



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

**Intérêt du dosage des chaînes légères de neurofilaments dans le
diagnostic différentiel entre démences fronto-temporales et
troubles psychiatriques**

Présentée et soutenue publiquement le 26 avril à 14h
au Pôle Formation
par **Nicolas NEZRY**

JURY

Président :

Madame le Professeur Malika HAMDANE

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Thibaud LÉBOUVIER

Madame le Docteur Lucie VAUDRAN

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Susanna SCHRAEN

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses :
celles-ci sont propres à leurs auteurs.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	3
LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
TABLE DES TABLEAUX ET ILLUSTRATIONS.....	8
INTRODUCTION	11
PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LES DFT ET LES NFL.....	12
I – Les démences fronto-temporales	12
1) Définition	12
2) Epidémiologie	12
3) Génétique	13
4) Physiopathologie	14
5) Clinique	16
6) Classification	17
7) Diagnostic	18
II – Les neurofilaments.....	20
1) Définition	20
2) Structure	20
3) Renouvellement.....	23
4) Fonction	24
5) Régulation.....	25
6) Dégradation	26
7) Transfert hors du parenchyme cérébral.....	27
8) Facteurs influençant les NfL sériques.....	29
PARTIE 2 : MÉTHODES DE DOSAGE DES NFL.....	31
I – Description des différentes méthodes de dosage	31

1) ELISA-sandwich	32
2) ECL (ElectroChimiLuminescence)	33
3) SiMoA (Single Molecule Array)	34
4) Microfluidique Simple Plex™	36
II – Comparaison de méthodes	39
1) Comparaison des différentes méthodes dans le LCS	39
2) Corrélacion entre sang et LCS	40
3) Comparaison des différentes méthodes dans le sang	40
PARTIE 3 : ÉTAT DES LIEUX DE LA LITTÉRATURE: INTÉRÊT DU DOSAGE DES NFL DANS LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ENTRE DFT ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES	42
I – NfL dans les pathologies neurodégénératives (LCS)	42
1) Des concentrations plus élevées dans toutes les MND vs contrôles	42
2) Des concentrations variables de NfL selon les MND	44
3) NfL dans les différents types de DLFT	46
II – NfL dans les pathologies psychiatriques (LCS)	48
1) NfL dans la maladie bipolaire	48
2) NfL dans la dépression	49
III – Pouvoir discriminant des NfL du LCS entre les différents groupes diagnostiques	51
1) Facteurs influençant le pouvoir discriminant des NfL	51
2) Pouvoir discriminant des NfL entre MND et troubles psychiatriques	53
3) Pouvoir discriminant des NfL entre DFT et contrôles	55
4) Pouvoir discriminant des NfL entre DFT et troubles psychiatriques	57
IV – Nouvelles perspectives : dosage sanguin des NfL et pouvoir discriminant	60
1) NfL sériques dans la SLA	60
2) Pouvoir discriminant des NfL entre DFT et contrôles	63
3) Pouvoir discriminant des NfL entre DFT et troubles psychiatriques	66

PARTIE 4 : CAS PRATIQUES	69
I – Catatonie ?	69
II – Syndrôme délirant ?	70
III – Dépression ?	72
CONCLUSION	74
BIBLIOGRAPHIE.....	75

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BHE	Barrière Hémato-Encéphalique
bvFTD	Behavioral variant of FrontoTemporal Dementia
Co	Contrôle
DCB	Dégénérescence Cortico-Basale
DFT	Démence Fronto-Temporale
DLFT	Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
ECL	ÉlectroChimiLuminescence
ELISA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
FUS	Fused-in-sarcoma protein
GRN	Progranuline
IMC	Indice de Masse Corporelle
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCS	Liquide Cérébro-Spinal
MA	Maladie d'Alzheimer
MAPT	Protéine Tau Associée aux Microtubules
MCL	Maladie à Corps de Lewy
MMSE	Mini Mental State Examination
MND	Maladie(s) neurodégénérative(s)
MP	Maladie de Parkinson
MPi	Maladie de Pick
MSD	Meso Scale Discovery
NfH	Neurofilament Heavy = Chaîne lourde de neurofilament
NfL	Neurofilament Light = Chaîne légère de neurofilament
NfM	Neurofilament Medium = Chaîne moyenne de neurofilament
nfvPPA	Non-fluent variant of Primary Progressive Aphasia
NUCOG	Neuropsychiatry Unit Cognitive Assessment Tool
OFSEP-HD	Observatoire Français de la Sclérose en Plaques-Haute Définition
PSP	Paralyse Supra-nucléaire Progressive

PSY	Psychiatrique(s)
P-τ	Protéine tau phosphorylée
RBP	Ribose Binding Protein
ROC	Receiver Operating Characteristics
SDM	Syndrome Dépressif Majeur
SEP	Sclérose en Plaques
SiMoA	Single Molecule Array
SLA	Sclérose Latérale Amyotrophique
SNC	Système Nerveux Central
SNP	Système Nerveux Périphérique
svPPA	Semantic variant of Primary Progressive Aphasia
τ	Protéine tau
TC	Traumatisme Crânien
TDP 43	Transactive response DNA-binding Protein 43
TEMP	Tomographie par Emission MonoPhotonique
TEP-FDG	Tomographie par Emission de Positons au FluoroDésoxyGlucose
TOC	Trouble Obsessionnel Compulsif
TPA	TriPropylAmine

TABLE DES TABLEAUX ET ILLUSTRATIONS

Tableau 1: Comparaison des aires sous courbe des concentrations de NfL entre un groupe "MND" et un groupe "contrôle"	43
Tableau 2: Caractéristiques des patients et concentrations de NfL dans les différents groupes Co, MA, MCL, SLA, DFT, DCB et PSP(37).....	44
Tableau 3: Comparaison des groupes contrôle, PSY et DFT (43)	52
Tableau 4: Caractéristiques des patients et concentrations moyennes de NfL sériques dans les différents groupes SLA, Co, DFT, MA et MP (51)	60

