



HAL
open science

Les biomarqueurs du liquide cérébro-spinal dans la maladie d'Alzheimer : un outil de recherche utile dans la pratique clinique courante des consultations mémoire pour les cas complexes

Eloi Magnin, J. Dumurgier, E. Bouaziz-Amar, S. Bombois, D. Wallon, A. Gabelle, S. Lehmann, F. Blanc, O. Bousiges, D. Hannequin, et al.

► To cite this version:

Eloi Magnin, J. Dumurgier, E. Bouaziz-Amar, S. Bombois, D. Wallon, et al.. Les biomarqueurs du liquide cérébro-spinal dans la maladie d'Alzheimer : un outil de recherche utile dans la pratique clinique courante des consultations mémoire pour les cas complexes. *La Revue de Médecine Interne*, 2017, 38 (4), pp.250-255. 10.1016/j.revmed.2016.10.383 . hal-01798415

HAL Id: hal-01798415

<https://hal.science/hal-01798415>

Submitted on 9 May 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Biomarqueurs du liquide céébrospinal

Cerebrospinal fluid markers

Mélanie Leroy¹¹, Lucie Vaudran^{1a}, Vincent Deramecourt¹, Florence Pasquier¹, Yaohua Chen^{1,2}, Susanna Schraen^{2a}, Thibaud Lebouvier^{1a*}

1. Univ. Lille, Inserm, CHU Lille, Lille Neuroscience & Cognition, CNRMAJ, LiCEND, DISTALZ, F-59000 Lille, France
2. CHU Lille, Department of Geriatrics, Lille, France

*Correspondance :

Thibaud Lebouvier, Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, hôpital Salengro, CHU Lille, Lille F-59000

Tél : 03 20 44 60 21

Fax : 03 20 44 54 76

thibaud.lebouvier@gmail.com

¹ Ces auteurs ont contribué à part égales à ce travail

Résumé

Le dosage des biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS) a intégré depuis maintenant plusieurs années la démarche diagnostique en cas de suspicion de maladie d'Alzheimer (MA). En France, où l'imagerie moléculaire n'est pas accessible en soin courant, ils sont le seul outil disponible pour poser un diagnostic biologique de MA selon les critères de 2018. La combinaison de $A\beta_{1-42}$ et $A\beta_{1-40}$ prédit avec une excellente sensibilité et spécificité la présence d'une pathologie amyloïde (A), tandis que P-Tau et T-tau sont des biomarqueurs de la taupathie associée à la MA (T), T-tau ayant une moindre spécificité que P-tau. L'association de ces quatre biomarqueurs peut différencier une MA d'une autre maladie neurodégénérative et poser un diagnostic de MA dès le stade prodromal ou préclinique. Les biomarqueurs ont toutefois des limites qui tiennent d'abord à la variabilité du dosage, liée à des facteurs pré-analytiques et analytiques. L'harmonisation des procédures, l'automatisation et les efforts encore en cours de standardisation contribuent à réduire les sources de variabilité. Leur interprétation est souvent difficile, liée notamment aux profils ambigus (A+T- ou A-T+) et à la fréquence des associations pathologiques, notamment chez le sujet très âgé. Ils conservent néanmoins à tout âge une excellente valeur prédictive négative à tout âge. L'arrivée annoncée des biomarqueurs sanguins relèguera peut-être les biomarqueurs du LCS au second plan. Ils resteront néanmoins pour les années à venir *un gold standard* biologique.

Mots-clefs : Liquide céphalorachidien; Liquide cébrospinal; Biomarqueurs; Maladie d'Alzheimer; Démence

Abstract

Biomarker assays in the cerebrospinal fluid (CSF) have become an integral part of the standard work-up for suspected Alzheimer's disease (AD). In France where molecular imaging is not available in routine practice, CSF biomarker assays are the only available tool for the biological diagnosis of AD according to 2018 criteria. The combination of biomarkers $A\beta_{1-42}$ and $A\beta_{1-40}$ has excellent sensitivity and specificity for the prediction of amyloid disease (A) while P-tau and T-tau are biomarkers of AD-associated taupathy (T), T-tau having

less specificity than P-tau. The association of all four biomarkers can differentiate AD from another neurodegenerative disease and confirm the diagnosis of AD at the prodromal or preclinical stage. Biomarkers nevertheless have limitations due to variability in test results related to pre-analytical and analytical factors. Harmonization of test procedures, automatization, and ongoing standardization efforts are helping reduce sources of variability. In addition, test results may be difficult to interpret, notably in the event of ambiguous profiles (A+T- or A-T+) or pathological associations that can be frequent, especially in the oldest patients. Biomarkers nevertheless have excellent negative predictive power for all ages. With the announced advent of blood biomarker assays, CSF assays may become second-line tests, but will nevertheless remain the gold standard biological tool for years to come.

Keywords: Cerebrospinal fluid; Biomarkers; Alzheimer's disease; Dementia

Introduction

Depuis les premières publications il y a près de 25 ans montrant leur capacité à discriminer des sujets souffrant de maladie d'Alzheimer (MA) des témoins, les biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS) sont devenus un outil de diagnostic irremplaçable en neurologie cognitive. Le triple dosage de la protéine tau totale (T-tau), de la protéine tau phosphorylée (P-tau) et du peptide β -amyloïde ($A\beta_{1-42}$) dans le LCS est un reflet sensible et spécifique des lésions de la MA dans le parenchyme cérébral. La fiabilité des biomarqueurs a suscité leur intégration dans les critères diagnostiques de recherche de la MA dès 2007 [1]. Onze années plus tard, les biomarqueurs sont devenus le socle du diagnostic de MA définie désormais comme une entité biologique [2]. En 2021, l'automatisation et la standardisation débutante des dosages immuno-enzymatiques montrent que la technologie est parvenue à maturité. Cependant l'arrivée imminente des biomarqueurs sanguins va probablement reléguer les biomarqueurs du LCS au second plan.

C'est donc le bon moment de dresser l'état des connaissances sur les biomarqueurs de la MA dans le LCS, leur intérêt et leurs limites. Cette revue se concentrera sur les biomarqueurs de taupathie et d'amyloïdopathie, et n'évoquera les biomarqueurs sanguins que comme des perspectives.

Physiopathologie des biomarqueurs du liquide cébrospinal

Un biomarqueur est *une caractéristique biologique mesurable liée à un processus biologique ou pathologique*, qui peut être utilisée à visée diagnostique, pronostique ou théragnostique, c'est-à-dire pour évaluer l'effet d'un traitement. Le LCS est en contact indirect avec le liquide interstitiel du parenchyme cérébral. Toutes les modifications biochimiques de ce dernier y sont donc potentiellement reflétées. Relativement facile d'accès par la ponction lombaire, le LCS a très tôt été identifié comme une source potentielle de biomarqueurs de maladies neurodégénératives. Entre 1984 et 1986, le peptide $A\beta_{1-42}$ et la protéine tau ont été identifiés comme les composants protéiques majoritaires des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires, respectivement. Logiquement, $A\beta_{1-42}$ et tau ont rapidement été dosés dans le LCS (Figure 1).

Biomarqueurs de pathologie amyloïde

Les premiers dosages immuno-enzymatiques d'A β ₁₋₄₂ sont apparus en 1995 après l'échec du dosage de toutes les formes de peptide A β (A β total) à discriminer MA et témoins. Si la diminution de la concentration d'A β ₁₋₄₂ est rapidement mise en évidence dans la MA, il a fallu attendre quelques années pour obtenir la démonstration qu'elle est bien le reflet de la pathologie amyloïde. La diminution de la concentration d'A β ₁₋₄₂ est en effet fortement corrélée à la charge amyloïde à l'autopsie [3]. L'avènement de la tomographie par émission de positons (TEP) amyloïde, utilisant des ligands radioactifs spécifiques des dépôts de peptide bêta-amyloïdes, a permis de corriger le biais de délai entre la mesure et le décès inhérent aux séries autopsiques. L'utilisation de la TEP amyloïde comme critère de jugement a permis de montrer une corrélation négative entre la rétention corticale du traceur et la concentration d'A β ₁₋₄₂ [4]. L'approche dichotomique (concentration normale ou pathologique d'A β ₁₋₄₂ et TEP amyloïde négative ou positive) en utilisant des valeurs seuils définies *a priori* montre une concordance de 95% entre les résultats de la TEP amyloïde et ceux du dosage d'A β ₁₋₄₂ dans le LCS [4].

Dans la MA, la concentration d'A β ₁₋₄₂ est abaissée en moyenne à 56% des valeurs normales [4]. La diminution d'A β ₁₋₄₂ serait liée à son caractère très hydrophobe, prompt à s'agréger en feuillets bêta. Cette caractéristique physico-chimique entraînerait sa captation rapide par les dépôts amyloïdes dès lors qu'ils se forment, et une diminution de sa libération dans le liquide interstitiel et le LCS. De complexes analyses de protéomique quantitative semblent confirmer une diminution de la clairance d'A β ₁₋₄₂ dans la MA sporadique [5]. Contrairement à l'A β ₁₋₄₂ qui s'accumule dans les dépôts diffus et la couronne neuritique des plaques séniles, à proximité de la pathologie neurofibrillaire, l'A β ₁₋₄₀ a une propension à s'accumuler dans le centre compact des plaques sénile et dans la média des artérioles cérébrales [6]. Néanmoins, la diffusion des protéines entre le liquide interstitiel du parenchyme cérébral et le LCS recèle encore bien des inconnues, en physiologie comme en pathologie, et tous les mécanismes aboutissant à la diminution d'A β ₁₋₄₂ ne sont pas encore compris [7].

La concentration d'A β ₁₋₄₂ dans le LCS dépend également de la production totale d'A β . Les « forts producteurs » d'A β ont par conséquent des concentrations d'A β ₁₋₄₂ plus élevées. En présence d'une pathologie amyloïde, la concentration d'A β ₁₋₄₂ s'abaisse également mais peut rester dans les normes. Le ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ permet d'appréhender cette diminution

relative d'A β_{1-42} [8]. A β_{1-40} étant le produit de clivage principal de l'APP, bien plus abondant que l'A β_{1-42} , son dosage peut être considéré comme une bonne approximation de l'A β totale. Le ratio A β_{1-42} /A β_{1-40} est mieux corrélé à la charge amyloïde en TEP et serait moins sensible aux pathologies non MA qu'A β_{1-42} [9]. Il permet de réduire le nombre de profils dissociés (A-T+ et A+T-, voir ci-après) [10]. Pour mémoire le terme de « fort producteur » d'A β , couramment employé, est impropre car on ignore si cette élévation de la concentration d'A β résulte d'une surproduction ou d'une diminution de clairance.

Biomarqueurs de taupathie

Les premiers dosages immuno-enzymatiques de protéine T-tau sont apparus en 1993. Si le dosage discriminait, dès les premières expériences, MA et témoins, il est vite apparu que l'élévation de T-tau n'était pas spécifique, puisqu'elle est observée dans les traumatismes crâniens ou les accidents vasculaires cérébraux. La protéine T-tau est également élevée de façon majeure dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob, ce qui en fait un marqueur de neurodégénérescence non-spécifique [11]. Néanmoins, il existe une corrélation positive entre la concentration de T-tau dans le LCS et la pathologie neurofibrillaire [3]. T-tau s'élève dès les premiers stades de Braak, qui définissent la progression temporo-spatiale des dégénérescences neurofibrillaires. Néanmoins, l'élévation de T-tau ne survient que s'il y a une pathologie amyloïde associée [3].

