

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1632

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Camille TISSERAND

le 14 Octobre 2019

**QUELLE EST LA PLACE DU DOSAGE, DANS LE LIQUIDE
CEREBRO-SPINAL, DE LA PROTEINE A β ₁₋₄₀ POUR LE DIAGNOSTIC
DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ?**

Directeur de thèse : Pr Jérémie PARIENTE

JURY

Monsieur le Professeur François CHOLLET
Monsieur le Professeur Jérémie PARIENTE
Madame le Professeur Maria SOTO
Madame le Docteur Léonor NOGUEIRA
Madame le Docteur Fabienne ORY-MAGNE

Président
Assesseur
Assesseur
Assesseur
Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU

des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III
au 1^{er} septembre 2018

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis
Professeur ARBUS Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth
Professeur BOCCALON Henri
Professeur BONEU Bernard
Professeur CARATERO Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CHAP Hugues
Professeur CONTE Jean
Professeur COSTAGLIOLA Michel
Professeur DABERNAT Henri
Professeur FRAYSSE Bernard
Professeur DELISLE Marie-Bernadette
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard
Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis
Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur LARENG Louis
Professeur LAURENT Guy
Professeur LAZORTHES Yves
Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude
Professeur MASSIP Patrice
Professeur MAZIERES Bernard
Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur MURAT
Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur SALVAYRE Robert
Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 ^{ère} classe		P.U. - P.H. 2 ^{ème} classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GUMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie	P.U. Médecine générale	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. BOYER Pierre	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile	M. STILLMUNKES André	
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	Professeur Associé en Pédiatrie	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme MOREAU Marion	Physiologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	M. VERGEZ François	Hématologie
M.C.U. Médecine générale		M.C.U. Médecine générale	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne
Dr IRI-DELAHAYE Motoko
Dr LATROUS Leila

Monsieur le Professeur François Chollet

Président du Jury

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Neurologue

Vous nous faites l'honneur de présider ce jury et de juger notre travail.

Je vous remercie pour votre enseignement et votre bienveillance.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Jérémie Pariente

Professeur des universités

Praticien Hospitalier

Neurologue

Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet et de me faire l'honneur de diriger ma thèse.

Je tiens à vous remercier pour votre pédagogie, votre patience et votre bienveillance ainsi que pour toute l'aide et les conseils que vous m'avez apportés tout au long de ce travail et au cours de mon internat.

Veillez accepter l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

Madame le Professeur Maria Soto

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Gériatre

Vous nous faites l'honneur de siéger dans ce jury et de juger notre travail.

Je vous en remercie.

Veillez accepter, Madame, l'assurance de mon profond respect.

Madame le Docteur Léonor Nogueira

Maître de Conférence des Universités

Praticien Hospitalier

Biologiste

Vous nous faites l'honneur de siéger dans ce jury et de juger notre travail.

Je vous remercie pour votre bienveillance et pour toute l'aide que vous m'avez apportée tout au long de l'élaboration de cette thèse.

Veillez accepter l'expression de mon profond respect.

Madame le Docteur Fabienne Ory-Magne

Praticien Hospitalier

Neurologue

Tu me fais l'honneur de siéger dans ce jury et de juger mon travail.

Je te remercie pour ta bienveillance et pour tout ce que tu m'as appris pendant ces six mois de stage. J'admire la passion que tu portes à ton travail et à la neurologie.

Sois assurée de mon profond respect et de ma gratitude.

Je voudrais remercier Mme Saloua Charni dont l'aide a été précieuse dans la réalisation de ce travail.

Je souhaite remercier les Professeurs de la faculté de médecine de Nantes qui m'ont donné envie de faire de la neurologie et notamment les Professeurs Roger Robert, Olivier Hamel et Pascal Derkinderen pour leurs cours inoubliables sur la neuro-anatomie et la neurologie.

A mes chefs de Tarbes, le Dr Jean-Marc Larrieu et le Dr Fernando Vasquez pour m'avoir guidée dans mes premiers pas d'interne de neurologie.

Aux chefs de neurologie de Toulouse,

Rachel, merci pour ton enseignement, ta bienveillance et pour m'avoir transmis un peu de ta passion pour le Sommeil.

Marianne, je tiens à te remercier pour ta disponibilité et ta bienveillance.

Delphine, Jonathan, Damien, Luc, Marie, Jonathan, Pascal, Blandine, Christine, Alain, Jean-François, Jean-Marc, Nicolas, Lionel, je vous remercie pour tout ce que vous m'avez appris au cours des gardes et de mes différents stages de neurologie.

Merci aux jeunes chefs,

Marie Lafuma, ma première chef de clinique, merci à toi de m'avoir formée à devenir médecin, merci pour ta bienveillance et ta joie de vivre.

Fleur, pour ta gentillesse et ta disponibilité, pour tous ce que tu m'as appris et tous ces moments passés en B4.

Marie B., pour ta disponibilité, ta dévotion envers les patients et le savoir que tu m'as transmis.

Cédric et Vincent pour votre rigueur et votre pédagogie.

A toute l'équipe de neurochirurgie qui m'a accueillie le temps d'un stage : Jean Christophe, Franck-Emmanuel, Sergio, Sylvain, Manu, Vincent, Eric, Oumar, Patrick. Merci pour tout.

A David pour ton enseignement sur les commotions cérébrales et pour ta disponibilité et ton encadrement au cours de mon travail de mémoire. Merci aussi à Geoffrey et à Adeline, ce binôme hors pairs, pour votre aide, votre rigueur et votre dynamisme.

A toute l'équipe de psychiatrie et notamment à Charlotte, Philippe, Marie-Christine et Philippe, merci pour votre accueil et votre soutien au cours de ce dernier semestre.

Je voudrais remercier ma famille,

Mes parents, pour tout ce que vous nous avez apporté à tous les trois ; pour votre amour et votre soutien infaillibles. Merci aussi de m'avoir transmis votre passion pour le Monde, l'histoire, l'art et les voyages. Merci Maman pour m'avoir transmis malgré toi ta passion pour la médecine. A ma sœur, Lise, pour son insouciance et à mon frère, François, pour sa liberté. Merci à vous tous d'avoir été là pour moi et de m'avoir supportée pendant toutes ces années d'études.

A mes amis et co-internes,

A ceux de Nantes, Justine, Hélène, Victor, Élise, Caroline, avec qui j'ai fait mes premiers pas en médecine et pour tout ce qu'on a vécu ensemble.

A Hélène, la Bordelaise, pour ta liberté et ton dynamisme, pour tous ces moments qu'on a partagés, sans compter les voyages et les weekends skis. J'ai tellement hâte de te revoir à Pau !

A Camille, la Trib', ma première amie Toulousaine, pour ta joie de vivre, ton énergie inégalable et pour tous ces moments inoubliables dont nous ne parlerons pas ici. Ces années d'internat n'auraient pas été les mêmes sans toi !

A la Team du Boatox pour ces vacances inoubliables et surtout à Catherine, pour toutes nos discussions sur nos galères et nos soirées tapas.

A Alix et Pauline, parce que j'aime vos caractères ; merci pour ces soirées, ces petits apéros, ces weekends piscine et pleins d'autres souvenirs à venir. Pauline pour ce sauvetage de lendemain de garde, pour tous tes petits plats maison. Alix, pour ce fabuleux weekend à Barcelone, pour ne pas m'en avoir voulu pour ce weekend manqué à Tarbes, j'espère qu'on en fera pleins !

A Céline, pour cette amitié rescapée de tous les perdus de vue de la première année d'internat. A toutes les futures expos et aux lieux éphémères qu'on ne ratera pas !

A Julie pour toutes nos pauses piscines et toutes ces soirées studieuses de l'été (et toutes celles à venir) !

Julien, Le Rigal, ma copine et mon premier co-interne. Merci pour tous ces moments partagés (et pour cette fameuse garde).

Guillaume, merci pour tes conseils et ton soutien, merci Louis pour ton sérieux et tes blagues (in)oubliables : B4ever.

A Florence, pour ton authenticité, ton soutien et ton écoute. Heureusement que tu étais là cette année !

A Camille C., pour ta gentillesse, ta bonne humeur et ton soutien. A nos futurs rendez-vous entre Gaillac, Tarbes et Carcassonne !

Merci à Adrien, Zoé et Chloé pour toutes ces pauses chocolat en B8.

A mes co-internes de neurochirurgie, le sage Mahamadou, Laurianne et tous les bébés internes qui ont bien grandi : Julien P. (tu es formidable !), Julien N., P-A, Clément, Jérémy. Dédicace spéciale à Orianna, mon petit chat !

Aux Tarbais, mes premiers copains d'internat : Pierre L., Pierre K., Jérôme, Julien F., Numa, Thibault, Nicolas S., Nicolas V., Clémence, Sunniva et les autres. A tous nos weekends ski et nos folles soirées.

Aux Ranguellois (du Ranguel Summer Camp) : Céline, Marco, Pierre L., Pierre D., Thomas, Gabriel, Julien C., Le Rigal, Lucas, Baptiste, Lisa et les autres. A toutes ces pool-partys.

A Marie R., Ali, Ève, Clémence B., Marine, Anaïs, Pierre, merci de rendre nos journées de stages plus joyeuses ; et à tous les autres ainsi qu'aux premières années de neurologie, pour votre vitalité et votre bonne humeur.

A Jérémy, Mathilde, Elodie, Djenabou, Nicole, Stéphanie, Karine, Marine, Marie, Charlotte, Christelle B. et Marie-Hélène, merci pour votre aide au quotidien, sans vous la vie au sein des services de neurologie n'aurait pas été la même.

A ma grand-mère Marie
et à mon grand-père Georges,

« Rien n'est plus éphémère que le goût d'une madeleine mais il donne accès à l'éternité »
Antoine Compagnon, à propos d'*A la Recherche du temps perdu* de Marcel Proust.

Table des matières

I. Introduction	1
II. La maladie d'Alzheimer	3
A. Un peu d'histoire	3
B. Épidémiologie.....	3
1. Quelques chiffres	3
2. Les facteurs de risques	3
3. Aspect génétique.....	4
C. Aspect histopathologique	6
1. Structure.....	6
2. Topographie et classifications	7
3. Nouvelles données et classification NIA-AA de 2012	10
D. Les biomarqueurs des lésions neuropathologiques	12
1. Les biomarqueurs dans le LCS et le sang : marqueurs de l'amyloïde (A), de la dégénérescence fibrillaire (T) et de la neuro-dégénérescence (N).....	12
2. Biomarqueurs de la neuro-dégénérescence (N) : approche topographique par l'imagerie, utilisée en pratique clinique.....	13
3. Biomarqueurs amyloïdes (A) et de la dégénérescence neurofibrillaire (T), imageries utilisées en recherche	15
E. Les biomarqueurs et l'évolution des classifications	16
III. Problématique et nouvelle classification.....	19
A. Hypothèses physiopathologiques	19
B. Nouvelle classification	20
C. Qu'est-ce qu'A+ dans le LCS ?	21
D. Quels est l'intérêt du dosage de l'AB₁₋₄₀ ?.....	21
1. Meilleur reflet de l'amyloïde cérébrale.....	21
2. Meilleure discrimination de MA par rapport aux autres maladies neuro-évolutives ?.....	22
3. Vers une analyse systématique de l'AB ₁₋₄₀ ?	24
4. Pratique actuelle à Toulouse	26
E. Objectif de l'étude	28
IV. Matériel et méthodes	29
A. Design de l'étude et participants	29
B. Étude des échantillons du liquide cérébro-spinal (LCS).....	29
C. Interprétation des résultats du LCS	30
D. Diagnostic.....	31
E. Méthodes statistiques	31
V. Résultats	32
A. Analyse de l'apport de l'AB₁₋₄₀ pour les profils intermédiaires (2017-2018)	32
1. Caractéristiques de la population	32
2. Résultats pour tous les profils : pourcentage de modification de A, dans la sous-population de 2017- 2018 chez laquelle l'AB ₁₋₄₀ a été dosé	37

3.	Pourcentage de reclassification des profils dans la sous-population de 2017-2018 chez laquelle l'A β_{1-40} a été dosée.....	39
B.	Analyse de l'apport du dosage systématique de l'Aβ_{1-40} (2019)	40
1.	Caractéristiques de la population	40
2.	Pourcentage de modification de A.....	46
3.	Pourcentage de reclassification des profils.....	48
VI.	<i>Discussion</i>.....	50
A.	Résultats clés.....	50
B.	Points forts.....	50
C.	Limites de l'étude	50
D.	Comparaison de nos résultats à la littérature.....	51
1.	Prévalence de la MA et caractéristiques de la population.....	51
2.	Modification de A et reclassification des profils	52
E.	Autres données de la littérature scientifique : comparaison de l'Aβ_{1-40} et du ratio Aβ_{1-42}/Aβ_{1-40}	53
F.	Un autre biomarqueur amyloïde : la PET-amyloïde	53
G.	Validité externe et application en pratique clinique.....	54
H.	Apport en recherche	54
VII.	<i>Conclusion</i>	55
VIII.	<i>Bibliographie</i>	56

Liste des abréviations

A β ₁₋₄₀ : protéine β -amyloïde de 40 acides aminés

A β ₁₋₄₂ : protéine β -amyloïde de 42 acides aminés

AIT : Accident ischémique transitoire

APOE : Apolipoprotéine E

APP : *Amyloid protein precursor*

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CERAD : *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease*

DAT-scan : *Presynaptic Dopamin Transporters -scan*

DLFT : Démence Lobaire Fronto-Temporale

FDG : Fluorodesoxyglucose

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IWG : *International Working Group*

LCS : liquide cérébro-spinal

MA : Maladie d'Alzheimer

MCI : *Mild Cognitive Impairment*

MJ : Maladie de Creutzfeldt Jakob

MCL : Maladie à Corps de Lewy

NIA-AA : *National Institute of Aging – Alzheimer's Association*

NINCDS-ADRDA : *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and of the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*

NFTs : *Neurofibrillary Tangles*

NTs : *Neuropil Threads*

PiB : *Pittsburgh compound B*

PET ou TEP : Tomographie par émission de positons

PHF : *Paired Helicoidal Filaments*

PSEN : préséniline

p-Tau : protéine Tau hyperphosphorylée

VaD : démence vasculaire

I. Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est la plus fréquente des maladies neuro-évolutives. Elle touche environ 900 000 personnes en France(1).

Depuis sa découverte au début du XXe siècle par le Dr Alois Alzheimer, sa définition aussi bien anatomo-pathologique que clinique et biologique a évolué au fil des découvertes scientifiques.

Depuis 40 ans, 4 classifications ont vu le jour, définissant d'abord la MA comme une entité anatomo-pathologique et clinique(2), puis associée à des biomarqueurs biologiques(3–5). Finalement une nouvelle classification parue en 2018 propose une définition purement biologique de la MA(6) en distinguant la notion de syndrome (clinique) et de maladie (physiopathologie).

Cette proposition se base sur le fait qu'environ 30% des patients ayant un trouble cognitif compatible avec une MA n'ont pas d'anatomopathologie compatible et qu'environ 30% des sujets âgés « sains » ont une amyloïdopathie. Le syndrome clinique caractéristique de la MA ne paraît donc ni sensible ni spécifique de la cause physiopathologique de la MA. La MA serait plutôt un ensemble de modifications neuropathologiques défini *in vivo* par les biomarqueurs.

De plus ces changements neuropathologiques peuvent être mis en évidence par les biomarqueurs plusieurs dizaines d'années avant les premières manifestations cliniques et peuvent donc permettre un diagnostic précoce de la MA, au stade préclinique. Cela peut être utile dans le cadre d'études de cohorte, pour mieux comprendre la physiopathologie de la maladie, ainsi que dans le cadre d'essais thérapeutiques.

La nouvelle classification propose donc de définir la MA selon trois biomarqueurs : amyloïde (A+), dégénérescence fibrillaire (T+), neuro-dégénérescence (N+). A+ est alors définie dans le liquide cébrospinal (LCS) comme étant soit une baisse de l' $A\beta_{1-42}$ soit une baisse du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$.

Nous nous posons alors la question de la pertinence de ces deux mesures. De nombreuses études scientifiques se sont penchées sur le sujet des biomarqueurs et notamment de l'intérêt du dosage de l' $A\beta_{1-40}$ et du calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ par rapport à l' $A\beta_{1-42}$. Son intérêt a été démontré lorsque le profil des biomarqueurs est ambigu, il permet alors de reclasser le profil des patients. Cette méthode est actuellement utilisée en pratique clinique.

Si le dosage de l' $A\beta_{1-40}$ permet de mieux classer les profils de LCS lorsque les biomarqueurs sont ambigus alors permet-il de reclasser les profils de LCS lorsque ceux-ci sont considérés comme normaux ou typiques Alzheimer ? Autrement dit, y aurait-il un intérêt à le doser de façon systématique ?

Cela pourrait améliorer la valeur prédictive ainsi que la sensibilité et la spécificité du diagnostic de MA.

La meilleure classification de ces patients aura un impact aussi bien dans la pratique clinique que dans la recherche et notamment dans les essais thérapeutiques. Plusieurs études publiées ces dernières années se sont penchées sur le sujet de l' $A\beta_{1-40}$ et ont montré des résultats encourageants.

Nous avons donc décidé de réaliser un travail sur ce sujet sur une large cohorte de patients au sein des services de neurologie du CHU de Toulouse et de répondre à cette question : quelle est la place du dosage, dans le liquide cérébro-spinal, de la protéine $A\beta_{1-40}$ pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ?

II. La maladie d'Alzheimer

A. Un peu d'histoire

La maladie d'Alzheimer (MA) a été décrite pour la première fois en 1906 par le Docteur Alois Alzheimer(7,8). Sa patiente, Mme Auguste Deter présentait un syndrome démentiel, dont elle est décédée en quatre ans. Ce syndrome a été marqué initialement par un tableau pseudo-psychiatrique à type de délire de jalousie centré sur son époux, puis par des troubles cognitifs avec au premier plan un trouble mnésique antérograde. Une autopsie réalisée en 1906 a permis de découvrir la présence de plaques amyloïdes et de dégénérescence neurofibrillaire(9). En 1910, le Dr Emil Kraepelin, éminent psychiatre, lui donne le nom de « maladie d'Alzheimer ». Il n'y a pas eu d'avancée scientifique jusque dans les années 1960 où l'arrivée du microscope électronique a permis l'analyse moléculaire des lésions anatomopathologiques. Cette découverte a entraîné une nouvelle vague de recherches (morphologique, immuno-histochimique et moléculaire) qui a permis une meilleure compréhension de la physiopathologie de la MA, notamment grâce au séquençage de la protéine amyloïde(10).

B. Épidémiologie

1. Quelques chiffres

Dans le monde, selon un rapport de 2015, 46,8 millions de personnes présentent une démence et 9,9 millions de nouveaux cas sont recensés chaque année, dont 2,5 millions en Europe(11). La majorité d'entre eux présentent une MA. En France, en 2015 sa prévalence est estimée à 900 000 personnes et 225 000 nouveaux cas sont recensés chaque année. Elle touche environ 2% des moins de 65 ans et environ 15% des plus de 80 ans(1).

2. Les facteurs de risques

L'âge est le premier facteur de risque de la MA, en effet son incidence augmente de façon exponentielle avec l'âge puis atteint un plateau vers l'âge de 85 ans. A cet âge, l'incidence des autres comorbidités varie aussi, celle de la maladie vasculaire diminue tandis que celle des pathologies mixtes augmente. Le sexe modifierait l'incidence de la MA, en effet les femmes semblent être plus exposées (deux femmes pour un homme) mais cela peut être dû à leur espérance de vie plus élevée. L'éducation modifie aussi l'incidence de la MA et le développement d'une démence(12). Un niveau d'éducation élevé jouerait un rôle protecteur en s'intégrant dans un phénomène plus large : la réserve cognitive (qui intègre aussi l'intelligence globale, la cognition sociale, les activités professionnelles et de loisir, l'activité sportive)(13,14). Inversement, une symptomatologie dépressive ou une détresse psychologique chronique augmenteraient le risque de déclin cognitif(13). Par ailleurs l'existence d'une comorbidité cérébrale augmente le risque de déclin cognitif. Les facteurs de risques cardio-vasculaires tels que le diabète, l'hypertension, l'obésité sont des facteurs de risque indirects de la MA en augmentant le risque de développer une démence chez les

patients ayant une plainte cognitive objectivée par les tests neuropsychologiques (patients MCI, « *Mild Cognitive Impairment* ») (15,16). Tandis qu'une activité physique régulière et certains régimes alimentaires semblent retarder l'âge de début de la MA et diminueraient le risque de développer une démence(17,18).

3. Aspect génétique

a) *La MA à début précoce : les formes autosomiques dominantes*

La MA à début précoce représente environ 1 à 2% des cas de MA(19). Elle peut être causée par des mutations des gènes de la préséniline (PSEN) 1 et 2 et de l'APP ainsi que par la duplication du gène de l'APP, dans le cadre des formes autosomiques dominantes (et parfois des formes sporadiques). D'autres gènes ont aussi été mis en évidence grâce au séquençage entier de l'exome, tels que TREM2, SORL1, ABCA7.

(1) La préséniline (PSEN)

Les protéines préséniline 1 et préséniline 2 sont des composants clés de la sous-unité catalytique des γ -sécrétases qui effectuent le clivage de l'APP (Précurseur de la Protéine Amyloïde). Une mutation dans l'un de ces gènes (respectivement situés sur le chromosome 14 et le chromosome 1) altère l'activité protéolytique des γ -sécrétases et entraîne une surproduction d' $A\beta_{1-42}$, protéine insoluble qui s'accumule alors dans le parenchyme cérébral. La mutation du gène PSEN-1 est la plus fréquente des formes familiales de MA. Il existe plus de 200 mutations différentes et de nouvelles mutations ont encore été découvertes en 2019(20). Toutefois il existe une variabilité phénotypique importante, pouvant donner aussi bien des formes atypiques de MA comme un syndrome de Benson associé à une paraparésie(21), une présentation frontale pouvant faire évoquer une dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT), une ataxie, un tableau pseudo-psychiatrique, etc...

(2) L'APP

Le gène de l'APP se situe sur le chromosome 21. Plus de 30 mutations ont été mises en évidence, certaines ne sont pas pathogènes, d'autres peuvent même avoir un effet protecteur contre la MA. Lorsque ces mutations entraînent une substitution en acides aminés au niveau des sites protéolytiques de l'APP elles favorisent une surproduction d' $A\beta_{1-42}$, lorsqu'elles sont situées ailleurs elles peuvent induire une propension accrue à l'agrégation de la protéine(22).

b) La MA à début tardif : plusieurs loci de susceptibilité

Grâce à l'avancée de la bio-informatique et des nouvelles techniques de séquençage du génome, des gènes impliqués dans la fonction immunitaire et le métabolisme lipidique ont pu être identifiés(23). Parmi eux, le gène de l'Apolipoprotéine E (APOE) ϵ 4 est le facteur de risque le plus important de développer une MA à début tardif.

L'APOE est une protéine plasmatique qui joue un rôle important dans le transport et le métabolisme des lipides dans le sérum et le système nerveux central. Le gène est situé sur le chromosome 19q13.2. Parmi les 3 allèles communs, l'allèle ϵ 2 a la structure la plus stable, suivie de ϵ 3 (le plus fréquent) et ϵ 4. L'allèle ϵ 4 joue un rôle délétère en favorisant l'athérosclérose et l'accumulation de bêta-amyloïde dans le cerveau et le corps(24). La présence et le nombre d'allèles ϵ 4 sont des facteurs de risque de la MA d'apparition tardive, tandis que l'allèle ϵ 2 jouerait un rôle protecteur(25). Une étude analysant les effets de l'APOE ϵ 4 sur les biomarqueurs a mis en évidence que la diminution de l' $A\beta_{1-42}$ dans le LCS était plus corrélée à la présence de l'APOE ϵ 4 qu'à l'état clinique du patient(26).

Comme décrit précédemment, le mode de vie et l'environnement peuvent aussi avoir une influence sur la MA, son âge de début et son évolution, probablement par l'intermédiaire de changements épigénétiques.

c) Syndrome de Down ou Trisomie 21

D'après les études, tous les patients présentant un syndrome de Down vont développer des lésions neuropathologiques caractéristiques de la MA autour de l'âge de 40 ans et 70% vont développer une démence vers l'âge de 55-60 ans.