Figure 1: Images anatomopathologiques de DLFT-TDP; A : Petites inclusions cytoplasmiques donnant des expansions dans la neuropile (type A), B : Inclusions cytoplasmiques granulaires ou diffuses sans expansions dans la neuropile (type B), C : Neurites dystrophiques longs et tortueux (type C) (7).....	14
Figure 2: Images anatomopathologiques de DLFT- τ ; A : Corps de Pick dans la MPI, B : Touffes astrocytaires dans la PSP, C : Plaques astrocytaires dans la DCB, d'après le laboratoire d'anatomo-pathologie du professeur Vincent DERAMECOURT du CHU de Lille et (7).....	15
Figure 3: Classification simplifiée des différents types de DLFT selon la génétique, le type de protéinopathie et la clinique. (6).....	17
Figure 4: Schéma de l'atrophie et de l'hypométabolisme retrouvé dans les bvFTD (9).....	19
Figure 5: Algorithme diagnostique pour l'approche d'un patient présentant des troubles du comportement (ACE-III = Addenbrooke's Cognitive Examination 3rd edition ; AD = Alzheimer Disease ; DCQ = Dépistage Cognitif de Québec ; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders – 5th edition ; FBI = Frontal Behavioral Inventory ; FES = Frontier Executive Screen ; GCA = Global Cortical Atrophy ; IFS = Institute of Cognitive Neurology Frontal Screening ; MTA = Medial Temporal lobe Atrophy ; MoCA = Montreal Cognitive Assessment) (10)	19
Figure 6: Les 3 domaines structuraux (Tête, Corps et Queue) des sous-unités de neurofilaments et leurs modifications post-traductionnelles (12).....	21
Figure 7: Représentation schématique d'une partie d'un neurofilament.....	22
Figure 8: Processus d'assemblage pour former un neurofilament (12)	23
Figure 9: Schéma des réseaux du cytosquelette d'un axone en coupe (14)	24
Figure 10: Passage des molécules du parenchyme cérébral au sang par le système glymphatique (17)	27
Figure 11: Parcours des NfL depuis l'intérieur des neurones jusque dans le sang (16)	28
Figure 12: Facteurs physiologiques et pathologiques augmentant ou diminuant les concentrations de NfL (18).....	30
Figure 13: Interprétation du dosage des NfL chez les patients adultes et âgés. (18).....	30
Figure 14: Schéma simplifié des différentes techniques de dosage des NfL (19).....	31
Figure 15: Schéma simplifié d'une technique ELISA-Sandwich d'après (21)	32
Figure 16: Représentation schématique d'une technique ECL-MSD (23).....	33
Figure 17: Différentes étapes de la technique SiMoA Quanterix™ (24)	34
Figure 18: Image d'une petite section du disque de micro-puits après chargement des nanobilles au microscope électronique à balayage (24).....	35
Figure 19: Image de la fluorescence de micro-puits dont la majorité est occupée par les nanobilles mais seulement une fraction s'est liée avec l'antigène à doser et fluoresce (24) .	35

Figure 20: Schéma d'une cartouche microfluidique agrandie en puce unitaire agrandie en nanoréacteur (27)	36
Figure 21: Étapes 1 à 4 de la réalisation de la technique microfluidique Simple Plex™ (26) ..	37
Figure 22: Étapes 5 à 8 de la réalisation de la technique microfluidique Simple Plex™ (26) ..	38
Figure 23: Corrélations des concentrations de NfL dans le LCS en échelle logarithmique (en pg/mL) des techniques ELISA, ECL et SiMoA entre elles (28)	39
Figure 24: Concentrations de NfL dans le LCS en fonction des concentrations de NfL dans le sérum en échelle logarithmique mesurées avec la technique SiMoA (28).....	40
Figure 25: Concentrations de NfL dans le sérum avec les techniques Ella et SiMoA (30)	41
Figure 26: Corrélation des concentrations de NfL dans le sérum des techniques Ella et SiMoA (30)	41
Figure 27: Concentrations de NfL dans le LCS dans les différents groupes Co, MA, DCL, SLA, DFT, DCB et PSP (37).....	45
Figure 28: Concentrations de NfL dans le LCS pour chaque sous-groupe. (38).....	46
Figure 29: Concentrations de NfL dans le LCS en fonction du type histologique de DLFT (39).....	47
Figure 30: Concentrations de NfL dans le LCS chez les patients bipolaires et chez les contrôles (40)	48
Figure 31: Concentrations de NfL dans le LCS dans les groupes contrôle et SDM (41)	49
Figure 32: Concentrations de NfL dans le LCS dans les groupes Contrôle, PSY, DFT, SLA et DFT-SLA d'après la méta-analyse de Bridel et Al (2019) (43)	50
Figure 33: Évolution des concentrations de NfL dans le LCS avec l'âge en échelle logarithmique dans les groupes contrôle, PSY et DFT adapté de (43)	52
Figure 34: Concentrations de NfL dans le LCS dans les groupes NND, PSY et contrôle (44) ...	54
Figure 35: Courbe ROC correspondant aux NfL dans le LCS pour le groupe NND vs le groupe PSY (44).....	54
Figure 36: Concentrations de NfL dans le LCS dans les groupe contrôle et DFT (47)	55
Figure 37: Courbe ROC correspondant aux NfL dans le LCS dans le groupe DFT vs le groupe contrôle (47).....	56
Figure 38: Courbe ROC correspondant aux NfL dans le LCS pour le groupe DFT vs le groupe PSY (48)	57
Figure 39: Compilation des caractéristiques d'âge, d'aire sous courbe (AUC), de sensibilité (Se) et de spécificité (Spé) pour les cut-offs correspondants dans le LCS des différentes études d'après la méta-analyse (51)	59
Figure 40: Concentrations de NfL sériques dans les différents groupes : SLA, Co, DFT, MA et MP (51)	61
Figure 41: Courbe ROC correspondant aux NfL sériques dans le groupe SLA vs tous les autres groupes (51)	62
Figure 42: Concentrations de NfL sériques dans les groupe contrôle et DFT (47)	63
Figure 43: Courbe ROC correspondant aux NfL sériques dans le groupe DFT vs le groupe contrôle (47).....	64
Figure 44: Courbe ROC correspondant aux NfL sériques dans le groupe DLFT vs le groupe contrôle (52).....	65
Figure 45: Concentrations de NfL sériques dans les groupes DFT et PSY (53).....	66
Figure 46: Compilation des caractéristiques d'âge, d'aire sous courbe (AUC), de sensibilité (Se) et de spécificité (Spé) pour les cut-offs correspondants dans le sang des différentes études utilisant la technique SiMoA d'après la méta-analyse (51)	67
Figure 47: TEP-FDG montrant un hypométabolisme frontal et temporal prédominant en	

