

Diagnostic de maladie d'Alzheimer

Biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien et neuroimagerie fonctionnelle

Dans la maladie d'Alzheimer, les troubles cognitifs touchent, isolément ou non, la mémoire épisodique et évoluent lentement progressivement. Combinés aux caractéristiques cliniques, les marqueurs biologiques du liquide céphalo-rachidien et l'imagerie cérébrale fonctionnelle permettent, dans certaines situations, d'augmenter la précision du diagnostic.

Des critères diagnostiques associant phénotype de l'affection et processus physiopathologiques sous-jacents ont été définis récemment à des fins de recherche (fig. 1). La maladie d'Alzheimer (MA) est comprise comme un continuum entre stade préclinique, prodromique et démentiel (1, 2). Nous discutons dans cet article deux situations de patients hospitalisés de notre Service de gériatrie, pour lesquelles le recours aux biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien (LCR) et à la neuroimagerie fonctionnelle a permis de préciser l'étiopathologie de la démence.

Marqueurs biologiques du liquide céphalo-rachidien

La plaque amyloïde et la dégénérescence neurofibrillaire sont les lésions pathognomoniques retrouvées dans la MA. En contact direct avec le parenchyme cérébral, les protéines du LCR reflètent les perturbations biochimiques qui s'y opèrent. Une diminution du peptide β -amyloïde 1-42 ($A\beta_{1-42}$) témoigne de l'aggrégation extracellulaire de filaments d'amyloïde (plaques). Une augmentation de la protéine tau totale (T-tau) et tau phosphorylée (P-tau_{181P}) témoignent de la désintégration du cytosquelette, qui aboutit à la perte neuronale (dégénérescence neurofibrillaire). Des variations dans le LCR de ces trois biomarqueurs sont retrouvées dans plusieurs affections neurodégénératives (tab. 1) (2, 3). En comparaison

avec les résultats de l'examen neuropathologique (gold standard), leur sensibilité et leur spécificité en faveur du diagnostic de MA sont comprises globalement entre 80 et 95%. Ces performances ne sont pas supérieures à celles des critères diagnostiques cliniques, qui décrivent la présence d'un syndrome amnésique de type hippocampique évoluant lentement progressivement sur une période d'observation d'au moins six mois, mais permettent un diagnostic plus précoce de l'affection, le processus dégénératif débutant dix à quinze ans avant les troubles cognitifs. La mémoire épisodique (encodage, consolidation et récupération de l'information) peut être testée à l'épreuve du rappel différé au Mini-Mental State Examination (MMSE) ou par l'apprentissage standardisé d'une liste de mots. En dehors de leur contexte clinique, les biomarqueurs du LCR ne permettent donc pas de discriminer MA d'une autre forme de démence,

d'une maladie psychiatrique (dépression) ou du vieillissement cérébral normal. Ils sont peu utiles dans l'approche diagnostique d'une présentation typique de MA chez la personne âgée.

Les biomarqueurs du LCR pourraient par contre permettre de préciser le diagnostic de formes atypiques et/ou précoces (avant 65 ans) de MA. Des présentations inhabituelles où prédominent symptômes non mnésiques ou focaux (variantes frontales, visuelles ou langagières), peuvent échapper aux critères cliniques usuels, qui supposent une atteinte obligatoire de la mémoire épisodique. L'analyse du profil des biomarqueurs permet d'infirmier un diagnostic différentiel (démence fronto-temporale (DFT), démence à corps de Lewy (DCL), aphasia primaire



Dr Stephan Eyer
Sierre



Pr Joseph André Ghika
Sierre

TAB. 1

Diagnostiques différentiels des biomarqueurs du LCR $A\beta_{1-42}$, T-tau et P-tau_{181P} en fonction de leur profil et de leurs variations de la norme

LCR: liquide céphalo-rachidien; T-tau : protéine tau; P-tau_{181P}: protéine tau phosphorylée

