



UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2012-2013.....

N° 173

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Neurologie

par

Camille Decrocq

née le 23/02/1986 à Courbevoie

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2013

Caractéristiques cliniques des patients avec un dosage d'A β ₄₂ dans le LCS normal et ¹⁸¹P-tau dans le LCS anormal dans une population d'un centre mémoire et valeur du ratio A β ₄₂/A β ₄₀

Président : Professeur Pascal Derkinderen

Directeur de thèse : Docteur Thibaud Lebouvier.

Membres du jury : Professeur Philippe Damier
Professeur Olivier Rodat
Docteur Odile Delaroche

Sommaire

Remerciements	4
Liste des abréviations	7
Introduction.....	8
Maladie d'Alzheimer : éléments de physiopathologie.....	9
Maladie d'Alzheimer et biomarqueurs du liquide cérebrospinal	10
Biomarqueurs du liquide cérebrospinal : profils harmonieux et profils dissociés.....	11
Patients et méthodes	13
Population étudiée	13
Analyse du LCS.....	13
Evaluation cognitive	14
Evaluation neurologique	16
Tests statistiques	17
Résultats.....	18
Caractéristique de la population étudiée.....	18
Analyse du LCS.....	19
Profils cognitifs	21
Tests neuropsychologiques	22
Caractéristiques cliniques du sous groupe des vrais dissociés.....	23
Discussion	25
Apport du ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$: arguments biochimiques	25
Apport du ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$: arguments cliniques	27
Le groupe des vrais dissociés.....	28
Limitations de l'étude.....	31
Conclusion	32
Bibliographie.....	33
Annexe.....	38
Annexe 1 : critères de MA probable de Dubois (2007 ; the lancet neurology).....	38
Annexe 2 : métabolisme de APP	39
Annexe 3 : critères de démence liée à la MA de McKhann 2011.....	40
Annexe 4 : critères de MA prodromale d'Albert 2011	42
Annexe 5 : critères de démence vasculaire du NINDS-AIREN de 1993	43
Annexe 6 : critères de dégénérescence fronto-temporale de Neary 1998.....	45

Annexe 7 : critères de variant frontal de la DFT de Rascovsky	50
Annexe 8 : critères de l'atrophie corticale postérieure de Mendez 2002	51
Annexe 9 : critères de l'aphasie primaire progressive de Mesulam 2001	52
Annexe 10 : grille de cotation pour le RL-RI 16	53

Remerciements

A mes maitres et membres de mon jury

Monsieur le professeur Pascal Derkinderen.

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la Présidence du jury de ma thèse. Un grand merci pour votre enseignement notamment sur les mouvements anormaux, pour votre enthousiasme, pour votre gentillesse et votre disponibilité. Merci de vos conseils efficaces permettant d'avancer pendant l'internat.

Monsieur le Professeur Philippe Damier.

Merci pour votre disponibilité, pour votre enseignement notamment pendant les visites du vendredi toujours très enrichissantes.

Monsieur le Professeur Olivier Rodat.

Qui m'a fait le très grand honneur d'accepter de faire partie du jury de ma thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude.

Monsieur le Docteur Thibaud Lebouvier.

Je te remercie de m'avoir proposé ce travail passionnant, de l'avoir tenu et soutenu, de l'avoir enrichi par des critiques constructives, de l'avoir suivi pas à pas en partageant toutes les joies et les inquiétudes. Pour ta curiosité intellectuelle, ton soutien professionnel, ta confiance, la transmission de ta passion, ton humour, trouve ici tous mes remerciements. Un grand merci pour la réalisation de la partie statistique de ce travail.

Madame le docteur Odile Delaroche.

Sans qui les dosages complémentaires de l'étude n'auraient pas été possibles. Merci pour votre enthousiasme, pour vos précieux conseils, pour votre participation active aux recherches. Merci de m'avoir permis d'assister aux dosages des biomarqueurs dans votre laboratoire.

Au docteur Sandrine Wiertlewski.

Trouve ici le témoignage de toute ma gratitude. Pour ces quatre années de formation, pour les qualités humaines et la rigueur scientifique de ta prise en charge, pour ton soutien, ton écoute et ta disponibilité, je te remercie.

Au docteur Claire Boutoleau-Bretonnière.

Pour votre aide dans ce travail et pour m'avoir enseigné la richesse de la neurocognition.

Aux neurologues du CHU de Nantes : Docteur David Laplaud, Tiphaine Rouaud, Benoit Guillon, Matthieu Sevin-Allouet, Christine Magne, Martine Vercelleto, Violaine Rouaud, Solène de Gaalon, Aurélia Schunck, Sarah Evain, Fanny Herisson.

Pour votre accueil toujours chaleureux, pour votre enseignement et pour vos précieux conseils pendant tout mon internat.

Au Professeur Yann Péréon, aux docteur Armelle Magot, Guillemette Fayet, Laurène Leclair-Visonneau, Boris Nazarov et Rania Kassam.

Pour votre accueil pour mon dernier semestre, la qualité de votre enseignement, votre passion et votre rigueur au travail le tout dans la bonne humeur, je vous remercie.

A Myriam Rocher.

Pour sa disponibilité et son aide active pour trouver les dossiers des patients

Aux équipes soignantes et secrétaires du service de Neurologie et de Neurophysiologie Clinique du CHU de Nantes.

Pour votre accueil chaleureux, votre travail de qualité et votre soutien dans les moments difficiles.

A l'association de neurologie.

Pour son financement, afin de réaliser les dosages complémentaires d'A β ₄₀.

Au Docteur Pascale Bodic-Gabillet.

Pour m'avoir guidé lors de mes premiers pas dans l'internat, pour m'avoir transmis ton gout pour la neurologie dès mon premier semestre, pour ton accueil le semestre dernier. Pour ton énergie, ta joie de vivre, la confiance que tu me témoignes, trouve ici mes remerciements et ma profonde gratitude.

Au Docteur Lucie Metzger.

Pour ton accueil et ta disponibilité, tes précieux conseils, ton sens de l'organisation, je te remercie.

A toute l'équipe de Saint Nazaire.

Pour son accueil et l'aide des secrétaires pour les données de ce travail.

A mes co-internes.

Avec lesquels j'ai partagé tant de moments inoubliables et de vraies amitiés.

A tous mes amis (médecins ou non).

Qui de près ou de loin ont contribué à l'aboutissement de ce travail.

A mon grand père paternel.

Pour m'avoir transmis sa passion pour la médecine et m'avoir soutenu pendant toutes mes études.

A ma famille (parents, grands parents et sœurs).

Merci de votre présence et de votre soutien dans tous les projets que j'entreprends. Pour votre écoute, votre disponibilité et vos sacrifices, un immense merci.

Liste des abréviations

- A β** : protéine beta amyloïde
- ACP** : atrophie corticale postérieure ou syndrome de Benson
- APP protéine** : protéine précurseur de l'amyloïde
- APP** : aphasie primaire progressive
- ATCD** : antécédents
- AVC** : accident vasculaire cérébral
- BREF** : batterie rapide d'efficacité frontale
- CDR** : échelle clinical dementia rating
- DFT** : démence fronto-temporale
- DCB** : dégénérescence cortico-basale
- DLCB** : démence à corps de Lewy
- DO 80** : dénomination orale 80
- DV** : démence vasculaire
- EEG** : électroencéphalogramme
- FDG-TEP** : tomographie par émission de positons associé à l'injection fluorodésoxyglucose.
- FDDNP** : 2-(1-{6-[(2-[F-18]fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl]ethylidene)malononitrile
- IRM** : imagerie par résonance magnétique
- LCS** : liquide cérébro-spinal
- MA** : Maladie d'Alzheimer
- MCI** : Mild cognitive impairment
- MMSE** : mini mental state evaluation
- P-Tau** : protéine Tau phosphorylée
- PiB** : Pittsburgh compound B (imagerie)
- RL-RI 16**: rappel libre, rappel indicé à 16 items
- SNAP** : suspected non AD pathophysiology
- TDM**: tomodensitométrie
- TEP**: tomographie par émission de positons
- TMT A et B** : trail making test A et B
- T-tau** : protéine Tau totale
- Vf-DFT**: variant frontal de la démence fronto-temporale

Introduction

Avec l'augmentation de l'espérance de vie, la maladie d'Alzheimer (MA) est devenue une pathologie fréquente. La perte d'autonomie importante qu'elle cause en fait un véritable enjeu de santé publique dans une population vieillissante.

La MA débute le plus souvent par un syndrome amnésique, qui précède la démence de plusieurs années. Pourtant jusqu'à ces dernières années, le diagnostic clinique de MA n'était posé qu'au stade de démence. A fortiori, les formes à début non-mnésique étaient largement sous diagnostiquées. Largement responsables, les critères diagnostiques du NINCDS-ADRDA de 1984¹, utilisés pendant plus de 25 ans, reposaient sur un diagnostic d'élimination. Leur sensibilité apparemment honorable de 81%² ne concerne que les patients au stade de démence, et leur spécificité de 70%² souligne un vrai problème de diagnostic différentiel, y compris à la phase d'état.

Les faiblesses des critères diagnostiques et l'arrivée espérée de traitements neuroprotecteurs, qui justifieraient une administration précoce, ont suscité une révolution dans le diagnostic de la MA. Les progrès en neuropsychologie ont permis de mieux définir l'atteinte mnésique caractéristique de la maladie, et de préciser le profil cognitif des formes atypiques de MA à début focal (aphasie primaire progressive de type logopénique, syndrome d'atrophie corticale postérieure...) Mais surtout, grâce à l'évolution des techniques d'imagerie et à l'apparition de biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS), les critères cliniques s'appuient désormais sur des marqueurs paracliniques qui ont transformé la sensibilité et la spécificité du diagnostic. La révision récente des critères diagnostiques^{3,4} (cf annexe 1) prend en compte ces innovations.

Mais l'apparition de marqueurs de MA a fait nécessairement émerger une nouvelle catégorie de patients « discordants ». Discordants par la négativité des marqueurs contrastant avec un phénotype clinique évocateur de MA, ou discordants par les résultats conflictuels de ces mêmes marqueurs. Dans ce travail, nous nous sommes particulièrement intéressés au cas des patients ayant des biomarqueurs du LCS conflictuels. Après un rappel physiopathologique, la contribution diagnostique des marqueurs du LCS, leurs limitations et leurs développements récents seront présentés. Le cas des patients ayant des marqueurs de tauopathie positifs en l'absence de marqueurs de pathologie amyloïde sera enfin évoqué.

Maladie d'Alzheimer : éléments de physiopathologie

Les maladies neurodégénératives sont pour la plupart caractérisées par la présence d'agrégats protéiques dans le parenchyme cérébral. La MA est remarquable par la présence de deux types de lésions (on parle de « double protéinopathie ») : des dépôts extracellulaires de peptide β amyloïde, constituant essentiel des plaques séniles ; et des inclusions intracellulaires de protéine Tau hyperphosphorylée, formant les dégénérescences neurofibrillaires.

Le peptide $A\beta_{1-42}$ est un produit du clivage d'une protéine dénommée l'Amyloid Precursor Protein (APP), dont le gène est situé sur le chromosome 21. L'APP, protéine transmembranaire, peut être métabolisée selon deux voies : (Cf annexe 2)

- la première est *non amyloïdogène* : une α -sécrétase clive l'APP au sein du domaine $A\beta$ et libère un large peptide soluble (sAPP) ; puis l'APP est clivée par la γ -sécrétase, libérant le domaine C-terminal et un petit peptide transmembranaire p3.
- la seconde est *amyloïdogène* : l'APP est clivée de part et d'autre du domaine $A\beta$, via une β -sécrétase et une γ -sécrétase. Le site de clivage variable de la γ -sécrétase, produit un peptide $A\beta$ de longueur variable, principalement $A\beta_{1-42}$ et $A\beta_{1-40}$.

Le peptide $A\beta_{1-42}$, moins soluble, a une propension supérieure à former des agrégats amyloïdes. Il constitue l'essentiel de la pathologie amyloïde⁵. Le peptide $A\beta_{1-40}$ est présent de façon beaucoup moins importante dans les plaques amyloïdes et en général de façon très tardive.

La protéine tau, dont il existe six isoformes chez l'homme, est une protéine associée aux microtubules. Elle joue un rôle essentiel pour assurer la stabilisation et les diverses fonctions (croissance des prolongements neuronaux, transport des constituants cellulaires dans les axones, et plasticité neuronale) du cytosquelette microtubulaire. Lorsqu'elles sont hyperphosphorylées, les protéines tau ne peuvent plus se fixer aux microtubules, d'où un "collapsus" de ces derniers, et elles s'agrègent en fibrilles. Ces inclusions sont principalement situées dans les corps cellulaires des neurones où elles constituent les dégénérescences neurofibrillaires.