Chez ces patients, plusieurs gènes présents sur le chromosome 21 ont été incriminés dans la genèse de la MA, notamment le gène de l'APP, dont l'existence d'une copie supplémentaire serait suffisante pour induire ces changements neuropathologiques en entraînant une surproduction de peptide $A\beta$ (27).

C. Aspect histopathologique

Les lésions anatomo-pathologiques de la MA sont caractérisées par les plaques amyloïdes (plaques séniles) extracellulaires et une dégénérescence neurofibrillaire intra-neuronale dues à l'accumulation anormale de protéines (Figure 1). Il s'y associe une perte neuronale (9,28). Ces lésions ne se trouvent normalement pas dans le système nerveux central humain.

1. Structure

Les plaques séniles sont constituées en leur cœur de dépôt de protéines amyloïdes, et plus spécifiquement du peptide β -amyloïde de 42 acides aminés ($A\beta_{1-42}$), révélées par la coloration au rouge Congo ou à la Thioflavine S. Ce peptide a une conformation anormale, hélicoïdale ou β -plissée, qui le rend insoluble. Les plaques varient en forme et en taille et peuvent s'accumuler dans le parenchyme cérébral ou dans la paroi des vaisseaux (constituant alors l'angiopathie amyloïde).

Le peptide $A\beta_{1-42}$ est issu d'une protéine précurseur, l'APP (« *Amyloid Protein Precursor* »), à la suite de deux clivages enzymatiques successifs par les β et γ -sécrétases. L'APP comporte une partie hydrophobe, enchâssée dans la membrane cellulaire, un court segment intracellulaire à son extrémité C et une longue extrémité N extracellulaire. Le peptide $A\beta$ est composé d'une partie du segment hydrophobe et du segment adjacent extracellulaire de l'APP(29). En l'absence de pathologie, la voie principale de l'élimination de l'APP, celle de l' α -sécrétase, permet un clivage en 40 acides aminés ($A\beta_{1-40}$), rendant cette protéine soluble. Le cœur de la plaque amyloïde présente parfois une immuno-réactivité pour l'APOE, le transporteur du cholestérol(30).

La couronne de la plaque sénile est constituée de prolongements neuronaux contenant des processus agyrophiles (car chargés en protéine Tau anormale, constituant de la dégénérescence neurofibrillaire). Lorsque ceux-ci sont nombreux, ils constituent la plaque neuritique qui est associée à une perte synaptique locale plus importante et à une accumulation de cellules gliales(31).

La dégénérescence neurofibrillaire (DNF), est constituée d'une accumulation de protéines Tau hyperphosphorylées 3R ou 4R (contenant trois ou quatre segments répétitifs). La protéine Tau est un constituant du cytosquelette permettant normalement de favoriser la polymérisation des microtubules(32). Quand elle est hyperphosphorylée, elle s'accumule dans le corps cellulaire pour créer les « enchevêtrements neurofibrillaires » (« *Neurofibrillary Tangles* » ou NFTs) constitués de « paires hélicoïdales de filaments » (« *Paired Helicoidal Filaments* », PHF). Elle s'accumule aussi dans des prolongements nerveux : dans les dendrites où elle forme alors les fibres tortueuses (« *neuropil threads* », NTs) et dans les prolongements axonaux qui constituent la couronne de la plaque sénile.

La DNF entraîne la dégénérescence neuronale, responsable de la perte neuronale. En effet, la DNF peut subsister à l'état de « fantômes » (« *ghosts tangles* ») lorsque les neurones dont elle occupait le cytoplasme meurent et la somme de ces « fantômes » et des neurones survivants est proche du nombre total de neurones observés chez les sujets sains(33).

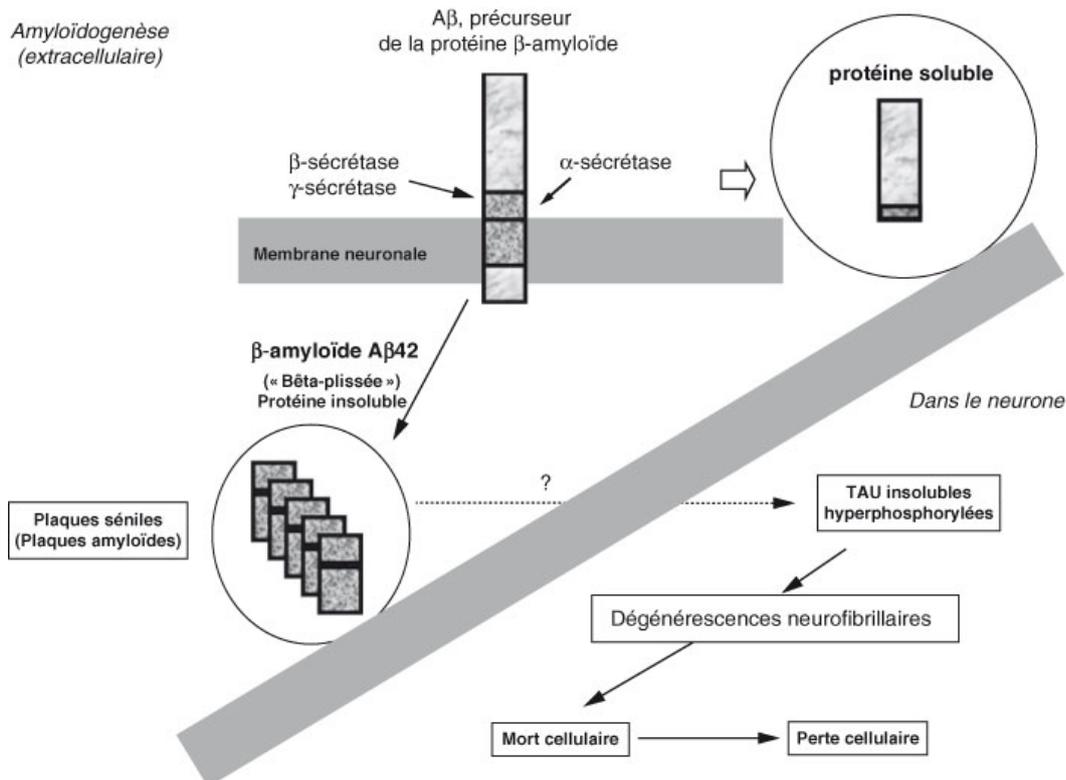


Figure 1 – La cascade amyloïde et la dégénérescence neurofibrillaire (*site du collègue des enseignants de neurologie*)

2. Topographie et classifications

L'accumulation de la protéine Tau et du peptide amyloïde ne se produit pas simultanément dans les mêmes régions du cerveau ni avec la même chronologie.

Le site de prédilection de la formation des plaques amyloïdes est le cortex cérébral, en particulier le néocortex (isocortex ou néopallium)(28). Le néocortex est le cortex apparu le plus récemment dans l'évolution des espèces, c'est le cortex le plus complexe sur le plan histologique, il est constitué de six couches cellulaires distinctes.

a) La dégénérescence neurofibrillaire : classification de Braak et Braak, 1991(28)

En 1991, les Dr Braak et Braak mettent en évidence que les cas présentant une dégénérescence neurofibrillaire sévère s'associent systématiquement à de fortes densités de dépôts amyloïdes, tandis que ceux riches en amyloïde ne se révèlent pas toujours affectés par une dégénérescence neurofibrillaire.

La distribution des plaques neuritiques varie considérablement non seulement au sein d'unités architectoniques, mais également entre les individus, tandis que les enchevêtrements neurofibrillaires (NFTs) présentent un schéma de distribution caractéristique permettant de différencier six stades de sévérité de la maladie, selon la classification de Braak (Figure 2).

Les deux premiers (stades transentorhinaux I-II) sont caractérisés par une atteinte de la région transentorhinale avec seulement une légère atteinte de l'hippocampe (aire CA1). Les stades limbiques (stades III à IV) sont caractérisés par une atteinte modérée du cortex entorhinal et de l'hippocampe avec un début d'atteinte des aires associatives mais l'isocortex reste globalement préservé. Les deux stades isocorticaux (stades V-VI) sont caractérisés par la destruction de pratiquement toutes les zones d'association isocorticales.

Plusieurs études plus récentes ont aussi mis en évidence une propagation progressive de neurone à neurone de la dégénérescence neurofibrillaire, par une réaction en chaîne, débutant au niveau de l'hippocampe, s'étendant au cortex temporal puis aux zones cérébrales associatives et se terminant aux cortex sensorimoteur et visuel (34,35).

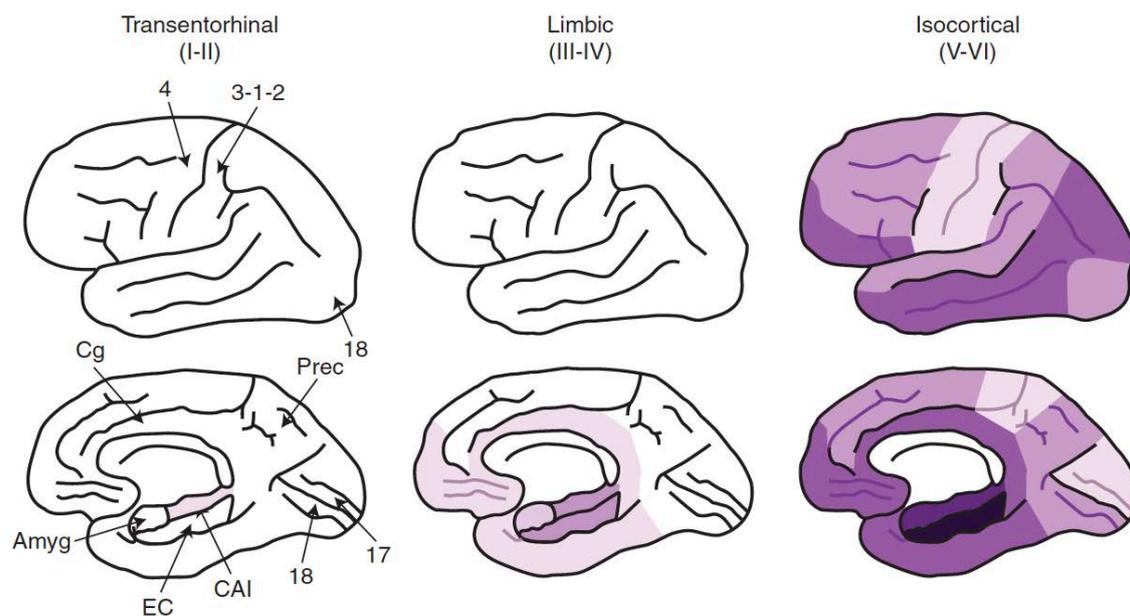


Figure 2 – Pattern spatiotemporel de la dégénérescence neurofibrillaire (NFTs), selon les stades de Braak et Braak(36).

L'augmentation de la densité des NFTs est indiquée par l'assombrissement des nuances de violet.

Amyg. Amygdale ; EC. Cortex Entorhinal ; CA1. Corne d'Ammon 1 de l'Hippocampe ; Cg. Cortex cingulaire ; Prec. Précuneus ; 4. Cortex moteur primaire ; 3-1-2. Cortex sensitif primaire ; 17. Cortex visuel primaire ; 18. Cortex visuel associatif

b) Les plaques neuritiques : le score CERAD II (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease) (37)

Le groupe de travail du CERAD a développé en 1991 un protocole standardisé pour l'évaluation post-mortem des patients présentant une démence et des sujets contrôles. Le score CERAD évaluant la densité des plaques neuritiques dans le parenchyme cérébral par une approche semi-quantitative est encore utilisé aujourd'hui. La densité de ces plaques y est définie selon quatre stades : « none » ou absence, « sparse » (1-5 per x100 field) qui signifie clairsemé/léger, « moderate » (6-15 per x100 field) ou modéré et « frequent » (> 15 per x100

field) que l'on peut traduire par fréquent/sévère. Il est ensuite défini trois niveaux de certitude diagnostique : possible, probable ou certain.

c) La classification du National Institute on Aging and Reagan Institute Working Group (NIA-Reagan Criteria) de 1997 (38)

En 1997, le diagnostic ne peut être posé que chez un patient cliniquement symptomatique au stade de démence. Il est recommandé d'analyser plusieurs régions du cerveau, de manière macroscopique puis de réaliser des coupes coronales pour l'analyse microscopique. Il est nécessaire de rechercher d'autres lésions non liées à la MA pour rechercher un diagnostic différentiel ou une comorbidité pouvant expliquer les symptômes.

Les régions indispensables à analyser sont le néocortex (gyrus temporal supérieur, le lobe pariétal inférieur, le gyrus frontal moyen, le cortex occipital (cortex visuel primaire et le cortex associatif)), l'hippocampe (au niveau du corps géniculé latéral ainsi que l'hippocampe et le cortex entorhinal au niveau de l'uncus), la substance noire et le locus coeruleus. L'analyse des autres régions est optionnelle.

Chez un patient présentant une démence, il est décrit trois niveaux de probabilité qu'elle soit liée à une MA en associant la classification de Braak (approche topographique) et le score CERAD (approche semi-quantitative). La probabilité est élevée lorsque sont associées des NFTs et des plaques neuritiques dans le néocortex (score CERAD sévère et stades V-VI de Braak). La probabilité est intermédiaire lorsque que les plaques neuritiques sont présentes dans le néocortex et les NFTs sont limitées aux régions limbiques (score CERAD modéré et stades III-IV de Braak). La probabilité est faible lorsque ces lésions ont une distribution moins étendue ou une moindre sévérité.

d) Les dépôts amyloïdes : classification de Thal, 2002 (39)

L'évolution des dépôts amyloïdes peut être hiérarchisée selon cinq phases. L'extension des lésions d'une région cérébrale à une autre se fait via les projections neuronales. La première phase est caractérisée par un dépôt exclusivement dans le néocortex. La seconde par une atteinte de l'allocortex. La troisième par une atteinte des noyaux du diencephale (thalamus, hypothalamus), du striatum et des noyaux cholinergiques du télencéphale basal de Meynert. La quatrième phase est marquée par l'atteinte de certains noyaux du tronc cérébral. La cinquième phase est caractérisée par l'atteinte du cervelet (Figure 3).

Il existe *une tendance* à la corrélation anatomo-clinique, les patients ne présentant pas de démence peuvent avoir des lésions correspondant aux phases 1 à 3 tandis que les patients présentant une MA au stade de démence ont des lésions correspondant aux phases 3 à 5.

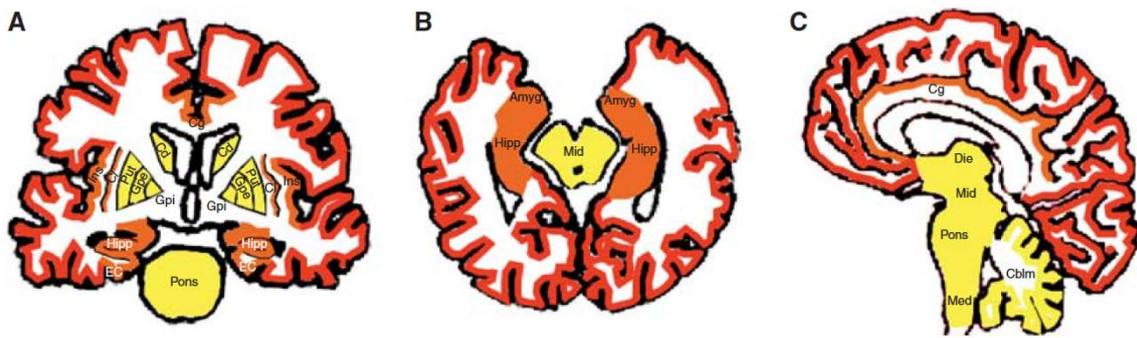


Figure 3 – Pattern spatiotemporel des plaques amyloïdes selon la classification de Thal. Coupes coronale (A), axiale (B) et sagittale (C)(36).

Les cinq stades de Thal sont résumés en trois stades : stade 1 (en rouge), stade 2 (en orange) et stades 3-4-5 (en jaune)

3. Nouvelles données et classification NIA-AA de 2012

a) *Rôle de l'âge*

Les lésions de dégénérescence neurofibrillaire augmentent avec l'âge même en l'absence de dépôt amyloïde (plaque sénile)(40,41). Les stades I-II de Braak et Braak sont généralement associés à l'absence de dépôt amyloïde tandis que les stades V-VI de Braak et Braak sont associés à une accumulation importante de dépôts amyloïdes. Le rôle de l'amyloïde dans la l'agrégation des protéines tau ne peut pas être exclu mais ne représente probablement pas le seul mécanisme d'induction et de progression de la maladie.

Les individus présentant des lésions caractéristiques de MA ne diffèrent pas toujours en âge par rapport aux sujets sains et les lésions caractéristiques de la MA peuvent aussi être présentes chez certains patients jeunes(40) ce qui suggère que l'âge seul ne peut pas expliquer la fréquence des lésions caractéristiques de MA(41).

b) *Corrélation avec la clinique*

Il existe une corrélation anatomo-clinique de la sévérité de la MA qui serait plutôt corrélée à la dégénérescence neurofibrillaire qu'aux dépôts amyloïdes(42,43) et aux plaques neuritiques(44). La progression topographique de la dégénérescence neurofibrillaire correspond en effet aux symptômes cliniques de la maladie(28), caractérisés d'abord par un trouble mnésique (atteinte hippocampique) puis par un tableau aphaso-aproxo-agnosique (atteinte des aires multimodales associatives) suivis par des signes témoignant de l'atteinte des aires primaires (tels que la cécité corticale). D'autres études ont aussi mis en évidence une corrélation avec les dépôts amyloïdes(41,45).

Mais environ 40% des personnes de plus de 60 ans, asymptomatiques, présentent des lésions anatomopathologiques caractéristiques de MA. Dans la moitié des cas ces lésions sont présentes à un stade léger(46). D'après plusieurs études, des individus considérés comme sains mais ayant des lésions à un stade modéré peuvent présenter un fléchissement des scores

neurocognitifs dans le domaine de l'attention, de la mémoire de travail(45,46), ou de la mémoire épisodique(41,45,47) comparativement aux sujets sains. Cela pourrait être liée à une perte neuronale plus importante au niveau de l'hippocampe ou du cortex entorhinal(41). D'autres études n'ont pas mis en évidence de troubles cognitifs chez ces individus(48,49). Ces découvertes corroborent l'hypothèse d'un continuum dans les changements neuropathologiques qui sous-tendent la MA et de l'existence d'une phase préclinique.

c) *Nouvelle classification*

Plusieurs études ont donc montré que la quantité et l'étendue des dépôts amyloïdes et de la dégénérescence neurofibrillaire dans le cerveau peuvent être importantes au stade préclinique de la MA (35,41).

En 2012, la nouvelle classification anatomopathologique(31) tient compte de ces avancées clinico-biologiques et de l'hypothèse d'un continuum dans les changements neuropathologiques qui sous-tendent la MA (nouvelle classification du NIA-AA en 2011(4)). Elle propose donc d'inclure dans le diagnostic anatomo-pathologique de MA les patients asymptomatiques (stade préclinique) ou ayant des symptômes à un stade modéré.

Les lésions caractéristiques de la MA sont définies par les dépôts amyloïdes (selon la classification modifiée de Thal de 2002), la dégénérescence neurofibrillaire (DNF, par les NFTs) (selon la classification modifiée de Braak et Braak de 1991) et les plaques neuritiques (selon le score modifié du CERAD de 1991). Un « score ABC » (Tableau 1) est alors obtenu selon ces trois paramètres (A pour Amyloïde, B pour Braak et C pour CERAD).

Tableau 1 - classification du NIA-AA, 2012

<p>A. Score de dépôt amyloïde Aβ (modifié de Thal)</p> <p>A0 : absence de dépôt amyloïde</p> <p>A1 : phase de Thal 1 ou 2</p> <p>A2 : phase de Thal 3</p> <p>A3 : phase de Thal 4 ou 5</p>
<p>B. Stade de DNF (modifié de Braak, par histochimie par coloration en argent (28) ou par immunohistochimie ciblant la protéine p-tau (AT8)(42,50)</p> <p>B0 : absence de NFTs</p> <p>B1 : stade de Braak I ou II</p> <p>B2 : stade de Braak III ou IV</p> <p>B3 : stade de Braak V ou VI</p>
<p>C. Score des plaques neuritiques (modifié de CERAD 1991)</p> <p>C0 : absence de plaque neuritique</p> <p>C1 : CERAD score léger</p> <p>C2 : CERAD score modéré</p> <p>C3 : CERAD score sévère</p>

Elle redéfinit aussi les lésions caractéristiques des deux comorbidités les plus fréquemment associées à la MA : la maladie à corps de Lewy et les lésions vasculaires cérébrales. D'autres comorbidités peuvent aussi être retrouvées comme la sclérose hippocampique, la maladie des grains agyrophiles, les inclusions à TDP-43, etc.

D. Les biomarqueurs des lésions neuropathologiques

1. Les biomarqueurs dans le LCS et le sang : marqueurs de l'amyloïde (A), de la dégénérescence fibrillaire (T) et de la neuro-dégénérescence (N)

Trois biomarqueurs sont habituellement prélevés dans le LCS en pratique clinique et dans le sang dans le cadre de la recherche : l' $A\beta_{1-42}$, p-Tau (protéine Tau phosphorylée 181), et Tau. Un quatrième biomarqueur, l' $A\beta_{1-40}$, est généralement dosé en pratique clinique quand le profil des biomarqueurs est ambigu (discordance A et T).

L' $A\beta_{1-42}$ reflète le dépôt des peptides $A\beta_{1-42}$ dans les plaques amyloïdes. L' $A\beta_{1-40}$ reflète le taux d'amyloïde dans le système nerveux central (SNC), car c'est l'une des protéines amyloïdes la plus représentée dans le SNC. La protéine p-Tau reflète l'accumulation de la protéine Tau phosphorylée dans les NFTs et les NTs. La protéine Tau reflète la neuro-dégénérescence cérébrale.

a) LCS

Dans le LCS, les quatre biomarqueurs cités ci-dessus peuvent être dosés.

Les biomarqueurs amyloïdes : le taux d' $A\beta_{1-42}$ est abaissé dans le LCS des sujets MA, témoignant d'une diminution de sa clairance et de son accumulation dans le parenchyme cérébral. L' $A\beta_{1-40}$ ne varie pas entre les sujets MA et les groupes contrôles, il est utilisé pour calculer le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ qui permettrait un meilleur reflet de l'amyloïde cérébrale et une meilleure discrimination des sujets MA en comparaison aux groupes contrôles et aux sujets présentant un diagnostic différentiel. L' $A\beta_{1-38}$ a le même profil que l' $A\beta_{1-40}$ et son dosage a été proposé dans quelques études (moins nombreuses que pour l' $A\beta_{1-40}$) pour calculer le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-38}$ (51).

Les taux de p-Tau et de Tau sont augmentés dans le LCS des sujets MA en comparaison aux sujets contrôles. Une élévation de p-Tau est plus spécifique d'une MA. Une élévation importante de Tau peut se voir dans d'autres cas de neuro-dégénérescence importante (maladie de Creutzfeldt Jakob (MCJ) ; ischémie cérébrale, état de mal épileptique, ...).

