

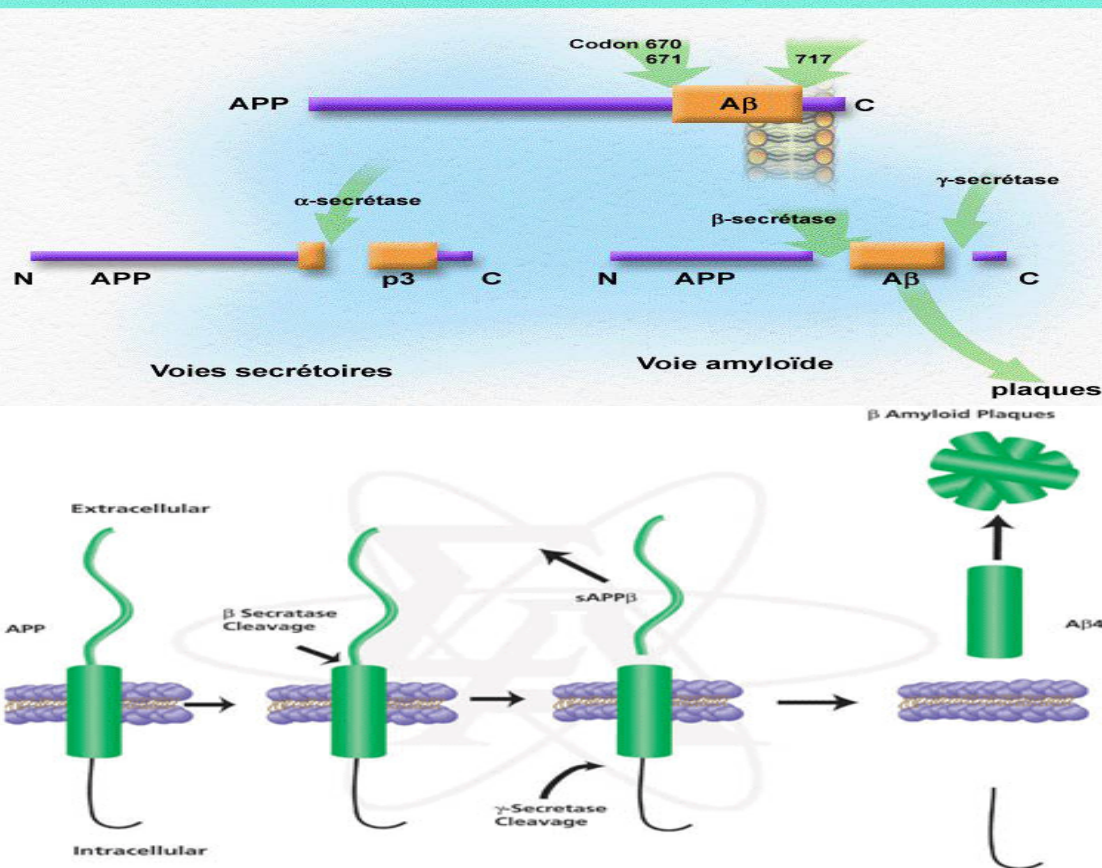
Apport de la biologie pour le Diagnostic différentiel et précoce de la Maladie d'Alzheimer.

- Dr. Armand Perret-Liaudet
- Service de Neurobiologie
- CBPE Groupement Hospitalier Est (Hospices Civils de Lyon)
 - CMRR Lyon (B. Croisile)
- Coordonnateur National du groupe « Marqueurs biologiques Démences MA » SFBC

- ◆ Pourquoi un diagnostic biologique ?
- ◆ Intégration de la biologie dans le diagnostic précoce et le diagnostic différentiel
 - ◆ Cas cliniques

Formation des plaques amyloïdes

Schéma de la formation de la protéine amyloïde



- Amyloid Precursor Protein (APP)

- Dégradation par des sécrétases

- Fragments $A\beta_{1-40}$, $A\beta_{1-42}$

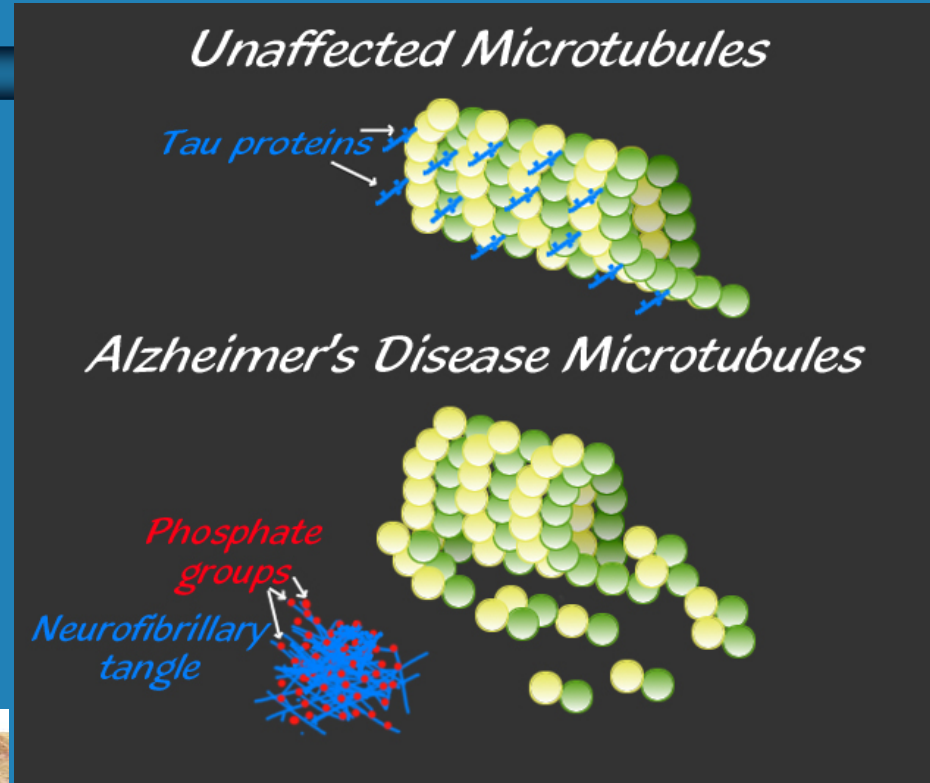
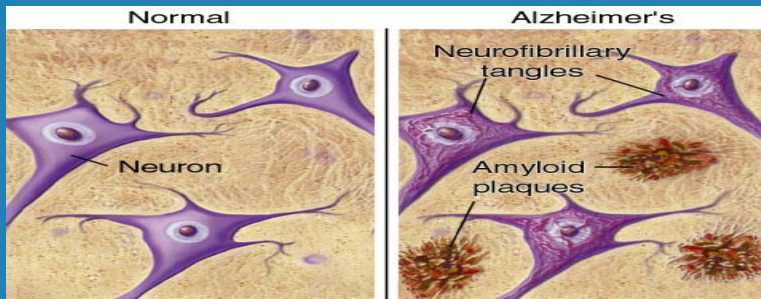
Conditions pathologiques :