Dans la MA et les autres taupathies, la protéine tau est hyperphosphorylée sur de nombreux aminoacides préalablement à son agrégation. La phosphorylation de tau ne s'élevant pas ou peu après un accident vasculaire cérébral, ni dans les autres pathologies neurodégénératives, son dosage a été testé comme marqueur spécifique de la MA. Des corrélations positives entre P-tau et la pathologie neurofibrillaire ont été identifiées sur des études de corrélations autopsiques [3]. La protéine P-tau₁₈₁, dont le dosage immunoenzymatique est apparu dès 1995, s'est ensuite imposée dans les kits commerciaux. Ce n'est que récemment que l'avènement de la TEP-Tau a permis de corréler « en temps réel » les biomarqueurs du LCS et la pathologie tau, montrant une excellente corrélation entre T-tau ou P-tau et la rétention du ligand de tau dans les régions les plus susceptibles à la pathologie Alzheimer [12,13]. Seuls certains sujets asymptomatiques peuvent présenter

une pathologie tau débutante dans les régions temporales internes en l'absence d'élévation de P-tau [13].

Ainsi observe-t-on dans la MA une élévation moyenne des concentrations de T-tau et de P-tau à 254% et 188% de la norme, respectivement [14], mais seule P-tau est le témoin spécifique de la pathologie neurofibrillaire. De façon probablement un peu simpliste, on a longtemps estimé que la lyse neuronale entraîne une diffusion de T-tau et P-tau dans le liquide interstitiel puis dans le LCS. De nombreuses questions restent cependant en suspens, comme l'absence d'élévation de ces biomarqueurs dans les taupathies non-MA [15]. On ignore encore si T-tau et P-tau s'élèvent lorsque pathologie neurofibrillaire n'est pas associée à une pathologie amyloïde, comme c'est le cas dans la taupathie primaire liée à l'âge (PART) [16]. Des données récentes suggèrent que c'est la pathologie amyloïde qui induit une augmentation de la production et de la libération de tau dans le LCS [17], remettant en cause l'indépendance des biomarqueurs : l'élévation des biomarqueurs de taupathie pourrait être conditionnée par la présence d'une pathologie amyloïde dans la MA.

Enfin la protéine tau comporte de nombreux sites de phosphorylation pathologique dans la MA. Si P-tau₁₈₁ s'est imposé de façon opportuniste, l'anticorps reconnaissant ce résidu ayant montré d'excellents résultats, tous les sites de phosphorylation n'ont pas été testés. Récemment le dosage de P-tau₂₁₇ dans le LCS a montré de meilleures corrélations avec la TEP-Tau et un meilleur pouvoir de discrimination entre MA et maladies apparentées que P-tau₂₃₁ [18], imposant P-tau₂₁₇ comme le futur biomarqueur de référence de la pathologie tau de la MA.

Une utilisation éclairée des biomarqueurs requiert de connaître les principes du dosage, ses limites et les facteurs préanalytiques et analytiques susceptibles de perturber les mesures.

Dosage des biomarqueurs

Le statut ambigu des biomarqueurs entre soin courant et recherche a pu freiner le développement des tests, et mettre en cause leur fiabilité pour le soin courant [19]. Néanmoins, ces dernières années de nouveaux tests ont été développés. Leur diversité, l'absence de standardisation, et les techniques de dosage différentes posent le problème de leur comparabilité. Un dosage précis, reproductible et fiable des biomarqueurs est essentiel

pour établir des valeurs seuil solides pour le diagnostic de la MA. Cependant, comme pour tout marqueur biologique, un certain nombre de variables peuvent affecter les mesures. Parmi les facteurs de variabilité, certains d'ordre pré-analytique ou analytique peuvent être contrôlés par les laboratoires. Des programmes de contrôles de qualité externes évaluent la part de variabilité restante.

Facteurs pré-analytiques

Les facteurs préanalytiques (prélèvement et tubes de prélèvement, conditions d'acheminement, contamination par du sang, conservation au laboratoire) sont la cause d'au moins 40-60% de la variabilité [20]. Les contrôler impose des procédures rigoureuses de prélèvement.

La ponction lombaire, d'abord, doit être réalisée selon les recommandations récentes de la HAS (<https://urlz.fr/ezXA>). L'utilisation d'une aiguille atraumatique à extrémité mousse, qui limite le risque de brèche méningée et d'hypotension du LCS symptomatique (syndrome « post-ponction lombaire »), doit être systématique. Le volume de prélèvement étant plus important que pour les ponctions lombaires réalisées couramment dans le service des urgences pour les suspicions de méningite ou d'hémorragie méningée, les praticiens sont parfois rétifs à l'utilisation des aiguilles atraumatiques qui sont souvent de petit calibre. Or il existe des références d'aiguilles atraumatiques de gros calibre. Le prélèvement s'effectue dans les espaces intervertébraux entre L3 et L5, et le LCS pour le dosage est recueilli après avoir éliminé les 20 premières gouttes. Le jeûne, l'heure de prélèvement, l'ordre des échantillons n'ont pas d'influence significative sur les résultats [21] même si l'on conseille de réaliser les prélèvements sur une fenêtre de temps limitée (le matin avant 13 heures).

Les biomarqueurs, plus particulièrement les peptides amyloïdes $A\beta_{1-42}$ et $A\beta_{1-40}$, peuvent s'adsorber à la surface des tubes. Les tubes en polystyrène ou en verre sont à proscrire. Les tubes en polypropylène sont préconisés, mais les concentrations mesurées restent sensibles à la nature des parois (pourcentage en polypropylène variable, traitements de surface) [22]. L'adsorption au tube se fait très rapidement, dans les 5 premières minutes, ce qui rend impossible le transvasement dans un nouveau tube adéquat si une erreur était faite au moment du prélèvement [23].

Enfin acheminement, traitement et conservation avant analyse doivent également respecter certaines règles :

- Les délais maximum d'acheminement au laboratoire local dépendent de la température d'acheminement mais aussi du tube de prélèvement utilisé : ils sont de 24 heures à température ambiante et de 72h à une semaine à 4°C
- La centrifugation des échantillons permet d'éliminer les cellules sanguines en cas de contamination sanguine légère de l'échantillon de LCS (<5000 GR/ μ l). Les échantillons sont ensuite conservés à -80°C jusqu'à analyse [24]. Le transport à -20°C des aliquots congelés vers le laboratoire central réalisant les dosages est possible. Il est admis que 3 cycles de congélation / décongélation n'affectent pas le dosage des biomarqueurs [21].

Jusqu'à présent, les dosages immuno-enzymatiques manuels, réalisés par grandes séries, justifiaient la congélation des échantillons jusqu'à l'obtention d'un nombre suffisant de prélèvements. L'apparition des automates de mesure ouvre la voie aux dosages en continu, sur des échantillons frais de LCS, ce qui induit une nouvelle source de variabilité potentielle. Il existerait des différences faibles mais significatives de concentration des biomarqueurs entre échantillons frais et congelés [25].

En tout état de cause, ces facteurs préanalytiques de variabilité influencent beaucoup plus le dosage des peptides amyloïdes que des protéines T-tau et P-tau. Cependant $A\beta_{1-42}$ et $A\beta_{1-40}$ étant affectés de façon identique, le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ serait beaucoup moins sensible à cette variabilité [26].

Il ne s'agit pas d'un sujet trivial car des procédures préanalytiques différentes peuvent aboutir à des divergences dans les diagnostics biologiques de MA [27]. Les effets des conditions pré-analytiques sur la variabilité des résultats peuvent être réduits par une harmonisation des procédures, incluant une standardisation des tubes de prélèvement, comme cela a été effectué en France [28].

Facteurs analytiques

Le dosage des biomarqueurs est réalisé par de tests immunologiques non compétitifs de type sandwich. Les techniques diffèrent soit par la nature de la phase solide utilisée soit par la méthode de détection. Celle majoritairement adoptée en France et en Europe est l'Innotest[®], une technique ELISA (*Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay*) « sandwich » disponible depuis 1995 et aujourd'hui commercialisée par Fujirebio[®] (anciennement Innogenetics[®]) et proposant le dosage des quatre biomarqueurs A β ₁₋₄₂, T-tau, P-tau et A β ₁₋₄₀. Aux Etats-Unis, en particulier pour le projet ADNI, la technique initialement utilisée était un système multi-analytique, le Luminex100 Microsphere System[®], basé sur l'utilisation de microsphères fluorescentes et disponible depuis 2005. Le kit commercialisé par Fujirebio[®] (INNO-BIA AlzBio3), qui a été très utilisé aux Etats-Unis, permet le dosage simultané d'A β ₁₋₄₂, T-tau, et P-tau.

Depuis peu, des automates utilisant des méthodes de détection plus sensibles que l'ELISA classique sont proposés par plusieurs fournisseurs : Lumipluse[®] de Fujirebo[®] ; Elecsys[®] de Roche[®] et la plateforme MSD de Mesoscale Discovery[®]. Ils présentent l'avantage d'une rapidité de rendu des résultats, d'une diminution des coefficients de variation, et de meilleures répétabilité et fidélité intermédiaire. Cependant, chaque type d'automate possède des limites de détection et de quantification propres ainsi que des seuils d'interprétation différents, ce qui engendre une nouvelle variabilité d'un laboratoire à l'autre. Enfin, des techniques de spectrométrie de masse sont en développement. Elles ont l'avantage de s'affranchir de l'utilisation d'anticorps (source de variabilité et d'interférences notamment avec des anticorps hétérophiles).

C'est la spectrométrie de masse qui est utilisée comme mesure de référence, indispensable à la standardisation des dosages. La standardisation est en effet nécessaire pour pouvoir comparer les résultats des différents laboratoires et envisager l'utilisation de valeurs seuils universelles [29,30]. Les études montrent qu'il existe un facteur de 2 à 3 entre les valeurs seuil les plus basses et les plus élevées utilisées par les centres européens [29] ! Des efforts considérables ont été réalisés pour cette standardisation, selon 3 axes majeurs : le développement de matériel de référence, le développement de techniques de mesure de référence et la création de programmes de contrôle de qualité externes internationaux. L'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) a mis en

place un groupe de travail (*Working group for CSF proteins WG-CSF*) pour faciliter la standardisation des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer. Deux méthodes de quantification d'A β ₁₋₄₂ par spectrométrie de masse ont ainsi été validées, conduisant les fournisseurs de kits A β ₁₋₄₂ à recalibrer leurs dosages de façon à rendre des résultats standardisés pour A β ₁₋₄₂ [31]. Le programme international de contrôle de qualité externe de l'association Alzheimer (*Alzheimer's Association QC Program*) a ainsi montré pour le peptide A β ₁₋₄₂ une réduction de la variabilité inter-laboratoire de 15% à 9% entre 2017 et 2020, témoignant d'une meilleure fiabilité du dosage A β ₁₋₄₂ depuis son automatisation et sa standardisation. La standardisation des dosages de T-tau et P-tau est encore en cours.

