



APPORT DU DOSAGE DES BIOMARQUEURS (LCR) DANS LE SYNDROME DE BENSON (atrophie corticale focale postérieure)

C Hommet, K Mondon, D Dufour, E Beaufile, F Brault, D Guilloteau, T Constans
Médecine Interne Gériatrique et CMRR
Inserm U 930

SGOC Le Mans 27 mai 2011

Confidential

Conflits d'intérêt

Liens directs :

Expert : Eisai, Actélion

Intervenant : Janssen Cilag, Lundbeck, Novartis, GSK

Invitations congrès : Janssen Cilag, Novartis, Eisai, Lundbeck

Liens indirects (Association ERASM) :

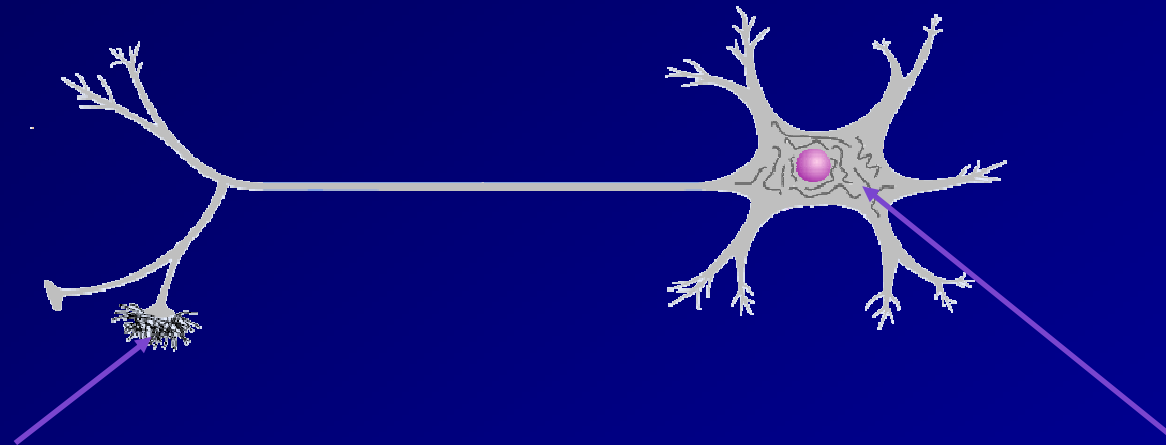
- Protocoles pharmacologiques : Eisai, UCB, Quintiles, Noscira, Lilly
- Soutien industrie : Janssen Cilag, Novartis, Eisai, Lundbeck, Ipsen, GSK, UCB

Syndrome de Benson (atrophie corticale postérieure)

- Déficits visuels / visuo perceptifs de haut niveau, d'installation progressive *Benson 1988* : agnosie visuelle, simultagnosie (syndrome de Balint), négligence spatiale unilatérale, syndrome de Gertsman, désorientation topographique
- Origine neurodégénérative
- Dysfonctionnement des régions **corticales postérieures** (occipito pariéto temporales)
- Evolution : vers la démence
- Processus pathologiques sous jacents divers : MA, dégénérescence cortico basale, maladie de Creutzfeldt-Jakob, DCLD, gliose sous corticale

Tang-Wai et al 2004, Renner et al 2004, Berthier 1991, Alladi et al 2007

Le dosage des biomarqueurs (1)

