

Biomarqueurs des pathologies neurodégénératives dans le diagnostic des troubles cognitifs

Revue et recommandations de Swiss Memory Clinics*

Dr JULIUS POPP^{a,b,c}, Dr DAN GEORGESCU^{a,d,e}, Dr MARKUS BÜRGE^{e,f,g}, Dre ESTHER MUNDWILER-PACHLATKO^{h,i},
Dr LUCA BERNASCONI^{h,j} et Dr ANSGAR FELBECKER^{e,i,k}

Rev Med Suisse 2022; 18: 2400-5 | DOI : 10.53738/REVMED.2022.18.808.2400

Les marqueurs du liquide céphalorachidien établis permettent un diagnostic des troubles cognitifs plus précoce et précis. Il est nécessaire de conseiller les patients avant et après un examen des biomarqueurs. Les procédures de la ponction lombaire et de traitement préanalytique des échantillons doivent suivre des recommandations publiées. L'interprétation des résultats prendra en compte les antécédents médicaux et les autres résultats d'examen disponibles. Des marqueurs sanguins pourraient être disponibles dans un avenir proche. Cela pourrait conduire à une utilisation plus large des biomarqueurs et accélérer le développement d'approches personnalisées de prévention et de traitement. Cet article présente les recommandations de Swiss Memory Clinics concernant l'utilisation des biomarqueurs en pratique clinique.

Biomarkers for the diagnosis of cognitive impairment Recommendations from the Swiss Memory Clinics

Established cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers allow for earlier and more accurate etiological diagnosis of cognitive impairment. Information and counselling are needed both before and after biomarker-supported diagnosis. The procedures for diagnostic lumbar punctures and pre-analytical sample handling should follow published consensus recommendations. The results must be interpreted in the context of the other available history information and assessments. Blood-based biomarkers and other non-invasive markers are expected to become available for clinical practice soon. Consequently, a broader usage of biomarkers is expected and may accelerate the development of individually tailored prevention and treatment approaches. This article provides the recommendations of the Swiss Memory Clinics for the use of biomarkers in clinical practice.

*Société suisse de psychiatrie et psychothérapie de la personne âgée, Luzernerstrasse, 11 6353 Weggis, ^bKlinik für Alterspsychiatrie, Psychiatrische Universitätsklinik Zürich, Minervastrasse 145, 8032 Zürich, ^cService universitaire de psychiatrie de l'âge avancé, Département de psychiatrie, Centre hospitalier universitaire vaudois, Route de Cery 60, 1008 Prilly/Lausanne ^dKlinik für Konsiliar-, Alters- und Neuropsychiatrie, Psychiatrische Dienste Aargau AG, Königsfelderstrasse 1, 5210 Windisch, ^eSwiss Memory Clinics, Luzernerstrasse 11, 6353 Weggis, ^fSchweizerische Fachgesellschaft für Geriatrie, Erlenaueweg 17, 3110 Münsingen, ^gBerner Spitalzentrum für Altersmedizin Siloah BESAS, Worbstrasse 316, 3073 Gümligen, ^hSwiss Union of Laboratory Medicine, Universitätsspital Zürich, 8091 Zürich, ⁱInstitut für Labormedizin, Kantonsspital Aarau AG, Tellstrasse 25, 5001 Aarau, ^jSchweizerische Neurologische Gesellschaft, Münsterberg 1, 4001 Basel, ^kKlinik für Neurologie, Kantonsspital St.Gallen, Rorschacher Str. 95, 9007 St. Gallen
julius.popp@chuv.ch | dan.georgescu@pdag.ch | markus.buerge@siloh.ch
esther.mundwiler@ksa.ch | luca.bernasconi@ksa.ch | ansгар.felbecker@kssg.ch
*Recommandations de Swiss Memory Clinics précédemment publiées en allemand. Popp J, et al. Praxis. 2022;111(14):1-7; doi.org/10.1024/1661-8157/a003913.

