



**HAL**  
open science

**DETERMINATION D'UNE VALEUR DE  
REFERENCE DU RATIO NEOPTERINE/  
CREATININE LCR : EVALUATION DES  
PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES ET INTERET  
EN PRATIQUE BIOLOGIQUE**

Flora Kaczorowski

► **To cite this version:**

Flora Kaczorowski. DETERMINATION D'UNE VALEUR DE REFERENCE DU RATIO NEOPTERINE/ CREATININE LCR : EVALUATION DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES ET INTERET EN PRATIQUE BIOLOGIQUE. Biochimie [q-bio.BM]. UCBL, 2019. Français. NNT : . tel-04795453

**HAL Id: tel-04795453**

**<https://hal.science/tel-04795453v1>**

Submitted on 21 Nov 2024

**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.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES  
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON  
8, avenue Rockefeller 69373 LYON Cedex 08

Année 2019

Thèse n° 23-2019

**MEMOIRE**  
**DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE**  
**BIOLOGIE MEDICALE**

Travail effectué dans le Service de Biochimie et Biologie Moléculaire Grand-est du Centre de  
Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon  
Sous la direction du Dr Isabelle QUADRIO

Soutenu devant le jury interrégional le 04 octobre 2019 par  
Mlle **Flora KACZOROWSKI**  
Née le 11 Janvier 1992 à Semur-en-Auxois (21)

Conformément aux dispositions du décret n° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de thèse

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**DETERMINATION D'UNE VALEUR DE REFERENCE DU RATIO NEOPTERINE/  
CREATININE LCR : EVALUATION DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES ET  
INTERET EN PRATIQUE BIOLOGIQUE**

JURY  
**PRESIDENT**

Luc ZIMMER  
Professeur de Pharmacologie - Praticien Hospitalier

**MEMBRES**

Isabelle QUADRIO  
Biologiste médicale, Biochimiste, Praticien Hospitalier

Armand PERRET-LIAUDET  
Biologiste médical, Biochimiste, Praticien Hospitalier

François DUCRAY  
Neurologue, Professeur universitaire - Praticien Hospitalier



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES  
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON  
8, avenue Rockefeller 69373 LYON Cedex 08

Année 2019

Thèse n° 23-2019

**MEMOIRE**  
**DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES DE**  
**BIOLOGIE MEDICALE**

Travail effectué dans le Service de Biochimie et Biologie Moléculaire Grand-est du Centre de  
Biologie et Pathologie Est, Hospices Civils de Lyon  
Sous la direction du Dr Isabelle QUADRIO

Soutenu devant le jury interrégional le 04 octobre 2019 par  
**Mme Flora KACZOROWSKI**  
Née le 11 Janvier 1992 à Semur-en-Auxois (21)

Conformément aux dispositions du décret n° 90-810 du 10 septembre 1990, tient lieu de thèse

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**DETERMINATION D'UNE VALEUR DE REFERENCE DU RATIO NEOPTERINE/  
CREATININE LCR : EVALUATION DES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES ET  
INTERET EN PRATIQUE BIOLOGIQUE**

JURY  
**PRESIDENT**

Luc ZIMMER  
Professeur de Pharmacologie - Praticien Hospitalier

**MEMBRES**

Isabelle QUADRIO  
Biologiste médicale, Biochimiste, Praticien Hospitalier

Armand PERRET-LIAUDET  
Biologiste médical, Biochimiste, Praticien Hospitalier

François DUCRAY  
Neurologue, Professeur universitaire - Praticien Hospitalier

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

• Président de l'Université	Frédéric FLEURY
• Présidence du Conseil Académique	Hamda BEN HADID
• Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
• Vice-Président de la Commission Recherche	Fabrice VALLEE
• Vice-Président de la Formation et de la Vie Universitaire	Philippe CHEVALIER

### Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

#### SANTE

UFR de Médecine Lyon Est	Directeur : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud Charles Mérieux	Directeur : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directrice : Dominique SEUX
Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT

#### SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : Fabien DE MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T. LYON 1	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières et d'Assurance (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
ESPE	Directeur : Alain MOUGNIOTTE
Observatoire des Sciences de l'Univers	Directrice : Isabelle DANIEL

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**  
**ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon**

**LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES**

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUE ET PHARMACIE GALENIQUE**

- **CHIMIE ANALYTIQUE, GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (Pr)  
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)  
Madame Anne DENUZIERE (MCU)  
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU - HDR)  
Madame Christelle MACHON (MCU - PH)  
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Madame Stéphanie BRIANCON (Pr)  
Madame Françoise FALSON (Pr)  
Monsieur Fabrice PIROT (PU - PH)  
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)  
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)  
Madame Giovanna LOLLO (MCU)  
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)  
Monsieur Damien SALMON (MCU - PH)

- **BIOPHYSIQUE**

Madame Laurence HEINRICH (MCU)  
Monsieur David KRYZA (MCU - PH - HDR)  
Madame Sophie LANCELOT (MCU - PH)  
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (MCU - HDR)  
Madame Elise LEVIGOUREUX (AHU)

**DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE**

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (Pr - HDR)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU - HDR)  
Madame Carole SIANI (MCU - HDR)  
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Monsieur Pascal BADOR (MCU - HDR)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU - PH)  
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**  
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU)  
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU - PH)  
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**  
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU - PH - HDR)  
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)  
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU - HDR)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT**

- **CHIMIE ORGANIQUE**  
Monsieur Pascal NEBOIS (Pr)  
Madame Nadia WALCHSHOFER (Pr)  
Monsieur Zouhair BOUAZIZ (MCU - HDR)  
Madame Christelle MARMINON (MCU)  
Madame Sylvie RADIX (MCU - HDR)  
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU - HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**  
Monsieur Marc LEBORGNE (Pr)  
Monsieur Thierry LOMBERGET (Pr)  
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU - HDR)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**  
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (Pr)  
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)  
Madame Isabelle KERZAON (MCU)  
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**  
Madame Roselyne BOULIEU (PU - PH)  
Madame Catherine RIOUFOL (PU - PH)  
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU - PH)  
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (MCU - PH)  
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)  
Madame Florence RANCHON (MCU- PH)  
Monsieur Teddy NOVAIS (AHU)  
Madame Delphine HOEGY (AHU)  
Monsieur Florian VAUTRIN (ATER)

## **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE**

- **TOXICOLOGIE**  
Monsieur Jérôme GUITTON (PU - PH)  
Madame Léa PAYEN (PU - PH)  
Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**  
Monsieur Christian BARRES (Pr)  
Madame Kiao Ling LIU (MCU)  
Monsieur Ming LO (MCU - HDR)
  
- **PHARMACOLOGIE**  
Monsieur Sylvain GOUTELLE (MCU - PH - HDR)  
Monsieur Michel TOD (PU - PH)  
Monsieur Luc ZIMMER (PU - PH)  
Monsieur Roger BESANCON (MCU)  
Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU - PH)  
Madame Evelyne CHANUT (MCU)  
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)  
Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU - HDR)
  
- **COMMUNICATION**  
Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)
  
- **ENSEIGNANTS ASSOCIES TEMPORAIRES**  
Monsieur Olivier CATALA (Pr – enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Mélanie THUDEROZ (MCU - enseignant contractuel temps partiel)

#### **DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A**

- **IMMUNOLOGIE**  
Monsieur Guillaume MONNERET (PU - PH)  
Monsieur Sébastien VIEL (MCU - PH)  
Madame Morgane GOSSEZ (AHU)
  
- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**  
Madame Christine VINCIGUERRA (PU - PH)  
Madame Brigitte DURAND (MCU - PH)  
Madame Sarah HUET (AHU)  
Monsieur Yohann JOURDY (AHU)
  
- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**  
Monsieur Frédéric LAURENT (PU - PH - HDR)  
Madame Florence MORFIN (PU - PH)  
Madame Véronica RODRIGUEZ-NAVA (Pr)  
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)  
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU - PH)  
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU - PH)  
Madame Emilie FROBERT (MCU - PH)  
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
  
- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)  
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU - HDR)  
Madame Camille LOURS (AHU)



## DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE – BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (Pr)  
Madame Caroline MOYRET-LALLE (Pr)  
Monsieur Alain PUISIEUX (PU - PH)  
Madame Emilie BLOND (MCU - PH)  
Monsieur Karim CHIKH (MCU - PH)  
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU - PH - HDR)  
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)  
Monsieur Hubert LINCET (MCU - HDR)  
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)  
Monsieur Anthony FOURIER (AHU)  
Monsieur Alexandre JANIN (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)  
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU - HDR)

- **INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (Pr)  
Monsieur Philippe LAWTON (Pr)  
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)  
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)  
Madame Alexandra MONTEMBault (MCU)  
Madame Angélique MULARONI (MCU)  
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU – enseignant contractuel temps partiel)  
Madame Valérie VOIRON (MCU - enseignant contractuel temps partiel)

**Pr** : Professeur

**PU-PH** : Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

**MCU** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier

**HDR** : Habilitation à Diriger des Recherches

**AHU** : Assistant Hospitalier Universitaire

**PAST** : Personnel Associé Temps Partiel

# Remerciements

---

## **Aux membres du jury**

### A Monsieur le Professeur Luc ZIMMER - président du jury

Je tiens à t'exprimer ma reconnaissance pour avoir accepté de présider cette thèse. Merci pour ton soutien et ta disponibilité lors de ce projet. J'espère que nous pourrons continuer à collaborer ensemble sur des travaux futurs. Trouve dans ce travail le témoignage de mon profond respect.

### A Madame le Docteur Isabelle QUADRIO - directrice de thèse

Merci de m'avoir guidé dans ce travail de thèse et de l'avoir initié. Je tiens à t'exprimer ma gratitude pour m'avoir accueillie au laboratoire afin de me permettre de découvrir et de m'épanouir dans le domaine de la neurobiologie. Merci pour la confiance que tu me portes et pour ton implication dans ma formation, tant pour le côté universitaire que pour le côté hospitalier. J'espère pouvoir continuer de travailler ainsi et continuer d'apprendre à tes côtés.

### A Monsieur le Docteur Armand PERRET-LIAUDET - co-encadrant et membre du jury

Je te remercie particulièrement pour le temps passé à travailler avec moi sur cette thèse. Je te remercie de l'aide que tu m'as apporté (notamment lors de ces longues journées à chercher la bonne date de calibration sur les innombrables disquettes de Batman !...), mais également pour le travail de relecture et de réflexion sur le manuscrit. Sois assuré de ma sincère reconnaissance.

### A Monsieur le Professeur François DUCRAY- membre du jury

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de prendre le temps de juger ce travail. Veuillez trouver dans cette thèse l'expression de ma plus grande estime.

## **A mes collègues**

### A l'équipe de neurochimie

A Geneviève, Céline, Corinne et Elisabeth. Merci pour votre accueil lorsque j'ai débuté dans le laboratoire et pour votre bonne humeur constante. C'est un vrai plaisir de travailler avec vous.

Un grand merci à Anthony Fourier, pour ta grande participation à ma formation. Merci également pour ta patience et ta disponibilité pour répondre à mes questions diverses.

A Nelly et Christine, merci de votre gentillesse qui participe à la bonne ambiance du laboratoire.

### A l'équipe de neurogénétique

A Julie, Emilie, Zoé, Nicolas et Jimmy. Merci pour votre patience et votre bonne humeur, même si je ne suis présente qu'à temps partiel, vous m'apprenez beaucoup.

Je tiens également à remercier Muriel Bost et Philippe Latour de m'avoir accueilli ce semestre dans le laboratoire afin de connaître les bases de la génétique et d'élargir mes connaissances dans le domaine de la neurologie.

### A l'équipe Bioran

Je vous remercie pour ces réunions du matin (ou du soir) mettant en valeur les travaux de recherche de l'équipe.

Merci à Mathieu, cher collègue de RT-QuIC (on l'aura cette  $\alpha$ -syn !) avec qui les péripéties ne sont pas encore finies sur cet automate.

### A mes collègues de bureau, anciens et actuels.

A Jean, désormais co-interne franco-allemand. Merci de m'avoir soutenu (et supporté) durant ces semestres. Hâte de te revoir parmi nous prochainement !

Aux stagiaires de 5HU pharma passés au laboratoire : Kelly et Mickaël, Manon et Valentin. Merci de votre bonne humeur et votre curiosité. Je vous souhaite le meilleur pour la suite ! (je crois que je vous dois quelques dosettes de café... !)

A Tiphaine, dernière recrue du laboratoire. Merci pour ta bonne humeur permanente et ton énergie communicative. Tu as été d'une aide précieuse dans la rédaction de cette thèse.

A Salima, la maman du bureau, pour ton écoute et ta gentillesse.

A Mélisse, Alberto et Sergio, pour votre enthousiasme et vos ondes positives lors de ces repas et pauses café. Merci de votre soutien !

### **A ma famille**

A ma mère, pour ton soutien sans failles tout au long de ces études. C'est à toi que je dédie ce travail. Merci pour tout ce que tu as fait pour moi pendant toutes ces années. Je crois que cette fois-ci le plus gros des études est fait !

A Geoffrey, mon plus grand soutien durant cette année. Tes attentions et tes encouragements n'ont pas d'égal. J'espère pouvoir faire le plus grand de mes projets à tes côtés.

A toute ma famille, vous êtes un soutien précieux. Je vous aime.

### **A mes amis pharma**

A Anne-Laure, Mylène et Elodie, les « 3 drôles de dames ». Que de bons moments passés et à venir ensemble. Le moment est enfin venu de soutenir cette thèse, des années après la vôtre, il était temps! Maintenant je crois bien que la pharma est définitivement derrière nous...Merci de votre présence malgré la distance, vous êtes géniales !

## **A mes co-internes**

Parce que l'internat n'aurait pas été pareil sans vous. Je tiens particulièrement à remercier Camille, grâce à qui j'ai découvert les joies du jogging (et du Star Ferry!). N'oublions pas l'objectif d'avril 2020...

A Sarra, avec qui j'ai partagé tous les semestres de niveau 1. Désormais nos chemins professionnels se séparent mais je n'oublie pas ces 2 années !

A Alexia, pour ta capacité à motiver les troupes en toutes circonstances. Merci pour ton soutien moral et ton optimisme qui ont été un moteur jusqu'à la fin de la rédaction de cette thèse.

A Maud, Julie et Thibault, pour les bons moments passés ensemble et à venir.

A Corentin (Coco), malgré la frustration de ne pas avoir pu assister à ta thèse, j'espère que tu es aussi soulagé que moi à présent !

J'ai également une pensée pour Thibaut B, Anatole, Damien, Dorian, Louis, Florian, Stéphanie, Grégory,...merci pour ces bons souvenirs durant ces 4 années d'internat bien remplies. En vous souhaitant le meilleur pour la suite.

Et plus généralement à tous les internes avec qui j'ai partagé ces semestres d'internat, semestres riches d'enseignements et de bons moments grâce à vous.

## **A l'équipe du plateau du CBPE ainsi qu'à l'ensemble du personnel des Hospices Civils de Lyon**

Merci aux biologistes, assistants, techniciens, OP-bio avec qui j'ai eu l'occasion de travailler pendant l'internat. Pour votre enseignement, de jour comme de nuit, merci à tous pour ces années enrichissantes.

# Table des matières

---

Remerciements .....	9
Table des matières .....	13
Table des figures .....	17
Table des tableaux .....	18
Table des annexes.....	19
Liste des abréviations .....	20
<b>PARTIE 1 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>22</b>
1. Généralités sur la néoptérine .....	23
1.1. Synthèse et rôle .....	23
1.2. Métabolisme & élimination .....	24
2. La néoptérine, marqueur spécifique de l'activation de l'immunité cellulaire.....	26
2.1. Les infections .....	26
2.1.1. Les infections virales .....	26
2.1.2. Les infections bactériennes.....	27
2.1.3. Les infections parasitaires .....	27
2.2. Les néoplasies .....	27
2.3. Les transplantations d'organe .....	27
2.4. Les transfusions sanguines.....	28
2.5. Les maladies auto-immunes.....	28
2.6. Les maladies cardio-vasculaires .....	28
3. Néoptérine et pathologies neurologiques .....	29
3.1. Les infections du système nerveux central .....	29
3.2. Les maladies neurodégénératives.....	30
3.2.1. La maladie d'Alzheimer (MA) .....	30
3.3. Les néoplasies cérébrales .....	31

3.4.	Les maladies neuro-inflammatoires .....	31
3.4.1.	La sclérose en plaques .....	31
3.5.	Les traumatismes crâniens .....	32
4.	Dosage de la néoptérine dans les différents fluides biologiques et facteurs physiologiques influençant le taux de néoptérine.....	32
4.1.	Les différentes méthodes de dosage.....	32
4.2.	Particularités du dosage urinaire .....	32
4.3.	Particularités du dosage sérique .....	33
4.4.	Particularités du dosage intrathécal.....	33
5.	Dosage de la néoptérine LCR au laboratoire : application pratique et présentation de la problématique .....	34
5.1.	Dosage de la néoptérine au laboratoire .....	34
5.2.	Présentation de la problématique .....	35
<b>PARTIE 2 : PARTIE EXPERIMENTALE.....</b>		<b>36</b>
1.	Objectifs .....	37
2.	Méthodes .....	38
2.1.	Patients.....	38
2.1.1.	Cohorte de référence.....	38
2.1.2.	Cohorte N°2 : évaluation des performances diagnostiques du seuil .....	40
2.2.	Définition des patients classés en MA biologique .....	40
2.3.	Dosage de la néoptérine .....	40
2.4.	Dosage de la créatinine plasmatique et dans le LCR.....	41
2.5.	Analyses statistiques .....	41
3.	Résultats .....	42
3.1.	Établissement de la valeur de référence du ratio néoptérine / créatinine LCR dans notre cohorte de référence.....	42
3.1.1.	Description de la population étudiée .....	42
3.1.2.	Etude des valeurs absolues des paramètres biologiques.....	45

3.1.2.1.	Néoptérine .....	45
3.1.2.2.	Créatinine LCR .....	45
3.1.2.3.	Créatinine sanguine.....	45
3.1.3.	Etude des ratios.....	49
3.1.3.1.	Ratio créatinine LCR/créatinine plasmatique .....	49
3.1.3.2.	Ratio néoptérine/créatinine LCR .....	49
3.1.4.	Etablissement du seuil de référence.....	50
3.2.	Performances diagnostiques de la valeur seuil choisie .....	50
3.2.1.	Description de la population étudiée .....	50
3.2.2.	Valeurs de la néoptérine dans les différents groupes .....	52
3.2.2.1.	Valeurs extrêmes dans les groupes .....	54
3.2.3.	Valeurs du ratio néoptérine/créatinine LCR dans les différents groupes ..	54
3.2.3.1.	Valeurs extrêmes dans les groupes .....	56
3.2.4.	Répartition des diagnostics de part et d'autres du seuil.....	56
3.2.4.1.	Néoptérine .....	56
3.2.4.2.	Ratio néoptérine/créatinine LCR .....	57
3.2.5.	Proportions de bien classés/mal classés avec le nouveau seuil .....	59
3.2.5.1.	Description diagnostique de la population reclassée par le ratio néoptérine/ créatinine LCR.....	59
3.2.5.2.	Description des paramètres biologiques au sein des patients reclassés	61
3.2.5.2.1.	Reclassement des valeurs de néoptérine élevée .....	61
3.2.5.2.2.	Valeurs de la créatinine LCR et sanguine chez les patients reclassés	62
3.2.5.2.1.	Etude de corrélation entre les valeurs de néoptérine LCR et de créatinine LCR au sein des patients reclassés .....	62
3.2.5.2.2.	Effet du ratio sur les créatinines sanguines élevées .....	62
3.2.5.2.3.	Valeurs de créatinine dans le LCR chez les patients ayant une créatinine sanguine élevée .....	64
4.	Discussion .....	65



4.1.	Analyse de la cohorte de référence .....	65
4.2.	Analyse des performances diagnostiques du seuil pour le ratio néoptérine/créatinine LCR .....	66
4.2.1.	Analyse de la répartition diagnostique .....	66
	Le reclassement de patients dans différents groupes, nous a amené à revoir certains dossiers cliniques, entre autre, en tenant compte de la prise de médicaments ayant pu interférer sur la stimulation de l'immunité cellulaire. ....	66
4.2.1.1.	Valeurs de néoptérine.....	66
4.2.1.2.	Valeurs du ratio néoptérine/créatinine LCR .....	66
4.2.2.	Analyse des patients dits « mal classés normaux » .....	67
4.2.2.1.	Impact d'une créatinine sanguine élevée .....	68
4.2.2.2.	Analyse diagnostique des « mal classés normaux » : .....	68
4.2.3.	Analyse des patients dits « mal classés pathologiques » .....	68
4.2.4.	Interprétation des valeurs de créatinine LCR en fonction des patients reclassés 69	
4.2.5.	Pertinence du seuil pour le ratio néoptérine/créatinine LCR.....	70
4.3.	Perspectives.....	70
	CONCLUSIONS .....	72
	Références bibliographiques .....	83

# Table des figures

---

Figure 1: schéma représentant la voie de synthèse de la néoptérine. ....	25
Figure 2: schéma représentant les principales causes d'augmentation de néoptérine dans les fluides biologiques. ....	29
Figure 3: schéma résumant la sélection des patients de la 1ère cohorte. ....	39
Figure 4 : graphiques représentant les valeurs des différents paramètres en fonction des groupes diagnostics (médiane + 25 <sup>ème</sup> et 75 <sup>ème</sup> percentiles).....	46
Figure 5 : Schéma représentant la répartition de la néoptérine selon les groupes diagnostics (médiane + 25 <sup>ème</sup> et 75 <sup>ème</sup> percentiles). ....	53
Figure 6 : représentation de la répartition du ratio néoptérine LCR/ créatinine LCR selon les groupes diagnostics (médiane + 25 <sup>ème</sup> et 75 <sup>ème</sup> percentiles).....	55
Figure 7: schéma représentant la répartition des groupes diagnostics de part et d'autres du seuil pour la néoptérine et le ratio néoptérine/créatinine LCR.....	58
Figure 8 : schéma représentant la proportion de patients reclassés par le ratio néoptérine/ créatinine LCR et ayant une créatinine sanguine élevée.....	63
Figure 9 : graphique représentant les médianes de la créatinine LCR dans les 2 groupes :créatinine sanguine normales versus créatinine sanguine élevée (médiane + 25 <sup>ème</sup> et 75 <sup>ème</sup> percentiles).....	64

# Table des tableaux

---

Tableau 1 : résumé des principales caractéristiques physiologiques et biologiques des patients de la première cohorte. ....	44
Tableau 2 : tableau résumant les tests statistiques de chaque paramètre biologique en fonction des groupes diagnostiques. ....	47
Tableau 3 : tableau résumant les corrélations et différence entre les sexes des valeurs pour chaque paramètre. ....	50
Tableau 4: résumé des principales caractéristiques physiologiques et biologiques des patients de la cohorte N°2. ....	52
Tableau 5 : tableau récapitulant les valeurs de néoptérine en fonction des groupes diagnostiques. ....	54
Tableau 6: tableau résumant les valeurs du ratio néoptérine/créatinine LCR dans les différents groupes diagnostics. ....	56
Tableau 7: tableau de contingence des patients classés selon le seuil choisi. ....	59
Tableau 8: résumé des caractéristiques des 7 patients avec le ratio néoptérine/créatinine LCR pathologique et avec une valeur normale de néoptérine LCR (« mal classés pathologiques ». ....	60
Tableau 9: répartition diagnostique des 46 patients avec le ratio néoptérine/créatinine LCR normal et une valeur normale de néoptérine LCR « mal classés normaux »). ....	61
Tableau 10: tableau comparatif des paramètres biologiques entre les patients mal classés et la cohorte N°1. ....	62

# Table des annexes

---

**Annexe 1.** Description clinique des 2 patients ayant des valeurs extrêmes hautes pour le ratio créatinine LCR/ créatinine sanguine

**Annexe 2.** Test de Kruskal-Wallis des valeurs de néoptérine LCR entre les différents groupes diagnostiques de la cohorte N°2

**Annexe 3.** Tableau récapitulatif des valeurs extrêmes de néoptérine retrouvées dans les différents groupes diagnostiques de la cohorte N°2

**Annexe 4.** Test de Kruskal-Wallis des valeurs du ratio néoptérine/créatinine LCR en fonction des groupes diagnostiques de la cohorte N°2

**Annexe 5.** Tableau récapitulatif des valeurs extrêmes du ratio néoptérine / créatinine LCR retrouvées dans les différents groupes diagnostiques de la cohorte N°2

**Annexe 6.** Tableau récapitulatif des 9 patients reclassés négatifs par le ratio et ayant une créatinine sanguine élevée