Valeur des biomarqueurs pour le diagnostic positif et négatif de la maladie d'Alzheimer

L'intérêt des biomarqueurs lors du processus du diagnostic peut être évalué grâce à des paramètres comme le Likelihood ratio (LR) et les valeurs prédictives positives et négatives (VPP et VPN). Selon une revue systématique récente, les biomarqueurs du LCS montrent de faibles valeurs LR pour la prédiction de MA chez des patients MCI : 2,7 pour T-tau, 0,39 pour P-tau et 0,29 pour P-tau/rapport amyloïde. Les valeurs prédictives négatives sont meilleures que les valeurs prédictives positives (VPN/VPP : 84/62%, 81/48% et 85/58% respectivement pour T-tau, P-tau et P-tau/rapport amyloïde) [32].

Démence de la maladie d'Alzheimer

Dès les premières études de validation, les biomarqueurs ont montré leur sensibilité et leur spécificité élevées pour différencier les patients souffrant de démence liée à la MA des témoins. Au stade de démence néanmoins, l'intérêt principal des biomarqueurs est le diagnostic différentiel avec une autre maladie neurodégénérative ou cérébrovasculaire. Confirmant les données de la revue systématique sus-mentionnée, une large étude réalisée dans un centre mémoire néerlandais, incluant une majorité de patients déments, montrait que la sensibilité des trois biomarqueurs du LCS pour le diagnostic de MA était très élevée (92%), mais que leur spécificité n'atteignait que 66% (seules 66% des maladies apparentées

avaient des biomarqueurs normaux) [15]. Les biomarqueurs de MA étaient notamment présents dans près de la moitié des démences à corps de Lewy et une proportion substantielle de démences fronto-temporales ou de démences vasculaires. Il faut néanmoins différencier la spécificité pour *le diagnostic clinique* de MA, en effet médiocre, de la spécificité pour la pathologie Alzheimer, considérablement meilleure. Il existe une pathologie Alzheimer significative dans la majorité des cas de démence à corps de Lewy [33] et la pathologie Alzheimer est fréquemment présente comme pathologie secondaire à l'autopsie. Considérer la pathologie Alzheimer plutôt que le diagnostic clinique de MA améliore beaucoup la spécificité, comme nous en avons fait l'expérience (Figure 2).

Maladie d'Alzheimer prodromale

C'est au stade pré-démence que les biomarqueurs de la MA ont le plus d'intérêt, généralement pour le diagnostic différentiel entre MA et les causes non dégénératives de trouble neurocognitif mineur. Or même en l'absence de traitement curatif, il existe un faisceau d'arguments pour recommander un *diagnostic au moment opportun* de la MA, précoce mais éclairé, au moment où le patient et ses proches peuvent en tirer le plus de bénéfices [34]. Le diagnostic clinique de MA s'il n'est étayé que par l'imagerie morphologique est entaché d'un risque d'erreur de 20 à 30%, d'autant plus élevé que le trouble cognitif est plus léger [35].

La démonstration éclatante de l'intérêt des biomarqueurs du LCS à ce stade a été apportée par l'étude de Oscar Hansson en 2006 [36]. Dans une cohorte prospective de patients souffrant de trouble cognitif léger et suivis pendant 4 à 7 ans, la combinaison d'une diminution d'A β ₁₋₄₂ et d'une élévation de T-tau et de P-tau prédisait l'évolution vers une démence de la MA avec une sensibilité de 95%. Le triple dosage avait une spécificité de 87% pour différencier la MA du trouble cognitif léger stable ou d'autres démences. Ces résultats impressionnants ont été confirmés dans d'autres grandes cohortes. Pourtant une méta-analyse de la librairie Cochrane en 2017 n'a retenu qu'un intérêt clinique limité des biomarqueurs pour le diagnostic de MA au stade de trouble cognitif léger. La méta-analyse soulignait leur bonne valeur prédictive négative (c'est-à-dire la capacité des biomarqueurs à écarter la MA en cas de négativité) mais une fois encore leur spécificité limitée, induisant un

risque de surdiagnostic de MA. Devant la diversité des méthodes et des valeurs seuil utilisées, les analystes de Cochrane appelaient également à une standardisation des méthodes d'analyse [19].

Maladie d'Alzheimer préclinique

Plusieurs cohortes de sujets asymptomatiques, âgés ou porteurs d'une mutation responsable de formes autosomales dominantes de MA, montrent qu' $A\beta_{1-42}$ est le premier biomarqueur du LCS à se positiver, avant les marqueurs de taupathies [37]. L'hypométabolisme, l'atrophie et les troubles cognitifs mesurables apparaissent en dernier. Cette séquence d'apparition des biomarqueurs semble conforter l'hypothèse de la cascade amyloïde, qui fait de la pathologie amyloïde le *primum movens* de la MA, mais un seuil de détection plus bas des biomarqueurs d'amyloïdopathie pourrait également donner l'impression d'une positivité plus précoce [38].

Lorsque la MA préclinique est définie par la présence de marqueurs d'amyloïdopathie (A+) en l'absence de trouble cognitif mesurable, la prévalence de la MA préclinique devient considérable (31% dans une cohorte américaine de sujets ≥ 65 ans de 73 ans d'âge moyen [39]). La pertinence clinique de cette conception de la MA préclinique est débattue car la progression vers un stade symptomatique de la MA peut s'étendre sur 10 à 15 ans avec de fortes variabilités interindividuelles [39]. Dans la cohorte susmentionnée [38], le taux de progression à 5 ans vers une MA symptomatique en cas de diminution isolée d' $A\beta_{1-42}$ (A+T-) n'était que de 11% à 5 ans, de 23% en cas d'élévation conjointe de T-tau ou P-tau (A+T+). Plus opérationnelle, une autre définition de la MA préclinique requiert la positivité des biomarqueurs de taupathie et d'amyloïdopathie (A+T+), situation associée à un risque de progression vers une MA symptomatique bien plus important. Selon cette définition les situations A+T- ou A-T+ sont considérées comme « à risque de MA » [40].

Place des biomarqueurs dans les critères diagnostiques

Depuis 2007 [1], les critères diagnostiques de MA, qui n'avaient pas évolués depuis 1984, ont connu plusieurs actualisations. Deux groupes, celui de l'*Alzheimer's Association* et de

l'Institut National du Vieillissement américains (NIA-AA), d'une part, et le Groupe de Travail International (IWG) mené par le Pr Bruno Dubois, d'autre part, ont publié des recommandations successives, ce qui peut manquer de lisibilité pour les praticiens non spécialisés. Selon les critères diagnostiques de recherche IWG-2, la MA au stade symptomatique est définie par l'association (1) d'un *phénotype clinique spécifique* (de MA typique à début amnésique ou de MA atypique à début focal non-amnésique) et (2) de *marqueurs de pathologie Alzheimer* dans le LCS [41].

En évoluant vers une définition purement biologique de la MA, les critères du NIA-AA de 2018 ont provoqué un changement de paradigme majeur. Ils reposent sur le système de classification ATN, où A représente les marqueurs d'amyloïdopathie, T de pathologie Tau (P-tau en ce qui concerne les biomarqueurs du LCS) et N de neurodégénérescence non-spécifique (T-tau en ce qui concerne les biomarqueurs du LCS, [Figure 2](#) et [Tableau 1](#)). Selon ces critères encore controversés, la MA est définie par un profil biologique A+T+, et le profil A+T- est défini comme une modification pathologique de type Alzheimer, assimilée avec A+T+ au *continuum Alzheimer* [2].

Si ces critères ont été diffusés comme critères de recherche, ils influencent évidemment beaucoup la pratique clinique à l'heure où l'on promeut un diagnostic précoce et fiable pour permettre une prise en soins personnalisée [34]. Les derniers critères diagnostiques de MA pour le soin courant publiés en 2011 ne prennent pas en compte les biomarqueurs, même au stade de trouble cognitif léger [42,43].

Limites des biomarqueurs du liquide cébrospinal

L'excellente sensibilité des biomarqueurs du LCS ne doit pas occulter la possibilité de faux positifs, de résultats ambigus et plus rarement de faux négatifs ([Tableau 2](#)). La confrontation des biomarqueurs du LCS à la TEP amyloïde peut contribuer à trancher les dilemmes diagnostiques [44]. Elle n'est malheureusement pas autorisée à ce jour en France en dehors de protocole de recherche. Le cas particulier des sujets très âgés (≥ 85 ans) mérite également d'être abordé.

Le cas des suspicions de pathologie non Alzheimer (SNAPs)

Depuis quelques années, l'acronyme SNAP (*suspected non-Alzheimer pathology*) est utilisé pour désigner les profils A-N+. Les SNAPs correspondent à une atteinte dégénérative (N+) ressemblant à la MA chez des patients n'ayant pas de marqueurs de pathologie amyloïde (A-) [45].

La situation où T-tau est élevé de façon isolée (A-T-N+) ne fait en général pas l'objet de questionnements, T-tau étant reconnu comme un marqueur non-spécifique de neurodégénérescence. Ce profil évoque une pathologie non-Alzheimer, et peut être observé après un infarctus cérébral ou un traumatisme récent, ou dans la maladie de Creutzfeldt-Jakob [11]. Lorsque les valeurs de T-tau dépassent 1200 pg/ml, un algorithme (basé sur la durée d'évolution clinique, la protéine 14-3-3 et le rapport $Ab_{1-42}/P\text{-tau}$) a été proposé pour distinguer une étiologie due à la MCJ des autres étiologies [46]. On observe parfois une élévation marginale de P-tau dans des situations où T-tau est très élevée. Un ratio P-tau/T-tau a été proposé pour différencier l'élévation de P-tau spécifique de la MA de celle liée à l'élévation de T-tau [47]. T-tau est en revanche un marqueur peu sensible de neurodégénérescence, et il est évident que le statut N ne doit pas être déterminé avec ce seul dosage, mais doit être confronté aux marqueurs de neuroimagerie. T-tau reste normal dans de nombreuses maladies apparentées. Le dosage de la chaîne légère des neurofilaments (NfL) dans le LCS, à ce titre, est un marqueur beaucoup plus sensible de mort neuronale (voir ci-après), et devrait être ajouté à la liste des marqueurs possible de N dans une future actualisation des critères diagnostiques [48].

C'est le profil A-T+ qui suscite le plus de perplexité chez les cliniciens, car P-tau est le biomarqueur le plus spécifique de la MA, d'apparition normalement retardée par rapport aux biomarqueurs d'amyloïdopathie. Dans une étude multicentrique sur des patients de consultation mémoire, le profil A-T+ représentait 25% des patients T+ quand $A\beta_{1-42}$ était utilisé seul comme marqueur de pathologie amyloïde, et 10% quand il était complété par le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ [49]. L'utilisation du ratio convertissait plus de la moitié des profils ambigus en profils de MA, ce qui encourage son usage systématique. Parmi les cas A-T+ restants, une majorité avait un phénotype clinique de démence frontotemporale [49]. Une élévation modérée de P-tau dans les démences frontotemporales appartenant au groupe des taupathies et dans les démences frontotemporales liées à une mutation *C9ORF72* ou

PGRN a été montrée dans une série autopsique [50], et l'utilisation du ratio P-tau/ $A\beta_{1-42}$ est suggérée pour mieux discriminer MA et démence frontotemporale [51] (Tableau 2, cas 3).