INTRODUCTION

Avec plus de 146 500 personnes directement concernées aujourd'hui en Suisse, et ce nombre devrait doubler d'ici 2050, les démences représentent l'un des plus grands défis sociaux, économiques et de santé publique. Chaque année, environ 31 300 nouvelles personnes sont atteintes de démence dans notre pays, alors qu'un diagnostic formel n'est posé que dans la moitié des cas environ, généralement à un stade avancé de la maladie.¹ Le plus souvent, les démences se développent via un stade prodromique, le trouble cognitif léger (ou Mild Cognitive Impairment (MCI)).² Ce dernier se caractérise par une déficience cognitive objectivable qui n'atteint pas le degré de sévérité d'une démence. Sur les plans étiologique et pronostique, les troubles cognitifs légers sont très hétérogènes. Dans le contexte d'un déclin cognitif, les recommandations nationales et internationales préconisent de poser le diagnostic (étiologique) le plus tôt possible.^{1,3} Cela permet d'identifier et de traiter les éventuelles causes modifiables ainsi que des affections psychiques concomitantes. De même, les médicaments sont souvent plus efficaces lorsque le traitement est commencé tôt.^{4,5} De plus, un diagnostic précoce permet aux personnes concernées d'être mieux impliquées dans les processus de décision, car la capacité de discernement est souvent préservée au début d'une démence. Les personnes concernées et leurs proches peuvent ainsi être conseillés de manière plus ciblée et soutenus dans leur planification concernant le futur type de logement, les soins, ainsi que les aspects financiers et juridiques. Chez les personnes âgées présentant une démence, la maladie d'Alzheimer (MA) est la principale pathologie cérébrale sous-jacente (environ 70% des cas) et constitue donc la cause la plus fréquente de démence.⁵ Les autres formes fréquentes sont les démences vasculaires, d'autres maladies neurodégénératives comme la maladie à corps de Lewy, les démences fronto-temporales et la démence associée à la maladie de Parkinson. D'autres causes plus rares, mais importantes pour le diagnostic différentiel, sont les démences consécutives à une dépendance à l'alcool, à un traumatisme crânien, à une infection, à la malnutrition, à des troubles de circulation du liquide céphalorachidien (LCR) (par exemple, en cas d'hydrocéphalie à pression normale) et les cas de maladies auto-immunes ou à prions (par exemple, la maladie de Creutzfeldt-Jakob). Souvent, plusieurs pathologies cérébrales concomitantes contribuent à la manifestation et l'évolution des troubles cognitifs.

LA MALADIE D'ALZHEIMER COMME DÉFI DIAGNOSTIQUE

En tant que cause la plus fréquente de démence, la MA occupe une place importante dans le diagnostic différentiel des troubles cognitifs chez les personnes âgées. Les modifications pathologiques cérébrales caractéristiques (dépôts de peptides amyloïdes sous forme de plaques et accumulation intraneuronale de protéine tau hyperphosphorylée sous forme de faisceaux neurofibrillaires) se développent sur une période pouvant aller jusqu'à 2 décennies avant l'apparition des premiers symptômes, en affectant progressivement de plus en plus de régions cérébrales.⁴ Dans l'ensemble, le tableau clinique est varié et non spécifique, en particulier aux stades précoces.

Avant le développement de biomarqueurs et de l'imagerie (tomographie par émission de positons (TEP)) permettant de détecter la pathologie spécifique, les critères de diagnostic de la MA reposaient principalement sur l'évaluation clinique et neuropsychologique en parallèle avec l'exclusion d'une autre cause possible.^{6,7} Ces critères, même utilisés par des experts, ont une précision diagnostique relativement faible, avec une spécificité d'environ 70 à 80%.⁶ En présence d'une démence légère ou d'un MCI, le diagnostic différentiel peut être particulièrement difficile en raison de la diversité des symptômes et de l'absence de spécificité des tableaux cliniques.^{2,5,6} D'autre part, un grand nombre de maladies psychiatriques, systémiques et neurologiques peuvent se manifester par des symptômes similaires à ceux observés dans le cadre de la MA.^{5,6,8}

La faible spécificité de ces critères ainsi que le long délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic d'une MA probable ou possible constituent des limites importantes pour le diagnostic différentiel précoce ainsi que pour le pronostic des troubles cognitifs en général.

Différentes méthodes permettant de détecter indirectement les changements pathologiques liés à la MA sont déjà disponibles en pratique clinique et peuvent contribuer à améliorer la précision du diagnostic différentiel.³ L'imagerie structurelle peut montrer une atrophie cérébrale, régionale ou globale, des lésions vasculaires ou d'autres lésions cérébrales. Les examens d'imagerie fonctionnelle par TEP peuvent mettre en évidence un hypométabolisme des régions cérébrales concernées. La TEP-amyloïde permet de visualiser directement les dépôts amyloïdes dans le cerveau.⁹ La TEP pour la détection de faisceaux neurofibrillaires est à ce stade majoritairement disponible dans le cadre de la recherche uniquement.