orbito-frontal et frontal mésial.	69
Figure 48: IRM cérébrale : séquence pondérée T2 à droite, coupe transversale montrant une leucopathie vasculaire modérée; séquence pondérée T1 à gauche, coupe sagittale médiane qui montre une atrophie corticale importante surtout au niveau des régions pariétales.....	71
Figure 49: IRM cérébrale : séquence pondérée T1, coupe sagittale médiane qui montre à droite une atrophie cortico-sous-corticale prédominant en fronto-temporal et à gauche coupe coronale qui montre une atrophie minimale de l'hippocampe droit (grade 1 de la classification de Scheltens).	72
Figure 50: TEP-FDG montrant un hypométabolisme modéré des régions frontales notamment mésiales et orbito-frontales associé à un discret hypométabolisme temporo-polaire notamment gauche.	73

INTRODUCTION

La démence fronto-temporale (DFT) correspond à un groupe hétérogène de maladies neurodégénératives (MND) caractérisées par des troubles du comportement et des déficits au niveau des fonctions exécutives et du langage.

C'est un problème de Santé Publique majeur car elle représente la 3^{ème} cause de démence neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie à corps de Lewy (MCL) et touche particulièrement les moins de 65 ans.

Ce groupe de pathologies pose un grand challenge diagnostique du fait de son hétérogénéité et du recoupement des critères cliniques avec de multiples autres pathologies, notamment psychiatriques. De ce fait, on peut se trouver dans une errance diagnostique et un retard dans la prise en charge adéquate, par exemple avec des traitements antipsychotiques en cas de pathologie psychiatrique mal étiquetée.

De plus, il n'existe à ce jour pas de biomarqueur performant pouvant aider au diagnostic comme c'est notamment le cas pour la MA avec les protéines A β 42, A β 40, tau (τ) et tau phosphorylée (P- τ). Cependant, ces dernières années, les chaînes légères de neurofilaments (NfL) ont suscité un intérêt certain en tant que biomarqueur pour la DFT et les MND dans leur ensemble. En effet, ce sont des composants essentiels du cytosquelette des neurones qui sont relargués dans le parenchyme cérébral en cas de mort neuronale et qui pourraient ainsi constituer un bon biomarqueur.

Dans une première partie, nous détaillerons plus précisément ce que sont les DFT, les neurofilaments et les NfL.

Dans un second temps, nous verrons comment l'évolution des différentes méthodes de dosage existantes pour les NfL a permis l'émergence de techniques ultra-sensibles ces dernières années capables de doser des concentrations très faibles dans le sang.

Ensuite, nous nous pencherons sur ce qui a déjà été fait concernant les NfL en tant que potentiel biomarqueur pour le diagnostic différentiel entre DFT et troubles psychiatriques.

Enfin, nous terminerons avec des cas pratiques pour illustrer l'intérêt des NfL dans des situations cliniques réelles.

PARTIE 1 : GÉNÉRALITÉS SUR LES DFT ET LES NFL

I – Les démences fronto-temporales

1) Définition

La dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT) est l'appellation anatomopathologique regroupant les pathologies neurodégénératives dans lesquelles on retrouve une atrophie des lobes frontal et temporal antérieur causées par une pathologie non-Alzheimer.

(1)

La démence fronto-temporale (DFT), quant à elle, correspond à un groupe hétérogène de maladies neurodégénératives (MND) caractérisées par des troubles du comportement et des déficits au niveau des fonctions exécutives et du langage. (2)

2) Epidémiologie

La DFT est la 3^{ème} cause de démence neurodégénérative en fréquence derrière la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie à Corps de Lewy (MCL) et plus particulièrement chez les moins de 65 ans. (3)

Le taux de prévalence a été estimée dans diverses études dans des populations caucasiennes à 15 pour 100.000 (entre 2 et 31 pour 100.000 selon les études) pour la tranche d'âge 45-64 ans.

L'incidence, quant à elle, a été estimée dans ces mêmes études pour les tranches d'âge 40-49 ans, 50-59 ans et 60-69 ans respectivement à 1.7, 2.8 et 8.3 pour 100.000 personnes-années. (4) Au Centre Mémoire du Centre Hospitalo-Universitaire de Lille, l'incidence a été estimée pour ces mêmes tranches d'âge respectivement à 0.4, 2.8 et 7.1 pour 100.000 personnes-années. (5)

3) Génétique

On retrouve une forte composante génétique dans les DLFT, autour de 40-50%. (4) En effet, il a été identifié 3 principaux gènes à transmission autosomique dominante qui, quand ils sont mutés, provoquent une DLFT : le gène *C9orf72*, le gène de la progranuline (*GRN*) et le gène de la protéine τ associée aux microtubules (*MAPT*).

C9orf72 est un gène qui code pour une protéine de l'ubiquitination. Dans les allèles normaux, on retrouve une répétition d'hexanucléotides GGGGCC entre 3 à 25 fois. Dans les allèles mutés, on a une expansion de cette répétition d'au moins 60 fois, ce qui provoque une perte d'expression du gène et qui aboutit à l'accumulation par défaut d'ubiquitination d'une protéine répresseur de gène : TDP 43 (transactive response DNA-binding protein 43).

GRN encode pour la progranuline qui est un précurseur de facteur de croissance impliqué dans l'ubiquitination. Elle est également impliquée dans la survie neuronale et l'expansion des dendrites. Les mutations de *GRN* engendrent une perte de fonction qui aboutit à une accumulation de TDP 43 par défaut d'ubiquitination.