Sur production de $A\beta_{1-42}$

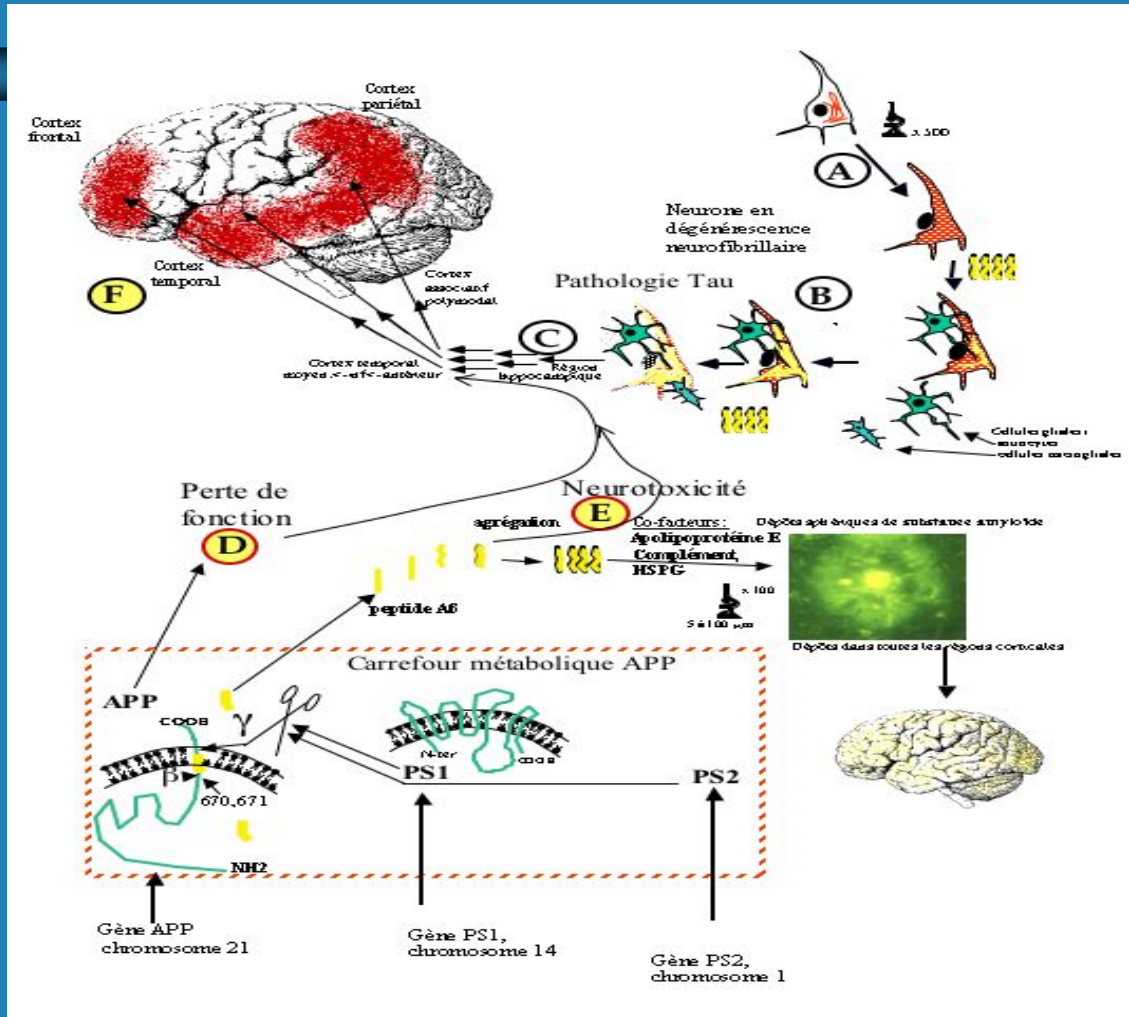
Défaut d'élimination de $A\beta_{1-42}$

Pathologie TAU

- Protéines Tau normales
 - Liaison aux dimères de tubuline
- » Polymérisation et stabilisation des microtubules
- Protéines Tau anormales
 - Digestion partielle enzymatique : formes tronquées
 - Hyperphosphorylation en plusieurs sites
- » Déstabilisation des microtubules



Bilan : Pathologies TAU et amyloïde nécessaires pour MA



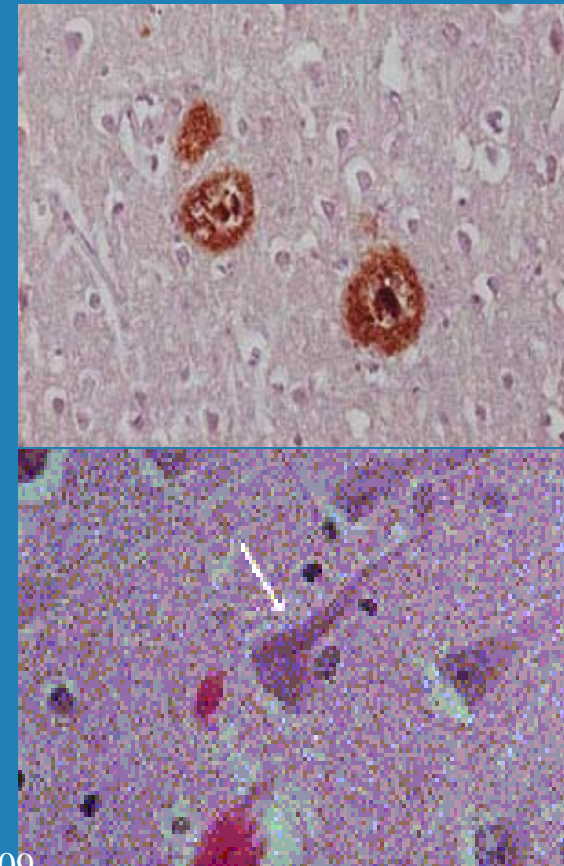
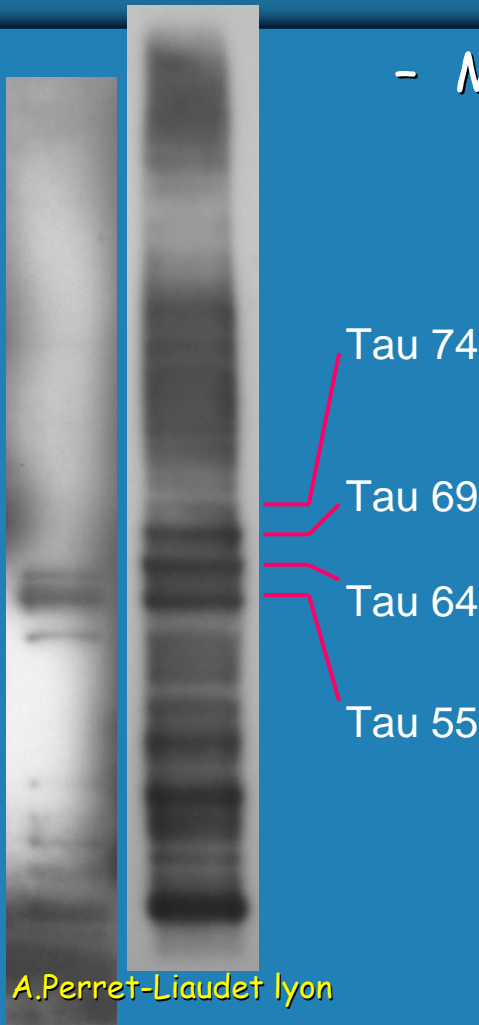
- DNF et PS > 20 ans avant signes cliniques
- DNF progression stéréotypée
- PS : plus diffus
- MA = plaques neuritiques

Diagnostic de certitude : post-mortem

Les lésions neuropathologiques de la Maladie d'Alzheimer

- Maladie Alzheimer

- Plaques séniles β amyloïde positives
- Diffuses dans l'ensemble des régions cérébrales et non corrélées à la clinique
- Dégénérescences neurofibrillaires (DNF) Tau positives
- Progression stéréotypée et hiérarchisée de l'hippocampe aux régions associatives : stades de Braak et Braak I à VI. Corrélation avec signes cliniques



A. Perret-Liaudet La Plagne Mars 2009

Premier problème: diagnostic selon Mac Khann tardif à l'état de démence

- MA

- Le **diagnostic selon Mac Khann est tardif**
 - Démence objectivée
 - Altérations sur 2 fonctions cognitives
 - » Troubles mnésiques, phasiques, praxiques et dyséxécutifs
 - Altération de la mémoire progressive
- Il existe un état préclinique (PAQUID)
- Tests psychométriques intéressants prédictifs à 3 ans de la survenue d'une MA

- Etat de prédémence de MA

- Critères proposés fin 2007 par Pr. Dubois
- Non repris par l'HAS

Tests neuropsychologiques

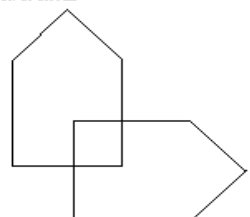
- Evaluations cognitives globales


- **MMSE** : sévérité de l'atteinte d'une démence
- **MATTIS** : idem pour les cas évolués

9° « FERMEZ LES YEUX »

10° Écrire une phrase

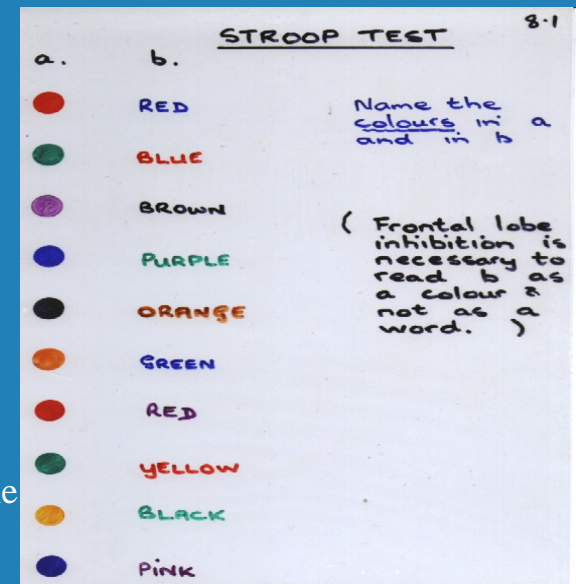
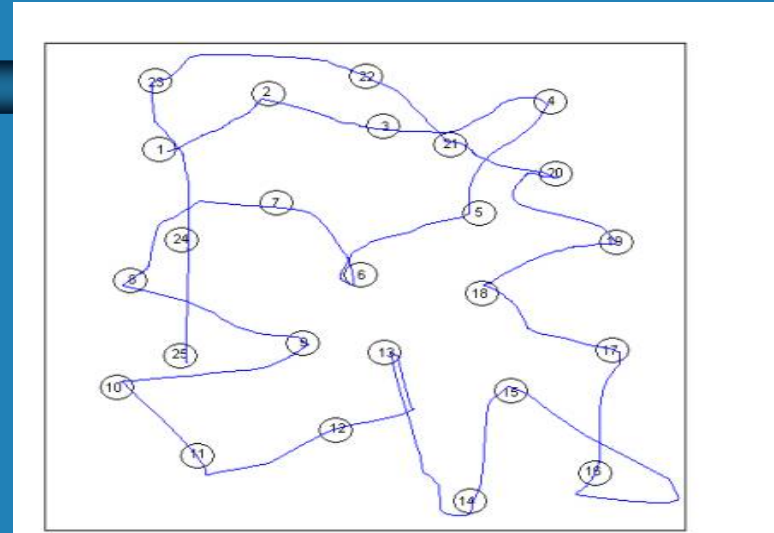
11° Copier le dessin