Selon *la théorie de la cascade*, la pathologie amyloïde précède la pathologie Tau⁶. Les dépôts d'amyloïde surviennent en effet une vingtaine d'année avant les premiers symptômes de la maladie⁷ et quelques années avant l'accumulation de Tau. C'est l'accumulation de peptide amyloïde qui induirait, par un mécanisme encore inconnu, la pathologie Tau et la formation des dégénérescences neurofibrillaires. L'accumulation des 2 protéines est nécessaire au diagnostic neuropathologique de MA.

Maladie d'Alzheimer et biomarqueurs du liquide cébrospinal

Le LCS étant en contact direct avec l'espace extracellulaire de l'encéphale, les changements biochimiques survenant au cours de la MA ont des répercussions dans la composition du LCS. Les biomarqueurs du LCS sont ainsi le reflet de la pathologie intracérébrale.

Les premières publications concernant le dosage du peptide β amyloïde dans le LCS datent de 1992⁸⁻¹⁰. De nombreuses études ont démontré que le taux $A\beta_{1-42}$ dans le LCS (diminué dans la MA) est inversement proportionnel au taux de dépôt amyloïde en intracérébral^{11,12}. Son taux est normal dans les troubles psychiatriques mais il peut être pathologique également dans la démence vasculaire et la démence à corps de Lewy. Sur un total de 13 études, $A\beta_{42}$ a une sensibilité moyenne de 86% et une spécificité de 90%¹³ pour le diagnostic de MA.

Les premiers travaux sur le dosage de la protéine Tau dans le LCS ont été publiés en 1993¹⁴. Sur 36 études, sa sensibilité est de 81% et sa spécificité est de 90%¹³. Son taux est également anormal dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob et la démence fronto-temporale. C'est le dosage de la protéine Tau phosphorylée qui a été découvert le plus récemment¹⁵ avec une sensibilité de 80% et une spécificité de 92%¹³. Son taux reste néanmoins anormal dans la démence à corps de Lewy, mais n'est pas ou très peu augmenté dans les tauopathies pures¹⁶. De façon moins spécifique que le peptide β amyloïde, l'augmentation de Tau total (T-tau) et de Tau phosphorylé (P-tau_{181P}) dans le LCS reflète la quantité de dégénérescence neuro fibrillaire^{12,17}. T-Tau est reconnu pour être un marqueur général et peu spécifique de mort neuronale, mais il a été démontré que P-tau_{181P} était le marqueur le plus spécifique de la maladie d'Alzheimer^{15,18-22} et qu'il était plus performant que les deux autres biomarqueurs notamment pour différencier la MA des autres types de démences^{16,23-26}.

Les biomarqueurs du LCS ont révolutionné le diagnostic de la MA²⁷. L'augmentation de la précision du diagnostic apporté par les biomarqueurs permet actuellement un diagnostic sensible et spécifique, notamment dans les stades précoces^{28,29} et les formes atypiques³⁰⁻³³ de la MA. En utilisant un combinaison de biomarqueurs ($A\beta_{42}$ et P-Tau), la sensibilité pour la MA se situe entre 85 et 94% et la spécificité entre 83 et 100%³. Alors que T-tau est un marqueur aspécifique de mort neuronale, P-tau_{181P} and $A\beta_{1-42}$ sont hautement spécifiques de la maladie d'Alzheimer³⁴⁻³⁶. C'est donc le rapport $A\beta_{1-42}/P\text{-tau}_{181P}$ qui apporte la plus grande précision^{12,25,29,37}.

Ces dernières années ont vu l'émergence de kits ELISA spécifiques pour d'autres isoformes d' $A\beta$, comme $A\beta_{40}$. $A\beta_{40}$, de loin le plus abondant dérivé de l'APP dans le LCS, n'est pas affecté lors des changements induits par la maladie d'Alzheimer³⁸, mais son taux peut être très variable d'un individu à un autre³⁹. Or la concentration d' $A\beta_{40}$ dans le LCS pourrait influencer le dosage d' $A\beta_{42}$. Un taux d' $A\beta_{40}$ très élevé pourrait ainsi élever artificiellement la concentration mesurée d' $A\beta_{42}$ au dessus des normes³⁹, ce qui aboutirait à un résultat faux-négatif. En réponse à ce problème, des études récentes ont montré que le ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pouvait augmenter la fiabilité du diagnostic de maladie d'Alzheimer^{33,40,41}. Des études complémentaires sur de grandes cohortes doivent encore confirmer ces résultats avant de faire entrer le dosage d' $A\beta_{40}$ dans l'usage clinique courant.

Biomarqueurs du liquide cébrospinal : profils harmonieux et profils dissociés

Les modèles théoriques (modèle de la cascade) prédisent une évolution temporelle des biomarqueurs telle que les marqueurs de dépôt des plaques amyloïde s'élèvent avant les marqueurs de dysfonction neuronale en général et de taupathie en particulier⁴² (cf [Figure 1](#)). Selon ces modèles, une augmentation de P-tau_{181P}, le plus spécifique des marqueurs de taupathie et le meilleur des biomarqueurs du LCS, est nécessairement associée à une séquestration du peptide β -amyloïde dans le parenchyme et d'une diminution d' $A\beta_{42}$ dans le LCS. Plusieurs études ont démontré qu'en effet, la plupart des patients suivent ce modèle^{28,29}.

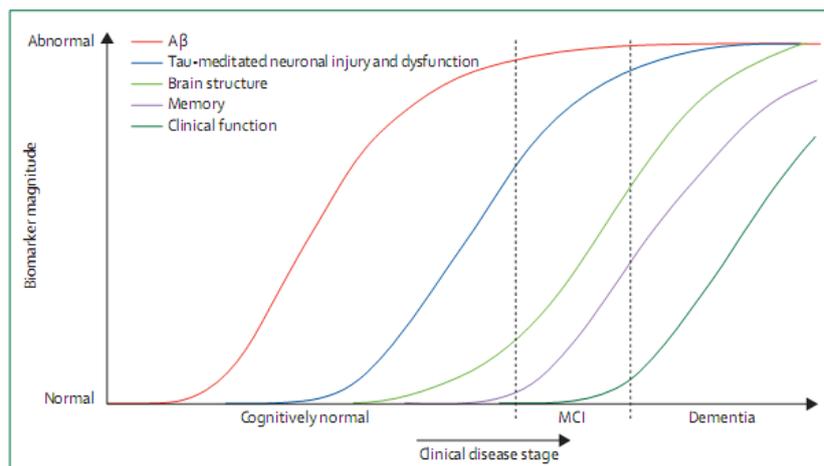


Figure 1 : évolution des biomarqueurs dans la MA selon le modèle de la cascade. Jack and Al Lancet neurol 2010, vol 9

Cependant certains patients présentent un profil de biomarqueurs du LCS *dissocié*, c'est-à-dire avec une augmentation de P-Tau et un taux de β amyloïde normal⁴³⁻⁴⁶. Malgré un grand nombre d'études consacrés aux biomarqueurs, ces patients ayant des biomarqueurs du LCS conflictuels ont jusqu'à présent suscité peu d'intérêt⁴³⁻⁴⁶. Les nouveaux critères diagnostiques de la MA considèrent simplement les profils dissociés du LCS comme non informatifs (c'est à dire qu'ils n'augmentent pas la probabilité d'avoir une MA)⁴⁷. Le ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pourrait permettre de « redresser » certains de ces profils dissociés. Mais à notre connaissance, il n'existe aucune donnée sur les valeurs d' $A\beta_{40}$ et du ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ dans cette catégorie de patients.

Dans ce contexte, notre étude a quatre objectifs :

- (1) mesurer la proportion de profils dissociés (P-tau_{181P} anormal et $A\beta_{42}$ normal) dans une population patients de centre mémoire ayant justifié d'une analyse du LCS pour explorer un déclin cognitif
- (2) tester la valeur du ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ dans la population des LCS dissociés pour « redresser » les profils biochimiques dissociés, en distinguant parmi eux les LCS « faussement dissociés » ($A\beta_{42}/A\beta_{40}$ anormal) des LCS « vrais dissociés » ($A\beta_{42}/A\beta_{40}$ normal).
- (3) comparer les caractéristiques cliniques des patients des deux sous-groupes de biomarqueurs du LCS dissociés (groupe des faux-dissociés et groupe des vrais-dissociés), avec celles des patients qui ont un profil Alzheimer typique.
- (4) caractériser l'énigmatique sous-groupe des patients « faux dissociés » (P-Tau élevée malgré la normalité d' $A\beta_{42}$ et d' $A\beta_{42}/A\beta_{40}$).

Patients et méthodes

Population étudiée

Ont été inclus dans l'étude les patients qui ont bénéficié d'une ponction lombaire au centre mémoire de l'hôpital universitaire de Nantes, entre le 1er janvier 2009 et le 30 septembre 2011. Ont été exclus les patients pour lesquels nous ne disposions pas des résultats des tests neuropsychologiques et les patients qui présentaient des comorbidités majeures (séquelles de traumatisme crânien, retard mental ancien, séquelles de radiothérapie cérébrale, fistule duraie temporale et épilepsie sévère sur sclérose hippocampique, maladie de Charcot Marie Tooth de type 2).

Conformément aux recommandations de la Fédération Nationale des Centres Mémoire de Ressources et de Recherche, l'étude du LCS était réalisée en routine, pour l'une des indications suivantes: MCI, démence atypique, syndromes focaux incluant syndrome amnésique, démence fronto-temporale (DFT), aphasie primaire progressive (APP), atrophie corticale postérieure (ACP), ou dégénérescence cortico-basale (DCB).

La plupart des patients ont été suivis en consultation au centre mémoire de Nantes ou dans les différents hôpitaux et cabinets de la région pays de la Loire.

Analyse du LCS

Les échantillons de LCS ont été obtenus grâce à une ponction lombaire, en utilisant des aiguilles de 25 gauges et recueillis dans des tubes de 5ml en propylène. Une petite quantité de liquide a été utilisée pour l'analyse de routine incluant la cytologie (leucocytes et érythrocytes), la glucorachie et la protéinorachie. Le LCS était centrifugé à 2-100g pendant 10 minutes à 4°, puis disposé dans des tubes de polypropylène de 2 ml et entreposé à -80°C dans les 2 heures suivant la ponction lombaire et ce jusqu'au jour du dosage des biomarqueurs.

$A\beta_{1-42}$, T-tau, and P-tau_{181P} ont été mesurés par des tests immunoenzymatiques sur phase solide grâce aux kits ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay ou dosage par immunoabsorption grâce à des enzymes liées) disponibles dans le commerce (Innotest, Innogenetics, Ghent, Belgium). Les kits ELISA de la compagnie Genetics ont été utilisés pour le dosage d' $A\beta_{1-40}$.

Les valeurs seuils pour les résultats normaux dans notre étude sont celles utilisées dans la littérature comme suit : $A\beta_{1-42} > 500$ pg/ml, T-tau < 350 pg/ml, et P-tau_{181P} < 50 pg/ml^{27,30,31}. Etant donné qu'il existe pour P-tau_{181P} une zone d'incertitude entre 50 et 60pg/ml et que P-tau_{181P} est le plus spécifique des biomarqueurs pour un *cut-off* au dessus de 60pg/ml²⁵, nous n'avons inclus les patients qu'au dessus de 60pg/ml.

Pour l'ensemble des patients qui avaient un profil du LCS dissocié, un dosage d' $A\beta_{40}$ a été réalisé *a posteriori* pour les besoins de l'étude, au laboratoire des Hôpitaux public de Lyon afin de pouvoir calculer le ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ chez ses patients. Les diagnostics syndromique et clinique ont donc été portés en aveugle de ce dosage.

Le seuil du ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ est de 0.05 comme défini dans la littérature pour les kits Innotest^{33,48}.

Les profils du LCS ont été définis de la façon suivante :

- profil Alzheimer *typique* : $A\beta_{1-42} < 500$ pg/ml et P-tau_{181P} > 60 pg/ml +/- T-tau > 350 pg/ml.
- profil des *faux dissociés* : $A\beta_{1-42} > 500$ pg/ml et P-tau_{181P} > 60 pg/ml et le ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40} \leq 0,05$
- profil des *vrais dissociés* : $A\beta_{1-42} > 500$ pg/ml et P-tau_{181P} > 60 pg/ml et le ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40} > 0,05$.

Evaluation cognitive

L'évaluation standard associait examen neurologique, tests neuropsychologiques, prélèvements biologiques et imagerie cérébrale. Les tests neuropsychologiques incluait un « mini-mental state evaluation » ou MMSE⁴⁹, une batterie rapide d'efficience frontale ou BREF²⁵, un test de Gröber et Buschke²⁹ encore dénommé RL-RI 16 (rappel libre rappel indicé à 16 items), un test des fluences verbales (lettre P et animaux), un test de dénomination par DO 80⁶ (dénomination orale), un Trail making test A et B (TMT A et B)⁴² et une figure de Rey⁴⁵. Cette batterie de test a été réalisée de façon systématique pour les patients ayant un MCI et une démence légère (MMSE ≥ 18) et lorsque cela était possible pour les patients ayant une démence modérée à sévère (MMSE < 18).