**Annexe 7.** Tableau résumant la sensibilité et spécificité du seuil à 92,1 pour le ratio néoptérine/créatinine LCR

# Liste des abréviations

---

APP : aphasie primaire progressive

AVC : accident vasculaire cérébral

BH<sub>4</sub> : tétrahydrobioptérine

BHE : barrière hémato-encéphalique

BOC : bande oligoclonale

CMV : cytomégalovirus

CV : coefficient de variation

DCB : dégénérescence cortico-basale

DCL : démence à corps de Lewy

DFT : démence fronto-temporale

DLFT : dégénérescence lobaire fronto-temporale

ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay

GB : globule blanc

GR : globule rouge

GTP : guanosine triphosphate

HPLC : chromatographie liquide à haute performance

HPN : hydrocéphalie à pression normale

IFN : interféron

Ig : immunoglobuline

IL : interleukine

iNOS : NO synthase inductible

LCR : liquide céphalorachidien

LT<sub>H1</sub> : lymphocyte T Helper de sous-type 1

LT<sub>H2</sub> : lymphocyte T Helper de sous-type 2

MA : maladie d'Alzheimer

MAGICC : Maladie d'Alzheimer Génétique Imagerie Concertation Clinique

MCI : Mild Cognitive Impairment (anglais) → Trouble Cognitif Léger

MCJ : maladie de Creutzfeldt-Jakob

NCCLS: National Committee for Clinical Laboratory Standards

Ndeg : neurodégénératif

Ndeg MA : groupe de patients ayant une maladie d'Alzheimer biologique

Ndeg non MA : groupe de patients ayant une maladie neurodégénérative autre que la maladie d'Alzheimer biologique

NH<sub>2</sub> : 7,8-dihydroptéridine

NO: monoxyde d'azote

Non Ndeg: groupe de patients n'ayant pas de maladie neurodégénérative

P value : valeur p

PCR: polymerase chain reaction

PL : ponction lombaire

PSP : paralysie supranucléaire progressive

PTPS : pyrovoyltetrahydroptéridine synthase

Ratio Néoptérine/Créatinine LCR : Valeur du quotient néoptérine/créatinine dans le LCR

RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

ROC : Receiver Operating Characteristic

SEP : sclérose en plaques

SNC : système nerveux central

TCL : Trouble Cognitif Léger

TCS : Trouble Cognitif Sévère

TNF : Tumor Necrosis Factor (anglais) → Facteur de Nécrose Tumorale

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

# PARTIE 1 : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

---

# 1. Généralités sur la néoptérine

## 1.1. Synthèse et rôle

La néoptérine est un métabolite appartenant à la classe des ptéridines non conjuguées, existant sous plusieurs formes : une forme oxydée (néoptérine) et une forme dihydrogénée, la 7,8-dihydroneoptérine ( $\text{NH}_2$ ). Elle est synthétisée lors de la conversion de la guanosine triphosphate (GTP) pour donner ensuite la bioptérine existant également sous plusieurs formes, essentiellement la 5, 6, 7-tétrahydrobioptérine ( $\text{BH}_4$ ) et la forme oxydée (bioptérine). La conversion du GTP en  $\text{BH}_4$  nécessite 3 étapes enzymatiques : d'abord la GTP-cyclohydrolase I, étape limitante de la réaction, conduit à la synthèse de la 7,8-dihydroneoptérine triphosphate à partir du GTP. Ensuite, cet intermédiaire est converti en 6-pyrovoyltétrahydroptérine par la 6-pyrovoyltétrahydroptérine synthase (PTPS) en présence de son cofacteur, le  $\text{Mg}^{2+}$ . La dernière étape consiste à réduire les 2 chaînes latérales pyrovoyls par la sepiaptérine réductase (via une voie dépendante du NADPH) pour aboutir à la formation du  $\text{BH}_4$  (figure 1) (1). Le  $\text{BH}_4$  possède un rôle de cofacteur d'enzymes hydroxylases qui participent à la synthèse de neurotransmetteurs (phénylalanine, tyrosine, tryptophane), mais elle intervient également dans la production de monoxyde d'azote (NO) (2). Les maladies génétiques affectant la synthèse de  $\text{BH}_4$  induisent une hyperphénylalaninémie et une baisse de synthèse des monoamines, à l'origine de manifestations neurologiques dès l'enfance (3).

Il a été démontré que l'activité de la PTPS chez l'Homme et les primates était diminuée comparée aux autres mammifères (4). La plus faible activité de cette enzyme a été mesurée dans les monocytes et les macrophages.

Le principal stimulus de la voie de synthèse de la néoptérine est l'interféron  $\gamma$  ( $\text{IFN}\gamma$ ), sécrété par les lymphocytes T activés, plus précisément les lymphocytes T auxiliaires (dits Helper) de sous-type 1 ( $\text{LT}_{\text{H1}}$ ). Cette cytokine induit la synthèse *de novo* de la GTP-cyclohydrolase I. En raison de la faible activité de la PTPS, la 7,8-dihydroneoptérine triphosphate est peu convertie en  $\text{BH}_4$ . Elle est ensuite métabolisée par deux voies principales : d'une part l'action non spécifique des phosphatases permet de la convertir en  $\text{NH}_2$ . D'autre part, une autre voie non enzymatique induit l'oxydation de la 7,8-dihydroneoptérine triphosphate pour en produire la néoptérine triphosphate (figure 1). On peut donc en conclure que toute stimulation de la GTP-cyclohydrolase I conduit à la synthèse de dérivés de la néoptérine, sous la forme d'un couple néoptérine/ $\text{NH}_2$ . D'autres molécules peuvent également stimuler cette synthèse mais avec une



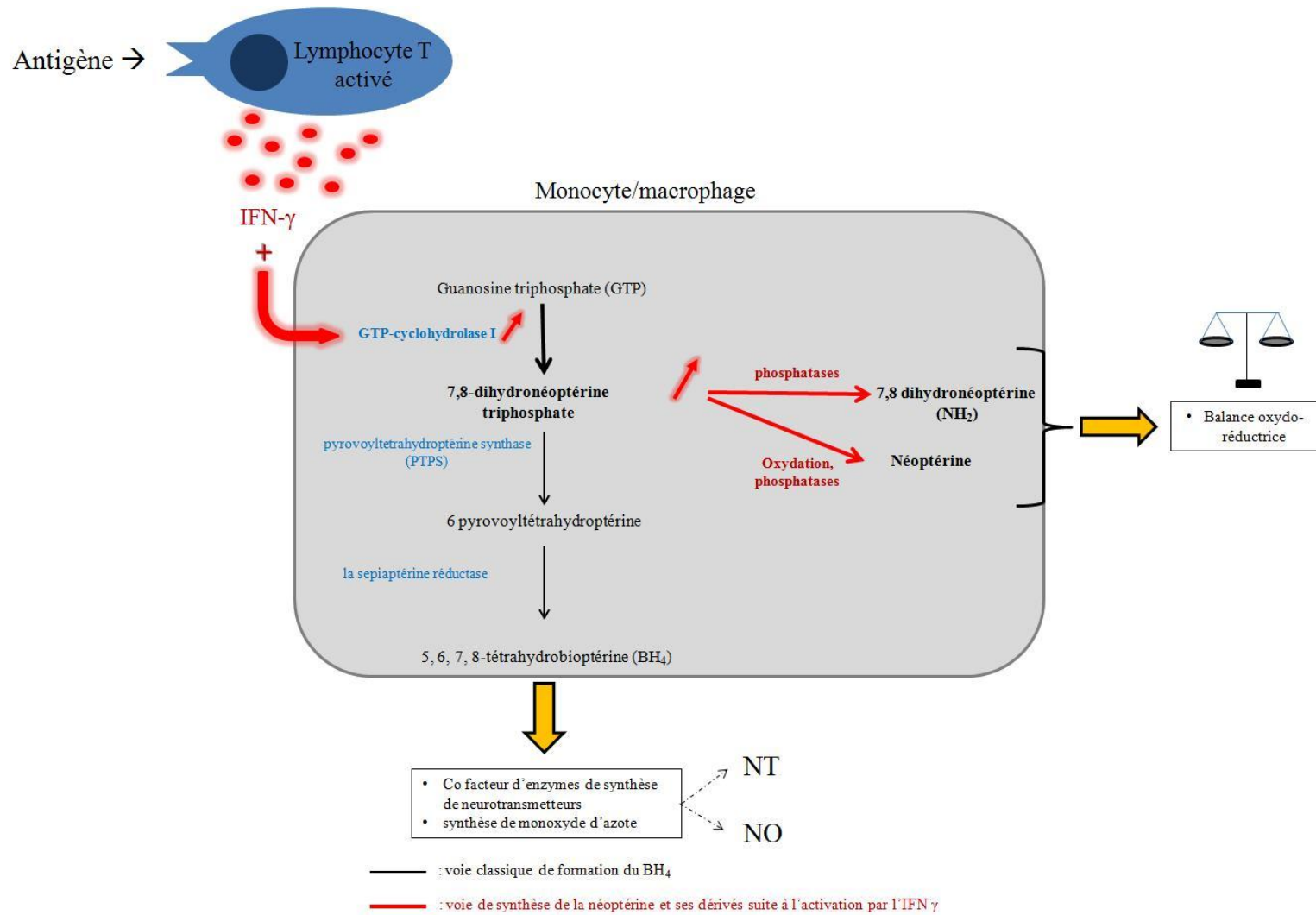
moindre intensité : l'IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , ainsi que le tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et les lipopolisaccharides. A l'inverse, des molécules immunosuppressives, telles que la cyclosporine A, les cytokines provenant des lymphocytes T Helper de sous-type 2 (LT<sub>H2</sub>), comprenant l'interleukine (IL) 4 et l'IL10, peuvent contrer la synthèse de néoptérine/NH<sub>2</sub>. Les principales cellules qui synthétisent la néoptérine/NH<sub>2</sub> sont, au niveau sérique, les monocytes, macrophages et les cellules dendritiques activés, et au niveau du système nerveux central (SNC), les cellules microgliales et les astrocytes.

Le couple néoptérine/NH<sub>2</sub> produit participe à la réaction de défense de l'hôte. Il jouerait un rôle dans la balance oxydo-réductrice, par exemple en agissant directement sur la production d'espèces radicalaires, favorisant le stress oxydatif (5). Il a été démontré également que la néoptérine pouvait induire l'expression de la NO synthase inductible (iNOS), responsable de la synthèse de monoxyde d'azote (6). Cependant, il a été montré que la néoptérine ne jouait pas seulement un rôle de molécule pro-oxydative mais aussi un rôle anti-oxydant (1). En résumé, le couple néoptérine/NH<sub>2</sub> module la balance oxydo-réductrice en agissant à la fois sur les systèmes pro- et antioxydants via divers mécanismes en réponse à la libération d'IFN $\gamma$ , dans le but de participer à la réaction antimicrobienne et antinéoplasique.

## **1.2. Métabolisme & élimination**

Il existe un ratio constant néoptérine /NH<sub>2</sub> de 1/2 dans les fluides biologiques tels que le sang veineux, les urines et le liquide céphalorachidien (LCR) (1). Cependant, ce ratio est diminué dans le sang artériel dû à une plus grande concentration de NH<sub>2</sub> (7). Ces données suggèrent donc que le couple néoptérine/NH<sub>2</sub> n'est pas métabolisé suite à sa synthèse. C'est un composé excrété par le rein avec une demi-vie d'environ 90 minutes (8).

Dans la littérature existant dans le domaine physiopathologique des ptéridines, le couple néoptérine/NH<sub>2</sub> est souvent confondu avec le terme « neoptérine » sans forcément faire la distinction entre les 2 formes. De plus, les différences des 2 formes ont un impact sur leur stabilité et leur détection relative. Ainsi, la connaissance physiopathologique est en grande majorité liée à des résultats issus de la néoptérine oxydée. C'est pour cela que dans la suite du manuscrit, nous ne parlerons plus que de néoptérine.



**Figure 1: schéma représentant la voie de synthèse de la néoptérine.**  
 IFN $\gamma$  : interféron gamma, NT : neurotransmetteur, NO : monoxyde d'azote.

## **2. La néoptérine, marqueur spécifique de l'activation de l'immunité cellulaire**

Comme vu précédemment, la néoptérine est libérée par les monocytes, macrophages et cellules dendritiques activés sous la stimulation de l'IFN $\gamma$  produit par les LT<sub>H1</sub> (9). Sa concentration augmente en cas d'infection ou d'inflammation faisant intervenir la réponse immunitaire médiée par les LT<sub>H1</sub>. De plus, il a été démontré qu'il existait une corrélation entre la concentration d'IFN $\gamma$  et de néoptérine sérique (10). La néoptérine est donc un marqueur de l'activation de l'immunité à médiation cellulaire et de la production d'IFN $\gamma$ . L'augmentation de la néoptérine a été bien décrite dans les infections, les néoplasies, les maladies auto-immunes et en cas de rejet de greffe (11).

### **2.1. Les infections**

#### **2.1.1. Les infections virales**

Historiquement, la néoptérine a été utilisée comme marqueur des infections. Notamment, il a été montré qu'au cours des infections virales, le taux de néoptérine sérique augmentait avant l'apparition des anticorps et, suite à la séroconversion, son taux revenait progressivement à la normale. Son élévation a été décrite lors des infections virales aiguës telles que les hépatites virales aiguës, la rubéole, l'infection à cytomégalovirus (CMV) et à Epstein Barr virus (12). Elle a aussi été décrite lors d'infections virales chroniques, telle que l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH). En effet, chez les patients atteints du VIH, contrairement aux autres infections virales, une fois la séroconversion effectuée, le taux de néoptérine sérique ne revient pas à la normale. Sa concentration donne alors une valeur pronostique sur l'évolution de la maladie : plus la valeur de la néoptérine est élevée, plus le pronostic est sombre (13, 14). La néoptérine sérique est également utile pour évaluer l'efficacité du traitement antirétroviral. Il existe une corrélation positive entre le taux de néoptérine plasmatique et la charge virale sanguine ainsi qu'une relation inversement proportionnelle au taux de CD4<sup>+</sup>. Cette corrélation existe également avec le taux de néoptérine dans le LCR (15).

### **2.1.2. Les infections bactériennes**

Lors d'infections bactériennes, les valeurs sériques et urinaires de néoptérine ne sont habituellement pas augmentées car ce type d'infection fait intervenir l'immunité humorale (non médiée par les  $LT_{HI}$ ). Cependant, le taux de néoptérine sérique peut se trouver augmenté dans le cas d'infections bactériennes prolongées ou impliquant des bactéries intracellulaires ou encore des bactéries GRAM négatif contenant des lipopolysaccharides, stimulant de façon indirecte la synthèse d' $IFN\gamma$ . Dans le cas d'infections pulmonaires à *Mycobacterium tuberculosis*, la valeur de la néoptérine est corrélée avec l'activité de la maladie pulmonaire et peut être un bon indicateur de l'efficacité thérapeutique (16, 17).

### **2.1.3. Les infections parasitaires**

Dans le cas d'infections parasitaires, une élévation des taux sériques de néoptérine a été observée lors du paludisme aigu (18, 19), ainsi que dans les cas de schistosomiasis à *Schistosoma mansoni* (20).

## **2.2. Les néoplasies**

Dans les pathologies néoplasiques, il a pu être observé une élévation sérique ou urinaire de néoptérine en raison de l'altération des protéines à la surface des cellules tumorales, pouvant provoquer l'activation de l'immunité à médiation cellulaire. Cette augmentation n'est pas retrouvée à la même fréquence selon le type et la localisation de la tumeur. A titre d'exemple, la néoptérine est retrouvée élevée dans 70% à 100% des cas de lymphomes de Hodgkin, 82% des cancers ovariens et 25% des cancers de la prostate (2). Selon les types de cancers, la concentration de la néoptérine peut avoir aussi une valeur pronostique et être corrélée avec l'apparition des symptômes liés au cancer (21). Cependant, les marqueurs tumoraux classiques sont mieux corrélés avec l'évolution tumorale (car étant des marqueurs directs de l'activité tumorale) et sont donc ceux utilisés en pratique clinique.

## **2.3. Les transplantations d'organe**

Le dosage de la néoptérine a également suscité un intérêt dans le cadre des greffes d'organes. Les taux sérique et urinaire de néoptérine sont utilisés pour suivre l'évolution de la transplantation d'organes solides tels que le rein, le foie, le pancréas et le cœur. Il permet

de détecter précocement une infection à CMV ou un rejet de greffe, objectivé par une non-diminution du taux de néoptérine les jours suivants la transplantation (22, 23).

#### **2.4. Les transfusions sanguines**

Dans le cadre des transfusions sanguines, le dosage de la néoptérine a été proposé pour le dépistage d'infections dans les sérums des donneurs. En effet, l'élévation de néoptérine est un marqueur sensible pour la détection d'un processus infectieux ou inflammatoire. Etant donné que certaines maladies, notamment les infections précoces, ne sont pas détectées par les tests habituels dans les poches de sang, le dosage de la néoptérine permettrait ainsi de réduire le risque de transmission d'infections chez les receveurs (24, 25).

#### **2.5. Les maladies auto-immunes**

Concernant les, La néoptérine a été retrouvée augmentée dans certaines maladies auto-immunes pathologies. Par exemple dans l'arthrite rhumatoïde, où la néoptérine sérique est augmentée, son dosage a été proposé comme marqueur de diagnostic différentiel avec l'ostéoarthrite (26). Dans le lupus érythémateux systémique, la maladie de Crohn, la rectocolite hémorragique ou encore dans les maladies cœliaques, il a été démontré que le taux de néoptérine sérique était corrélé à l'activité de ces maladies (27, 28). De façon similaire, on observe une élévation des taux de néoptérine dans le syndrome de Guillain-Barré (29).

#### **2.6. Les maladies cardio-vasculaires**

Dans les maladies cardiovasculaires, il a été démontré que la néoptérine sérique augmentait dans les maladies cardiaques aiguës et chroniques (syndromes coronariens, athérosclérose) (30, 31) et apporterait une valeur prédictive sur le risque de dysfonction cardiaque suite à une chirurgie cardiaque (32).

En conclusion, la néoptérine sérique peut se trouver augmentée dans de nombreux cas infectieux, inflammatoires et néoplasiques, ainsi que dans le suivi de transplantations et certaines maladies auto-immunes. Si la néoptérine semble être un marqueur spécifique et sensible d'une hyperstimulation de l'immunité cellulaire, en revanche ce n'est pas un marqueur étiologiquement spécifique. Il reste sensible pour la détection et le suivi de ces

situations pathologiques. Il peut également avoir une valeur prédictive et pronostique dans certains cas.

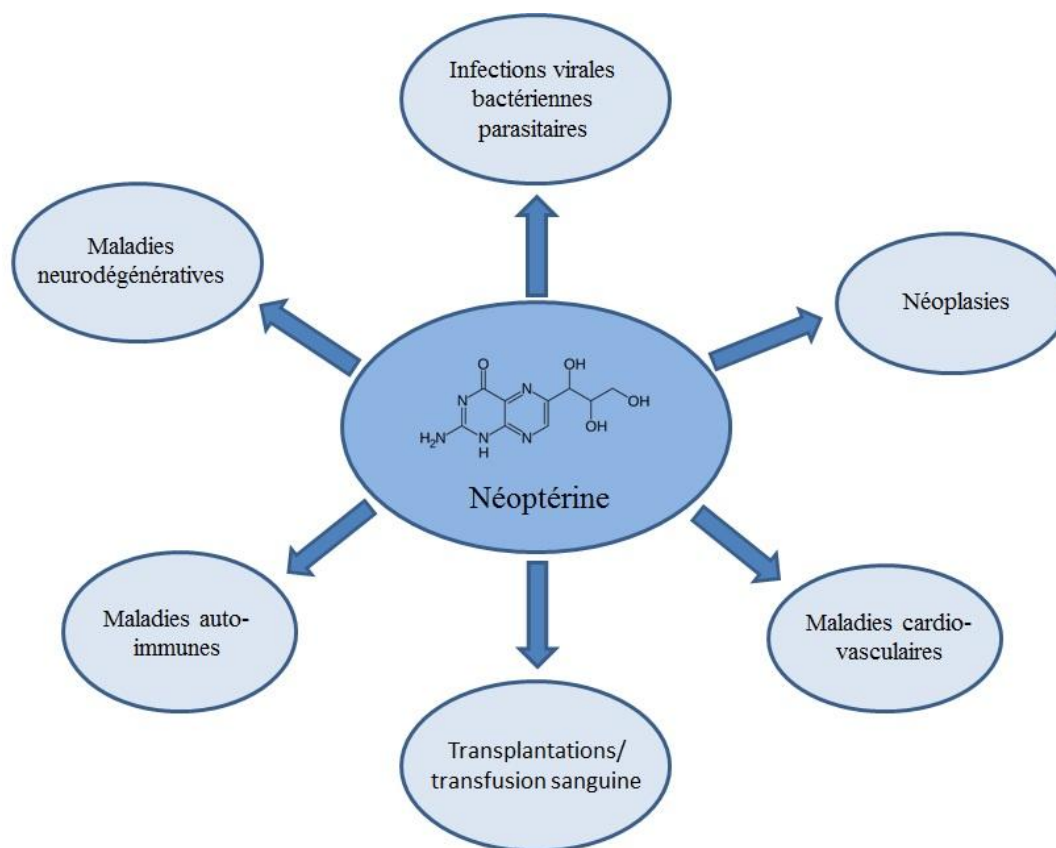


Figure 2: schéma représentant les principales causes d'augmentation de néoptérine dans les fluides biologiques.

### 3. Néoptérine et pathologies neurologiques

#### 3.1. Les infections du système nerveux central

De façon similaire au sérum, des taux élevés de néoptérine dans le LCR ont été décrits pour les infections virales touchant le SNC. Nous retrouvons une augmentation de néoptérine dans les cas de méningite et d'encéphalite virale, avec des taux significativement plus élevés pour ce dernier cas, en raison de l'atteinte du parenchyme cérébral (33). Historiquement, les taux élevés de néoptérine ont été observés chez les patients atteints de démence (désormais appelés troubles cognitifs sévères=TCS) associée au SIDA (34), en cas de neurolyme (35), dans les méningites aseptiques (36) ainsi que dans les cas de méningomyélites dues à la rougeole (37). Concernant les encéphalites herpétiques, il a été démontré que la néoptérine intrathécale avait une valeur prédictive et

était corrélée avec l'évolution de la maladie ainsi qu'avec le risque d'apparition de complications neurologiques (38, 39).

Il a été également démontré une élévation significative de la néoptérinorachie lors de méningites bactériennes, ne permettant pas ainsi à elle seule de distinguer les méningites virales et bactériennes (33).

Dans le contexte des patients atteints du VIH, il existe une corrélation positive entre la charge virale intrathécale et le taux de néoptérine chez les patients VIH non traités (15). La démence associée au VIH est une des complications neurologiques les plus fréquentes. Chez ces patients, on note une concentration de néoptérine significativement plus élevée comparé aux patients VIH sans symptômes neurologiques. On la retrouve également plus élevée en cas d'infections opportunistes et de méningite associée (40). Enfin, son dosage intrathécal est un marqueur d'efficacité du traitement antirétroviral.

### **3.2. Les maladies neurodégénératives**

Le dosage de la néoptérine a suscité un intérêt dans les maladies neurodégénératives. Une élévation modérée de la néoptérine intrathécale a été observée dans les cas de maladie de Parkinson avancé (41). Concernant la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ), il n'a pas été observé d'augmentation significative de néoptérine intrathécale ni de  $\beta$ 2-microglubuline (42). C'est la raison pour laquelle le dosage de la néoptérine dans le LCR est utilisé dans le bilan de MCJ comme marqueur permettant d'augmenter la spécificité de la protéine 14-3-3 en cas de positivité de cette protéine(43).

#### **3.2.1. La maladie d'Alzheimer (MA)**

Des travaux contradictoires ont été publiés concernant la MA et selon le fluide biologique dans lequel la néoptérine a été dosée. D'une part, des études ont montré une augmentation sérique de néoptérine chez les patients présentant une MA comparé aux contrôles (44, 45) ou comparé à d'autres démences neurodégénératives (46). Cependant, de larges recouvrements des plages de valeurs ont été observés entre les groupes, rendant ce dosage non utilisable à l'échelle individuelle pour établir un diagnostic différentiel. Il semblerait également que les taux sériques de néoptérine soient plus élevés chez les patients MA comparativement aux patients présentant un trouble cognitif léger (TCL, ou MCI en anglais pour « Mild cognitive Impairment ») (44, 46). D'autre part, dans le LCR, une étude n'a pas montré de différence statistique de concentration en néoptérine entre les

patients MA *versus* le groupe contrôle (47). Une thèse a été conduite au sein de notre laboratoire dans le but d'étudier la valeur diagnostique du dosage de la néoptérine dans le LCR dans le cadre du diagnostic de la MA et des maladies apparentées. Ce travail a mis en évidence une différence statistique du taux de néoptérine LCR au sein des patients atteints de MA comparé aux patients ayant une autre maladie neurodégénérative ou non neurodégénérative avec une valeur moyenne plus élevée pour le groupe MA. Cependant, ce taux restait dans les normes du laboratoire (<5,0 nM). Il existait aussi un chevauchement important des valeurs de néoptérine entre les différents groupes diagnostiques, ce qui limite l'intérêt du dosage de la néoptérine intrathécale à l'échelle individuelle dans ce contexte.