MINI MENTAL SCORE		Nom Prénom	Date	
Examen de Folstein sur l'état mental : Mini Mental State		âge		
A - ORIENTATION			Cote max	
1° - Quel est :	_____	_____	_____	5
	l'année	le mois	le jour	
	La saison : printemps <input type="checkbox"/> été <input type="checkbox"/> automne <input type="checkbox"/> hiver <input type="checkbox"/>		_____	5
2° - Où sommes - nous ?	Région _____	Pays _____	_____	
	Ville, village _____	Lieu (hôpital, maison, etc.) _____	Étage _____	
B - APPRENTISSAGE				
3° - Dire à haute voix UN des groupes de 3 mots suivants	Prendre une seconde pour prononcer chaque mot.			
	cigare, fleur, porte	ou	3	
Demander de répéter les 3 mots choisis	citron, clé, ballon	ou		
	chemise, bleu, honnête			
Donner 1 point pour chaque bonne réponse au premier essai. Répéter l'exercice jusqu'à ce que le sujet retienne les 3 mots. Compter le nombre d'essais et le noter ; pour information seulement.			Nombre d'essais _____	
C - ATTENTION et CALCUL (cocher l'un ou l'autre test)				
4° <input type="checkbox"/> Faire la soustraction par intervalles de 7 à partir de 100	100-7 = () 93-7 = () 86-7 = () 79-7 = () 72-7 = () 65		5	
	Donner 1 point pour chaque bonne réponse.			
ou, si le maximum de point n'est pas obtenu	<input type="checkbox"/> Épeler le mot "MONDE" à l'envers. (EDNOM) : _____			
	Retenir la meilleure réponse. (écrire les lettres)			
D - RAPPEL - Réétention mnésique				
5° Répéter les trois mots déjà mentionnés	cigare, fleur, porte	ou	3	
	citron, clé, ballon	ou		
	chemise, bleu, honnête			
E - LANGAGE				
6° - Montrer au sujet un crayon () une montre () et demander de nommer l'objet.			2	
7° - Répéter la phrase suivante : « Pas de MAIS, de SI, ni de ET »			1	
8° - Obéir à un ordre en 3 temps :	« Prenez mon papier de la main droite, pliez-le en deux, jetez-le par terre »		3	
	(Demander au sujet droitier de prendre de la main gauche et vice versa) (Poser la feuille à portée, ne pas la tendre à la main ; éviter les indices non verbaux)			
9° Lire et faire	FERMEZ LES YEUX	(voir feuille suivante)	1	
10° - Écrire une phrase	(voir feuille suivante)		1	
	Une phrase comprend au minimum un sujet, un verbe et un complément.			
F - PRAXIES CONSTRUCTIVES				
11° - Copier le dessin		(voir feuille suivante)	1	
• Nombre d'années de scolarité :			Max = 30	
• Niveau de conscience () vigilant () somnolent				
• Indiquer les conditions ayant pu influencer l'évaluation				
			Total	

Tests neuropsychologiques

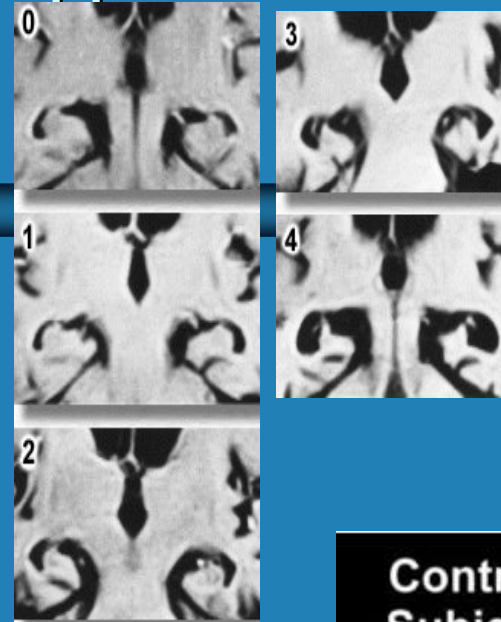
- Evaluation de la mémoire
 - Empan Digital Direct : mémoire immédiate
 - Grober Buschke : mémoire épisodique verbale
- Evaluation des fonctions exécutives
 - Tests de Stroop ou de Trail Making : attention visuelle
 - Batterie Rapide d'Evaluation Frontale : difficultés frontales
 - Echelle de Dysfonctionnement Frontal : troubles comportementaux dans les DFT
- Evaluation du langage
 - Fluence verbale alphabétique
- Tests visuo-spatiaux
- Echelles comportementales (famille)
- Praxies gestuelles
- Echelle d'activité de la vie quotidienne



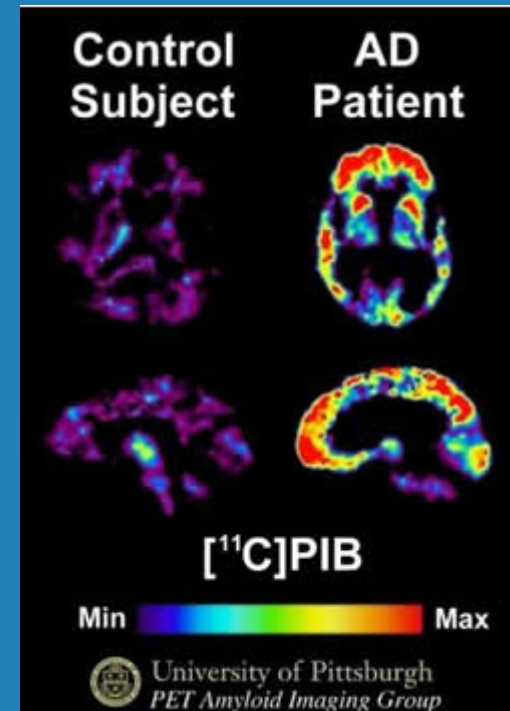
Diagnostic de la MA : apport de l'imagerie

- Imagerie

- IRM, « IRM volumétrique »



- Imagerie PET... (FDG; PIB...)



Deuxième problème : spécificité

- Démences non neurodégénératives
- Démences dégénératives
 - Démence à corps de Lewy (environ 20 % des démences)
 - Démences fronto-temporales (environ 5 % des démences)
 - Aphasies progressives primaires
 - Dégénérescence cortico-basale
 - Atrophie corticale postérieure
 - Démence au décours d'une Maladie de Parkinson
 - Maladie de Huntington
 - Paralyse Supranucléaire Progressive
 - Maladie de Creutzfeldt-Jakob
- Démences vasculaires et démences mixtes

Diagnostic différentiel MCJ...

- Amaigrissement 6 mois
- Troubles dyséxécutifs; Syindr EP et Myoclonies
- SLA évoquée mais EMG contre ...
- Evolution rapide : MCJ suspectée
- Pas d'IRM diffusion
- P1433 dou puis pos

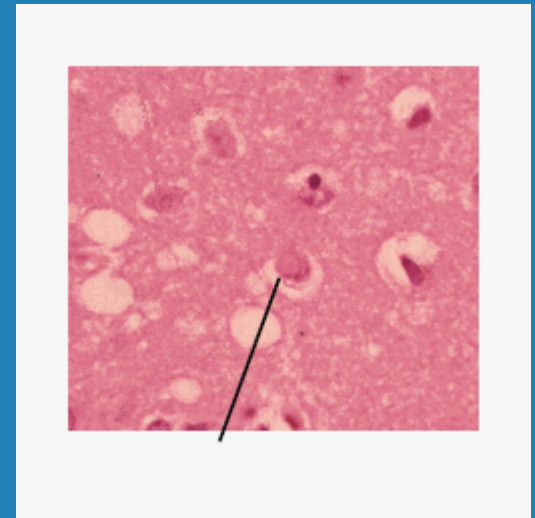
Détection de la p1433 dans le LCR par Western Blot



- Décès en moins de 2 mois
- Autopsie Lyon : WB et IHC PrP neg
- + MA débutante stade II de Braak
- Synucleopathie stade III de Braak : DCL

Diagnostic différentiel MA/DCL/MCJ

- 2005 :
 - Troubles mnésiques isolés et objectivés par Grober → MA
- 2007 : aggravation
 - Troubles majeurs mémoire immédiate
 - Hallucinations visuelles
 - Manque du mot
 - MMS 6/30
 - Benson ? DCL ? MCJ ?
 - EEG ralenti + ondes triphasiques
 - P1433 neg
- Décès dec 2007 . Autopsie à Lyon
- MCJ neg
- MA débutante stade III
- DCL Braak VI → Image...