D'autres biomarqueurs ont été étudiés plus récemment(52), comme les chaînes légères des neurofilaments (NFL). En s'associant à des chaînes plus lourdes elles forment des faisceaux de neurofilaments qui déterminent le calibre des axones et leur vitesse de conduction. Le taux de NFL est plus élevé chez les sujets MA en comparaison aux sujets contrôles. D'autres biomarqueurs sont plus élevés chez les sujets MA mais avec une moindre taille d'effet. Il s'agit de la NSE, une enzyme de la voie glycolytique des neurones, de la VLP-1, une protéine capteur du calcium présente dans le cytoplasme des neurones, de l'HFABP qui est une protéine de transport des acides gras intracellulaire exprimée dans les neurones (mais aussi les muscles squelettiques et lisses), de YKL-40, qui est un marqueur de l'activation de cellules microgliales et des astrocytes et de la MCP-1 qui est un marqueur de l'activation de la microglie. Ces protéines ne sont pas spécifiques de la MA mais reflètent plutôt la neuro-dégénérescence neuronale et pourraient être utiles dans les essais cliniques thérapeutiques sur la MA car ils sont indépendants de l'amyloïde, de p-Tau et de Tau.

b) Sang

Le dosage des biomarqueurs dans le sang n'est pas utilisé en pratique clinique. Plusieurs études n'ont pas mis en évidence de différence entre le taux d'A β ₁₋₄₂ et d'A β ₁₋₄₀ entre les sujets MA et les sujets contrôles, ce qui corrobore l'hypothèse que les concentrations plasmatiques en A β ₁₋₄₂ et A β ₁₋₄₀ reflètent plus l'amyloïde périphérique que la pathologie cérébrale de la MA(52). Mais des études plus récentes, comparées à l'imagerie cérébrale ont mis en évidence que le taux d'A β ₁₋₄₀ pourrait être plus élevé chez les sujets MA et qu'une diminution du ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ pourrait être discriminant entre les sujets MA et non MA(53). Ces études ont utilisé la PET-amyloïde et la Tau-PET comme moyen de comparaison(54).

Le taux de Tau pourrait montrer une différence significative entre les sujets MA et les sujets contrôles(52).

Les nouveaux biomarqueurs cités précédemment, comme l'YKL-40 et l'HFABP, n'ont pas montré de différence significative entre les sujets MA et les sujets contrôles.

2. Biomarqueurs de la neuro-dégénérescence (N) : approche topographique par l'imagerie, utilisée en pratique clinique

a) Imagerie de Résonance Magnétique (IRM) encéphalique

Elle met en évidence les changements morphologiques de l'encéphale caractérisés par une atrophie corticale liée à la perte neuronale, la perte synaptique et le rétrécissement des neurones(55). L'atrophie corticale diffuse prédomine initialement dans le lobe temporal médial, au niveau de l'hippocampe (Figure 4), puis latéral, dans le cortex cingulaire postérieur et le précunéus. Le volume cérébral et hippocampique est fortement corrélé aux lésions de neuro-dégénérescence fibrillaire (score de Braak et Braak) et à la densité cellulaire(56) et peuvent survenir plusieurs années avant l'apparition d'un déclin cognitif (57). L'atrophie hippocampique est utilisée comme marqueur de la MA mais n'est pas spécifique et peut être liée à d'autres pathologies, comme la sclérose hippocampique, la maladie à corps de Lewy ou la maladie des grains agyrophiles(58). L'IRM permet par ailleurs de rechercher les comorbidités pouvant être associées à la MA, notamment les pathologies cérébro-vasculaires.

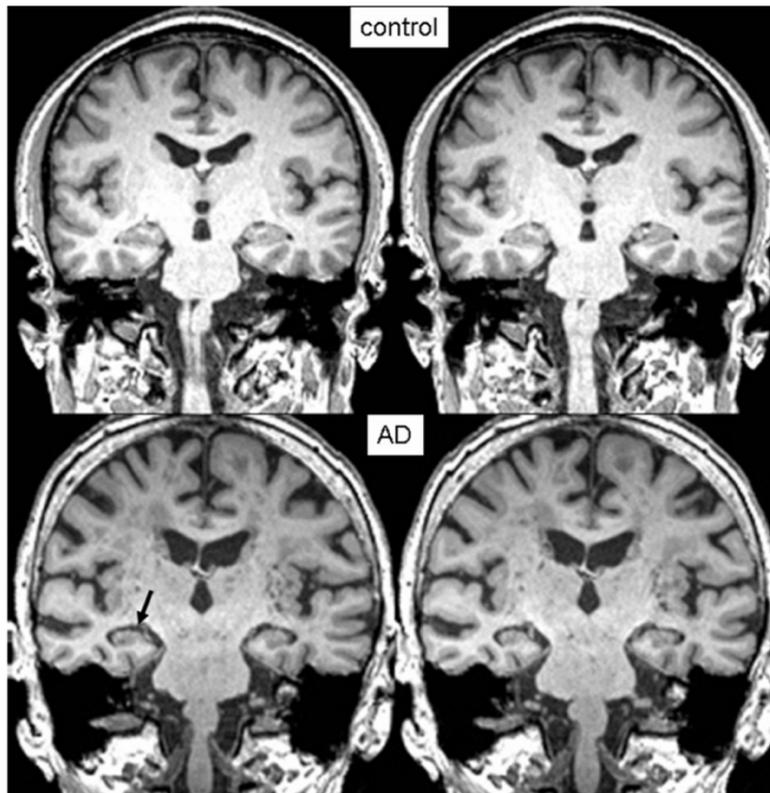


Figure 4 – IRM cérébrale, séquence T1 en coupe coronale chez un sujet sain (haut) en comparaison à un sujet présentant une MA (bas) : ces images montrent la différence de volume de l'hippocampe(59).

b) La tomographie par émissions de positons au ¹⁸fluorodésoxyglucose (PET-FDG)

Cet examen, utilisé en pratique clinique, mesure le métabolisme du glucose cérébral et permet donc d'évaluer la neuro-dégénérescence cérébrale par la perte neuronale et la déficience fonctionnelle des neurones(6).

L'hypométabolisme temporo-pariétal bilatéral et du cortex cingulaire postérieur est le pattern spécifique de la MA et a une sensibilité et une spécificité élevée (Figure 5). Cet examen permet aussi de différencier la MA d'autres pathologies neuro-évolutives comme la maladie à corps de Lewy (MCL) et la DLFT. Ces résultats ont été confirmés par des analyses anatomopathologiques(60).

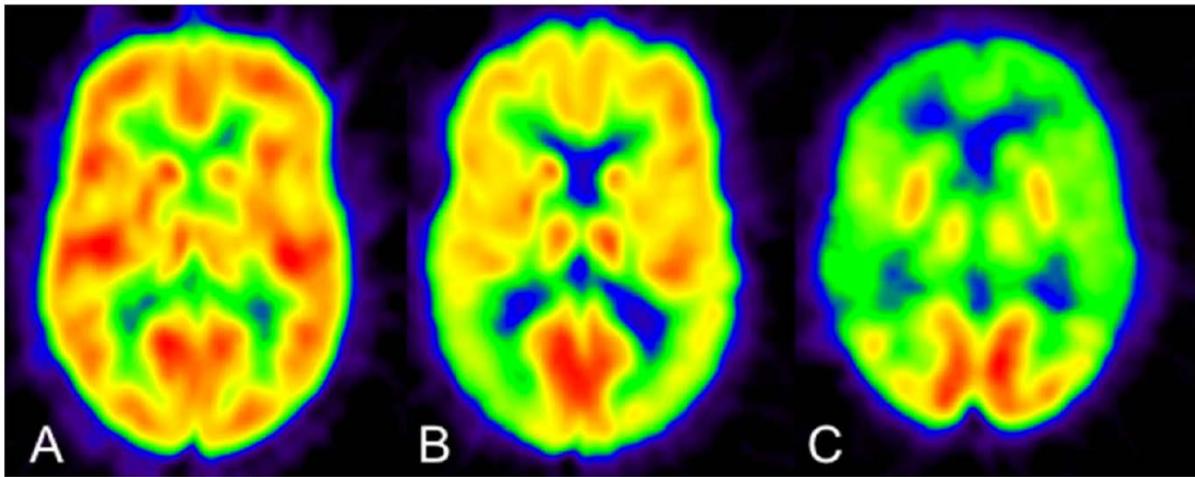


Figure 5 – ^{18}F FDG-PET en coupe axial d'un sujet asymptomatique sur le plan cognitif (A), d'un sujet suspect de MA (B) d'un patient avec une MA à un stade avancé(C)(60). Ces images montrent la différence du métabolisme cérébral, et l'aggravation de l'hypométabolisme en fonction du stade de la maladie.

3. Biomarqueurs amyloïdes (A) et de la dégénérescence neurofibrillaire (T), imageries utilisées en recherche

a) PET – amyloïde

Le développement de radio-ligands en association avec la TEP a permis de mettre en évidence *in vivo* les plaques amyloïdes dans le cerveau humain. Plusieurs types de ligands existent mais leur utilisation reste limitée dans le cadre de la recherche. Le premier ligand a été utilisé pour la première fois en 2002, il s'agit du *11-C Pittsburgh Compound B* (PiB) qui est un dérivé de la Thioflavine T. D'autres ligands ont été créés plus récemment comme le ^{18}F -flobétapir, le ^{18}F -florbétaben et le ^{18}F -flutémétamol.

Certaines études ont montré une bonne corrélation entre les résultats du PET-amyloïde en comparaison aux résultats anatomopathologiques, avec une fixation prédominant sur les régions frontales et le cortex cingulaire postérieur(60). Mais il n'y a pas assez de preuves scientifiques actuellement pour permettre son utilisation pour le diagnostic prédictif de MA(61).

b) Tau- PET

Plus récemment, le développement de radio-traceurs en association avec la TEP a permis de mettre en évidence *in vivo* les agrégations de la protéine Tau dans le cerveau humain. Actuellement, plusieurs traceurs existent : AV-1451, THK5317, THK5351 et PBB3. La variabilité et la complexité de l'accumulation de Tau dans les différentes maladies neuro-évolutives posent toutefois un défi quant au développement des traceurs et à l'interprétation des résultats. Il a été montré que l'accumulation de Tau prédomine dans les cortex temporo-pariétaux chez les patients MA(62). D'après une étude plus récente, l'accumulation de Tau est plus élevée chez les patients asymptomatiques plus âgés ou qui présentent un marqueur

amyloïde positif et sa localisation topographique est corrélée à la clinique(63). Mais les résultats de cette étude ne sont pas comparés au gold-standard qui est l'anatomopathologie, néanmoins ces résultats sont en corrélation avec les études utilisant une preuve anatomopathologique qui ont mis en évidence une augmentation de la neuro-dégénérescence avec l'âge ou dans le cadre de la MA ainsi qu'une corrélation anatomo-clinique de la topographie et de la sévérité des lésions.

E. Les biomarqueurs et l'évolution des classifications

La première classification de la MA, parue en 1984, est anatomo-clinique. Il s'agit des critères du *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and of the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA)*(2). La MA est probable s'il existe cliniquement un syndrome démentiel défini par un tableau aphaso-apraxo-agnosique avec perte d'autonomie, mis en évidence par des tests spécifiques. La MA est possible si le tableau clinique est atypique mais qu'il n'existe aucun autre diagnostic identifiable. La MA est certaine en cas d'association des critères cliniques de MA probable et d'une preuve anatomopathologique de l'existence de lésions cérébrales spécifiques de la MA, c'est à dire l'association d'une dégénérescence neurofibrillaire et de plaques amyloïdes. Les critères d'exclusion sont un début précoce, un déficit focal (moteur, sensitif, visuel, incoordination), une épilepsie ou un trouble de l'équilibre précoces.

Entre 2007 et 2014, quatre nouvelles classifications voient le jour, elles se caractérisent par une définition clinico-biologique de la MA.

En 2007 puis en 2010, les critères de Dubois(3) et de l'IWG-1(64) actualisent les définitions de la maladie. Ils définissent différentes formes cliniques : la MA typique ou atypique et différents stades de la maladie : préclinique, prodromal (dont MCI) et le stade de la démence, ainsi que l'existence de formes mixtes. Les critères diagnostiques s'appuient sur deux paramètres : la clinique et un examen paraclinique. Le tableau clinique de la MA typique est défini par l'existence d'un trouble mnésique épisodique, caractérisé par des tests spécifiques comme un syndrome amnésique hippocampique. La MA atypique se caractérise par une aphasie primaire progressive logopénique, par une forme frontale ou un syndrome de Benson (atrophie corticale postérieure). Sur le plan paraclinique au moins un examen doit mettre en évidence soit une anomalie physiopathologique telle que la positivité des biomarqueurs dans le LCS ($A\beta_{1-42}$, Tau et p-Tau) ou au PiB-PET, soit une anomalie anatomique topographique telle qu'une atrophie temporale sur l'IRM cérébrale ou un hypométabolisme temporo-pariétal au PET- ^{18}F FDG.

Le *stade prodromal* est un stade symptomatique précoce défini cliniquement par un trouble cognitif peu sévère qui n'entraîne pas de perte d'autonomie et de façon paraclinique par des biomarqueurs du LCS ou un PiB-PET positifs ou une anomalie caractéristique à l'imagerie.

Le *stade MCI* est un diagnostic syndromique clinique caractérisé par un trouble cognitif débutant sans perte d'autonomie et peut ne pas correspondre à un stade pré-prodromal de MA.

En 2011, les critères NIA-AA(4) ont également proposé une mise à jour des critères diagnostiques pour couvrir la stadification complète de la maladie : asymptomatique (MA préclinique), prodromale (MCI du à MA) et démence (due à MA). Ces critères partagent de

nombreuses caractéristiques avec les critères IWG-1, notamment l'intégration des biomarqueurs dans le processus diagnostique et la reconnaissance d'un stade préclinique. Néanmoins ils en diffèrent conceptuellement sur plusieurs points. La NIA – AA a proposé trois ensembles différents de critères diagnostiques, un pour chaque stade de la maladie. Bien que les critères IWG-1 et NIA – AA reconnaissent tous deux que la maladie débute avant l'apparition des symptômes cliniques mais les critères NIA – AA utilisent un diagnostic de MA chez les individus asymptomatiques présentant des biomarqueurs positifs, alors que le groupe de travail IWG-1 considère qu'il ne s'agit que d'un risque de maladie. Pour les stades de MCI et de démence, cette classification propose différents niveaux de probabilité (élevée, intermédiaire ou improbable) en fonction de la présence ou non des biomarqueurs. Ces critères présentent l'avantage de pouvoir s'appliquer lorsqu'aucun biomarqueur n'est disponible bien qu'au détriment de la spécificité du diagnostic.

La quatrième classification, encore utilisée aujourd'hui, est parue en 2014. Il s'agit des critères de l'IWG-2 (5), de Dubois, qui reprennent et actualisent les classifications précédentes.

- Ils redéfinissent les critères de MA typique ou atypique toujours selon des critères cliniques et paracliniques.
 - Cliniquement la MA typique est caractérisée par un trouble de la mémoire épisodique, isolé ou non, évoluant depuis plus de 6 mois et mis en évidence par des tests neuropsychologiques spécifiques.
 - La MA atypique est caractérisée par un syndrome de Benson, une aphasie primaire progressive logopénique, une forme frontale, *ou un trouble du comportement et des fonctions exécutives chez un patient présentant un syndrome de Down (trisomie 21)*.
 - Les critères paracliniques sont : une positivité des biomarqueurs (baisse du taux d'A β ₁₋₄₂ et une augmentation de Tau ou p-tau dans le LCS ou un TEP amyloïde positif) *ou une mutation génétique autosomique dominante (PSEN1, PSEN2, APP)*.
 - Les critères d'exclusion sont un début brutal, l'apparition précoce d'une épilepsie ou de troubles du comportement, d'un déficit focal, d'hallucinations, d'un syndrome extrapyramidal ou une fluctuation cognitive, l'existence d'une autre maladie pouvant entraîner un déclin cognitif comme une dépression sévère, une maladie cérébro-vasculaire, un contexte toxique, métabolique, infectieux ou inflammatoire.
- Ils redéfinissent les formes mixtes qui sont caractérisées par l'association des critères diagnostiques d'une MA et soit d'une *maladie cérébro-vasculaire*, définie par un antécédent d'AVC ou d'AIT et la présence à l'IRM d'au moins une lésion parmi une séquelle vasculaire, une micro-angiopathie, un état multi-lacunaire ou une hémorragie cérébrale ; soit d'une *maladie à corps de Lewy* définie par au moins un signe clinique parmi un syndrome extrapyramidal, des hallucinations précoces ou une fluctuation cognitive et l'existence d'une dénervation présynaptique au DAT-scan.
- Ils redéfinissent les stades précliniques, caractérisés par l'absence de symptôme clinique mais avec soit des biomarqueurs positifs (stade asymptomatique à risque de MA) soit une anomalie génétique caractérisée par une mutation génétique autosomique dominante dans les gènes PSEN 1, PSEN2 ou APP ou une trisomie 21 (MA pré-symptomatique).

- Ces critères différencient deux types de biomarqueurs. Les marqueurs diagnostiques qui sont spécifiques, présents à tous les stades de la maladie, non corrélés à l'intensité ni au type de symptôme et qui révèlent un processus physiopathologique spécifique de la MA. Ce sont les biomarqueurs biologiques, dans le LCS ($A\beta_{1-42}$, Tau, p-tau), à l'imagerie (TEP amyloïde), une anomalie génétique (gènes *PSEN1*, *PSEN2*, *APP* ou trisomie 21) ou anatomo-pathologiques (plaques amyloïdes et dégénérescence neurofibrillaire). Les marqueurs de progression de la maladie qui sont peu spécifiques, topographiques, corrélés à la sévérité clinique et qui sont absents aux stades asymptomatiques.

Ces classifications amènent vers un double concept définissant la maladie d'Alzheimer : celui d'un processus physiopathologique spécifique et celui d'un syndrome clinique défini par un déclin cognitif progressif.

III. Problématique et nouvelle classification

La dernière classification est basée sur une nouvelle approche de la MA distinguant la notion de syndrome (clinique) et de maladie (physiopathologie). Il s'agit des nouveaux critères NIA-AA(6), parus en 2018, qui tendent vers une définition purement biologique de la maladie.

Elle se base sur deux problématiques. Dans le cas de la MA, la clinique n'est ni sensible ni spécifique de la cause physiopathologique. En effet 10-30% des patients ayant des troubles cognitifs compatibles avec une MA n'ont pas d'anatomopathologie compatible(65) ni de biomarqueurs amyloïdes positifs (PET amyloïde ou un taux d'A β_{1-42} normal). Une définition clinique ne peut prendre en compte les sujets qui ont une preuve biologique de MA mais qui ne manifestent pas (encore) de symptômes alors que 30-40% de sujets âgés « sains » ont une amyloïdopathie (anatomopathologique ou des biomarqueurs amyloïdes positifs). La MA serait donc un ensemble de modifications neuropathologiques défini *in vivo* par les biomarqueurs.

A. Hypothèses physiopathologiques

Plusieurs études de cohorte basées sur l'anatomopathologie, la génétique ou la clinique ont mis en évidence que les changements neuropathologiques de la MA et des biomarqueurs commencent des décennies avant l'apparition des symptômes(66).

Plusieurs modèles physiopathologiques ont alors été évoqués, dont celui de Jack et al 2010, qui est le plus utilisé et a qui été repris par la suite par d'autres auteurs (Figure 6) (67).

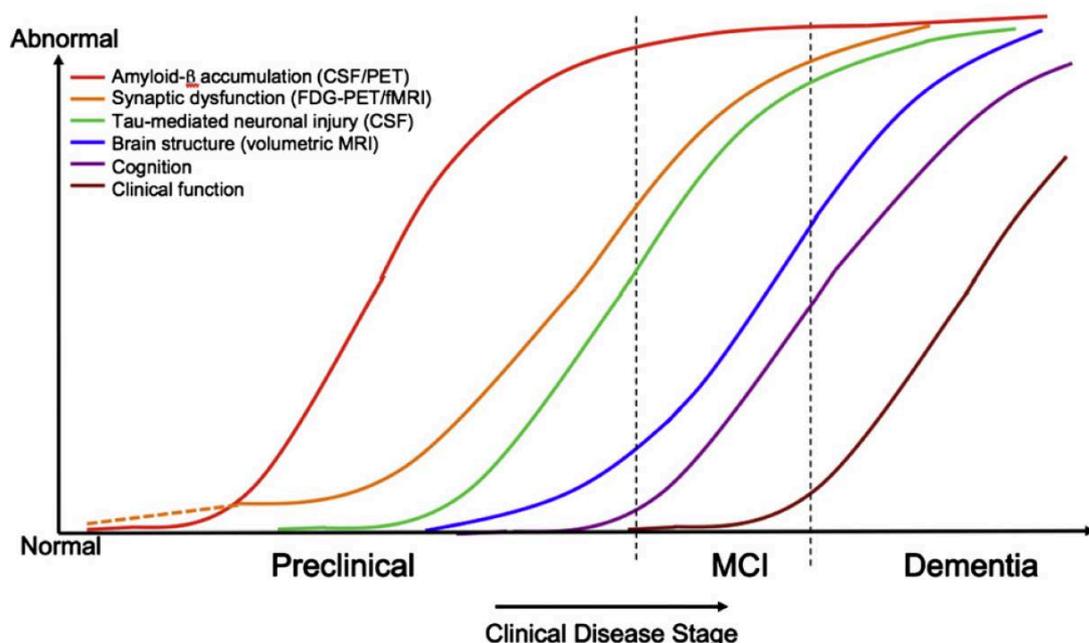


Figure 6 – Modèle hypothétique de la dynamique de l'évolution des biomarqueurs dans la MA, inspiré du modèle de Jack et al 2010(68).

En 2018, Jack et al. reprennent les différentes hypothèses physiopathologiques de la MA (Figure 7). Leur première hypothèse étant le modèle A, la cascade physiopathologique de la

MA débuterait par une agrégation des peptides amyloïdes, entraînant une agrégation des protéines Tau hyperphosphorylées qui entrainerait la neuro-dégénérescence et donc des troubles cognitifs. Cette hypothèse est la plus répandue actuellement mais il n'y a pas de preuve formelle de sa véracité ; d'autres hypothèses sont donc évoquées.

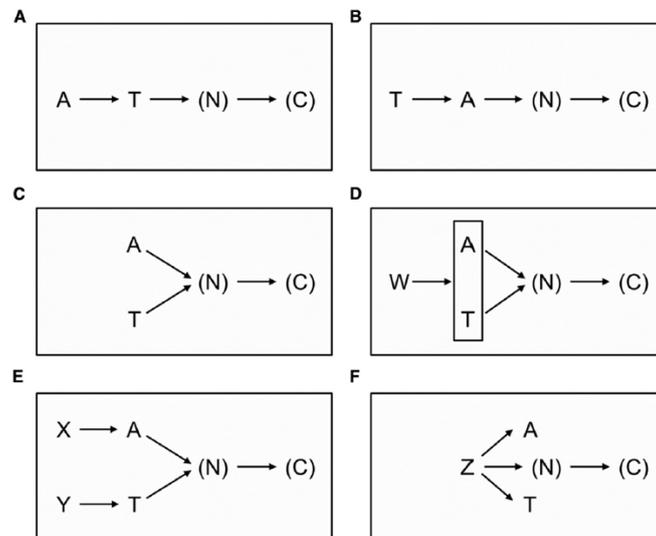


Figure 7 – Hypothèses physiopathologiques de la MA(6)

A : dépôts de plaques amyloïdes ; T : hyper-phosphorylation de la protéine tau ; (N) : neuro-dégénérescence ; (C) : troubles cognitifs ; W, X, Y, Z : facteurs étiologiques non connus

B. Nouvelle classification

De cette problématique émane une nouvelle classification, purement biologique, de la MA prenant en compte les plaques amyloïdes (A), la dégénérescence fibrillaire (T) et la neuro-dégénérescence (N) (Tableau 2).

Les plaques amyloïdes (A+) sont définies *in vivo* par soit une diminution de $A\beta_{1-42}$ ou une diminution du rapport $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ (ratio amyloïde) dans le LCS, soit une TEP-amyloïde positive, soit une mutation génétique autosomique dominante (gènes PSEN1, PSEN2, APP).

La dégénérescence fibrillaire (T+) est définie *in vivo* par une augmentation de p-Tau dans le LCS ou une TEP-tau positive.

La neuro-dégénérescence (N+) est définie *in vivo* par une atrophie à l'IRM, un hypo-métabolisme à la ^{18}F FDG-TEP, ou une augmentation de Tau dans le LCS.

Tableau 2 – Le profil des biomarqueurs et leurs catégories étiologiques(6).

AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's continuum
A+T+(N)-	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	

AD = MA ; « *Alzheimer's pathologic change* » = changements neuropathologiques de la MA ; « *Non Alzheimer's pathologic change* » = changements neuropathologiques non dus à la MA ou SNAP (« *suspected non-amyloid pathology* ») ; Non-AD = Non-MA

C. Qu'est-ce qu'A+ dans le LCS ?

Dans cette nouvelle classification, nous pouvons voir que le biomarqueur amyloïde (A+) dans le LCS est défini de deux manières différentes : soit par la diminution de $A\beta_{1-42}$ soit par la diminution du rapport $A\beta_{1-42} / A\beta_{1-40}$.