Les critères du *National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup* ont été utilisés pour définir le syndrome démentiel⁴⁷ et le déclin cognitif léger (*mild cognitive impairment MCI*)⁵⁰.

Les profils cognitifs utilisés dans l'étude ont été déterminés par les neuropsychologues au décours de l'évaluation neuropsychologique.

Les différents profils ont été définis ainsi :

- *syndrome amnésique prédominant* : correspond aux patients remplissant les critères de déclin cognitif léger (MCI) et exprimant une plainte mnésique ou souffrant d'un handicap mnésique récent, chez lesquels les tests mnésiques objectivent des performances inférieures à celles attendues pour l'âge et le niveau socio-culturel, avec un respect relatif des performances non-mnésiques.
- *syndrome dysexécutif prédominant*: correspond aux patients remplissant les critères de déclin cognitif léger et présentant des troubles du comportement hypo ou hyperactifs, éventuellement associés à des troubles émotionnels et du comportement social ; les tests mettent essentiellement en évidence un ralentissement idéomoteur (TMT-A), et/ou un défaut d'initiation et d'inhibition (fluences littérales, TMT-B), +/- des troubles du rappel spontané en mémoire épisodique, à un niveau de performance inférieur à celui attendu pour l'âge et le niveau socio-culturel, avec un respect relatif des autres domaines.
- *démence avec syndrome amnésique prédominant*: correspond aux patients remplissant les critères de démence chez lesquels l'atteinte mnésique est la cause principale de la perte d'autonomie ; les tests mettent en évidence des performances mnésiques effondrées, hors de proportion avec une atteinte modérée ou absente des autres fonctions
- *démence avec syndrome dysexécutif prédominant*: correspond aux patients remplissant les critères de démence chez lesquels le syndrome dysexécutif semble être la cause principale de la perte d'autonomie; les tests mettent en évidence une atteinte sévère et prédominante des fonctions frontales, les performances aux autres

tests étant soit relativement respectées, soit explicables par le syndrome dysexécutif (par exemple ralentissement idéomoteur ou troubles du comportement incompatibles avec la passation de tests de mémoire)

- *démence avec dysfonctionnement cortical global*: correspond aux patients remplissant les critères de démence chez lesquels l'ensemble des fonctions cognitives (mnésiques, exécutives, phasiques, gnosiques et praxiques) semblent atteintes simultanément, sans pouvoir déterminer d'atteinte prédominante
- *aphasie primaire progressive* : patients répondant aux critères de Mesulam⁵¹
- *syndrome d'atrophie corticale postérieure* : patients présentant une atteinte visio-spatiale et visio-perceptive au premier plan, avec une alexie et présentant éventuellement les éléments du syndrome de Balint (simultagnosie, apraxie oculomotrice, ataxie optique) et de Gertsman (acalculie, agraphie, agnosie digitale, indistinction gauche-droite) +/- une apraxie idéomotrice ; avec respect relatif des autres fonctions.
- *autres* : patients ne correspondant à aucun des profils sus-mentionnés.

Evaluation neurologique

La MA était diagnostiquée selon les critères diagnostiques du National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup: critères de McKhann⁴⁷ dans le cas d'une démence liée à une pathologie d'Alzheimer (cf annexe 3), critères d'Albert⁵⁰ dans le cas d'une MA prodromale (cf annexe 4). La démence vasculaire (DV) était diagnostiquée selon les critères NINDS-AIREN⁵² (cf annexe 5), les dégénérescences lobaires fronto-temporales selon les critères de Neary⁵³ (cf annexe 6), et le variant comportemental en particulier selon les critères de Rascovsky⁵⁴ (cf annexe 7). L'atrophie corticale postérieure était diagnostiquée selon les critères de Mendez⁵⁵ (cf annexe 8), l'aphasie primaire progressive selon les critères de Mesulam⁵¹ (cf annexe 9).

Tests statistiques

Les données sont présentées sous forme de moyenne \pm déviation standard. Des graphes à colonnes ont été utilisés pour la représentation graphique des groupes de patients, dans lesquelles les barres d'erreur correspondent à la déviation standard.

En ce qui concerne les données continues à distribution normale (ex. dosage des biomarqueurs), les comparaisons des moyennes ont été effectuées avec le test-*t* de Student (comparaison de 2 groupes) ou par une analyse de variance (ANOVA) (comparaison de ≥ 2 groupes) suivie de tests *post hoc* de Tukey (pour les comparaisons multiples groupe à groupe). En ce qui concerne les données ordinales (ex. scores cliniques), les comparaisons de moyennes ont été effectuées par le test conventionnel de Mann-Whitney (comparaison de 2 groupes) ou le test de Kruskal-Wallis (comparaison de ≥ 2 groupes) suivi d'analyses *post hoc* selon Dunn (pour les comparaisons multiples groupe à groupe). Le test exact de Fisher ou le test de χ^2 ont été utilisés pour les comparaisons de 2 ou plusieurs fréquences, respectivement.

Pour l'ensemble des tests statistiques le seuil de significativité a été fixé à 0,05.

Résultats

Caractéristique de la population étudiée

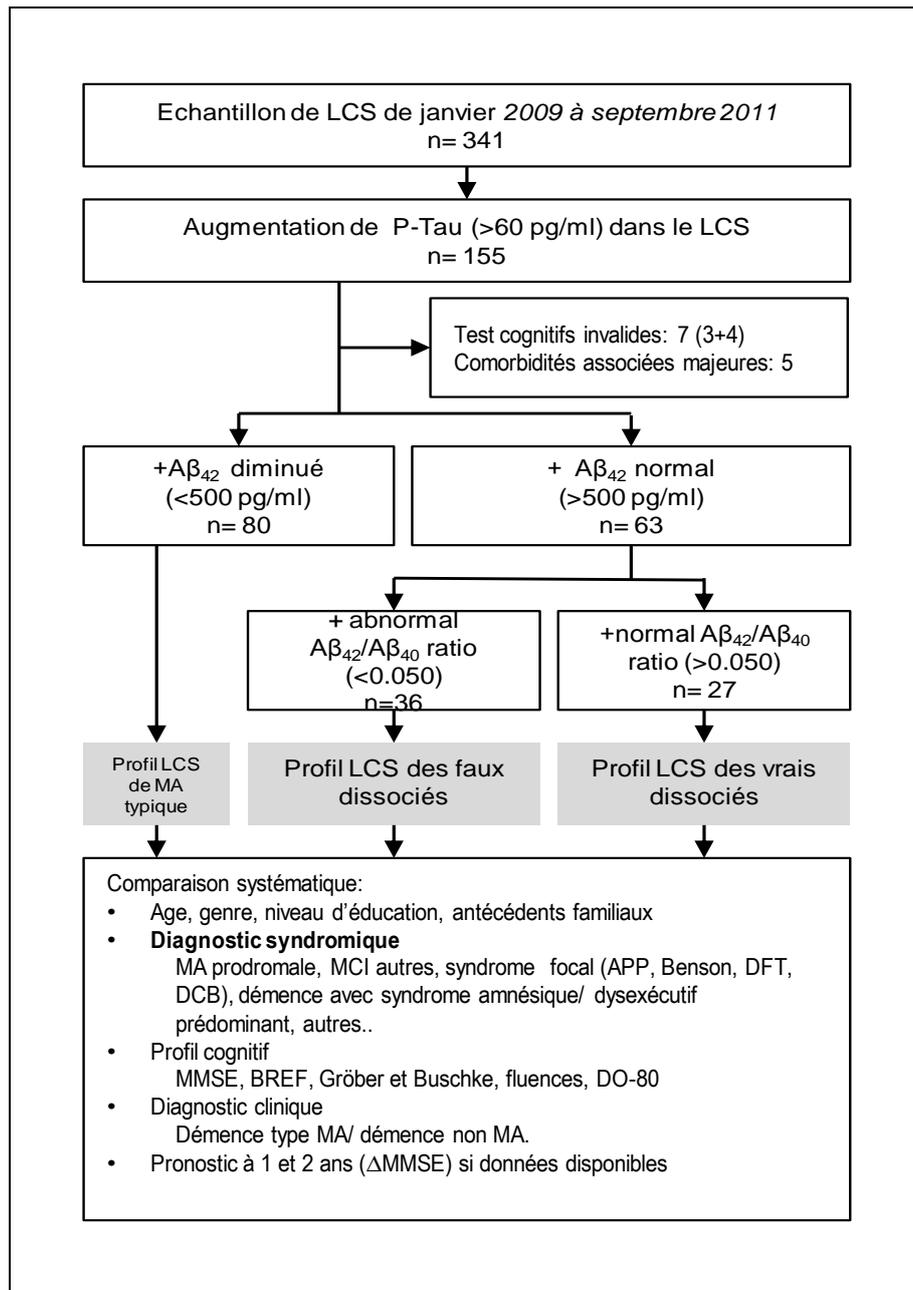
De janvier 2009 à septembre 2011, 341 patients ont bénéficié d'un dosage des biomarqueurs du LCS dans le centre hospitalier universitaire de Nantes. Parmi ceux ci, 143 (soit 42%) avaient un taux de P-tau_{181P} pathologique et ont été inclus dans l'étude (cf [Figure 2](#)).

L'âge moyen des patients était de 66.6±9.4 années. 110 patients (76.9%) étaient déments et 30 (21.0%) avaient un déclin cognitif léger (MCI). 100 (69,9%) patients avaient un score MMSE ≥18. Le profil cognitif le plus fréquent était les démences avec syndrome amnésique prédominant (26,5%), suivies par les syndromes amnésiques isolés, les aphasies primaires progressives (17,5% chacun) et par les démences avec dysfonctionnement cortical global (14,0%). L'ensemble des caractéristiques cliniques sont détaillées dans le [Tableau 1](#).

Tableau 1: caractéristiques de la population étudiée

	Population totale avec ¹⁸¹ P-Tau pathologique
Nombre	143
Age	66.6±9.4
Sexe (%H)	41%
Stade:	
- MCI	30 (21%)
- Démence modérée (MMSE <20)	110 (76,9%)
- MMSE >18	100 (69,9%)
Diagnostic syndromique au début du suivi	
- Profils amnésiques	63(44%)
o Démence avec syndrome amnésique prédominant	38 (26,5%)
o syndrome amnésique isolé	25 (17,5%)
- profils dysexécutifs	20(14%)
o démence avec syndrome dysexécutif prédominant	17 (11,9%)
o Syndrome dysexécutif isolé	3 (2,1%)
- démence avec dysfonctionnement global	20 (14%)
- aphasie primaire progressive	25 (17,5%)
- Atrophie corticale postérieure	8 (5,6%)
- Autres	7 (4,9%)

Figure 2: Flow-chart de l'étude

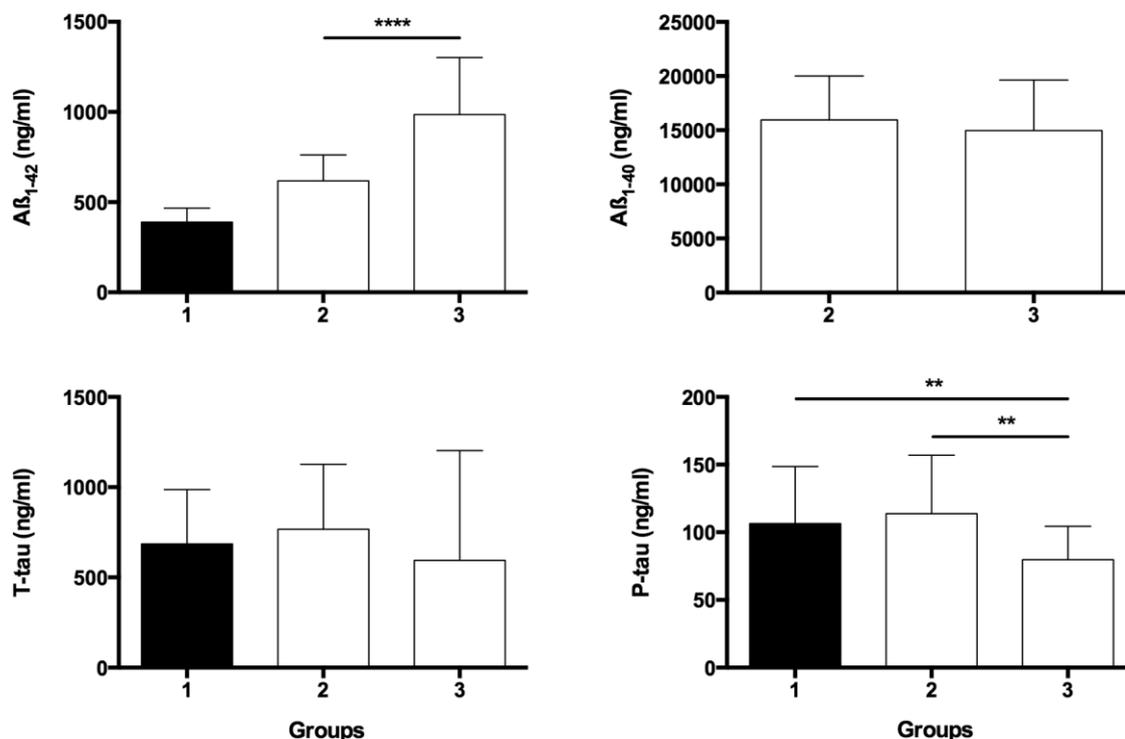


Analyse du LCS

Pour évaluer la pertinence des profils du LCS, la population de l'étude a été subdivisée selon le taux d' $A\beta_{1-42}$ et le ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$. 80 patients (55,9%) avaient un profil typique, c'est-à-dire un taux d' $A\beta_{1-42}$ abaissé et un taux de P-tau_{181P} anormal (le groupe 1). 63 patients (soit 44,1%) avaient un profil dissocié, c'est à dire un taux d' $A\beta_{1-42}$ normal malgré une augmentation de P-tau_{181P}. Dans ce sous groupe, 36 (57,1%) avaient un ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ anormal (faux dissociés, groupe 2) alors que 27 (42,9%) avaient un ratio normal (vrais dissociés, groupe 3) (cf [Figure 2](#)).