Diagnostic différentiel MA/MCJ

- MA suivie depuis 2 ans à Marseille chez une patiente de 76 ans
- Aggravation brutale la troisième année.
 - Troubles cognitifs s'aggravent
 - Hallucinations, ataxie cérébelleuse, myoclonies et hypertonie EP
 - EEG et p1433 negMais IRM diffusion évocatrice de MCJ
- Décès et autopsie à Marseille
- Quelques DNF dans l'hippocampe et cortex entorhinal
- Plaques amyloïdes nombreuses + angiopathie amyloïde
- Analyse PrP à Lyon
 - MCJ positive MV 2 avec plaques prions



Diagnostic différentiel MA/MCJ

- MA suivie depuis 6 ans chez une patiente de plus de 80 ans
- Aggravation brutale la sixième année + myoclonies chez la patiente grabataire.
- Contexte de vache folle ...
 - P1433 positive
- Décès et autopsie à Lyon
- PrPres positive → MCJ sporadique (confirmée par Inoculation à l'animal)
- + MA stade VI

Marqueurs de MA dans le LCR

- Protéine A β 1-42

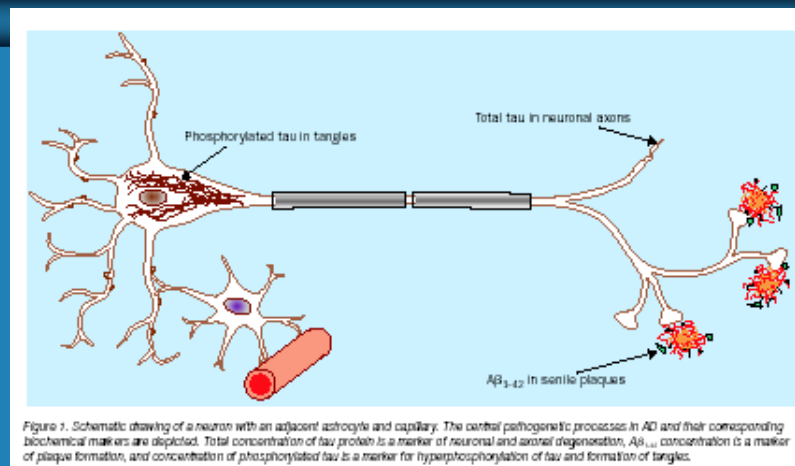
- Taux **diminué** dans le LCR
- Diminution liée en partie à son agrégation dans les plaques

- Protéine Tau

- Taux **augmenté** dans le LCR
- Augmentation reflète probablement l'intensité de la dégénérescence neuronale

- Protéines Tau anormalement phosphorylées

- plusieurs phosphorylations anormales: THR 181, 231 et SER 199, 235, 396 et 404
- **détection d'une Tau phosphorylée** reflète probablement la formation des DNF



Blennow L. et Hampel 2003

Intérêt de la biologie pour le diagnostic précoce de la MA

- Devant un patient avec plaintes mnésiques, test NP limite :
- Bilan biologique LCR (Kit Innogenetics)
 - Tau VR < 250 pg/ml MA > 350 pg /ml
 - Tau-P 181 VR < 51 pg/ml MA > 60 pg /ml
 - AB 1-42 VR > 600 pg/ml MA < 500 pg / ml
 - Ratios IATI
 - IATI = f (AB 42 et TAU)
 - IATI > 1.1 MA < 0.9 et P-Tau > 60 pg/ml

Marqueurs LCR pour la détection des patients MCI allant évoluer vers MA

- Hansson et al. 2006
 - 137 patients avec MCI suivis cliniquement 4-6 ans
 - 57 → MA
 - 56 stables cognitivement
 - Association de Tau, Ab42 et PTau
 - Sens 95 % et spe de 83 %

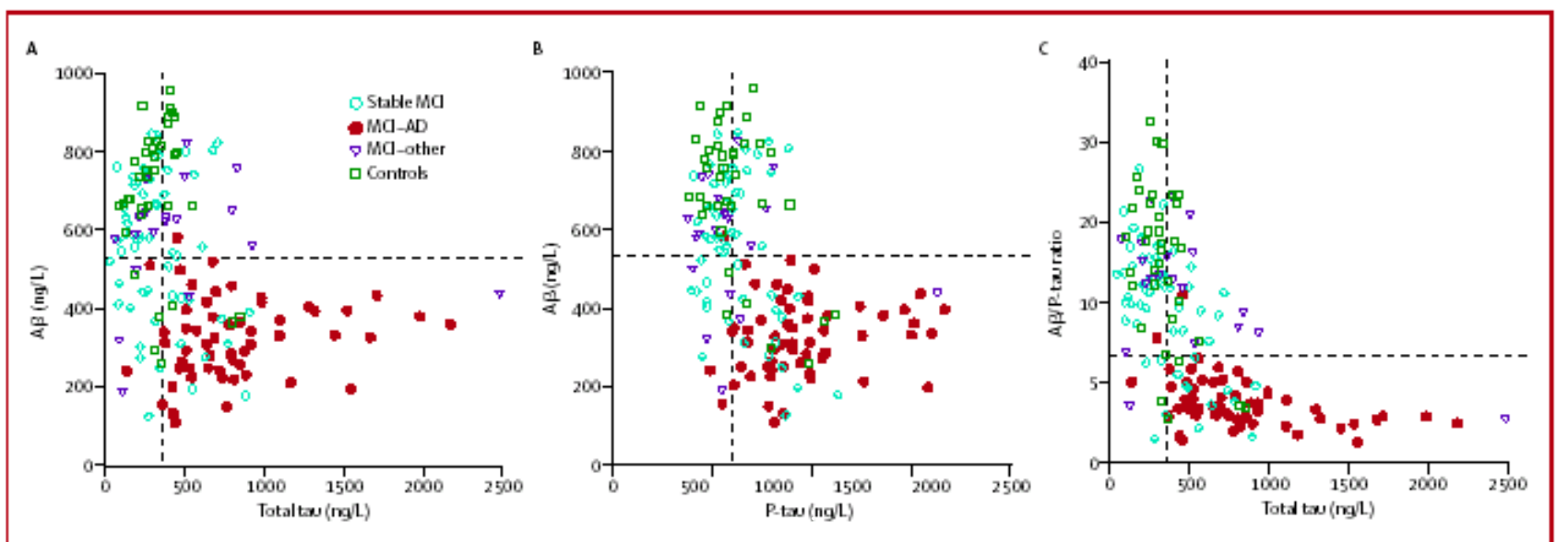


Figure 1: Combination of T-tau and Aβ42 (A), P-tau₁₈₁ and Aβ42 (B), and T-tau and Aβ42/P-tau₁₈₁ ratio (C) concentrations at baseline. Horizontal dotted lines represent the cut-off value for Aβ42 (A,B) or Aβ42/P-tau₁₈₁ ratio (C). Vertical dotted lines represent the cut-off for T-tau (A,C) or P-tau₁₈₁ (B).

Intérêt de la biologie dans le Diagnostic différentiel de MA

- Tableaux démentiels d'origine non neurodégénératifs éliminés
 - Origines virales, carencielles, métaboliques, immunes....
 - Auto Ac, vitamines, troubles électriques, marqueurs Insuffisance rénale, alcoolisme..... PCR... voir HAS
- DLFT, DCL... MCJ...
 - Bilan biologique LCR
 - P 1433
 - Tau ; Tau-P 181 ou 231; AB 1-42

PHRC 2005-2007

Région Rhône-Alpes et Projet européen FP6)

A. Objectif principal

Etude multicentrique sans bénéfice individuel direct visant à évaluer la valeur diagnostique d'une combinaison de marqueurs pour le diagnostic étiologique des principales démences dégénératives (MA, DCL et DFT) établi selon des critères cliniques, neuropsychologiques et neuroradiologiques

B. Socle neuropsychologique commun

Evaluation cognitive globale : le MMSE Examination , L'échelle de MATTIS pour les cas évolués

Mémoire :

- immédiate (capacités attentionnelles) : empan digital direct et inverse.
- le mémoire épisodique verbale : test de Grober-Buschke
- Mémoire verbale logique : histoires de la BEM144, de la WMS ou du lion.