La validation des méthodes de détection « in vivo » des pathologies cérébrales a permis de développer de nouveaux critères diagnostiques de la MA, qui sont de plus en plus utilisés en pratique clinique.^{7,8,10} Ils accordent aux biomarqueurs un rôle de soutien important dans le diagnostic. En outre, ils prennent en compte le fait que le développement de la pathologie de la MA précède de plusieurs années les stades de la démence et que la maladie progresse cliniquement des stades asymptomatiques vers ceux de démence en passant par les troubles cognitifs légers.¹¹ Ainsi, le diagnostic formel ou l'exclusion de la MA est possible tôt dans l'évolution clinique

de la maladie, c'est-à-dire dès le stade des troubles cognitifs légers.¹⁰

LES BIOMARQUEURS ÉTABLIS DES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Les biomarqueurs moléculaires quantifiés dans le LCR, à savoir l'amyloïde bêta 1-42 (A β 1-42), la protéine tau totale (tau) et la protéine tau hyperphosphorylée sur la thréonine 181 (pTau181), reflètent respectivement les dépôts amyloïdes cérébraux, la pathologie neurofibrillaire et la destruction cellulaire neuronale. Dans la MA, la concentration de A β 1-42 dans le LCR diminue d'environ 50%, tandis que les concentrations de tau et de pTau181 peuvent atteindre 200 à -300% des valeurs normales.¹⁰ Mesurer la concentration de l'A β 1-40 afin de déterminer le quotient A β 1-42/A β 1-40 permet de tenir compte des variations interindividuelles de la production d'amyloïde. Alors que des niveaux d'A β 1-42, A β 1-42/A β 1-40 et de pTau181 anormaux sont considérés comme spécifiques à la pathologie de la MA, la protéine tau totale peut également être pathologiquement élevée dans d'autres processus impliquant la destruction de cellules neuronales. Le **tableau 1** donne un aperçu des types de modification fréquents de ces marqueurs dans différentes pathologies. Ces marqueurs du LCR sont actuellement considérés comme les biomarqueurs des maladies neurodégénératives les mieux validés. Ils atteignent une haute précision diagnostique, améliorent le diagnostic différentiel et peuvent fournir des indications sur la sévérité de la neurodégénérescence ainsi que sur le pronostic clinique.^{6,12}

Outre la détermination des biomarqueurs des pathologies neurodégénératives, l'analyse du LCR peut fournir des indications sur d'autres processus pathologiques du système nerveux central par exemple, par la détermination du nombre de cellules, du quotient LCR-sérum d'albumine, des bandes oligoclonales, de la pression du LCR et d'autres examens.^{3,13} L'analyse des biomarqueurs du LCR est actuellement la seule approche disponible dans la pratique qui permette à la fois de détecter la pathologie amyloïde cérébrale et de fournir des indications sur la destruction des cellules neuronales et l'hyperphosphorylation de la protéine tau. Toutefois, des résultats proches des seuils limites, contradictoires ou faussement positifs et/ou faussement négatifs sont également possibles.^{6,12} De plus, cette approche ne permet pas d'évaluer les déficiences fonctionnelles ni l'étendue régionale de la pathologie cérébrale. En conséquence, un examen tel que la TEP au FDG (fluorodésoxyglucose) peut être utilisé pour le diagnostic différentiel dans les cas cliniquement atypiques ou peu clairs, en priorité ou en complément du diagnostic par les biomarqueurs du LCR.^{7,14}

La dépression chez les personnes âgées est souvent comorbide avec des pathologies neurodégénératives et cérébrovasculaires. Comme un syndrome dépressif peut précéder le développement d'une démence de la MA, les biomarqueurs du LCR peuvent s'avérer particulièrement précieux pour le diagnostic précoce et le pronostic cognitif en cas de dépression chez les personnes âgées.¹⁵ Ces marqueurs ont également une valeur pronostique dans d'autres maladies neurodégénératives, par exemple, la maladie à corps de Lewy, comme le

TABLEAU 1 Profils des biomarqueurs du liquide céphalorachidien

Le tableau montre les profils de biomarqueurs du LCR en fonction des différentes causes de troubles cognitifs chez les personnes âgées. Il indique les niveaux d'amyloïde bêta 1-42 (A β 1-42), du quotient A β 1-42/A β 1-40, de la protéine tau hyperphosphorylée sur la thréonine 181 (pTau181) et de la protéine tau totale (tau) dans le LCR dans différentes pathologies. Les signes + et - indiquent des niveaux élevés ou abaissés respectivement.