Pathologie	$A\beta_{1-42}$	T-tau	P-tau _{181P}
Vieillesse normale†	N > 450 ng/l	N < 360 ng/l	N < 60 ng/l
MA	↓↓	↑	↑
Dépression	N	N	N
Maladie de Parkinson	N	N	N
Démence alcoolique	N	N	N
DFT	N ou ↓ faible	N ou ↑ faible	N ou ↑ faible
DCL	↓ faible à modérée	N ou ↑ faible	N
Maladie de Creutzfeldt-Jakob	↓	↑↑↑ constante	N ou ↑
AVC	N	↑↑ transitoire	N
Démence vasculaire	N ou ↓ faible	données divergentes	N

$A\beta_{1-42}$: peptide β -amyloïde 1-42; N: normal; MA: maladie d'Alzheimer; DFT: démence fronto-temporale; DCL: démence à corps de Lewy; AVC: accident vasculaire cérébral.
(adapté de (2, 3))

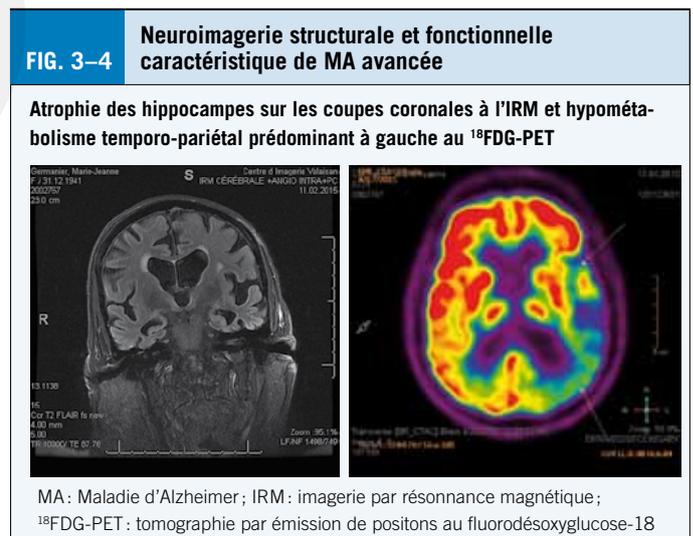
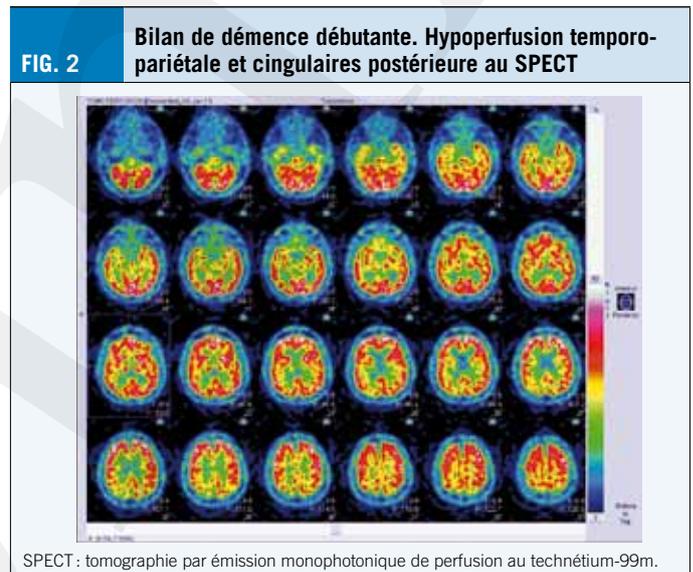
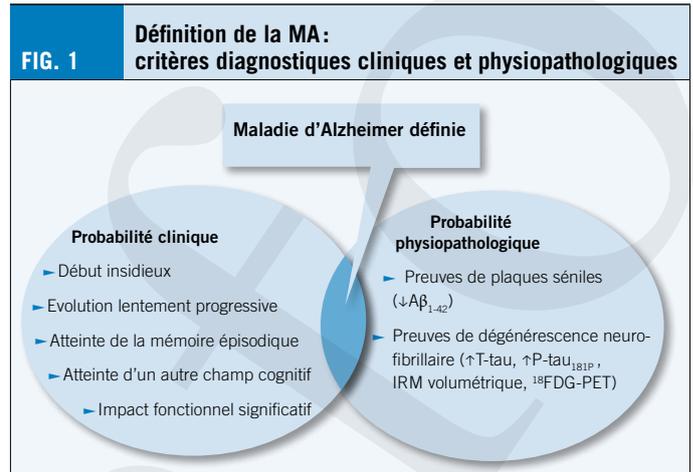
progressive (APP par ex.) ou, au contraire, de confirmer la probabilité du diagnostic de MA. Lorsque l'affection se déclare précocement (formes familiales ou sporadiques) ou évolue rapidement progressivement, la sévérité des troubles cognitifs est fortement associée à la charge en plaque amyloïde et à la perte neuronale. Les biomarqueurs gagnent alors en sensibilité. En raison de l'incertitude diagnostique et pronostique qui subsiste (faux positifs et faux négatifs), la prudence reste néanmoins de mise lors de la restitution des résultats aux patients et à leurs proches.