Fonctions exécutives : le Trail Making Test ; le Test de Stroop; BREF;

Langage : Batterie Rapide de Dénomination et Fluence verbale

Fonctions visuo-spatiales : Figure de la BEC; Orientation de lignes de Benton ; Test de l'horloge

Praxies gestuelles Comportement : NPI (Inventaire Neuro-Psychiatrique)

Activité de la vie quotidienne IADL

C. Imagerie

80 MA probable

30 DFT (forme frontale)

30 DCL (Mac Keith + Dat Scan)

3 visites sur 3 ans

A. Perret-Liaudet La Plagne Mars

2009

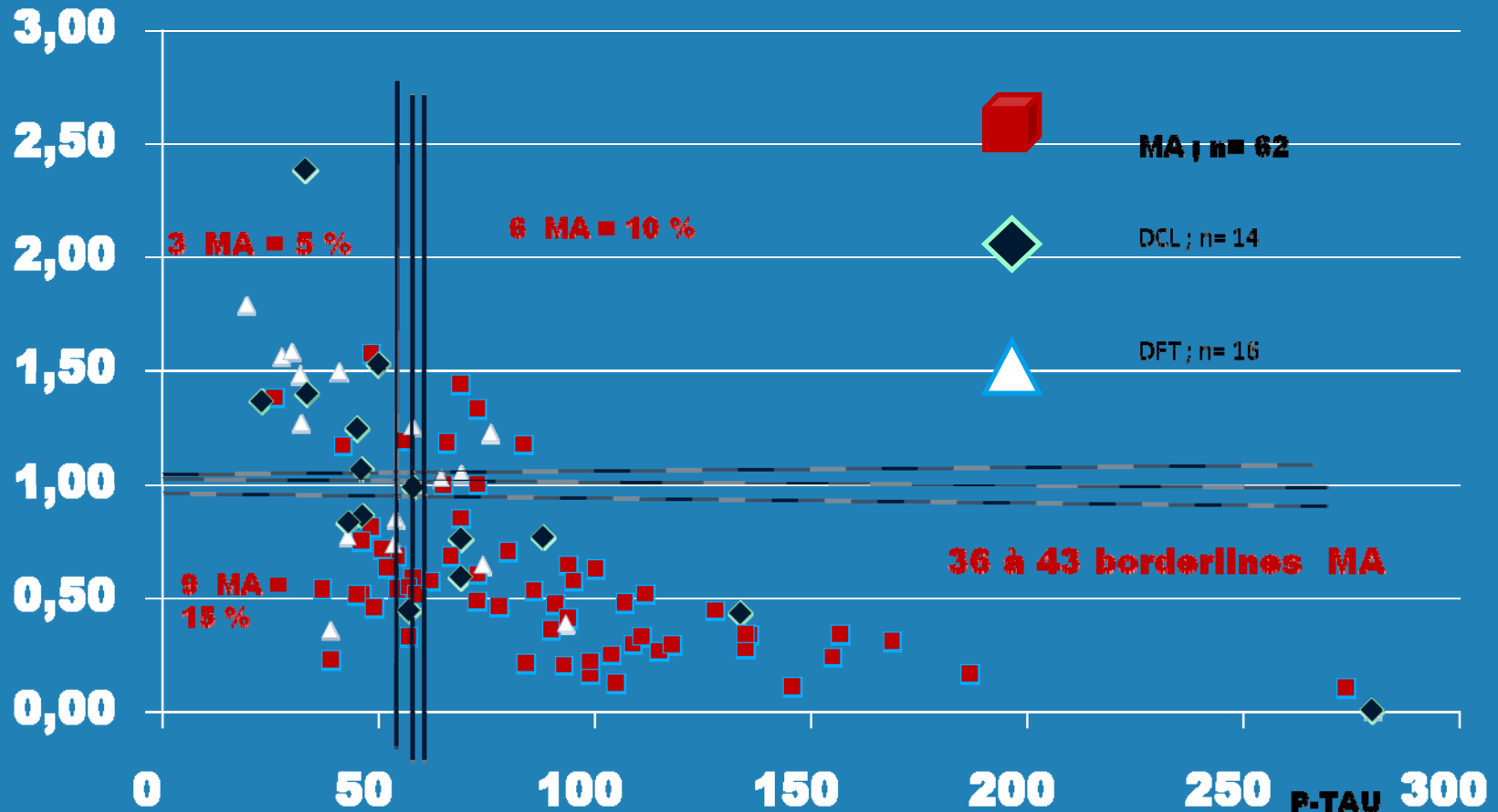


au 13/10/2008

- Cohorte : 254 patients
 - Prélèvements inadéquats en terme d'Assurance Qualité : 17 → jusque mi- 2004
 - Exclus cliniquement
 - A revoir (Cas possibles de MA, DCL...)
 - Démences atypiques
 - **92 patients (Consentements OK)**
- Innogenetics kits:
 - INNOTEST® hTau Ag
 - INNOTEST® PHOSPHO-TAU(181PTau
 - INNOTEST® AB42

MA / DFT / DCL : Diag probable

IATI = ratio à base de Tau et AB42



A. Perret-Liaudet La Plagne Mars

2009



Au 13/10/2008

- Cohorte : 254 patients
 - 180 patients

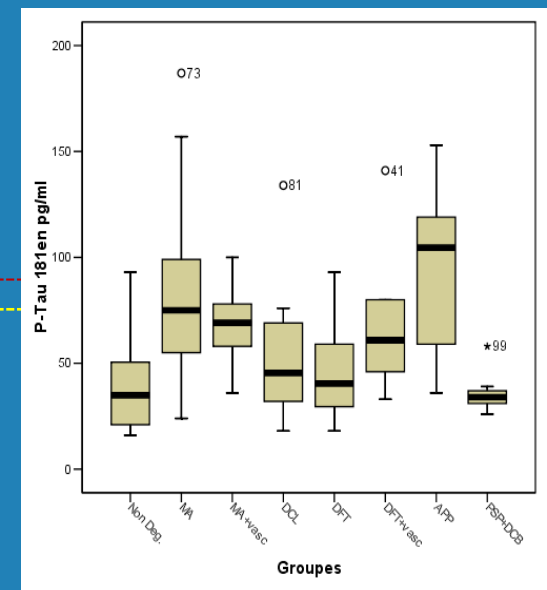
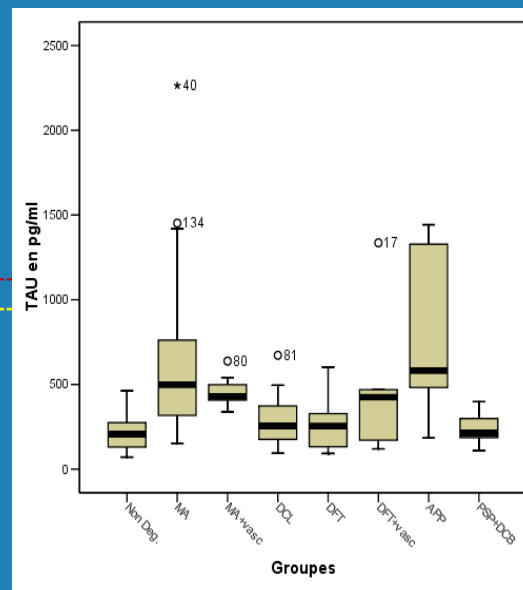
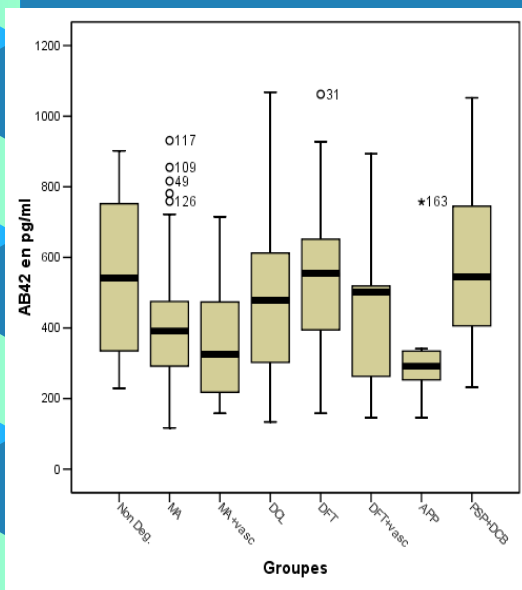
AB42, Tau et P-tau LCR