MAPT code pour la protéine τ associée aux microtubules. Les mutations de *MAPT* créent un déséquilibre entre les isoformes 3R et 4R de τ , les rendant plus propices à former des agrégats intra-neuronaux, mais entraînent également une instabilité du cytosquelette. (6)

4) Physiopathologie

Dans les DLFT, anatomiquement, on retrouve une atrophie cortico-sous-corticale dans les régions antérieures de l'encéphale à savoir, les cortex frontal et temporal antérieurs, le cortex cingulaire antérieur, le cortex de l'insula et les noyaux sous-corticaux antérieurs.

Histologiquement, on observe une perte neuronale associée à l'inflammation, des perturbations de la névroglie et des modifications micro vacuolaires.

Enfin, au niveau moléculaire, les DLFT sont associées à une protéinopathie, c'est-à-dire, l'accumulation de protéines anormales dans le parenchyme cérébral, qui permet de les classer en 3 catégories : la protéine TDP 43 pour les DLFT-TDP, la protéine τ pour les DLFT- τ et la protéine FUS (fused-in sarcoma protein) pour les DLFT-FUS. (1)

Les DLFT-TDP représentent autour de 50% des DLFT. Elles se divisent en 3 sous-types histologiques A, B et C définis par la localisation neuronale des agrégats (cytoplasmiques ou intranucléaires) et les zones corticales touchées. (Figure 1)

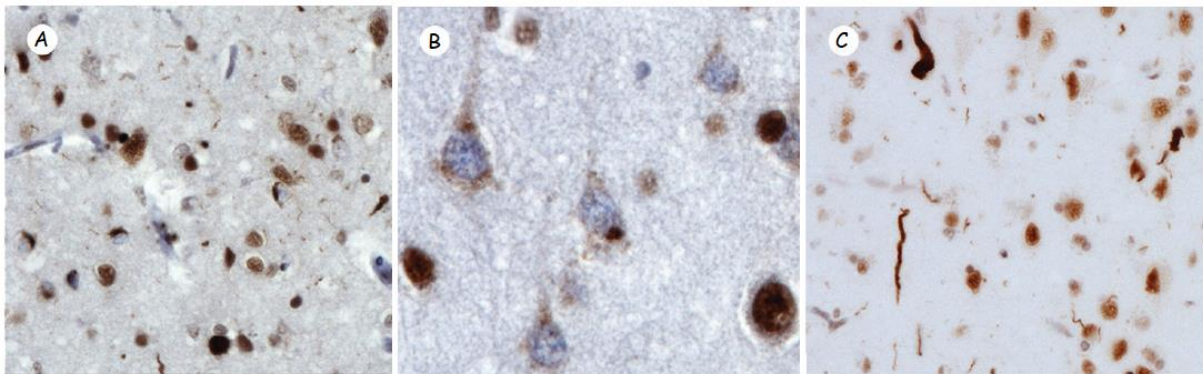


Figure 1: Images anatomopathologiques de DLFT-TDP; A : Petites inclusions cytoplasmiques donnant des expansions dans la neuropile (type A), B : Inclusions cytoplasmiques granulaires ou diffuses sans expansions dans la neuropile (type B), C : Neurites dystrophiques longs et tortueux (type C) (7)

Les DLFT- τ représentent entre 36 et 50% des DLFT. Elles se divisent en 3 sous-types histologiques (Figure 2) :

-La maladie de Pick (MPi) qui se caractérise par la présence de corps de Pick et une atrophie frontale, temporale et cingulaire qui épargne les zones pariétales.

-La paralysie supranucléaire progressive (PSP) qui se caractérise par des astrocytes en touffe et une atrophie de la convexité frontale mais surtout de noyaux sous-corticaux (globus pallidus et noyau sous-thalamique)

-La dégénérescence cortico-basale (DCB) qui se caractérise par des neurones gonflés, des plaques astrocytaires et une atrophie prédominant au niveau des cortex préfrontal, péri-rolandique et des noyaux sous-corticaux antérieurs.

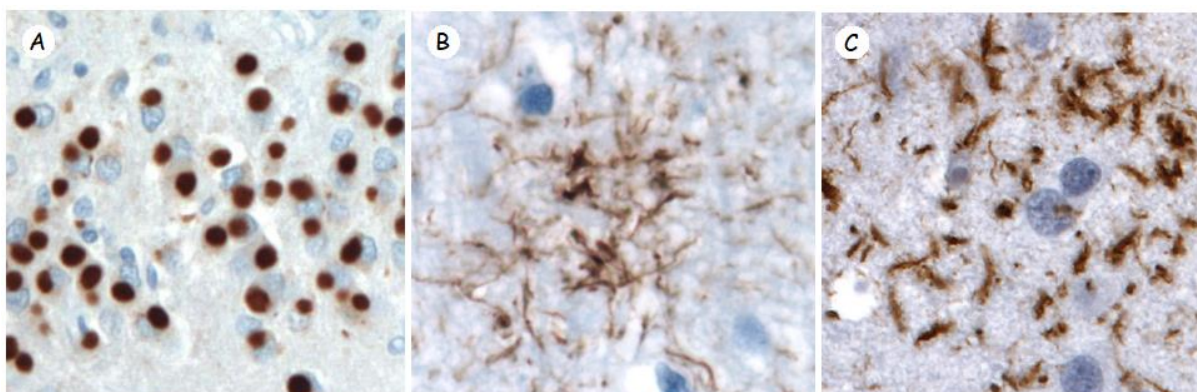


Figure 2: Images anatomopathologiques de DLFT- τ ; A : Corps de Pick dans la MPI, B : Touffes astrocytaires dans la PSP, C : Plaques astrocytaires dans la DCB, d'après le laboratoire d'anatomo-pathologie du professeur Vincent DERAMECOURT du CHU de Lille et (7)