### **3.3. Les néoplasies cérébrales**

Concernant les maladies néoplasiques, des études récentes ont montré un taux de néoptérine dans le LCR significativement plus élevé dans les cas de lymphomes primitifs du SNC comparé à d'autres types de tumeurs cérébrales (49) avec une concentration proportionnelle au nombre de lésions cérébrales et à la taille de la tumeur (50). Ainsi, la néoptérine peut être proposée comme biomarqueur diagnostique et pour le suivi de la maladie des patients atteints de lymphome du SNC.

### **3.4. Les maladies neuro-inflammatoires**

Le dosage de la néoptérine dans les maladies neuro-inflammatoires a également été étudié. Chez des patients atteints de neuro-Behçet et de neuro-sarcoïdose, il a été décrit des taux élevés de néoptérine dans le LCR et une diminution significative dans les phases de rémission (51).

#### **3.4.1. La sclérose en plaques**

L'intérêt du dosage de la néoptérine dans la sclérose en plaques (SEP) a beaucoup été étudié. On retrouve des taux élevés de néoptérine dans les urines, le sérum et le LCR de patients atteints de SEP (52-55). Plus particulièrement, on observe une augmentation significative de néoptérine lors des poussées comparée aux phases de rémission pour un même patient. Cependant, l'utilité du dosage de la néoptérine pour le suivi de l'activité de la maladie est controversé (53), notamment du fait de son manque de spécificité étiologique.



### **3.5. Les traumatismes crâniens**

D'autre part, une élévation modérée et prolongée a été décrite dans les traumatismes crâniens (56).

En conclusion, le dosage de la néoptérine en neurologie présente un intérêt lors de suspicions de maladies neuro-inflammatoires et de neuro-infection, mais aussi dans le cadre des néoplasies (figure 2).

## **4. Dosage de la néoptérine dans les différents fluides biologiques et facteurs physiologiques influençant le taux de néoptérine**

Le dosage de la néoptérine peut s'effectuer par différentes techniques dans les fluides biologiques classiques, sang, urines et LCR. Chacun de ces dosages comporte ses particularités et limites à prendre en compte pour l'interprétation des résultats.

### **4.1. Les différentes méthodes de dosage**

Les techniques de dosage utilisées en routine sont variées : par méthode radioimmunologique, immunoenzymatique ou détection fluorimétrique après séparation par chromatographie liquide haute performance (HPLC). Ne nécessitant pas de traitement préanalytique complexe, ces techniques permettent de mesurer la néoptérine oxydée (néoptérine) avec très peu d'interférences par la  $\text{NH}_2$ . Du fait de la faible robustesse de la technique électrochimique et des prétraitements par oxydation pour mesurer cette dernière, les équipes se sont rapidement tournées vers les dosages de la néoptérine oxydée pour les études en santé humaine. C'est ce que nous mesurons en routine au laboratoire (cf chapitre méthodes).

Voyons à présent les particularités du dosage de la néoptérine dans les différents fluides biologiques.

### **4.2. Particularités du dosage urinaire**

Le dosage urinaire de la néoptérine présente l'avantage d'être non invasif. Il peut donc être répété aisément, notamment pour le suivi d'une pathologie ou pour suivre

l'efficacité d'un traitement. L'autre avantage est la forte concentration de la néoptérine dans les urines, estimée à 100 fois supérieure comparé au plasma (8), la rendant facile à détecter. Les valeurs normales chez l'adulte diffèrent en fonction du sexe et de l'âge en raison d'une différence de production de créatinine et de la clairance rénale. L'inconvénient de ce dosage est la variabilité inter et intra-individuelle de sa concentration urinaire, dépendante de la fonction rénale du sujet (52). En effet, il existe une variation diurne du ratio néoptérine/créatinine urinaire (57). De plus, la concentration urinaire de néoptérine dépend directement de l'excrétion rénale. Pour pouvoir comparer plusieurs dosages, il faut donc harmoniser la valeur de néoptérine urinaire en tenant compte du débit de filtration glomérulaire. Pour cela, le ratio néoptérine urinaire/ créatinine urinaire (exprimé en  $\mu\text{mol}/\text{mmol}$  de créatinine urinaire) est utilisé. En effet, la créatinine urinaire est la molécule reflétant la filtration glomérulaire du rein. Ce ratio permet donc d'exprimer la concentration de la néoptérine urinaire indépendamment de l'état de la fonction rénale.

#### **4.3. Particularités du dosage sérique**

Concernant le dosage sérique de la néoptérine, il existe une corrélation positive entre la néoptérine et l'âge (58, 59). On note également une concentration plus élevée chez les enfants aux premiers âges de la vie (60). Concernant la différence de valeurs entre les genres, une première étude n'a pas montré de corrélation (61). D'autre part, une autre étude plus récente a démontré une variation du taux de néoptérine selon le genre, le sexe et l'indice de masse corporelle (62). La néoptérine sérique étant éliminée exclusivement par voie rénale, elle peut donc se trouver élevée en cas de dysfonction rénale par défaut d'excrétion. Peu de références existent dans la littérature parlant de ce problème d'interprétation, ou alors certains expriment la néoptérine sous forme de ratio néoptérine/créatinine sérique dans le cadre du suivi des transplantations de rein (63).

#### **4.4. Particularités du dosage intrathécal**

Concernant le dosage de la néoptérine dans le LCR, le passage de la néoptérine sanguine au LCR se fait de manière passive, cette dernière ayant une faible perméabilité pour traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE), le ratio de distribution sang/LCR est estimé à 1/40 (64). Une étude a conclu que la concentration intrathécale de néoptérine dépendait donc essentiellement de sa production locale et indépendamment de l'état de la BHE (65). La néoptérine intrathécale est synthétisée par la microglie activée, principales

cellules immunitaires du système nerveux central (SNC) (33). Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre l'âge du patient et le taux de néoptérine dans le LCR selon une publication (66). En situation pathologique, une étude a montré une corrélation positive entre l'âge des patients et le taux de néoptérine chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA), corrélation non retrouvée dans le groupe contrôle (47). Concernant le métabolisme cérébral de la néoptérine, il n'existe pas de publication traitant de l'influence de l'état de la fonction rénale sur la valeur de la néoptérine dans le LCR. Il n'y a donc pas de consensus établi quant à l'interprétation d'une néoptérine intrathécale élevée chez un patient insuffisant rénal.

## **5. Dosage de la néoptérine LCR au laboratoire : application pratique et présentation de la problématique**

### **5.1. Dosage de la néoptérine au laboratoire**

Au laboratoire, nous disposons du dosage de la néoptérine dans le LCR et dans les urines. Son dosage peut être réalisé dans 2 situations : d'une part, elle peut être demandée de façon isolée. Sa concentration est utilisée ici pour le diagnostic différentiel lors d'une suspicion de lymphome cérébral. Dans le cas de névrite optique, elle est dosée à but de diagnostic différentiel entre une suspicion de SEP et de névrite optique inflammatoire due à une autre cause. Elle peut être demandée dans un contexte d'encéphalite pour détecter un processus infectieux viral ou inflammatoire mettant en jeu l'immunité à médiation cellulaire. La valeur de la néoptérinorachie est donc interprétée avec un faisceau d'autres données biologiques et cliniques.

D'autre part, le dosage intrathécal de la néoptérine est réalisé à titre systématique lors d'une suspicion de MCJ en complément de la protéine 14-3-3. En effet, en cas de MCJ pure, nous avons pu constater que la néoptérine cérébrale restait normale (42, 43). Ainsi, la néoptérine représente un outil biologique d'aide au diagnostic différentiel des formes sporadiques de MCJ vis-à-vis des pathologies infectieuses et inflammatoires pouvant donner un tableau clinique similaire à une MCJ. Un taux significativement élevé de néoptérine intrathécale en présence d'une élévation de la protéine 14-3-3 doit faire évoquer une pathologie curable de type lymphome, encéphalite herpétique nécrosante par exemple, avant de retenir une MCJ. En effet, il ne faut pas écarter les comorbidités. De plus, la

répétition du dosage intrathécal de la protéine 14-3-3 et de la néoptérine peut s'avérer utile pour le suivi. Le dosage intrathécal de la néoptérine permet donc d'améliorer la spécificité d'une positivité de la protéine 14-3-3.

## **5.2. Présentation de la problématique**

En routine, le dosage de la néoptérine intrathécale est systématiquement accompagné par un dosage des protéines, ainsi que de la créatinine dans le LCR. En effet, puisque le cycle de la néoptérine dépend de la fonction rénale, il est utile de vérifier la valeur de créatinine LCR. De plus, comme nous l'avons vu précédemment, la néoptérine urinaire est systématiquement normalisée par le taux de créatinine urinaire. Dans notre pratique quotidienne, il a été observé des taux de néoptérinorachie au-dessus du seuil pour lesquels aucun phénomène infectieux ou inflammatoire n'avait été objectivé, mais qui présentaient une créatinine LCR plus élevée que la majorité des patients. Jusqu'à ce jour et à notre connaissance, il n'existe pas d'étude portant sur l'impact d'une insuffisance rénale sur la valeur de la néoptérine dans le LCR. Nous ne disposons pas non plus de valeurs standards de la créatinine dans le LCR. C'est pourquoi il serait pertinent de se demander si la présence d'une élévation de la créatinine dans le LCR ne pourrait pas s'accompagner d'une augmentation de la néoptérine dans le LCR vers des valeurs subnormales. Dans l'hypothèse affirmative, est-ce que l'expression d'un ratio néoptérine/créatinine LCR permettrait de normaliser les valeurs de néoptérine se trouvant à la limite supérieure du seuil sans production intrathécale de néoptérine, et par conséquent de mieux les reclasser? A l'inverse, est-ce que ce ratio permettrait de déceler un processus inflammatoire ou infectieux chez des patients ayant une néoptérine intrathécale normale ?

## **PARTIE 2 : PARTIE EXPERIMENTALE**

---

## 1. Objectifs

L'objectif principal de ce travail a été de définir une valeur seuil du ratio néoptérine/créatinine LCR à partir d'une population de référence au sein de différents services de Neurologie à l'Hôpital Pierre Wertheimer du Groupement Hospitalier Est des HCL de Lyon.

Dans un second temps, nous souhaitons évaluer les performances diagnostiques du seuil retenu sur une deuxième cohorte de patients de manière rétrospective.

Enfin, le dernier objectif était d'analyser les patients reclassés suite à l'application du ratio néoptérine/ créatinine LCR afin d'évaluer la capacité de ce ratio à mieux classer ou non les patients en fonction des diagnostics.

## 2. Méthodes

### 2.1. Patients

#### 2.1.1. Cohorte de référence

La cohorte de patients de la première partie, dite « normale » d'un point de vue de la néoptérinorachie, comporte des patients venus à l'hôpital neurologique du Groupement Hospitalier Est à Bron entre janvier 2015 et janvier 2019 ayant eu une PL dans le but de doser la néoptérine dans le LCR. Les paramètres biologiques recueillis dans le LCR sont la créatinine, la présence ou non de bandes oligoclonales (BOC), la cytorachie, la protéinorachie et dans le sang la créatininémie (avec un délai de dosage inférieur ou égal à une semaine par rapport à la date de la PL). Dans cette première partie, les critères **d'exclusion** sont les suivants :

- un taux de néoptérine supérieur à 5,5 nM, c'est-à-dire la valeur de notre seuil actuel de 5 nM en ajoutant 10%, ce qui correspond à la valeur de notre coefficient de variation (CV) de la méthode (67).
- une protéinorachie supérieure à 0,7g/L afin de s'affranchir des dysfonctionnements de la barrière hémato-encéphalique (c'est-à-dire du passage de protéines sanguines dans le LCR par rupture de l'intégrité de la BHE) ou encore pour écarter les PL hémorragiques,
- la présence d'une ou plusieurs BOC dans le LCR afin d'éliminer les patients ayant une synthèse intrathécale d'immunoglobulines (Ig), témoignant d'un phénomène inflammatoire ou immunitaire au niveau cérébral,
- un taux de globules blancs (GB) supérieur à  $2/\text{mm}^3$  afin de limiter l'apport éventuel de néoptérine par certains GB ainsi que les diagnostics de neuro-infection et de neuro-inflammation,
- Un taux de globules rouges (GR) supérieur à  $5000/\text{mm}^3$  pour éliminer les PL trop hémorragiques ou traumatiques.

Des 732 patients pour lesquels nous avons les analyses disponibles, seuls 308 souscrivent aux critères biologiques d'inclusion (critères résumés dans la figure 3).

Nous avons appliqué dans un deuxième temps des critères **diagnostiques** d'exclusion:

- diagnostics infectieux à postériori (N=2),
- absence d'information clinique pouvant exclure une origine infectieuse (N=2) et,
- absence de diagnostic précis classé dans les « pathologie neurodégénérative atypique sans cause retrouvée » (N= 10).

Suite à l'application des critères cliniques, 14 patients ont été exclus de la première partie en fonction du diagnostic. Au total, la première partie porte sur une cohorte de 294 patients répondant aux critères biologiques et ayant un diagnostic précis non infectieux.

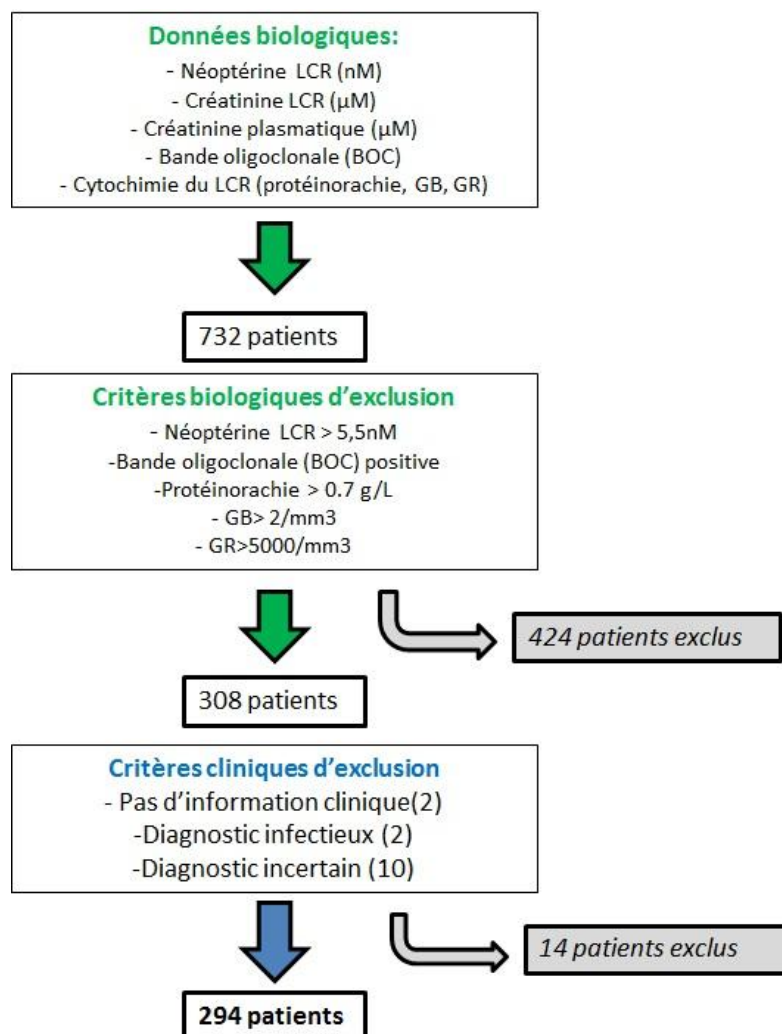


Figure 3: schéma résumant la sélection des patients de la 1ère cohorte.



### 2.1.2. Cohorte N°2 : évaluation des performances diagnostiques du seuil

Pour la deuxième partie, la population étudiée comporte les patients provenant de 2 services (unités 202 et 402) afin d'évaluer les performances diagnostiques des valeurs de référence. Les diagnostics des patients de l'unité 402 ont été établis lors des Réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP MAGICC) avec l'ensemble des données cliniques, les examens paracliniques et les résultats des dosages biologiques réalisés. Pour les patients de l'unité 202, les diagnostics ont été extraits des courriers et compte-rendu d'hospitalisation discutés au sein du service clinique. Nous avons sélectionné les patients entre janvier 2015 et janvier 2019 **qui n'ont pas été inclus dans la première cohorte** et pour lesquels nous avons les données suivantes : un diagnostic clinique, les valeurs de néoptérine et de créatinine dans le LCR, la protéinorachie, la cytorachie, et le dosage de la créatinine plasmatique (dans un délai inférieur ou égal à une semaine par rapport à la date de la ponction lombaire). Des 456 patients pour lesquels nous avons l'ensemble des résultats précités, seuls 240 sont retenus après exclusion de ceux avec un diagnostic incertain.

### 2.2. Définition des patients classés en MA biologique

La population de patients classés en MA biologique dans la première cohorte est définie par une valeur de protéine Tau totale supérieur à notre seuil décisionnel de 350 ng/mL, une protéine Tau phosphorylée supérieure à 60 ng/mL ainsi qu'un taux de peptide amyloïde A $\beta$ 1-42 inférieur au seuil de 700 ng/mL et/ou un ratio A $\beta$ 1-42/A $\beta$ 1-40 inférieur au seuil de 0,070 (68). Les marqueurs de la maladie d'Alzheimer biologique ont été dosés au laboratoire par méthode immunoenzymatique ELISA et les seuils décisionnels ont été établis et validés par le laboratoire.

### 2.3. Dosage de la néoptérine

Le dosage de la néoptérine a été réalisé au laboratoire par détection fluorimétrique après séparation en HPLC sur une chaîne Waters<sup>®</sup>. Les prélèvements de LCR ont été transportés au laboratoire à l'abri de la lumière et centrifugés à 2000g pendant 10 minutes puis le surnageant a été récupéré. Si l'analyse n'était pas réalisée le jour-même, le surnageant était congelé à -80°C jusqu'à réalisation de l'analyse. Le délai maximum entre réception et congélation était de 2 heures. Le délai maximum entre la congélation et

l'analyse était de 15 jours (49). La valeur de référence supérieure avait été déterminée précédemment à 5 nM (99% de l'intervalle de confiance de la limite supérieure) (67).

#### **2.4. Dosage de la créatinine plasmatique et dans le LCR**

Le dosage de la créatinine plasmatique a été réalisé via une méthode enzymatique spectrophotométrique par l'automate ALINITY (Abbott®) à partir d'un prélèvement sanguin sur tube hépariné. Le tube était rapidement acheminé au laboratoire puis centrifugé à 2000-3000g pendant 10 minutes entre 15 et 24°C. Le délai maximum entre le prélèvement et le dosage plasmatique était de 2 heures. Seules les créatinines plasmatiques dosées à plus ou moins une semaine par rapport à la date de la ponction lombaire ont été sélectionnées. La méthode de dosage est une méthode standardisée et a été validée par une vérification de méthode (Multigent Creatinine (Enzymatic) - Réf 8L24, Clin Chem Cal Référence 6K3010).

Le dosage de la créatinine dans le LCR a été réalisé sur l'automate ALINITY (Abbott®) par la même méthode que le dosage de la créatinine plasmatique et qui a été validé par une vérification de méthode (Multigent Creatinine Référence 6K3010).

#### **2.5. Analyses statistiques**

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel MedCalc.

Du fait de l'absence de population gaussienne, les tests de comparaison de moyennes ont été réalisés avec le test U non paramétrique de Mann Whitney. De la même manière, les valeurs ont été exprimées en médianes avec entre parenthèses les valeurs minimales et maximales. Le degré de signification pour les probabilités p (=p value) a été fixé à 0,05. Nous avons étudié les corrélations entre les différents paramètres biologiques et l'âge par le test non paramétrique de Spearman, ainsi que la corrélation entre les taux de créatinine LCR et de créatinine plasmatique par ce même test. Pour vérifier que nous avons une proportion homogène entre les hommes et les femmes, nous avons utilisé le test paramétrique de comparaison de proportions. Le test non paramétrique de Kruskal-Wallis a été utilisé afin de comparer les valeurs de néoptérine, de créatinine et des ratios néoptérine/créatinine LCR et créatinine LCR/ créatinine plasmatique en fonction des sous-groupes diagnostics. Les tests post-hoc ont été ensuite réalisés pour connaître quels groupes diagnostics diffèrent significativement des autres.

## 3. Résultats

### 3.1. Établissement de la valeur de référence du ratio néoptérine / créatinine LCR dans notre cohorte de référence

#### 3.1.1. Description de la population étudiée

Au sein des 294 patients utilisés pour l'élaboration du seuil néoptérine/créatinine LCR, nous avons 136 hommes et 158 femmes. La proportion d'hommes et de femmes est comparable ( $p=0,2065$ ). La médiane des âges est de 64 ans (19-90). La médiane des âges entre les 2 sexes est également comparable ( $p=0,1234$ ).

Du fait de la diversité clinique, les diagnostics des patients ont été classés en 4 grandes catégories :

- Les patients ayant une maladie d'Alzheimer biologique (Ndeg MA) (N=68) :

Cette catégorie comporte les patients pour lesquels les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer sont positifs. Elle comporte les diagnostics de MA biologique pure et avec une présentation clinique de MA selon les critères internationaux (69), ainsi que ceux avec une co-pathologie vasculaire ou avec une maladie à corps de Lewy associée. Les patients avec un bilan biologique de MA ayant un tableau clinique focal de la maladie (syndrome de Benson, syndrome d'aphasie primaire progressive (APP), présentation frontale, apraxique primaire) ou présentant une forme atypique de MA, ont été inclus.

- Les patients atteints de maladie neurodégénérative autre que la maladie d'Alzheimer (Ndeg non MA) (N=67) :

Cette catégorie comprend tous les patients n'ayant pas de profil typique biologique d'Alzheimer présentant une autre maladie neurodégénérative non classée dans le premier groupe, avec :

- un premier sous-groupe de 22 cas de patients atteints de dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT) incluant notamment les cas de démence fronto-temporale (DFT) selon les critères biologiques de Rascovsky (70) et de gorno-tenpini (71) et des cas de paralysie supranucléaire progressive (PSP), ainsi que d'autres diagnostics apparentés.
- un sous-groupe, nommé «  $\alpha$ -synucléinopathies » comportant 6 cas de démence à corps de Lewy (DCL) définis selon les critères de McKeith (72),

2 syndromes parkinsoniens et 3 patients atteints de maladie de Parkinson ainsi que 4 cas d'atrophie multi systématisée (MSA).

- un sous-groupe incluant 6 cas de maladie de Creutzfeldt Jakob selon les critères revisités de l'OMS (73).
- un sous-groupe de 8 cas de sclérose latérale amyotrophique (SLA) selon les critères de Ludolph (74).
- enfin, un dernier sous-groupe de 16 cas de patients ne correspondant à aucun des diagnostics précédemment cités, classés en « autre pathologie neurodégénérative » et « autre démence neurodégénérative ».

- Les patients non atteints de pathologie neurodégénérative (non Ndeg) (N= 152) :

Cette catégorie inclue des patients:

- atteints de troubles neurologiques dus à un alcoolisme chronique (N=4),
- atteints d'hydrocéphalie à pression normale (HPN) (N=8)
- atteints de maladie psychiatrique (N=14),
- ayant des atteintes vasculaires (N=28),
- atteints d'encéphalites auto-immunes (N=15),
- ayant une tumeur solide cérébrale et/ou des métastases cérébrales (N=15),
- présentant des maladies non neurodégénératives autres qui ne correspondaient pas aux autres cas, avec plus ou moins une composante inflammatoire (n=12 cas),
- et enfin, des patients dits « normaux » d'un point de vue cérébral, sans signe neurologique et sans étiologie centrale, avec par exemple des cas de neuropathies périphériques, des troubles oculomoteurs, des rétinopathies, des myélites et des cas de paralysies faciales (N=34).

- La dernière catégorie contient les 7 patients atteints d'ataxie sans étiologie retrouvée.