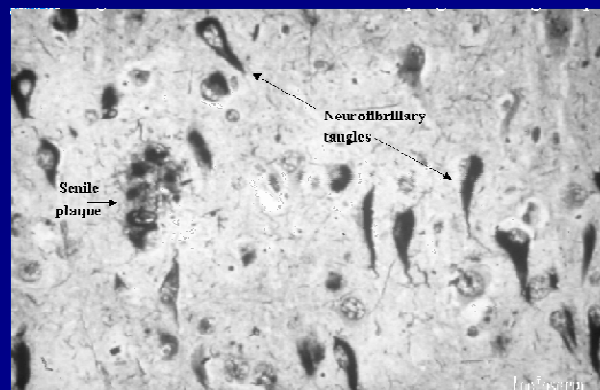


Amas de protéines
amyloïdes
Plaques amyloïdes

Lésions extraneuronales

Amas de protéines TAU
**Dégénérescence
neurofibrillaire
= DNF**

Lésions intra neuronales

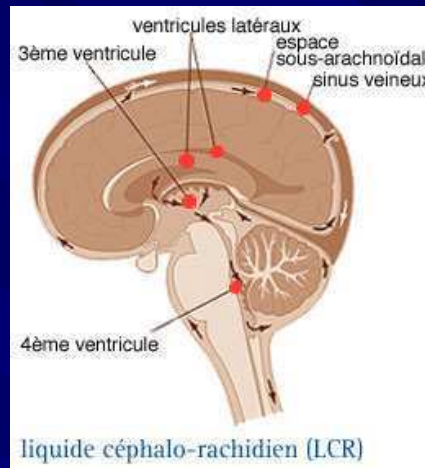


= 2 processus dégénératifs

Conséquences dans le LCR

↓ **β -amyloïde ($A\beta_{1-42}$)**

Car accumulation
dans les plaques



↑ **Tau et Tau
phosphorylées (p-Tau)**

Car lyse des neurones
= libération du contenu

= 3 types de marqueurs biologiques

Dosage combiné des 3 biomarqueurs : accroître la précision du diagnostic
de MA

sensibilité > 90 %

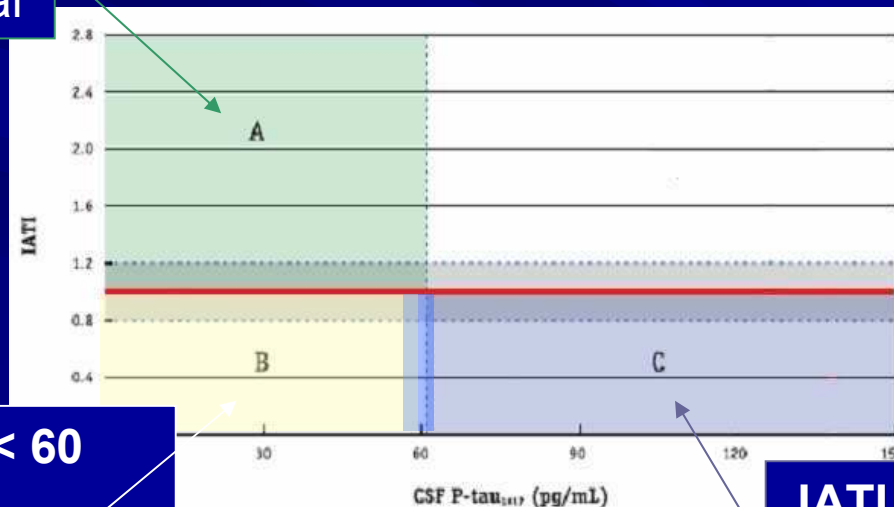
spécificité > 85 % (analyse neuropathologique) *Grossman et al., 2005, Parnetti
et al 2006, Blennow 2010*

Représentation graphique du peptide Aβ1-42 en fonction de la Tau T

1. Calcul d'un index IATI (Innotest Amyloid Test Index) : $IATI = \frac{A\beta 1-42}{240 + 1,18 \times \text{Tau}}$
2. Conclusion selon le IATI et p-TAU

β-amyloïde
TAU

IATI > 1 et p-TAU < 60 :
profil biochimique normal



IATI < 0,8 et p-TAU < 60
profil biochimique anormal
(dégénérescence neuronale
anormale) (faible spécificité
pour MA)

IATI < 0,8 et p-TAU > 60
: profil biochimique MA ou
MA pré-déméntielle

Confidentiel

Patients et méthodes (1)

- Etude réalisée entre janvier 2010 et mai 2011 au CMRR Centre
- 30 sujets :
 - Trouble visuel ou visuo-perceptif d'installation progressive en l'absence d'une cause ophtalmologique
 - Déficit confirmé par évaluation neuropsychologique
 - Mémoire épisodique relativement préservée *Mendez et al 2002, Tang-Wai et al 2004*
- Bilan usuel d'évaluation :
 - Histoire clinique
 - Examen neurologique
 - Évaluation neuropsychologique (suivi > 1 an)
 - IRM cérébrale T1, T2, T2*
 - scintigraphie cérébrale de perfusion (TEMP)