Les DLFT-FUS représentent moins de 10% des DLFT. Elles se caractérisent par des inclusions FUS prédominant dans le gyrus denté et une forte atrophie striatale. (7)

5) Clinique

Cliniquement, les DFT se divisent en 3 syndromes cliniques majeurs : le variant comportemental (bvFTD) qui représente environ 60% et l'aphasie primaire progressive qui représente environ 40% et se subdivise en 2 variants, le variant sémantique (svPPA) et le variant non-fluent (nfvPPA). (2)

Le bvFTD est le variant le plus fréquent de DFT et se caractérise par des changements dans la personnalité, une désinhibition (comportements inappropriés, actions impulsives, remarques embarrassantes) et une apathie (perte d'intérêt global pour le travail, les passe-temps, l'interaction sociale et l'hygiène). Il existe également des stéréotypes comportementales comme des mouvements ou phrases répétitifs et des comportements compulsifs (consommation accrue d'alcool ou de nourriture). On observe aussi des troubles des fonctions exécutives. Enfin, ce variant peut être associé avec des symptômes de sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Le svPPA se traduit principalement par une perte sémantique linguistique qui engendre un manque du mot, une anomie (difficulté à trouver le mot juste) et une compréhension altérée des mots. Cependant, la grammaire et la fluence restent correctes. Dans l'évolution de la maladie, des troubles du comportement à type d'irritabilité, de détachement émotionnel et d'insomnies peuvent apparaître.

Le nfvPPA, quant à lui, est caractérisé par un agrammatisme et une lenteur du discours. Les patients arrivent à comprendre des phrases simples mais ont du mal à comprendre les phrases complexes.

Il est possible d'observer des symptômes parkinsoniens dans tous les types de DFT mais plus principalement dans le bvFTD. (7)

Si on s'intéresse plus précisément au bvFTD, il existe un chevauchement clinique entre le bvFTD et divers troubles psychiatriques primaires :

- dans les syndromes dépressifs majeurs, les symptômes cognitifs et comportementaux peuvent être prédominants par rapport à la tristesse notamment aux âges élevés.

- les patients bipolaires peuvent présenter des signes de désinhibition comportementale qui entrent dans les critères de bvFTD.

- dans la schizophrénie, les symptômes négatifs (apathie, pauvreté du discours), les déficits d'attention, dans les fonctions exécutives et les psychoses florides sont des symptômes qui peuvent s'observer aussi dans le bvFTD.

- les patients atteints de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) présentent des compulsions, des stéréotypies ou des comportements ritualistes qui peuvent se retrouver dans les critères de bvFTD. (2)

6) Classification

On aboutit alors à une classification des DLFT selon la présence d'une mutation génétique, le type de protéinopathie et l'expression clinique. (Figure 3)

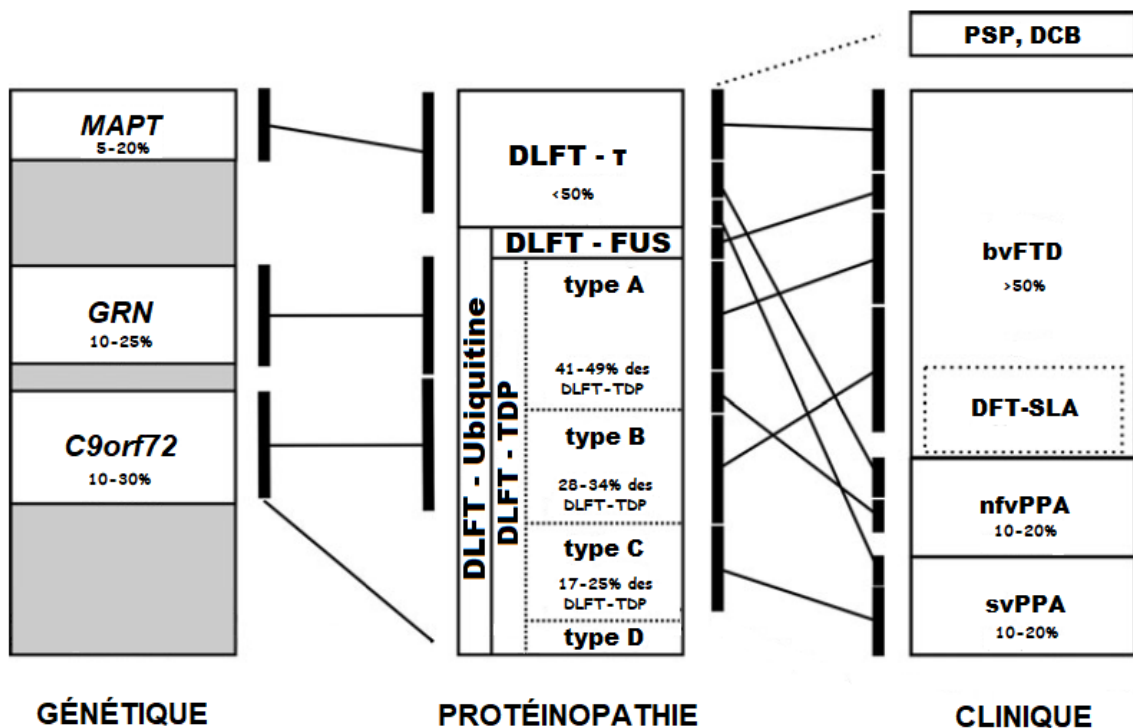


Figure 3: Classification simplifiée des différents types de DLFT selon la génétique, le type de protéinopathie et la clinique. (6)

7) Diagnostic

Pour le diagnostic de bvFTD, des critères ont été évalués et ensuite mis en place par le consortium des DFT en 2011 en classant en bvFTD possible, bvFTD probable et bvFTD certain.

Pour le bvFTD possible, le patient doit présenter au moins 3 des critères suivants :

- une désinhibition comportementale
- une apathie ou une inertie
- une perte de sympathie ou d'empathie
- des comportements persévérants, stéréotypés ou compulsifs
- une hyperoralité et des changements diététiques
- un déficit dans les fonctions exécutives avec une épargne relative de la mémoire épisodique et des capacités visuo-spatiales.