En effet, les ataxies pouvant être d'origine héréditaire ou acquise (auto-immune, paranéoplasique, suite à un traumatisme crânien ou un AVC, neurodégénérative ou carencielle), nous ne pouvons classer ces cas dans l'une des 3 catégories précédentes.

Le tableau 1 résume la répartition des diagnostics ainsi que les valeurs des différents paramètres biologiques.

**Tableau 1 : résumé des principales caractéristiques physiologiques et biologiques des patients de la première cohorte.**

Diagnostic	Effectif	Sexe		Age (min-max)	Néoptérine (min-max) nM	Créatinine LCR (min- max) µM	Créatinine plasmatique (min-max) µM	ratio Néop/créat LCR (min-max)	ratio créat LCR/ créat plasma (min-max)
		H	F						
<b>Neurodégénératif MA bio</b>	<b>68</b>	<b>28</b>	<b>40</b>	<b>68 (47-85)</b>	<b>4,0 (2,1-5,3)</b>	<b>71 ( 52-124)</b>	<b>73 (50-136)</b>	<b>54,5 (24,2-75,9)</b>	<b>0,99 (0,63-1,76)</b>
MA pure	54	24	30	66,5 (47-85)	3,9 (2,1-5,3)	71 (52-124)	75 (52-136)	54,5 (24,2-75,9)	0,97 (0,63-1,76)
MA + vasculaire	1	1	0	83,0	3,2	82	97	39,0	0,85
MA+ DCL	4	2	2	75 (73-82)	5,0 (2,7-5,2)	76 (70-82)	68 (61-80)	67,1 (32,9-70)	1,13 (0,94-1,26)
APP avec bilan MA biologique	1	0	1	58	4,4	69	72	63,8	0,96
APP logopénique avec bilan MA biologique	3	1	2	69 (68-76)	4,6 (4,0-5,2)	74 (69-89)	72 (55-80)	58,4 (54,1-66,7)	1,03 (0,86-1,62)
syndrome de Benson	5	0	5	67 (60-76)	3,0 (2,7-4,2)	62 (57-84)	62 (50-76)	48,8 (45,2-65,6)	1,03 (0,83-1,24)
<b>Neurodégénératif non MA bio</b>	<b>67</b>	<b>34</b>	<b>33</b>	<b>67 (38-87)</b>	<b>3,4 (1,8-5,3)</b>	<b>61 (39-110)</b>	<b>76 (35-116)</b>	<b>55,1 (29,3-104,3)</b>	<b>0,85 (0,49-1,45)</b>
<i>groupe DLFT</i>	<i>22</i>	<i>11</i>	<i>11</i>	<i>65,5 (38-80)</i>	<i>2,9 (1,8-5,3)</i>	<i>58,5 (40-99)</i>	<i>72,5 (57-96)</i>	<i>49,1 (29,2-100,0)</i>	<i>0,85 (0,50-1,16)</i>
DFT	12	6	6	57,5 (38-68)	2,8 (1,8-5,3)	55 (42-99)	69 (57-96)	48,7 (29,2-80,3)	0,84 (0,50-1,16)
PSP	5	2	3	71 (69-78)	2,5 (2,2-4,0)	56 (40-77)	66 (60-94)	43,9 (39,3-100,0)	0,85 (0,61-0,97)
DCB	2	1	1	76 (73-79)	4,1 (3,7-4,5)	62,5 (59-66)	66,5 (59-74)	66,2 (56,1-76,3)	0,95 (0,89-1,00)
Démence sémantique	2	1	1	61 (42-80)	4,4 (3,7-5,1)	72,5 (63-82)	76 (75-77)	60,5 (58,7-62,2)	0,95 (0,84-1,06)
APP non sémantique	1	1	0	65	2,8	58	83	48,3	0,70
<i>Groupe α-synucléinopathies</i>	<i>15</i>	<i>10</i>	<i>5</i>	<i>67 (45-79)</i>	<i>3,4 (2,4-4,7)</i>	<i>63 (39-100)</i>	<i>79 (50-102)</i>	<i>53,3 (34,6-95,5)</i>	<i>0,85 (0,49-1,22)</i>
DCL	6	4	2	71 (61-79)	3,4 (2,7-4,5)	65 (39-78)	80,5 (57-102)	60,4 (34,6-82,1)	0,87 (0,49-1,18)
syndrome parkinsonien	2	2	0	71 (64-78)	3,7 (2,6-4,7)	82 (64-100)	93,5 (91-96)	43,8 (40,6-47,0)	0,87 (0,70-1,04)
maladie de Parkinson	3	2	1	62 (45-67)	3,2 (2,4-4,6)	61 (60-62)	77 (50-77)	53,3 (39,3-74,2)	0,81 (0,78-1,22)
MSA	4	2	2	66 (58-70)	3,4 (2,9-4,2)	64 (44-70)	77 (70-82)	51,3 (44,6-95,5)	0,86 (0,56-0,90)
Maladie de Creutzfeldt Jakob	6	1	5	61 (46-75)	3,5 (2,0-4,8)	53,5 (40-72)	67 (61-87)	58,4 (47,2-104,3)	0,75 (0,58-0,98)
Autre démence neurodégénérative	14	6	8	71 (57-87)	3,8 (2,7-5,2)	67 (49-84)	74,5 (53-106)	64,5 (45,0-75,4)	0,86 (0,54-1,45)
Autre pathologie neurodégénérative	2	0	2	49 (46-52)	2,5 (2,4-2,6)	48 (47-49)	53,5 (51-56)	52,1 (49,0-55,3)	0,90 (0,84-0,96)
SLA	8	6	2	59,5 (41-78)	3,6 (2,3-5,0)	66,5 (46-110)	73 (35-116)	43,6 (38,5-77,1)	0,92 (0,59-1,31)
<b>Non neurodégénératif</b>	<b>152</b>	<b>71</b>	<b>81</b>	<b>61 (19-90)</b>	<b>3,4 (1,2-5,4)</b>	<b>63 (28-110)</b>	<b>72 (22-141)</b>	<b>52,3 (24,0-104,3)</b>	<b>0,90 (0,51-2,27)</b>
origine alcoolique	4	4	0	58 (44-71)	3,4 (2,3-5,2)	65,5 (62-68)	66,5 (55-73)	50,0 (37,1-80,0)	0,99 (0,93-1,13)
HPN	8	6	2	73,5 (53-86)	3,8 (1,6-5,0)	66 (44-104)	82,5 (63-121)	53,3 (34,7-70,0)	0,84 (0,66-1,24)
origine psychiatrique	14	6	8	54 (24-71)	3,3 (2,0-4,6)	61 (43-100)	71,5 (57-137)	53,3 (30-75)	0,87 (0,51-1,21)
toxique/médicamenteuse	5	2	3	41 (36-69)	2,4 (2,0-4,0)	43 (28-74)	46 (26-96)	54,8 (44,6-75,0)	1,03 (0,61-1,31)
non neurodégénératif autre	12	5	7	62 (26-75)	3,9 (2,1-5,4)	65,5 (47-77)	67,5 (47-108)	60,4 (31,9-94,7)	0,93 (0,67-1,24)
non neurodégénératif inflammatoire autre	8	2	6	48,5 (33-80)	3,2 (2-5)	63,5 (47-81)	71 (27-87)	49,4 (35,8-71,4)	1,00 (0,57-2,11)
vasculaire	28	15	13	66 (24-90)	3,4 (1,2-5,1)	58,5 (46-89)	74,5 (47-98)	58,0 (26,1-98,0)	0,79 (0,55-1,51)
épilepsie	9	3	6	61 (28-84)	3,6 (2,4-5,0)	53 (46-80)	59 (41-75)	62,3 (39,5-104,3)	1,01 (0,75-1,29)
encéphalite auto-immune	15	6	9	61 (19-79)	3,6 (1,3-4,7)	63 (37-109)	76 (58-111)	43,4 (33,3-70,0)	0,83 (0,53-1,20)
patients "normaux" sans trouble neurologique	34	16	18	55,5 (20-84)	3,2 (1,2-5,1)	61,5 (34-110)	74 (22-141)	51,1 (24-72,7)	0,89 (0,51-2,27)
tumeurs cérébrales et métastases cérébrales de tumeurs solides*	15	6	9	67 (47-81)	4,1 (2,5-5,4)	69 (53-102)	68 (47-111)	58,9 (40,6-73,0)	1,03 (0,80-1,36)
<b>Ataxie</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>48 (21-76)</b>	<b>3,5 (2,4-4,7)</b>	<b>60 (44-96)</b>	<b>70 (48-89)</b>	<b>53,0 (47,9-72,3)</b>	<b>0,86 (0,49-1,26)</b>
<b>Total</b>	<b>294</b>	<b>136</b>	<b>158</b>	<b>64,5 (19-90)</b>	<b>3,5 (1,2-5,4)</b>	<b>65 (28-124)</b>	<b>72 (22-141)</b>	<b>53,3 (24,0-104,6)</b>	<b>0,90 (0,49-2,27)</b>

\* Les lymphomes cérébraux ne sont pas compris dans cette catégorie

min=minimum, max=maximum

APP: aphasie primaire progressive

DCB: dégénérescence cortico-basale

DCL: démence à corps de Lewy

DFT: démence fronto-temporale

HPN: hydrocéphalie à pression normale

MA: maladie d'Alzheimer

MSA: atrophie multisystématisée

PSP: paralysie supranucléaire progressive

SLA: sclérose latérale amyotrophique

### 3.1.2. Etude des valeurs absolues des paramètres biologiques

#### 3.1.2.1. Néoptérine

Au sein de notre cohorte de patients, la médiane des taux de néoptérine dans le LCR est de 3,5 (1,2-5,4) nM. Il n'y a pas de différence significative entre le taux de néoptérine chez les hommes et les femmes ( $p=0,06$ ). Cependant, nous avons noté une corrélation positive entre la valeur de la néoptérine et l'âge des patients ( $p<0,0001$ ).

Comparaison de la néoptérine au sein des 4 catégories diagnostiques : nous observons une différence significative de la médiane entre le groupe MA *versus* le groupe non neurodégénératif à 5% (figure 4A). Nous pouvons objectiver une tendance pour le groupe Ndeg MA à être plus élevé par rapport aux autres groupes ( $p=0,007$ ) (tableau 2A).

#### 3.1.2.2. Créatinine LCR

La médiane était de 65 (28-124)  $\mu\text{M}$  dans la totalité de la cohorte. Il existe une différence significative des valeurs entre les 2 sexes à 5% avec une médiane plus élevée pour les hommes (68 $\mu\text{M}$  *versus* 62 $\mu\text{M}$ ) ( $p=0,0001$ ). Nous notons également une corrélation positive entre les valeurs de la créatinine LCR et l'âge des patients ( $p<0,0001$ ).

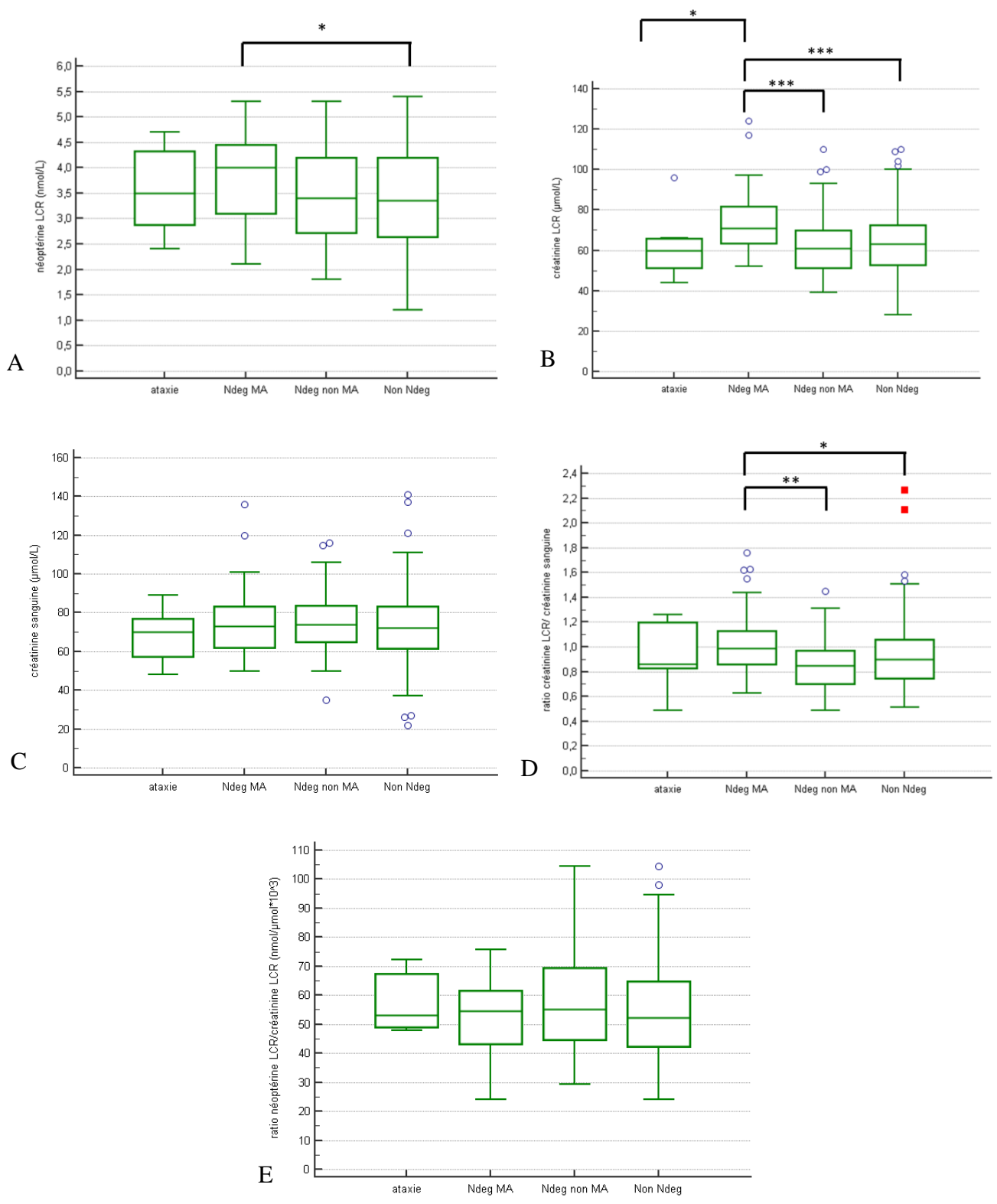
Comparaison de la créatinine LCR au sein des 4 catégories diagnostiques : il existe une différence significative des médianes entre les groupes ( $p=0,00001$ ). Nous pouvons noter une médiane plus élevée dans le groupe Ndeg MA par rapport aux autres groupes (tableau 2B). En outre, le groupe Ndeg MA présente une différence significative avec les 3 autres groupes (figure 4B).

#### 3.1.2.3. Créatinine sanguine

La valeur moyenne de créatininémie dans la totalité de la cohorte est de 72 (22-141)  $\mu\text{M}$ . Il existe une différence significative des valeurs de créatinine plasmatique entre les 2 sexes ( $p<0,0001$ ). Nous observons une faible corrélation positive entre la créatinine plasmatique et l'âge ( $p=0,05$  ;  $r=0,116$ ).

Comparaison des valeurs de créatinine sanguine au sein des 4 catégories diagnostiques : il n'existe pas de différence significative des valeurs de la créatinine sanguine au sein des 4 groupes diagnostiques ( $p=0,57$ ) (figure 4 C et tableau 2C).

Il existe une corrélation positive entre les valeurs de créatinine sanguine et les valeurs de créatinine LCR ( $p<0,0001$  ;  $r=0,346$ ).



**Figure 4 :** graphiques représentant les valeurs des différents paramètres en fonction des groupes diagnostics (médiane + 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles).

A : valeurs de la néoptérine LCR ; B : valeurs de la créatinine LCR, C : valeurs de la créatinine plasmatique ; D : valeurs du ratio néoptérine LCR/créatinine LCR ; E : valeurs du ratio créatinine LCR/créatinine sanguine.

\* : p=0,001 ; \*\* : p=0,0001 \*\*\* ; p<0,0001

**Tableau 2 : tableau résumant les tests statistiques de chaque paramètre biologique en fonction des groupes diagnostiques.**

A : tableau des valeurs de la néoptérine,

B : tableau des valeurs pour la créatinine LCR,

C : tableau pour les valeurs de la créatinine sanguine,

D : tableau pour les valeurs du ratio créatinine LCR/ créatinine sanguine,

E : tableau pour les valeurs du ratio néoptérine/créatinine LCR.

**A**

groupe diagnostique	effectif	Valeur de néoptérine LCR (nmol/L)			
		minimum	moyenne	médiane	maximum
Ataxie	7	2,4	3,5	3,5	4,7
Ndeg MA	68	2,1	3,8	4,0	5,3
Ndeg non MA	67	1,8	3,5	3,4	5,3
Non Ndeg	152	1,2	3,4	3,4	5,4

**analyse post-hoc**

facteur	différence (p<0,05)
(1) Ataxie	
(2) Ndeg MA	(4)
(3) Ndeg non MA	
(4) Non Ndeg	(2)

**B**

groupe diagnostique	effectif	Valeur de créatinine LCR (µmol/L)			
		minimum	moyenne	médiane	maximum
Ataxie	7	44	62,6	60	96
Ndeg MA	68	52	73,2	71	124
Ndeg non MA	67	39	62,9	61	110
Non Ndeg	152	28	64,1	63	110

**analyse post-hoc**

facteur	différence (p<0,05)
(1) Ataxie	(2)
(2) Ndeg MA	(1)(3)(4)
(3) Ndeg non MA	(2)
(4) Non Ndeg	(2)



C		Valeur de créatinine plasmatique ( $\mu\text{mol/L}$ )			
		effectif	minimum	moyenne	médiane
groupe diagnostique					
Ataxie	7	48	68	70	89
Ndeg MA	68	50	74	73	136
Ndeg non MA	67	35	75	74	116
Non Ndeg	152	22	72	72	141

**analyse post-hoc**

facteur	différence (p<0,05)
(1) Ataxie	
(2) Ndeg MA	
(3) Ndeg non MA	
(4) Non Ndeg	

D		Valeur du ratio créatinine LCR / créatinine sanguine			
		effectif	minimum	moyenne	médiane
groupe diagnostique					
Ataxie	7	0,49	0,95	0,86	1,26
Ndeg MA	68	0,63	1,02	0,99	1,76
Ndeg non MA	67	0,49	0,86	0,85	1,45
Non Ndeg	152	0,51	0,93	0,90	2,27

**analyse post-hoc**

facteur	différence (p<0,05)
(1) Ataxie	
(2) Ndeg MA	(3)(4)
(3) Ndeg non MA	(2)
(4) Non Ndeg	(2)

E		Valeur du ratio néoptérine LCR / créatinine LCR			
		effectif	minimum	moyenne	médiane
groupe diagnostique					
Ataxie	7	47,9	57,0	53,0	72,3
Ndeg MA	68	41,2	52,9	54,5	75,9
Ndeg non MA	67	29,3	57,5	55,1	104,4
Non Ndeg	152	24,0	54,1	52,3	104,4

**analyse post-hoc**

facteur	différence (p<0,05)
(1) Ataxie	
(2) Ndeg MA	
(3) Ndeg non MA	
(4) Non Ndeg	

### 3.1.3. Etude des ratios

#### 3.1.3.1. Ratio créatinine LCR/créatinine plasmatique

Le ratio est exprimé en mM de créatinine LCR par mM de créatinine sanguine. La médiane de ce ratio dans la totalité de la cohorte est de 0,90 (0,49-2,27). Nous observons 2 valeurs extrêmes hautes dans le groupe Ndeg non MA. Leur description clinique et paraclinique se trouve en Annexe 1.

Il existe une différence significative des valeurs du ratio entre les 2 sexes avec un ratio plus élevé chez les femmes (0,96 chez les femmes *versus* 0,87 chez les hommes) ( $p=0,0003$ ). Nous observons une corrélation positive entre les valeurs du ratio et l'âge des patients ( $p<0,0001$ ).

Comparaison des valeurs du ratio créatinine LCR/créatinine plasmatique au sein des 4 catégories diagnostiques : il existe une différence significative des valeurs du ratio créatinine LCR/ créatinine plasmatique entre les groupes diagnostiques ( $p=0,002$ ) (figure 4D). Nous pouvons observer une différence significative entre le groupe Ndeg MA et le groupe Ndeg non MA ( $p=0,0001$ ) ainsi qu'une différence significative entre le groupe Ndeg MA et le groupe non Ndeg ( $p=0,0066$ ) (tableau 2D).

#### 3.1.3.2. Ratio néoptérine/créatinine LCR

Le ratio est exprimé en nM de néoptérine par mM de créatinine LCR. La médiane du ratio est de 53,29 (24-104,35). Il n'y a pas de différence significative des valeurs du ratio entre les 2 sexes ( $p=0,25$ ). Il existe une faible corrélation entre les valeurs du ratio et l'âge des patients ( $p=0,0332$ ).

Comparaison des valeurs du ratio au sein des 4 catégories diagnostiques : il n'existe pas de différence significative des valeurs du ratio entre les 4 groupes ( $p=0,51$ ) (figure 4E).

L'ensemble des corrélations est résumé dans le tableau 3.

**Tableau 3 : tableau résumant les corrélations et différence entre les sexes des valeurs pour chaque paramètre.**

<b>Paramètre</b>	<b>Différence Hommes/Femmes</b>	<b>Corrélation avec l'âge</b>	<b>Différence en fonction du diagnostic</b>
Néoptérine LCR	Non	Oui	Oui
Créatinine LCR	Oui	Oui	Oui
Créatinine sanguine	Oui	Faible	Non
Ratio créatinine LCR/ créatinine sanguine	Oui	Oui	Oui
Ratio néoptérine LCR/ créatinine LCR	Non	Faible	Non

### **3.1.4. Etablissement du seuil de référence**

La valeur de référence a été déterminée selon les critères du National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) qui préconise de choisir le 97,5<sup>ème</sup> percentile, soit pour notre cohorte la valeur de 92,1 nM de néoptérine LCR/mM de créatinine LCR. Pour information, au 95<sup>ème</sup> percentile, nous trouvons une valeur de 79,4 nM de néoptérine par mM de créatinine.

## **3.2. Performances diagnostiques de la valeur seuil choisie**

### **3.2.1. Description de la population étudiée**

Les patients provenant des unités 202 et 402 ont un âge médian de 65 (15-87) ans. La proportion d'hommes et de femmes dans cette cohorte est de 124 hommes pour 116 femmes.

Cette 2<sup>ème</sup> cohorte comporte de nombreux diagnostics que nous avons regroupés en 6 catégories :

- Les patients ayant une maladie neurodégénérative (N=67), incluant tous les diagnostics cliniques de maladies neurodégénératives, dont la maladie d'Alzheimer, les DFT ainsi que les cas dits « neurodégénératifs atypiques » pour lesquels aucun diagnostic précis n'a pu être déterminé, classés dans les cas « neurodégénératif autre »,
- Les patients ayant une maladie neuroinflammatoire (N=25) incluant les cas de SEP, de neurosarcoïdose, de Guillain-Barré et de neuromyéélite optique inflammatoire,

- Les patients ayant une infection neurologique (N=12),
- Les patients ayant une tumeur cérébrale ou des métastases cérébrales (N=50), incluant 26 cas de lymphome cérébral,
- Les patients n'ayant pas de maladie neurodégénérative (N=52) incluant les cas de pathologie vasculaire, psychiatriques, les HPN, les patients épileptiques, les cas non neurodégénératifs ne correspondant pas aux autres cas et n'ayant pas de composante inflammatoire connue, classés en « non neurodégénératif »,
- Enfin, les patients atteints d'encéphalite auto-immune (N=34).

L'ensemble des caractéristiques de la 2<sup>ème</sup> cohorte sont résumées dans le tableau 4.