De là émane une question, comment identifier un patient A+ dans un contexte clinique par l'analyse de son LCS ?

La définition la plus répandue est une diminution de l' $A\beta_{1-42}$ mais depuis le début des années 2000, se pose la question de la bonne corrélation entre le taux d' $A\beta_{1-42}$ et l'amyloïdopathie cérébrale et de l'intérêt du dosage de l' $A\beta_{1-40}$ pour calculer le ratio amyloïde ($A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$)

D. Quels est l'intérêt du dosage de l' $A\beta_{1-40}$?

1. Meilleur reflet de l'amyloïde cérébrale

Plusieurs études mettent en évidence qu'il permettrait un meilleur reflet du taux d' $A\beta_{1-42}$ (69). En effet l' $A\beta_{1-40}$ est bien corrélé à l' $A\beta$ totale. Sa variabilité interindividuelle correspond à une courbe de Gauss et n'est pas corrélée à un processus pathologique(70). Ainsi si le taux d' $A\beta_{1-40}$ est élevé, le taux d' $A\beta_{1-42}$ peut être faussement normal (fort

producteur amyloïde) et inversement si le taux d' $A\beta_{1-40}$ est diminué, le taux d' $A\beta_{1-42}$ peut alors être faussement diminué (faible producteur amyloïde). Le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ permettrait donc d'éliminer les variations interindividuelles de l' $A\beta_{1-42}$ (69,71).

2. Meilleure discrimination de MA par rapport aux autres maladies neuro-évolutives ?

Il existe de nombreuses études dont les résultats sont variables.

a) *Les biomarqueurs dans la MA*

En 2010, Spies et al. mettent en évidence que le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ est meilleur pour différencier la MA des autres maladies neuro-évolutives et des sujets sains que l' $A\beta_{1-42}$ seule mais qu'il n'est pas meilleur que la combinaison $A\beta_{1-42}$, p-tau et Tau, excepté pour différencier la MA des cas de DLFT (72).

Le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ a une meilleure corrélation avec le PET-amyloïde que l' $A\beta_{1-42}$ seule(51,73). Néanmoins, selon Palmqvist et al., le ratio $A\beta_{1-42}/p$ -Tau aurait une meilleure corrélation avec le PET-amyloïde que le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ (74).

Le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ apporte une meilleure sensibilité et spécificité quand on l'ajoute dans un arbre décisionnel lorsque p-Tau a une valeur intermédiaire(75) ou quand les biomarqueurs sont ambigus (discordance entre $A\beta_{1-42}$ et p-Tau) et il permet alors une reclassification des patients en diminuant les profils ambigus(76,77).

Dumurgier et al. en 2015 ont comparé 3 méthodes(77) (Figure 8). Le dosage du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ permet de diminuer le nombre de profils intermédiaires ambigus mais pas d'améliorer la significativité du diagnostic final. Ces résultats sont comparables à ceux de Sleats et al. de 2013(75).

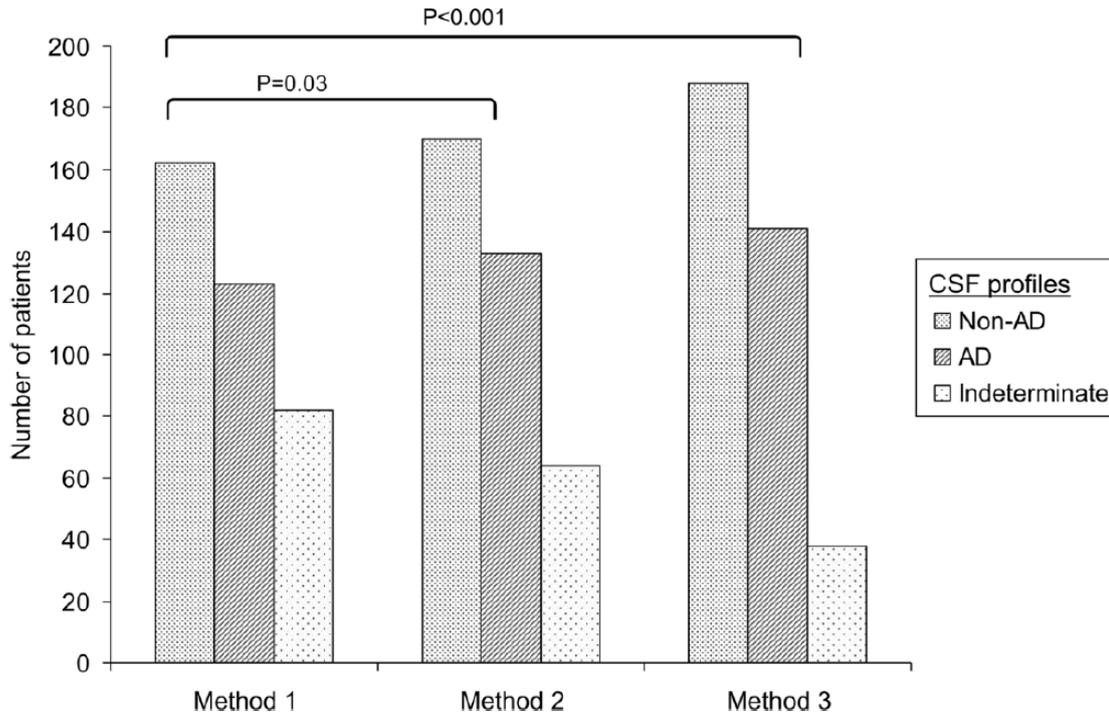


Figure 8 – Interprétation biologique des profils de LCS en selon trois méthodes(77).

Méthode 1 : dosage de p-Tau et de $A\beta_{1-42}$

Méthode 2 : dosage de p-Tau et du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$

Méthode 3 : dosage de p-Tau et de $A\beta_{1-42}$ et ajout du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ en cas de profil ambigu

AD = MA ; non-AD = non MA ; « indeterminate » = indéterminé

D'autres études ont mis en évidence que p-Tau (T) serait le marqueur le plus spécifique et qu'il serait plus élevé chez les patients MA en comparaison aux non-MA(78–81).

Les études sont discordantes en ce qui concerne l' $A\beta_{1-42}$ et Tau. Leurs valeurs seraient intermédiaires en cas de non-MA en comparaison aux patients MA et aux sujets contrôles, avec une spécificité et une sensibilité élevées (>80%)(78). Mais d'autres études ne mettent pas en évidence de différence(79).

Le IATI ((Innotest Amyloid Tau Index) = $A\beta_{1-42}$ (240 + 1,18 x Tau)), lorsqu'il est abaissé (< 1,2) serait en faveur d'une amyloïdopathie(82,83) ; mais ce score, en utilisant Tau manque de spécificité.

Les études comparant les biomarqueurs au gold-standard (anatomopathologie) sont Engelborghs et al, 2008, Sleats et al 2013, Lebastard et al, 2010, Koopman et al, 2009 (78,75,79,80).

b) Prédiction d'une conversion d'un MCI vers une démence liée à la MA

La diminution du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ aurait une bonne prédiction de la conversion d'un MCI vers une démence (84). La diminution des ratios $A\beta_{1-42}/\text{Tau}$ et $A\beta_{1-42}/\text{p-Tau}$ aussi mais le ratio $A\beta_{1-42}/\text{p-Tau}$ serait le meilleur paramètre (sensibilité de 81% et spécificité de 92%)(85).

c) Les biomarqueurs dans les autres maladies neuro-évolutives

Dans la maladie de Creutzfeldt Jakob (MCJ), le biomarqueur utile est la protéine Tau dont le taux est très élevé dans le LCS, généralement supérieur à 1400 pg/mL(86) avec un ratio p-Tau/Tau < 0,075 (87). Ces résultats sont validés en comparaison au gold standard (anatomopathologie).

Pour différencier une MA d'une démence vasculaire (VaD), le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ serait meilleur que l' $A\beta_{1-42}$ seule (72) mais le ratio $A\beta_{1-42}/p\text{-Tau}$ (plus bas dans le groupe MA) aurait aussi de très bonnes sensibilité, spécificité, valeurs prédictives positives et négatives (> 85%)(88).

Pour la DLFT, les études sont contradictoires. Selon plusieurs études, le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ serait augmenté en raison d'une diminution de l' $A\beta_{1-40}$ (75,89,90) mais une autre étude ne met pas en évidence de différence (72). *Seuls Sleats et al., 2013 ont comparé leurs résultats avec le gold-standard (anatomopathologie)(75).*

Pour la maladie à corps de Lewy (MCL), les études sont contradictoires. Une étude ne met pas en évidence de différence du taux d' $A\beta_{1-42}$ ou de Tau avec la MA mais trouve une différence du taux de p-Tau(81). Selon deux études le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ serait meilleur que l' $A\beta_{1-42}$ seule, soit seul(72) soit couplé à Tau(91). Selon une autre étude il n'y aurait pas de différence(75). Selon une étude Tau et p-Tau seraient meilleurs pour différencier une MCL, tandis que l' $A\beta_{1-42}$ diminue à un stade avancé de MCL, avec un ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ qui reste normal(92). Dans le cas d'une démence mixte (MCL avec plaques séniles) en comparaison à la MA, le taux d' $A\beta_{1-42}$ serait comparable(75).

3. Vers une analyse systématique de l' $A\beta_{1-40}$?

En 2015, Dorey et al. ont étudié l'intérêt d'ajouter l' $A\beta_{1-40}$ quand l' $A\beta_{1-42}$ est en contradiction avec la clinique ($A\beta_{1-42}$ normale chez les patients diagnostiqués cliniquement MA ou anormale chez les non-MA). Ils ont démontré que le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ permet de reclasser les profils(93), mais que le taux d' $A\beta_{1-40}$ seul, lorsqu'il est élevé (supérieur à un certain seuil défini dans l'étude) permet de mieux reclasser les patients que le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$. Dans leur étude, le taux d' $A\beta_{1-40}$ est plus élevé chez les patients MA que chez les patients non-MA.

En 2018, deux études ont comparé le dosage systématique du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ en comparaison à l' $A\beta_{1-42}$ et ont mis en évidence une diminution des profils ambigus et une meilleure classification des patients (MA versus non-MA ; Figures 9 et 10) (94,95), notamment au stade de MCI pour l'étude de Baldeiras et al. (Figure 9).

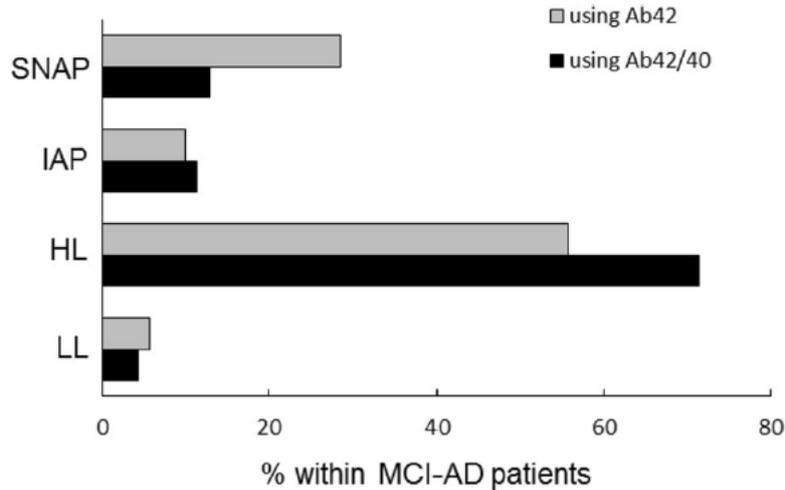


Figure 9 – Comparaison des biomarqueurs dans le LCS chez les patients MCI ayant évolué vers une MA au cours du suivi.(95)

MCI-AD patients = patients MCI ayant évolué vers une MA au cours du suivi de 2 ans.

Classification selon deux méthodes : $A\beta_{1-42}$, Tau et p-Tau (barres grises) ou $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, Tau et p-Tau (barres noires).

LL « low-AD likelihood » = Faible risque de MA ; HL “high-AD likelihood” = risque élevé de MA ; IAP “isolated amyloid pathology” = amyloïdopathie isolée ; SNAP « suspected non-Alzheimer pathology » : suspicion de non-MA

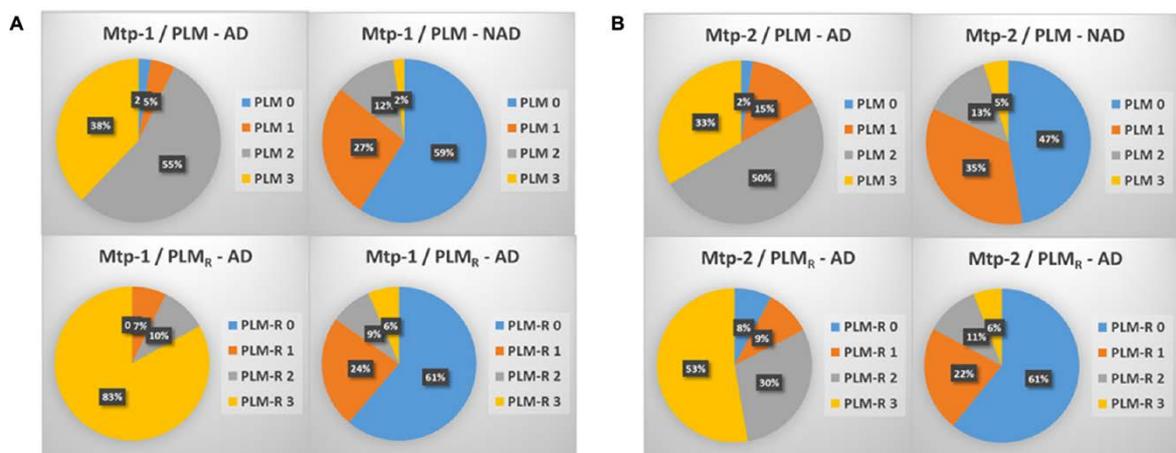


Figure 10 – Distribution en pourcentage de MA et non-MA selon une méthode différente pour chaque cohorte.

Cohorte Mtp-1 (A) : méthode utilisant le dosage systématique du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$

Cohorte Mtp-2 (B) : méthode utilisant le dosage du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ en cas de profil intermédiaire.

PLM : score « Paris-Lille-Montpellier », score de 0 à 3 (1 point par biomarqueur positif) en utilisant l’ $A\beta_{1-42}$, p-Tau et Tau ; PLM-R : score de 0 à 3 (1 point par biomarqueurs positif) en utilisant le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, p-Tau et Tau

En 2019, un groupe de travail européen a réalisé une revue de la littérature sur les articles parus sur l’utilisation de l’ $A\beta_{1-40}$ dans la MA et propose un dosage systématique de l’ $A\beta_{1-40}$ (96).

4. Pratique actuelle à Toulouse

a) Pratique actuelle

Actuellement, lorsque l'on explore un trouble cognitif chez un patient et que l'on suspecte une maladie neuro-évolutive, nous organisons un bilan qui comporte le plus souvent une évaluation clinique, un bilan neuropsychologique, un prélèvement du LCS (pour le dosage des biomarqueurs et la recherche d'un diagnostic différentiel), une IRM cérébrale et parfois une PET-¹⁸F¹⁸FDG encéphalique.

Dans le LCS, nous évaluons les taux de l' $A\beta_{1-42}$ (A), de p-Tau (T) et de Tau (N). Le calcul du IATI est aussi utilisé, mais comme exposé plus haut ce score ne semble pas apporter un bon reflet de l'amyloïdopathie cérébrale.

Le profil A+T+N+ est le profil typique de la MA (typique Alzheimer). Le profil A-T-N- est défini comme normal. Nous définissons tout autre profil comme intermédiaire, on inclut alors dans ces profils les profils ambigus caractérisés par une discordance A/T. En cas de profil intermédiaire nous dosons alors l' $A\beta_{1-40}$ pour déterminer le ratio amyloïde ($A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$) et pouvoir reclasser l'échantillon.

Si ce ratio permet de reclasser les profils des biomarqueurs, pourquoi ne pas l'utiliser systématiquement ? c'est-à-dire aussi quand le profil du LCS est normal ou typique Alzheimer ? (Figure 11)

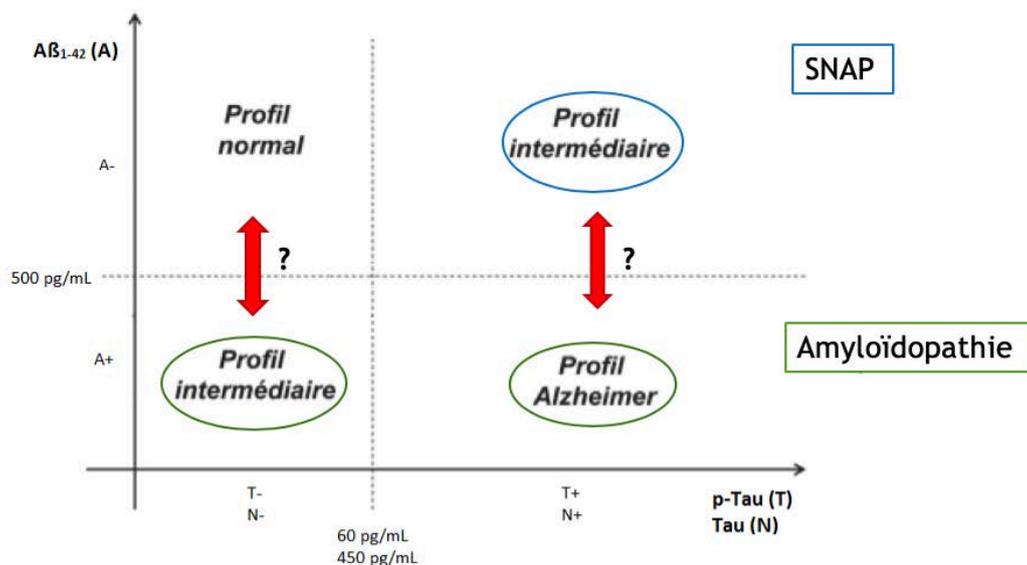


Figure 11 – Quid de l'intérêt du dosage systématique de l' $A\beta_{1-40}$?

SNAP : « Suspected Non Alzheimer Pathology » ce qui correspond aux sujets Non-MA
Flèches rouges : modification de A et du profil ? si dosage de l' $A\beta_{1-40}$ et calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$

b) *La détermination des seuils des biomarqueurs*

En raison de la variabilité importante des taux de biomarqueurs entre les différents centres hospitaliers, il n'existe pas de consensus sur la valeur seuil des biomarqueurs, notamment amyloïdes. Cette variabilité est due aux différences de conditions pré-analytiques (tubes, stockage) et aux techniques de mesure (97,98). Les seuils sont donc déterminés par chaque laboratoire en tenant compte de la littérature, des données du fournisseurs et éventuellement d'études réalisées au sein du laboratoire sur la population cible et des sujets contrôles.

En 2012, Del Campo et al. ont publié des recommandations pour la pratique pré-analytique et analytique(99). En 2014, il y a eu une tentative d'homogénéisation des pratiques en France, avec comme recommandation l'utilisation de certains tubes de polypropylène et l'utilisation des mêmes valeurs seuils déterminées pour ces tubes ; mais tous les centres hospitaliers n'ont pas suivi cette préconisation(100).

Au CHU de Toulouse, les valeurs seuils ont été déterminées à partir des données du fournisseur et de la revue de Gabelle et al. (101).

Les valeurs définies comme normales au CHU de Toulouse sont : pour $A\beta_{1-42}$ une valeur supérieure à 500 pg/mL, pour p-Tau une valeur inférieure à 450 pg/mL, pour Tau une valeur inférieure à 60 pg/mL et pour le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ une valeur supérieure à 0,05 (Tableau 3).

Tableau 3 – Valeurs seuils pour chaque biomarqueur

Biomarqueurs	Seuils Anormal (+)
A	A+
$A\beta_{1-42}$	< 500 pg/mL
ou	ou
$A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$	< 0,05
T	T+
p-Tau	> 60 pg/mL
N	N+
Tau	> 450 pg/mL

E. Objectif de l'étude

Actuellement le dosage du ratio amyloïde $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ n'est utilisé que lorsque les profils du LCS ont des résultats intermédiaires.

L'objectif de notre étude est d'évaluer comment, dans la pratique clinique, le dosage de l' $A\beta_{1-40}$ permet de modifier A+ et A-. Pour répondre à cette question nous avons mené une analyse rétrospective des échantillons des biomarqueurs du LCS prélevés dans les services de neurologie en 2017 et 2018. Dans un second temps nous avons réalisé une analyse prospective sur les échantillons de 2019, avec dosage systématique de l' $A\beta_{1-40}$. Enfin nous avons évalué l'impact du dosage de l' $A\beta_{1-40}$ sur le diagnostic en pratique clinique.

IV. Matériel et méthodes

A. Design de l'étude et participants

Il s'agit d'une étude rétrospective et prospective, réalisée sur des échantillons d'analyse des biomarqueurs dans le LCS, prélevés dans le Département de Neurologie du CHU de Toulouse. Le consentement de chaque patient a été recueilli par le médecin ayant réalisé le prélèvement.

Nous avons donc inclus les patients qui ont eu une analyse des biomarqueurs dans le LCS entre le 01/01/2017 et le 30/06/2019 dans le cadre du bilan d'un trouble cognitif. Ce bilan devait s'inscrire dans le cadre de l'exploration d'une plainte cognitive (mnésique, langage, visuelle, dysexécutive) rapportée par le patient et/ou son entourage ou d'un trouble cognitif authentifié par un médecin du service de neurologie. Les informations médicales du patient devaient être accessibles.

Nous avons analysé de façon rétrospective les résultats des échantillons prélevés entre 2017-2018. Ces échantillons avaient été analysés selon le protocole actuellement en vigueur : le dosage d'A β ₁₋₄₀ était réalisé seulement en cas de profil ambigu ou intermédiaire ou au cas par cas à la demande du neurologue référent du patient. Ensuite, nous avons analysé de façon prospective les échantillons prélevés en 2019 en dosant systématiquement l'A β ₁₋₄₀.

Nous avons exclu les échantillons des patients pour lesquels il y avait un doute diagnostique, ou qui ne présentaient pas de plainte cognitive ou s'il s'agissait d'un doublon ou d'un deuxième prélèvement pour le même patient entre 2017 et 2018 ou en 2019. Pour l'analyse de 2019 nous avons aussi exclu les patients lorsque le dosage d'A β ₁₋₄₀ était impossible pour des raisons techniques, en raison d'une quantité de LCS insuffisante.

B. Étude des échantillons du liquide cérébro-spinal (LCS)

Le LCS était collecté selon le protocole standard de prélèvement, centrifugation et de stockage(99). Les échantillons ont été prélevés sur des tubes de polypropylène stériles (Greiner Bio-one 115 261). Les tubes ont été centrifugés dès leur réception pendant 10 minutes à 3500 tr/mn à 4°C puis aliquotés par volumes de 500 μ L dans des microtubes Treff (VWR 96-4625-6.01) en polypropylène et congelés à - 20°C pendant le temps des dosages de routine de la pratique clinique puis ont été conservés à - 80°C pour des activités de recherche ou des contrôles, jusqu'au jour des dosages.

Les concentrations de p-Tau, Tau, A β ₁₋₄₂ et A β ₁₋₄₀ ont été mesurées en utilisant des tests ELISA sandwich (réalisés avec des kits de la société FUJIREBIO), respectivement INNOTEST Phospho-Tau (181P), INNOTEST hTau Ag, INNOTEST *beta amyloid (1-42)*, INNOTEST *beta amyloid (1-40)*.

Les valeurs seuils utilisées ont été précédemment déterminées par les biologistes du laboratoire du CHU de Toulouse à partir des données du fournisseur et la revue de Gabelle et al.(101), comme défini précédemment (Tableau 3).

C. Interprétation des résultats du LCS

Les résultats des échantillons ont été déterminés avec les valeurs des trois biomarqueurs $A\beta_{1-42}$ (A), p-Tau (T) et Tau (N), nous regardions ensuite quand le dosage d' $A\beta_{1-40}$ était réalisé et si le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ modifiait A+ ou A-. Nous analysons ensuite comment cela modifiait la classification des résultats (Tableau 4).