Pour le bvFTD probable, le patient doit présenter un bvFTD possible ET la preuve de 2 critères :

- un déclin fonctionnel significatif
- une atrophie du lobe frontal et/ou temporal antérieur à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) ou au scanner cérébral OU une hypoperfusion ou un hypométabolisme frontal et/ou temporal en Tomographie par Emission Monophotonique (TEMP) ou Tomographie par Emission de Positons au FluoroDésoxyGlucose (TEP-FDG) (Figure 4)

Pour le bvFTD certain, le patient doit présenter un bvFTD possible ou un bvFTD probable ET la preuve d'un de ces 2 critères :

- des changements histopathologiques cohérents avec une DLFT sur biopsie ou autopsie
- la présence d'une mutation génétique connue pour causer une DLFT (8)

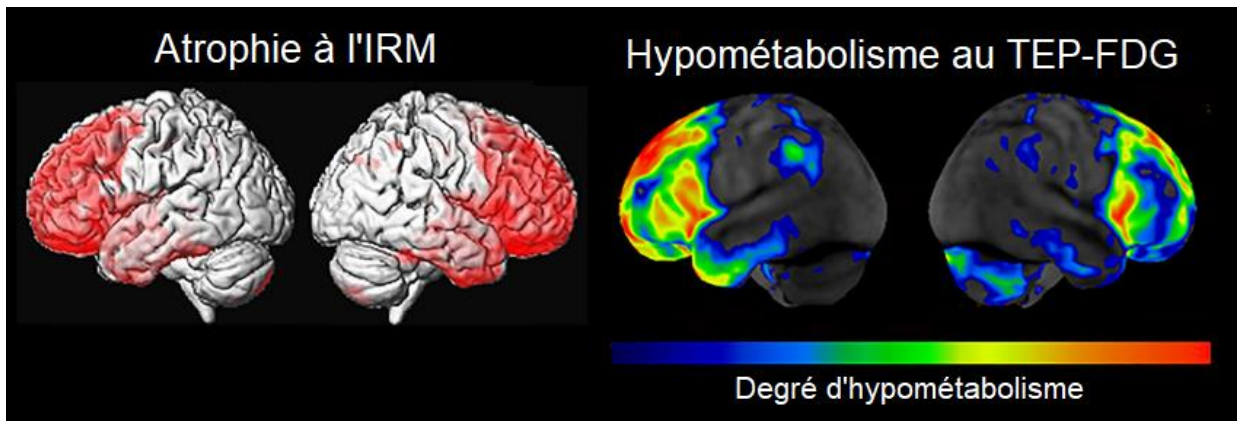


Figure 4: Schéma de l'atrophie et de l'hypométabolisme retrouvé dans les bvFTD (9)

Finalement, le diagnostic différentiel entre DFT et troubles psychiatriques primaires se pose régulièrement en routine à cause du chevauchement clinique entre ces pathologies. C'est pourquoi des recommandations ont été faites pour les distinguer comprenant un examen neurologique détaillé avec de multiples scores, une approche pluri-disciplinaire en incluant un examen psychiatrique, un examen neuropsychologique, des examens d'imagerie (IRM en séquence T1 et FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery), TEP-FDG), des tests génétiques (notamment *GRN* et *C9orf72*) et des dosages de biomarqueurs Alzheimer dans le liquide cérébro-spinal (LCS) (τ , P- τ , A β 42, A β 40) ainsi que des NfL dans le LCS ou dans le sérum. (Figure 5) (10)

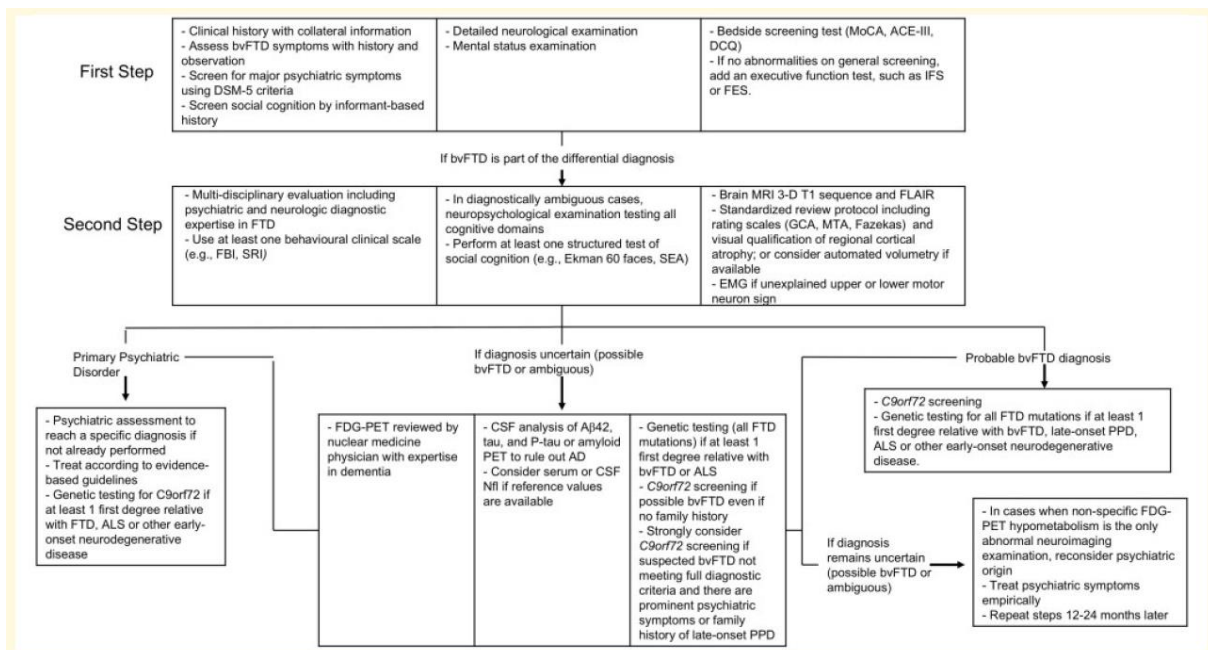


Figure 5: Algorithme diagnostique pour l'approche d'un patient présentant des troubles du comportement (ACE-III = Addenbrooke's Cognitive Examination 3rd edition; AD = Alzheimer Disease; DCQ = Dépistage Cognitif de Québec; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual Of Mental Disorders – 5th edition; FBI = Frontal Behavioral Inventory; FES = Frontier Executive Screen; GCA = Global Cortical Atrophy; IFS = Institute of Cognitive Neurology Frontal Screening; MTA = Medial Temporal lobe Atrophy; MoCA = Montreal Cognitive Assessment) (10)