Profils A+T-

Le profil A+T- est la deuxième situation la plus problématique pour le clinicien. Les nouveaux critères diagnostiques de recherche considèrent ce profil comme appartenant au continuum Alzheimer, sensé correspondre au stade préclinique de la MA – un stade où la pathologie amyloïde prédominante ne devrait pas induire de trouble cognitif, et où l'on ne devrait pas pratiquer de ponction lombaire. Face à une telle situation, le clinicien doit d'abord considérer la positivité des biomarqueurs d'amyloïde comme une découverte fortuite et chercher une autre cause de déclin cognitif.

Parmi ces causes, l'hydrocéphalie chronique de l'adulte peut rendre compte d'un trouble cognitif léger et d'un résultat faux positif d' $A\beta_{1-42}$. En cas d'hydrocéphalie il existe une diminution de la concentration de l'ensemble des biomarqueurs, pouvant dépasser le seuil pathologique pour l' $A\beta_{1-42}$ [52]. Le ratio $A\beta_{1-42/1-40}$ qui resterait normal pourrait contribuer au diagnostic différentiel entre hydrocéphalie chronique et pathologie amyloïde débutante [53].

Enfin ce profil peut être rencontré dans d'authentiques MA à la phase d'état (Figure 2). Dans la MA il est établi que la concentration de T-tau et P-tau diminue au fil du temps, même si l'on ignore quelle proportion des cas peuvent rejoindre les valeurs normales [54] (Tableau 2, cas 4).

Profils A+T+

Un profil de biomarqueur A+T+ ne doit en aucun cas clore la discussion diagnostique en concluant trop rapidement à une MA. C'est sur ce point que les nouveaux critères de MA [2] ont été le plus critiqués car l'absence de prise en compte du profil cognitif conduit à associer de façon automatique le trouble cognitif à la MA, quand une autre cause est possible. Dans les années à venir, l'utilisation large des biomarqueurs sanguins pourrait multiplier le risque de diagnostics par excès.

Deux situations doivent être envisagées devant un profil A+T+. Celle d'abord d'une MA *associée*, qui ne serait pas la cause dominante du trouble cognitif. Dans cette situation, qui explique en majeure partie la spécificité limitée des biomarqueurs dans les études, le résultat n'est un « faux positif » que vis-à-vis du diagnostic clinique principal. Les biomarqueurs identifient correctement la pathologie Alzheimer qui est fréquemment associée aux maladies à corps de Lewy [33], aux maladies des petites artères ou à d'autres pathologies neurodégénératives [55]. Ils n'en gardent pas moins une valeur pronostique forte, la présence d'une pathologie Alzheimer favorisant la progression des troubles cognitifs [56] (Tableau 2, cas 1).

La situation où un trouble fonctionnel ou psychiatrique potentiellement réversible, cause de la plainte cognitive, amène à la réalisation d'une ponction lombaire positive ne devrait normalement pas survenir en soins courants (Tableau 2, cas 2). Des manifestations neuropsychiatriques d'apparition tardive, trouble anxieux ou dépression en particulier, peuvent être observées au stade de MA préclinique et constituer des manifestations précoces de la MA [57]. Il est néanmoins recommandé de traiter le trouble neuropsychiatrique en première intention et de n'utiliser les biomarqueurs qu'en cas de progression ou de stagnation des troubles cognitifs malgré un traitement bien conduit.

La seconde situation à envisager est celle d'un authentique faux positif. Dans notre série autopsique, cette situation représentait 4 cas sur 20, ce qui est loin d'être négligeable (Figure 2). Certains cas de démences frontotemporales, notamment liées à une mutation *C9ORF72*, peuvent être associés à une positivité des biomarqueurs de MA (A+, T+ ou A+T+) [58,59], à un âge où une comorbidité Alzheimer est peu vraisemblable.

Profils A-T-

Bien que l'excellente valeur prédictive négative des biomarqueurs soit reconnue par les analyses les plus critiques [19], la question de savoir si un profil A-T- peut écarter une MA mérite d'être posée. Dans notre cohorte autopsique, les patients ayant une pathologie Alzheimer significative n'avaient jamais de profil biochimique A-T- (Figure 2). Une vaste étude du réseau e-PLM montrait que les patients remplissant les critères cliniques de MA probable et ayant un profil A-T- étaient rares (3,3% d'une cohorte de 1098 MA cliniques

ayant eu une ponction lombaire). Après un suivi clinique médian de 36 mois, 76% avaient reçu un diagnostic alternatif [60]. Plusieurs entités pathologiques, comme la maladie à grains argyrophiles, la PART ou l'encéphalopathie TDP-43 liée à l'âge à prédominance limbique (LATE) pourraient rendre compte d'un syndrome amnésique mimant la MA à biomarqueurs normaux (Tableau 2, cas 5). Le diagnostic différentiel est important car ces pathologies progressent bien plus lentement [16].

Biomarqueurs du liquide cébrospinal chez le sujet très âgé

Il n'y a pas de tranche d'âge consensuelle pour définir le sujet très âgé. Le terme « oldest old » dans la littérature anglophone désigne les personnes âgées de plus de 85 ou 90 ans, un âge où les comorbidités et la coexistence de lésions vasculaires et dégénératives sont fréquentes [61], y compris chez les sujets non déments [62,63]. Ce paradoxe se retrouve en ce qui concerne les biomarqueurs de MA, qui discriminent mal les patients déments des non-déments chez les très âgés [64].

Néanmoins, l'utilisation des biomarqueurs du LCS reste pertinente indépendamment de l'âge et des comorbidités. Même si leur valeur prédictive négative (VPN) diminue avec l'âge, les biomarqueurs restent le meilleur outil disponible pour exclure une pathologie de type MA [64,65]. Les seuils ne diffèrent pas dans le sujet très âgé [65]. En cas de positivité, les biomarqueurs restent associés à un risque accru de déclin cognitif y compris chez le sujet non dément [66]. La valeur pronostique des biomarqueurs constitue l'un des arguments en faveur de leur utilisation : les pathologies à prédominance limbiques du sujet âgé, telles le LATE ou la maladie à grains argyrophiles, dans lesquelles on présume que les biomarqueurs sont négatifs s'il n'existe pas d'association pathologique Alzheimer, peuvent mimer une présentation amnésique de MA mais leur évolution est beaucoup plus lente.

Le dosage des biomarqueurs dans le LCS chez les sujets très âgés garde donc une place en pratique clinique, mais doit s'inscrire dans une réflexion globale, en prenant compte des comorbidités et des souhaits des patients. Il est certainement plus pertinent en cas de présentation atypique, de stade précoce, et de conséquences thérapeutiques.

Place des biomarqueurs en 2021 et perspectives

L'absence d'accès à l'imagerie moléculaire (TEP amyloïde et bientôt TEP tau) pour les patients français est unanimement regrettée, car elle permettrait de trancher les situations difficiles de discordance des biomarqueurs du LCS ou de contre-indication à la ponction lombaire [44]. Néanmoins, il faut reconnaître qu'en 2021, le dosage des biomarqueurs du LCS est le seul examen capable de détecter simultanément les deux pathologies de la MA, avec une sensibilité égale ou supérieure à la TEP et un coût bien moindre.

Indications

Celles retenues par la HAS en 2011 sont les situations de doute diagnostique et les troubles cognitifs des patients jeunes (<https://urlz.fr/ezZO>). Un groupe d'experts commissionné par l'association internationale Alzheimer a quant à lui publié des recommandations beaucoup plus larges d'usage approprié des biomarqueurs du LCS (Tableau 3) [67]. Ces recommandations ne font finalement que préciser celles de la HAS (la notion de doute diagnostique étant floue) et correspondent assez bien à la pratique quotidienne, à deux exceptions près.

La première concerne les tableaux de MA *probable*, où la ponction lombaire est tout de même jugée appropriée. On peut considérer que cette situation reste compatible avec les recommandations de la HAS : la faiblesse des corrélations clinico-pathologiques même au stade de démence autorise finalement le doute diagnostique quel que soit le phénotype clinique [68]. La seconde concerne le trouble cognitif subjectif chez des individus à haut risque de MA (antécédents familiaux, portage connu de l'allèle *APOE4*). Cette situation qui s'écarte des recommandations est éthiquement discutable hors protocole de recherche, en l'absence de traitement agissant sur le cours de la maladie.

Quelles qu'en soient les indications, le groupe d'expert insiste sur l'utilisation non systématique et réfléchie des biomarqueurs, en accord avec le patient, si et seulement si le geste peut avoir un bénéfice en levant le doute, en précisant le pronostic ou en limitant les explorations à la recherche d'une cause alternative. La recherche des biomarqueurs enfin ne se conçoit pas sans une proposition de suivi ou de soins quels que soient les résultats [34].

Interprétation

Une « zone grise » doit être respectée autour de la valeur seuil. Cette zone grise est définie par l'intervalle au sein duquel, à cause de la variabilité des mesures, un deuxième dosage pourrait faire changer le statut « pathologique » ou « normal » du résultat. La zone grise est le plus souvent située à +/- 10% autour de la valeur seuil, ou entre seuil et seuil + 10%, considérant qu'il est plus éthique de sous-diagnostiquer la maladie que l'inverse en l'absence de traitement étiologique [69,70].

Des rapports entre les valeurs des biomarqueurs ont été proposés. Néanmoins, la diversification des kits disponibles et l'absence de standardisation des biomarqueurs à l'exception d'A β ₁₋₄₂ rendent leur utilisation difficile, nécessitant d'établir des seuils dans chaque laboratoire. L'index IATI, qui est défini par la formule $A\beta_{1-42}/(240 + 1.18 \times T\text{-tau})$ et ne prend pas en compte P-tau, est devenu obsolète au vu de la nouvelle classification ATN. Le ratio A β ₁₋₄₂/P-tau a été décrit comme un bon marqueur diagnostique de la maladie d'Alzheimer et présente une meilleure concordance avec la TEP-amyloïde que le dosage d'A β ₁₋₄₂ seul [71]. Ce ratio est également un bon marqueur prédictif d'un déclin dans les 24 mois chez les patients MCI. La supériorité de ce ratio par rapport au dosage d'A β ₁₋₄₂ seul peut s'expliquer par le fait qu'il combine la mesure de deux processus pathologiques différents mais peut-être pas indépendants [17] dans un seul biomarqueur. Il a l'inconvénient de ne pas prendre en compte le ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ qui est supérieur à A β ₁₋₄₂ seul. La comparaison de la performance du ratio A β ₁₋₄₂/P-tau par rapport au ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ combiné avec P-tau reste à effectuer.

Les commentaires accompagnant les résultats des dosages des biomarqueurs ne font pas consensus quand on sort des 2 cas typiques où tous les biomarqueurs sont normaux ou pathologiques (voir [Tableau 4](#) pour l'exemple de notre centre).