Les résultats sont considérés comme normaux/négatifs quand les trois biomarqueurs sont normaux (A-T-N-). Ils sont considérés comme « typique Alzheimer » quand les trois biomarqueurs sont anormaux (A+T+N+). Ils sont considérés comme intermédiaires dans les autres cas.

Tableau 4 – Rappel des valeurs normales et pathologiques pour A et des types de profils possibles en fonction de A.

Biomarqueurs	Seuils	
	Normal (-)	Anormal (+)
A	A-	A+
$A\beta_{1-42}$	> 500 pg/mL	< 500 pg/mL
ou	ou	ou
$A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$	< 0,05	> 0,05
Profils	A-	A+
Normal	A-T-N-	
Intermédiaires		A+T-N-
	A-T+N-	A+T+N-
	A-T-N+	A+T-N+
	A-T+N+	
Typique Alzheimer		A+T+N+

D. Diagnostic

Le diagnostic de chaque patient a été recueilli dans leur dossier médical. Il était mentionné soit dans le compte-rendu d'hospitalisation ou dans la consultation de synthèse suivant l'hospitalisation. Le diagnostic était posé par le médecin neurologue référent du patient suite aux résultats du bilan complet réalisé au cours d'une hospitalisation dans un service de neurologie.

Les diagnostics des patients étaient classés en deux groupes : MA et non-MA. Le diagnostic de MA était posé selon la classification de Dubois de 2014 (5). Les diagnostics de non-MA ont été posés par le neurologue référent du patient selon les classifications internationales respectives à chaque pathologie. Il pouvait s'agir soit d'une autre maladie neuro-évolutive (VaD, MCL, DLFT, MCI, dégénérescence cortico-basale, maladie de Parkinson, et syndromes parkinsoniens atypiques, hypertension intracrânienne à pression normale, angiopathie amyloïde), soit d'une épilepsie, d'une pathologie psychiatrique, d'une cause métabolique ou toxique, d'une pathologie inflammatoire ou auto-immune, ou d'une cause néoplasique ou paranéoplasique ou de l'absence de pathologie.

E. Méthodes statistiques

Les caractéristiques démographiques, diagnostiques et biologiques des patients ont été analysées en utilisant une méthode statistique descriptive : les données quantitatives ont été exprimées en moyenne +/- écart-type lorsqu'elles avaient une distribution selon une loi gaussienne et en médiane et intervalle interquartile lorsqu'elles avaient une distribution selon une loi non gaussienne, les données qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

La normalité des variables a été évaluée par le test de Kolmogorov Smirnov, le test de Mann Whitney a été utilisé pour la comparaison de variables quantitatives entre deux groupes, les données catégorielles ont été comparées au moyen du test exact de Fisher. L'analyse univariée a été établie par régression logistique. Les analyses statistiques ainsi que les représentations graphiques ont été réalisées avec le logiciel Statistica. La signification statistique a été établie à $p < 0,05$.

Pour étudier l'accord entre les deux méthodes, celle qui utilise le dosage de l' $A\beta_{1-42}$ et celle qui utilise le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, par codage qualitatif, nous avons utilisé le test K de Cohen (coefficient de Kappa).

V. Résultats

A. Analyse de l'apport de l'A β ₁₋₄₀ pour les profils intermédiaires (2017-2018)

1. Caractéristiques de la population

Sur 596 patients, 502 (84%) patients ont été inclus (Figure 12). Les caractéristiques de la population sont résumées dans le Tableau 5.

Lorsque le profil était intermédiaire, le dosage de l'A β ₁₋₄₀ a été réalisé 164 fois (81%). Lorsque le profil était normal, le dosage de l'A β ₁₋₄₀ a été réalisé 4 fois (2%). Lorsque le profil était typique Alzheimer, le dosage de l'A β ₁₋₄₀ a été réalisé 8 fois (8%). Les caractéristiques de cette sous-population pour laquelle a été réalisé le dosage de l'A β ₁₋₄₀ sont résumées dans le Tableau 6 et les valeurs des biomarqueurs amyloïdes pour cette sous-population sont représentées dans la Figure 13.

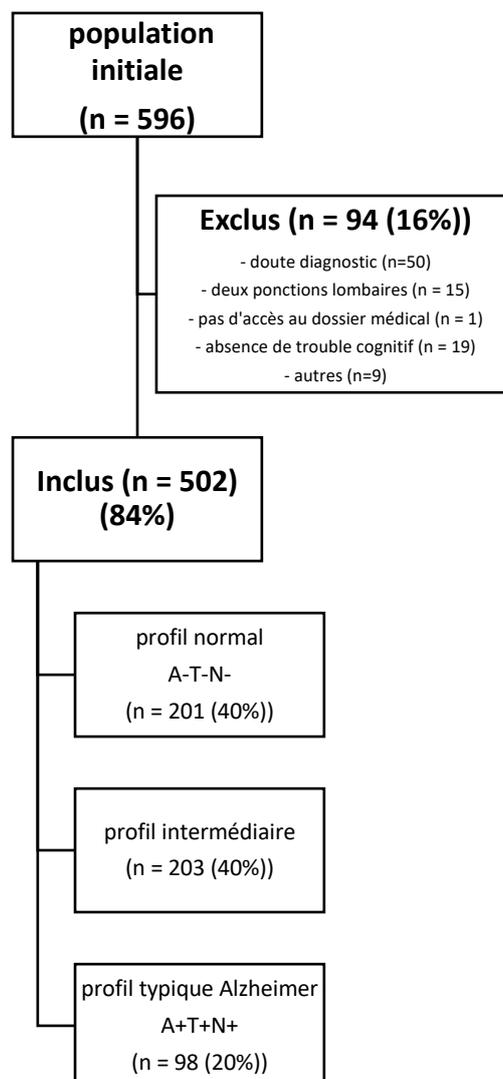


Figure 12 : diagramme de flux de l'analyse de 2017-2018

Tableau 5 – Résumé des caractéristiques de la population de 2017-2018

Caractéristiques de la population de 2017-2018		
Nombre de sujets inclus	n	
	502	
Sexe	n	%
Homme	274	(55)
Femme	228	(45)
Âge (années)	moyenne	SD
	67,64	10,2
Biomarqueurs	médiane	Intervalle interquartile
A β ₁₋₄₂ (pg/mL)	510,5	[361–674]
p-Tau (pg/mL)	48	[34–68,5]
Tau (pg/mL)	301,5	[192,75–497,5]
IATI	0,92	[0,48–1,3]
A (évalué par Aβ₁₋₄₂ seule)	n	%
A+	240	(48)
A-	262	(52)
Profils (avec A = Aβ₁₋₄₂)	n	%
Normaux		
A-T-N-	201	(40)
Intermédiaires		
A-T+N-	18	(9)*
A-T-N+	11	(5)*
A-T+N+	32	(16)*
A+T-N-	124	(61)*
A+T+N-	11	(5)*
A+T-N+	7	(3)*
Typiques Alzheimer		
A+T+N+	98	(20)
Diagnostics	n	%
MA	140	(28)
Non-MA	362	(72)

* pourcentages des sous-catégories de profils intermédiaires, calculés par rapport au nombre total de profils intermédiaires (et non par rapport au nombre total de sujets inclus)

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques de la sous-population de 2017-2018 : échantillons avec dosage de l'A β ₁₋₄₀

Caractéristiques de la sous-population de 2017-2018 avec dosage de l'Aβ₁₋₄₀			
Nombre de sujets inclus	n		
	176		
Sexe	n	%	
Homme	97	(55)	
Femme	79	(45)	
Âge (années)	moyenne	SD	
	69,13	9,08	
Biomarqueurs	médiane	Intervalle interquartile	
A β ₁₋₄₂ (pg/mL)	414	[298,5–493,75]	
p-Tau (pg/mL)	45	[29–61]	
Tau (pg/mL)	298	[183,75–436,75]	
IATI	0,69	[0,5–0,93]	
Dosage d'Aβ₁₋₄₀	médiane	Intervalle interquartile	
A β ₁₋₄₀ (pg/mL)	6015,5	[4256,5–9793]	
A β ₁₋₄₂ /A β ₁₋₄₀	0,06	[0,046–0,08]	
A en fonction de l'Aβ₁₋₄₂ ou du ratio Aβ₁₋₄₂/Aβ₁₋₄₀			
	A β ₁₋₄₂ /A β ₁₋₄₀ normal (A-)	A β ₁₋₄₂ /A β ₁₋₄₀ anormal (A+)	Total : n (%)
A β ₁₋₄₂ normal (A-)	26	14	40 (23)
A β ₁₋₄₂ anormal (A+)	90	46	136 (77)
Total : n (%)	116 (66)	60 (34)	
Profils (avec Aβ₁₋₄₂/Aβ₁₋₄₀)	n	%	
Normaux			
A-T-N-	88	-50	
Intermédiaires			
A-T+N-	7	(10)*	
A-T-N+	8	(12)*	
A-T+N+	13	(19)*	
A+T-N-	31	(45)*	
A+T+N-	7	(10)*	
A+T-N+	3	(4)*	
Typiques Alzheimer			
A+T+N+	19	(11)	
Diagnostics			
MA	44	(25)	
Non-MA	132	(75)	

* pourcentages des sous-catégories de profils intermédiaires, calculés par rapport au nombre total de profils intermédiaires (et non par rapport au nombre total de sujets inclus)

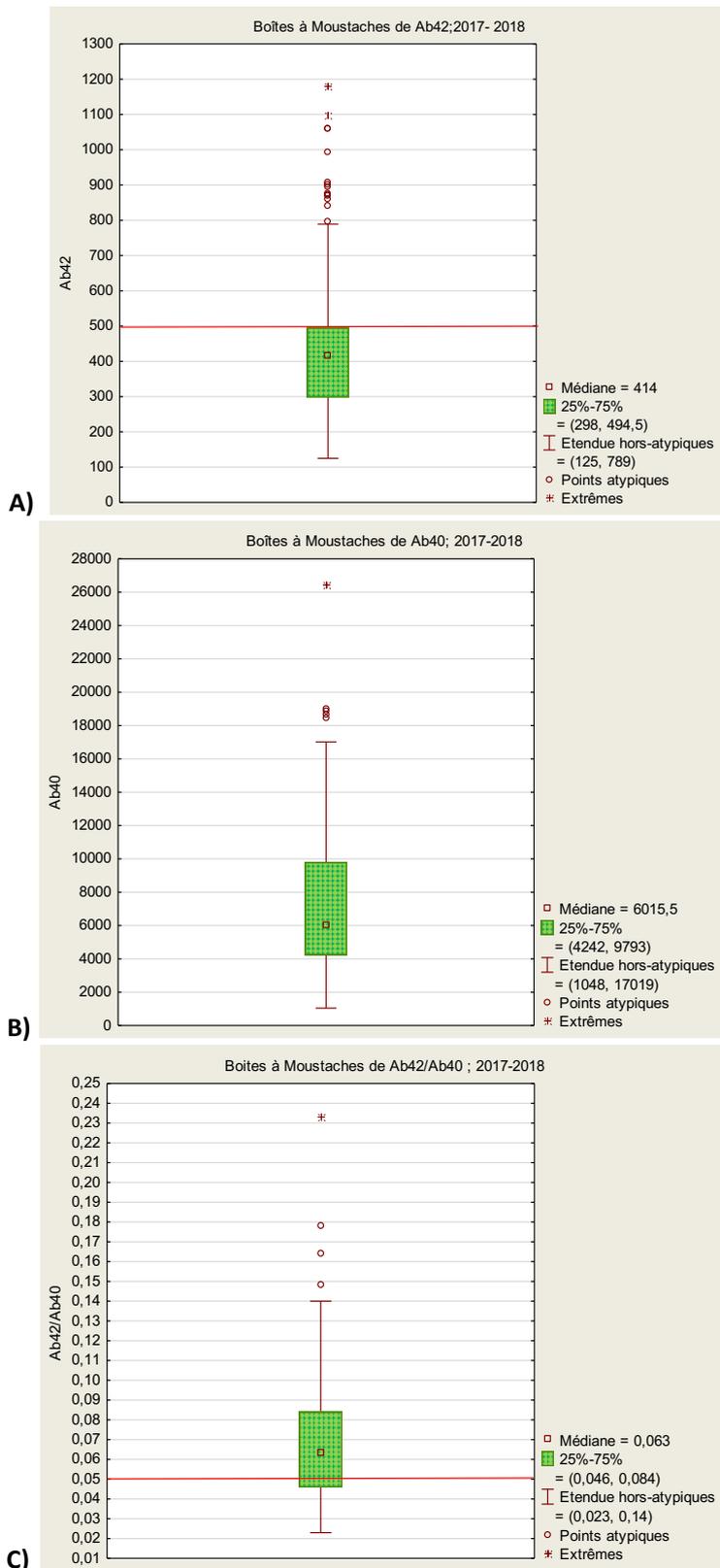


Figure 13 - Box plot des biomarqueurs amyloïdes en fonction de la sous-population de 2017-2018 chez laquelle l' $A\beta_{1-40}$ a été dosé

$A\beta_{1-42}$ (pg/mL) (A); $A\beta_{1-40}$ (pg/mL) (B); $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ (pg/mL) (C)

La ligne rouge représente le seuil en dessous duquel la valeur des biomarqueurs est pathologique (respectivement 500 pg/mL pour l' $A\beta_{1-42}$ et 0,05 pour le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$)

$Ab42 = A\beta_{1-42}$; $Ab40 = A\beta_{1-40}$; $Ab42/Ab40 = A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$

La corrélation entre les variations des biomarqueurs et l'âge est significative pour le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ qui était plus bas lorsque les patients étaient plus âgés, dans la sous-population 2017-2018 chez laquelle l' $A\beta_{1-40}$ a été dosé (Figure 14).

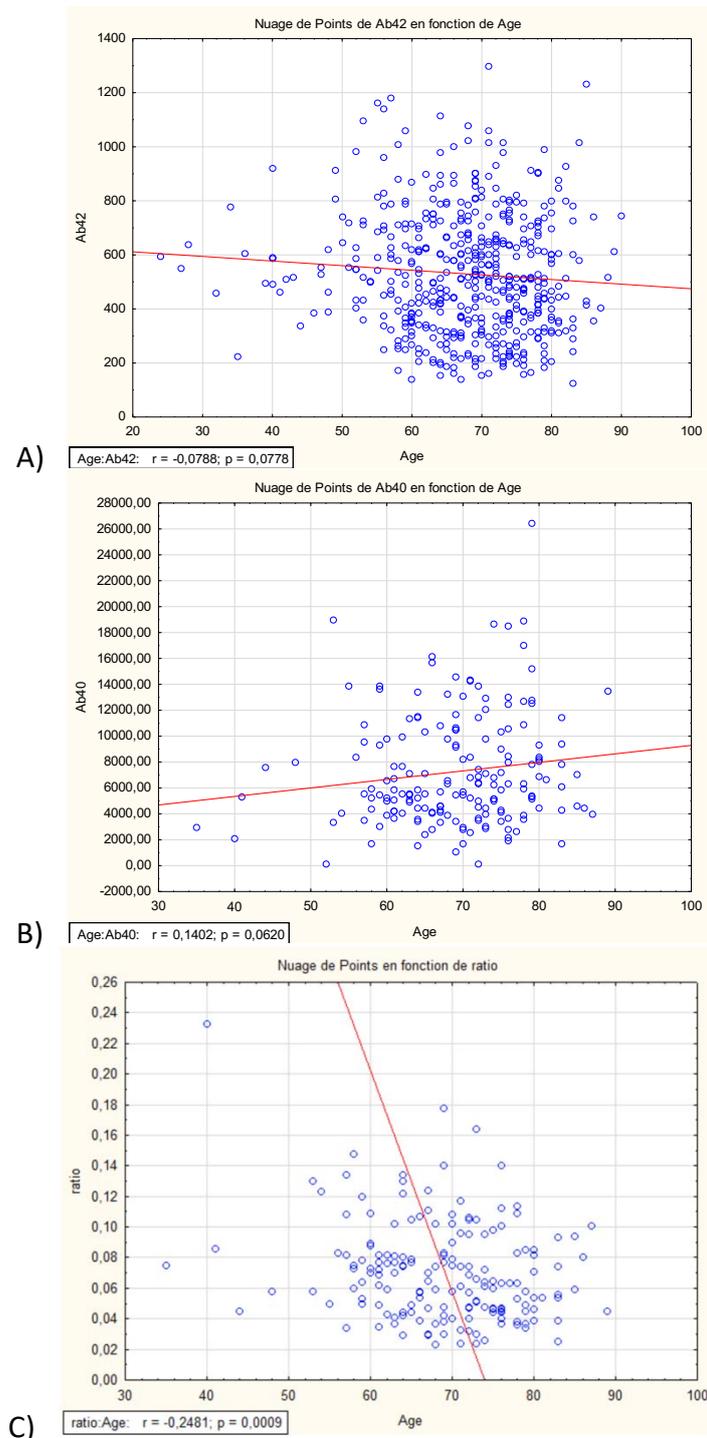


Figure 14 – Diagramme de dispersion de la valeur des biomarqueurs amyloïdes en fonction de l'âge (sous-population de 2017-2018 chez laquelle l' $A\beta_{1-40}$ a été dosé.

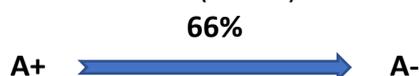
Selon l' $A\beta_{1-42}$ (Figure A) ; l' $A\beta_{1-40}$ (B) ; le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ (C)

Ab42 = $A\beta_{1-42}$; Ab40 = $A\beta_{1-40}$; ratio = $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$

2. Résultats pour tous les profils : pourcentage de modification de A, dans la sous-population de 2017-2018 chez laquelle l' $A\beta_{1-40}$ a été dosé

Lorsque l' $A\beta_{1-40}$ était dosé ($n = 176$ (35%)), le calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ modifiait A dans 59% des cas ($n = 104$) (Tableau 7 et Figures 15 et 16)

Plus précisément, lorsque le taux d' $A\beta_{1-42}$ était anormal, le calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ était normal et donc modifiait A dans 66% des cas ($n = 90$).



Lorsque le taux d' $A\beta_{1-42}$ était normal, le calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ était anormal et donc modifiait A dans 35% des cas ($n = 14$).



Le coefficient Kappa, de concordance entre ces deux tests, est très mauvais ($\kappa = 0,0001$). Le plus grand désaccord entre ces deux tests est quand l' $A\beta_{1-42}$ est anormale, le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ est alors le plus souvent normal.

Tableau 7 – Pourcentage de changement de A après le calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$

Calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$	Changement de A		
	n	n	%
$A\beta_{1-42}$ anormale	136	90	(66)
$A\beta_{1-42}$ normale	40	14	(35)
Total	176	104	(59)

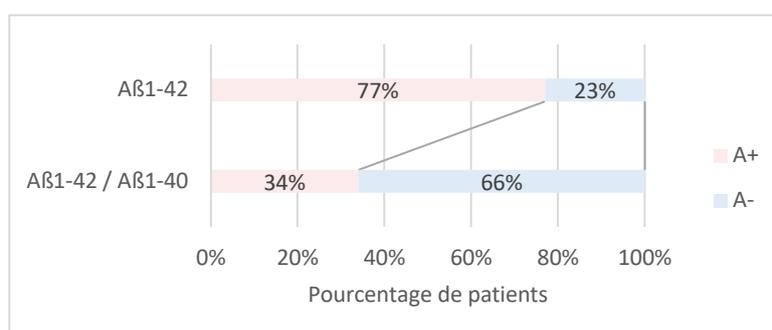


Figure 15 – Distribution de A en fonction de l' $A\beta_{1-42}$ ou du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$

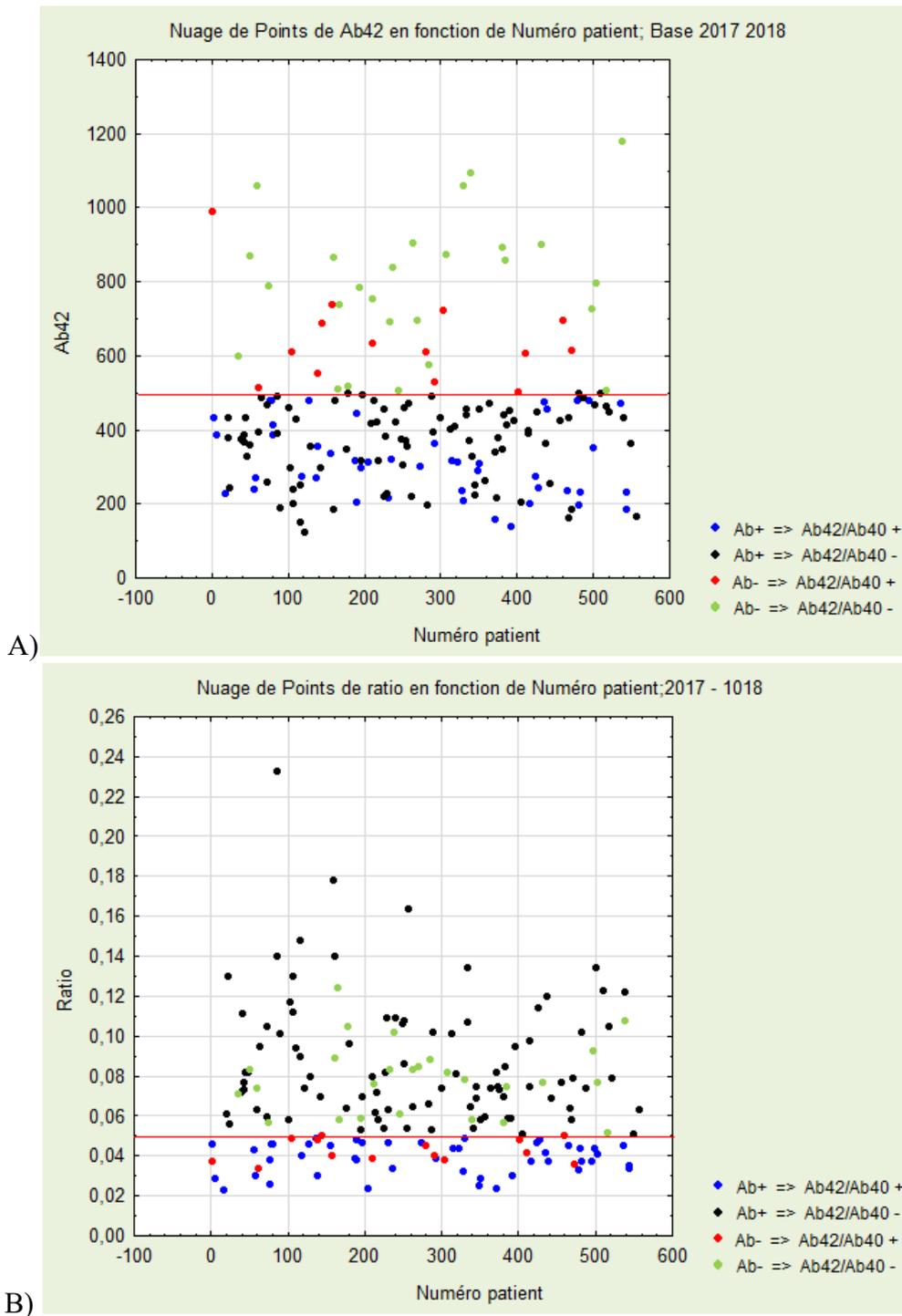


Figure 16 – Discordance entre les deux tests : modification de A en fonction du dosage de l'Ab₁₋₄₂ (figure A) ou du ratio Ab₁₋₄₂/Ab₁₋₄₀ (figure B)

Les nuages de points sont discriminés selon les différents types de discordances entre les deux biomarqueurs :

- Point bleu : Ab₁₋₄₂ est anormale (A+) => le ratio Ab₁₋₄₂/Ab₁₋₄₀ reste anormal (A+)
- Point noir : Ab₁₋₄₂ est anormale (A+) => le ratio Ab₁₋₄₂/Ab₁₋₄₀ devient normal (A-)
- Point rouge : Ab₁₋₄₂ est normale (A-) => le ratio Ab₁₋₄₂/Ab₁₋₄₀ devient anormal (A+)
- Point vert : Ab₁₋₄₂ est normale (A-) => le ratio Ab₁₋₄₂/Ab₁₋₄₀ reste normal (A-)

La ligne rouge représente le seuil en dessous duquel la valeur des biomarqueurs est pathologique (respectivement 500 pg/mL pour l'Ab₁₋₄₂ et 0,05 pour le ratio Ab₁₋₄₂/Ab₁₋₄₀)

3. Pourcentage de reclassification des profils dans la sous-population de 2017-2018 chez laquelle l'A β ₁₋₄₀ a été dosée

Après le calcul du ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀, on observe une diminution des profils intermédiaires (de 54%), une augmentation des profils normaux (de 48%) et des profils typiques Alzheimer (de 6%) (Figure 17 et Tableau 8).