Le taux d'A β_{1-42} moyen était de 775,4 \pm 295,2 pg/ml pour l'ensemble des profils dissociés. A β_{1-42} était significativement plus bas dans le groupe 2 (*faux dissociés*, 618,1 \pm 143,6 pg/ml) comparé au groupe 3 (*vrais dissociés*, 985,1 \pm 31,4 pg/ml, $p < 0,0001$). Le taux d'A β_{1-40} n'était pas significativement différent entre le groupe 2 (15938,2 \pm 4073,25) et le groupe 3 (14975,2 \pm 4664,21 pg/ml). Il n'y avait pas de différence significative entre les 3 groupes concernant la concentration de T-tau (685,0 \pm 302,5, 766,5 \pm 359,8 and 594,8 \pm 608,2 pg/ml dans les groupes 1,2 et 3 respectivement). En revanche, P-Tau était significativement plus bas dans le groupe 3 (79,7 \pm 24,8 pg/ml) comparé au groupe 2 (113,7 \pm 43,3pg/ml) et au groupe 1 (106,4 \pm 42,1 pg/ml, $p < 0,01$). Il n'y avait néanmoins aucune différence significative entre les groupes 1 et 2 (Figure 3).

Figure 3: Taux d'A β_{1-42} , d'A β_{1-40} , T-tau et P-tau_{181P} dans les 3 groupes



** : $p < 0,01$

**** $p < 0,0001$

Profils cognitifs

Une comparaison systématique des 3 groupes a été effectuée. Il n’y avait aucune différence significative concernant l’âge, le sexe, le niveau d’éducation, les antécédents familiaux de démence (cf Tableau 2). Le MMSE moyen ainsi que la proportion de MCI et de démence modérée à sévère (MMSE <18) n’étaient pas significativement différents (Tableau 2).

La distribution des profils cognitifs différait entre les groupes. La fréquence du syndrome amnésique isolé ainsi que la fréquence des profils amnésiques groupés (syndrome amnésique isolé + démence avec syndrome amnésique prédominant) étaient plus basses dans le groupe 3 (vrais dissociés) comparée aux deux autres groupes ($p < 0,01$). De même, la fréquence des profils dysexécutifs groupés (syndrome dysexécutif isolé + démence avec syndrome dysexécutif prédominant) était significativement plus élevée dans le groupe 3 comparée aux 2 autres profils ($p < 0,01$). Aucune différence significative n’a été retrouvée entre le groupe 1 et le groupe 2 pour l’ensemble des paramètres testés (Tableau 2).

Tableau 2: comparaison systématique des patients avec profils typiques de MA ou dissociés du LCS

	Profil LCS typique	Profil LCS des faux dissociés	Profil LCS des vrais dissociés	P
Nombre	63	36	27	
Age	66,4	66,8	67,0	Ns
Sexe (%H)	43,8%	30,6%	44,4%	Ns
Niveau d’éducation (% diplômé post bac)	26,9%	27,8%	26,9%	Ns
Antécédents familiaux	18,8%	30,6%	14,8%	Ns
MMSE	19,6	21,6	19,1	Ns
Stade:				
- MCI	13 (16,3%)	12 (33,3%)	5 (18,5%)	ns
- MCI et démence modérée (MMSE \geq 18)	55 (68,8%)	29 (80,6%)	16 (59,3%)	ns
Diagnostic syndromique au début du suivi				
- Syndrome amnésique prédominant	36 (45,0%)	22 (61,1%)	5 (18,5%)**	**
- Syndrome dysexécutif prédominant	7 (8,8%)	4 (11,1%)	9 (33,3%)**	**
- Aphasie primaire progressive	17 (21,3%)	3 (8,3%)	5 (18,5%)	ns
- Syndrome cortical postérieur	6 (7,5%)	2 (5,6%)	0 (0%)	ns

** $p < 0,01$

Tests neuropsychologiques

Pour assurer une homogénéité entre les groupes en terme de sévérité de l'atteinte cognitive et pour éviter les biais liés aux données manquantes, les résultats de l'ensemble des tests (MMSE, BREF, RL RI 16, fluences catégorielles et littérales and DO 80) ont été comparés seulement pour les patients avec un MMSE ≥ 18 (MCI et démence légère), chez lesquels l'évaluation neuropsychologique était toujours disponible et exhaustive.

Pour l'ensemble des tests de la batterie standard, il n'y avait aucune différence significative entre le groupe 1 (profil typique) et 2 (faux dissociés). De même, les performances du groupe 3 (vrais dissociés) ne différaient pas des 2 autres groupes en ce qui concerne le MMSE, la BREF, les fluences catégorielles et la DO80. Par contre, le rappel total du RL RI-16 était significativement plus élevé dans le groupe 3 ($36,8 \pm 8,6$) comparé au groupe 1 ($24,8 \pm 14,0$, $p < 0,01$), au groupe 2 ($28,9 \pm 11,4$, $p < 0,05$) et aux groupes 1 et 2 assemblés ($p < 0,01$), alors qu'il n'y avait pas de différence significative au rappel libre entre les groupes. Par conséquent, l'efficacité de l'indiçage était meilleure dans le groupe 3 ($68 \pm 20\%$) comparé au groupe 1 ($41 \pm 29\%$, $p < 0,01$), au groupe 2 ($50 \pm 25\%$, $p < 0,05$) et aux groupes 1 et 2 assemblés ($p < 0,01$, [Table 3](#) and [Figure 4](#)). Les fluences littérales étaient significativement plus basses dans les groupe 3 ($10,3 \pm 7,2$) comparées au groupe 1 ($15,6 \pm 6,9$, $p < 0,05$) et au groupe 1 et 2 rassemblés ($p < 0,05$).

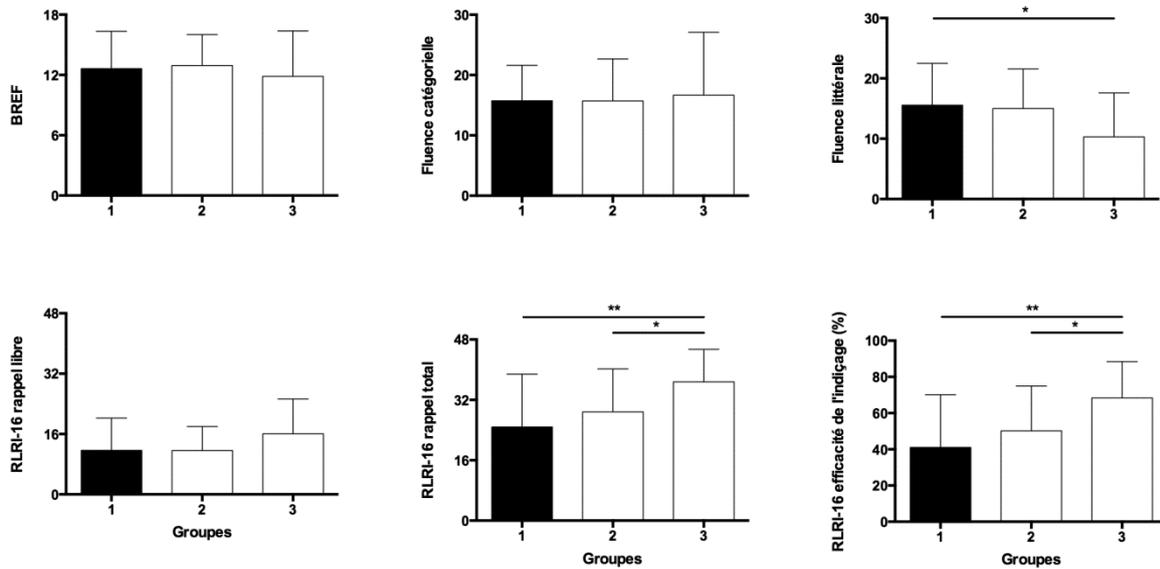
Tableau 3: résultats des tests cognitifs dans les différents groupes

	Profil LCS typique	Profil LCS des faux dissociés	Profil LCS des vrais dissociés	<i>p</i>
Nombre de patients	54	29	15	
MMSE	23,1 \pm 3,2	23,7 \pm 2,2	24,2 \pm 3,7	ns
BREF	12,6 \pm 3,7	12,9 \pm 3,1	11,9 \pm 4,5	ns
RL-RI16 Rappel Libre	11,7 \pm 8,6	11,6 \pm 6,4	16,1 \pm 9,2	ns
RL-RI16 Rappel total	24,8 \pm 14,0	28,9 \pm 11,4	36,8 \pm 8,6	**
RL- RI16 Efficacité de l'indiçage (%)	41 \pm 29%	50 \pm 25%	68 \pm 20%	**
Fluence catégorielle (animaux)	15,7 \pm 5,9	15,7 \pm 6,9	16,7 \pm 10,4	ns
Fluence littérale (lettre P)	15,6 \pm 6,9	15,0 \pm 6,6	10,3 \pm 7,2	*
DO 80	69,1 \pm 14,6	74,3 \pm 5,3	67,2 \pm 19,3	ns

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Figure 4: résultats des tests cognitifs dans les 3 groupes



*p<0,05

**p<0,01

Caractéristiques cliniques du sous groupe des vrais dissociés

Ce sous groupe (groupe 3) est composé de 27 patients. Les données du suivi évolutif à 1 ou 2 ans étaient disponibles pour 22 d'entre eux. L'analyse détaillée des données cliniques n'a pas permis de faire ressortir des caractéristiques communes à l'ensemble de ces patients mais plusieurs catégories ont pu être identifiées.

Huit patients avaient une élévation de P tau isolée sans élévation concomitante de T Tau. Le taux de P tau était en moyenne de 68,2+/-6,1 pg/ml soit peu élevé. Parmi ceux-ci, 4 patients remplissent les critères de variant comportemental de DFT (deux avec un syndrome parkinsonien) et 2 patients avaient des troubles mnésiques d'origine vraisemblablement non dégénérative (cause médicamenteuse ou trouble développemental). En effet, la première patiente présentait des troubles cognitifs dans un contexte de dépression objectivée et polymédicamenté, les troubles cognitifs s'étant améliorés après interruption du Laroxyl et la deuxième patiente présentait des troubles de l'apprentissage, du langage et mnésique depuis l'enfance, qui se sont améliorés après orthophonie. Un patient avait un MCI stable sur le bilan de contrôle.

19 patients (soit la grande majorité) avaient donc une augmentation de T-tau associée (en moyenne 87,1+/-27,6pg/ml pour P-tau et 561,9+/-168,8pg/ml pour T-tau).

Parmi ceux-ci, neuf patients remplissaient les critères de MA dont 2 les critères de MA prodromale et 7 les critères de MA probable (4 avec une présentation amnésique et 3 avec une présentation type instrumentale) à la consultation initiale ou pendant le suivi clinique. T-tau était augmenté chez l'ensemble de ses patients. L'ensemble des patients présentaient des signes témoignant d'une atteinte comportementale (agressivité, impulsivité, hyperoralité, apathie et désinhibition sexuelle) mais ne remplissant pas les critères du variant comportemental de la DFT.

Dix patients remplissent les critères de dégénérescence fronto-temporale à la consultation initiale ou pendant le suivi. 5 de ces patients présentaient une aphasie progressive non fluente, qui étaient le premier symptôme chez 3 de ces patients. 5 de ses patients avaient un syndrome extrapyramidal.