Enfin les biomarqueurs de MA ne présentent que des modifications subtiles au fil du temps, estimées à <12 pg/ml/an pour A β ₄₂ and <2.2 pg/ml/an pour P-tau [72], ce qui remet en cause l'intérêt de contrôler le LCS avant plusieurs années en l'absence de doute sur le traitement pré-analytique.

Perspectives

Des progrès sont encore attendus sur les biomarqueurs de MA dans le LCS, comme la standardisation des mesures. Néanmoins à court et moyen terme, les progrès attendus concernent le développement de marqueurs non spécifiques de neurodégénérescence pour le pronostic et le diagnostic différentiel, et celui des biomarqueurs sanguins [73]. Parmi les marqueurs non spécifiques, le dosage des chaînes légères des neurofilaments (NfL) est très prometteur. Composants du cytosquelette intermédiaire des neurones, les NfL sont libérées dans le parenchyme cérébral puis le LCS lorsque les axones sont endommagés par un processus neurodégénératif, inflammatoire, traumatique ou vasculaire. Le dosage des NfL revêt un intérêt majeur pour le diagnostic différentiel entre affections neurodégénérative et non-dégénérative, comme dans les hésitations diagnostiques entre démence frontotemporale et trouble psychiatrique primaire [74]. Là encore les valeurs seuils sont très différentes d'une étude à l'autre, appelant à une standardisation du dosage. La concentration des NfL dans le LCS a également une valeur pronostique, notamment dans la MA.

Enfin le développement de nouvelles techniques d'immunoanalyse ultra-sensible (*single molecule assay* ou SIMOA, *immunomagnetic reduction* ou IMR, immunoprécipitation suivie d'une analyse en spectrométrie de masse) capables de détecter d'infimes concentrations de protéines ouvre la voie aux biomarqueurs sanguins. Ces techniques ont été appliquées avec succès au dosage des peptides amyloïdes, de T-tau et P-tau et des NfL. Le rapport des concentrations plasmatiques $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ reflèterait la pathologie amyloïde cérébrale [75], et l'augmentation de la concentration plasmatique de P-tau₂₁₇ (voir plus haut) serait un marqueur précoce de MA [76], aussi sensible et spécifique que les biomarqueurs du LCS actuels [77]. Ces marqueurs sanguins sont cependant encore en cours de validation et de nombreux facteurs périphériques peuvent compliquer leur interprétation : expression périphérique, liaison à des protéines circulantes, dégradation éventuelle par des enzymes circulantes... Le recul dont nous disposons et le contact direct du LCS avec le parenchyme cérébral imposeront encore pendant quelques années les biomarqueurs du LCS comme un *gold standard* biologique [78].

Conflits d'intérêts

Thibaud Lebouvier a exercé comme consultant pour les laboratoires Biogen et Roche, et est investigateur d'un certain nombre d'essais thérapeutiques sponsorisés par l'industrie pharmaceutique (Biogen, Roche, ...). Florence Pasquier est investigatrice de nombreux essais thérapeutiques dans la MA et autres démences. Mélanie Leroy, Lucie Vaudran, Yaohua Chen et Susanna Schraen n'ont pas de conflit d'intérêt à déclarer.

Points essentiels

- Dans la maladie d'Alzheimer (MA), la concentration du peptide $A\beta_{1-42}$ est diminuée dans le liquide cébrospinal, et celles de la protéine tau totale (T-Tau) et phosphorylée (P-Tau) sont augmentées par rapport aux témoins.
- Le dosage des biomarqueurs s'est beaucoup amélioré au cours des dernières années, grâce à l'automatisation et à la standardisation, signant leur évolution de la recherche vers le soin courant.
- Le dosage des trois biomarqueurs du LCS, $A\beta_{42}$, P-Tau et T-Tau, a une spécificité de 92% et une sensibilité de 66% pour le diagnostic clinique de MA. La valeur diagnostique est plus importante quand on considère la *pathologie* Alzheimer et non le diagnostic clinique comme critère de jugement, compte tenu de la fréquence des associations pathologiques et de la MA préclinique.
- Le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ est un marqueur de pathologie amyloïde plus sensible et spécifique que le peptide $A\beta_{1-42}$ et son usage devrait être systématique.
- Les biomarqueurs de MA dans le LCS se modifient jusqu'à plus de 10 ans avant l'apparition des premiers symptômes. Il est donc important de ne réaliser une ponction lombaire que quand ses résultats contribuent à identifier la cause d'un trouble cognitif.

Figure 1. Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le liquide cébrospinal. Représentation schématique d'un neurone siège d'une dégénérescence neurofibrillaire (inclusions filamenteuses de protéine tau hyperphosphorylée dans le soma, représentées en bleu) et de neurites dystrophiques (inclusions de protéine tau dans les terminaisons axonales, également représentées en bleu), en contact avec une plaque neuritique (ou plaque sénile), qui est constituée d'un cœur de dépôts d'A β ₁₋₄₂ (représentés en vert) et d'une couronne neuritique (en bleu). L'élévation de la concentration de protéine tau totale et phosphorylée dans le liquide cébrospinal (LCS) serait liée à la lyse neuronale ou à une libération par le neurone de la protéine tau pathologique. La diminution relative de la concentration du peptide A β ₁₋₄₂ dans le LCS serait liée à son agrégation dans les plaques séniles. A β ₁₋₄₀, le produit de clivage majoritaire de la protéine précurseur de l'amyloïde APP, n'est pas affecté.

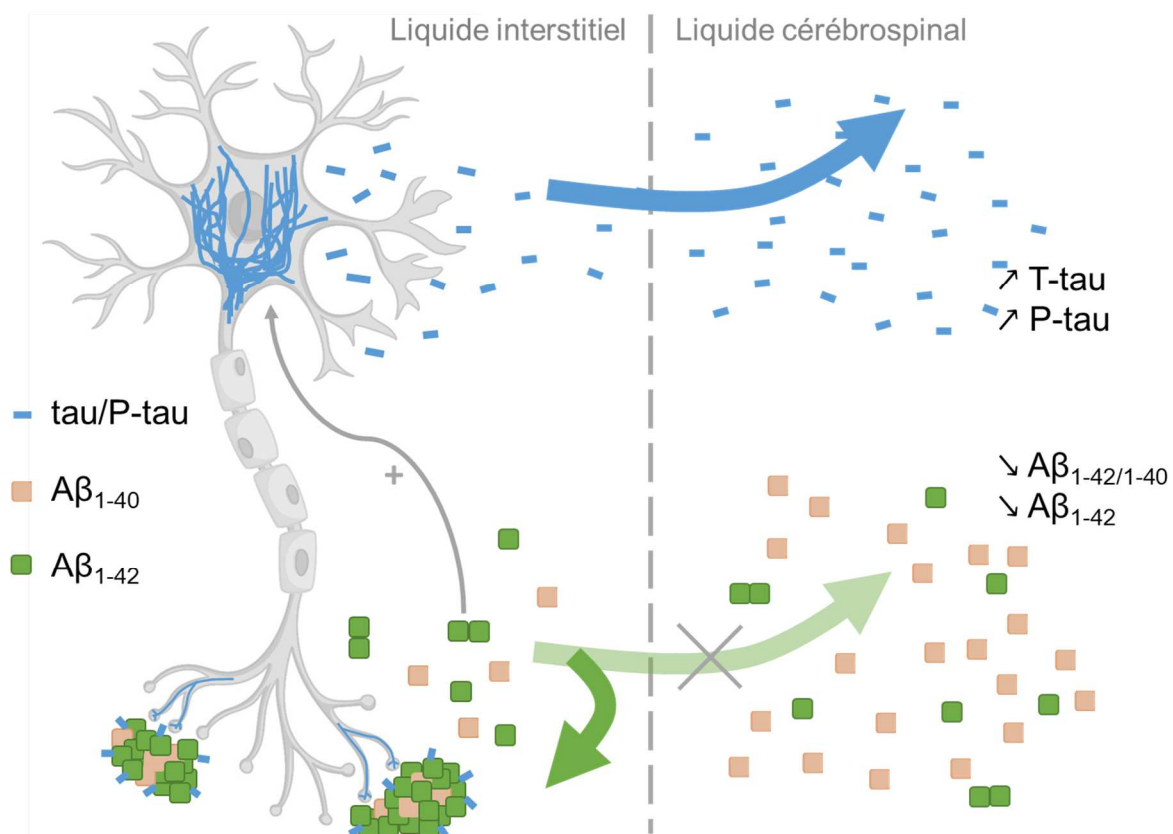


Figure 2. Corrélations entre biomarqueurs et diagnostic neuropathologique dans la cérébrothèque lilloise. A. La classification ATN propose une interprétation simplifiée des biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS) en fonction de 3 critères : A représente les biomarqueurs de pathologie amyloïde ($A\beta 1-42$ ou ratio $A\beta 1-42/40$) ; T les biomarqueurs de pathologie tau (P-tau) ; N les biomarqueurs de neurodégénérescence (T-tau). Des marqueurs de neuroimagerie peuvent se substituer aux biomarqueurs du LCS quand ils sont disponibles. Le continuum MA est défini par un profil A+TxNx, et les pathologies non-Alzheimer par un profil A-TxNx. B. Corrélations entre diagnostic neuropathologique et profil ATN dans les maladies d'Alzheimer (MA) pures, dans les MA associées à une autre pathologie vasculaire ou dégénérative (MA+) ou dans les pathologies non-MA. 77%* des MA pures et 100% des MA+ sont dans le continuum MA, quand seulement 74% des non-MA ont un profil de biomarqueurs non-MA. *Le ratio $A\beta 1-42/40$ n'était pas disponible pour les 2 cas de MA pure A-T+N+, ce qui aurait pu permettre de les reclasser en A+T+N+.