Imagerie cérébrale fonctionnelle

Dans la MA, le processus de perte neuronale touche initialement le lobe mésiotemporal (hippocampe, cortex entorhinal), avant de s'étendre de façon hiérarchisée vers d'autres régions du cerveau (aires associatives néocorticales). L'imagerie cérébrale fonctionnelle visualise des déficits de perfusion ou de métabolisme globaux ou régionaux. La tomographie par émission monophotonique de perfusion (SPECT) utilise un traceur au technétium-99m et montre une diminution du débit sanguin cérébral dans les régions où a lieu la perte neuronale. La tomographie par émission de positons montre, après injection de glucose marqué au fluor-18 (¹⁸FDG-PET), un hypométabolisme dans ces régions. Dans la MA, on trouve une altération du débit sanguin cérébral (SPECT) ou de l'utilisation du glucose (¹⁸FDG-PET) dans les régions temporo-pariétales et cingulaires postérieures. La scintigraphie marquant les transporteurs de la dopamine marquée à l'iode-123 (DaTSCAN™) permet d'objectiver une diminution de ces transporteurs dans la DCL.

Situations cliniques

Un prêtre de 65 ans, ancien traducteur-interprète, traité pour une hypertension artérielle, est hospitalisé pour épuisement psychologique. Le patient décrit des difficultés croissantes à suivre l'enchaînement des idées lors de conversations ou de lectures. Il est également gêné par des blocages de la parole par manque du mot ainsi que des pertes du fil de la pensée lorsqu'il prononce des sermons. Les efforts de concentration lui procurent une grande fatigue intellectuelle. Il se dit surmené mais nie une humeur dépressive ou anxieuse. Les performances au MMSE sont légèrement diminuées à 27/30 avec rappel différé à 0/3; le test de l'horloge est déficitaire à 2/10 avec absence des chiffres et des aiguilles. L'examen neuropsychologique met en évidence une atteinte modérée du langage (aphasie non fluente, paraphasies sémantiques) et de la mémoire épisodique (rappel libre déficitaire, peu amélioré par l'indication sémantique) ainsi que des fonctions exécutives (tâches de programmation, planification, inhibition, incitation). L'IRM montre une atrophie cortico-sous-corticale diffuse. L'analyse des biomarqueurs du LCR ne montre pas de diminution de Aβ₁₋₄₂ (485 ng/l, N > 450) mais une élévation de T-tau (444 ng/l, N < 360) et P-tau_{181P} (76 ng/l, N < 60), laissant ouvert le diagnostic différentiel de possible MA ou d'une autre tauopathie (DFT ou APP). Une affection psychiatrique (trouble dépressif, trouble de l'adaptation) est par contre exclue. L'évolution à six mois est marquée par une progression des troubles de la mémoire de travail (empan verbal déficitaire, dyscalculie) et de la mémoire épisodique (occurrence d'intrusions, désorientation), qui complète le tableau d'un syndrome amnésique. L'hypoperfusion des régions temporo-pariétales et cingulaires postérieures révélée au SPECT (fig. 2) conforte le diagnostic de probable MA débutante (ici une variante aphasique logopénique).