Parmi les patients non classés, 2 patients présentaient des troubles mixtes avec probable démence vasculaire.

Discussion

Les principaux résultats de cette étude rétrospective sont de trois ordres:

- 51.1% des patients présentant un profil du LCS dissocié respectent le modèle de la cascade en utilisant le ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ à la place d' $A\beta_{1-42}$ comme marqueur de la pathologie amyloïde.
- Le groupe des faux dissociés présente des caractéristiques cliniques et un profil cognitif similaire aux patients ayant un LCS typique.
- L'utilisation du ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ isole un petit groupe de patients (vrais dissociés) dont les caractéristiques cliniques et cognitives diffèrent de celles des autres groupes : profil cognitif plus dysexécutif, rappel total au RL-RI 16 plus élevé, meilleure efficacité de l'indiçage et fluences littérales plus basses.

Après une discussion sur l'apport au diagnostic du ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ d'un point de vue biochimique et clinique, nous reviendrons sur la description du groupe des vrais dissociés et les limites de cette étude.

Apport du ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$: arguments biochimiques

Malgré un grand nombre d'études portant sur les biomarqueurs du LCS, très peu se sont focalisées sur les biomarqueurs dissociés⁴³⁻⁴⁶. A notre connaissance, notre étude est la première à utiliser le ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ chez les patients présentant un liquide dissocié. Il a été récemment démontré que le ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ était nettement supérieur au taux d' $A\beta_{1-42}$ pour identifier les patients avec une MA prodromale parmi les MCI⁴⁰ et pour différencier les MA des autres types de démences^{48,56,57}. En effet, $A\beta_{40}$ n'est pas affecté par la survenue d'une MA³⁸ et peut être présent avec une concentration particulièrement élevée chez certains patients. Or un taux de base anormalement élevé d' $A\beta_{40}$ pourrait élever artificiellement le taux d' $A\beta_{1-42}$ (par un problème d'immunoréactivité croisée des anticorps utilisés)³⁹. Cependant, les patients du groupe 2 n'ont pas des taux d' $A\beta_{40}$ significativement plus élevés

que ceux du groupe 3, suggérant que cette hypothèse, si tant est qu'elle soit exacte, n'explique qu'une partie des cas. Quoi qu'il en soit, l'utilisation du ratio, contrairement au taux brut d' $A\beta_{1-42}$, permet d'estimer une diminution *relative* d' $A\beta_{1-42}$. Cette approche semble cohérente d'un point de vue fondamental puisqu'il existe des formes génétiques de MA liées non pas à une surproduction d' $A\beta_{1-42}$ mais à un déséquilibre de la production d' $A\beta_{1-40}$ et d' $A\beta_{1-42}$.

Actuellement les nouveaux critères diagnostiques considèrent que le fait d'avoir un LCS dissocié, situation relativement fréquente, n'augmente pas la probabilité d'avoir une MA⁴⁷, laissant le clinicien dans la situation ambiguë qui l'avait amené à pratiquer l'analyse. Nos résultats suggèrent que le ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pourrait redresser le diagnostic dans près de la moitié des cas. L'absence de corrélation anatomo-pathologique ou avec l'imagerie amyloïde constitue la limite principale de notre travail. En outre, le ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ n'a à notre connaissance jamais été confronté à l'imagerie amyloïde (tomographie par émission de positrons au PIB). Cela étant dans une étude récente un autre ratio ($A\beta_{38}/A\beta_{40}$) était mieux corrélé à l'imagerie PIB que le taux brut d' $A\beta_{1-42}$ ³⁸, suggérant que l'appréciation *relative* du taux d' $A\beta_{1-42}$ puisse être mieux corrélée à la pathologie

La deuxième limite de notre travail concerne les seuils utilisés pour interpréter les taux de biomarqueurs du LCS. Issus des données de la littérature, ces seuils sont en partie arbitraires, et malgré un effort constant pour standardiser les procédures, il reste à démontrer que les résultats des analyses pratiquées dans notre centre sont comparables à ceux des autres centres. Les difficultés techniques liées à la réalisation du dosage ainsi que l'augmentation constante du taux d' $A\beta_{1-42}$ ces dernières années nous incitent à interpréter les résultats avec prudence. Cependant l'utilisation du ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ permet dans une certaine mesure de pallier ce problème en requalifiant en MA les patients ayant des taux limites d' $A\beta_{1-42}$. L'ensemble des dosages dans notre étude a été réalisé sur une période homogène sans changement de tubes, ni de réactifs, ni de normes.

Apport du ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$: arguments cliniques

La validité de notre stratégie est largement confortée par les données cliniques. En effet les groupes 1 (LCS typique) et 2 (faux dissociés) étaient comparables en tous points, et se démarquaient nettement du groupe 3, démontrant la pertinence au moins clinique de l'utilisation du ratio.

Le profil amnésique, qui est caractéristique de la MA typique, était largement prédominant dans le groupe 1 et le groupe 2. De plus, l'ensemble des patients ayant une atrophie corticale postérieure, qui est associé à la pathologie d'Alzheimer dans l'immense majorité des cas⁵⁸, se trouvaient dans le groupe 1 et 2 avec des proportions similaires.

Les tests neuropsychologiques confirment et précisent les données précédentes. Le RL-RI 16 retrouvait clairement une baisse importante du rappel libre non amélioré par l'indiçage et la moyenne des résultats (RL à 11,7) étaient largement inférieure au seuil définissant le syndrome de type amnésique⁵⁹ (RL inférieur à 17, efficacité de l'indiçage inférieure à 71%) dans le groupe 1 et 2.

Le test de Gröber et Buschke a été créé en 1987. Il évalue chacune des composantes de la mémoire épisodique en testant successivement l'encodage, le stockage et la récupération, et ce de façon indépendante. Dans la MA, l'atteinte prédomine sur le stockage, contrairement aux syndromes sous corticaux frontaux, où il existe un déficit d'encodage et de récupération. Ce test a été traduit en français puis adapté pour donner le RL-RI 16 (rappel libre-rappel indicé à 16 items) en 1994 et est couramment utilisé depuis.

Composé de 16 mots appartenant à 16 catégories sémantiques différentes, il comprend une phase de contrôle de l'encodage (lecture des mots et rappel immédiat avec indiçage) et une deuxième phase de trois rappels libres et de trois rappels indicés entrecoupées de tâches interférentes. Le rappel libre est donc la somme des 3 rappels libres effectués (sur 48) et le rappel total la somme des 3 rappels libres et rappels indicés (également sur 48 cf annexe 10). L'efficacité de l'indiçage est calculée avec la formule suivante : $(RT-RL)/(48-RL)$.

Les patients atteints de MA ont généralement un rappel libre effondré de façon très précoce et stable, quelque soit le stade de la maladie, associé à une baisse du rappel total qui décroît avec l'aggravation de la maladie, par la diminution de l'efficacité de l'indiçage⁶⁰. Le

syndrome amnésique hippocampique est défini par une baisse du rappel libre malgré un bon encodage contrôlé, une diminution du rappel total du fait d'une inefficacité de l'indiçage et de nombreuses intrusions⁶¹. Des normes pour le diagnostic de syndrome amnésique hippocampique en utilisant le test du RL-RI 16 ont été proposées par Sarazin et al : baisse du rappel libre (<17/48), associée à une baisse du rappel total (<40/48) et à une baisse de l'efficacité de l'indiçage (<71%)⁵⁹. Au contraire dans la maladie de Parkinson ou la DFT, il existe le plus souvent une baisse du rappel libre mais bien compensée par l'indicage^{62,63}. Les groupes 1 et 2, qui présentaient des résultats similaires au test du RL RI 16, ont des résultats bien inférieurs aux normes établies par Sarazin, en faveur d'une atteinte hippocampique chez ses patients.

Dans la MA, l'atteinte des fluences verbales est habituelle et précoce. Cette atteinte n'est en rien spécifique, mais la MA a la particularité d'atteindre en priorité les fluences catégorielles^{64,65}. Dans les groupes 1 et 2, les résultats de l'évaluation des fluences sont similaires et l'atteinte des fluences catégorielles y est plus marquée (moyenne 15.7 pour les groupes 1 et 2).

Le groupe des vrais dissociés

Notre stratégie isole donc un groupe de vrais dissociés (groupe 3) dont les caractéristiques cliniques et cognitives différent des deux autres.

Il existe une proportion plus importante de syndrome dysexécutif dans le groupe 3 comparé aux 2 autres groupes. Pour autant aucune différence significative de la BREF entre les 3 sous groupes n'a été mise évidence. En effet, la BREF n'a été validée que pour les patients dont le MMS est supérieur à 24 et n'a jamais été décrite comme un marqueur de sévérité du syndrome dysexécutif⁶⁶.

Le syndrome dysexécutif est un syndrome fréquent dans les déficits cognitifs et est observé dans beaucoup de maladies dégénératives⁶⁷. Cependant son diagnostic demeure difficile car aucun test neuropsychologique n'est vraiment sensible ni spécifique. Le syndrome dysexécutif comporte des critères comportementaux et des critères cognitifs définis par Godefroy⁶⁷. Les critères comportementaux définis sont les suivants : hypoactivité globale avec aboulie et/ou apathie et/ou aspontanéité, hyperactivité globale avec distractibilité et/ou impulsivité et/ou desinhibition, stéréotypies et persévérations de règles, syndrome de

dépendance à l'environnement, troubles émotionnels et des conduites sociales, confabulation et paramnésies reduplicatives, trouble du comportement alimentaire, sexuel et sphinctérien et anosodiaphorie ou anosognosie. Les critères cognitifs comportent un déficit d'initiation et d'inhibition de l'action, un déficit attentionnel et de coordination de 2 tâches, un déficit de génération de l'information et déficit de résolution de problèmes, de déduction et de maintien des règles et des troubles de la mémoire épisodique. Sur le plan neuropsychologique, il est habituellement retrouvé un profil mnésique sous cortical, une diminution des fluences littérales, et une diminution de la flexibilité mentale (testée par le TMT A et B).

Dans notre étude, les résultats du RL RI16 distinguaient clairement le groupe 3 des 2 autres. Les moyennes du rappel libre, du rappel total et de l'efficacité de l'indiçage sont inférieures aux seuils de Sarazin dans les 3 groupes. Néanmoins les moyennes du groupe 3 sont très proches de ces seuils pour le rappel total (RL à 16,1 à RT à 36,8) et l'indiçage(68%), ce qui est en faveur d'une atteinte plutôt sous-corticale ou mixte.

Concernant les fluences verbales, elles sont diminuées de façon précoce dans la MA. Néanmoins la diminution des fluences verbales n'est pas spécifique de la MA et on peut la retrouver dans les syndromes dysexécutifs avec une atteinte principalement des fluences littérales⁶⁷. Dans notre étude, les fluences littérales sont significativement plus basses dans le groupe 3 (moyenne de 10,3) comparé aux groupes 1 et 2 (moyenne de 15,6).

Les biomarqueurs de la pathologie Tau, marqueur d'une lésion cérébrale, permettent de définir 2 catégories de patients dans les vrais dissociés. La première catégorie comprend les patients ayant un P-Tau peu élevé avec une T-Tau normale. Les 8 patients de ce groupe ont des troubles d'origine non dégénérative ou des DFT. Ces patients correspondent probablement à des faux positifs pour P Tau, étant donné qu'il n'y a pas de lésion cérébrale des les pathologies non dégénérative et que P Tau est habituellement normal dans la DFT^{16,24}.

La deuxième catégorie comprend les patients dont les 2 marqueurs de la pathologie Tau sont élevés. Ce profil déconcertant, caractérisé par la présence de marqueurs de souffrance neuronale en l'absence de marqueur de pathologie amyloïde, a été surnommé *suspected*

non AD pathophysiology (suspicion de physiopathologie non-MA, SNAP) dans des séries américaines récentes^{68,69}. La pratique de la ponction lombaire n'étant pas aussi répandue outre-Atlantique, dans ces études la tomographie par émission de positons (TEP) au fluorodéoxyglucose remplace le dosage de Tau comme marqueur de souffrance neuronale, et l'imagerie amyloïde (TEP au PIB) remplace le dosage d'Aβ₄₂ comme marqueur de pathologie amyloïde. Soulignant l'ampleur du problème, ces patients représentent 23% d'une population de patients sans trouble cognitif⁶⁸, soit une proportion très proche des 18,8% de liquides dissociés de notre population de CMRR. Ils font l'objet d'un intérêt croissant dans la communauté scientifique et médicale. (cf <http://www.alzforum.org/new/detail.asp?id=3565>)

Neuf patients dans cette catégorie ont un phénotype clinique tout à fait évocateur de MA. Notre étude souffre là encore de l'absence de confrontation clinicopathologique pour confirmer l'absence de pathologie amyloïde significative. Mais à supposer qu'il ne s'agisse en effet pas de résultats faux-négatifs d'Aβ₄₂, la neuropathologie sous-jacente dans cette catégorie de patients reste largement méconnue. Malgré l'absence de données sur les biomarqueurs, une large série autopsique récente fournit quelques pistes, en détaillant le groupe des patients dont la présentation clinique était celle d'une MA, mais dont la neuropathologie réfutait le diagnostic clinique⁷⁰. Dans ce groupe, les deux diagnostics neuropathologiques principaux étaient les dégénérescences lobaires fronto-temporales et les démences à grains argyrophiles⁷⁰. En l'absence de données publiées sur les biomarqueurs de la démence à grains argyrophiles, il s'agit d'un diagnostic séduisant, ces patients se présentant souvent comme des MA avec troubles du comportement marqués⁷¹, soit un phénotype compatible avec celui de nos 9 patients.