MCI: Mild Cognitive Impairment.

| | A β 1-42 A β 1-42/A β 1-40 | pTau181 | Tau |
|---|---|---------|--------|
| Maladie d'Alzheimer (MCI et démence) | -- | ++ | ++ |
| Démence fronto-temporale | Normal | Normal | (+) |
| Maladie à corps de Lewy | - | Normal | + |
| Maladie de Parkinson, sclérose latérale amyotrophique, atrophie multisystémique | Normal | Normal | Normal |
| Maladie de Creutzfeldt-Jakob | Normal | (+) | +++ |
| Hydrocéphalie à pression normale | Normal | (+) | + |
| Démence cérébrovasculaire | Normal | Normal | (+) |
| Démence mixte, vasculaire et Alzheimer | -- | + | + |
| Dépression majeure | Normal | Normal | Normal |

(Adapté de réf. 43.)

montrent des études récentes.¹⁶ Une concentration de protéine tau nettement accrue en présence d'une A β 1-42 normale et d'une pTau181 non ou légèrement augmentée peut indiquer une maladie de Creutzfeldt-Jakob. La détection de la protéine 14-3-3 dans le LCR peut également indiquer une destruction rapide des cellules neuronales et constitue un marqueur sensible, mais relativement peu spécifique, de la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Une méthode récemment établie (RT-QuIC), basée sur la détection du prion pathologique, présente une spécificité encore plus élevée pour une sensibilité comparable.¹⁷

INDICATIONS DE LA PONCTION LOMBAIRE DIAGNOSTIQUE

Les marqueurs du LCR sont utilisés dans le cadre du diagnostic étiologique des troubles cognitifs depuis plus de 20 ans. Ils font partie des recommandations de consensus internationales et de Swiss Memory Clinics (regroupement des cliniques de la mémoire sous forme d'une association; www.swissmemoryclinics.ch/fr/).^{2,3} Leur utilisation est particulièrement recommandée lorsque l'étiologie reste incertaine après un bilan incluant le diagnostic clinique, des analyses sanguines et une imagerie structurelle, ou en cas de suspicion de MA avec des symptômes atypiques. Les biomarqueurs permettent le plus souvent un diagnostic étiologique plus précis et, en conséquence, de proposer des recommandations spécifiques précoces pour le traitement, la prévention secondaire et le projet de vie.^{3,18}

Les principales indications pour un examen du LCR sont:

- La manifestation des premiers symptômes avant l'âge de 65 ans.
- Le déclin cognitif rapidement progressif et la suspicion d'une maladie de Creutzfeldt-Jakob.
- La présentation clinique «atypique» et étiologiquement peu claire.
- L'exclusion de maladies inflammatoires du système nerveux central.

- La suspicion de stade précoce d'une MA (y compris MCI) après indication clinique spécifiquement discutée.
- La suspicion d'hydrocéphalie à pression normale.

L'indication de la ponction lombaire (PL) doit en général être posée après l'évaluation du rapport bénéfice/risque. Outre les aspects médico-biologiques, il convient de prendre en compte les aspects psychologiques et de contexte de vie ainsi que les préférences individuelles des personnes concernées. Une information adéquate sur les risques et les bénéfices attendus de l'examen ainsi que sur les alternatives possibles au sens d'un «consentement éclairé» est obligatoire.

En Suisse, l'assurance obligatoire des soins (AOS) prend en charge depuis le 1^{er} juillet 2019, sous certaines conditions, les coûts des analyses des marqueurs du LCR, y compris chez les patients atteints d'un MCI.

DÉROULEMENT

La PL à but diagnostique peut être réalisée de manière routinière dans le cadre ambulatoire d'une consultation de la mémoire. Elle est bien tolérée et présente peu de risques^{19,20} si les contre-indications sont respectées et les procédures recommandées appliquées (utilisation d'aiguilles «atraumatiques», jauge \geq 22, pas plus de 4 essais, etc.; pour des recommandations détaillées voir réf.^{13,21}). Outre la discussion sur les résultats possibles, une information écrite séparée sur le déroulement et les risques de la PL est nécessaire.¹³

La procédure préanalytique appropriée pour la détermination des biomarqueurs du LCR est décrite dans des recommandations de consensus internationales.²² L'échantillon de LCR est prélevé en goutte à goutte et les 1 à 2 premiers millilitres sont jetés. Le prélèvement doit être effectué directement dans un tube ayant de faibles propriétés de fixation des protéines, par exemple, en polypropylène.^{22,23} Le transport de l'échantillon au laboratoire devrait idéalement se faire à l'état congelé,

mais il est également possible de le faire à température ambiante si les temps de trajet sont courts.