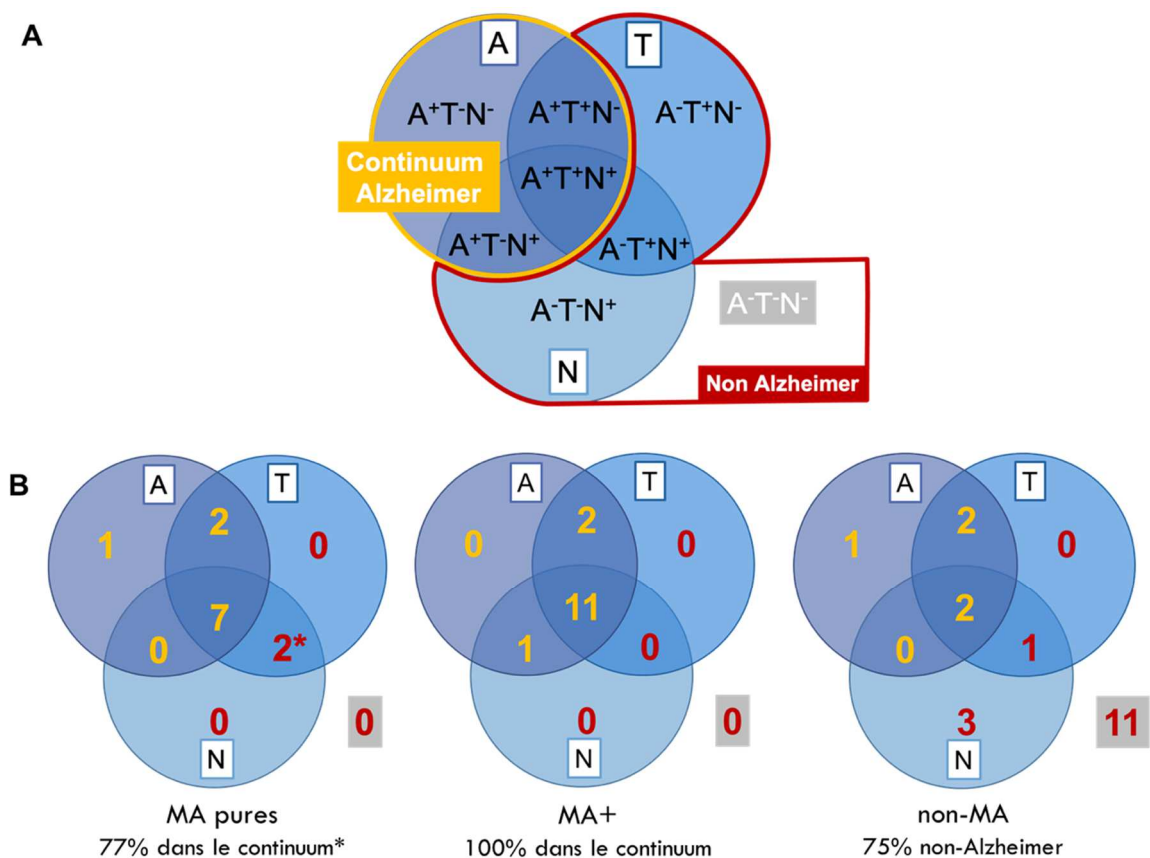


Tableau 1. Biomarqueurs A/T/N

Biomarqueurs A/T/N

A: marqueurs d'agrégation de A β

- A β ₁₋₄₂ ou A β _{1-42/1-40} dans le LCS
- TEP amyloïde

T: marqueurs d'agrégation de tau

- P-tau dans le LCS
- TEP Tau

N: marqueurs de neurodégénérescence ou de mort neuronale

- IRM
- TEP FDG
- T-tau dans le LCS

Tableau 2. Interprétation difficile des biomarqueurs du LCS : perles cliniques

Cas	Description
Cas 1 A+T+	<p>Un homme de 67 ans consulte amené par son fils pour des épisodes confusionnels répétés évoluant depuis 6 mois, spontanément résolutifs, ayant suscité plusieurs consultations aux urgences. L'entretien avec ce patient méfiant mais au comportement adapté ne rapporte que quelques troubles mnésiques rationalisés. Son fils prend le médecin à part et rapporte des propos souvent incohérents au réveil ou au lever de sieste, un ralentissement idéomoteur et des difficultés à la conduite automobile (désorientation spatiale, mauvaise appréciation des distances). Les hospitalisations aux urgences avaient été suscitées par des épisodes de paramnésie reduplicative, au cours desquels il était persuadé que sa maison avait été échangée avec celle du voisin, et semblait percevoir des personnages dans le salon.</p> <p>Le MMSE est à 18/30 (rappel 0/3, échec à l'épreuve de calcul et à la copie de figure).</p> <p>L'IRM encéphalique montre une leucopathie modérée d'allure vasculaire et une atrophie corticale modérée à prédominance postérieure.</p> <p>Biomarqueurs du LCS* : P-tau 150(↑) ; T-tau 874(↑) ; Aβ₁₋₄₂ 303(↓) pg/ml ; Aβ_{1-42/1-40} 3,4%(↓)</p> <p><i>Interprétation : cette vignette clinique remplit les critères de démence à corps de Lewy (DCL) probable. Le risque ici serait de retenir uniquement le diagnostic de MA sur la foi des biomarqueurs et de ne pas traiter le patient en fonction. Les biomarqueurs de MA, fréquemment positifs dans la DCL, sont associés à un pronostic péjoratif.</i></p>
Cas 2 A+T+	<p>Une femme de 73 ans ayant un antécédent de syndrome anxiodépressif chronique sous Bromazépam, vivant seule à son domicile de façon parfaitement autonome, est hospitalisée aux urgences pour un syndrome délirant et hallucinatoire bruyant apparu depuis quelques jours. Elle présente la conviction que le fils de son ami d'origine corse appartient à la mafia et envisage de la tuer, elle et quatre autres personnes. En outre, l'un de ses voisins ne serait pas la personne qu'il dit être. Le délire est systématisé, de mécanisme interprétatif et hallucinatoire (entend des conversations à travers les murs), et entraîne un surcroît d'anxiété, une insomnie et une agitation. Légèrement désorientée aux urgences elle est transférée dans le service de neurologie où la MoCA réalisée au cours de son séjour est à 18/20. L'IRM montre une légère atrophie cortico-sous-corticale en rapport avec l'âge.</p> <p>Biomarqueurs du LCS* : P-tau 125(↑) ; T-tau 892(↑) ; Aβ₁₋₄₂ 602(↓) pg/ml</p> <p>Un diagnostic de MA ou de DCL est posé, un traitement par Rivastigmine et Clozapine introduit et cette patiente est institutionnalisée. Après quelques mois de traitement par Clozapine, le syndrome délirant cède complètement, et la MoCA est à 25/30 à la consultation de suivi ; aucun trouble cognitif n'est rapporté par la fille de la patiente ou le personnel soignant. La consultation de suivi à 2 ans de l'épisode initial dévoile un trouble de la mémoire épisodique au test de Gröber et Buschke (RLRI16).</p> <p><i>Interprétation : la présentation initiale très bruyante, avec un syndrome délirant systématisé en l'absence de troubles cognitifs antérieurs, est peu évocatrice d'une maladie neurodégénérative, et de fait les troubles cognitifs observés en phase délirante ont été régressifs sous traitement antipsychotique. Le diagnostic de MA ici a été porté à un stade vraisemblablement préclinique, sur des manifestations correspondant à un trouble psychiatrique primaire concomitant (probable pathologie psychiatrique ancienne non diagnostiquée). Si la ponction lombaire n'était pas une faute, on mesure ici les conséquences de la surinterprétation de ses résultats (vente de l'appartement, institutionnalisation).</i></p>
Cas 3 A-T+	<p>Un homme de 67 ans se présente amené par son épouse pour des troubles de la mémoire évoluant depuis 4 ans. L'entretien retrouve surtout des troubles attentionnels chez ce patient avenant voire jovial, de même qu'une anosognosie et une impulsivité. Dans cette fratrie de 9, l'un de ses frères est suivi pour un trouble bipolaire d'apparition tardive et un autre pour des troubles cognitifs débutants.</p> <p>Le MMSE est à 25/30, l'évaluation neuropsychologique retrouve un trouble de la mémoire épisodique verbale de profil hippocampique au premier plan et une atteinte attentionnelle et exécutive au second. La Mattis est à 120/144. L'examen neurologique retrouve un déficit douteux des psoas (ébauche de signe du tabouret). L'IRM retrouve une atrophie cortico-sous-corticale modérée diffuse.</p>

	<p>Biomarqueurs du LCS* : P-tau 79(↑) ; T-tau 549(↑) ; Aβ₁₋₄₂ 953(N) pg/ml</p> <p><i>Interprétation : Face à ce profil A-T+ le ratio Aβ_{1-42/40} aurait été intéressant pour voir si le statut amyloïde était réellement négatif. Néanmoins les valeurs proches du seuil des marqueurs de taupathie et les atypies cliniques, malgré la prééminence des troubles mnésiques sur le profil cognitif, doivent faire considérer le diagnostic de MA avec prudence. Dans les deux années qui suivent, ce patient va développer des troubles du comportement plus important et une sclérose latérale amyotrophique. Une mutation C9ORF72 est finalement mise en évidence.</i></p>
Cas 4 A+T-	<p>Une femme de 58 ans se présente au centre national de référence des malades Alzheimer jeune. Un diagnostic de MA a été évoqué quand elle avait 52 ans mais elle n'a pas consulté de spécialiste. Elle présente une démence évoluée à la première consultation. Compte tenu de l'importance d'un diagnostic précis et des répercussions familiales éventuelles, une ponction lombaire est réalisée après discussion éthique chez une patiente qui ne présente pas d'opposition au geste.</p> <p>Biomarqueurs du LCS* : P-tau 41(N) ; T-tau 286(N) ; Aβ₁₋₄₂ 268(↓) pg/ml</p> <p>Une vérification histologique effectuée à son décès 3 ans plus tard confirme la MA (stade VI de Braak et phase 4 de Thal, soit A3C3B3 selon la codification ABC, indiquant une probabilité forte que les changements neuropathologiques soient liés à une MA).</p> <p><i>Interprétation : le profil A+T- dans une démence avancée aurait pu faire écarter le diagnostic de MA. Ce cas clinique incite à la prudence et semble confirmer que les marqueurs de taupathie, qui diminuent au fil de la maladie, peuvent dans certains cas retrouver des valeurs normales.</i></p>
Cas 5 A-T-	<p>Un homme de 70 ans se présente en consultation mémoire pour une plainte mnésique évoluant depuis 3 ans. Il présente de multiples facteurs de risque vasculaire et un antécédent d'accidents ischémiques transitoires. Le MMSE est à 23/30 et l'examen neuropsychologique montre plutôt des difficultés de récupération en mémoire épisodique, en faveur d'un trouble cognitif vasculaire. La plainte s'accroît néanmoins à l'âge de 78 ans, corrélée à une aggravation des performances en mémoire épisodique avec un profil hippocampique.</p> <p>L'IRM montre une atrophie cortico sous corticale sus et sous tentorielle prédominant dans les régions temporales internes et une leucoaraïose. La scintigraphie au HMPAO montre une hypoperfusion des carrefours postérieurs prédominant à gauche, étendue au cortex préfrontal et à la région temporo-mésiale gauche.</p> <p>Biomarqueurs du LCS* : P-tau 61(N) ; T-tau 324(N) ; Aβ₁₋₄₂ 1211(N)</p> <p>Une vérification histologique est effectuée à son décès à 85 ans. Une maladie à grains argyrophiles temporo limbique intriquée à des lésions vasculaires est mise en évidence.</p> <p><i>Interprétation : Un profil A-T- est en défaveur d'une MA, malgré une présentation clinique et paraclinique très en faveur d'une MA ou d'un trouble cognitif mixte. Ce cas est exemplaire des difficultés de corrélations clinico-pathologiques. De son vivant, la seule atypie allant contre le diagnostic de MA était la faible évolutivité des troubles.</i></p>

*Normes du laboratoire : P-tau <73 ; T-tau <525 ; Aβ₁₋₄₂ <615 pg/ml ; ratio Aβ_{1-42/1-40} <5,6%.