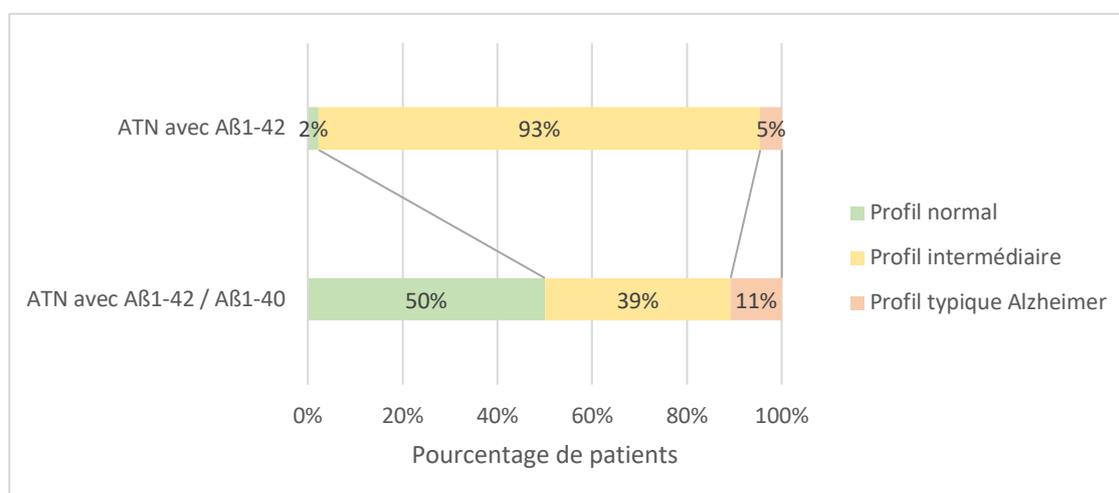


Figure 17 – Distribution des profils en fonction de A

Tableau 8 – Caractéristique des profils de la sous-population de 2017-2018 pour lesquels l'A β ₁₋₄₀ a été dosé.

Caractéristiques des profils	Avant dosage de l'A β ₁₋₄₀		Modification de A		Après dosage de l'A β ₁₋₄₀	
	n	%	n	%	n	%
Profils normal						
A-T-N-	4	(2)	0	(0)	88	(50)
Profils intermédiaires	164	(93)	103	(63)	69	(39)
A-T+N-	8	(5) ^{*1}	1	(13) ^{*2}	7	(10) ^{*1}
A-T+N+	4	(2) ^{*1}	1	(25) ^{*2}	8	(12) ^{*1}
A-T+N+	24	(15) ^{*1}	12	(50) ^{*2}	13	(19) ^{*1}
A+T-N-	115	(70) ^{*1}	84	(73) ^{*2}	31	(45) ^{*1}
A+T+N-	8	(5) ^{*1}	2	(25) ^{*2}	7	(10) ^{*1}
A+T+N+	5	(3) ^{*1}	3	(60) ^{*2}	3	(4) ^{*1}
Profils typiques Alzheimer						
A+T+N+	8	(5)	1	(13)	19	(11)

*¹ pourcentages des sous-catégories de profils intermédiaires, calculés par rapport au nombre total de profils intermédiaires (et non par rapport au nombre total de sujets inclus)

*² pourcentages de modification pour chaque sous-catégorie des profils intermédiaires calculés par rapport à la sous-catégorie avant dosage de l'A β ₁₋₄₀

B. Analyse de l'apport du dosage systématique de l'Aβ₁₋₄₀ (2019)

1. Caractéristiques de la population

Sur 142 patients, 110 (77%) patients ont été inclus (Figure 19). Les caractéristiques de la population sont résumées dans les Tableaux 10 (population de 2019) et 11 (sujets MA vs Non-MA). Les valeurs des biomarqueurs amyloïdes sont représentées dans les Figures 20 (population de 2019) et 21 (sujets MA vs Non-MA).

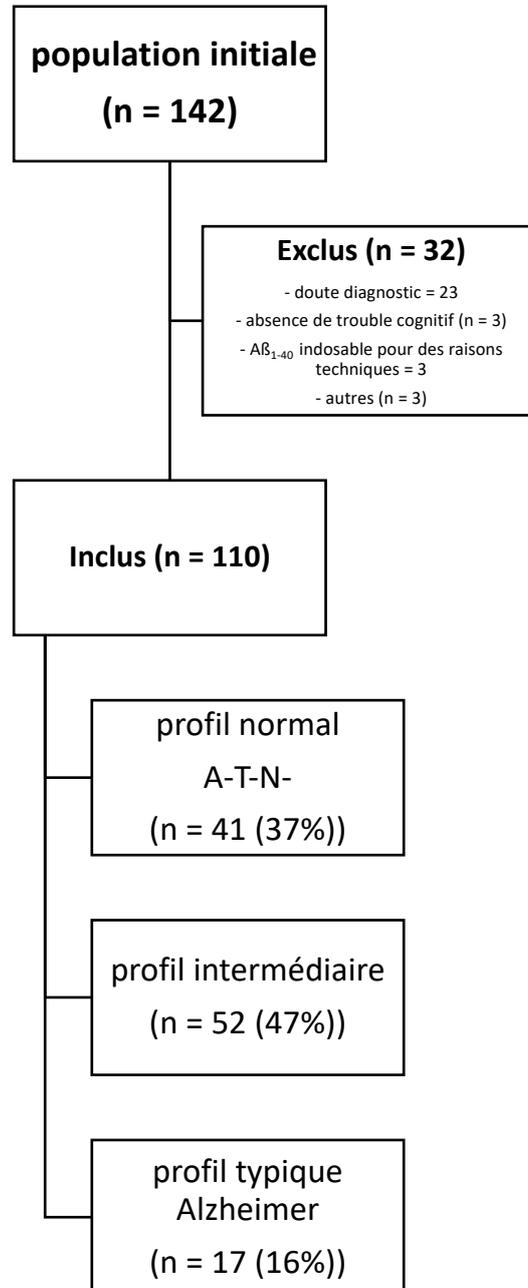


Figure 19 – Diagramme de flux de l'analyse de 2019

Tableau 10 – Résumé des caractéristiques de la population de 2019

Caractéristiques de la population de 2019			
Nombre de sujets inclus	n		
	110		
Sexe	n	%	
Homme	57	(52)	
Femme	53	(48)	
Âge (années)	moyenne	SD	
	68,46	9,31	
Biomarqueurs	médiane	intervalle interquartile	
A β ₁₋₄₂ (pg/mL)	473	[335,25–729,25]	
p-Tau (pg/mL)	46	[35–57]	
Tau (pg/mL)	275	[197–482]	
IATI	0,91	[0,59–1,29]	
A β ₁₋₄₀ (pg/mL)	6470	[4526,5–9687,75]	
A β ₁₋₄₂ /A β ₁₋₄₀	0,08	[0,05–0,11]	
A en fonction de l'Aβ₁₋₄₂ ou du ratio Aβ₁₋₄₂/Aβ₁₋₄₀			
	A β ₁₋₄₂ /A β ₁₋₄₀ normal (A-)	A β ₁₋₄₂ /A β ₁₋₄₀ anormal (A+)	Total : n (%)
A β ₁₋₄₂ normal (A-)	46	4	50 (45)
A β ₁₋₄₂ anormal (A+)	42	18	60 (55)
Total : n (%)	88 (80)	22 (20)	
Profils typiques Alzheimer	n	%	
A+T+N+ (avec A β ₁₋₄₂ seule)	17	(16)	
A+T+N+ (après calcul d'A β ₁₋₄₂ /A β ₁₋₄₀)	16	(15)	
Diagnostics	n	%	
MA	22	(20)	
Non-MA	88	(80)	

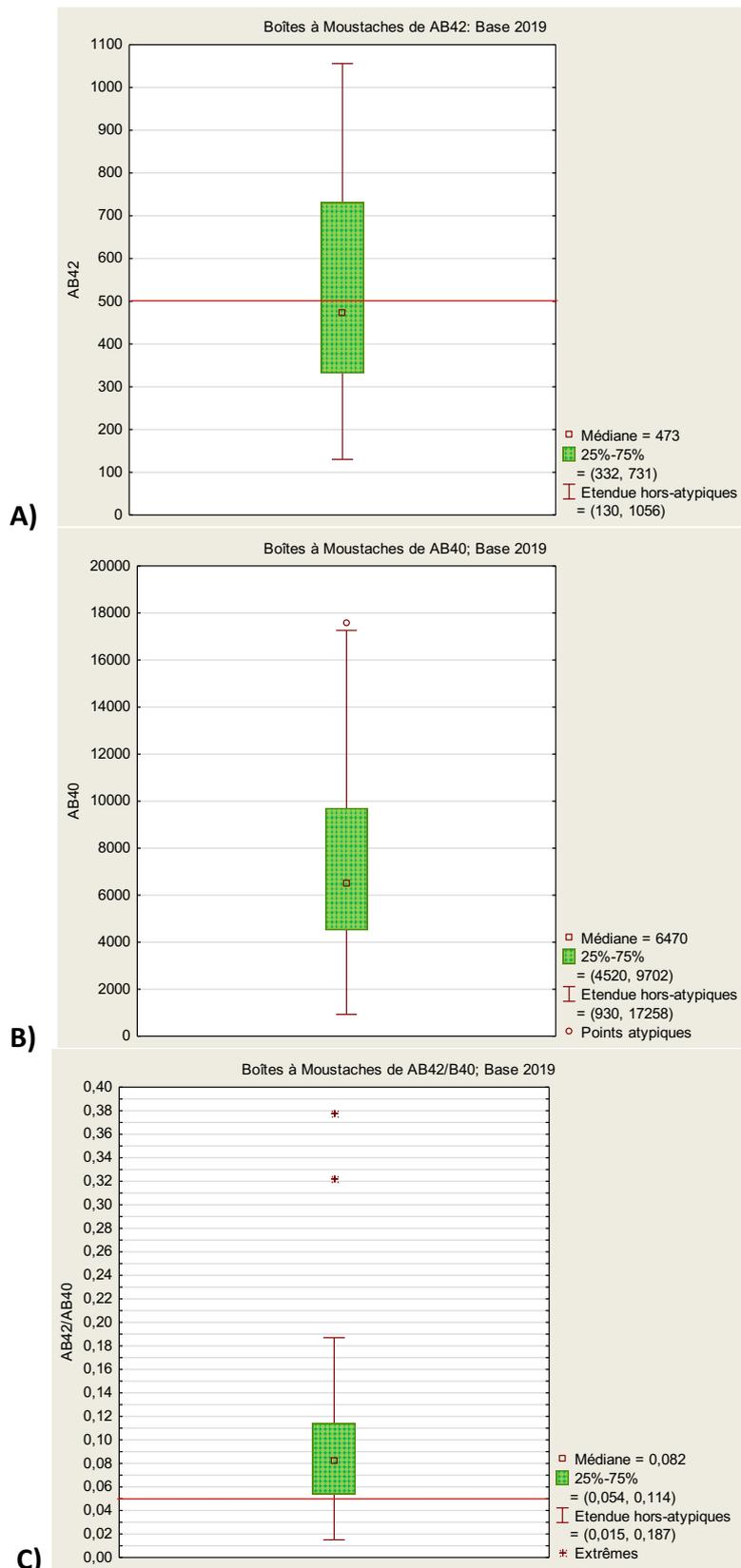


Figure 20 – Box plot des biomarqueurs amyloïdes de 2019

$A\beta_{1-42}$ (pg/mL) (A); $A\beta_{1-40}$ (pg/mL) (B); $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ (pg/mL) (C)

La ligne rouge représente le seuil en dessous duquel la valeur des biomarqueurs est pathologique (respectivement 500 pg/mL pour l' $A\beta_{1-42}$ et 0,05 pour le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$)

$AB42 = A\beta_{1-42}$; $AB40 = A\beta_{1-40}$; $AB42/AB40 = A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$

De manière statistiquement significative, les sujets MA étaient plus âgés. Il n’y avait pas de différence significative entre les sexes. Les sujets MA avaient un taux d’A β ₁₋₄₂ plus bas et un taux de p-Tau et de Tau plus élevé que les patients non-MA. Le ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ était plus bas chez les sujets MA (Tableau 11).

Tableau 11 – Comparaison des caractéristiques des patients en fonction leur diagnostic.

Âge	Non-MA		MA		valeur p		
	Moyenne	Écart type	Moyenne	Écart type			
	67,4	(9,6)	72,5	(6,7)	0,014*		
Sexe	n	%	n	%			
Femme	40	(45)	13	(59)	0,182 ϕ		
Biomarqueurs	Médiane	Intervalle Interquartile		Médiane	Intervalle Interquartile		
A β ₁₋₄₂ (pg/mL)	560,00	412,00	758,00	316,000	284,000	419,00	0,000 \wedge *
p-Tau (pg/mL)	41,00	32,00	53,00	97,000	69,000	120,00	0,000 \wedge *
Tau (pg/mL)	252,50	186,50	361,50	671,500	526,000	882,00	0,000 \wedge *
A β ₁₋₄₀ (pg/mL)	5511,50	4137,0	9192,5	9730,000	7527,00	12184,0	0,000 \wedge *
A β ₁₋₄₂ /A β ₁₋₄₀	0,09	0,07	0,13	0,040	0,029	0,05	0,000 \wedge *
A+	n	%	n	%			
Avec A β ₁₋₄₂ seule	43	(47,73)	18	(81,82)			0,042 χ *
Avec A β ₁₋₄₂ /A β ₁₋₄₀	5	(5,68)	17	(77,27)			0,000 χ *
Profils typiques Alzheimer							
Avec A β ₁₋₄₂ seule	3	(3,41)	14	(63,64)			0,000 χ *
Avec A β ₁₋₄₂ /A β ₁₋₄₀	1	(1,14)	15	(68,18)			0,000 χ *

\wedge Test U de Mann-Whitney ; ϕ Test exact de Fisher ; χ Test de Chi-deux
* significatif < p 0,05

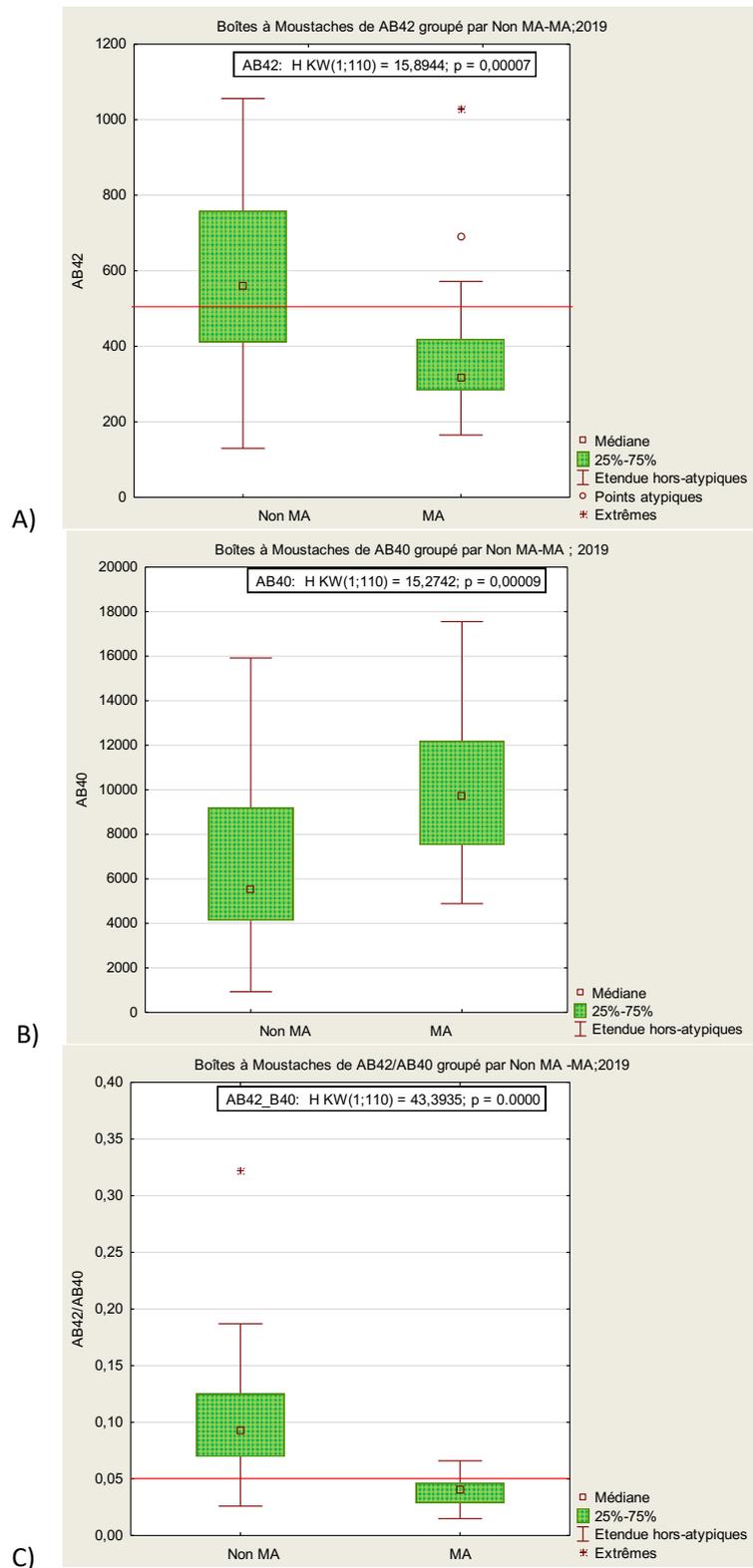


Figure 21 – Box plot des biomarqueurs amyloïdes de 2019, en fonction du diagnostic

$A\beta_{1-42}$ (pg/mL) (A); $A\beta_{1-40}$ (pg/mL) (B); $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ (pg/mL) (C)

La ligne rouge représente le seuil en dessous duquel la valeur des biomarqueurs est pathologique (respectivement 500 pg/mL pour l' $A\beta_{1-42}$ et 0,05 pour le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$)

$AB42 = A\beta_{1-42}$; $AB40 = A\beta_{1-40}$; $AB42/AB40 = A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$

Le taux d' $A\beta_{1-42}$ et le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ diminuaient significativement avec l'âge tandis que le taux d' $A\beta_{1-40}$ semblait rester stable (petit p non significatif). A noter que le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ semblait moins diminuer avec l'âge que l' $A\beta_{1-42}$ seule (Figure 22).

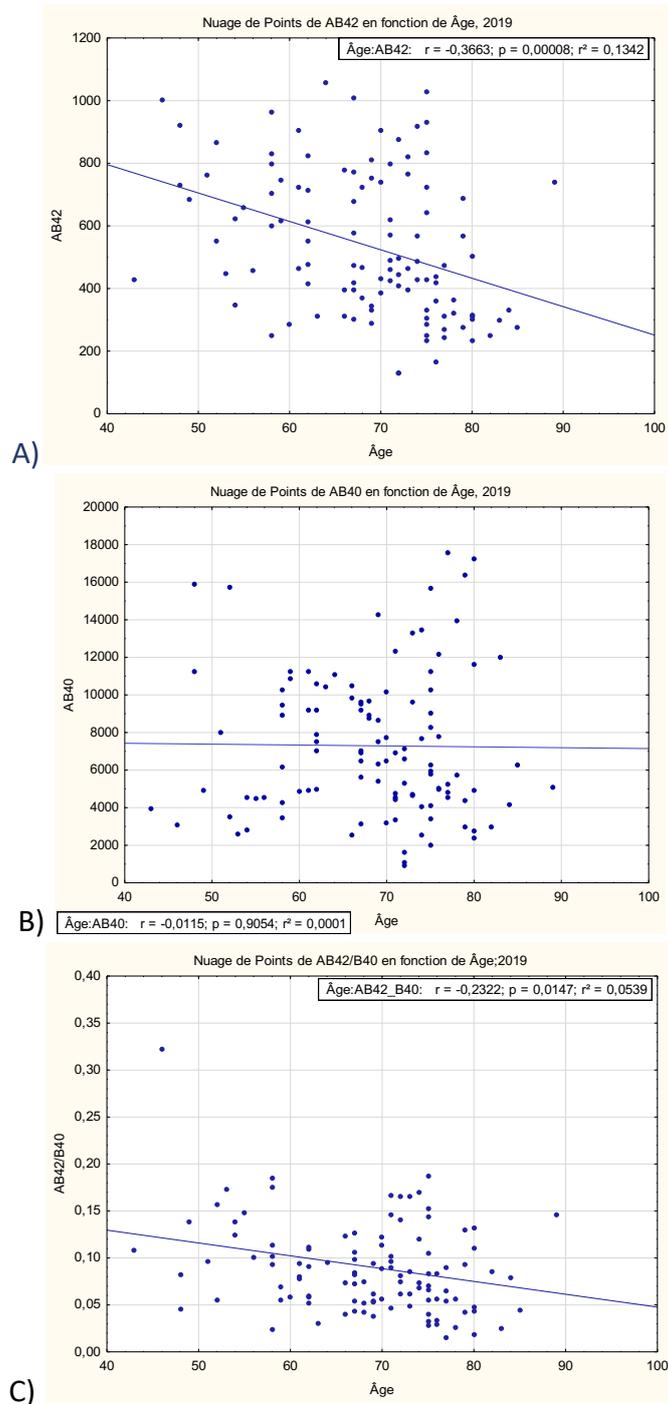


Figure 22 – Diagramme de dispersion de la valeur des biomarqueurs amyloïdes en fonction de l'âge

Selon l' $A\beta_{1-42}$ (Figure A) ; l' $A\beta_{1-40}$ (B) ; le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ (C)
 $AB42 = A\beta_{1-42}$; $AB40 = A\beta_{1-40}$; $AB42/AB40 = A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$

2. Pourcentage de modification de A

En cas de dosage systématique de l' $A\beta_{1-40}$, le calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ modifiait A dans 42% (n=46) des cas (Tableau 12, Figures 23 et 24).

Plus précisément, lorsque le taux d' $A\beta_{1-42}$ était normale, le calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ modifiait A dans 8% (n= 4) des cas.



Lorsque l' $A\beta_{1-42}$ était anormale, le calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ modifiait A dans 70% (n=42) des cas.



Le coefficient Kappa, de concordance entre ces deux tests, est mauvais ($\kappa = 0,207$). Le plus grand désaccord entre ces deux tests est quand le taux d' $A\beta_{1-42}$ est anormal, le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ est alors le plus souvent normal.