Patients et méthodes (2)

Dosages des protéines β amyloïdes 1-42, TAU total et phospho-TAU

- 21 sujets
- technique ELISA (trousses Innogenetics®) liquide céphalo-rachidien (LCR)
- Conditions spécifiques de prélèvement
- Les autres sujets n'ont pas eu de ponction lombaire (refus, contre indication, en attente de réalisation)

Résultats (1)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Age	53	63	62	62	77	61	61	61	65	61	68	51	54	58	69	75	71	72	61	77	53
Sexe	F	F	F	M	M	F	F	F	M	F	F	F	M	F	M	M	F	M	M	M	F
MMS	15	11	24	20	10	18	16	20	9	ND	26	29	25	ND	21	24	25	22	9	28	ND
Hallucinations	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Myoclonies / Dystonies	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sd extrapyramidal	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Sd de Balint	+	+	-	ND	ND	-	+	+	+	+	-	-	-	+	-	+	+	+	+	ND	+
Sd de Gerstman	+	+	-	+	+	-	+	+	ND	+	+	-	-	+	-	-	+	+	ND	+	+
Apraxie gestuelle	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	-	+
Agnosie visuelle aperceptive	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

+ présent
- absent

Résultats (2)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
Age	53	63	62	62	77	61	61	61	65	61	68	51	54	58	69	75	71	72	61	77	53
Sexe	F	F	F	H	M	F	F	F	M	F	F	F	M	F	M	M	F	M	M	M	F
MMS	15	11	24	20	10	18	16	20	9	ND	26	29	25	ND	21	24	25	22	9	28	ND
IRM cérébrale																					
atrophie postérieure	+	+	+														+	+	+	-	+
atrophie temporale	-	-	+														+	-	+	-	-
Scintigraphie cérébrale à l'ECD	ND																				
défect postérieur		+	+														+	+	+	+	+
défect temporal		+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	-
Biomarqueurs LCR	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA	MA	N	MA	MA	NS	NS	MA	MA	MA	MA	NS
Tau total (pg/ml)	>1200	788	979	457	834	538	573	>1200	974	474	397	114	661	871	259	439	727	507	788	365	224
Ph Tau (pg/ml)	114	75	128	83	97	86	88	184	109	67	75	35	103	126	56	54	82	67	98	66	43
Aβ 1-42 (pg/ml)	498	83	357	281	271	340	290	383	499	388	186	763	277	488	305	460	267	374	275	391	276

17/ 21 : profil biochimique MA
3 profils atypiques : dosage de Aβ1-42 basse
et P Tau normale
1 : normal

+ présent
- absent

Discussion-conclusion (1)

- Fréquence des lésions de type MA : 9/9

(Baumann 2010) , 17/22 (Seguin et al 2011)