Enfin 5 patients du groupe 3, ayant à la fois une élévation de P tau et T tau, présentaient un tableau associant syndrome dysexécutif et aphasie non fluente. Une méta-analyse récente de l'ensemble des cas autopsiques publiés révèle que les aphasies progressives non fluentes avec apraxie sont associées à la pathologie tau dans 70% des cas (maladie de Pick, dégénérescence cortico-basale ou paralysie supra-nucléaire)⁷². Néanmoins, l'influence de cette pathologie Tau sur les biomarqueurs du LCS reste inconnue.

Limitations de l'étude

Les biais potentiels de cette étude sont essentiellement liés à son caractère rétrospectif. Il existe un biais de mémorisation ou d'information sur certaines données. L'autre biais majeur est l'absence de corrélation anatomopathologique. En effet, l'absence de dépôt amyloïde dans le groupe 3, en opposition avec les groupes 1 et 2, devrait être confirmée par l'analyse histopathologique ou par imagerie des dépôts amyloïdes (tomographie par émission de positrons au Pittsburgh compound B [PIB] par exemple). Si les groupes 1 et 2 présentent les mêmes caractéristiques, nous ne pouvons certifier sans anatomopathologie qu'il s'agit bien de la même pathologie. Un autre biais potentiel est l'influence du résultat des biomarqueurs sur le diagnostic clinique ce qui, dans une étude rétrospective, peut aboutir à un raisonnement circulaire. Dans toute l'étude, nous avons pris soin d'utiliser les diagnostics syndromiques et les données de l'évaluation neuropsychologique, obtenus de façon objective et préalablement à la ponction lombaire, plutôt que les diagnostics neurologiques.

Conclusion

Cette étude rétrospective réalisée au sein du centre mémoire du CHU de Nantes incite à l'utilisation du ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ à la place d' $A\beta_{1-42}$ comme marqueur de la pathologie amyloïde, en seconde intention, en cas de liquide dissocié. Si d'autres études sont nécessaires pour valider ses modalités d'utilisation, nous montrons que le ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ pourrait permettre de rectifier plus de la moitié de ces situations ambiguës.

Cette étude met également en lumière un nouveau de groupe de patients ayant des biomarqueurs du LCS dissociés. La neuropathologie sous jacente chez ces patients « SNAP », qui déroge au modèle de la cascade, reste à ce jour inconnue. S'agit-il de MA atypiques où la pathologie tau pourrait jouer un rôle initiateur, ce qui forcerait à réviser le modèle physiopathologique dominant ? S'agit-il d'autres pathologies encore mal identifiées capables d'élever les biomarqueurs de taupathie ? D'autres études multicentriques sont nécessaires pour spécifier la prévalence, les caractéristiques cliniques et paracliniques et la neuropathologie sous jacente chez ces patients.

Bibliographie

1. 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*. 1984 Jul 1;34(7):939–939.
2. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001 May 8;56(9):1143–53.
3. Dubois B, Feldman, Jacova. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007;6:734–46.
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 2010 Nov;9(11):1118–27.
5. Ballard. Alzheimer's disease. *The Lancet*. 377:1019–31.
6. Hardy, Selko. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002 Jul;19(297):353–6.
7. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2012 Aug 30;367(9):795–804.
8. Seubert P, Vigo-Pelfrey C, Esch F, et al. Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids. *Nature*. 1992 Sep 24;359(6393):325–7.
9. Van Nostrand WE, Wagner SL, Shankle WR, et al. Decreased levels of soluble amyloid beta-protein precursor in cerebrospinal fluid of live Alzheimer disease patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992 Apr 1;89(7):2551–5.
10. Farlow M, Ghetti B, Benson MD, Farrow JS, van Nostrand WE, Wagner SL. Low cerebrospinal-fluid concentrations of soluble amyloid beta-protein precursor in hereditary Alzheimer's disease. *Lancet*. 1992 Aug 22;340(8817):453–4.
11. Strozzyk D, Blennow K, White LR, Launer LJ. CSF A 42 levels correlate with amyloid-neuropathology in a population-based autopsy study. *Neurology*. 2003 Feb 25;60(4):652–6.
12. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka S-K, et al. Cerebrospinal fluid beta-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol*. 2009;66(3):382.
13. Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003 Oct;2(10):605–13.
14. Vandermeeren M, Mercken M, Vanmechelen E, et al. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neurochem*. 1993 Nov;61(5):1828–34.

15. Vanmechelen E, Vanderstichele H, Davidsson P, et al. Quantification of tau phosphorylated at threonine 181 in human cerebrospinal fluid: a sandwich ELISA with a synthetic phosphopeptide for standardization. *Neurosci Lett*. 2000;285(1):49–52.
16. Schoonenboom NSM, Reesink FE, Verwey NA, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology*. 2011 Dec 14;78(1):47–54.
17. Buerger K, Ewers M, Pirttila T, et al. CSF phosphorylated tau protein correlates with neocortical neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease. *Brain*. 2006 Sep 29;129(11):3035–41.
18. Vanmechelen E, Vanderstichele H, Hulstaert F, et al. Cerebrospinal fluid tau and beta-amyloid(1-42) in dementia disorders. *Mech Ageing Dev*. 2001 Nov;122(16):2005–11.
19. Itoh N, Arai H, Urakami K, et al. Large-scale, multicenter study of cerebrospinal fluid tau protein phosphorylated at serine 199 for the antemortem diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2001 Aug;50(2):150–6.
20. Schönknecht P, Pantel J, Hunt A, et al. Levels of total tau and tau protein phosphorylated at threonine 181 in patients with incipient and manifest Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*. 2003 Mar 20;339(2):172–4.
21. Hampel H, Buerger K, Zinkowski R, et al. Measurement of phosphorylated tau epitopes in the differential diagnosis of Alzheimer disease: a comparative cerebrospinal fluid study. *Arch Gen Psychiatry*. 2004 Jan;61(1):95–102.
22. Lewczuk P, Esselmann H, Bibl M, et al. Tau protein phosphorylated at threonine 181 in CSF as a neurochemical biomarker in Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci*. 2004;23(1-2):115–22.
23. Vanderstichele H, De Vreese K, Blennow K, et al. Analytical performance and clinical utility of the INNOTEST® PHOSPHO-TAU(181P) assay for discrimination between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Clin Chem Lab Med*. 2006;44(12):1472–80.
24. 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-tau181P. *Neurochem Int*. 2009 Sep;55(4):214–8.
25. Gabelle A, Dumurgier J, Vercausse O, et al. Impact of the 2008–2012 French Alzheimer Plan on the Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Research Memory Center: The PLM Study. *J Alzheimers Dis*. 2013;(34):297–305.
26. Buerger K. Differential Diagnosis of Alzheimer Disease With Cerebrospinal Fluid Levels of Tau Protein Phosphorylated at Threonine 231. *Arch Neurol*. 2002 Aug 1;59(8):1267–72.
27. Blennow K, Zetterberg H, Fagan AM. Fluid Biomarkers in Alzheimer Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012 Apr 17;2(9):a006221–a006221.
28. Buchhave P, Minthon L, Zetterberg H, Wallin AK, Blennow K, Hansson O. Cerebrospinal Fluid Levels of beta-Amyloid 1-42, but Not of Tau, Are Fully Changed Already 5 to 10 Years Before the Onset of Alzheimer Dementia. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(1):98.
29. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study. *Lancet Neurol*. 2006 Mar;5(3):228–34.

30. Hu WT, McMillan C, Libon D, et al. Multimodal predictors for Alzheimer disease in nonfluent primary progressive aphasia. *Neurology*. 2010 Aug 16;75(7):595–602.
31. De Souza LC, Lamari F, Belliard S, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(3):240–6.
32. Seguin J, Formaglio M, Perret-Liaudet A, et al. CSF biomarkers in posterior cortical atrophy. *Neurology*. 2011 Apr 27;76(21):1782–8.
33. Beaufils E, Dufour-Rainfray D, Hommet C, et al. Confirmation of the Amyloidogenic Process in Posterior Cortical Atrophy: Value of the A β 42/A β 40 Ratio. *J Alzheimers Dis*. 2013;33(3):775–80.
34. Otto M, Wiltfang J, Tumani H, et al. Elevated levels of tau-protein in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt–Jakob disease. *Neurosci Lett*. 1997;225(3):210–2.
35. Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, et al. Transient increase in total tau but not phospho-tau in human cerebrospinal fluid after acute stroke. *Neurosci Lett*. 2001;297(3):187–90.
36. Neselius S, Brisby H, Theodorsson A, Blennow K, Zetterberg H, Marcusson J. CSF-Biomarkers in Olympic Boxing: Diagnosis and Effects of Repetitive Head Trauma. Zang Y-F, editor. *PLoS ONE*. 2012 Apr 4;7(4):e33606.
37. Parnetti L, Chiasserini D, Eusebi P, et al. Performance of a β 1-40, a β 1-42, total tau, and phosphorylated tau as predictors of dementia in a cohort of patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis JAD*. 2012;29(1):229–38.
38. Fagan AM, Mintun MA, Shah AR, et al. Cerebrospinal fluid tau and ptau 181 increase with cortical amyloid deposition in cognitively normal individuals: Implications for future clinical trials of Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*. 2009 Nov;1:371–80.
39. Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, et al. Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF Abeta40 load. *J Neurochem*. 2007 May;101(4):1053–9.
40. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, 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.
41. Lewczuk P, Esselmann H, Otto M, et al. Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF Abeta42, Abeta42/Abeta40 ratio and total tau. *Neurobiol Aging*. 2004 Mar;25(3):273–81.
42. Jack Jr CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. 2010;9(1):119.
43. Iqbal K, Flory M, Khatoon S, et al. Subgroups of Alzheimer's disease based on cerebrospinal fluid molecular markers. *Ann Neurol*. 2005 Nov;58(5):748–57.
44. Antonell A, Fortea J, Rami L, et al. Different profiles of Alzheimer's disease cerebrospinal fluid biomarkers in controls and subjects with subjective memory complaints. *J Neural Transm*. 2010 Dec 16;118(2):259–62.

45. Okonkwo OC, Alosco ML, Griffith HR, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities and rate of decline in everyday function across the dementia spectrum: normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2010;67(6):688.
46. Okonkwo OC, Mielke MM, Griffith HR, et al. Cerebrospinal fluid profiles and prospective course and outcome in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2011;68(1):113.
47. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, 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.* 2011 May;7(3):263–9.
48. Slaets. Cerebrospinal Fluid A₁₋₄₀ Improves Differential Dementia Diagnosis in Patients with Intermediate P-tau181P Levels. *J Alzheimers Dis.* 2013 Apr;36(1):759–67.
49. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–98.
50. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):270–9.
51. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol.* 2001 Apr;49(4):425–32.
52. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology.* 1993 Feb 1;43(2):250–250.
53. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology.* 1998 Dec 1;51(6):1546–54.
54. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain.* 2011 Aug 2;134(9):2456–77.
55. Mendez MF, Ghajranian M, Perryman KM. Posterior cortical atrophy: clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;14(1):33–40.
56. Welge V, Fiege O, Lewczuk P, et al. Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid- β 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease. *J Neural Transm.* 2009 Jan 14;116(2):203–12.
57. Bibl M, Esselmann H, Lewczuk P, et al. Combined Analysis of CSF Tau, A β 42, A β 1–42% and A β 1–40 ox% in Alzheimer's Disease, Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia. *Int J Alzheimers Dis.* 2010;2010.
58. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. Posterior cortical atrophy. *Lancet Neurol.* 2012;11(2):170–8.
59. Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, et al. Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD A longitudinal study. *Neurology.* 2007;69(19):1859–67.
60. Tounsi H, Deweer B, Ergis AM, et al. Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1999 Jan;13(1):38–46.