De manière standard, A β 1-42, tau et pTau181 sont déterminés simultanément dans des laboratoires certifiés. La détermination supplémentaire de A β 1-40 permet, à l'aide du rapport A β 1-42/A β 1-40, de compenser les variations interindividuelles de production d'amyloïde et de réduire la sensibilité aux variations préanalytiques.¹⁰

L'interprétation des résultats est basée sur des plages de références spécifiques au laboratoire. Même lorsque les résultats des marqueurs du LCR sont clairs du point de vue de la chimie de laboratoire, ils ne sont pas équivalents au diagnostic.²⁴

COMMUNICATION DES RÉSULTATS

Alors que les biomarqueurs du LCR ont gagné en importance ces dernières années dans le diagnostic des démences et font désormais partie des critères internationaux de diagnostic de la MA, ils ne représentent toujours qu'un élément du processus diagnostique.³ Les résultats de l'anamnèse, de l'examen clinique et neuropsychologique, des analyses sanguines et de l'imagerie doivent également être pris en compte lors de l'interprétation des résultats des marqueurs du LCR. L'interprétation et la communication de résultats limites ou contradictoires peuvent représenter un défi particulier. Il est généralement recommandé de discuter ces résultats dans le cadre des colloques multidisciplinaires, par exemple, des conférences de diagnostic dans les cliniques de la mémoire.³

L'annonce d'un diagnostic grave peut représenter un défi important pour le clinicien et nécessite beaucoup d'expériences et de professionnalisme.²⁵ Dans certaines circonstances, elle peut déclencher un soulagement chez les personnes concernées, car il existe désormais une explication précise et nommable aux problèmes vécus. En outre, il existe un risque que l'annonce déclenche chez les personnes concernées des réactions psychologiques négatives comme la peur, la tristesse, la colère, la crainte de la stigmatisation ou même des pensées suicidaires.²⁶ Toutefois, si l'on procède de manière appropriée, le risque d'une réaction négative persistante est globalement faible et les aspects positifs prévalent clairement.^{26,27} En conséquence, les directives internationales et les normes de qualité suisses en matière de diagnostic de la démence recommandent une communication appropriée des résultats.³

En principe, les patients concernés ont le droit de connaître les résultats de leurs examens médicaux.²⁸ Toutefois, lorsque les données sont sensibles ou difficiles à comprendre, il est de la responsabilité des cliniciens en charge de communiquer les résultats sous une forme compréhensible et de les intégrer dans un concept diagnostique et thérapeutique global.

PERSPECTIVES

Alors que les biomarqueurs du LCR A β 1-42, tau et pTau181 ainsi que A β 1-42/A β 1-40 sont considérés comme largement établis dans leur valeur diagnostique, de nouveaux biomar-

queurs candidats font actuellement l'objet de recherches. Ils indiquent de préférence des processus pathologiques supplémentaires et permettent ainsi un diagnostic et un pronostic plus précis.

Les chaînes légères des neurofilaments (Neurofilament Light Chain (NfL)) sont l'un des nouveaux biomarqueurs les plus étudiés. Les NfL sont libérées par les neurones lors de lésions axonales, quelles qu'en soient les causes, et sont associées à la sévérité des symptômes dans différentes maladies neurodégénératives.²⁹ Les NfL peuvent être mesurées à la fois dans le LCR et dans le sang, ce qui leur confère le potentiel de monitorer l'évolution dans le temps des processus cérébraux impliquant des lésions neuronales.^{30,31} En raison de l'absence de spécificité avec la maladie, les NfL ne sont pas très utiles pour le diagnostic différentiel des processus avec lésions neuronales, mais elles peuvent aider à les détecter ou à les exclure de manière générale.³²

Les concentrations dans le LCR et dans le sang des protéines présynaptiques et postsynaptiques telles que la neurogranine, GAP-43 et SNAP-25 représentent d'autres biomarqueurs potentiels et pourraient servir de marqueurs de l'intégrité des synapses cérébrales.^{12,33}

La concentration en α -synucléine dans le LCR est typiquement abaissée dans la maladie de Parkinson, la maladie à corps de Lewy et l'atrophie multisystémique. Cependant, il existe une variabilité interindividuelle significative et des chevauchements avec les valeurs obtenues chez des personnes en bonne santé et chez celles atteintes d'autres maladies neurodégénératives, ce qui limite actuellement son utilisation dans le diagnostic.^{32,34}