**Tableau 4: résumé des principales caractéristiques physiologiques et biologiques des patients de la cohorte N°2.**

Diagnostic	Effectif	Sexe		Age (min-max)	Néoptérine (min-max) nM	Créatinine LCR (min-max) µM	Créatinine plasmatique (min-max) µM	ratio Néop/créat LCR (min-max)	ratio créat LCR/créat plasma (min-max)
		H	F						
Infectieux	12	5	7	68 (17-76)	31,5 (9,0-295,7)	72,5 (44-119)	63,5 (30-175)	388,3 (78,2-4106,9)	1,05 (0,63-2,15)
Encéphalite auto-immune	34	16	18	61 (22-83)	5,1 (1,7-132,4)	53,5 (36-88)	61,5 (45-99)	87,6 (40,0-2229,4)	0,83 (0,56-1,38)
Tumeur cérébrale et métastases	50	29	21	66,5 (24-86)	12,0 (2,1-90,6)	67,5 (38-124)	71,5 (26-171)	175,7 (55,3-1318,2)	0,95 (0,55-2,08)
tumeur cérébrale autre que le lymphome	13	7	6	58 (33-83)	8,2 (3,6-31)	63 (38-92)	63 (44-102)	120 (67,7-815,8)	0,90 (0,73-1,25)
lymphome primitif du SNC	26	15	11	69 (24-86)	24,5 (6,5-90,6)	76 (41-124)	76 (46-171)	317,7 (61,9-1318,2)	0,96 (0,55-1,50)
métastases cérébrales	11	7	4	64 (34-80)	4,4 (2,1-14,0)	64 (38-89)	67 (26-87)	77,6 (55,3-209,0)	1,03 (0,57-2,08)
<b>Non neurodégénératif</b>	<b>52</b>	<b>32</b>	<b>20</b>	<b>64 (15-87)</b>	<b>5,8 (1,5-160,8)</b>	<b>70 (36-190)</b>	<b>74,5 (45-366)</b>	<b>80,0 (30,0-2364,7)</b>	<b>0,94 (0,51-2,09)</b>
origine alcoolique	2	2	0	59 (51-67)	8,5 (4,8-12,2)	68 (50-86)	90 (73-107)	118,9 (96,0-141,9)	0,74 (0,68-0,80)
HPN	3	2	1	76 (69-86)	6,3 (3,6-8,0)	99 (90-102)	115 (92-132)	63,6 (40,0-78,4)	0,89 (0,75-0,98)
origine psychiatrique	10	4	6	63,5 (43-75)	7,6 (3,0-14,0)	75 (36-91)	73,5 (48-143)	87,8 (62,5-209,0)	0,94 (0,61-1,60)
toxique/médicamenteuse	4	4	0	63 (39-86)	5,8 (4,6-9,0)	69 (58-80)	68 (56-103)	86,9 (76,2-113,3)	0,92 (0,78-1,23)
origine vasculaire	8	4	4	67 (57-78)	6,2 (3,6-160,8)	75 (55-190)	70 (45-366)	98,8 (38,3-2364,7)	0,99 (0,52-2,09)
épilepsie	9	6	3	62 (24-87)	6,6 (4,7-15,1)	71 (50-87)	68 (50-86)	88,9 (67,1-215,7)	1,00 (0,81-1,30)
patients "normaux" sans troubles neurologiques	10	5	5	44 (15-75)	2,9 (1,5-5,8)	56,5 (42-130)	73 (55-103)	51,1 (30,0-80,0)	0,87 (0,51-1,26)
Traumatisme crânien	2	2	0	65 (53-77)	10,9 (9,4-12,4)	63,5 (51-76)	60,5 (46-75)	173,7 (163,2-184,3)	1,06 (1,01-1,11)
non neurodégénératif autre	4	3	1	42,5 (23-79)	4,4 (2,1-29,2)	63,5 (50-75)	79,5 (47-112)	69,0 (38,2-405,6)	0,67 (0,34-1,53)
<b>Neurodégénératif</b>	<b>67</b>	<b>31</b>	<b>36</b>	<b>69 (19-87)</b>	<b>4,8 (1,2-22,1)</b>	<b>71 (30-152)</b>	<b>70 (29-180)</b>	<b>66,3 (27,9-227,8)</b>	<b>0,95 (0,42-2,33)</b>
MA pure ou associée à DCL ou MA mixte	30	10	20	69 (50-87)	5,5 (1,2-14,4)	74,5 (41-152)	67,5 (50-125)	67,2 (27,9-125,9)	1,13 (0,59-1,76)
DCL	2	2	0	75 (69-81)	5,0 (4,3-5,6)	73 (70-76)	79 (79-79)	67,6 (61,4-73,7)	0,92 (0,89-0,96)
DFT	5	2	3	73 (65-75)	3,9 (3,6-5,9)	63 (60-80)	74 (68-92)	65,0 (57,1-73,8)	0,89 (0,69-1,14)
APP	2	1	1	64,5 (60-69)	4,2 (2,8-5,5)	76 (56-96)	73,5 (62-85)	53,6 (50,0-57,3)	1,02 (0,90-1,13)
SLA	1	1	0	70	4,5	59	72	76,3	0,82
DCB	3	2	1	71 (70-84)	5,2 (3,0-8,5)	71 (55-90)	70 (66-104)	73,2 (54-5-94,4)	0,87 (0,83-1,01)
démence sémantique	1	1	0	64	22,1	97	114	227,8	0,85
ataxie	2	0	2	42,5 (19-66)	5,6 (4,9-6,3)	67,5 (65-70)	52 (48-56)	83,5 (70,0-96,9)	1,31 (1,16-1,46)
Creutzfeldt-Jakob	7	3	4	64 (53-74)	2,9 (1,6-5,7)	60 (48-116)	72 (29-180)	49,1 (29,1-75,8)	0,75 (0,64-2,07)
PSP	1	0	1	70	4,5	59	72	76,3	0,82
Syndrome parkinsonien	1	0	1	71	5,8	66	65	87,9	1,02
Neurodégénératif autre	8	7	1	66 (43-84)	5,9 (2,0-9,8)	66 (30-96)	76 (40-95)	86,0 (48,9-213,9)	0,87 (0,42-2,33)
<b>Inflammatoire</b>	<b>25</b>	<b>11</b>	<b>14</b>	<b>44 (22-77)</b>	<b>5,3 (1,8-43,6)</b>	<b>60 (27-87)</b>	<b>68 (45-96)</b>	<b>98,1 (27,7-1563,0)</b>	<b>0,85 (0,59-1,13)</b>
SEP	9	4	5	39 (24-53)	4,8 (1,8-5,6)	59 (40-69)	63 (49-95)	81,2 (27,7-120,0)	0,87 (0,63-1,13)
neurosarcoidose	5	2	3	57 (41-65)	17,3 (13,7-43,6)	70 (46-77)	86 (64-96)	376,1 (189,5-681,3)	0,85 (0,66-1,09)
Guillain Barré	2	2	0	49 (37-61)	5,7 (5,0-6,3)	52 (44-60)	70 (48-92)	109,3 (105,0-113,6)	0,78 (0,65-0,92)
inflammatoire autre	9	3	6	44 (22-77)	5,3 (2,0-42,2)	54 (27-87)	66 (45-90)	90,9 (41,7-1563,0)	0,67 (0,59-1,09)
<b>Total</b>	<b>240</b>	<b>124</b>	<b>116</b>	<b>65 (15-87)</b>	<b>5,9 (1,2-295,7)</b>	<b>67,5 (27-190)</b>	<b>70 (26-366)</b>	<b>86,9 (27,7-4106,9)</b>	<b>0,92 (0,42-2,33)</b>

min: minimum; max : maximum  
 APP: aphasie primaire progressive  
 DCB: dégénérescence cortico-basale  
 DCL: démence à corps de Lewy  
 DFT: démence fronto-temporale  
 HPN: hydrocéphalie à pression normale  
 PSP: paralysie supranucléaire progressive  
 SEP: sclérose en plaques  
 SLA: sclérose latérale amyotrophique

### 3.2.2. Valeurs de la néoptérine dans les différents groupes

La médiane de la néoptérine dans le LCR est de 5,9 (1,2-295,7) nM.

Lorsque l'on compare les médianes des différents groupes diagnostiques, on observe des différences significatives entre tous les groupes ( $p < 0,000001$ ) (figure 5 + tableau 5). La figure 5 est un zoom de l'étendue des valeurs afin de rendre plus lisible le seuil décisionnel de 5,0 nM. Pour voir l'intégralité des valeurs, se reporter à l'Annexe 2.

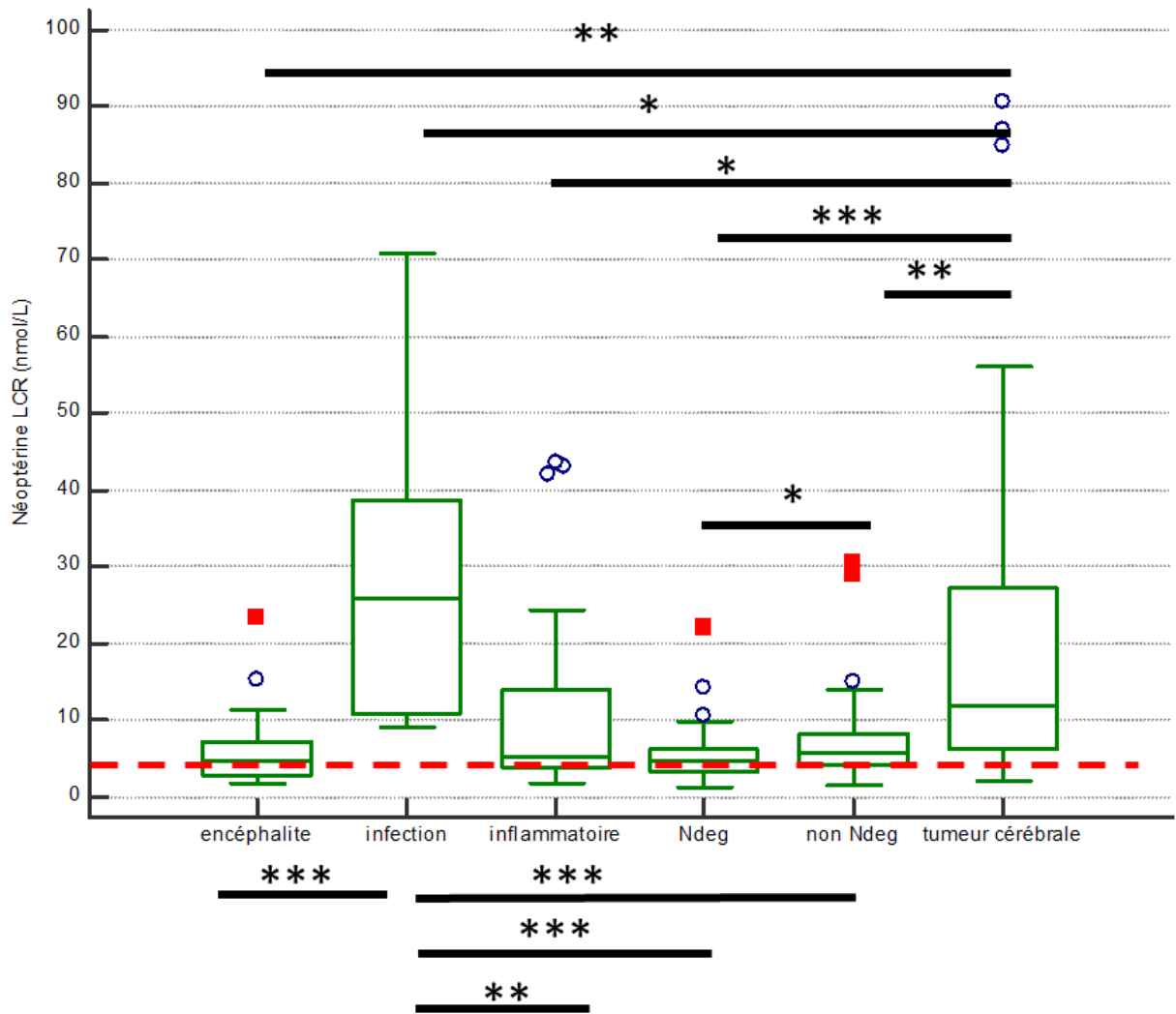


Figure 5 : Schéma représentant la répartition de la néoptérine selon les groupes diagnostiques (médiane + 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles).

— : Valeur seuil de 5,0 nM de néoptérine intrathécale.

\* : p=0,001

\*\* : p=0,0001

\*\*\* : p<0,0001

**Tableau 5 : tableau récapitulatif des valeurs de néoptérine en fonction des groupes diagnostiques.**

groupe diagnostique	effectif	Valeur de néoptérine LCR (nmol/L)			
		minimum	moyenne	médiane	maximum
encéphalite	34	1,7	12,8	5,1	132,4
infection	12	9,0	51,8	31,5	295,7
inflammatoire	25	1,8	11,4	5,3	43,6
neurodégénératif	67	1,2	5,3	4,8	22,1
non neurodégénératif	52	1,5	10,0	5,8	160,8
tumeur cérébrale	50	2,1	19,8	12,0	90,6

#### **analyse post-hoc**

facteur	différence (p<0,05)
(1) encéphalite	(2)(6)
(2) infection	(1)(3)(4)(5)(6)
(3) inflammatoire	(2)(6)
(4) neurodégénératif	(2)(5)(6)
(5) non neurodégénératif	(2)(4)(6)
(6) tumeur cérébrale	(1)(2)(3)(4)(5)

On peut notamment observer que les groupes infectieux et le groupe des tumeurs cérébrales diffèrent significativement des autres groupes à 5% (tableau 5 et figure 5). Leur médiane est de 31,5 nM et de 12,0 nM, respectivement.

#### **3.2.2.1. Valeurs extrêmes dans les groupes**

Nous pouvons observer des valeurs extrêmes hautes dans les différents groupes diagnostiques. De façon intéressante, nous avons 1 valeur extrême dans le groupe neurodégénératif et dans le groupe non neurodégénératif, nous avons 3 valeurs extrêmes hautes. Les renseignements cliniques et biologiques de ces patients correspondant aux valeurs extrêmes sont récapitulés dans le tableau de l'Annexe 3.

#### **3.2.3. Valeurs du ratio néoptérine/créatinine LCR dans les différents groupes**

La valeur médiane du ratio néoptérine LCR/ créatinine LCR est de 86,9 (27,7 - 4106,9). Lorsque l'on compare les valeurs du ratio entre les différents groupes diagnostiques, on observe des différences significatives entre les groupes ( $p < 0,000001$ ) (figure 6 et tableau 6). L'Annexe 4 comprend le test de Kruskal-Wallis avec toutes les valeurs. Pour plus de lisibilité, la figure 6 comprend seulement les valeurs allant jusqu'à 1200 afin de voir le seuil choisi de 92,1.

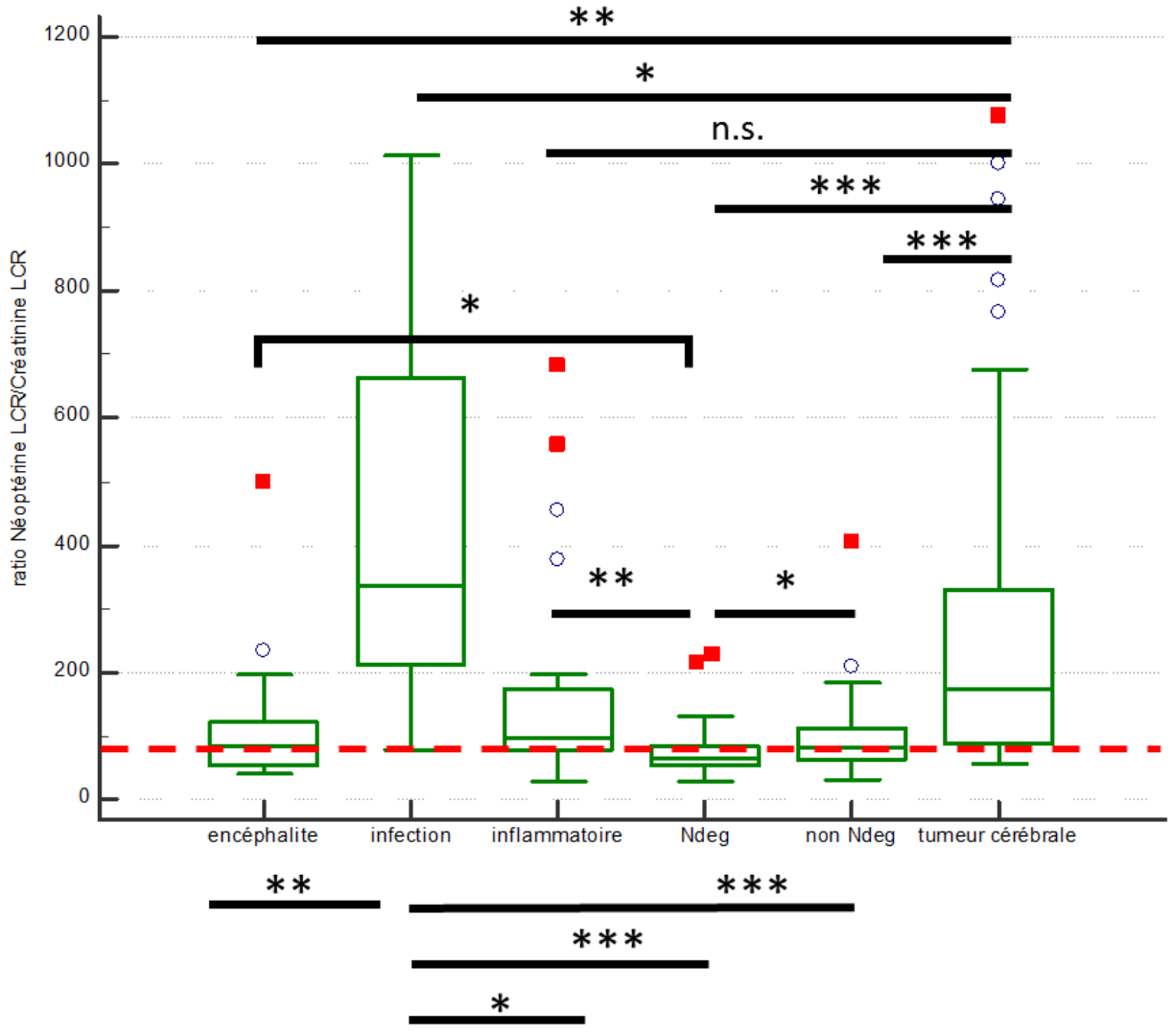


Figure 6 : représentation de la répartition du ratio néoptérine LCR/ créatinine LCR selon les groupes diagnostiques (médiane + 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles).

— — : Valeur seuil de 92,1 pour le ratio néoptérine/créatinine LCR

\* : p=0,001

\*\* : p=0,0001

\*\*\* : p<0,0001



**Tableau 6: tableau résumant les valeurs du ratio néoptérine/créatinine LCR dans les différents groupes diagnostics.**

groupe diagnostique	effectif	Valeur du ratio néoptérine LCR/ créatinine LCR			
		minimum	moyenne	médiane	maximum
encéphalite	34	40,0	228,0	87,6	2229,4
infection	12	78,2	733,7	388,3	4106,9
inflammatoire	25	27,7	221,1	98,1	1563
neurodégénératif	67	27,9	72,7	66,3	227,8
non neurodégénératif	52	30,3	139,6	80,0	2364,7
tumeur cérébrale	50	55,3	286,5	175,7	1318,2

#### **analyse post-hoc**

facteur	différence (p<0,05)
(1) encéphalite	(2)(4)(6)
(2) infection	(1)(3)(4)(5)(6)
(3) inflammatoire	(2)(4)
(4) neurodégénératif	(1)(2)(3)(5)(6)
(5) non neurodégénératif	(2)(4)(6)
(6) tumeur cérébrale	(1)(2)(4)(5)

On observe que le groupe des infections diffère significativement des autres groupes ainsi que le groupe neurodégénératif, avec une médiane de 388,3 et 84,2 respectivement (tableau 6 et figure 6).

#### **3.2.3.1. Valeurs extrêmes dans les groupes**

De façon similaire aux valeurs de néoptérines seules, on note 12 valeurs extrêmes hautes des ratios dans les différents groupes. Notamment, pour le groupe neurodégénératif, il existe 2 valeurs extrêmes, tandis que pour le groupe non neurodégénératif nous voyons 2 valeurs extrêmes. Les caractéristiques cliniques et biologiques de ces patients sont résumées dans l'Annexe 5. Parmi ces valeurs extrêmes, nous retrouvons 6 patients en commun ayant aussi des valeurs extrêmes hautes de néoptérine (en jaune dans le tableau de l'Annexe).

### **3.2.4. Répartition des diagnostics de part et d'autres du seuil**

#### **3.2.4.1. Néoptérine**

Au sein de cette 2<sup>ème</sup> cohorte, nous avons 94 patients avec une valeur intrathécale de néoptérine inférieure ou égale à 5,0 nM, considérés comme normaux d'un point de vue biologique (du moins sans stimulation détectable de l'immunité cellulaire intrathécale). En

parallèle, nous avons 146 patients au-dessus de notre seuil décisionnel, donc considérés comme présentant une stimulation de l'immunité cellulaire. Parmi ces résultats pathologiques, tous les cas infectieux sont inclus. Dans le groupe des tumeurs cérébrales, tous les patients ayant un diagnostic de lymphome cérébral ont une néoptérine au-dessus du seuil. Concernant les autres groupes, nous observons une répartition de part et d'autre du seuil décisionnel. La figure 7 illustre cette répartition en fonction des 6 groupes diagnostiques. Les valeurs supérieures à 20 nM ont été ramenées à 20 nM pour plus de lisibilité dans la figure 7.

#### 3.2.4.2. Ratio néoptérine/créatinine LCR

Nous avons 133 patients avec un ratio inférieur au seuil et 107 patients supérieurs au seuil. Nous pouvons remarquer qu'un cas infectieux a un ratio normal. Concernant le groupe neurodégénératif, nous observons une majorité de valeurs inférieures au seuil (54 sur 67 patients). Dans le groupe des tumeurs cérébrales, 3 cas de lymphome cérébral ont un ratio normal (figure 7). Les valeurs supérieures à 400 ont été ramenées à 400 afin d'avoir une meilleure lisibilité.

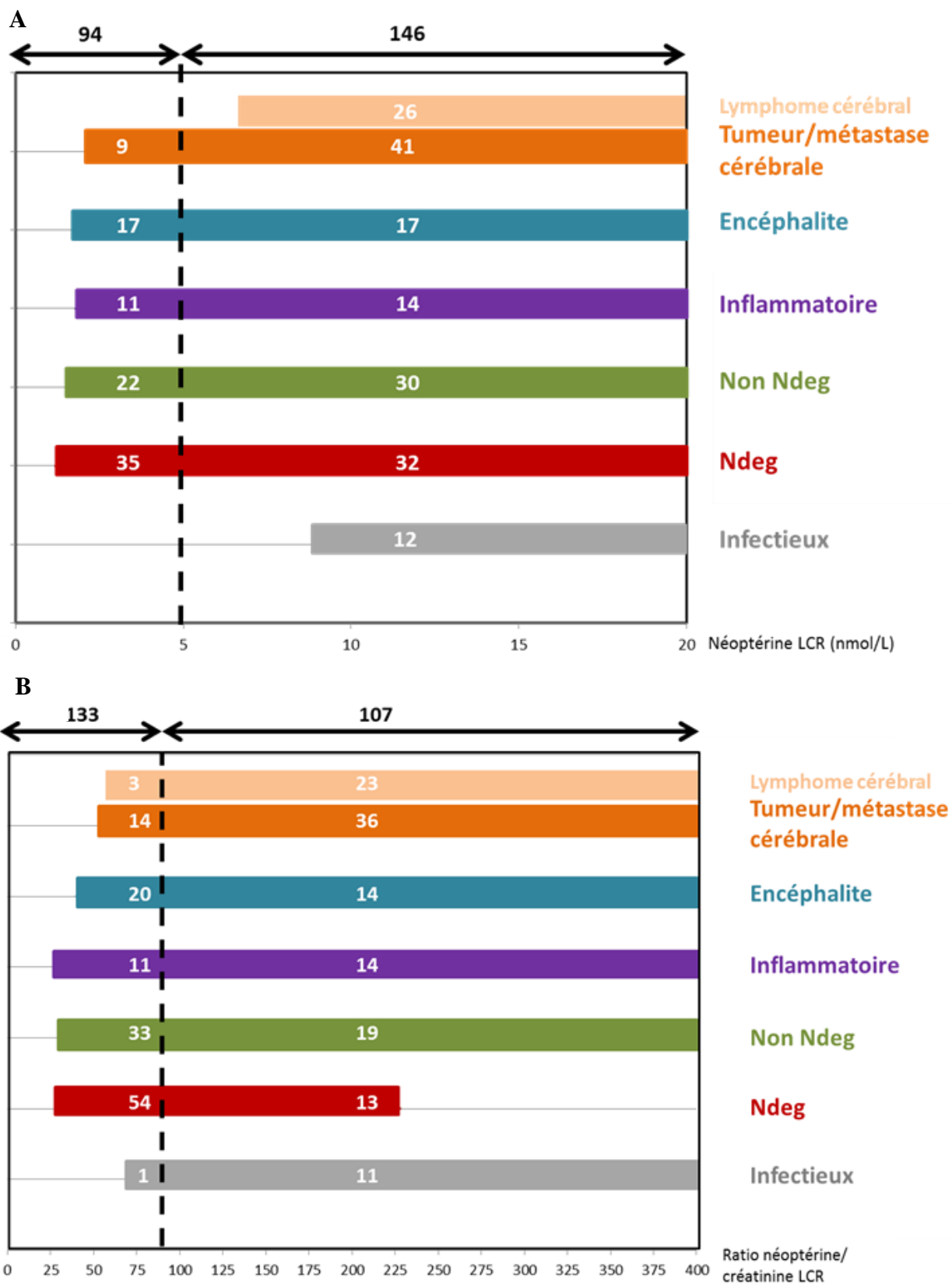


Figure 7: schéma représentant la répartition des groupes diagnostiques de part et d'autre du seuil pour la néoptérine et le ratio néoptérine/créatinine LCR

A : répartition des valeurs de néoptérine LCR ; B : répartition des valeurs du ratio néoptérine/créatinine LCR.