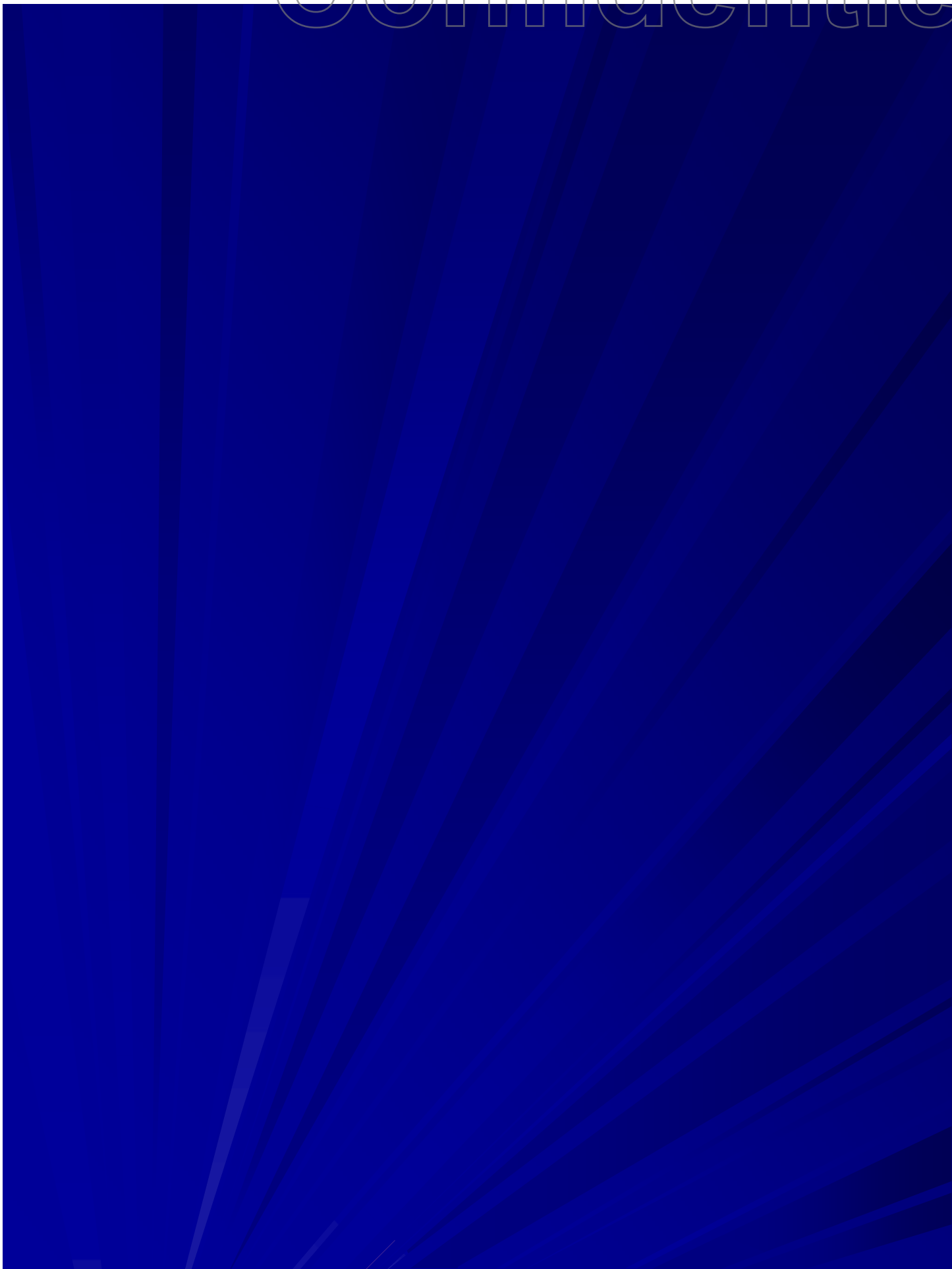
Forme atypique de MA *(Dubois et al 2010)*

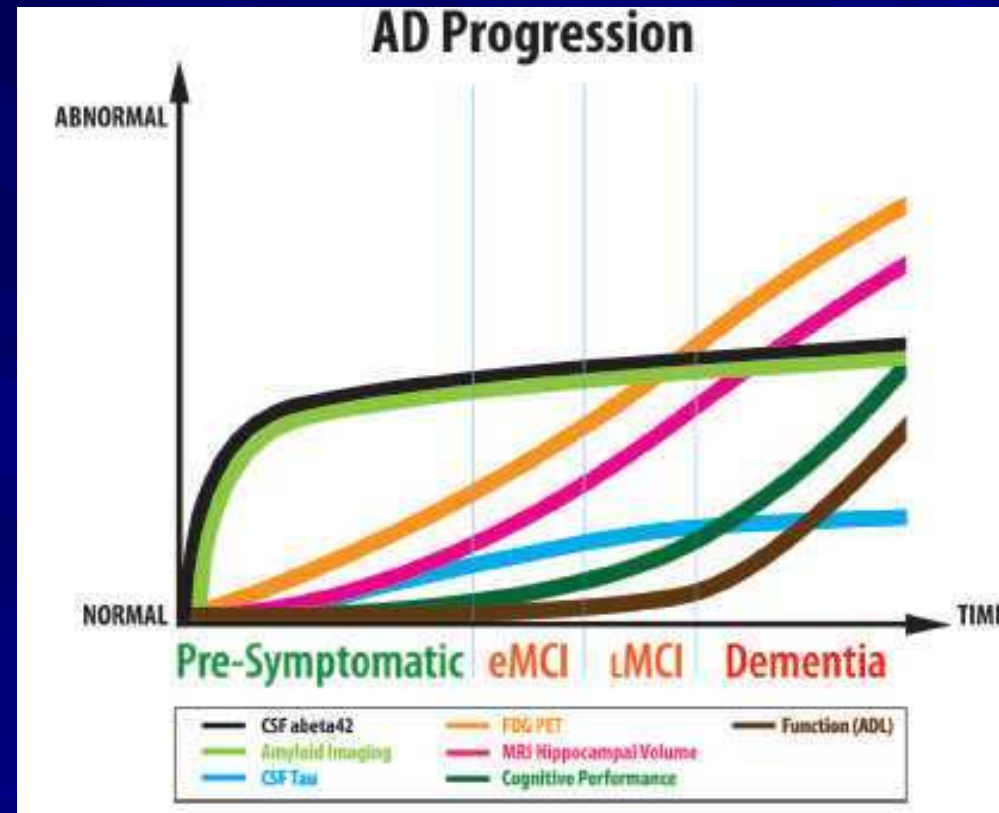
- Analyse combinée des biomarqueurs du LCR : diagnostic étiopathogénique in vivo du syndrome de Benson