NB : MCI; Tau = 5000; 1850

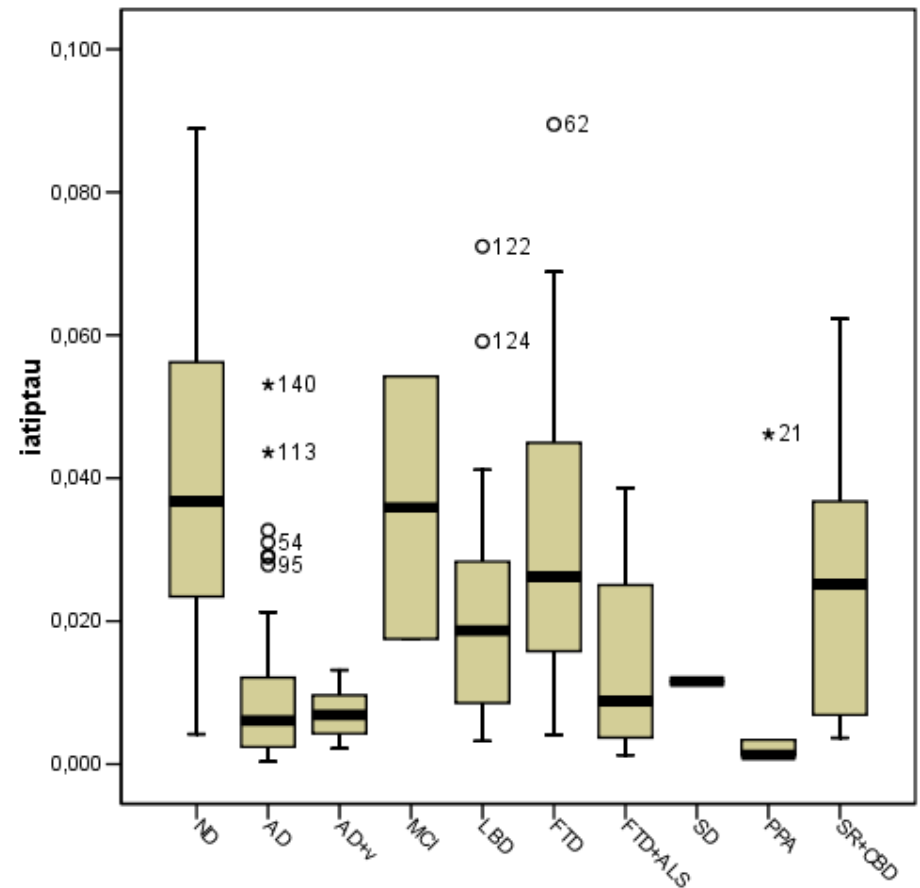
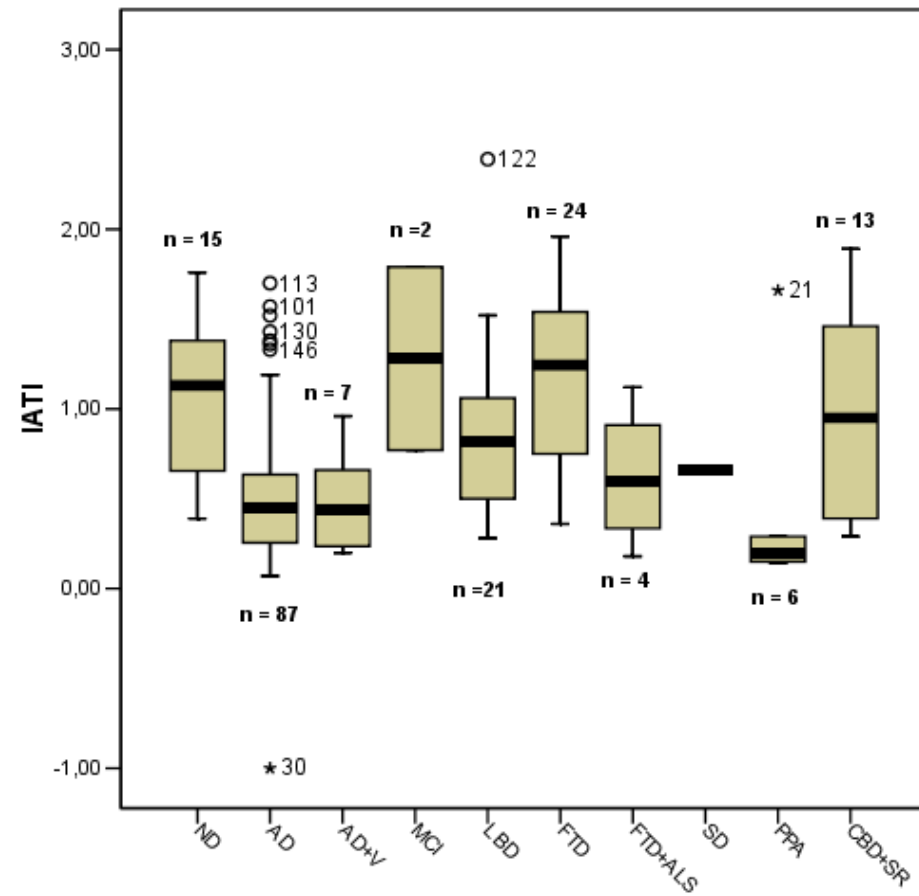
NB : MCI; P-Tau = 79; 35

NB : MCI; AB42 = 800; 950

Sens 81 %
Spe 90 %

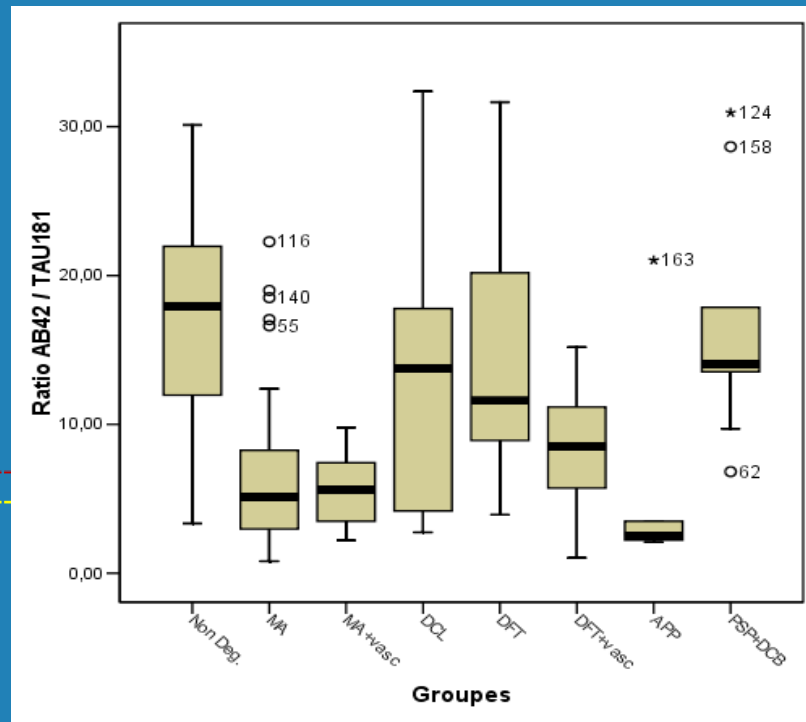


IATI (Innogenetics Amyloid Tau index) et IATI/p-TAU



ratio AB42/TAU181 LCR

Sens 81 %
Spe 90 %



Utilisation des marqueurs LCR pour le diagnostic différentiel

- MCJ sporadique

- Tau-P normale à élevée . AB1-42 non spécifique
- **P 1433 positive (90 % sensibilité) et Tau élevées (> 1500 pg/ml) ;**
- **Le rapport Tau sur P-Tau** serait plus discriminant que les marqueurs isolés cut off à vérifier
- Otto 2001; Head 2006

- DCL

- P 1433 neg; TAU normale à discrètement élevée; AB 42 N ou diminuée;
- **TAU-P 181 Normale dans DCL (75 à 80 % des cas)**
- **Il manque un diagnostic positif des A synucléopathies**
- Vanderschile : spécificité 90 %

Utilisation des marqueurs LCR pour le diagnostic différentiel

- DFT

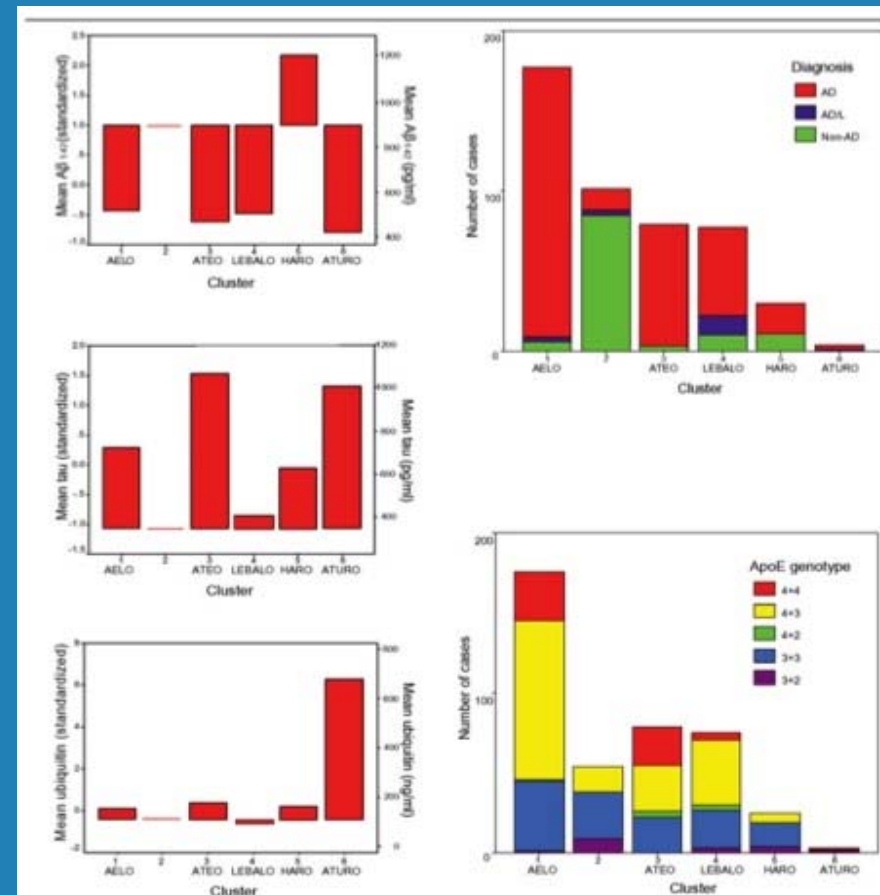
- P 1433 neg; TAU et P-Tau normales; AB 42 normale ou parfois diminuée; Ratios normaux
- **Absence de critères biologiques positifs : Tdp 43 ? Ubiquitine ?**
- **Contradictoire : Etudes avec Tau élevées mais mixte DLFT (APP + DFT) et Etudes avec Tau normales**