Ces dernières années, des progrès importants ont été réalisés dans le développement de nouvelles technologies et la validation de biomarqueurs issus du plasma sanguin. Dans le plasma, le quotient A β 1-42/A β 1-40 est abaissé en présence d'une pathologie amyloïde cérébrale, mais à un degré relativement faible. La valeur diagnostique des mesures de l'amyloïde dans le sang actuellement disponible est encore limitée,^{35,36} mais le développement de nouvelles technologies et des études récentes indiquent une possible utilité à l'avenir. Le cas échéant, d'autres marqueurs plasmatiques tels que la protéine acide fibrillaire gliale (GFAP), un marqueur de l'activation microgliale,³⁷ ou la pTau217^{38,39} peuvent indiquer la pathologie amyloïde avec haute précision.

Outre les NfL, d'autres candidats marqueurs plasmatiques prometteurs comme la pTau181, la pTau217, la pTau231 et la GFAP, ont été étroitement associés aux pathologies cérébrales tau et amyloïdes et permettent de différencier la MA d'autres maladies neurodégénératives.^{12,31,38,39} Chez les patients souffrant de troubles cognitifs légers, la pTau181 et pTau217, seules ou associées à des paramètres disponibles tels que l'âge et les résultats d'évaluations cognitives, pourraient aider à estimer la présence et le stade de développement de la pathologie cérébrale de la MA et à prédire le déclin cognitif avec une grande précision.^{31,40,41}

Ces nouveaux biomarqueurs candidats devront être évalués et validés dans des études indépendantes et dans des

contextes cliniques comme les consultations mémoire avant de pouvoir être utilisés en routine de diagnostic. En outre, pour une utilisation clinique, il sera nécessaire de simplifier les nouvelles méthodes d'analyse.⁴² Compte tenu de ces aspects, les biomarqueurs sanguins pourraient être disponibles, dans quelques années, pour une utilisation clinique. Cela facilitera non seulement la recherche de nouvelles approches préventives et thérapeutiques à des stades très précoces des maladies neurodégénératives, mais entraînera probablement des changements considérables dans le diagnostic et le traitement des troubles cognitifs chez les personnes âgées. Malgré la disponibilité facilitée et l'amélioration des valeurs diagnostique et pronostique des biomarqueurs, l'indication, l'interprétation des résultats et les recommandations basées sur ces résultats devront continuer à être fournies par des experts.

CONCLUSION

Les marqueurs du LCR actuellement disponibles et établis dans la pratique clinique permettent un diagnostic plus précis et plus précoce de la MA et donnent de précieuses indications sur la présence d'autres causes de troubles neurocognitifs et neuropsychiatriques. En Suisse, ils font aujourd'hui partie de l'évaluation diagnostique élargie, qui est généralement réalisée dans les Memory Clinics ou par des experts spécialisés. Les biomarqueurs revêtent une importance particulière aux stades précoces des troubles cognitifs en développement et chez les patients relativement jeunes lorsqu'un diagnostic étiologique suffisamment précis est essentiel pour le traitement spécifique et les projets de vie ultérieurs. Dans un avenir proche, on peut

s'attendre à ce que les biomarqueurs sanguins soient disponibles en tant que marqueurs peu coûteux et non invasifs, ce qui conduira à leur large utilisation. Toutefois, les biomarqueurs devront toujours être évalués dans le contexte global de l'anamnèse, de la clinique et des autres examens complémentaires disponibles. L'interprétation et la communication des résultats ainsi que le traitement et les conseils qui en découlent devront continuer à être assurés par des experts et des centres spécialisés (Memory Clinics).

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

Remerciements: Les auteurs remercient le Dr Christopher Clark pour sa contribution à la traduction et à la révision du manuscrit.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les marqueurs du liquide céphalorachidien des pathologies neurodégénératives font partie des outils diagnostiques des consultations mémoire en Suisse
- Ils permettent un diagnostic et un pronostic plus précoces et plus précis des troubles cognitifs
- L'indication, l'évaluation des résultats et le conseil des patients devraient toujours tenir compte de la situation individuelle, des autres résultats disponibles et des préférences des patients
- Des biomarqueurs sanguins pourraient être disponibles dans quelques années pour une utilisation beaucoup plus large

1 Hemmeter U, Strnad J, Decrey-Wick H, et al. Weiterentwicklung von Empfehlungen in den Bereichen Früherkennung, Diagnostik und Behandlung für die Grundversorgung. 2020. Disponible sur : www.bag.admin.ch/dam/bag/de/dokumente/nat-gesundheitsstrategien/nationale-demenzstrategie/hf-qualitaet/6_1_grundversorgung/Empfehlungen_Grundversorgung%20.pdf.download.pdf/Empfehlungen%20in%20den%20Bereichen%20Fr%C3%BCherkennung,%20Diagnostik%20und%20Behandlung%20f%C3%BCr%20die%20Grundversorgung.pdf

2 Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med.* 2004 Sep;256:240-6.