Ndeg : neurodégénératif ; Non Ndeg : non neurodégénératif

### 3.2.5. Proportions de bien classés/mal classés avec le nouveau seuil

Lorsque nous appliquons la valeur seuil de 92,1 pour le ratio néoptérine/créatinine LCR, 46 des 146 patients ayant une valeur de néoptérine LCR élevée ont un ratio normal. A l'inverse, sur les 94 patients ayant une valeur normale de néoptérine, 7 patients ont un ratio au-dessus du seuil. Ces données sont résumées dans le tableau 7.

**Tableau 7: tableau de contingence des patients classés selon le seuil choisi.**

LCR : liquide céphalorachidien ; BCP : bien classés pathologiques ; BCN : bien classés normaux ; MCN : mal classés normaux ; MCP : mal classés pathologiques

	<b>Ratio &gt; seuil</b>	<b>Ratio &lt; seuil</b>	<b>Total néoptérine LCR</b>
<b>Néoptérine LCR &gt; seuil</b>	100 (BCP)	46 (MCN)	146
<b>Néoptérine LCR &lt; seuil</b>	7 (MCP)	87 (BCN)	94
<b>Total ratio</b>	107	133	<b>240</b>

#### 3.2.5.1. Description diagnostique de la population reclassée par le ratio néoptérine/ créatinine LCR

Nous avons émis l'hypothèse que le ratio LCR néoptérine / créatinine, à l'instar de celui utilisé dans les urines, permettrait d'améliorer les performances de la néoptérine LCR. Nous avons donc fait le choix de considérer les patients dits « mal classés pathologiques », ceux des patients ayant une valeur intrathécale de néoptérine normale avec un ratio néoptérine/créatinine LCR supérieur au seuil. Nous avons 4 patients inflammatoires, 2 cas de tumeur cérébrale autre que le lymphome et 1 cas non neurodégénératif. Leurs caractéristiques biologiques et cliniques sont résumées dans le tableau 8.

Inversement, les patients dits « mal classés normaux » sont les patients ayant une valeur intrathécale de néoptérine supérieure au seuil avec un ratio inférieur au seuil. Ils sont 46 dans ce cas. Nous avons 3 cas d'encéphalites, 1 cas d'infection suspectée, 4 patients inflammatoires, 19 patients atteints de maladie neurodégénérative, 12 patients avec maladie non neurodégénérative et 7 cas de tumeur/métastase cérébrale. Le résumé des caractéristiques biologiques et la répartition diagnostique de ces patients se trouvent dans le tableau 9.

Tableau 8: résumé des caractéristiques des 7 patients avec le ratio néoptérine/créatinine LCR pathologique et avec une valeur normale de néoptérine LCR (« mal classés pathologiques »).

âge	Sexe	groupe diagnostique	Commentaire clinique	Néoptérine	BOC	créatinine LCR (mM)	Créatinine LCR (µM)	ratio Néoptérine/Créatinine LCR	créatinine (LCR)/créatinine (sang)	créatinine sanguine (µM)	GB	GR	Protéine LCR (g/L)
32	F	inflammatoire	baisse brutale de l'acuité visuelle, neuropathie optique avec découverte de SEP	4,8	+	0,04	40	120,00	0,82	49	<2	19	0,35
24	F	inflammatoire	neuromyérite optique séronégative évoluant par poussées, NMO SD	3,8	-	0,038	38	100,00	0,59	64	8	<100	0,23
47	F	inflammatoire	SEP et cancer pulmonaire	5	+	0,053	53	94,34	0,91	58	<2	<100	0,23
37	M	inflammatoire	polyradiculonévrite aiguë, ressemble à un Guillan-Barré	5	-	0,044	44	113,64	0,92	48	3	505	2,93
51	M	non neurodégénératif	Syndrome de Korsakoff d'origine éthylique	4,8	-	0,05	50	96,00	0,68	73	<2	<100	0,81
49	F	tumeur cérébrale	lésion du bulbe d'allure tumorale, asthénie+++ trouble de l'équilibre: gliome de haut grade du tronc	3,6	+	0,039	39	92,31	0,89	44	2	<100	0,45
64	M	tumeur cérébrale/métastase	neuronopathie mixte à anticorps anti-Hu: syndrome paranéoplasique neurologique	3,7	+	0,04	40	92,50	1,03	39	<2	<100	0,49

**Tableau 9: répartition diagnostique des 46 patients avec le ratio néoptérine/créatinine LCR normal et une valeur normale de néoptérine LCR (« mal classés normaux »).**

Diagnostic	effectif
<b>encéphalite</b>	<b>3</b>
<b>infectieux</b>	<b>1</b>
<b>inflammatoire</b>	<b>4</b>
dont inflammatoire autre	2
dont non neurodégénératif	2
<b>Neurodégénératif</b>	<b>19</b>
dont MA et apparentés	12
dont DFT	2
dont DCB	1
dont MCJ	1
dont syndrome de parkinson	1
dont DCL	1
dont neurodégénératif autre	1
<b>Non neurodégénératif</b>	<b>12</b>
dont épilepsie	3
dont HPN	2
origine psychiatrique	4
vasculaire	1
Non neurodégénératif autre	1
Normal	1
<b>Tumeur cérébrale et métastases</b>	<b>7</b>
dont tumeur cérébrale autre que le lymphome	2
dont lymphome cérébrale	3
dont métastases cérébrales	2

### 3.2.5.2. Description des paramètres biologiques au sein des patients reclassés

La description diagnostique a été faite précédemment, nous allons donc nous intéresser aux paramètres biologiques. Les valeurs des paramètres biologiques sont résumées dans le tableau 10 et comparées aux valeurs de la cohorte N°1.

#### 3.2.5.2.1. Reclassement des valeurs de néoptérine élevée

Tout d'abord, nous nous intéressons à la valeur médiane de néoptérinorachie au-dessus du seuil avec un ratio en-dessous du seuil déterminé. Nous pouvons observer que la médiane des valeurs intrathécales de néoptérine parmi les 46 patients dits « mal classés normaux » est de 5,9 nM (5,1-9,3) (tableau 10). Nous pouvons parler pour la plupart de ces patients de valeurs subnormales de néoptérine intrathécale.

### 3.2.5.2.2. Valeurs de la créatinine LCR et sanguine chez les patients reclassés

Comme vu précédemment, la médiane de la créatinine LCR dans la cohorte N°1 était de 65 (28-124)  $\mu\text{M}$  et la médiane de la créatinine plasmatique était de 72 (22-141)  $\mu\text{M}$ . D'après le tableau 10, nous pouvons observer que les médianes de créatinine LCR et de créatinine sanguine sont plus basses de manière significative chez les patients « mal classés pathologiques » ( $p < 0,0001$  et  $p = 0,0023$  respectivement). A l'inverse, les patients dits « mal classés normaux » ont une médiane significativement plus haute de créatinine intrathécale que la cohorte de référence ( $p < 0,0001$ ). Concernant la créatinine plasmatique, nous observons une différence significative mais juste au seuil ( $p = 0,05$ ).

**Tableau 10: tableau comparatif des paramètres biologiques entre les patients mal classés et la cohorte N°1.**

MCP= mal classés pathologiques ; MCN= mal classés normaux ; p value= valeur p.

groupe	Néoptérine LCR (nM) médiane (min-max)	Créatinine LCR ( $\mu\text{M}$ )		Créatinine plasmatique ( $\mu\text{M}$ )		ratio créatinine LCR/ créatinine plasmatique		ratio Néoptérine/ créatinine LCR médiane (min-max)
		médiane (min-max)	p value	médiane (min-max)	p value	médiane (min-max)	p value	
MCP	4,8 (3,6-5,0)	40 (38-53)	0,0001	49 (39-73)	0,0023	0,89 (0,59-1,03)	0,3059	96 (92,3-120,0)
MCN	5,9 (5,1-9,3)	80 (60-119)	<0,0001	77 (50-180)	0,0458	1,06 (0,55-1,61)	0,0028	77,5 (49,1-91,9)
<b>cohorte N°1</b>	<b>3,5 (1,2-5,4)</b>	<b>65 (28-124)</b>		<b>72 (22-141)</b>		<b>0,9 (0,49-2,27)</b>		<b>53,3 (24,0-104,6)</b>

### 3.2.5.2.1. Etude de corrélation entre les valeurs de néoptérine LCR et de créatinine LCR au sein des patients reclassés

Afin de savoir si les valeurs de néoptérine LCR subnormales sont corrélées aux valeurs de créatinine LCR au sein des patients reclassés, nous avons réalisé un test de corrélation. Il existe une corrélation positive entre ces 2 paramètres ( $p = 0,0001$ ) pour les valeurs du groupe « mal classés normaux ». Concernant les patients dits « mal classés pathologiques », il existe une corrélation positive de faible significativité ( $p = 0,05$ ).

### 3.2.5.2.2. Effet du ratio sur les créatinines sanguines élevées

Dans la totalité de la cohorte, 18 patients avaient une créatinine sanguine au-dessus du seuil établi par le laboratoire de biochimie (90  $\mu\text{M}$  pour les femmes, 104  $\mu\text{M}$  pour les

hommes). Au sein des 18 cas, 17 avaient une néoptérine LCR élevée. Concernant le ratio néoptérine/créatinine LCR, parmi les patients reclassés normaux avec le seuil (« mal classés normaux »), nous avons 2 femmes et 7 hommes avec une créatinine sanguine élevée. Les données cliniques de ces 9 patients sont résumées dans l'Annexe 7. La figure 8 résume la proportion de patients reclassés par le seuil du ratio néoptérine/ créatinine LCR et qui ont une créatinine sanguine élevée.

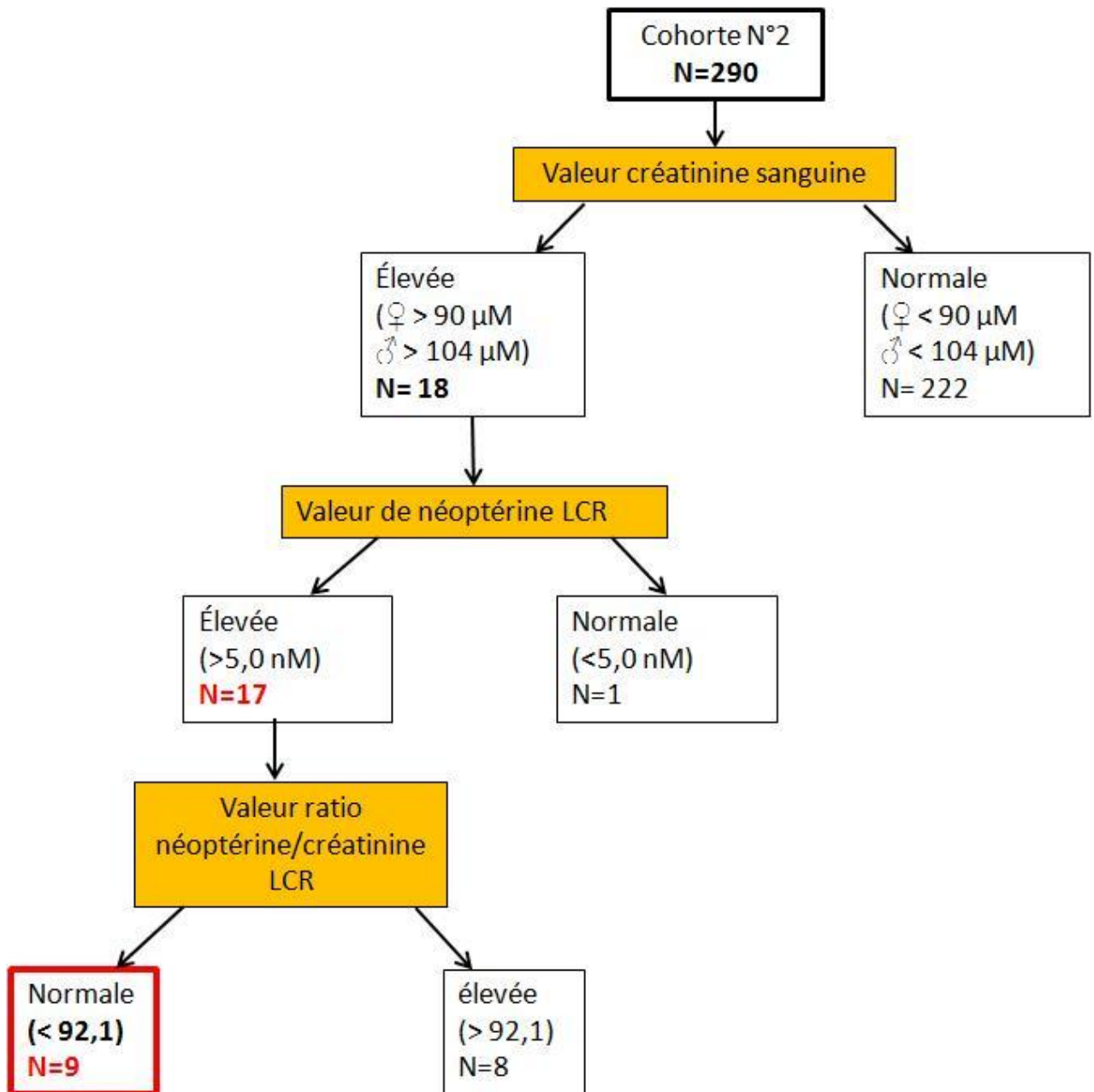


Figure 8 : schéma représentant la proportion de patients reclassés par le ratio néoptérine/ créatinine LCR et ayant une créatinine sanguine élevée



### 3.2.5.2.3. Valeurs de créatinine dans le LCR chez les patients ayant une créatinine sanguine élevée

Si l'on compare maintenant les valeurs de créatinine LCR entre le groupe ayant une créatinine sanguine normale (N=222) et le groupe ayant une créatinine sanguine élevée (N=18), on observe une différence significative ( $p < 0,0001$ ) avec une médiane significativement plus élevée dans le groupe avec une créatinine sanguine élevée (figure 9).

De plus, parmi ces 18 patients pour qui nous avons une créatinine sanguine élevée, il existe une corrélation positive avec les valeurs de créatinine intrathécale ( $p = 0,001$ ).

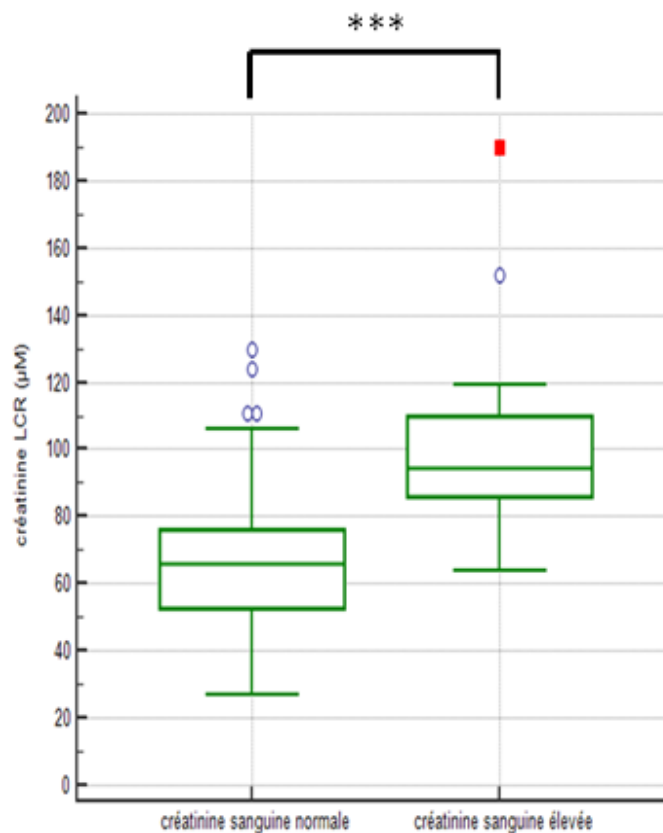


Figure 9 : graphique représentant les médianes de la créatinine LCR dans les 2 groupes : créatinine sanguine normale versus créatinine sanguine élevée (médiane + 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles)

\*\*\* :  $p < 0,0001$

## 4. Discussion

### 4.1. Analyse de la cohorte de référence

Le but principal de ce mémoire était de définir une valeur seuil du ratio néoptérine/créatinine LCR au sein d'une cohorte de patients venant à l'hôpital neurologique de Lyon. En l'absence de possibilité de réaliser une ponction lombaire chez des patients sans trouble nécessitant ce geste, nous avons sélectionné des patients selon des critères cliniques et biologiques précis. Nous avons constaté que cette population était homogène d'un point de vue de la répartition entre les deux sexes et des âges entre les 2 sexes. D'autre part, nous avons une diversité clinique, qui a été répartie en 4 groupes diagnostiques.

Concernant les paramètres biologiques étudiés (néoptérine et créatinine dans le LCR, créatinine sanguine, ratios néoptérine/créatinine LCR et créatinine LCR/créatinine sanguine), nous avons observé une certaine hétérogénéité en fonction des diagnostics et des âges :

- Tout d'abord pour les valeurs de néoptérine : le groupe diagnostique regroupant les MA biologiques diffère significativement du groupe non neurodégénératif. De plus, la valeur de néoptérine intrathécale varie en fonction de l'âge.
- Ensuite concernant les valeurs de créatinine dans le LCR, le groupe MA biologique diffère significativement des autres groupes diagnostiques et les valeurs de créatinine varient en fonction de l'âge également.
- Avec le ratio créatinine LCR/créatinine sanguine, nous retrouvons certaines différences entre les groupes diagnostiques observés avec les valeurs de créatinine LCR. Nous avons également une corrélation entre l'âge des patients les valeurs du ratio.
- Enfin, nous n'observons pas de différence significative entre les groupes pour les valeurs du ratio néoptérine/créatinine LCR. L'utilisation de ce ratio efface donc la tendance de certains groupes, notamment le groupe MA biologique, à être légèrement plus élevé que dans les autres groupes diagnostiques. De plus, la corrélation des valeurs du ratio avec l'âge est plus faible comparé à la néoptérine et à la créatinine LCR ( $p=0,03$  versus  $p<0,0001$  et  $p<0,0001$  respectivement). Néanmoins, cette corrélation avec l'âge est également retrouvée pour le ratio urinaire néoptérine/créatinine avec des valeurs de référence en fonction de l'âge (2).

En résumé, le ratio néoptérine/créatinine LCR semble normaliser l'hétérogénéité des groupes diagnostiques et atténue la corrélation des valeurs avec l'âge.

C'est donc à partir de cette population plus homogène en terme de ratio, que nous avons choisi un seuil au 97,5<sup>ème</sup> percentile.

## **4.2. Analyse des performances diagnostiques du seuil pour le ratio néoptérine/créatinine LCR**

Le seuil établi a été appliqué sur une cohorte de patients de façon rétrospective. Comparativement aux valeurs de néoptérine intrathécale, l'utilisation du seuil à 92,1 du ratio nous permet essentiellement de refaire basculer une bonne proportion de patients neurodégénératifs présentant des valeurs discrètement élevées de néoptérine à des valeurs considérées normales pour le ratio, améliorant donc la spécificité chez des patients pour lesquels on ne s'attend pas une stimulation de l'immunité cellulaire. En revanche, nous semblons perdre de la sensibilité par rapport à la néoptérine seule chez quelques patients avec tumeurs cérébrales et un patient avec infection présumée, donc des patients pour lesquels une stimulation de l'immunité cellulaire est attendue. Nous allons maintenant nous intéresser aux patients reclassés par ce nouveau seuil.

### **4.2.1. Analyse de la répartition diagnostique**

Le reclassement de patients dans différents groupes nous a amené à revoir certains dossiers cliniques, entre autre, en tenant compte de la prise de médicaments ayant pu interférer sur la stimulation de l'immunité cellulaire.

#### **4.2.1.1. Valeurs de néoptérine**

Nous observons 2 groupes qui se détachent des autres, à savoir le groupe des infections neurologiques et le groupe des tumeurs cérébrales (figure 5). Ceci est cohérent avec la littérature (33, 49). D'autre part, tous les cas de lymphomes ont une valeur pathologique de néoptérine LCR (figure 7). La néoptérine semble donc détecter tous les cas de lymphomes cérébraux, quel que soit le stade de la maladie.

#### **4.2.1.2. Valeurs du ratio néoptérine/créatinine LCR**

Le groupe neurodégénératif se détache des autres groupes par une médiane du ratio plus basse que celles des autres groupes (figure 6). En effet, nous constatons qu'une grosse proportion de patients atteints de maladie neurodégénérative présentant une valeur élevée de néoptérine LCR, ont un ratio normal (54 patients mal classés sur 67, voir figure 7). Cependant, il reste 13 patients pour lesquels la valeur brute de néoptérine LCR et le ratio sont pathologiques. Cette persistance d'élévation du ratio LCR doit amener à une

exploration des étiologies possibles (infection débutante, neuro-inflammation ou néoplasie cérébrale) en tant que comorbidité chez des patients ayant une maladie neurodégénérative.

Un patient appartenant au groupe infectieux avait une néoptérine LCR supérieure au seuil, mais un ratio normal. La reprise de ce dossier clinique montre que si la conclusion retenait l'étiologie infectieuse comme étant la plus probable, aucun agent étiologique n'avait cependant été retrouvé, ce qui n'exclue pas une infection à agent atypique et non recherché.

De plus, nous observons également un reclassement de patients n'ayant pas de maladie neurodégénérative. Etant donnée l'hétérogénéité de ce groupe diagnostique, il est difficile de conclure quant à ce reclassement de patients.

Enfin, nous observons 3 cas de lymphomes cérébraux ayant un ratio normal, ce qui nous fait perdre de la sensibilité sur ce groupe diagnostique connu pour augmenter la néoptérine LCR (49). Après des recherches à posteriori dans leurs dossiers cliniques, il s'est avéré que ces patients étaient connus et traités pour le lymphome, notamment par des corticoïdes pour au moins deux d'entre eux et du rituximab pour le dernier. Cela pourrait donc expliquer la valeur subnormale de néoptérine intrathécale pour ces patients et leur reclassement par une valeur normale du ratio. Nous pourrions émettre l'hypothèse de l'intérêt du ratio néoptérine/créatinine LCR en tant que marqueur de l'efficacité du traitement du lymphome cérébral.

#### **4.2.2. Analyse des patients dits « mal classés normaux »**

Les patients dits « mal classés normaux » sont les patients ayant une néoptérine supérieure au seuil, avec un ratio néoptérine/créatinine LCR inférieur au seuil sélectionné (N= 46).

Concernant les valeurs de néoptérine intrathécale, elles s'échelonnaient entre 5,1 et 9,3 nM. Nous pouvons en déduire que l'application du ratio permet dans notre population de reclasser les valeurs subnormales de néoptérine LCR. Par ailleurs, les valeurs de créatinine LCR sont significativement plus élevées comparé à la cohorte de référence (tableau 10).

De plus, nous avons observé une corrélation entre les valeurs de néoptérine LCR et les valeurs de créatinine LCR.

Nous pouvons donc conclure que dans notre population, le ratio permet de reclasser les patients ayant des valeurs subnormales de néoptérine, en relation avec des valeurs élevées de créatinine LCR. L'hypothèse la plus plausible (qui est notre hypothèse de départ) est que dans ces cas, l'élévation légère observée de néoptérine n'est pas liée à une stimulation

intrathécale de l'immunité cellulaire et suit de manière parallèle l'élévation de la créatinine.

Pour aller plus en détails, nous avons analysé différents paramètres pouvant expliquer cette reclassification.

