

Les marqueurs biochimiques du LCR : un outil diagnostique de la maladie d'Alzheimer

S. Schraen-Maschke (DP, MCU-PH) (1, 2, 3), C. Crinquette (DM) (4, 5), S. Bombois (DM, PH) (4), F. Pasquier (DM, PU-PH) (2, 4), A. Delacourte (DS, DR) (2, 3), L. Buée (DS, DR) (2, 3), B. Sablonnière (DM, PU-PH) (1, 2, 3)

DP : Docteur en Pharmacie, DM : Docteur en Médecine, DS : Docteur en Sciences, MCU-PH : Maître de Conférences Universitaire — Praticien Hospitalier, PU-PH : Professeur Universitaire — Praticien Hospitalier, DR : Directeur de Recherche.

(1) Unité Fonctionnelle de Neurobiologie, Institut de Biochimie, CHU, Lille.

(2) Université de Lille 2.

(3) INSERM U815, Lille.

(4) Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, EA2961, CHU, Lille.

(5) Adresse actuelle : Service de Neurologie, Groupe Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille, Lille.

Correspondance : S. Schraen-Maschke, Unité Fonctionnelle de Neurobiologie, Hôpital Roger-Salengro, rue du Pr.-J.-Leclerc, 59037 Lille Cedex.
E-mail : schraen@lille.inserm.fr

Résumé

Actuellement, le dosage dans le liquide céphalorachidien de trois biomarqueurs sont validés pour l'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) : les protéines tau totales, les protéines tau hyperphosphorylées (P-tau) et le peptide A β 42. Utilisés séparément, chacun de ces trois marqueurs a une sensibilité et une spécificité supérieures à 80 %. Associés, ils permettent, lorsqu'au moins deux paramètres sur trois sont altérés, de prédire chez des patients atteints de troubles cognitifs légers l'évolution vers une MA avec une spécificité supérieure à 90 %. Ils restent cependant insuffisants pour faire le diagnostic différentiel entre MA et une autre démence. Pour cela, d'autres marqueurs devront être développés.

Mots-clés

Liquide céphalorachidien, protéine tau, peptide amyloïde, maladie d'Alzheimer, biomarqueur.

Summary

Biochemical markers in the CSP: a diagnostic tool for Alzheimer's disease
The performance of three validated cerebrospinal fluid (CSF) protein biomarkers of Alzheimer's disease (AD), total tau protein, hyperphosphorylated tau protein and the 42 amino acid form of β -amyloid have been summarized. For each test, the mean sensitivity and specificity to discriminate AD and normal aging are higher than 80%. The combination of the three tests is particularly useful for the early diagnosis and is able to predict, when two parameters are altered, incipient AD in MCI cases with a specificity higher than 90%. However, it is insufficient to discriminate AD from other dementia. For this purpose other biomarkers should be developed.

Key words

Cerebrospinal fluid, tau protein, amyloid peptide, Alzheimer's disease, biomarker.

Schraen-Maschke S., Crinquette C., Bombois S., Pasquier F., Delacourte A., Buée L., Sablonnière B. NPG 2007 ; 7 (37) : 25-29.

La maladie d'Alzheimer est la démence dégénérative actuellement la plus fréquente avec une prévalence en France métropolitaine de plus de 850 000 patients (OPEPS, 2005). Elle est caractérisée sur le plan neuropathologique par la présence de deux lésions caractéristiques : des agrégats fibrillaires intraneuronaux constitués de protéine tau hyperphosphorylée et des agrégats extraneuronaux ou plaques amyloïdes constitués de peptide A β . Les critères consensus définissant cette maladie ont été proposés en 1997 par le NIA/Reagan consortium. La maladie d'Alzheimer est une démence caractérisée par de nombreuses plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires dans les régions néocorticales (1).