Discussion-conclusion (2)

- Conséquences sur la prise en charge
 - Si profil biochimique évocateur de lésions de MA :
 - mise en œuvre d'une prise en charge adaptée
 - prise en charge non médicamenteuse
 - développement futur des thérapeutiques « anti-amyloïdes »
 - Evaluer la pertinence des biomarqueurs (biologie, imagerie) : approche multimodale

Confidential





Aisen et al 2011

Arbre décisionnel

Dosage Tau,
p-Tau, $A\beta_{1-42}$
et calcul du
IATI

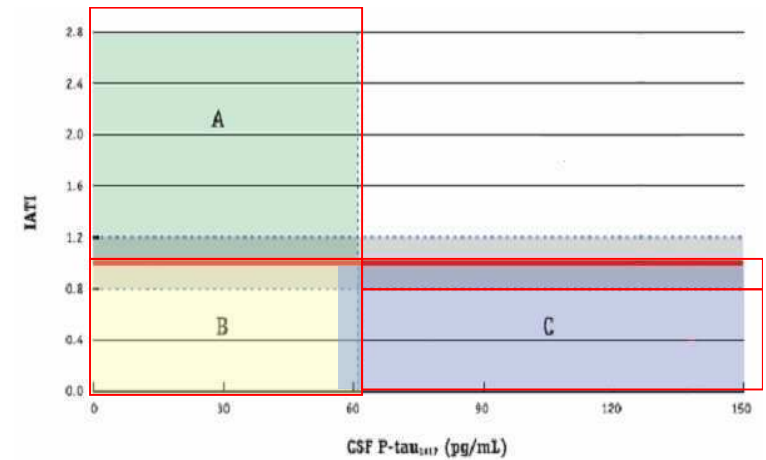
IATI > 1 et p-TAU < 60 :
profil biochimique normal

IATI < 0,8 et p-TAU > 60
: profil biochimique MA ou
MA pré-déméntielle

IATI ∈ (0,8 et 1) et p-TAU > 60 :
 $A\beta_{1-42} / p\text{-Tau} < 9$:
profil biochimique MA ou MA pré-déméntielle

IATI < 0,8 et p-TAU < 60
: profil biochimique
anormal mais n'évoquant
pas une MA

$A\beta_{1-42} / A\beta_{1-40} < 0,05$:
processus
amyloïdogénique
pathogène



Pathologies	TAU totales	p-TAU	β-Amyloïde
Vieillessement normal	N	N	N
Maladie d'Alzheimer	↑ modérée à forte	↑ modérée à forte	↓ modérée à forte
Dépression	N	N	N
Maladie de Parkinson	N	N	N
Démence alcoolique	N	N	N
DFT	N ou ↑ modérée	N ou ↑ modérée	N ou ↓ modérée
DCL	N ou ↑ modérée	N	↓ modérée
MCJ	↑↑↑	N ou ↑	N à ↓ modérée
AVC	↑↑ transitoire	N	N

Blenow et al., 2001; Spies et al., 2009