Tableau 12 – Pourcentage de changement de A après le calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$

	Changement de A ?		
	n	n	%
$A\beta_{1-42}$ anormale	60	42	(70)
$A\beta_{1-42}$ normale	50	4	(8)
Total	110	46	(42)

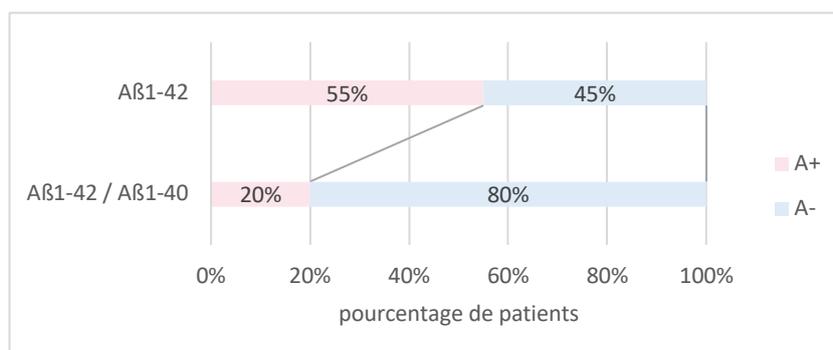


Figure 23 – Distribution de A en fonction de l' $A\beta_{1-42}$ ou du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$

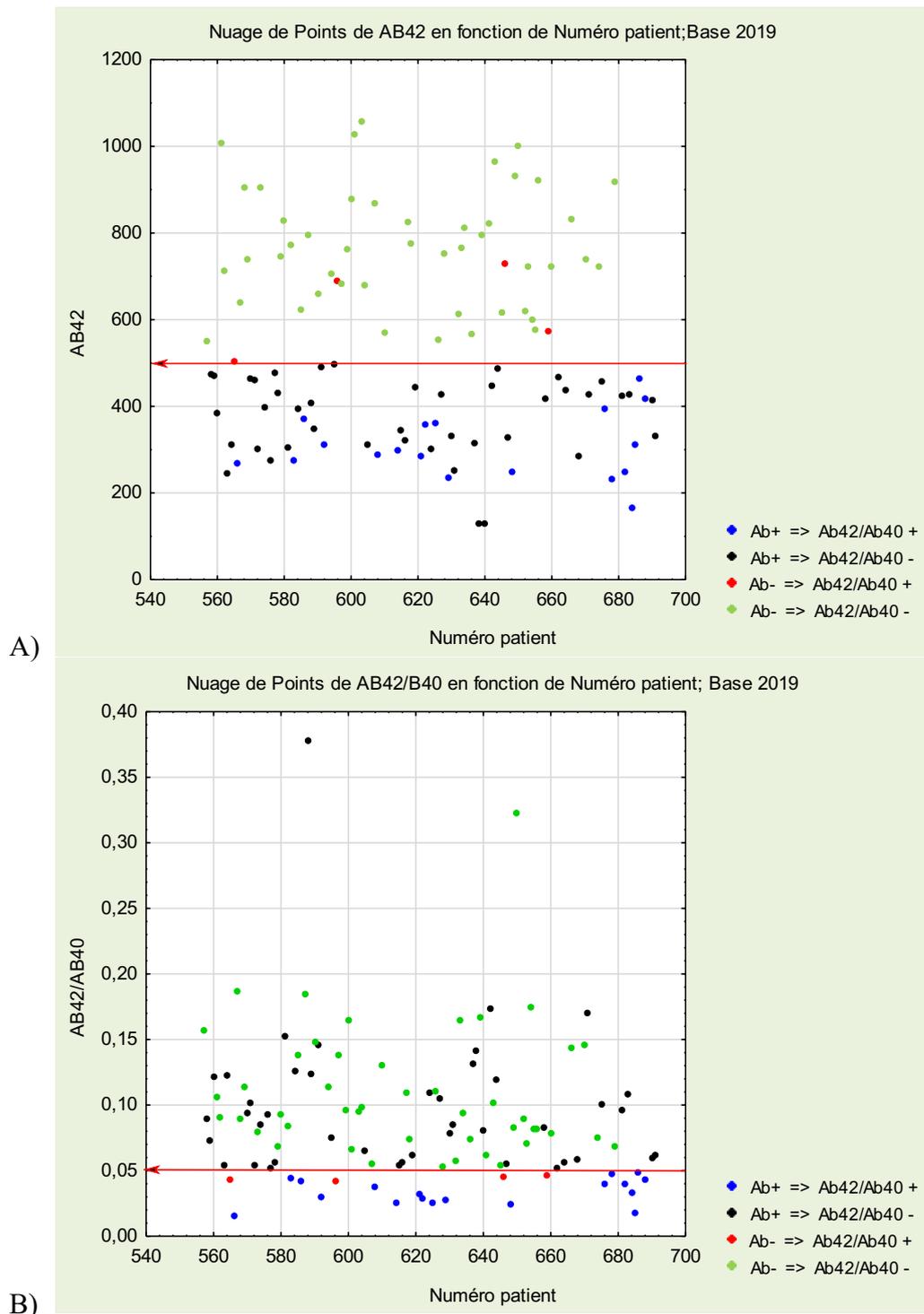


Figure 24 – Discordance entre les deux tests : modification de A en fonction du dosage de l'AB₁₋₄₂ (figure A) ou du ratio AB₁₋₄₂/AB₁₋₄₀ (figure B)

Les nuages de points sont discriminés selon les différents types de discordances entre les deux biomarqueurs :

- Point bleu : AB₁₋₄₂ est anormale (A+) => le ratio AB₁₋₄₂/AB₁₋₄₀ reste anormal (A+)
- Point noir : AB₁₋₄₂ est anormale (A+) => le ratio AB₁₋₄₂/AB₁₋₄₀ devient normal (A-)
- Point rouge : AB₁₋₄₂ est normale (A-) => le ratio AB₁₋₄₂/AB₁₋₄₀ devient anormal (A+)
- Point vert : AB₁₋₄₂ est normale (A-) => le ratio AB₁₋₄₂/AB₁₋₄₀ reste normal (A-)

La ligne rouge représente le seuil en dessous duquel la valeur des biomarqueurs est pathologique (respectivement 500 pg/mL pour l'AB₁₋₄₂ et 0,05 pour le ratio AB₁₋₄₂/AB₁₋₄₀)

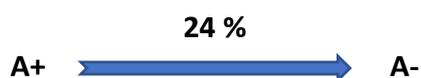
3. Pourcentage de reclassification des profils

Les caractéristiques de tous les profils sont résumées dans le Tableau 13.

Lorsque le profil était normal, le dosage du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ modifiait A dans 2% (n=1) des cas (Tableau 8).



Lorsque le profil était typique Alzheimer, le dosage du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ modifiait A dans 24% (n=4) des cas.



A noter que lorsque le profil était intermédiaire, le dosage du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ modifiait A dans 79% (n=41) des cas.

Plus précisément, lorsque le taux d' $A\beta_{1-42}$ était anormal (n = 43), le calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ était normal et donc modifiait A dans 88% des cas (n = 38).



Lorsque le taux d' $A\beta_{1-42}$ était normal (n= 9), le calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ était anormal et donc modifiait A dans 33% des cas (n = 3).



Cela a permis de reclasser les profils des patients en diminuant les profils intermédiaires (de 28%) et en augmentant les profils normaux (de 29%), avec une globale stabilité des profils typiques Alzheimer (diminution de 1%) (Figure 25).

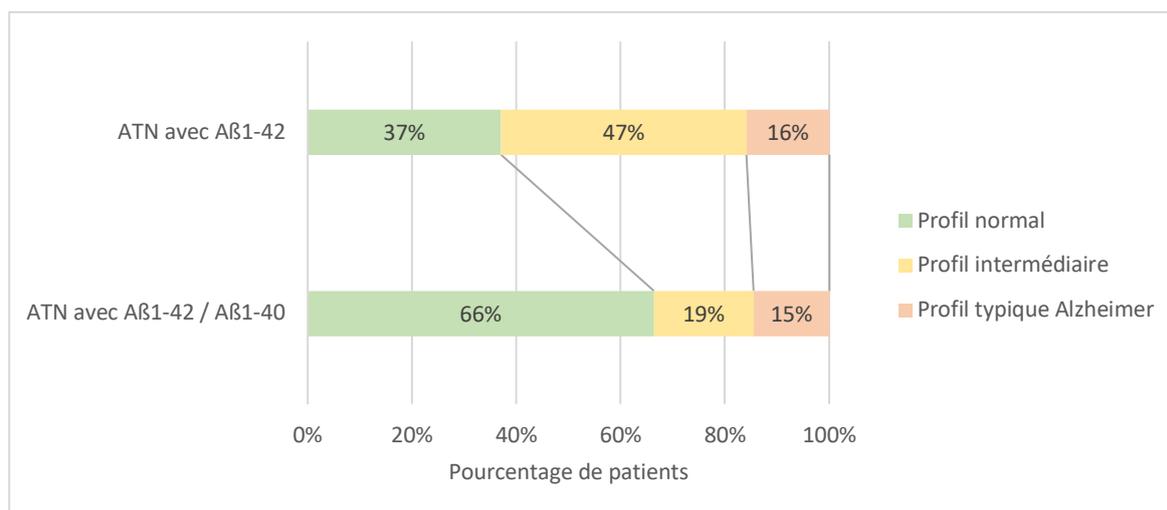


Figure 25 – Distribution des profils en fonction de A

Tableau 13 – Pourcentage de modification de A en fonction des profils et pourcentage de reclassification profils, après calcul du ratio $A\beta_{1-42} / A\beta_{1-40}$.

Caractéristiques des profils	Avant dosage de l' $A\beta_{1-40}$		Modification de A		Après dosage de l' $A\beta_{1-40}$	
	n	%	n	%	n	%
Profils normal	41	(37)	1	(2)	73	(66)
A-T-N-						
Profils intermédiaires	52	(47)	41	(79)	21	(19)
A-T+N- 1	0	(0)* ¹	0	0* ²	1	(4,8)* ¹
A-T-N+ 1	4	(7,7)* ¹	0	0* ²	7	(33,3)* ¹
A-T+N+ 2	5	(9,6)* ¹	3	(60)* ²	6	(28,5)* ¹
A+T-N- 1	36	(69,2)* ¹	33	(92)* ²	5	(23,8)* ¹
A+T+N- 2	3	(5,8)* ¹	2	(67)* ²	1	(4,8)* ¹
A+T+N+ 2	4	(7,7)* ¹	3	(75)* ²	1	(4,8)* ¹
Profils typiques						
Alzheimer	17	(16)	4	(24)	16	(15)
A+T+N+						

*¹ pourcentages des sous-catégories de profils intermédiaires, calculés par rapport au nombre total de profils intermédiaires (et non par rapport au nombre total de sujets inclus)

*² pourcentages de modification pour chaque sous-catégorie de profils intermédiaires calculés par rapport à la sous-catégorie avant dosage de l' $A\beta_{1-40}$

VI. Discussion

A. Résultats clés

Nous avons mis en évidence qu'environ 2/3 des patients considérés initialement comme A+ par le dosage de l'A β ₁₋₄₂ seule sont reclassés A- après le dosage de l'A β ₁₋₄₀ et le calcul du ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀. Lorsque l'A β ₁₋₄₂ seule est normale, le ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ modifie A dans 1/3 des cas.

Quand nous prenons en compte les trois biomarqueurs, nous mettons en évidence l'utilité du dosage de l'A β ₁₋₄₀ et du calcul du ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ lorsque les profils du LCS sont intermédiaires, ce qui est en accord avec la littérature mais aussi lorsqu'ils sont typiques Alzheimer. A l'inverse, lorsque les profils sont normaux, nous n'observons pas de modification significative de A. Cela suggère que nous surestimons la présence d'une amyloïdopathie chez un nombre important de patient dans notre cohorte, en pratique courante.

Ces résultats peuvent être expliqués par le fait que l'A β ₁₋₄₀ a une plus grande stabilité interindividuelle et permet donc par le calcul du ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ un meilleur reflet de l'amyloïdopathie cérébrale en diminuant la variabilité interindividuelle de l'A β ₁₋₄₂. Cela permet une meilleure classification des profils.

B. Points forts

Notre étude a plusieurs points forts. Premièrement, nous avons recueilli un grand nombre de patients, ce qui a renforcé la puissance de l'étude. Cela a pu permettre la mise en évidence de l'utilité de l'A β ₁₋₄₀ pour les profils typiques Alzheimer.

Deuxièmement, en incluant tous les patients ayant eu un bilan pour des troubles cognitifs au sein des services de neurologie du CHU de Toulouse et pour lesquels un diagnostic a été posé, nous nous rapprochons le plus possible de la réalité de la pratique clinique.

C. Limites de l'étude

Notre étude a plusieurs limites. Premièrement, nous n'avons pas pu comparer nos résultats obtenus par les biomarqueurs au gold-standard qui est l'anatomo-pathologie, néanmoins la validité de ces biomarqueurs comme décrits dans notre introduction a été étudiée dans de nombreuses études. En outre l'absence de preuve anatomopathologique correspond à la réalité quotidienne de la médecine actuelle.

Deuxièmement nous n'avons pas non plus inclus de sujets contrôles pour comparer nos résultats mais l'utilisation des biomarqueurs biologiques que nous avons évalués a déjà été validée par de nombreuses études scientifiques et leur valeur seuil a été déterminée précédemment par notre laboratoire conformément à la littérature.

Troisièmement il existe peut-être un biais de sélection des patients adressés en neurologie au CHU de Toulouse pour un bilan cognitif, en termes de gravité clinique, de complexité du diagnostic ou des comorbidités nécessitant une prise en charge en centre spécialisé. Toutefois les neurologues de ville et des cliniques privées nous adressent leurs patients pour le prélèvement des biomarqueurs qui ne sont pris en charge par la sécurité sociale qu'en secteur public, nous drainons donc une large population de patients qui paraît représentative de la population générale de neurologie.

Nos patients semblent plus jeunes que ceux décrits dans la littérature scientifique. Cela peut être expliqué par l'existence de deux centres mémoire experts à Toulouse, l'un rattaché à la neurologie et l'autre à la gériatrie. Or nous savons que la prévalence de la MA et de ses diagnostics différentiels varie avec l'âge. Nos résultats ne sont donc pas extrapolables à l'ensemble de la population consultant pour des troubles cognitifs. Il pourrait donc être intéressant d'étudier l'apport de l'A β ₁₋₄₀ dans une cohorte de patients de gériatrie.

Nous n'avons pas mis en évidence d'apport de l'A β ₁₋₄₀ dans le cas des profils normaux. Cela peut être expliqué par un manque de puissance même si la taille de notre échantillon est importante. Il serait intéressant de réaliser des études complémentaires avec une taille d'échantillon plus élevée. Une deuxième hypothèse serait que l'A β ₁₋₄₀ n'apporte pas de meilleur reflet de l'amyloïdopathie en cas de profil normal mais d'autres études ont mis en évidence une utilité du dosage de l'A β ₁₋₄₀ dans ce contexte(93,95).

D. Comparaison de nos résultats à la littérature

1. Prévalence de la MA et caractéristiques de la population

La prévalence de la MA dans notre cohorte est d'environ 20 à 25%, ce qui se rapproche de la prévalence de 30% de MA dans l'une des cohortes étudiées par Lehmann en 2018(94), elle diffère néanmoins de nombreuses autres études dans lesquelles la prévalence de la MA est beaucoup plus élevée(75,77,93,51). Comme décrit plus haut, cela est probablement dû au fait que nos patients sont issus d'une population prise en charge en neurologie et sont donc plus jeunes que la population générale de patients consultant pour des troubles cognitifs.

Les caractéristiques des patients MA comparés aux sujets non-MA dans notre cohorte de 2019 sont similaires à celles d'autres études qui mettent aussi en évidence une différence significative de l'âge sans différence significative du sexe entre les deux populations et une différence significative des taux des biomarqueurs A β ₁₋₄₂, p-Tau et Tau(80,77,94,95). Tandis que d'autres études semblent mettre en évidence une différence entre les sexes avec une prévalence plus importante de MA chez les sujets de sexe féminin(93).

Par contre dans notre étude, le taux d' $A\beta_{1-40}$ est plus élevé, de manière significative, chez les patients diagnostiqués MA, ce qui est en accord avec les résultats de Dorey et al, 2015. Spies et al. avaient aussi mis en évidence une différence significative des taux d' $A\beta_{1-40}$ entre les sujets contrôles et les différentes maladies neuro-évolutives. Mais nos résultats diffèrent des résultats de nombreuses autres études qui ont mis en évidence l'absence de variabilité du taux d' $A\beta_{1-40}$ en cas de processus pathologique(69,70,77,94,95).

Concernant la variabilité des taux des biomarqueurs amyloïdes en fonction de l'âge, nos résultats pour la sous-population de 2017-2018 ne nous semblent pas fiables étant donné que dans cette sous-population l' $A\beta_{1-40}$ a été dosé en raison du caractère ambigu ou douteux des profils ce qui entraîne un biais de sélection. Nos résultats de 2019 nous semblent plus fiables, et il est mis en évidence une tendance à la diminution de l' $A\beta_{1-42}$ et à une globale stabilité de l' $A\beta_{1-40}$ en fonction de l'âge. Tandis que le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ semble plus stable avec l'âge que l' $A\beta_{1-42}$ et pourrait donc permettre de mieux estimer l'amyloïdopathie cérébrale en fonction de l'âge. Il serait intéressant de réaliser des études complémentaires pour étudier cette hypothèse.

La répartition initiale des profils normaux, intermédiaires et typiques Alzheimer dans notre cohorte est similaire à celle de plusieurs études(69,70,77,94,95), elle diffère de celle d'autres études(75,77).

2. Modification de A et reclassification des profils

La reclassification des profils dans notre cohorte est similaire à celle de plusieurs études pour la reclassification des profils intermédiaires en cas de dosage de l' $A\beta_{1-40}$ en cas de profil ambigu(77) ou en cas de profil intermédiaire(94). Nos résultats sont similaires à ceux de Baldeiras et al. pour la reclassification des profils typiques Alzheimer et intermédiaires en cas du dosage systématique de l' $A\beta_{1-40}$ (95). Mais ils en diffèrent pour les profils normaux (17% (n=10) de modification). Nos résultats diffèrent aussi de ceux de Lehmann et al. en cas de dosage systématique de l' $A\beta_{1-40}$: en effet dans leur étude, cela entraîne une augmentation plus importante des profils typiques Alzheimer et une diminution plus importante des profils intermédiaires que dans notre étude.

La différence observée entre nos résultats et ceux de la littérature, concernant la plus grande discordance entre l' $A\beta_{1-42}$ et le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ en cas d' $A\beta_{1-42}$ initialement anormale, peut être liée à la variabilité des valeurs des biomarqueurs due aux techniques pré-analytiques et notamment au choix des valeurs seuils(98,100). Il a notamment été démontré que les taux d' $A\beta_{1-42}$ et d' $A\beta_{1-40}$ tendaient à diminuer de façon parallèle en fonction des tubes de polypropylène utilisés et que le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ était donc peu impacté par ces variations. Cela montre donc l'hétérogénéité des valeurs des biomarqueurs entre les différents centres et la nécessité d'une homogénéisation des pratiques entre les centres.

Comme nous l'avons dit dans notre introduction, les pratiques tendent à s'homogénéiser pour la méthodologie pré-analytique et la détermination des valeurs seuils des biomarqueurs, même si au moment de notre étude cela n'était pas encore tout à fait le cas. En 2019, suite à l'avènement d'une nouvelle technique d'analyse automatique des biomarqueurs, par dosage immunoenzymatique chimioluminescent (LUMIPULSE)(102), une nouvelle tentative

d'homogénéisation des valeurs seuils a eu lieu entre les centres hospitaliers, notamment en France. Cette méthode est utilisée au CHU de Toulouse depuis septembre 2019.

E. Autres données de la littérature scientifique : comparaison de l' $A\beta_{1-40}$ et du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$

Un groupe de travail européen a récemment analysé les résultats des études scientifiques parues depuis les années 2000, sur l'intérêt du dosage de l' $A\beta_{1-40}$ et du calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ (96).

L'utilité du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ a été évaluée pour différentes raisons : dans le cadre du diagnostic positif de la MA et pour la différencier des sujets contrôles ou non-MA, ainsi que pour évaluer le risque de développer une MA chez un patient MCI.

Il est mis en évidence que le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ permet un meilleur reflet de l'amyloïde cérébral. En effet l' $A\beta_{1-40}$ est le meilleur reflet de l' $A\beta$ totale qui a une variabilité interindividuelle qui correspond à une courbe de Gauss et l' $A\beta_{1-40}$ n'est pas censé être modifié par l'existence cas d'un processus pathologique cérébral.

Parmi les 16 études analysées, la majorité s'accorde sur le fait que le calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ permet une meilleure discrimination des sujets MA par rapport aux sujets non-MA et aux sujets contrôles.

Concernant les autres maladies neuro-évolutives, l' $A\beta_{1-40}$ pourrait aussi être un bon biomarqueur. En effet, dans le cas des pathologies cérébrovasculaires chroniques, le taux d' $A\beta_{1-42}$ et d' $A\beta_{1-40}$ semble diminuer, tandis que le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ reste stable, ce qui permet donc de mieux discriminer ces pathologies de la MA. Dans la DLFT, le taux d' $A\beta_{1-40}$ serait plus bas, comme décrit dans notre introduction, et permettrait donc aussi de mieux différencier une DLFT d'une MA.

Concernant la prédiction d'une évolution vers une démence due à la MA chez un sujet MCI, 6 études ont été analysées dans cet article et mettent en évidence que le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ a une meilleure corrélation avec le développement d'une démence de type MA que l' $A\beta_{1-40}$ seule.

F. Un autre biomarqueur amyloïde : la PET-amyloïde

Hansson et al. en 2019 ont aussi repris les articles étudiant la PET-amyloïde et l' $A\beta_{1-42}$ et mettent en évidence que ces deux biomarqueurs ont une bonne corrélation avec le gold standard qui est l'anatomopathologie(96).

En 2016, Janelidze et al. ont mis en évidence qu'il existait néanmoins une discordance de 10 à 20% entre les résultats de l' $A\beta_{1-42}$ et la PET-amyloïde, et que le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ avait une meilleure corrélation avec la PET-amyloïde(51).

Un consortium a mené une étude sur l'indication et l'apport de la PET-amyloïde chez les patients ayant des troubles cognitifs. Ils ont mis en évidence que chez les sujets jeunes, la PET-amyloïde était plus souvent positive et donc permettait de confirmer la MA tandis que chez

les sujets plus âgés la PET-amyloïde était plus souvent négative et donc orientait plutôt vers la recherche d'un diagnostic différentiel (103). Cela est corrélé à l'augmentation de la prévalence des autres maladies neuro-évolutives avec l'âge, notamment de la MCL.

G. Validité externe et application en pratique clinique

Notre étude est monocentrique, les résultats qui en émanent nous semblent néanmoins pouvoir être extrapolés aux patients consultant pour des troubles cognitifs dans les services de neurologie. Il semble toutefois difficile de les extrapoler à des patients plus âgés.

L'utilisation du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ permettrait de mieux discriminer la présence d'une amyloïdopathie et donc de mieux diagnostiquer la MA et ces diagnostics différentiels. Il permettrait alors d'apporter une prise en charge plus adaptée au patient et à son entourage familial.

De plus rajouter le dosage de l' $A\beta_{1-40}$ de façon systématique en pratique clinique paraît simple à réaliser. En effet il peut être rajouté sur le LCS déjà prélevé, comme cela est déjà pratiqué par les biologistes en cas de profil intermédiaire. Cela n'entraîne donc pas d'examen supplémentaire invasif pour le patient.

H. Apport en recherche

Si la mise en évidence formelle d'une amyloïdopathie est nécessaire à l'établissement d'un diagnostic fiable de MA, elle est encore plus importante dans un but thérapeutique, compte tenu de la recherche actuellement d'un traitement efficace contre la MA. En effet on attribue l'échec des premiers essais des thérapies anti-amyloïdes au fait que la présence d'une amyloïdopathie n'avait pas été certifiée préalablement à l'inclusion des patients même si cela n'est probablement pas la seule cause de cet échec puisque d'autres essais thérapeutiques ont échoués par la suite malgré l'inclusion de patients A+(104).

Comme nous l'avons dit précédemment il pourrait être intéressant d'étudier l'utilité de l' $A\beta_{1-40}$ dans une population de patients plus âgés.

Il serait aussi intéressant de réaliser une étude prospective, évaluant de nouveau la concordance de l' $A\beta_{1-42}$ avec le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ étant donné la nouvelle méthode d'analyse des biomarqueurs dans le LCS qui est utilisée depuis septembre 2019 à Toulouse et qui tend à s'homogénéiser en France.

VII. Conclusion

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des pathologies neuro-évolutives. Sa prévalence augmente avec l'âge mais il en est de même pour certains de ses diagnostics différentiels.