#### 4.2.2.1. Impact d'une créatinine sanguine élevée

Dans la cohorte N°2, nous avons 18 patients pour lesquels la créatinine sanguine dépassait les normes du laboratoire. Sur les 18 patients, 17 avaient une néoptérine LCR élevée. Après application du seuil du ratio, 9 patients ont été reclassés normaux, soit environ la moitié de l'effectif. Nous avons observé une créatinine LCR élevée chez ces patients, probablement en lien avec la créatinine sanguine élevée.

Nous pouvons donc conclure que dans notre population, l'application du ratio néoptérine/créatinine LCR permet de reclasser une bonne proportion des patients ayant un profil biologique composé d'une néoptérine subnormale associée à des créatinines sanguines et LCR élevées.

#### 4.2.2.2. Analyse diagnostique des « mal classés normaux » :

Parmi les 46 patients reclassés, 19 avaient une maladie neurodégénérative, dont 12 ayant une maladie d'Alzheimer et apparentée. Douze patients atteints de maladie non neurodégénérative ont été reclassés également (tableau 9). Comme vu précédemment, 3 cas de lymphomes cérébraux traités ont un ratio normal.

Nous pouvons donc conclure que dans notre population, le ratio néoptérine/créatinine LCR permet de reclasser les patients notamment neurodégénératifs, essentiellement les patients MA. Le nombre de patients avec lymphomes traités est trop faible pour conclure.

#### 4.2.3. Analyse des patients dits « mal classés pathologiques »

Les patients dits « mal classés pathologiques » sont les patients pour lesquels la valeur de néoptérine intrathécale était en-dessous du seuil décisionnel et ayant un ratio néoptérine/créatinine LCR au-dessus du seuil. Nous avons 7 patients dans ce cas précis.

D'un point de vue biologique, nous observons un taux de créatinine LCR significativement plus faible que dans la cohorte de référence. De plus, les créatinines sanguines sont également plus faibles que dans la cohorte de référence (tableau 10).

Au niveau clinique, nous avons 4 patients inflammatoires (dont 2 SEP et un Guillain-Barré), un cas non neurodégénératif et 2 patients atteints de tumeurs cérébrales et/ou métastases cérébrales, autre que les lymphomes cérébraux. Le nombre de patients étant

faible, nous ne pouvons qu'émettre l'hypothèse suivante : le ratio pourrait reclasser certains patients neuro-inflammatoires connus dans la littérature pour stimuler la synthèse intrathécale de néoptérine (51, 55). Cependant, nous savons également que la néoptérine n'augmente dans le LCR que lors de poussées chez un patient atteint de SEP (54). Il faudrait donc revoir l'ensemble des patients pour connaître l'état inflammatoire au moment de la PL.

#### **4.2.4. Interprétation des valeurs de créatinine LCR en fonction des patients reclassés**

Nous constatons donc que la reclassification des patients « mal classés normaux » est essentiellement due à une valeur plus élevée de créatinine LCR et, à l'inverse, pour les patients reclassés en « mal classés pathologiques » à une valeur de créatinine LCR plus faible que dans la cohorte de référence. Le passage de la créatinine du compartiment sanguin vers le LCR se fait par transport actif. Les taux de créatinine LCR et sanguins augmentent et s'accumulent en cas d'insuffisance rénale (75). La clairance intrathécale de la créatinine LCR se fait par efflux, cependant les mécanismes physiopathologiques du cycle de la créatinine sont encore mal connus, tant en conditions physiologiques qu'en conditions pathologiques telles que l'insuffisance rénale chronique (76), ou encore dans les maladies neurodégénératives (77). Par ailleurs, un des points limitants à ce travail, est la temporalité de la mesure de la créatinine sanguine par rapport à la date de la PL. En effet, nous n'avons pas le dosage de la créatinine sanguine le jour-même de la ponction lombaire pour tous les patients. Ainsi, nous avons accepté les dosages de créatinine plasmatique dans une plage d'une semaine avant ou après la ponction lombaire, étant donné la relative stabilité des concentrations plasmatiques de la créatinine, en l'absence d'insuffisance rénale fonctionnelle (déshydratation intense ...) ou de modification importante de l'apport carné. Ceci peut donc être un des biais d'interprétation de la fonction rénale. Enfin, la valeur de la créatinine plasmatique n'est pas le reflet exact de la fonction rénale. Pour cela, nous aurions dû relever également le débit de filtration glomérulaire.

Le lien entre l'élévation modérée de la néoptérine LCR en parallèle à une valeur élevée de créatinine LCR n'est pas établi. Cependant, un problème de clairance (cérébrale ± rénale) pourrait être une des explications.

#### 4.2.5. Pertinence du seuil pour le ratio néoptérine/créatinine LCR

Au vu de ces résultats, le ratio néoptérine/créatinine LCR s'avère utile lorsque le taux de néoptérine intrathécale se situe dans les valeurs subnormales et avec une créatinine LCR élevée (à partir de 80  $\mu\text{M}$ , soit la médiane de notre population des mal classés normaux). Dans une majorité des cas, il peut s'agir soit de patients atteints de maladie neurodégénérative (N=19/46), soit d'atteinte non neurodégénérative sans composante inflammatoire (N=12/46).

A l'inverse, pour les patients avec une créatinine LCR basse (en-dessous de 40  $\mu\text{M}$ , soit la médiane du groupe des patients mal classés pathologiques) avec en parallèle une créatinine plasmatique basse, le ratio néoptérine/créatinine LCR ne devrait pas être utilisé pour l'interprétation du dosage de la néoptérine car d'une part, le nombre de ce type de patients reste limité dans notre étude et d'autre part, nous n'avons pas d'explication physiopathologique claire sous-jacente dans la littérature.

D'un point de vue clinique, malgré la baisse « présumée » de sensibilité, tous les patients infectieux (avec agent infectieux retrouvé) ont un ratio au-dessus du seuil sélectionné. Il en est de même pour les maladies neuro-inflammatoires connues dans la littérature pour augmenter significativement la néoptérine intrathécale : SEP, neuro-sarcoïdose, Guillain-Barré. Cependant, 3 cas de lymphomes cérébraux ont une valeur inférieure au seuil, qui s'avèrent à posteriori être connus et traités.

Toutefois, il faut rester prudent quant à l'interprétation de ce seuil. En effet, notre population de référence est une population âgée très ciblée venant du service de neurologie, qui ne suit pas une loi normale. Le choix de notre cohorte a été établi dans le but de répondre à une question précise de notre laboratoire : que faire des bilans présentant une néoptérine subnormale? Par ce biais de recrutement, notre population de patients était très hétérogène et contenait notamment des patients avec des pathologies variées. Notre seuil établi ne peut donc pas être extrapolable à d'autres populations en dehors des services de neurologie de Lyon venant consulter pour un dosage de la néoptérine dans le LCR, ni à d'autres études ayant d'autres objectifs.

### 4.3. Perspectives

Le choix du seuil du ratio dépend du choix du percentile de la population étudiée. Bien que le National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS) préconise de choisir le 97,5<sup>ème</sup> percentile avec notre population, nous manquons de valeurs proches de

ce seuil pour l'utiliser à l'heure actuelle avec certitude. En effet, dans notre population, peu de valeurs séparent le 97,5<sup>ème</sup> percentile du 95<sup>ème</sup> percentile, le seuil passant de 92,1 à 79,4. Les sensibilité et spécificité du ratio en seraient très modifiées. Dans l'attente d'avoir une cohorte de référence avec un plus grand nombre de patients, il serait plus prudent d'appliquer un seuil plus faible que 92,1 par exemple au 95<sup>ème</sup> percentile ce qui permettrait de bien classer 81% des patients avec une stimulation de l'immunité cellulaire probable et 84% des patients sans stimulation probable de l'immunité cellulaire, contre respectivement 69% et 92% pour le seuil à 92,1 (Annexe 7).

Un des enseignements de notre étude est de réaliser une séparation plus fine des patients en fonction de leur diagnostic afin de pouvoir utiliser une véritable analyse de sensibilité et spécificité avec l'aide des courbes ROC. Cette étude nous permet également d'envisager une approche prospective afin d'éviter certaines limites soulignées dans notre travail.

Sur un versant plus fondamental, une autre perspective serait d'étudier la physiopathologie de la créatinine et de la néoptérine concernant leur transport de la périphérie au LCR ainsi que leur clairance du LCR vers la périphérie afin d'apporter des réponses quant aux résultats trouvés : une collaboration avec une équipe du CRNL expérimentée dans l'étude de la BHE pourrait être envisagée.



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON I  
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES  
FACULTE DE PHARMACIE DE LYON

**CONCLUSIONS**

**THESE soutenue par Mlle Flora KACZOROWSKI**

Le dosage de la néoptérine dans le LCR vise à mettre en évidence tout processus infectieux viral, inflammatoire, tumoral impliquant l'immunité à médiation cellulaire. Du fait de l'élimination rénale de la néoptérine, le dosage de la créatinine dans le LCR est réalisé en parallèle dans le laboratoire. Il a été observé en pratique quotidienne que certaines des valeurs de néoptérinorachies subnormales (entre 5 et 8 nM) étaient associées à une valeur de créatinine élevée par rapport à la majorité des patients. Il n'existe pas d'étude portant sur l'impact d'une insuffisance rénale sur le taux de néoptérine dans le LCR. De même, la physiopathologie de la néoptérine dans le LCR est peu connue.

Ce travail avait pour objectif d'exprimer les valeurs par le ratio néoptérine/créatinine LCR et d'en définir un seuil pour voir s'il permettrait de mieux classer les patients ayant une valeur subnormale de néoptérine sans processus neuro-infectieux ou inflammatoire objectivé.

A l'aide d'une cohorte de référence de 294 patients, une valeur seuil de 92,1 pour le ratio néoptérine/créatinine LCR a été déterminé en utilisant le 97,5<sup>ème</sup> percentile.

A partir de ce seuil, les performances diagnostiques ont été évaluées sur une seconde cohorte de patients de manière rétrospective. A ce seuil, la sensibilité et la spécificité du ratio néoptérine/créatinine LCR sont de 68,5% et 92,6% respectivement. Nous obtenons un ratio normal pour les patients ayant une néoptérinorachie subnormale avec une créatinine LCR augmentée. Cependant, nous observons une baisse de sensibilité du ratio par rapport à la néoptérinorachie brute, malgré une bonne spécificité. Il semble nécessaire d'augmenter la taille de la cohorte du fait du percentile utilisé à 97,5% et d'envisager d'utiliser un seuil au 95<sup>ème</sup> percentile, du moins temporairement. Par ailleurs, ce seuil semble ne pas pouvoir être interprété lors de créatinine intrathécale basse (inférieure à 40µM), en raison de la méconnaissance du mécanisme physiopathologique de la créatinine au niveau cérébral.

D'un côté plus fondamental, ce travail ouvre la perspective de recherches sur le passage de la néoptérine et de la créatinine depuis la périphérie jusqu'au cerveau et également la clairance de ces deux métabolites du cerveau à la périphérie.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

**Lyon, le 9 septembre 2019**

**Le président du Jury, Professeur Luc ZIMMER**



**Vu, la Directrice de l'ISPB – Faculté de Pharmacie de Lyon**

**Pour le Président de l'Université Claude Bernard**

**Professeur Christine VINCIGUERRA**



## **Annexe 1. Description clinique des 2 patients ayant des valeurs extrêmes hautes pour le ratio créatinine LCR/ créatinine sanguine**

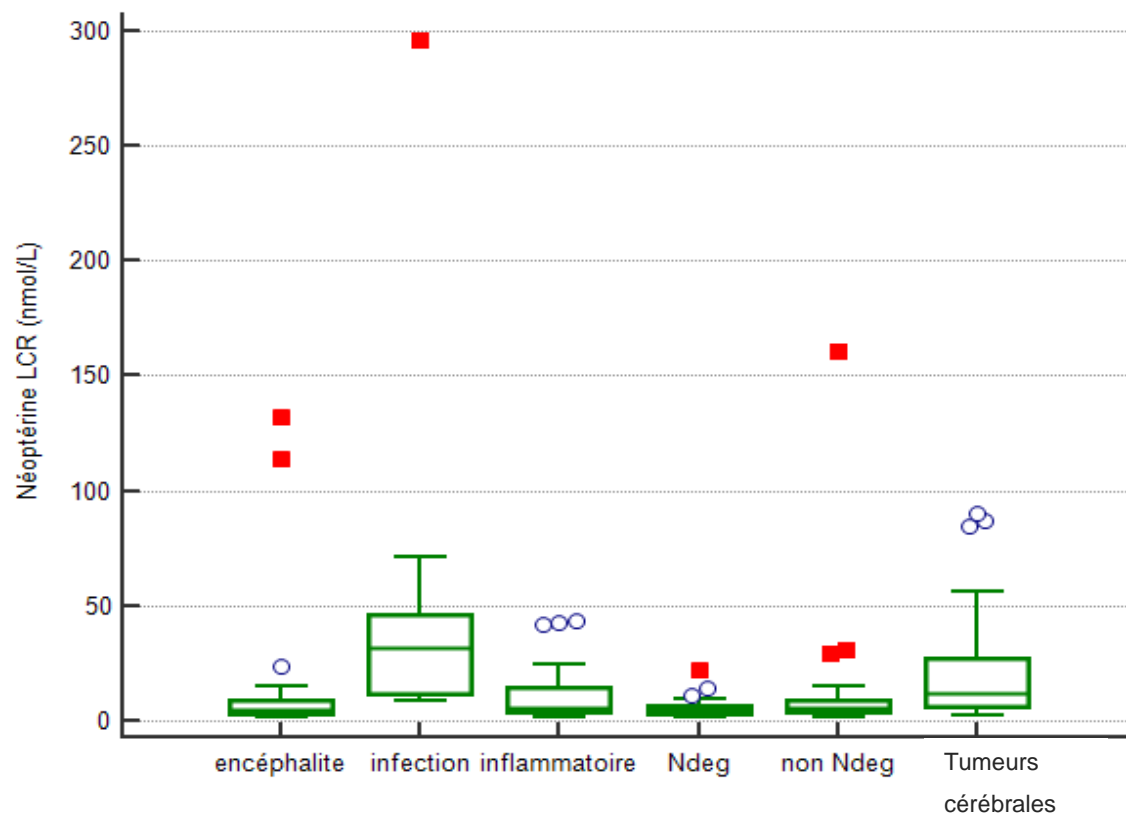
### Patient 1

Patiente 20 ans qui est venue à l'hôpital pour céphalée et un bilan de l'occlusion de la veine centrale de la rétine. La patiente ne présentait pas d'autres signes cliniques. Elle pesait 57kg pour 1m70. La valeur de la néoptérine dans le LCR était de 2,2 nM, avec une créatinine LCR de 50,0 µM et une créatininémie de 22µM. Le ratio néoptérine/créatinine LCR était de 44 et le ratio créatinine LCR/ créatinine plasmatique était de 2,27. Cette patiente a été classée dans la catégorie "normal" d'un point de vue cérébral.

### Patient2

Patiente de 68 ans venue à l'hôpital neurologique pour une probable maladie de Horton. L'examen neurologique normal à l'entrée. Elle présente des céphalées de tension, une douleur de la mâchoire et un signe du peigne. Elle a eu une perte de 4kg en 7 mois et pesait 78kg pour 1m60. La valeur de la néoptérine LCR était de 2,9nM, avec une créatinine dans le LCR de 57µM et une créatininémie dosée la veille à 27µM. Le ratio néoptérine/créatinine LCR était de 50,9 et le ratio créatinine LCR/ créatinine plasmatique était de 2,11. Cette patiente était classé dans la catégorie non neurodégénératif inflammatoire.

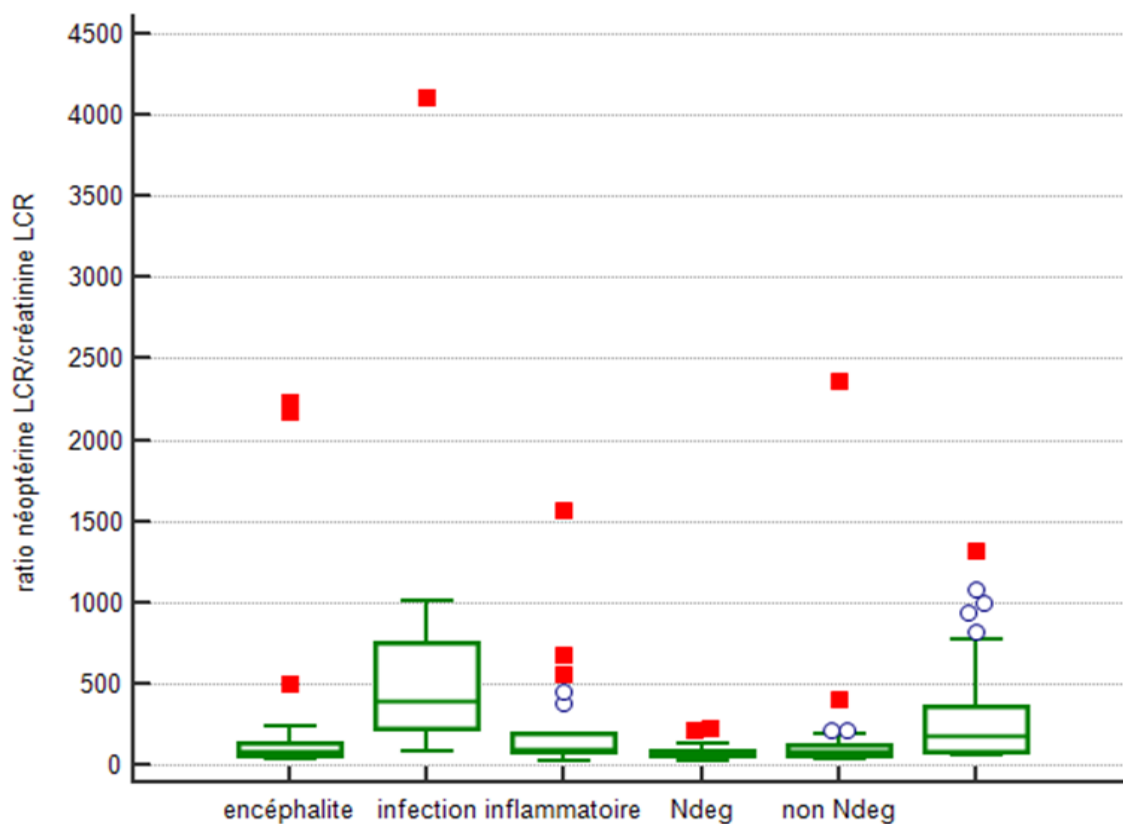
**Annexe 2. Test de Kruskal-Wallis des valeurs de néoptérine LCR entre les différents groupes diagnostiques de la cohorte N°2**



### Annexe 3. Tableau récapitulatif des valeurs extrêmes de néoptérine retrouvées dans les différents groupes diagnostics de la cohorte N°2

âge	sexe	groupe diagnostic	commentaire diagnostic	traitement au moment de la PL	néoptérine LCR (nmol/L)	BOC	créatinine LCR (µM)	ratio néoptérine LCR/ créatinine LCR	ratio créatinine LCR/créatinine sanguine	créatinine sanguine (µM)	GB	GR	protéines (g/L)
72	M	encéphalite	kc rein métastaté cerveau occipital et frontal (exerese occipitale G) et crises d'épilepsie. Méningoencéphalite inflammatoire suite au nivolumab. Ac anti GFAP. conclusion: encéphalite iatrogène au nivolumab, possible progression métastases cérébrales	nivolumab, keppra urbanyl corticoïdes	132,4	+	61	2170,5	0,7	89	35	<100	0,72
72	M	encéphalite	suivi encéphalite auto immune sur carcinome ethmoïde Ac anti-MA2	corticoïdes, Ig IV, endoxan, keppra	113,7	+	51	2229,4	1,0	51	32	2000	0,82
74	F	infection	suivi d'histoplasmose chez patiente immunodéprimée (par splenectomie et rituximab suite à SAM sur réactivation EBV). Apparition de troubles récents: diplopie aphasie troubles cognitifs fluctuants. Conclusion: méningite chronique infectieuse	oracilline sertraline laroxyl xanax	295,7	+	72	4106,9	1,2	62	57	<100	2,04
36	F	non Ndeg	malaise, perte de connaissance avec défaillance hémodynamique. Bonne résolution. Lymphome B à grande cellule depuis 8 ans. Coma, perte de connaissance avec défaillance hémodynamique, SDRA. Bonne résolution --> aucun agent trouvé	aucun	29,2	-	72	405,6	1,5	47	<2	<100	0,23
67	F	Non Ndeg	leucopathie découverte à l'IRM depuis 6 mois, apathie, indifférence et ralentissement psychomoteur, troubles du langage, de la marche. ATCD gougerot sjogren-polymyosite. Biopsie cérébrale : vasculite des petits vaisseaux d'origine autoimmune probablement en relation avec son sjogren et sa cirrhose biliaire primitive (par élimination des autres étiologies). Bonne évolution sous ENDOXAN: Vasculite inflammatoire améliorée et polymyosite anti-KU	inexium janumet ursolvan corticoïdes monoprost	160,8	+	68	2364,7	1,4	47	11	16	0,72
67	M	Non Ndeg	rejets de greffe rénale, exclusion vasculite cérébrale mais démence d'aggravation rapide, probable vasculite cérébrale sur HTA et greffe rénale, IRC	corticoïdes, anti HTA anti chol	30,6	+	190	161,1	0,5	366	<2	110	0,33
64	M	Ndeg	concertation MAGICC: patient frontal, apathie, désinhibition, ETOH, Grignotage, dépense excessive avec mesure de protection juridique, DSC hypofixation compatible avec DFT Troubles de la mémoire et troubles dysexécutifs, IRM: atrophie temporale conclusion: démence maladie sémantique (et autres DFT vt) 03/07/2015	non renseigné	22,1	non dosé	97	227,8	0,9	114	13	<100	0,47

**Annexe 4. Test de Kruskal-Wallis des valeurs du ratio néoptérine/créatinine LCR en fonction des groupes diagnostiques de la cohorte N°2**



**Annexe 5. Tableau récapitulatif des valeurs extrêmes du ratio néoptérine / créatinine LCR retrouvées dans les différents groupes diagnostics de la cohorte N°2**

En jaune, les patients en commun avec les valeurs extrêmes de néoptérine LCR de l'Annexe 3.

âge	sexe	groupe diagnostic	commentaire diagnostic	traitement au moment de la PL	néoptérine LCR (nmol/L)	BOC	créatinine LCR (µM)	ratio néoptérine LCR/ créatinine LCR	ratio créatinine LCR/ créatinine sanguine	créatinine sanguine (µM)	GB	GR	protéines (g/L)
72	M	encéphalite	kc rein métastasé cerveau occipital et frontal (exeres occipitale G) et crises d'épilepsie. Méningoencéphalite inflammatoire suite au nivolumab. Ac anti GFAP. conclusion: encéphalite iatrogène au nivolumab, possible progression métastases cérébrales	nivolumab, kepra urbanyl corticoïdes	132,4	+	61	2170,49	0,69	89	35	<100	0,72
69	F	encéphalite	encephalite auto immune sur néoplasie ovarienne ac anti YO	non renseigné	23,4	+	47	497,87	0,87	54	3	100	0,52
72	M	encéphalite	suivi encéphalite auto immune sur carcinome ethmoïde Ac anti-MA2	corticoïdes , Ig IV , endoxan, kepra	113,7	+	51	2229,41	1,00	51	32	2000	0,82
74	F	infection	suivi d'histoplasmose chez patiente immunodéprimée (par splenectomie et rituximab suite à SAM sur réactivation EBV). Apparition de troubles récents: diplopie aphasie troubles cognitifs fluctuants. Conclusion: méningite chronique infectieuse	oracilline sertraline laroxyl xanax	295,7	+	72	4106,94	1,16	62	57	<100	2,04
57	M	inflammatoire	apparition diplopie binoculaire, ccl neurosarcoïdose avec atteinte neuro centrale (hydrocéphalie en 2017)	aucun	43,6	1 bande	64	681,25	0,67	96	23	<100	1,24
58	F	inflammatoire	localisation possible cérébrale de la sarcoïdose à point de départ pulmo. Rien de sûr depuis fev 2019 sur la neurosarcoïdose	kepra anti diabétique atarax crestor flecaine	43	non dosé	77	558,44	0,85	91	<2	<100	0,55
24	F	inflammatoire	NMOSD à AQP4+ post partum à 8 mois d'évolution favorable sous corticoïdes	non renseigné	42,2	1 bande	27	1562,96	0,60	45	18	110	0,35

Suite de l'Annexe 5.