61. Dubois B, Albert ML. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol*. 2004;3(4):246–8.
62. Pillon B, Deweer B, Agid Y, Dubois B. Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Arch Neurol*. 1993 Apr;50(4):374–9.
63. Pasquier F, Grymonprez L, Lebert F, Van der Linden M. Memory impairment differs in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase*. 2001;7(2):161–71.
64. Boutoleau-Bretonnière C, Lebouvier T, Delaroche O, et al. Value of Neuropsychological Testing, Imaging, and CSF Biomarkers for the Differential Diagnosis and Prognosis of Clinically Ambiguous Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2012;28(2):323–36.
65. Raoux N, Amieva H, Le Goff M, et al. Clustering and switching processes in semantic verbal fluency in the course of Alzheimer's disease subjects: results from the PAQUID longitudinal study. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2008 Oct;44(9):1188–96.
66. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;55(11):1621–6.
67. Godefroy O, Azouvi P, Robert P, et al. Dysexecutive syndrome: Diagnostic criteria and validation study. *Ann Neurol*. 2010 Dec;68(6):855–64.
68. Jack CR, Knopman DS, Weigand SD, et al. An operational approach to National Institute on Aging–Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol*. 2012;71(6):765–75.
69. Knopman DS, Jack CR, Wiste HJ, et al. Brain injury biomarkers are not dependent on β -amyloid in normal elderly: Neuronal Injury Biomarkers. *Ann Neurol*. 2013 Feb;
70. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010: *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012 Apr;71(4):266–73.
71. Ferrer I, Santpere G, van Leeuwen FW. Argyrophilic grain disease. *Brain J Neurol*. 2008 Jun;131(Pt 6):1416–32.
72. Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2011 Aug;122(2):137–53.

Annexe

Annexe 1 : critères de MA probable de Dubois (2007 ; the lancet neurology)

Critère principal

A. Présence d'un trouble précoce et significatif de la mémoire épisodique présentant les caractéristiques suivantes :

- Changement graduel et progressif de la fonction mnésique, rapportée par les patients ou leur entourage.
- Preuve objective d'une atteinte significative de la mémoire épisodique : en général un déficit du rappel qui ne s'améliore pas significativement, ou ne se normalise pas après indiçage ou un test de reconnaissance, après qu'on ait contrôlé que l'information a été bien encodée.
- Le trouble de la mémoire épisodique peut être isolé ou associé à d'autres troubles cognitifs, au début de la maladie d'Alzheimer ou lors de son évolution.

Critères secondaires

B. IRM structurale : atrophie du lobe temporal médian (cortex entorhinal, hippocampe, amygdale)

C. Biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien

- Faibles concentrations du peptide Ab1-42 / fortes concentrations de la protéine tau totale, fortes concentrations de la protéine tau phosphorylée
- Autres marqueurs valides à découvrir

D. Anomalies spécifiques en neuroimagerie TEP

- Diminution bilatérale du métabolisme glucidique dans les régions temporopariétales
- Fixation de ligands validés , tels que le PiB ou le FDDNP

E. Preuve d'une mutation autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer dans la famille proche

Critères d'exclusion

1. Historique

- Début soudain
- Apparition précoce des symptômes suivants : troubles de la marche, crises comitiales, changements comportementaux

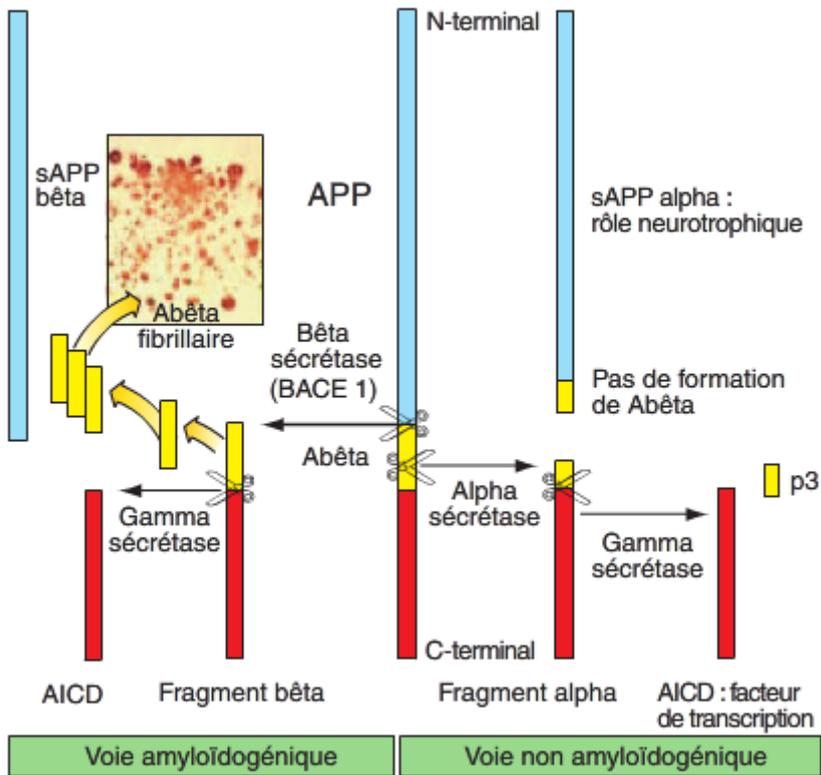
2. Données cliniques

- Troubles neurologiques focaux, comme une hémiparésie, une hypoesthésie, un déficit visuel
- Signes extrapyramidaux précoces

3. Autres troubles médicaux assez sévères pour expliquer un trouble de la mémoire

- autre démence que la MA
- dépression majeure
- maladie cérébrovasculaire
- anomalies toxiques ou métaboliques
- en IRM : anomalies dans le lobe temporal médian témoignant de lésions vasculaires ou infectieuses

Annexe 2 : métabolisme de APP



Annexe 3 : critères de démence liée à la MA de McKhann 2011

Démence

- A. Répercussions fonctionnelles
- B. Existence d'un déclin par rapport au niveau antérieur
- C. Inexpliqué par un delirium ou une maladie psychiatrique
- D. Tableau cognitif détecté au questionnaire et à l'évaluation objective
- E. Tableau clinique inclut ≥ 2 domaines
 - 1. Mémoire
 - 2. Raisonnement / jugement
 - 3. Capacités visuo-spatiales
 - 4. Langage
 - 5. Changements de la personnalité

Maladie d'Alzheimer Probable

- A. Remplit les critères de démence
- B. Début insidieux. Les symptômes ont un début progressif sur plusieurs mois ou années
- C. Histoire (ou observation) claire de déclin cognitif
- D. Tableau initial
 - 1. Présentation amnésique
 - 2. Présentation non-amnésique
 - atteinte prédominante du langage
 - atteinte prédominante des fonctions visuo-spatiales
 - atteinte prédominante des fonctions exécutives
- E. Critères d'exclusion
 - 1. Présence d'une maladie cérébro-vasculaire concomitante
 - 2. Présence de caractéristiques principales de démence à corps de Lewy
 - 3. Présence de caractéristiques importantes du variant frontal de la DFT
 - 4. Présence de caractéristiques importantes de la démence sémantique ou du variant non fluent ou agrammatique de l'APP
 - 5. Présence de preuve simultanée d'une autre maladie neurologique ou d'une comorbidité médicale non neurologique ou de la prise de médicaments pouvant avoir un effet sur les fonctions cognitives.

Maladie d'Alzheimer possible

Les critères cardinaux de MA sont présents mais il existe soit

A. Une course atypique

1. Début brutal
2. Histoire clinique insuffisante
3. Documentation insuffisante d'un déclin cognitif progressif

B. Des présentations neurologiques mixtes

1. Maladie cérébrovasculaire concomitante définie par un antécédent d'AVC coïncident avec l'apparition ou l'aggravation des troubles cognitifs, ou bien présence d'infarctus (multiples ou étendus), ou d'anomalies sévères de la substance blanche.
2. Symptômes de la maladie à corps de Lewy (hormis la partie démence des critères)
3. Présence d'une maladie neurologique ou non neurologique, ou des médicaments associés, pouvant avoir un effet sur les fonctions cognitives.

Critères de recherche de démence par MA utilisant les biomarqueurs

Catégories diagnostiques	Apport à la probabilité diagnostique de MA	Biomarqueur physiopathologique Amyloïde Aβ (PET au PIB ou LCR)	Biomarqueur structurel (mort neuronale) (Tau dans le LCR, FDG-PET, IRM structurelle)
<i>Démence par MA probable</i>			
Basée sur les critères cliniques	Inchangé	Non contributif ^a	Non contributif ^a
Avec 3 niveaux de preuve du processus physiopathologique de MA	Modéré	Non contributif	Positif
	Modéré	Positif	Non contributif
	Élevé	Positif	Positif
<i>Démence par MA possible (présentation clinique atypique)</i>			
Basée sur les critères cliniques	Inchangé	Non contributif	Non contributif
Avec preuve du processus physiopathologique de MA	Élevé mais n'exclut pas une autre étiologie associée	Positif	Positif
<i>Démence de type non Alzheimer</i>	Très faible	Négatif	Négatif

D'après McKhann et al., 2011.

^a Résultats discordants entre les biomarqueurs, ou résultats normaux, ou résultats indisponibles (examens non réalisés).

Annexe 4 : critères de MA prodromale d'Albert 2011

I. Critères cliniques de MCI

A – Plainte cognitive :

Apparition de difficultés ou d'une inquiétude au sujet d'un changement cognitif, par rapport au niveau antérieur

B – Déficit concernant un ou plusieurs domaines cognitifs plus important que ne le voudraient l'âge et le niveau socio-éducatif :

- Portant le plus souvent sur la sphère mnésique, objectivée par un test d'apprentissage de liste de mots comportant rappel libre et différé,
- Mais également sur le langage, les fonctions exécutives, l'attention et le secteur visuo-spatial.
- La mémoire étant le domaine le plus souvent touché chez ceux qui évolueront vers une maladie d'Alzheimer
- à authentifier par des explorations de l'ensemble des fonctions cognitives et à répéter si besoin.

C – Préservation relative des activités de la vie quotidienne et de l'indépendance malgré une gêne fonctionnelle légère pour les tâches complexes par rapport au passé

D – Absence de démence :

Aucune altération significative sociale, occupationnelle, professionnelle

E – Eliminer les autres causes de MCI : maladies systémiques ou cérébrales pouvant avoir un effet sur les fonctions cognitives.

II. Critères de recherche de MCI incluant les biomarqueurs

Catégories diagnostiques	Apport des biomarqueurs à la probabilité étiologique de MA	Biomarqueurs physiopathologiques : amyloïde A β (PET au PIB ou LCR)	Biomarqueurs structurels (lésions neuronales) : tau, FDG, IRM structurelle
Critères cliniques cardinaux de MCI	Non informatifs	Conflictuels, non déterminants, non testés	Conflictuels, non déterminants, non testés
MCI dû à la MA : probabilité intermédiaire	Intermédiaire	Non testés	Non testés
MCI dû à la MA : probabilité élevée	Très élevé	+	+
MCI non dû à la MA	Très faible	-	-

Albert MS, Alzheimer's Dement 2011; 7(3): 270–9

Annexe 5 : critères de démence vasculaire du NINDS-AIREN de 1993

Ces critères associent une démence avec la définition suivante, une maladie cérébro-vasculaire, et une relation entre les deux, établie soit par la survenue de la démence dans les 3 mois qui suivent l'accident vasculaire cérébral, soit par une évolution fluctuante, en marche d'escalier.