Le diagnostic positif fiable de MA en pratique clinique reste un défi, le gold-standard étant l'anatomo-pathologie. Dans ce contexte, les classifications internationales de la MA ont évolué avec le temps, intégrant progressivement les biomarqueurs. Ceux-ci permettent de mettre en évidence *in vivo* l'existence des pattern spécifiques de la MA : l'existence d'une amyloïdopathie (A) par la diminution de l' $A\beta_{1-42}$ ou du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ dans le LCS ou par la présence de dépôts amyloïdes sur la PET-amyloïde, l'existence d'une dégénérescence fibrillaire (T) par l'augmentation de p-Tau dans le LCS ou une accumulation de Tau sur la PET-Tau et l'existence d'une neuro-dégénérescence (N) par une atrophie hippocampique à l'IRM ou un hypométabolisme temporo-pariétal à la PET- ^{18}F FDG.

L'existence d'une double définition de A+ dans le LCS nous a particulièrement intéressés et nous nous sommes posé la question de la pertinence de ces deux mesures.

Nous avons donc analysé sur une étude rétrospective en 2017-2018 et une étude prospective en 2019 l'impact qu'avait le dosage de l' $A\beta_{1-40}$ et le calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$.

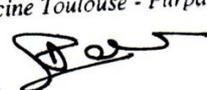
Nous avons mis en évidence qu'il y avait une faible concordance entre l' $A\beta_{1-42}$ et le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ et ce surtout quand l' $A\beta_{1-42}$ était anormale et à un moindre degré quand elle était normale. Quand nous prenions en compte les trois biomarqueurs (A,T,N), le calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ permettait de reclasser les profils intermédiaires mais aussi les profils typiques Alzheimer, en accord avec la littérature. Nous n'avons pas mis en évidence de différence quand le profil était normal.

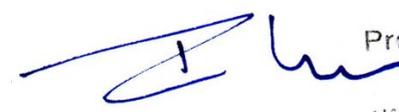
D'autres études ont mis en évidence l'intérêt du dosage systématique de l' $A\beta_{1-40}$ et du calcul du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, qui apporte une meilleure sensibilité et spécificité dans le diagnostic de la MA.

Le dosage de l' $A\beta_{1-40}$ ne devrait donc pas être limité aux seuls profils ambigus ou intermédiaires mais devrait être réalisé de manière systématique.

Étant donné une meilleure homogénéisation des méthodes pré-analytiques et de la détermination des valeurs seuils entre les différents centres hospitaliers français, suite à l'utilisation récente d'une nouvelle méthode de dosage des biomarqueurs dans le LCS, il pourrait être intéressant de réaliser une nouvelle étude prospective sur ce sujet.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse - Purpan


Didier CARRIÉ


Professeur François CHOLLET
Département de Neurologie
Unité Neuro-Vasculaire
Hôpital Pierre-Paul Riquet - CHU PURPAN
Hall B - 2ème Etage
TSA 40031 - 31059 TOULOUSE CEDEX
N° RPPS : 10002860202

VIII. Bibliographie

1. Définition et chiffres de la maladie d'Alzheimer [Internet]. Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>
2. 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*. juill 1984;34(7):939-44.
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. août 2007;6(8):734-46.
4. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. mai 2011;7(3):263-9.
5. 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.
6. 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*. 2018;14(4):535-62.
7. About a peculiar disease of the cerebral cortex. By Alois Alzheimer, 1907 (Translated by L. Jarvik and H. Greenson). *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1987;1(1):3-8.
8. Cipriani G, Dolciotti C, Picchi L, Bonuccelli U. Alzheimer and his disease: a brief history. *Neurol Sci*. avr 2011;32(2):275-9.
9. Graeber MB, Kösel S, Grasbon-Frodl E, Möller HJ, Mehraein P. Histopathology and APOE genotype of the first Alzheimer disease patient, Auguste D. *Neurogenetics*. mars 1998;1(3):223-8.
10. Hurley AC, Wells N. Past, present, and future directions for Alzheimer research. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. juin 1999;13 Suppl 1:S6-10.
11. Prince MJ. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia [Internet]. 2015 [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>
12. Roe CM, Xiong C, Miller JP, Cairns NJ, Morris JC. Interaction of neuritic plaques and education predicts dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. juin 2008;22(2):188-93.
13. Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci*. 9 mai 2019;26(1):33.
14. Xu W, Yu J-T, Tan M-S, Tan L. Cognitive reserve and Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. févr 2015;51(1):187-208.
15. Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ, et al. Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*. 26 avr 2011;76(17):1485-91.
16. Thomas KR, Bangen KJ, Weigand AJ, Edmonds EC, Sundermann E, Wong CG, et al. Type II Diabetes Interacts With Alzheimer Disease Risk Factors to Predict Functional Decline. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 10 juill 2019;
17. Santos-Lozano A, Pareja-Galeano H, Sanchis-Gomar F, Quindós-Rubial M, Fiuza-Luces C, Cristi-Montero C, et al. Physical Activity and Alzheimer Disease: A Protective

Association. *Mayo Clin Proc.* août 2016;91(8):999-1020.

18. Veronese N, Solmi M, Basso C, Smith L, Soysal P. Role of physical activity in ameliorating neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease: A narrative review. *Int J Geriatr Psychiatry.* sept 2019;34(9):1316-25.
19. Alzheimer (maladie d') [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 16 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>
20. Li Y-S, Yang Z-H, Zhang Y, Yang J, Shang D-D, Zhang S-Y, et al. Two Novel Mutations and a de novo Mutation in PSEN1 in Early-onset Alzheimer's Disease. *Aging Dis.* 1 août 2019;10(4):908-14.
21. Saint-Aubert L, Payoux P, Hannequin D, Barbeau EJ, Champion D, Delisle M-B, et al. MR, (18)F-FDG, and (18)F-AV45 PET correlate with AD PSEN1 original phenotype. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* mars 2013;27(1):91-4.
22. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, et al. A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline. *Nature.* 2 août 2012;488(7409):96-9.
23. Robinson M, Lee BY, Hane FT. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 2: Genetics and Epidemiology. *J Alzheimers Dis.* 2017;57(2):317-30.
24. Mortimer JA, Snowdon DA, Markesbery WR. The effect of APOE-epsilon4 on dementia is mediated by Alzheimer neuropathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* juin 2009;23(2):152-7.
25. Kwon OD. Apolipoprotein E4: A Risk Factor for Successful Cognitive Aging. *Dement Neurocogn Disord.* sept 2016;15(3):61-7.
26. Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Shaw LM, Trojanowski JQ, et al. Effect of apolipoprotein E on biomarkers of amyloid load and neuronal pathology in Alzheimer disease. *Ann Neurol.* mars 2010;67(3):308-16.
27. Hartley D, Blumenthal T, Carrillo M, DiPaolo G, Esralew L, Gardiner K, et al. Down syndrome and Alzheimer's disease: Common pathways, common goals. *Alzheimers Dement.* juin 2015;11(6):700-9.
28. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-59.
29. Kang J, Lemaire HG, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik KH, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature.* 19 févr 1987;325(6106):733-6.
30. Thal DR, Capetillo-Zarate E, Schultz C, Rüb U, Saido TC, Yamaguchi H, et al. Apolipoprotein E co-localizes with newly formed amyloid beta-protein (Abeta) deposits lacking immunoreactivity against N-terminal epitopes of Abeta in a genotype-dependent manner. *Acta Neuropathol.* nov 2005;110(5):459-71.
31. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, Bigio EH, Cairns NJ, Carrillo MC, et al. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* janv 2012;8(1):1-13.
32. Duyckaerts C, Panchal M, Delatour B, Potier M-C. Neuropathologie morphologique et moléculaire de la maladie d'Alzheimer. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* 1 mars 2009;67(2):127-35.
33. Cras P, Smith MA, Richey PL, Siedlak SL, Mulvihill P, Perry G. Extracellular neurofibrillary tangles reflect neuronal loss and provide further evidence of extensive protein cross-linking in Alzheimer disease. *Acta Neuropathol.* 1995;89(4):291-5.
34. Fewster PH, Griffin-Brooks S, MacGregor J, Ojalvo-Rose E, Ball MJ. A Topographical Pathway by Which Histopathological Lesions Disseminate through the Brain of Patients with Alzheimer's Disease. *DEM.* 1991;2(3):121-32.

35. Delacourte A, David JP, Sergeant N, Buée L, Wattez A, Vermersch P, et al. The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*. 12 avr 1999;52(6):1158-65.
36. Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. sept 2011;1(1):a006189.
37. Mirra SS, Heyman A, McKeel D, Sumi SM, Crain BJ, Brownlee LM, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. avr 1991;41(4):479-86.
38. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging*. août 1997;18(4 Suppl):S1-2.
39. Thal DR, Rüb U, Orantes M, Braak H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology*. 25 juin 2002;58(12):1791-800.
40. Braak H, Braak E. Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiol Aging*. août 1997;18(4):351-7.
41. Price JL, McKeel DW, Buckles VD, Roe CM, Xiong C, Grundman M, et al. Neuropathology of nondemented aging: presumptive evidence for preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*. juill 2009;30(7):1026-36.
42. Au R, Seshadri S, Knox K, Beiser A, Himali JJ, Cabral HJ, et al. The Framingham Brain Donation Program: neuropathology along the cognitive continuum. *Curr Alzheimer Res*. juill 2012;9(6):673-86.
43. Bennett DA, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Arnold SE. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Arch Neurol*. mars 2004;61(3):378-84.
44. Monsell SE, Mock C, Roe CM, Ghoshal N, Morris JC, Cairns NJ, et al. Comparison of symptomatic and asymptomatic persons with Alzheimer disease neuropathology. *Neurology*. 4 juin 2013;80(23):2121-9.
45. Bennett DA, Wilson RS, Boyle PA, Buchman AS, Schneider JA. Relation of neuropathology to cognition in persons without cognitive impairment. *Ann Neurol*. oct 2012;72(4):599-609.
46. 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.
47. Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, Kelly JF, Aggarwal NT, Shah RC, et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*. 27 juin 2006;66(12):1837-44.
48. Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, Floriach-Robert M, Boeve BF, Ivnik RJ, et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. *J Neuropathol Exp Neurol*. nov 2003;62(11):1087-95.
49. Driscoll I, Resnick SM, Troncoso JC, An Y, O'Brien R, Zonderman AB. Impact of Alzheimer's pathology on cognitive trajectories in nondemented elderly. *Ann Neurol*. déc 2006;60(6):688-95.
50. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol*. oct 2006;112(4):389-404.
51. Janelidze S, Zetterberg H, Mattsson N, Palmqvist S, Vanderstichele H, Lindberg O, et al. CSF A β 42/A β 40 and A β 42/A β 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(3):154-65.
52. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and

- blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* juin 2016;15(7):673-84.
53. Chatterjee P, Elmi M, Goozee K, Shah T, Sohrabi HR, Dias CB, et al. Ultrasensitive Detection of Plasma Amyloid- β as a Biomarker for Cognitively Normal Elderly Individuals at Risk of Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 16 août 2019;
 54. Risacher SL, Fandos N, Romero J, Sherriff I, Pesini P, Saykin AJ, et al. Plasma amyloid beta levels are associated with cerebral amyloid and tau deposition. *Alzheimers Dement (Amst).* déc 2019;11:510-9.
 55. Jack CR, Lowe VJ, Senjem ML, Weigand SD, Kemp BJ, Shiung MM, et al. 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain.* mars 2008;131(Pt 3):665-80.
 56. Vemuri P, Gunter JL, Senjem ML, Whitwell JL, Kantarci K, Knopman DS, et al. Alzheimer's disease diagnosis in individual subjects using structural MR images: validation studies. *Neuroimage.* 1 févr 2008;39(3):1186-97.
 57. Tondelli M, Wilcock GK, Nichelli P, De Jager CA, Jenkinson M, Zamboni G. Structural MRI changes detectable up to ten years before clinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* avr 2012;33(4):825.e25-36.
 58. Barkhof F, Polvikoski TM, van Straaten ECW, Kalaria RN, Sulkava R, Aronen HJ, et al. The significance of medial temporal lobe atrophy: a postmortem MRI study in the very old. *Neurology.* 9 oct 2007;69(15):1521-7.
 59. Li T-Q, Wahlund L-O. The search for neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease with advanced MRI techniques. *Acta Radiol.* 1 mars 2011;52(2):211-22.
 60. Rice L, Bisdas S. The diagnostic value of FDG and amyloid PET in Alzheimer's disease-A systematic review. *Eur J Radiol.* sept 2017;94:16-24.
 61. Martínez G, Vernooij RW, Fuentes Padilla P, Zamora J, Bonfill Cosp X, Flicker L. 18F PET with florbetapir for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 22 2017;11:CD012216.
 62. Hall B, Mak E, Cervenka S, Aigbirhio FI, Rowe JB, O'Brien JT. In vivo tau PET imaging in dementia: Pathophysiology, radiotracer quantification, and a systematic review of clinical findings. *Ageing Res Rev.* juill 2017;36:50-63.
 63. Lowe VJ, Wiste HJ, Senjem ML, Weigand SD, Therneau TM, Boeve BF, et al. Widespread brain tau and its association with ageing, Braak stage and Alzheimer's dementia. *Brain.* 01 2018;141(1):271-87.
 64. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* nov 2010;9(11):1118-27.
 65. Nelson PT. Alzheimer's disease is not « brain aging »: neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. - PubMed - NCBI. *Acta Neuropathol [Internet].* 2011 [cité 19 mai 2019]; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21516511>
 66. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 30 août 2012;367(9):795-804.
 67. 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.
 68. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* mai 2011;7(3):280-92.

69. Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, Hüll M, Hampel H, Kessler H, et al. Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load. *J Neurochem.* mai 2007;101(4):1053-9.
70. Lewczuk P, Esselmann H, Otto M, Maler JM, Henkel AW, Henkel MK, et al. Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF Abeta42, Abeta42/Abeta40 ratio and total tau. *Neurobiol Aging.* mars 2004;25(3):273-81.
71. Shoji M, Matsubara E, Kanai M, Watanabe M, Nakamura T, Tomidokoro Y, et al. Combination assay of CSF tau, A beta 1-40 and A beta 1-42(43) as a biochemical marker of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci.* 30 juin 1998;158(2):134-40.
72. Spies PE, Slats D, Sjögren JMC, Kremer BPH, Verhey FRJ, Rikkert MGMO, et al. The cerebrospinal fluid amyloid beta42/40 ratio in the differentiation of Alzheimer's disease from non-Alzheimer's dementia. *Curr Alzheimer Res.* août 2010;7(5):470-6.
73. Lewczuk P, Matzen A, Blennow K, Parnetti L, Molinuevo JL, Eusebi P, et al. Cerebrospinal Fluid A β 42/40 Corresponds Better than A β 42 to Amyloid PET in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;55(2):813-22.
74. Palmqvist S, Zetterberg H, Mattsson N, Johansson P, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Minthon L, et al. Detailed comparison of amyloid PET and CSF biomarkers for identifying early Alzheimer disease. *Neurology.* 6 oct 2015;85(14):1240-9.
75. 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.* 2013;36(4):759-67.
76. Sauvée M, DidierLaurent 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.* 2014;41(2):377-86.
77. Dumurgier J, Schraen S, Gabelle A, Vercauteren 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.* 2015;7(1):30.
78. Engelborghs S, De Vreese K, Van de Castele T, Vanderstichele H, Van Everbroeck B, Cras P, et al. Diagnostic performance of a CSF-biomarker panel in autopsy-confirmed dementia. *Neurobiol Aging.* août 2008;29(8):1143-59.
79. Le Bastard N, Martin J-J, Vanmechelen E, Vanderstichele H, De Deyn PP, Engelborghs S. Added diagnostic value of CSF biomarkers in differential dementia diagnosis. *Neurobiol Aging.* nov 2010;31(11):1867-76.
80. Koopman K, Le Bastard N, Martin J-J, Nagels G, De Deyn PP, Engelborghs S. Improved discrimination of autopsy-confirmed Alzheimer's disease (AD) from non-AD dementias using CSF P-tau(181P). *Neurochem Int.* sept 2009;55(4):214-8.
81. Vanderstichele H, De Vreese K, Blennow K, Andreasen N, Sindic C, Ivanoiu A, et al. Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST PHOSPHO-TAU181P assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Clin Chem Lab Med.* 2006;44(12):1472-80.
82. Hulstaert F, Blennow K, Ivanoiu A, Schoonderwaldt HC, Riemenschneider M, De Deyn PP, et al. Improved discrimination of AD patients using beta-amyloid(1-42) and tau levels in CSF. *Neurology.* 12 mai 1999;52(8):1555-62.
83. Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Winblad B, et al. Evaluation of CSF-tau and CSF-Abeta42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. *Arch Neurol.* mars 2001;58(3):373-9.
84. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Andreasson U, Londos E, Minthon L, et al. Prediction of Alzheimer's disease using the CSF Abeta42/Abeta40 ratio in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007;23(5):316-20.

85. Parnetti L, Chiasserini D, Eusebi P, Giannandrea D, Bellomo G, De Carlo C, et al. Performance of $\text{a}\beta\text{1-40}$, $\text{a}\beta\text{1-42}$, total tau, and phosphorylated tau as predictors of dementia in a cohort of patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis.* 2012;29(1):229-38.
86. Blennow K, Johansson A, Zetterberg H. Diagnostic value of 14-3-3beta immunoblot and T-tau/P-tau ratio in clinically suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Int J Mol Med.* déc 2005;16(6):1147-9.
87. Grangeon L, Paquet C, Bombois S, Quillard-Muraine M, Martinaud O, Bourre B, et al. Differential Diagnosis of Dementia with High Levels of Cerebrospinal Fluid Tau Protein. *J Alzheimers Dis.* 2016;51(3):905-13.
88. de Jong D, Jansen RWMM, Kremer BPH, Verbeek MM. Cerebrospinal fluid amyloid beta42/phosphorylated tau ratio discriminates between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* juill 2006;61(7):755-8.
89. Verwey NA, Kester MI, van der Flier WM, Veerhuis R, Berkhof H, Twaalfhoven H, et al. Additional value of CSF amyloid-beta 40 levels in the differentiation between FTLD and control subjects. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(2):445-52.
90. Pijnenburg Y a. L, Schoonenboom SNM, Mehta PD, Mehta SP, Mulder C, Veerhuis R, et al. Decreased cerebrospinal fluid amyloid beta (1-40) levels in frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juill 2007;78(7):735-7.
91. Bibl M, Mollenhauer B, Esselmann H, Lewczuk P, Trenkwalder C, Brechlin P, et al. CSF diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *J Neural Transm (Vienna).* nov 2006;113(11):1771-8.
92. Bousiges O, Bombois S, Schraen S, Wallon D, Quillard MM, Gabelle A, et al. Cerebrospinal fluid Alzheimer biomarkers can be useful for discriminating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease at the prodromal stage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* mai 2018;89(5):467-75.
93. Dorey A, Perret-Liaudet A, Tholance Y, Fourier A, Quadrio I. Cerebrospinal Fluid $\text{A}\beta\text{40}$ Improves the Interpretation of $\text{A}\beta\text{42}$ Concentration for Diagnosing Alzheimer's Disease. *Front Neurol.* 2015;6:247.
94. Lehmann S, Delaby C, Boursier G, Catteau C, Ginestet N, Tiers L, et al. Relevance of $\text{A}\beta\text{42/40}$ Ratio for Detection of Alzheimer Disease Pathology in Clinical Routine: The PLMR Scale. *Front Aging Neurosci.* 2018;10:138.
95. Baldeiras I, Santana I, Leitão MJ, Gens H, Pascoal R, Tábuas-Pereira M, et al. Addition of the $\text{A}\beta\text{42/40}$ ratio to the cerebrospinal fluid biomarker profile increases the predictive value for underlying Alzheimer's disease dementia in mild cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther.* 20 2018;10(1):33.
96. Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β ($\text{A}\beta$) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimers Res Ther.* 22 avr 2019;11(1):34.
97. Perret-Liaudet A, Pelpel M, Tholance Y, Dumont B, Vanderstichele H, Zorzi W, et al. Risk of Alzheimer's disease biological misdiagnosis linked to cerebrospinal collection tubes. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(1):13-20.
98. Dumurgier J, Vercurysse O, Paquet C, Bombois S, Chaulet C, Laplanche J-L, et al. Intersite variability of CSF Alzheimer's disease biomarkers in clinical setting. *Alzheimers Dement.* juill 2013;9(4):406-13.
99. del Campo M, Mollenhauer B, Bertolotto A, Engelborghs S, Hampel H, Simonsen AH, et al. Recommendations to standardize preanalytical confounding factors in Alzheimer's and Parkinson's disease cerebrospinal fluid biomarkers: an update. *Biomark Med.* août 2012;6(4):419-30.
100. Lehmann S, Schraen S, Quadrio I, Paquet C, Bombois S, Delaby C, et al. Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimers Dement.* oct

2014;10(5 Suppl):S390-S394.e2.

101. Gabelle A, Roche S, Lehmann S. [CSF biomarkers: proteomics investigations and clinical applications in neurodegenerative disorders]. *Rev Neurol (Paris)*. mars 2009;165(3):213-22.

102. Bayart J-L, Hanseeuw B, Ivanoiu A, van Pesch V. Analytical and clinical performances of the automated Lumipulse cerebrospinal fluid A β 42 and T-Tau assays for Alzheimer's disease diagnosis. *J Neurol*. sept 2019;266(9):2304-11.

103. Apostolova LG, Haider JM, Goukasian N, Rabinovici GD, Chételat G, Ringman JM, et al. Critical review of the Appropriate Use Criteria for amyloid imaging: Effect on diagnosis and patient care. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2016;5:15-22.

104. Hardy J. The discovery of Alzheimer-causing mutations in the APP gene and the formulation of the « amyloid cascade hypothesis ». *FEBS J*. 2017;284(7):1040-4.

QUELLE EST LA PLACE DU DOSAGE, DANS LE LIQUIDE CEREbro-SPINAL, DE LA PROTEINE A β ₁₋₄₀ POUR LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ?

Introduction : Le diagnostic positif fiable de la maladie d'Alzheimer (MA) en pratique clinique est un défi, le gold-standard étant l'anatomo-pathologie. En 2018, une nouvelle classification a proposé une définition purement biologique de la MA et a défini la présence d'un biomarqueur amyloïde positif (A+) dans le liquide cérebrospinal (LCS) par la diminution soit du taux d'A β ₁₋₄₂ soit du ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀. Nous nous posons la question de la pertinence de ces deux mesures. L'objectif de notre étude est d'évaluer comment, dans la pratique clinique, le dosage de l'A β ₁₋₄₀ permet de modifier A+ et A-.

Méthode : Nous avons mené une analyse rétrospective des échantillons des biomarqueurs du LCS prélevés dans les services de neurologie du CHU de Toulouse entre 2017 et 2018. Dans un second temps nous avons réalisé une analyse prospective sur les échantillons de 2019, avec dosage systématique de l'A β ₁₋₄₀. Enfin nous avons évalué l'impact du dosage de l'A β ₁₋₄₀ sur le diagnostic en pratique clinique.

Résultats : Nous avons inclus 502 patients en 2017-2018 et 110 patients en 2019. En 2017-2018, lorsque l'A β ₁₋₄₀ a été dosé (n=176 (35%)), le calcul du ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ modifiait A dans 59% (n=104). En 2019, le calcul du ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ modifiait A dans 42% (n=46) des cas. La discordance entre ces deux tests survenait majoritairement lorsque l'A β ₁₋₄₂ était normale. Cela a permis une reclassification importante des profils intermédiaires et typiques Alzheimer.

Conclusion : Dans notre cohorte, il y avait une faible concordance entre l'A β ₁₋₄₂ et le ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ et ce surtout quand l'A β ₁₋₄₂ était anormale. Cela a entraîné un nombre important de reclassement des profils intermédiaires et typiques Alzheimer. Cela suggère aussi que nous surestimons la présence d'une amyloïdopathie chez un nombre important de patients, en pratique courante, lorsque le ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ n'est pas réalisé. Il pourrait donc être intéressant de le réaliser de manière systématique.

TITRE EN ANGLAIS : WHAT IS THE PLACE OF THE ASSAY IN THE CEREBRO-SPINAL LIQUID OF THE A β ₁₋₄₀ PROTEIN FOR THE DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE?

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique, Neurologie

MOTS-CLÉS : Maladie d'Alzheimer, biomarqueurs, A β ₁₋₄₀, A β ₁₋₄₂, liquide cerebrospinal

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Jérémie PARIENTE