43	M	Ndeg	probable syndrome malin des neuroleptiques, lymphome B à grandes cellules sans infiltration méningée, méthotrexate prophylactique intrathécal, pas d'origine infectieuse ou inflammatoire à l'IRM, rhabdomyolyse. Terrain psy, classé en neurodégénératif autre.	abilify lorazepam	7,7	-	36	213,89	0,55	66	<2	406	0,26
64	M	Ndeg	concertation MAGICC: patient frontal, apathie, desinhibition, EtOH, Grignotage, depense excessive avec mesure de protection juridique, DSC hypofixation compatible avec DFT Troubles de la mémoire et troubles dysexecutifs, IRM : atrophie temporale conclusion: démence maladie sémantique (et autres DFT vt)	non renseigné	22,1	non dosé	97	227,84	0,85	114	13	<100	0,47
36	F	non Ndeg	malaise, perte de connaissance avec défaillance hémodynamique. Bonne résolution. Lymphome B à grande cellule depuis 8 ans . Coma , perte de connaissance avec défaillance hémodynamique, SDRA. Bonne résolution --> aucun agent trouvé	aucun	29,2	-	72	405,56	1,53	47	<2	<100	0,23
67	F	Non Ndeg	leucopathie découverte à l'IRM depuis 6 mois, apathie, indifférence et ralentissement psychomoteur, troubles du langage, de la marche. ATCD gougerot sjogren-polymiosite. Biopsie cerebrale : vasculite des petits vaisseaux d'origine autoimmune probablement en relation avec son sjogren et sa cirrhose biliare primitive (par elimination des autres etiologies). Bonne évolution sous ENDOXAN: Vasculite inflammatoire améliorée et polymyosite anti-KU	inexium janumet ursolvan corticoïdes monoprost	160,8	+	68	2364,71	1,45	47	11	16	0,72
86	F	tumeur cérébrale	lymphome cérébral primitif B à grandes cellules (PCNSL)	non connu	87	+	66	1318,18	1,43	46	7	2900	0,3



**Annexe 6. Tableau récapitulatif des 9 patients reclassés négatifs par le ratio et ayant une créatinine sanguine élevée**

âge au moment de la PL	Sexe	diagnostic COG	Commentaire	traitement	Néoptérine (nM)	Créatinine LCR (µM)	ratio Néoptérine/ Créatinine LCR	créatinine (LCR)/ créatinine (sang)	créatinine plasmatique (µM)
77	M	lymphome cérébral	lymphome B à grandes cellules	corticoïdes imurel plaquenil	6,7	76	88,2	0,70	108
68	M	suspicion d'infection	suspicion méningo-encéphalite herpétique sans virus ni germe retrouvé mais amélioration sous anti viral : encéphalite virale non étiquetée	previscan bisoprolol exforge amoxicilline aciclovir gentamycine	9,3	119	78,2	0,71	167
66	M	lymphome cérébral	lymphome cérébral de l'immunodéprimé dans contexte de greffe cardiaque, infection à EBV	rituximab	6,8	94	72,3	0,55	171
63	M	psychiatrique	syndrome confusionnel rapporté à un épisode dépressif majeur		5,5	87	63,2	0,61	143
79	M	non neurodégénératif autre	céphalées, neuropathies d'origine mixte (DT2)		5,7	75	76,0	0,67	112
74	F	MCJ	MCJ, choc cardiogénique sur ACFA mal contrôlée		5,7	116	49,1	0,64	180
86	M	HPN	dilatation tétraventriculaire à l'IRM faisant suspecter une HPN		6,3	99	63,6	0,75	132

Suite de l'Annexe 6.

âge au moment de la PL	Sexe	diagnostic COG	Commentaire	traitement	Néoptérine (nM)	Créatinine LCR (µM)	ratio Néoptérine/ Créatinine LCR	créatinine (LCR)/ créatinine (sang)	créatinine plasmatique (µM)
75	F	psychiatrique	troubles mélancoliformes	miansérine dépakote tercian seresta	7,7	91	84,6	0,89	102
69	M	HPN	Suivi depuis 2 ans pour suspicion de syndrome parkinsonien. Syndrome dépressif, épisode maniaque, impulsivité, agressivité. Piste privilégiée HPN car amélioration nette de la marche et du ralentissement psychomoteur après PL déplétive. Va être opéré en 2019.	seresta duloxétine depakote	8	102	78,4	0,89	115

**Annexe 7. Tableau résumant la sensibilité et spécificité du seuil à 92,1 pour le ratio néoptérine/créatinine LCR**

IC 95 Se : intervalle de confiance à 95% de la sensibilité, IC 95 Sp : intervalle de confiance à 95% de la spécificité

<b>seuil</b>	<b>percentile</b>	<b>Sensibilité</b>	<b>IC 95 se</b>	<b>Spécificité</b>	<b>IC 95 sp</b>
<b>92,1</b>	97,5	68,5%	60,3-75,9	92,6%	85,3-97,0
<b>79.4</b>	95	80,8%	73,5-86,9	84,0%	75,0-90,8

# Références bibliographiques

---

1. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflammation research : official journal of the European Histamine Research Society* [et al]. 2003 Aug;52(8):313-21.
2. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Current drug metabolism*. 2002 Apr;3(2):175-87.
3. Longo N. Disorders of bipterin metabolism. *Journal of inherited metabolic disease*. 2009 Jun;32(3):333-42.
4. Werner ER, Werner-Felmayer G, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Yim JJ, et al. Tetrahydrobiopterin biosynthetic activities in human macrophages, fibroblasts, THP-1, and T 24 cells. GTP-cyclohydrolase I is stimulated by interferon-gamma, and 6-pyruvoyl tetrahydropterin synthase and sepiapterin reductase are constitutively present. *The Journal of biological chemistry*. 1990 Feb 25;265(6):3189-92.
5. Woll E, Weiss G, Fuchs D, Lang F, Wachter H. Effect of pteridine derivatives on intracellular calcium concentration in human monocytic cells. *FEBS letters*. 1993 Mar 8;318(3):249-52.
6. Schobersberger W, Hoffmann G, Grote J, Wachter H, Fuchs D. Induction of inducible nitric oxide synthase expression by neopterin in vascular smooth muscle cells. *FEBS letters*. 1995 Dec 27;377(3):461-4.
7. Weiss G, Glaser K, Kronberger P, Ambach E, Fuchs D, Bodner E, et al. Distinct distributions of D-erythro-neopterin in arteries and veins and its recovery by an enterohepatic circulation. *Biological chemistry Hoppe-Seyler*. 1992 May;373(5):289-94.
8. Fuchs D, Stahl-Hennig C, Gruber A, Murr C, Hunsmann G, Wachter H. Neopterin-its clinical use in urinalysis. *Kidney international Supplement*. 1994 Nov;47:S8-11.
9. Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, Hausen A, Lang A, Niederwieser D, et al. Immune response-associated production of neopterin. Release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *The Journal of experimental medicine*. 1984 Jul 1;160(1):310-6.
10. Denz H, Fuchs D, Huber H, Nachbaur D, Reibnegger G, Thaler J, et al. Correlation between neopterin, interferon-gamma and haemoglobin in patients with haematological disorders. *European journal of haematology*. 1990 Mar;44(3):186-9.
11. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 1992;29(3-4):307-41.
12. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Werner ER, Dierich MP, Wachter H. Neopterin as a marker for activated cell-mediated immunity: application in HIV infection. *Immunology today*. 1988 May;9(5):150-5.
13. Mildvan D, Spritzler J, Grossberg SE, Fahey JL, Johnston DM, Schock BR, et al. Serum neopterin, an immune activation marker, independently predicts disease progression in advanced HIV-1 infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2005 Mar 15;40(6):853-8.
14. Zangerle R, Steinhuber S, Sarcelletti M, Dierich MP, Wachter H, Fuchs D, et al. Serum HIV-1 RNA levels compared to soluble markers of immune activation to predict disease progression in HIV-1-infected individuals. *International archives of allergy and immunology*. 1998 Jul;116(3):228-39.
15. Hagberg L, Cinque P, Gisslen M, Brew BJ, Spudich S, Bestetti A, et al. Cerebrospinal fluid neopterin: an informative biomarker of central nervous system immune activation in HIV-1 infection. *AIDS research and therapy*. 2010 Jun 3;7:15.
16. Fuchs D, Hausen A, Kofler M, Kosanowski H, Reibnegger G, Wachter H. Neopterin as an index of immune response in patients with tuberculosis. *Lung*. 1984;162(6):337-46.

17. Horak E, Gassner I, Solder B, Wachter H, Fuchs D. Neopterin levels and pulmonary tuberculosis in infants. *Lung*. 1998;176(5):337-44.
18. Tahar R, Albergaria C, Zeghidour N, Ngane VF, Basco LK, Roussilhon C. Plasma levels of eight different mediators and their potential as biomarkers of various clinical malaria conditions in African children. *Malaria journal*. 2016 Jun 29;15:337.
19. Facer CA. Malaria antigens stimulate neopterin secretion by PBMC and U937 cells. *Microbiology and immunology*. 1995;39(3):207-11.
20. Zwingenberger K, Harms G, Feldmeier H, Muller O, Steiner A, Bienzle U. Liver involvement in human schistosomiasis mansoni. Regression of immunological and biochemical disease markers after specific treatment. *Acta tropica*. 1988 Sep;45(3):263-75.
21. Sucher R, Schroecksadel K, Weiss G, Margreiter R, Fuchs D, Brandacher G. Neopterin, a prognostic marker in human malignancies. *Cancer letters*. 2010 Jan 1;287(1):13-22.
22. Muller MM, Curtius HC, Herold M, Huber CH. Neopterin in clinical practice. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1991 Sep 14;201(1-2):1-16.
23. Margreiter R, Fuchs D, Hausen A, Huber C, Reibnegger G, Spielberger M, et al. Neopterin as a new biochemical marker for diagnosis of allograft rejection. Experience based upon evaluation of 100 consecutive cases. *Transplantation*. 1983 Dec;36(6):650-3.
24. Honlinger M, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Schonitzer D, Werner ER, et al. [Serum neopterin determination for the additional safeguarding of blood transfusions. Our experiences with 76,587 blood donors]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 1989 Feb 3;114(5):172-6.
25. Eisenhut M. Neopterin in Diagnosis and Monitoring of Infectious Diseases. *Journal of biomarkers*. 2013;2013:196432. : 26317013.
26. Reibnegger G, Egg D, Fuchs D, Gunther R, Hausen A, Werner ER, et al. Urinary neopterin reflects clinical activity in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis and rheumatism*. 1986 Sep;29(9):1063-70.
27. Prior C, Bollbach R, Fuchs D, Hausen A, Judmaier G, Niederwieser D, et al. Urinary neopterin, a marker of clinical activity in patients with Crohn's disease. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1986 Feb 28;155(1):11-21.
28. Husain N, Tokoro K, Popov JM, Naides SJ, Kwasny MJ, Buchman AL. Neopterin concentration as an index of disease activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013 Mar;47(3):246-51.
29. Bansil S, Mithen FA, Singhal BS, Cook SD, Rohowsky-Kochan C. Elevated neopterin levels in Guillain-Barre syndrome. Further evidence of immune activation. *Archives of neurology*. 1992 Dec;49(12):1277-80.
30. Erren M, Reinecke H, Junker R, Fobker M, Schulte H, Schurek JO, et al. Systemic inflammatory parameters in patients with atherosclerosis of the coronary and peripheral arteries. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999 Oct;19(10):2355-63.
31. Gupta S, Fredericks S, Schwartzman RA, Holt DW, Kaski JC. Serum neopterin in acute coronary syndromes. *Lancet*. 1997 Apr 26;349(9060):1252-3.
32. Berg KS, Stenseth R, Pleym H, Wahba A, Videm V. Neopterin predicts cardiac dysfunction following cardiac surgery. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2015 Nov;21(5):598-603.
33. Hagberg L, Dotevall L, Norkrans G, Larsson M, Wachter H, Fuchs D. Cerebrospinal fluid neopterin concentrations in central nervous system infection. *The Journal of infectious diseases*. 1993 Nov;168(5):1285-8.
34. Brew BJ, Bhalla RB, Paul M, Gallardo H, McArthur JC, Schwartz MK, et al. Cerebrospinal fluid neopterin in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Annals of neurology*. 1990 Oct;28(4):556-60.

35. Dotevall L, Fuchs D, Reibnegger G, Wachter H, Hagberg L. Cerebrospinal fluid and serum neopterin levels in patients with Lyme neuroborreliosis. *Infection*. 1990 Jul-Aug;18(4):210-4.
36. Fredrikson S, Eneroth P, Link H. Intrathecal production of neopterin in aseptic meningo-encephalitis and multiple sclerosis. *Clinical and experimental immunology*. 1987 Jan;67(1):76-81.
37. Griffin DE, Ward BJ, Jauregui E, Johnson RT, Vaisberg A. Immune activation during measles: interferon-gamma and neopterin in plasma and cerebrospinal fluid in complicated and uncomplicated disease. *The Journal of infectious diseases*. 1990 Mar;161(3):449-53.
38. Bociaga-Jasik M, Ciesla A, Kalinowska-Nowak A, Skwara P, Garlicki A, Mach T. Role of IL-6 and neopterin in the pathogenesis of herpetic encephalitis. *Pharmacological reports : PR*. 2011;63(5):1203-9.
39. Di Stefano A, Chiara Alcantarini, Cristiana Atzori, Filippo Lipani, Daniele Imperiale, Elisa Burdino, Sabrina Audagnotto, Lorenzo Mighetto, Maria Grazia Milia, Giovanni Di Perri, Andrea Calcagno. Cerebrospinal fluid biomarkers in patients with central nervous system infections: a retrospective study. *CNS spectrums*. 2019 27 May 2019:1-7.
40. Griffin DE, McArthur JC, Cornblath DR. Neopterin and interferon-gamma in serum and cerebrospinal fluid of patients with HIV-associated neurologic disease. *Neurology*. 1991 Jan;41(1):69-74.
41. Widner B, Leblhuber F, Fuchs D. Increased neopterin production and tryptophan degradation in advanced Parkinson's disease. *Journal of neural transmission*. 2002 Feb;109(2):181-9.
42. Stoeck K, Zerr I. Cellular immune activation markers neopterin and beta2-microglobulin are not elevated in the cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Journal of neuroimmunology*. 2011 Apr;233(1-2):228-32. : 21232804.
43. QUADRIO I. Nouveaux développements moléculaires et technologiques pour le diagnostic des maladies à prions du vivant du patient [Thèse de science]: Université Claude Bernard; 2008.
44. Leblhuber F, Walli J, Demel U, Tilz GP, Widner B, Fuchs D. Increased serum neopterin concentrations in patients with Alzheimer's disease. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 1999 Apr;37(4):429-31.
45. Hull M, Pasinetti GM, Aisen PS. Elevated plasma neopterin levels in Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*. 2000 Oct-Dec;14(4):228-30.
46. Casal JA, Robles A, Tutor JC. Serum markers of monocyte/macrophage activation in patients with Alzheimer's disease and other types of dementia. *Clinical biochemistry*. 2003 Oct;36(7):553-6.
47. Engelborghs S, De Brabander M, De Cree J, D'Hooge R, Geerts H, Verhaegen H, et al. Unchanged levels of interleukins, neopterin, interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of patients with dementia of the Alzheimer type. *Neurochemistry international*. 1999 Jun;34(6):523-30.
48. LAVIE C. La néoptérine intrathécale au cours du bilan étiologique d'un trouble cognitif d'allure neurodégénératif. Intérêt d'un dosage systématique [thèse d'exercice]: Université Claude Bernard Lyon 1; 2015.
49. Viacoz A, Ducray F, Tholance Y, Barcelos GK, Thomas-Maisonneuve L, Ghesquieres H, et al. CSF neopterin level as a diagnostic marker in primary central nervous system lymphoma. *Neuro-oncology*. 2015 Nov;17(11):1497-503.
50. Geng M, Xiao H, Liu J, Song Y, Fu P, Cheng X, et al. The diagnostic role and dynamic changes in cerebrospinal fluid neopterin during treatment of patients with primary central nervous system lymphoma. *Cancer medicine*. 2018 Aug;7(8):3889-98.

51. Furukawa Y, Nishi K, Kondo T, Tanabe K, Mizuno Y. Significance of CSF total neopterin and biopterin in inflammatory neurological diseases. *Journal of the neurological sciences*. 1992 Aug;111(1):65-72.
52. Giovannoni G, Lai M, Kidd D, Thorpe JW, Miller DH, Thompson AJ, et al. Daily urinary neopterin excretion as an immunological marker of disease activity in multiple sclerosis. *Brain : a journal of neurology*. 1997 Jan;120 ( Pt 1):1-13.
53. Bagnato F, Durastanti V, Finamore L, Volante G, Millefiorini E. Beta-2 microglobulin and neopterin as markers of disease activity in multiple sclerosis. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2003 Dec;24 Suppl 5:S301-4.
54. Fredrikson S, Link H, Eneroth P. CSF neopterin as marker of disease activity in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 1987 May;75(5):352-5. : 3618112.
55. Dobson R, Topping J, Davis A, Thompson E, Giovannoni G. Cerebrospinal fluid and urinary biomarkers in multiple sclerosis. *Acta neurologica Scandinavica*. 2013 Nov;128(5):321-7.
56. Lenzlinger PM, Hans VH, Joller-Jemelka HI, Trentz O, Morganti-Kossmann MC, Kossmann T. Markers for cell-mediated immune response are elevated in cerebrospinal fluid and serum after severe traumatic brain injury in humans. *Journal of neurotrauma*. 2001 May;18(5):479-89.
57. Auzeby A, Bogdan A, Krosi Z, Touitou Y. Time-dependence of urinary neopterin, a marker of cellular immune activity. *Clinical chemistry*. 1988 Sep;34(9):1866-7.
58. Ledochowski M, Murr C, Widner B, Fuchs D. Association between insulin resistance, body mass and neopterin concentrations. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 1999 Apr;282(1-2):115-23.
59. Reibnegger G, Huber LA, Jurgens G, Schonitzer D, Werner ER, Wachter H, et al. Approach to define "normal aging" in man. Immune function, serum lipids, lipoproteins and neopterin levels. *Mechanisms of ageing and development*. 1988 Dec;46(1-3):67-82.
60. Werner ER, Bichler A, Daxenbichler G, Fuchs D, Fuith LC, Hausen A, et al. Determination of neopterin in serum and urine. *Clinical chemistry*. 1987 Jan;33(1):62-6.
61. Diamondstone LS, Tollerud DJ, Fuchs D, Wachter H, Brown LM, Maloney E, et al. Factors influencing serum neopterin and beta 2-microglobulin levels in a healthy diverse population. *Journal of clinical immunology*. 1994 Nov;14(6):368-74.
62. Spencer ME, Jain A, Matteini A, Beamer BA, Wang NY, Leng SX, et al. Serum levels of the immune activation marker neopterin change with age and gender and are modified by race, BMI, and percentage of body fat. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2010 Aug;65(8):858-65.
63. Raasveld MH, Bloemena E, Wertheim-van Dillen P, Surachno J, Wilmink JM, ten Berge IJ. Serum neopterin/creatinine values correlate with severity of symptoms caused by cytomegalovirus infection in renal transplant recipients. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 1993 Jan;6(1):42-4.
64. Bogner JR, Junge-Hulsing B, Kronawitter U, Sadri I, Matuschke A, Goebel FD. Expansion of neopterin and beta 2-microglobulin in cerebrospinal fluid reaches maximum levels early and late in the course of human immunodeficiency virus infection. *The Clinical investigator*. 1992 Aug;70(8):665-9.
65. Kuehne LK, Reiber H, Bechter K, Hagberg L, Fuchs D. Cerebrospinal fluid neopterin is brain-derived and not associated with blood-CSF barrier dysfunction in non-inflammatory affective and schizophrenic spectrum disorders. *Journal of psychiatric research*. 2013 Oct;47(10):1417-22.
66. Verbeek MM, Blom AM, Wevers RA, Lagerwerf AJ, van de Geer J, Willemsen MA. Technical and biochemical factors affecting cerebrospinal fluid 5-MTHF, biopterin and neopterin concentrations. *Molecular genetics and metabolism*. 2008 Nov;95(3):127-32.

67. Perret-Liaudet ABA, Gabet J, et al. CSF neopterin in neurological disease in HIV-1 infection. VIII International Conference on AIDS/III STD world Congress; Amsterdam, Netherlands 1992.
68. Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, Engelborghs S, Lewczuk P, Perret-Liaudet A, et al. The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*. 2014 Nov;10(6):808-17.
69. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., 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 : the journal of the Alzheimer's Association*. 2011 May;7(3):263-9.
70. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain : a journal of neurology*. 2011 Sep;134(Pt 9):2456-77.
71. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011 Mar 15;76(11):1006-14.
72. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017 Jul 4;89(1):88-100.
73. Zerr I, Polyakova TA. [Creutzfeldt-Jakob disease: clinical and diagnostic aspects]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova*. 2015;115(6. Vyp. 2):9-16.
74. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, Nakano I, Ravits J, Robberecht W, et al. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*. 2015;16(5-6):291-2.
75. De Deyn PP, Marescau B, D'Hooge R, Possemiers I, Nagler J, Mahler C. Guanidino compound levels in brain regions of non-dialyzed uremic patients. *Neurochemistry international*. 1995 Sep;27(3):227-37.
76. Tachikawa M, Kasai Y, Takahashi M, Fujinawa J, Kitaichi K, Terasaki T, et al. The blood-cerebrospinal fluid barrier is a major pathway of cerebral creatinine clearance: involvement of transporter-mediated process. *Journal of neurochemistry*. 2008 Oct;107(2):432-42.
77. Conrad E, Johanson EGS, Lori Daiello, Suzanne de la Monte, Matthew Keane, Brian R Ott. Disrupted Blood-CSF Barrier to Urea and Creatinine in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. 2018;8(2):435.



L'ISPB-faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses : ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

KACZOROWSKI Flora

**Détermination d'une valeur de référence du ratio néoptérine/ créatinine LCR :  
évaluation des performances diagnostiques et intérêt en pratique biologique**

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2019, 86 p.

**RESUME**

La néoptérine est un marqueur de l'activation de l'immunité à médiation cellulaire. Elle est augmentée dans de nombreuses maladies inflammatoires, auto-immunes, infectieuses et dans les néoplasies. Au sein du laboratoire, son dosage est réalisé pour détecter une stimulation de l'immunité cellulaire soit périphérique (dans les urines) soit neurologique (liquide céphalorachidien [LCR]). Éliminée exclusivement par voie rénale, sa concentration urinaire est exprimée par un ratio néoptérine/créatinine afin de s'affranchir de l'état de la fonction rénale. La néoptérinorachie est exprimée en valeur absolue (nmol/L).

En pratique quotidienne, nous avons observé des néoptérinorachies subnormales fréquemment associées à une créatinine LCR plus élevée que la moyenne. Nous nous sommes alors demandé si le fait d'exprimer la néoptérine par un ratio néoptérine/créatinine LCR permettrait de normaliser ces néoptérinorachies subnormales, notamment en cas de défaut d'élimination rénale.

Pour cela, nous avons déterminé un seuil de positivité du ratio néoptérine / créatinine LCR, établi à 92,1 à partir d'une cohorte de 294 patients. Ensuite, nous avons testé les performances diagnostiques de ce seuil sur une 2<sup>ème</sup> cohorte de manière rétrospective. Ce seuil s'avère avoir une sensibilité de 68,5% et une spécificité de 92,6% permettant de discriminer les patients avec et sans stimulation de l'immunité cellulaire. Il permet de reclasser les patients ayant une néoptérinorachie dans les valeurs subnormales avec une augmentation conjointe de créatinine dans le LCR. Cependant, la faible sensibilité nécessite d'élargir la cohorte de référence afin de vérifier ce seuil qui semble notamment mis en défaut pour les valeurs de ratio avec créatinine LCR basse. Ce travail ouvre également une perspective d'études plus fondamentales sur les passages de la néoptérine et de la créatinine au travers des différentes barrières périphérie/cerveau et la clairance de ces deux métabolites.

**MOTS CLEFS**

Néoptérine

Créatinine

Liquide céphalorachidien

**JURY**

Luc ZIMMER, Professeur de Pharmacologie - Praticien Hospitalier

Isabelle QUADRIO, Biologiste médicale, Biochimiste, Praticien Hospitalier

Armand PERRET-LIAUDET, Biologiste médical, Biochimiste, Praticien Hospitalier

François DUCRAY, Neurologue, Professeur universitaire - Praticien Hospitalier

**DATE DE SOUTENANCE**

Vendredi 4 octobre 2019

**ADRESSE DE L'AUTEUR**

22, rue Domrémy, 69003 LYON