II – Les neurofilaments

1) Définition

Les neurofilaments sont les filaments intermédiaires du cytosquelette contenus exclusivement dans le cytoplasme des neurones. Ils sont présents principalement dans les axones mais aussi dans les dendrites et le soma et confèrent une stabilité aux neurones.

Ils sont composés de 4 sous-unités différentes (Chaînes légères de neurofilament = Neurofilament Light (NfL), Chaînes moyennes de neurofilament = Neurofilament Medium (NfM), Chaînes lourdes de neurofilament = Neurofilament Heavy (NfH), α -internexine dans le système nerveux central (SNC) et périphérique dans le système nerveux périphérique (SNP)).

Les NfL forment comme une colonne vertébrale sur laquelle viennent se greffer les autres sous-unités pour former les neurofilaments. C'est la sous-unité la plus abondante et la plus soluble car elle a le plus faible poids moléculaire, donc c'est la plus facilement mesurable dans le LCS ou le sang. Par conséquent les NfL constituent à priori un bon biomarqueur. (11)

2) Structure

Les différentes sous-unités sont organisées en 3 parties :

- une « tête » courte en N-terminal riche en résidus Sérine qui portent des sites post-traductionnels de phosphorylation et O-glycosylation
- un domaine central commun aux différentes sous-unités qui contient des groupes d'acides aminés hydrophobes qui permettent une conformation en hélices α
- une « queue » en C-terminal de longueur très variable en fonction du nombre de portions riches en Acide glutamique (domaine E) et Lysine (domaine KSP) qui détermine la longueur de la sous-unité. (Figure 6)

La périphérine, l' α -internexine et la NfL possèdent les extrémités C-terminales les plus courtes avec notamment un seul segment riche en Acide glutamique tandis que les NfH et NfM possèdent davantage de domaines riches en Acide glutamique et Lysine, notamment la NfH qui possède un large domaine KSP de répétition de Lysine-Sérine-Proline, lui conférant de multiples sites possibles d'O-glycosylation et de phosphorylation.

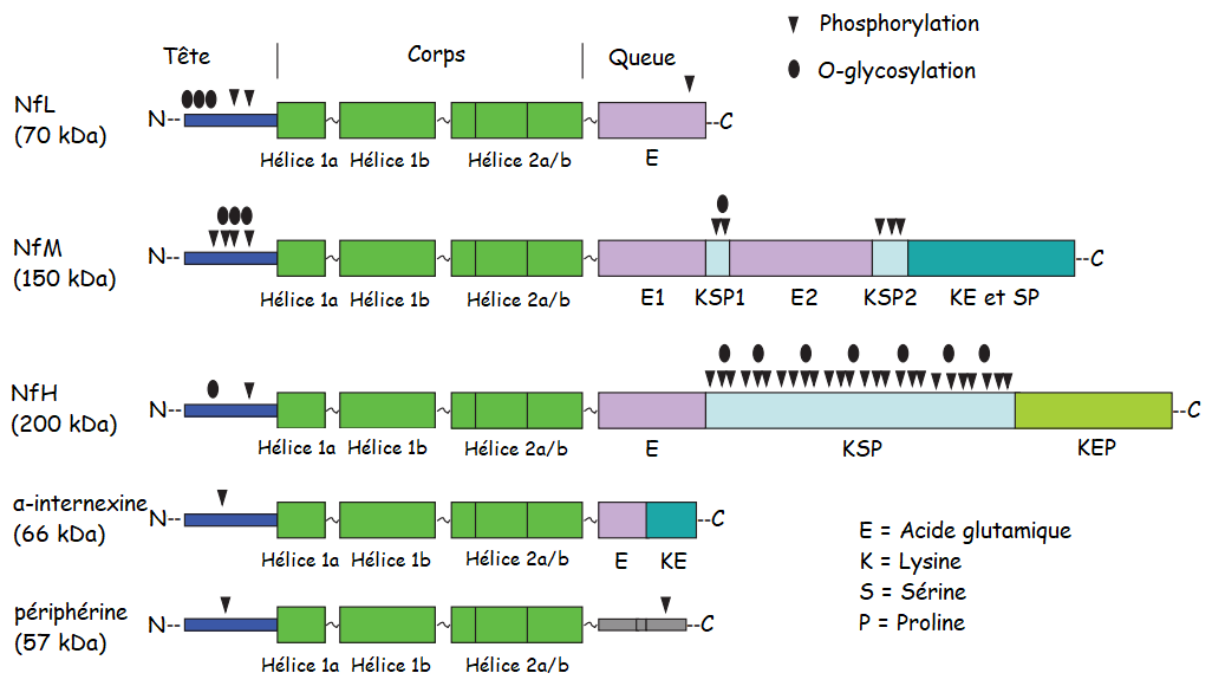


Figure 6: Les 3 domaines structuraux (Tête, Corps et Queue) des sous-unités de neurofilaments et leurs modifications post-traductionnelles (12)

Les sous-unités NfL, NfM et NfH sont retrouvées dans toutes les fibres nerveuses. En revanche, l' α -internexine se retrouve uniquement dans le SNC et la périphérine dans le SNP. Les sous-unités les plus fréquemment retrouvées dans la composition des neurofilaments sont les NfL associées soit à l' α -internexine, soit à la périphérine. En effet, les NfM et NfH possédant une extrémité C-terminale plus longue, elles vont se retrouver en périphérie du neurofilament. (Figure 7)