Les critères suivants permettent de diagnostiquer une démence vasculaire :

Probable

1/ Démence :

- déclin cognitif par rapport au niveau antérieur
- déclin mnésique et d'au moins 2 autres domaines cognitifs
- interférant avec les activités de la vie quotidienne

2/ Maladie cérébro-vasculaire :

- présence de signes focaux à l'examen neurologique
- preuve TDM ou IRM de lésion vasculaire cérébrale

3/ Relation entre les 2 affections ci-dessus, d'après :

- début de la démence dans les 3 mois après un AVC
- détérioration brusque des fonctions cognitives, ou aggravation fluctuante ou par à coups des déficits cognitifs

4/ Critères en faveur du diagnostic (facultatifs) :

- troubles de la marche, précoces
- antécédents d'instabilité, de chutes spontanées
- troubles du contrôle mictionnel
- paralysie pseudo-bulbaire, incontinence émotionnelle
- modification de la personnalité et de l'humeur

Possible

Mêmes que probable, sauf :

1/ Absence de preuve TDM ou IRM de lésion vasculaire cérébrale

2/ Ou absence de relation temporelle claire entre démence et AVC

3/ Ou début insidieux à évolution variable (plateau, amélioration)

Certaine

Mêmes que probable, plus :

1/ Signes histopathologiques de maladie cérébro-vasculaire

2/ Absence de dégénérescence neurofibrillaire et de plaques séniles

3/ Absence d'autres affections cliniques ou neuropathologiques pouvant être la cause de démence

Annexe 6 : critères de dégénérescence fronto-temporale de Neary 1998

A. Démence fronto-temporale : critères diagnostiques cliniques

I – Critères diagnostiques principaux

1. Début insidieux et évolution progressive
2. Déclin dans les conduites sociales et interpersonnelles
3. Trouble de l'autorégulation et du contrôle dans les conduites personnelles
4. Émoussement émotionnel
5. Perte des capacités d'introspection (perte de conscience des symptômes mentaux)

II- Critères diagnostiques complémentaires

1. Troubles du comportement

- Déclin de l'hygiène corporelle et de la tenue vestimentaire
- Rigidité mentale et difficultés à s'adapter
- Distractibilité et manque de ténacité
- Hyperoralité, changement des habitudes alimentaires
- Persévérations et stéréotypies comportementales
- Comportement d'utilisation

2. Discours et langage

- Altération de l'expression orale : aspontanéité, réduction du discours, logorrhée
- Discours stéréotypé
- Écholalie
- Persévérations
- Mutisme

3. Symptômes physiques

- Réflexes archaïques
- Négligence du contrôle des sphincters
- Akinésie, rigidité, tremblements
- Pression artérielle basse et labile

4. Examens complémentaires

- Neuropsychologie : altération significative des « tests frontaux » en l'absence d'une amnésie sévère, d'une aphasie ou de troubles perceptifs et spatiaux

- EEG : normal malgré des signes cliniques évidents de démence
- Imagerie cérébrale (structurale ou fonctionnelle) : anomalies prédominant dans les régions antérieures frontales et/ou temporales

B. Aphasie non fluente progressive : critères diagnostiques cliniques

I – Critères diagnostiques principaux

1. Début insidieux et évolution progressive
2. Discours spontané non fluent avec au moins l'une des caractéristiques suivantes : agrammatisme, paraphasies phonémiques, anomie

II- Critères diagnostiques complémentaires

1. Discours et langage

- Bégaiement ou apraxie bucco-faciale
- Répétition altérée
- Alexie, agraphie
- Précocement : préservation du sens des mots
- Tardivement : mutisme

2. Comportement

- Précocement : préservation des habiletés sociales
- Tardivement : changements comportementaux similaires à ceux de la démence fronto-temporale

3. Symptômes physiques

- Tardivement : atteinte des réflexes archaïques controlatéraux, akinésie, rigidité, tremblements

4. Examens complémentaires

- Neuropsychologie : aphasie non fluente en l'absence d'amnésie sévère ou de désordres perceptifs et spatiaux
- EEG : normal ou ralentissement asymétrique mineur
- Imagerie cérébrale (structurale et/ou fonctionnelle) : anomalies asymétriques prédominant sur l'hémisphère dominant (habituellement gauche)

C. Démence sémantique

I. Critères diagnostiques principaux

1. Début insidieux et évolution progressive
2. Trouble du langage caractérisé par :
 - discours spontané fluent mais peu informatif
 - troubles sémantiques se manifestant par une altération de l'évocation et de la compréhension des mots
 - paraphasies sémantiques
3. et/ou des Troubles de la perception caractérisés par :
 - prosopagnosie (altération de l'identification des visages familiers)
 - et/ou agnosie associative (altération de l'identification de la fonction des objets)
4. Préservation des capacités perceptives d'appariement et de reproduction de dessins
5. Préservation de la répétition de mots isolés
6. Préservation de la lecture à haute voix et de l'écriture sous dictée de mots réguliers

II. Critères diagnostiques complémentaires

1. Discours et langage
 - logorrhée
 - usage idiosyncratique des mots
 - absence de paraphasies phonémiques
 - dyslexie/dysorthographe de surface
 - préservation des capacités de calcul
2. Comportement
 - perte des capacités d'empathie et de sympathie dans la relation avec les autres
 - limitation des intérêts
 - avarice
3. Symptômes physiques
 - réflexes archaïques absents ou présents tardivement

- akinésie, rigidité, tremblements

4. Examens complémentaires

- neuropsychologie :
 - * atteinte sémantique profonde qui se manifeste par l'impossibilité de compréhension et d'évocation de mots et/ou de l'identification d'objets et de visages connus
 - * phonologie et syntaxe préservées, traitement de l'information perceptive correct, habiletés spatiales et mémoire du quotidien non altérées
- E.E.G : normal
- imagerie cérébrale (structurale et/ou fonctionnelle) : anomalies prédominant au niveau du lobe temporal antérieur (symétrique ou asymétrique)

D. Critères communs aux trois syndromes cliniques de dégénérescence lobaire fronto-temporale

I – Critères complémentaires

1. Début avant 65 ans
2. Présence d'un même trouble chez les parents du premier degré.
3. Paralyse bulbaire, faiblesse musculaire, fasciculation (association à une maladie des neurones moteurs présente dans une minorité de cas)

II – Critères diagnostiques d'exclusion

1. Antécédents et clinique

- Début brutal avec AVC
- Existence d'une relation entre le début du trouble et un traumatisme crânien
- Amnésie sévère précoce
- Désorientation spatiale précoce
- Logoclonies, discours festinant (festination du discours, accélération) avec perte du cours de la pensée
- Myoclonus

- Atteinte cortico-spinale
- Ataxie cérébelleuse
- Choréo-athétose

2. Examens complémentaires

- Imagerie cérébrale : prédominance d'anomalies (structurales ou fonctionnelles) à localisations postérieures ou centrales. Lésions multifocales au scanner et à l'IRM.
- Examens biologiques : présence d'un trouble métabolique ou inflammatoire comme la sclérose en plaques, la syphilis, le sida et l'encéphalite herpétique

III – Critères diagnostiques relatifs d'exclusion

1. ATCD atypiques d'alcoolisme chronique.
2. Hypertension.
3. ATCD de maladie vasculaire (ex : angine de poitrine)

Annexe 7 : critères de variant frontal de la DFT de Rascovsky

Vf-DFT possible

Trois des symptômes suivants doivent être présents

A Desinhibition comportementale précoce

B Apathie ou inertie précoce

C Perte précoce d'empathie ou de sympathie

D Comportements ritualisés, persévératifs, stéréotypés précoces

E Hyperoralité et changements alimentaires

F Neuropsychologie : troubles des fonctions exécutives, relative conservation de la mémoire épisodique et des fonctions visuo-spatiales

Vf-DFT probable

Tous les signes suivants doivent être présents :

A Critères de DFT possible

B Déclin fonctionnel significatif, rapporté par l'aidant ou mis en évidence par la CDR ou autre

C Imagerie compatible avec un vf-DFT

Vf-DFT certaine

Le critère A doit être présent et associé à B ou C

A Critère de vfDFT probable ou possible

B Confirmation anatomopathologique de DLFT par biopsie ou à l'autopsie

C Présence d'une mutation génétique causale

Exclusion

Pathologie neurologique non dégénérative ou autre

Maladie psychiatrique

Biomarqueurs en faveur de maladie d'Alzheimer

Annexe 8 : critères de l'atrophie corticale postérieure de Mendez 2002

Critères obligatoires :

- 1 Début insidieux, évolution progressive
- 2 Plainte visuelle initiale avec acuité visuelle et champs visuels normaux
- 3 Présence d'un symptôme parmi les suivants : syndrome de Balint (simultagnosie, apraxie oculomotrice, ataxie optique), apraxie de l'habillage, agnosie visuelle, désorientation topographique
- 4 Troubles de la mémoire et de la fluence verbale au second plan
- 5 Conscience du trouble préservée avec ou sans syndrome dépressif

Critères facultatifs :

- 1 Début précoce (présénile)
- 2 Alexie
- 3 Eléments du syndrome de Gerstmann (acalculie, agraphie, agnosie digitale, indistinction gauche-droite)
- 4 Apraxie idéomotrice
- 5 Examen physique normal
- 6 Bilan neuropsychologique : atteinte des fonctions perceptives prédominantes

Annexe 9 : critères de l'aphasie primaire progressive de Mesulam 2001

1. L'apparition insidieuse d'une détérioration isolée et progressive du langage, caractérisée par un manque du mot et/ou un trouble de la compréhension des mots qui se manifestent dans le discours spontané et lors de l'évaluation formelle du langage
2. L'absence de limitation des activités de la vie quotidienne autre que celle générée par les troubles du langage, pendant au moins deux ans après le début des troubles
3. La normalité des fonctions langagières prémorbides (un antécédent de dyslexie développementale est néanmoins accepté)
4. L'absence, au cours des deux premières années de la maladie, d'apathie, de désinhibition, d'oubli des événements récents, de troubles visuo-spatiaux, de déficit de reconnaissance visuelle et de troubles sensori-moteurs, comme en témoignent l'anamnèse, l'évaluation des activités quotidiennes et le bilan neuropsychologique
5. La présence éventuelle d'une acalculie et d'une apraxie idéomotrice durant ces deux premières années. De même, une discrète apraxie constructive et des persévérations sont acceptées dans la mesure où elles ne perturbent pas les activités de la vie quotidienne
6. D'autres fonctions cognitives peuvent être altérées après les deux premières années, mais les troubles du langage restent au premier plan tout au long de l'évolution et s'aggravent plus rapidement que les autres
7. L'exclusion par imagerie cérébrale de causes spécifiques, comme par exemple un accident vasculaire ou une tumeur.

Annexe 10 : grille de cotation pour le RL-RI 16

RL/RI-16 : modèle de protocole pour la version de base

Nom :

Prénom :

Age :

Date :

Catégorie	Item	RIM	Rappel 1		Rappel 2		Rappel 3		Rappel différé	
			RL1	RI1	RL2	RI2	RL3	RI3	RLD	RID
poisson	hareng									
vêtement	gilet									
jeu	domino									
fleur	jonquille									
profession	dentiste									
fruit	groseille									
métal	cuivre									
inst.mus.	harpe									
oiseau	mésange									
arbre	tilleul									
sport	judo									
légume	céleri									
danse	valse									
maladie	rougeole									
meuble	tabouret									
science	géographie									
Rép. correctes										
Score total (RL + RI)										
Faux										
Doubles										

Titre de Thèse :**Caractéristiques cliniques des patients avec un dosage d'Aβ₄₂ dans le LCS normal et ¹⁸¹P-tau dans le LCS anormal dans une population d'un centre mémoire et valeur du ratio Aβ₄₂/Aβ₄₀**

RESUME

Avec l'imagerie, les biomarqueurs du liquide cérébro-spinal (LCS) ont beaucoup contribué aux progrès du diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer (MA). Le modèle de la cascade, qui pose que la pathologie amyloïde précède la pathologie tau, prédit une évolution temporelle des biomarqueurs, de sorte que les biomarqueurs de pathologie amyloïde (Aβ₄₂) précèdent obligatoirement ceux de pathologie tau (T-Tau et P-Tau). Cependant certains patients ne suivent pas ce modèle et présentent un profil dissocié (marqueurs tau positifs malgré la normalité d'Aβ₄₂). Nous nous sommes intéressés à l'apport du ratio Aβ₄₂/Aβ₄₀ dans cette situation.

Nous avons inclus de façon rétrospective les patients du CMRR (Centre mémoire, ressource et recherche) de Nantes ayant fait l'objet d'une étude du LCS entre janvier 2009 et septembre 2011 dont le dosage de P-Tau était supérieur à 60pg/ml. Le dosage du ratio Aβ₄₂/Aβ₄₀ était réalisé a posteriori en cas de profil dissocié.

55.9% des patients présentaient un profil typique (P tau et Aβ₄₂ augmentés groupe 1). Parmi les profils dissociés (Aβ₄₂ normal, P-tau augmenté), 25,1% étaient des faux dissociés (Aβ₄₂/Aβ₄₀ diminué groupe 2) et 18,8% des vrais dissociés (Aβ₄₂/Aβ₄₀ normal, groupe 3). Les patients du groupe 1 et 2 avaient le plus souvent une présentation mnésique et les patients du groupe 3 présentaient plus de syndrome dysexécutif. Parmi les patients ayant un MMSE >18, les patients du groupe 3 présentaient un rappel total au RL-RI 16 significativement plus élevé que le groupe 1 et 2 avec une meilleure efficacité de l'indicage, ainsi que des fluences littérales plus basses. Il n'y a pas de différence significative entre le groupe 1 et 2.

En conclusion, la majorité des patients avec un profil dissocié respectent le modèle de la cascade lorsque le ratio Aβ₄₂/Aβ₄₀ est utilisé à la place d'Aβ₁₋₄₂ comme marqueur de la pathologie amyloïde. Cette stratégie identifie un groupe minoritaire de profils vrais dissociés dont des caractéristiques cliniques sont différentes des autres patients, que des études ultérieures devront mieux caractériser.

MOTS-CLES

Maladie Alzheimer Biomarqueurs du LCS élévation de P tau
Ratio Aβ₄₂/Aβ₄₀ RL-RI 16