3 **Bürge M, Bieri G, Brühlmeier M, et al. [Recommendations of Swiss Memory Clinics for the Diagnosis of Dementia]. *Praxis (Bern 1994).* 2018 Apr;107(8):435-51.

4 Popp J, Arlt S. Pharmacological treatment of dementia and mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Curr Opin Psychiatry.* 2011 Nov;24(6):556-61.

5 **Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, et al. Alzheimer's disease. *Lancet.* 2021 Apr 24;397(10284):1577-90.

6 *Magnin E, Popp J. Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease in current clinical practice. *Rev Med Suisse.*

2016 Apr 20;12(515):791-4. French.

7 McKhann GM, Knopman DS, Chertkowitz H, 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. *Alzheimers Dement.* 2011 May;7(3):263-9.

8 Dubois B, Villain N, Frisoni GB, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *Lancet Neurol.* 2021 Jun;20(6):484-96.

9 *Juengling FD, Allenbach G, Bruehlmeier M, et al. Appropriate use criteria for dementia amyloid imaging in Switzerland – mini-review and statement on behalf of the Swiss Society of Nuclear Medicine and the Swiss Memory Clinics. *Nuklearmedizin.* 2021;60(1):7-9.

10 American Psychological Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-5TM. 5th ed. Washington D.C: American Psychiatric Association; 2013.

11 Jansen WJ, Ossenkuppe R, Knol DL, et al. Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA.* 2015 May;313(19):1924-38.

12 **Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med.* 2021 Jun;27(6):954-63.

13 *Engelborghs S, Niemeijer E, Struyfs H, et al. Consensus guidelines for lumbar puncture in patients with

neurological diseases. *Alzheimers Dement (Amst).* 2017 May 18;8:111-26.

14 Massa F, Farotti L, Eusebi P, et al. Reciprocal Incremental Value of 18F-FDG-PET and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Mild Cognitive Impairment Patients Suspected for Alzheimer's Disease and Inconclusive First Biomarker. *J Alzheimers Dis.* 2019;72(4):1193-207.

15 Hatzinger M, Hemmeter U, Hirsbrunner T, et al. Empfehlungen für Diagnostik und Therapie der Depression im Alter. *Praxis (Bern 1994).* 2018 Jan;107(3):127-44.

16 van de Beek M, Ooms FAH, Ebenau JL, et al. Association of the ATN Research Framework With Clinical Profile, Cognitive Decline, and Mortality in Patients with Dementia with Lewy Bodies. *Neurology.* 2022 Mar 22;98(12):e1262-72.

17 *Hermann P, Appleby B, Brandel JP, et al. Biomarkers and Diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet Neurol.* 2021 Mar;20(3):235-46.

18 *Frederiksen KS, Nielsen TR, Winblad B, et al. European Academy of Neurology/European Alzheimer's Disease Consortium position statement on diagnostic disclosure, biomarker counseling, and management of patients with mild cognitive impairment. *Eur J Neurol.* 2021 Jul;28(7):2147-55.

19 Popp J, Riad M, Freymann K, Jessen F. [Diagnostic lumbar puncture performed in the outpatient setting of a memory clinic. Frequency and risk factors of

post-lumbar puncture headache]. *Nervenarzt.* 2007 May;78:547-51.

20 Zetterberg H, Tullhög K, Hansson O, et al. Low incidence of post-lumbar puncture headache in 1,089 consecutive memory clinic patients. *Eur Neurol.* 2010;63(6):326-30.

21 Hampel H, Shaw LM, Aisen P, et al. State-of-the-art of lumbar puncture and its place in the journey of patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2022 Jan;18(1):159-77.

22 *Hansson O, Batrla R, Brix B, et al. The Alzheimer's Association international guidelines for handling of cerebrospinal fluid for routine clinical measurements of amyloid β and tau. *Alzheimers Dement.* 2021 Sep;17(9):1575-82.

23 Lewczuk P, Beck G, Esselmann H, et al. Effect of sample collection tubes on cerebrospinal fluid concentrations of tau proteins and amyloid beta peptides. *Clin Chem.* 2006 Feb;52(2):332-4.