Tableau 3 : Bonnes et mauvaises indications des biomarqueurs de maladie d'Alzheimer selon l'association Alzheimer (2018) [67]

Bonnes indications	Mauvaises indications
Déclin cognitif subjectif chez un patient à risque élevé de MA (antécédents familiaux)	Absence de trouble ou de plainte cognitive (dépistage systématique)
Trouble cognitif léger persistant, progressif et inexpliqué	Absence de trouble ou de plainte cognitive et risque élevé de MA (antécédents familiaux)
Patient avec des symptômes remplissant les critères de MA possible	Déclin cognitif subjectif chez un patient qui n'est pas à risque élevé de MA
Trouble cognitif léger ou démence du sujet jeune (début <65 ans)	Trouble du comportement en sommeil paradoxal
Patient >65 ans remplissant les critères de MA probable	Évaluation de la sévérité de la MA chez un patient ayant un diagnostic posé de MA
Trouble du comportement au premier plan (syndrome de Capgras, délire paranoïde, confusion inexpliquée, agitation, dépression) et suspicion de MA	Porteurs du génotype <i>APOE4</i> en l'absence de trouble cognitif

Tableau 4 : Interprétation des profils biochimiques au CHU de Lille

Profil	A β _{1-42/1-40 ou Aβ₁₋₄₂}	T-tau	P-tau	Commentaires
Normal	N	N	N	Profil biochimique non évocateur d'une maladie d'Alzheimer
Pathologique	↓	↑	↑	Profil biochimique évocateur d'une maladie d'Alzheimer
Amyloïde seul	↓	N	N	Si le ratio A β _{1-42/1-40} est dans la zone grise ou normal : profil biochimique non évocateur d'une MA. Si le ratio A β _{1-42/1-40} est diminué : profil biochimique à interpréter après confrontation aux autres examens cliniques et paracliniques (continuum MA? Maladie à corps de Lewy ?)
T-tau seul	N	↑	N	Profil biochimique non évocateur d'une MA. Si T-tau >1200 pg/mL : profil biochimique à interpréter après confrontation aux autres examens cliniques et paracliniques, évocateur d'une pathologie avec lyse neuronale intense (maladie de Creutzfeldt-Jakob ? AVC, épilepsie, traumatisme crânien ou complication aiguë de l'alcoolisme chronique de moins de 3 mois ?)
T-tau et P-tau	N	↑	↑	Si le ratio A β _{1-42/1-40} est dans la zone grise : profil biochimique compatible avec une MA. Si A β _{1-42/1-40} est normal : profil biochimique non évocateur d'une MA.

N : Normal

Références

- [1] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology* 2007;6:734–46. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(07\)70178-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(07)70178-3).
- [2] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association* 2018;14:535–62. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.018>.
- [3] Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka S-K, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Archives of Neurology* 2009;66:382–9. <https://doi.org/10.1001/archneuro.2008.596>.
- [4] Palmqvist S, Zetterberg H, Blennow K, Vestberg S, Andreasson U, Brooks DJ, et al. Accuracy of Brain Amyloid Detection in Clinical Practice Using Cerebrospinal Fluid β -Amyloid 42: A Cross-Validation Study Against Amyloid Positron Emission Tomography. *Jama Neurol* 2014;71:1282–9. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.1358>.
- [5] Mawuenyega KG, Sigurdson W, Ovod V, Munsell L, Kasten T, Morris JC, et al. Decreased Clearance of CNS β -Amyloid in Alzheimer's Disease. *Science* 2010;330:1774–1774. <https://doi.org/10.1126/science.1197623>.
- [6] Kumar-Singh S. Cerebral amyloid angiopathy: pathogenetic mechanisms and link to dense amyloid plaques. *Genes Brain Behav* 2008;7:67–82. <https://doi.org/10.1111/j.1601-183x.2007.00380.x>.
- [7] Abbott NJ, Pizzo ME, Preston JE, Janigro D, Thorne RG. The role of brain barriers in fluid movement in the CNS: is there a 'glymphatic' system? *Acta Neuropathol* 2018;135:387–407. <https://doi.org/10.1007/s00401-018-1812-4>.
- [8] Wiltfang J, Esselmann H, Bibl M, Hüll M, Hampel H, Kessler H, et al. Amyloid beta peptide ratio 42/40 but not A beta 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A beta 40 load. *Journal of Neurochemistry* 2007;101:1053–9. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04404.x>.
- [9] Hansson O, Lehmann S, Otto M, Zetterberg H, Lewczuk P. Advantages and disadvantages of the use of the CSF Amyloid β (A β) 42/40 ratio in the diagnosis of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's Res Ther* 2019;11:34. <https://doi.org/10.1186/s13195-019-0485-0>.
- [10] Dumurgier J, Schraen S, Gabelle A, Vercruysse O, Bombois S, Laplanche J-L, et al. Cerebrospinal fluid amyloid- β 42/40 ratio in clinical setting of memory centers: a

multicentric study. *Alzheimer's Research & Therapy* 2015;7:30.
<https://doi.org/10.1186/s13195-015-0114-5>.

[11] Zetterberg H. Review: Tau in biofluids – relation to pathology, imaging and clinical features. *Neuropath Appl Neuro* 2017;43:194–9. <https://doi.org/10.1111/nan.12378>.

[12] Chhatwal JP, Schultz AP, Marshall GA, Boot B, Gomez-Isla T, Dumurgier J, et al. Temporal T807 binding correlates with CSF tau and phospho-tau in normal elderly. *Neurology* 2016;87:920–6. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003050>.

[13] Gordon BA, Friedrichsen K, Brier M, Blazey T, Su Y, Christensen J, et al. The relationship between cerebrospinal fluid markers of Alzheimer pathology and positron emission tomography tau imaging. *Brain* 2016;139:2249–60. <https://doi.org/10.1093/brain/aww139>.

[14] Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Öhrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurology* 2016;15:673–84. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)00070-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)00070-3).

[15] Schoonenboom NSM, Reesink FE, Verwey NA, Kester MI, Teunissen CE, Ven PM van de, et al. Cerebrospinal fluid markers for differential dementia diagnosis in a large memory clinic cohort. *Neurology* 2012;78:47–54. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e31823ed0f0>.

[16] Cerami C, Dodich A, Iannaccone S, Magnani G, Santangelo R, Presotto L, et al. A biomarker study in long-lasting amnesic mild cognitive impairment. *Alzheimer's Res Ther* 2018;10:42. <https://doi.org/10.1186/s13195-018-0369-8>.

[17] Sato C, Barthélemy NR, Mawuenyega KG, Patterson BW, Gordon BA, Jockel-Balsarotti J, et al. Tau Kinetics in Neurons and the Human Central Nervous System. *Neuron* 2018;97:1284-1298.e7. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.02.015>.

[18] Janelidze S, Stomrud E, Smith R, Palmqvist S, Mattsson N, Airey DC, et al. Cerebrospinal fluid p-tau₂₁₇ performs better than p-tau₁₈₁ as a biomarker of Alzheimer's disease. *Nat Commun* 2020;11:1683. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15436-0>.

[19] Ritchie C, Smailagic N, Noel-Storr AH, Ukoumunne O, Ladds EC, Martin S. CSF tau and the CSF tau/ABeta ratio for the diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)* 2017;3:CD010803. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd010803.pub2>.

[20] Vanderstichele H, Bibl M, Engelborghs S, Bastard NL, Lewczuk P, Molinuevo JL, et al. Standardization of preanalytical aspects of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: A consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimer's Dementia* 2012;8:65–73. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.07.004>.

[21] Hansson O, Mikulskis A, Fagan AM, Teunissen C, Zetterberg H, Vanderstichele H, et al. The impact of preanalytical variables on measuring cerebrospinal fluid biomarkers for

Alzheimer's disease diagnosis: A review. *Alzheimer's Dementia* 2018;14:1313–33.
<https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.05.008>.

[22] Perret-Liaudet A, Pelpel M, Tholance Y, Dumont B, Vanderstichele H, Zorzi W, et al. Cerebrospinal Fluid Collection Tubes: A Critical Issue for Alzheimer Disease Diagnosis. *Clin Chem* 2012;58:787–9. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2011.178368>.

[23] Perret-Liaudet A, Pelpel M, Tholance Y, Dumont B, Vanderstichele H, Zorzi W, et al. Risk of Alzheimer's Disease Biological Misdiagnosis Linked to Cerebrospinal Collection Tubes. *J Alzheimer's Dis* 2012;31:13–20. <https://doi.org/10.3233/jad-2012-120361>.

[24] Bastard NL, Deyn PPD, Engelborghs S. Importance and Impact of Preanalytical Variables on Alzheimer Disease Biomarker Concentrations in Cerebrospinal Fluid. *Clin Chem* 2015;61:734–43. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2014.236679>.

[25] Bellomo G, Cataldi S, Paciotti S, Paoletti FP, Chiasserini D, Parnetti L. Measurement of CSF core Alzheimer disease biomarkers for routine clinical diagnosis: do fresh vs frozen samples differ? *Alzheimer's Res Ther* 2020;12:121. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00689-0>.

[26] Toombs J, Foiani MS, Wellington H, Paterson RW, Arber C, Heslegrave A, et al. Amyloid β peptides are differentially vulnerable to preanalytical surface exposure, an effect incompletely mitigated by the use of ratios. *Alzheimer's Dementia Diagnosis Assess Dis Monit* 2018;10:311–21. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2018.02.005>.

[27] Stewart T, Shi M, Mehrotra A, Aro P, Soltys D, Kerr KF, et al. Impact of Pre-Analytical Differences on Biomarkers in the ADNI and PPMI Studies: Implications in the Era of Classifying Disease Based on Biomarkers. *J Alzheimer's Dis* 2019;Preprint:1–14. <https://doi.org/10.3233/jad-190069>.

[28] Lehmann S, Schraen S, Quadrio I, Paquet C, Bombois S, Delaby C, et al. Impact of harmonization of collection tubes on Alzheimer's disease diagnosis. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association* 2014;10:S390-S394.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.06.008>.

[29] Bjerke M, Andreasson U, Kuhlmann J, Portelius E, Pannee J, Lewczuk P, et al. Assessing the commutability of reference material formats for the harmonization of amyloid- β measurements. *Clin Chem Laboratory Medicine Cclm* 2016;54:1177–91. <https://doi.org/10.1515/cclm-2015-0733>.

[30] Andreasson U, Kuhlmann J, Pannee J, Umek RM, Stoops E, Vanderstichele H, et al. Commutability of the certified reference materials for the standardization of β -amyloid 1-42 assay in human cerebrospinal fluid: lessons for tau and β -amyloid 1-40 measurements. *Clin Chem Laboratory Medicine Cclm* 2018;56:2058–66. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0147>.