Le diagnostic de la MA repose actuellement sur un ensemble d'arguments cliniques, neuropsychologiques et paracliniques (imagerie structurale et fonctionnelle). Il reste difficile dans deux circonstances particulières : au début de l'apparition des symptômes (troubles cognitifs légers) et dans le cadre d'une démence atypique où le diagnostic différentiel avec les autres démences est délicat. À l'heure actuelle, seul l'examen anatomopathologique post-mortem du cerveau permet de poser un diagnostic de certitude. Cependant, le dosage de biomarqueurs constitue un outil complémentaire potentiel pour l'aide au diagnostic de la MA, voire un outil de prédiction de la MA. Il devrait permettre un diagnostic précoce pour un traitement précoce, donc efficace, de la maladie. L'évaluation des biomarqueurs est cependant rendue difficile par la variabilité des phénotypes cliniques générés par un même processus dégénératif, la complexité de l'étiologie des démences (démences sporadiques, transmissibles ou génétiques), ainsi que la comorbidité liée à l'âge. Il est à noter que, même actuellement, la rareté de la confirmation neuropathologique ne permet pas d'avoir une idée précise sur la sensibilité et la spécificité du diagnostic clinique.

Choix du liquide céphalorachidien

Le liquide céphalorachidien (LCR) provient pour deux tiers de sa composition d'une sécrétion directe au niveau des plexus choroïde et pour un tiers d'une transsudation du plasma. Il constitue donc un milieu de choix pour étudier des marqueurs de la MA. La ponction lombaire est un geste réalisé en routine dans certains pays ; elle présente de rares effets secondaires mineurs, de type céphalées (de 2 à 11 % des ponctions selon les études) (2), et les effets secondaires graves sont exceptionnels.

Critères d'un biomarqueur pour la maladie d'Alzheimer

Les critères du marqueur idéal de la MA ont été proposés en 1998 (3). Les biomarqueurs doivent d'abord refléter les modifi-

cations biochimiques en rapport avec les deux lésions neuropathologiques caractéristiques des patients atteints de la MA, mettant en jeu le métabolisme du peptide A β et de son précurseur APP (Amyloid Protein Precursor), d'une part, et la phosphorylation de la protéine tau, d'autre part. Ensuite, le test doit avoir une sensibilité supérieure à 80 %. Il doit également avoir une spécificité supérieure à 80 % pour distinguer la MA des sujets témoins et des autres démences. Il apportera alors une aide appréciable pour le diagnostic différentiel et l'approche thérapeutique. Enfin, il doit être fiable, reproductible, facile à réaliser, peu coûteux et réalisable sur un prélèvement peu invasif. Les trois tests actuellement validés dans le LCR sont représentés par le dosage du peptide amyloïde A β ₄₂, de la protéine tau totale et des protéines tau hyperphosphorylées (P-tau).

Métabolisme des trois biomarqueurs dans la maladie d'Alzheimer

L'une des découvertes majeures dans la MA est l'identification du composant majeur des plaques amyloïdes, le peptide amyloïde A β ₄₂. Ce peptide de 42 acides aminés dérive par clivage d'une glycoprotéine transmembranaire APP. Chez le sujet normal, deux peptides solubles, A β ₄₂ et A β ₄₀ sont produits lors du métabolisme cellulaire normal et sont retrouvés dans le plasma et le LCR. Le peptide A β ₄₀ est quantitativement majoritaire (90 %) (4). Chez le patient atteint de MA, l'analyse neuropathologique a montré que le peptide A β ₄₂ se dépose de façon précoce et constitue l'essentiel des plaques amyloïdes. À l'inverse, le peptide A β ₄₀ se dépose plus tard, au cours de la maladie (5). La protéine tau est une protéine associée aux microtubules et joue un rôle majeur dans leur assemblage et leur stabilisation. Cette fonction, régulée par phosphorylation, est essentielle pour maintenir les transports antéro- et rétrogrades neuronaux. Dans la MA, la phosphorylation de tau est perturbée : on note une hyperphosphorylation, ainsi que l'apparition de nouveaux sites de phosphorylation anormaux. La protéine tau anormalement phosphorylée (P-tau) perd sa fonction normale et s'agrège dans le neurone pour conduire à la dégénérescence neurofibrillaire (DNF). Ce processus existe également dans d'autres maladies neurodégénératives appelées tauopathies (pour revue, voir (6)).

Dosages des marqueurs A β ₄₂, tau et P-tau dans le liquide céphalorachidien

Pour les trois marqueurs, des techniques de dosage immunoenzymatiques de type sandwich (ELISA) sont commercialisées.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3326691>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3326691>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)