Une femme de 72 ans, connue pour une hypothyroïdie et un syndrome d'apnées obstructives du sommeil, présente une crise d'épilepsie inaugurale. Son mari décrit une diminution rapide depuis six mois des habiletés à se vêtir et à s'alimenter ainsi que de l'aisance à parler et à se déplacer. La sœur de la patiente aurait présenté un tableau similaire à un âge précoce. L'examen clinique révèle des myoclonies de l'hémicorps droit ainsi qu'une bradykinésie.

sie et une diminution des réflexes posturaux. Le langage est réduit à l'écholalie et aux cris. La mémoire épisodique explicite n'est pas testable. La mémoire implicite est par contre intacte, la patiente s'opposant vivement ou, au contraire, acceptant les soins donnés par tel ou tel soignant. Le tracé de l'EEG montre des ondes lentes compatibles avec une encéphalopathie modérée diffuse. L'IRM montre une atrophie des hippocampes assez nette sur les coupes coronales (fig. 3), sans hypersignal aux séquences de diffusion dans les noyaux gris centraux et le cortex (maladie de Creutzfeldt-Jakob exclue). Dans le LCR, $A\beta_{1-42}$ (68 ng/l, $N > 600$)^{*} est diminué, T-tau (392 ng/l, $N < 300$)^{*} et P-tau_{181P} (65 ng/l, $N < 60$)^{*} sont augmentés. La protéine 14-3-3 n'est pas détectée. Le ¹⁸F-DG-PET montre un

hypométabolisme des régions temporo-pariétales prédominant à gauche (fig. 4). Ces anomalies reflètent la propagation de l'amyloïdogenèse et la dégénérescence neurofibrillaire, qui s'opèrent à un stade d'évolution tardif d'une MA.

[†]Valeurs de références du laboratoire des HUG

[‡]Valeurs de références du laboratoire du CHUV

Dr Stephan Eyer¹

Pr Joseph André Ghika²

¹Service de gériatrie et Centre de consultation mémoire

²Service de neurologie et Centre de consultation mémoire

Hôpital du Valais (HVS), Centre Hospitalier du Valais Romand (CHVR)

Hôpital de Sierre, Rue St-Charles 14, 3960 Sierre

stephan.eyer@hopitalvs.ch

Messages à retenir

- ◆ L'atteinte de la mémoire épisodique et l'évolution lentement progressive sont les critères cliniques qui définissent le diagnostic de probable MA.
- ◆ Les biomarqueurs du LCR et la neuroimagerie fonctionnelle apportent la preuve physiopathologique des processus d'amyloïdogenèse et de dégénérescence neurofibrillaire.
- ◆ Le recours à ces examens chez la personne âgée permet de conforter la probabilité du diagnostic de MA lors de présentations atypiques et/ou précoces.

+ Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Références:

1. Jabri A et al. Nouveautés en gériatrie 2010. Rev Med Suisse 2011;7:30-5
2. Büla C et al. Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer: Autour de la notion de plasticité. Chapitre 8: Vieillesse cérébrale pathologique: Les pathologies démentielles. 2e édition, Neurosciences et Cognition, De Boeck, Bruxelles, 2013
3. Blennow K et al. Cerebrospinal fluid protein biomarkers for Alzheimer's disease. NeuroRx 2004;1(2):213-25