- [31] Boulo S, Kuhlmann J, Andreasson U, Brix B, Venkataraman I, Herbst V, et al. First amyloid β 1-42 certified reference material for re-calibrating commercial immunoassays. *Alzheimer's Dementia* 2020;16:1493–503. <https://doi.org/10.1002/alz.12145>.
- [32] Mounsey AL, Zeitler MR. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Detection of Alzheimer Disease in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Am Fam Physician* 2018;97:714–5.
- [33] Lebouvier T, Delrieu J, Evain S, Pallardy A, Sauvaget A, Letournel F, et al. Démences : où sont les corps de Lewy ? *Revue neurologique* 2013;169:844–57. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2013.05.004>.
- [34] Brooker D, Fontaine JL, Evans S, Bray J, Saad K. Public health guidance to facilitate timely diagnosis of dementia: Alzheimer's COoperative Valuation in Europe recommendations: Timely diagnosis of dementia. *Int J Geriatr Psych* 2014;29:682–93. <https://doi.org/10.1002/gps.4066>.
- [35] Salloway S, Sperling R, Gregg K, Yu P, Joshi A, Lu M, et al. Incidence and clinical progression of placebo-treated amyloid-negative subjects with mild-to-moderate Alzheimer's disease (AD): Results from the phase III PET substudies of bapineuzumab and solanezumab. *Alzheimer's Dementia* 2013;9:P888–9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2013.08.250>.
- [36] 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 Neurology* 2006;5:228–34. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(06\)70355-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(06)70355-6).
- [37] Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurology* 2013;12:207–16. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(12)70291-0).
- [38] Palmqvist S, Insel PS, Stomrud E, Janelidze S, Zetterberg H, Brix B, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease. *Embo Mol Med* 2019;11:e11170. <https://doi.org/10.15252/emmm.201911170>.
- [39] Vos SJ, Xiong C, Visser PJ, Jasielec MS, Hassenstab J, Grant EA, et al. Preclinical Alzheimer's disease and its outcome: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurology* 2013;12:957–65. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(13\)70194-7](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(13)70194-7).
- [40] Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia* 2016;12:292–323. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.002>.
- [41] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology* 2014;13:614–29. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(14)70090-0).

- [42] Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, 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. *Alzheimer's & Dementia*, vol. 7, 2011, p. 270–9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.008>.
- [43] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jr CRJ, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, vol. 7, 2011, p. 263–9. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>.
- [44] Ceccaldi M, Jonveaux T, Verger A, Krolak-Salmon P, Houzard C, Godefroy O, et al. Added value of 18F-florbetaben amyloid PET in the diagnostic workup of most complex patients with dementia in France: A naturalistic study. *Alzheimer's & Dementia : The Journal of the Alzheimer's Association* 2018;14:293–305. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.09.009>.
- [45] Jack CR, Knopman DS, Chételat G, Dickson D, Fagan AM, Frisoni GB, et al. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology--concept and controversy. *Nature Reviews Neurology* 2016;12:117–24. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2015.251>.
- [46] Lehmann S, Paquet C, Malaplate-Armand C, Magnin E, Schraen S, Quillard-Muraine M, et al. Diagnosis associated with Tau higher than 1200 pg/mL: Insights from the clinical and laboratory practice. *Clin Chim Acta* 2019;495:451–6. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2019.04.081>.
- [47] Bahl JMC, Heegaard NHH, Falkenhorst G, Laursen H, Høgenhaven H, Mølbak K, et al. The diagnostic efficiency of biomarkers in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease compared to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1834–41. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.01.013>.
- [48] Cousins KAQ, Phillips JS, Irwin DJ, Lee EB, Wolk DA, Shaw LM, et al. ATN incorporating cerebrospinal fluid neurofilament light chain detects frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimer's Dementia* 2020. <https://doi.org/10.1002/alz.12233>.
- [49] Pouclet-Courtemanche H, Nguyen T-B, Skrobala E, Boutoleau-Bretonnière C, Pasquier F, Bouaziz-Amar E, et al. Frontotemporal dementia is the leading cause of “true” A-/T+ profiles defined with A β 42/40 ratio. *Alzheimer's & Dementia (Amsterdam, Netherlands)* 2019;11:161–9. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.01.001>.
- [50] Irwin DJ, Lleó A, Xie SX, McMillan CT, Wolk DA, Lee EB, et al. Ante mortem cerebrospinal fluid tau levels correlate with postmortem tau pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Annals of Neurology* 2017;82:247–58. <https://doi.org/10.1002/ana.24996>.
- [51] Lleó A, Irwin DJ, Illán-Gala I, McMillan CT, Wolk DA, Lee EB, et al. A 2-Step Cerebrospinal Algorithm for the Selection of Frontotemporal Lobar Degeneration Subtypes. *JAMA Neurology* 2018;75:738–45. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2018.0118>.

- [52] Graff-Radford NR. Alzheimer CSF biomarkers may be misleading in normal-pressure hydrocephalus. *Neurology* 2014;83:1573–5. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000000916>.
- [53] Kim HJ, Lim TS, Lee SM, Kim T-S, Kim Y, An Y-S, et al. Cerebrospinal Fluid Levels of β -Amyloid 40 and β -Amyloid 42 are Proportionately Decreased in Amyloid Positron-Emission Tomography Negative Idiopathic Normal-Pressure Hydrocephalus Patients. *J Clin Neurol* 2019;15:353–9. <https://doi.org/10.3988/jcn.2019.15.3.353>.
- [54] Sutphen CL, McCue L, Herries EM, Xiong C, Ladenson JH, Holtzman DM, et al. Longitudinal decreases in multiple cerebrospinal fluid biomarkers of neuronal injury in symptomatic late onset Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dementia* 2018;14:869–79. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.01.012>.
- [55] Boyle PA, Yu L, Wilson RS, Leurgans SE, Schneider JA, Bennett DA. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age. *Ann Neurol* 2018;83:74–83. <https://doi.org/10.1002/ana.25123>.
- [56] Lemstra AW, Beer MH de, Teunissen CE, Schreuder C, Scheltens P, Flier WM van der, et al. Concomitant AD pathology affects clinical manifestation and survival in dementia with Lewy bodies. *J Neurology Neurosurg Psychiatry* 2017;88:113. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2016-313775>.
- [57] Lussier FZ, Pascoal TA, Chamoun M, Therriault J, Tissot C, Savard M, et al. Mild behavioral impairment is associated with β -amyloid but not tau or neurodegeneration in cognitively intact elderly individuals. *Alzheimer’s Dementia* 2020;16:192–9. <https://doi.org/10.1002/alz.12007>.
- [58] Kämäläinen A, Herukka S-K, Hartikainen P, Helisalmi S, Moilanen V, Knuuttila A, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer’s disease in patients with frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis with the C9ORF72 repeat expansion. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2015;39:287–93. <https://doi.org/10.1159/000371704>.
- [59] Wallon D, Rousseau S, Rovelet-Lecrux A, Quillard-Muraine M, Guyant-Maréchal L, Martinaud O, et al. The French series of autosomal dominant early onset Alzheimer’s disease cases: mutation spectrum and cerebrospinal fluid biomarkers. *Journal of Alzheimer’s Disease : JAD* 2012;30:847–56. <https://doi.org/10.3233/jad-2012-120172>.
- [60] Vercauteren O, Paquet C, Gabelle A, Delbeuck X, Blanc F, Wallon D, et al. Relevance of Follow-Up in Patients with Core Clinical Criteria for Alzheimer Disease and Normal CSF Biomarkers. *Curr Alzheimer Res* 2018;15:691–700. <https://doi.org/10.2174/1567205015666180110113238>.
- [61] Verny M, Duyckaerts C. Cognitive deficit, and neuropathological correlates, in the oldest-old. *Rev Neurol* 2020;176:670–6. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.01.355>.

- [62] Corrada MM, Berlau DJ, Kawas CH. A Population-Based Clinicopathological Study in the Oldest-Old: The 90+ Study. *Curr Alzheimer Res* 2012;9:709–17. <https://doi.org/10.2174/156720512801322537>.
- [63] Bennett DA, Wilson RS, Boyle PA, Buchman AS, Schneider JA. Relation of neuropathology to cognition in persons without cognitive impairment. *Ann Neurol* 2012;72:599–609. <https://doi.org/10.1002/ana.23654>.
- [64] Velickaite V, Giedraitis V, Ström K, Alafuzoff I, Zetterberg H, Lannfelt L, et al. Cognitive function in very old men does not correlate to biomarkers of Alzheimer’s disease. *Bmc Geriatr* 2017;17:208. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0601-6>.
- [65] Mattsson N, Rosén E, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. Age and diagnostic performance of Alzheimer disease CSF biomarkers. *Neurology* 2012;78:468–76. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182477eed>.
- [66] Zhao Y, Tudorascu DL, Lopez OL, Cohen AD, Mathis CA, Aizenstein HJ, et al. Amyloid β Deposition and Suspected Non-Alzheimer Pathophysiology and Cognitive Decline Patterns for 12 Years in Oldest Old Participants Without Dementia. *Jama Neurol* 2017;75:88. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.3029>.
- [67] Shaw LM, Arias J, Blennow K, Galasko D, Molinuevo JL, Salloway S, et al. Appropriate use criteria for lumbar puncture and cerebrospinal fluid testing in the diagnosis of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Dementia* 2018;14:1505–21. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.07.220>.
- [68] 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. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2012;71:266–73. <https://doi.org/10.1097/nen.0b013e31824b211b>.
- [69] Simonsen AH, Herukka S-K, Andreasen N, Baldeiras I, Bjerke M, Blennow K, et al. Recommendations for CSF AD biomarkers in the diagnostic evaluation of dementia. *Alzheimer’s Dementia* 2017;13:274–84. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.09.008>.
- [70] Lewczuk P, Łukaszewicz-Zajac M, Mroczko P, Kornhuber J. Clinical significance of fluid biomarkers in Alzheimer’s Disease. *Pharmacol Rep* 2020;72:528–42. <https://doi.org/10.1007/s43440-020-00107-0>.
- [71] Hansson O, Seibyl J, Stomrud E, Zetterberg H, Trojanowski JQ, Bittner T, et al. CSF biomarkers of Alzheimer’s disease concord with amyloid- β PET and predict clinical progression: A study of fully automated immunoassays in BioFINDER and ADNI cohorts. *Alzheimer’s Dementia* 2018;14:1470–81. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.01.010>.
- [72] Seppälä TT, Koivisto AM, Hartikainen P, Helisalmi S, Soininen H, Herukka S-K. Longitudinal Changes of CSF Biomarkers in Alzheimer’s Disease. *J Alzheimer’s Dis* 2011;25:583–94. <https://doi.org/10.3233/jad-2011-101911>.

[73] Simrén J, Ashton NJ, Blennow K, Zetterberg H. An update on fluid biomarkers for neurodegenerative diseases: recent success and challenges ahead. *Curr Opin Neurobiol* 2020;61:29–39. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.11.019>.

[74] Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry* 2011;72:126–33. <https://doi.org/10.4088/jcp.10m06382oli>.

[75] Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, Doecke J, Doré V, et al. High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 2018;554:249–54. <https://doi.org/10.1038/nature25456>.

[76] Mattsson-Carlsson N, Janelidze S, Palmqvist S, Cullen N, Svenningsson AL, Strandberg O, et al. Longitudinal plasma p-tau217 is increased in early stages of Alzheimer's disease. *Brain* 2020;143:awaa286. <https://doi.org/10.1093/brain/awaa286>.

[77] Palmqvist S, Janelidze S, Quiroz YT, Zetterberg H, Lopera F, Stomrud E, et al. Discriminative Accuracy of Plasma Phospho-tau217 for Alzheimer Disease vs Other Neurodegenerative Disorders. *Jama* 2020;324:772–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12134>.

[78] Toombs J, Zetterberg H. In the blood: biomarkers for amyloid pathology and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Brain Commun* 2020;2:fcaa054. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa054>.