

Marqueurs de la démence dans le liquide céphalo-rachidien pour le diagnostic précoce de la démence d'Alzheimer

■ Auteur

Dr med. Dr phil. II Elsbeth Probst-Müller
Spécialiste FAMH en analyses de laboratoire médical

■ Introduction

Les démences sont la conséquence de maladies chroniques progressives du cerveau, qui se manifestent surtout chez les personnes âgées. La cause la plus fréquente de démence est la maladie d'Alzheimer (MA), pour laquelle il existe aujourd'hui des possibilités de traitement si le diagnostic est posé assez tôt (inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et antagonistes des récepteurs NMDA). A l'heure actuelle, on ne dispose pas de marqueurs sanguins, mais certains paramètres sont détectables à un stade précoce dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Il est possible de déjà constater des modifications de ces paramètres chez des patients atteints de "déclin cognitif modéré" (mild cognitive impairment), quelques années avant que la démence ne devienne manifeste.

■ Amyloïde Aβ42 dans le LCR

Alzheimer lui-même a déjà décrit des plaques amyloïdes dans le cerveau de patients atteints de MA. Ces plaques sont composées de produits de dégradation de la protéine précurseur de l'amyloïde (amyloid precursor protein, APP). L'APP peut être clivée par diverses sécrétases, qui génèrent des fragments distincts. Parmi ceux-ci, le Amyloïde Aβ42, composé de 42 acides aminés, a tendance à s'agglutiner et est neurotoxique.

Son accumulation dans les plaques n'est probablement pas la seule raison de l'abaissement de sa concentration dans le LCR des patients atteints de MA. On trouve cependant des valeurs abaissées du Amyloïde Aβ42 dans d'autres maladies dégénératives du SNC, si bien que cette analyse ne s'avère utile que combinée avec d'autres tests.

■ Tau totale dans le LCR

Une autre caractéristique histologique de la MA est la présence de faisceaux de fibrilles dans les neurones. Ces fibrilles sont constituées de microtubules normalement stabilisés par des protéines tau. Des concentrations élevées de protéines tau dans le LCR sont le signe d'une perte de neurones. On mesure des concentrations élevées de ces protéines dans la MA mais aussi dans d'autres maladies associées à une perte neuronale, qu'elle soit due à une inflammation, à des processus dégénératifs, à un traumatisme, à un trouble de l'irrigation sanguine ou à une tumeur. Les concentrations les plus élevées de protéines tau sont retrouvées dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Dans le cas de cette maladie, la protéine tau totale est probablement un marqueur aussi sensible que l'immunoblot 14-3-3.

■ Phospho-tau dans le liquide céphalo-rachidien

L'hyper-phosphorylation des protéines tau permet un diagnostic spécifique de la MA. La déstabilisation des microtubules aboutit à la formation de fibrilles intraneuronales caractéristiques et à la mort des neurones. Dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob, caractérisée par des valeurs très élevées de tau totale, la protéine phospho-tau reste normale. Nous mesurons la protéine tau phosphorylée en position 181, dont l'utilité dans le diagnostic différentiel est bien documentée.

■ Constellation typique des résultats

La combinaison des trois marqueurs de la démence décrits ci-dessus permet de poser un diagnostic probable. (Tableau)

■ Valeurs de référence

En raison de l'absence de valeurs de référence de portée générale, nous nous référons aux valeurs du laboratoire Limbach et à ses longues années d'expérience dans le domaine des marqueurs de la démence, pendant lesquelles il a utilisé les mêmes tests. Les valeurs de référence en fonction de l'âge sont indiquées dans nos rapports relatifs à la MA.

■ Constellation typique des résultats des marqueurs de la démence dans le LCR

Maladie	Tau totale	Phospho-tau	Amyloïde Aβ42
Démence d'Alzheimer	↑ à ↑↑	↑ à ↑↑	↓ à ↓↓
Sujet âgé normal	n	n	n
Dépression	n	n	n
Démence alcoolique	n	n	n
Maladie de Parkinson sans démence	n	n	n
Maladie de Parkinson avec démence	↑	↑	↓
Démence fronto-temporale	n, ↓ voire ↑	n à ↑	n à ↓
Démence à corps de Lewy	n à ↑	n à ↑	n à ↓
Démence vasculaire	n à ↑	n	n à ↓
Infarctus cérébral aigu	↑ à ↑↑ (corrélation avec la taille de l'infarctus)	n	n
Maladie de Creutzfeldt-Jakob	↑↑↑	n à ↑	n à ↓↓

■ Méthode

Enzym-Linked-Immuno-Assays (ELISA) d'Innogenetics :
Innotest β-Amyloid₍₁₋₄₂₎
Innotest hTau pour la protéine tau totale
Innotest Phospho-Tau pour la protéine tau phosphorylée en position 181

■ **Prélèvement:** Liquide céphalo-rachidien (au minimum 1 ml)

■ Pré-analytique

Utiliser uniquement des tubes en polypropylène, sans quoi il peut y avoir des pertes de Amyloïde Aβ42, de tau totale et de phospho-tau. Votre laboratoire vous met des sets pour liquide céphalo-rachidien gratuitement à votre disposition. Veuillez acheminer les échantillons de liquide céphalo-rachidien non congelé le plus rapidement possible au laboratoire. En cas d'expédition par la poste, centrifuger immédiatement les échantillons et les décanter avant de les envoyer.

■ **Tarif:** CHF 480.-, non remboursé par les caisses maladie

■ **Fréquence du test:** Hebdomadaire

■ Références

Bibliographie sur demande

■ Informations

Dr med. Dr phil. II Elsbeth Probst-Müller 071 227 45 23
Spécialiste FAMH en analyses de laboratoire médical

■ Rédaction

Pr em Raymond Auckenthaler, Directeur médical