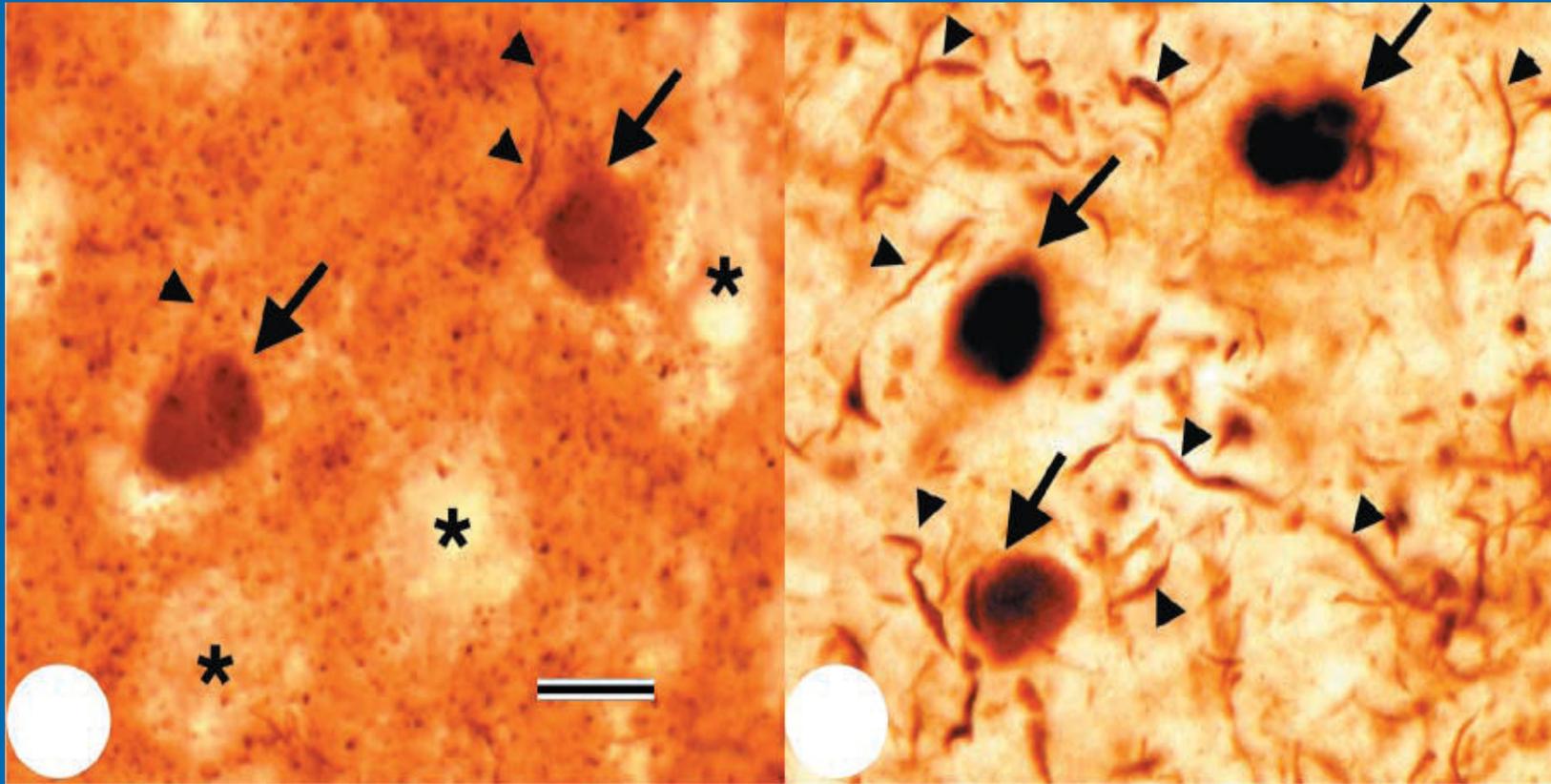
<i>Pathologie</i>	<i>hTau total</i>	<i>Tau -181P</i>	<i>Béta-amyloid(1-42)</i>
Sénescence normal	Normal (< 500 pg/ml)	Normal (< 60 pg/ml)	Normal (> 500 pg/ml)
Mal. Alzheimer	▼ modéré	▼ modéré	➤➤
Dépression	N	N	N
Mal. Parkinson	N	N	N
Démence alcoolique	N	N	N
Dém. fronto-temporale	N ou ▼ faible	N ou ➤ faible	N ou ➤ faible
Dém. Corps Lewy	N ou ▼ faible	N	➤ faible à modéré
Mal. Creutzfeldt-Jakob	▼▼▼	N ou ▼	➤
Acc. Vascul. Cérébral	▼▼ transitoire	inchangé	inchangé
Dém. vasculaire	<i>Data divergentes</i>	N	N ou ➤ faible

Conclusions

- Technique simple
- Apport considérable en pratique clinique
- Bonne discrimination de la MA
- Pour les autres démences,
développement d'autres marqueurs
- Combinaison avec IRM ou TEMP (DAT)
- Intérêt des analyses protéomiques
(Davidsson et al Mech Ageing Dev 2005)

α -synucléine P-129 en WB





Cortex temporal de DCL : alpha-synuclein P-129

Prélèvement LCR pour marqueurs : exigence pour qualité des résultats

- Tube en polypropylène (n'adsorbe pas marqueurs sur paroi)
- Garder à +4 °C en attente d'envoi (<3 heures)
- Sinon traité le LCR le plus tôt possible par laboratoire par centrifugation et envoi surnageant, sinon conservé à - 80 °C en attendant
- Transport différé LCR congelé en carboglace

Prélèvement sang pour étude génétique codon 129 gène du prion

- 2 tubes de sang total sous anticoagulant EDTA
- Garder à +4 °C en attente d'envoi (<3 heures)
- Feuille de consentement pour étude génétique
- Renseignements cliniques
- Transport au laboratoire à température ambiante