24 Baldeiras I, Santana I, Leitão MJ, et al. Erlangen Score as a tool to predict progression from mild cognitive impairment to dementia in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2019 Jan 5;11(1):2.

25 Bamford C, Lamont S, Eccles M, Robinson L, May C, Bond J. Disclosing a diagnosis of dementia: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2004 Feb;19(2):151-69.

26 Carpenter BD, Xiong C, Porensky EK, et al. Reaction to a dementia diagnosis in individuals with Alzheimer's disease and

- mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2008 Mar;56(3):405-12.
- 27 Wynn MJ, Carpenter BD. Discourse Features Among Providers, Patients, and Companions and Their Effect on Outcomes of Dementia Diagnosis Disclosure. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2019 Jun 14;74(5):756-63.
- 28 *Schweizerische Akademie der medizinischen Wissenschaften. Recht der Patientinnen und Patienten auf Selbstbestimmung. 2005. Disponible sur : www.sams.ch/dam/jcr:f3a09643-1766-4e21-9d5b-8da8878b69ae/grundsaeetze_samw_recht_patientinnen_selbstbestimmung_2005.pdf
- 29 Al Shweiki MR, Steinacker P, Oeckl P, et al. Neurofilament light chain as a blood biomarker to differentiate psychiatric disorders from behavioural variant frontotemporal dementia. *J Psychiatr Res.* 2019 Jun;113:137-40.
- 30 Mattsson N, Cullen NC, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K. Association between Longitudinal Plasma Neurofilament Light and Neurodegeneration in Patients with Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2019 Jul 1;76(7):791-9.
- 31 Clark C, Lewczuk P, Kornhuber J, et al. Plasma neurofilament light and phosphorylated tau 181 as biomarkers of Alzheimer's disease pathology and clinical disease progression. *Alzheimers Res Ther.* 2021 Mar 25;13(1):65.
- 32 *Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2019 Jun;18(6):573-86.
- 33 Jia L, Zhu M, Kong C, et al. Blood neuro-exosomal synaptic proteins predict Alzheimer's disease at the asymptomatic stage. *Alzheimers Dement.* 2021 Jan;1(1)7:49-60.
- 34 Ganguly U, Singh S, Pal S, et al. Alpha-Synuclein as a Biomarker of Parkinson's Disease: Good, but Not Good Enough. *Front Aging Neurosci.* 2021 Jul 8;13:702639.
- 35 Cullen NC, Leuzy A, Janelidze S, et al. Plasma biomarkers of Alzheimer's disease improve prediction of cognitive decline in cognitively unimpaired elderly populations. *Nat Commun.* 2021 Jun 11;12(1):3555.
- 36 Doecke JD, Pérez-Grijalva V, Fandos N, et al. Total A β 42/A β 40 ratio in plasma predicts amyloid-PET status, independent of clinical AD diagnosis. *Neurology.* 2020 Apr 14;94(15):e1580-91.
- 37 Pereira JB, Janelidze S, Smith R, et al. Plasma GFAP is an early marker of amyloid- β but not tau pathology in Alzheimer's disease. *Brain.* 2021 Dec 16;144(11):3505-16.
- 38 Mattsson-Carlgren N, Janelidze S, Bateman RJ, et al. Soluble P-tau217 reflects amyloid and tau pathology and mediates the association of amyloid with tau. *EMBO Mol Med.* 2021 Jun 7;13(6):e14022.
- 39 Thijssen EH, La Joie R, Strom A, et al. Plasma phosphorylated tau 217 and phosphorylated tau 181 as biomarkers in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration: a retrospective diagnostic performance study. *Lancet Neurol.* 2021 Sep;20(9):739-52.
- 40 *Palmqvist S, Tideman P, Cullen N, et al. Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures. *Nat Med.* 2021 Jun;27(6):1034-42.
- 41 Ashton NJ, Pascoal TA, Karikari TK, et al. Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology. *Acta Neuropathol.* 2021 May;141(5):709-24.
- 42 Rózga M, Bittner T, Batrla R, Karl J. Preanalytical sample handling recommendations for Alzheimer's disease plasma biomarkers. *Alzheimers Dement (Amst).* 2019 Apr 2;11:291-300.
- 43 Popp J, Georgescu D, Bürge M, et al. Biomarker in der Diagnostik kognitiver Störungen – Empfehlungen der Swiss Memory Clinics. *Praxis (Bern 1994).* 2022;111(13):738-44.

* à lire

** à lire absolument