- APP

- 2 populations :
 - P 1433 neg; TAU Normale à discrètement élevée; AB 42 N ou diminuée;
 - TAU-P 181 Normale. IATI normal
- **prédicatif d'une évolution vers une DFT ?**
 - P 1433 neg; **TAU élevée; AB 42 diminuée; TAU-P 181 élevée**
 - **IATI effondré**
- **prédicatif d'une évolution vers MA ?**

Caractérisation de phénotypes cliniques de la MA

- Chevauchement des valeurs des marqueurs biologiques pourrait être le support de l'Hétérogénéité des formes de MA
- Aide de la biologie pour isoler des clusters individualisés d'entités différentes de MA (Iqbal K 2005)
 - AELO (48 % des MA/MALB) :
Ab1-42 bas, E4 élevé, Late Onset (71,7 ans)
 - ATEO (21 % des MA)
Ab1-42 bas, Tau élevée, Early onset (66,6 ans)
 - **LEBALO (19 %)**
Lewy body, Ab1-42 bas, late Onset (73,6 ans)
 - HARO (5%)
Ab1-42 élevé, Recent Onset (1,6 ans de durée)
 - ATURO (1%)
Ab1-42 bas, Tau élevée, Ubiquitine élevée,
Recent Onset (1,5 ans)



Aspects pratiques

- Utilisation en routine

- Intégration de ces marqueurs dans un bilan englobant la clinique, la neuropsychologie et l'imagerie
- dosage mensuel
- Coût des trois marqueurs (Innogenetics): consensus de 150 euros
- Actuellement, utilisation de la **batterie des 3 marqueurs**, voire de la p 1433 en cas de suspicion de MCJ
- Aspects pré analytiques

Aspects PRE-ANALYTIQUE

Protéines hydrophobes : Fixation sur les parois de certains plastiques

Littérature : bêta amyloïde s'adsorbe sur polystyrène

4 LCR laissés 8 h

- À 4°C ou à température ambiante
- Tubes polystyrène ou polypropylène low binding

	TAU	PTau181
4°C	-25%	-23%
RT	-24%	-25%

Conservation :

	Température ambiante	4°C	-20°C	-80° / azote liquide
LCR non centrifugé	<2 heures	<4 heures	A éviter	
LCR centrifugé		<24 heures		idéal
Sang non centrifugé	<4heures	<12 heures		
Sang centrifugé		<24 heures		idéal

Groupe de travail de la Société Française de Biochimie Clinique (Printemps 2006)

J. Borg (St Etienne), I. Cuvelier (Cergy), O. Delaroche (Nantes), J. Draï (Lyon-Sud), S. Lehmann (Montpellier), S. Schraen (Lille), H. Thoannes (Reims) et A. Perret-Liaudet (coordonnateur).

Non conformités

- Tubes primaires ou secondaires classiques (PS)
- PL non centrifugée conservée plus de 4 h
- PL congelée directement
- Surnageants conservés à + 4 °C plus de 24 h

Document nécessaire

DosageTau Ptau Abeta	Fiche de suivi préanalytique	LCR
Identification Nom Prénom Date de naissance ou étiquette patient		
<u>DANS LE SERVICE CLINIQUE</u> : Prélèvement dans le tube en polypropylène (tube PP fourni dans le kit)		
Prélèvement	date : heure :	envoi immédiat au laboratoire du site avant 15 h jeudi dernier délai
<u>AU LABO</u>	Vérification du tube de prélèvement : Heure d'arrivée : Attente à +4°C maximum 2h : Heure de la centrifugation réfrigérée : Surnageant en tube PP (fourni dans le kit) A/ Si envoi dans la journée: B/ Si envoi le lendemain (ou après) : Proteines totales = GR = GB =	Tube PP Conforme oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> Non = Non réalisable oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<u>ENREGISTREMENT AU CBE LYON</u> 04 72 12 95 83 Code à enregistrer : MA , PTLA Transmettre : renseignements, LCR et étiquettes AU POSTE PL		

Conclusion 1: diagnostic précoce de la MA

- Critères cliniques
 - Troubles mnésiques objectivés par un test Grober Buschke : **rappel diminué sans amélioration par l'indiçage**
- IRM avec **atrophie hippocampique**
- Bilan biologique LCR
 - Tau > 350 pg /ml
 - Tau-P 181 > 60 pg /ml
 - AB 1-42 < 500 pg / ml
 - **IATI < 0.9 ou Ratio (AB42 et Tau) et P-Tau > 60**

Conclusion 2 : Diagnostic différentiel de MA

- Critères cliniques et neuropsychologiques
- Para clinique (EEG, IRM , Dat-Scan.....)
- Bilan biologique
 - Sang : éliminer une étiologie non neurodégénérative
 - LCR
 - MCJ /MA : P 1433 et ratio Tau/pTAU
 - MA du jeune / DFT : DFT marqueurs MA neg et marqueur DFT à trouver
 - MA / DCL : P-TAU et marqueur Synucléine à trouver
 - Autres DLFT : APP biologiquement MA like; Démences sémantiques, Steel Richardson, DCB... ne sont pas MA like.
 - Démences vasculaires : difficile de trouver des DV pures.

Cas clinique 0

- Homme né en 1926 , troubles cognitifs mnésiques praxiques dysexecutifs et phasiques depuis 3 ans.
- Bilan Npsycho : MA
- Atrophie hippocamique à l'IRM
- Classé MA probable et recruté en 2004 pour le PHRC

- TAU : 100; Tau P : 15; AB42: 200
 - Diagnostic ??????

Cas clinique 0

- Homme né en 1926 , troubles cognitifs mnésiques praxiques dysexecutifs et phasiques depuis 3 ans.
- Bilan Npsycho : MA
- Atrophie hippocamique à l'IRM
- Classé MA probable et recruté en 2004 pour le PHRC
- TAU : 100; Tau P : 15; AB42: 200
 - Diagnostic...
 - Problème détecté : prélèvement sur tube polystyrène classique.

Cas clinique 1

- Patient suivi pour une démence d'installation brutale
- Troubles mémoire, phasiques.
- Troubles comportementaux. Hallucinations.
- Aggravation en quelques mois. Grabataire. Myoclonies
 - P1433 douteuse
 - TAU : 1100; Tau P : 100; ratio Tau/ Ptau : 11 ;
AB42 : 200
 - Diagnostic ??????

Cas clinique 1

- Patient suivi pour une démence d'installation brutale
- Troubles mémoire, phasiques.
- Troubles comportementaux. Hallucinations.
- Aggravation en quelques mois. Grabataire. Myoclonies
 - P1433 douteuse
 - TAU : 1100; Tau P : 100; ratio Tau/ Ptau : 11 ; AB42: 200
 - **Diagnostic**
- Décès après ... et autopsie à Lyon
- **PrPres négative → EST exclue**
- **DNF hippocampe Braake stade II**
- **Angiopathie amyloïde CERAD C**
- **Conclusion : lyse neuronale; précocité des marqueurs car DNF seulement dans hippocampe**

Cas clinique 2

- Femme née en 1948. tableau mélancoliforme en 2006
- Septembre 2008, troubles cognitifs
- Novembre 2008, démence + myoclonies + S. cerebelleux, + mutisme akinétique
- EEG pseudo périodique;

- P1433 positive; codon 129 M/M
- TAU : 6100; Tau P : 34; ratio Tau/ Ptau : 179 ; AB42: 367
- Décès en janvier 2009

- Diagnostic ??????

Cas clinique 2

- Femme née en 1948. tableau mélancoliforme en 2006
 - Septembre 2008, troubles cognitifs
 - Novembre 2008, démence + myoclonies + S. cerebelleux, + mutisme akinétique
 - EEG pseudo périodique;
 - P1433 positive; codon 129 M/M
 - TAU : 6100; Tau P : 34; ratio Tau/ Ptau : 179 ; AB42: 367
 - Décès en janvier 2009
- Diagnostic:
 - Autopsie : MCJ

Cas clinique 3

- Homme né en 1945. Troubles mémoire en 2007
- Peu souvent en France: suivi difficile
- Février 2009, troubles cognitifs aggravés rapidement Démence avec troubles mnésiques, dyséxécutifs, praxiques et de l'orientation
- Imagerie : atrophie hippocampique droite

- P1433 positive faible
- TAU : 1060; Tau P : 138; ratio Tau/ Ptau : 7,7 ; AB42: 266
 - Diagnostic ??????

Cas clinique 3

- Homme né en 1945. Troubles mémoire en 2007
- Peu souvent en France: suivi difficile
- Février 2009, troubles cognitifs aggravés rapidement Démence avec troubles mnésiques, dyséxécutifs, praxiques et de l'orientation
- Imagerie : atrophie hippocampique droite
- P1433 positive faible
- TAU : 1060; Tau P : 138; ratio Tau/ Ptau : 7,7 ; AB42: 266
 - Diagnostic
- Diagnostic de MA probable posé. Suivi difficile pour p1433 du fait de son retour en Algérie.

Cas clinique 4

- Homme né en 1932. Troubles aphasiques en 2007
- Tableau s'est enrichi
- Février 2009, avec troubles mnésiques, dyséxécutifs, praxiques
- Halucinations sans syndrome extrapyramidal.
- Imagerie : atrophie diffuse; pas de lésion vasculaire
- Diag différentiel entre DCL et MA....

- P1433 negative
- TAU : 717; Tau P : 87; ratio Tau/ Ptau : 8,2 ; AB42: 234
 - Diagnostic ??????

Cas clinique 4

- Homme né en 1932. Troubles aphasiques en 2007
 - Tableau s'est enrichi
 - Février 2009, avec troubles mnésiques, dyséxécutifs, praxiques
 - Halucinations sans syndrome extrapyramidal.
 - Imagerie : atrophie diffuse; pas de lésion vasculaire
 - Diag différentiel entre DCL et MA....
 - P1433 positive faible
 - TAU : 1060; Tau P : 138; ratio Tau/ Ptau : 7,7 ; AB42: 266
- Diagnostic
 - Pathologie Alzheimer est retenue sans exclure formellement une pathologie à corps de Lewy surajoutée (20 % des MA ont des Corps de Lewy) : Aricept plutôt que Exelon.

Cas clinique 5

- Homme né en 1937, ex directeur d'Ecole.
- Tableau mnésique pur en octobre 2008
- Npsycho : profil épisodique antérograde
- MMS non réalisable !!!
- Absence d'atrophie hippocampique
- Débitométrie cérébrale : hypoperfusion pariéto-temporale
- Mis sous Reminyl

- TAU : 827; Tau P : 119; ratio Tau/ Ptau : 7 ; AB42: 234
 - Diagnostic ??????

Cas clinique 5

- Homme né en 1937, ex directeur d'Ecole.
 - Tableau mnésique pur en octobre 2008
 - Npsycho : profil épisodique antérograde
 - MMS non réalisable !!!
 - Absence d'atrophie hippocampique
 - Débitométrie cérébrale : hypoperfusion pariéto-temporale
 - Mis sous Reminyl
 - TAU : 827; Tau P : 119; ratio Tau/ Ptau : 7 ; AB42: 234
- Diagnostic : MA.

Cas clinique 6

- Homme né en 1926, troubles mnésiques et dyséxecutifs
- A l'imagerie, neurologue conclut MA → Aricept
- Change de région : réévaluation 6 mois après
- Bilan Npsycho : bon rappel des mots au Grober. Test de l'horloge : incapacité. Langage préservé.
- IRM non informative.
- TAU : 135; Tau P : 33; ratio Tau/ Ptau : 4 ; AB42: 234
 - Diagnostic ?????

Cas clinique 6

- Homme né en 1926, troubles mnésiques et dyséxecutifs
- A l'imagerie, neurologue conclut MA → Aricept
- Change de région : réévaluation 6 mois après
- Bilan Npsycho : bon rappel des mots au Grober. Test de l'horloge : incapacité. Langage préservé.
- IRM non informative.
- TAU : 135; Tau P : 33; ratio Tau/ Ptau : 4 ; AB42: 234
 - Diagnostic : pas une MA. Probablement autre patho neurodégénérative.

Cas clinique 7

- Homme né en 1935, troubles mnésiques sans gêne dans la vie quotidienne depuis 1 an.
- Bilan Npsycho normal sauf une capacité d'attention diminuée
- A l'imagerie, atrophie hippocampique
- TAU : 724; Tau P : 110; ratio Tau/ Ptau : 6.6 ; AB42: 235
 - Diagnostic ??????

Cas clinique 7

- Homme né en 1935, troubles mnésiques sans gêne dans la vie quotidienne depuis 1 an.
- Bilan Npsycho normal sauf une capacité d'attention diminuée
- A l'imagerie, atrophie hippocampique
- TAU : 724; Tau P : 110; ratio Tau/ Ptau : 6.6 ; AB42: 235
 - Diagnostic : MA prodromale (ex MCI)

Cas clinique 8

- Homme né en 1950, avec un ATCD psy depuis plusieurs années
- En 2007, aggravation comportementale et troubles cognitifs avec diagnostic possible de DFT.
- TAU : N; Tau P : N; AB42: N
- Diagnostic de DFT

- Mi 2008, réévaluation : NP sycho en faveur de MA (Rappel mauvais au Grober) et atrophie hippocampique.
- → changement de diagnostic : MA (avec marqueurs du coup non prédictifs)

- Janvier 2009, TTT des troubles comportementaux :
 - Amélioration spectaculaire clinique : absence de troubles cog francs
 - Grober est amélioré.
- Hypothèse psychiatrique de nouveau au gout du jour.
- Problème de spécificité de l'IRM dans la dépression

Cas clinique 9

- Homme né en 1954, avec un ATCD psy depuis plusieurs années
- En 2008, aggravation comportementale et troubles cognitifs avec diagnostic probable de DFT.
- Npsycho : DFT (bon rappel et indiçage efficient)
- IRM : atrophie plutôt temporale.

- TAU : 750; Tau P : 90; AB42: 350 !!!
- Discordance

- Fin 2008, réévaluation : NP sycho en faveur de MA (Rappel mauvais au Grober).
- Troubles comportementaux restent.
- → changement de diagnostic : MA (avec marqueurs du coup prédictifs) et mise sous Exelon.

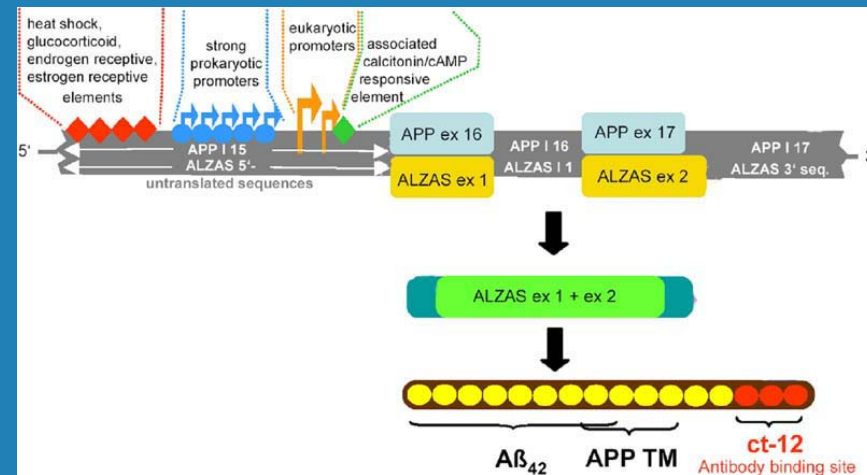
Diagnostic biologique : Perspectives

- Marqueurs biochimiques LCR

- » Validation de l'Alpha synucléine dans le LCR pour le diagnostic différentiel MA et DCL
- » Problématique difficile car A synucléine normale non différente de l'A synucléine pathologique en termes de séquences d'AA
- » Seule différence : monomères normaux A syn et multimères patho A syn
- » Pour les DLFT, intérêt pour le Tdp43

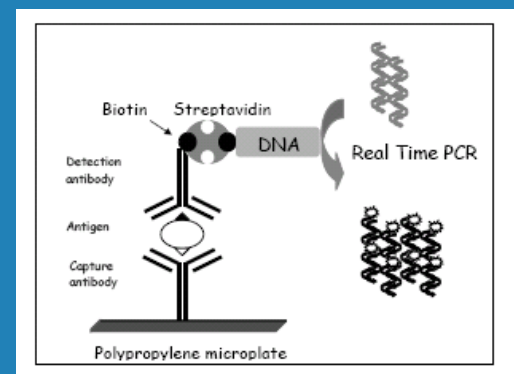
Diagnostic biologique sanguin: Perspectives

- » Ab 1-42 : aucun intérêt
- » Evaluation du ratio AB 42 / AB 40 : prometteur
- » Anticorps dirigés contre Ab 1-42 retrouvés dans le plasma de patients Alzheimer (n=30; contrôles n=42) avec des taux = x4 (Mrunthinti S et al 2004)
- » Anti ALZAS proteine (IgG) et peptide ALZAS lui-même en cours d'évaluation



Diagnostic biologique sanguin : Perspectives

- » Alpha synucléine dans le plasma (El Agnaf, 2003 et 2006)
Détection de la forme dimérique (FP6 Neuroscreen)
- » Tau phosphorylée dans le plasma : en cours par technique iPCRq (FP6 Neuroscreen)



Diagnostic biologique sanguin : Perspectives

- 18 protéines de la signalisation
 - Hématopoïèse, Inflammation, phagocytose, neuroprotection, activité neurotrophique, homéostasie énergétique
 - Valeur diagnostique MA / cont non déments : exactitude de 90 % (n = 175 dont 85 MA)
 - Valeur prédictive MCI à MA : exactitude de 81 % (n = 47 dont 22 → MA)

Classification and prediction of clinical AD based on plasma signaling proteins. S. ray et al 2007



Diagnostic biologique sanguin : Perspectives

- Epissage alternatif
 - Isolement d'un panel de marqueurs
 - Plateforme de Protéomique
 - Totalement « secret » : société Exhonit