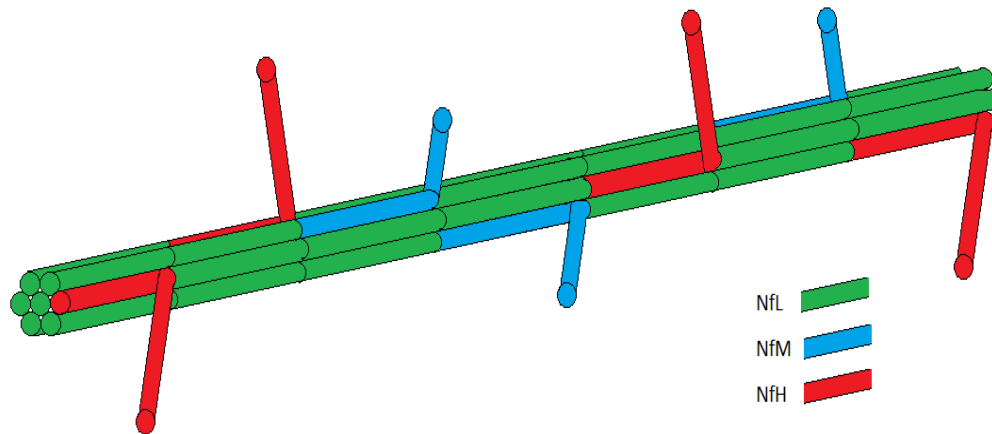


Figure 7: Représentation schématique d'une partie d'un neurofilament.

L'assemblage de ces sous-unités se fait par un assemblage latéral en premier lieu puis un assemblage longitudinal. Premièrement, 2 sous-unités vont s'assembler en bobines parallèles par les hélices α pour former un dimère. Puis 2 dimères vont s'assembler en antiparallèle par les interactions hydrophobes du domaine central, les extrémités N-terminales du 1^{er} dimère se retrouvant avec les extrémités C-terminales du 2^{ème} dimère pour former un tétramère. Ensuite, 8 tétramères vont s'associer latéralement pour former un filament unitaire de 16 nm de diamètre et 60 nm de longueur. (Figure 8)

Finalement, les filaments unitaires vont s'imbriquer les uns dans les autres longitudinalement pour permettre une élongation du filament. Puis le filament va subir une compaction radiale pour atteindre son diamètre définitif de 10 nm. A l'issue de cette compaction, on obtient un neurofilament mature avec des expansions qui correspondent aux extrémités C-terminales des NfM et NfH dues à la présence des nombreuses charges négatives portées par les résidus Acide glutamique et les résidus Sérine phosphorylés.

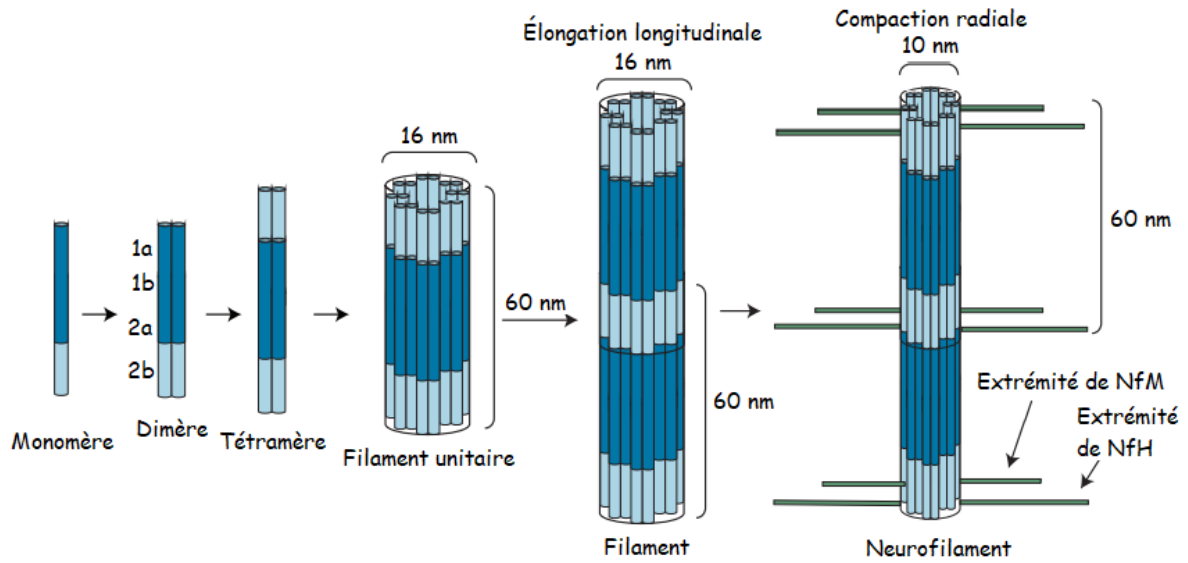


Figure 8: Processus d'assemblage pour former un neurofilament (12)

L'assemblage de ces différentes sous-unités crée tout un réseau de filaments dans les différentes parties du neurone : un réseau tortueux et clairsemé dans le soma et les dendrites et un réseau plutôt rigide et très long dans les axones. Ce réseau s'organise en structures parallèles avec des excroissances correspondant aux extrémités C-terminales des NfM et NfH qui maintiennent les neurofilaments entre eux. (12)

3) Renouvellement

On observe distinctement 2 populations de neurofilaments : une population très majoritaire stationnaire composant le réseau rigide de neurofilaments et une population minoritaire de renouvellement qui participe à la très lente régénération des neurofilaments.

Les sous-unités de neurofilaments sont d'abord synthétisées dans le soma puis transportées vers l'axone pour y exercer leurs fonctions. Ce sont donc de petits polymères et oligomères de neurofilaments qui sont transportés pour être intégrés au réseau neurofilamentaire. Le transport est globalement lent avec des périodes de transport rapide ponctuées par de longues pauses et les oligomères non intégrés seront dégradés en bout d'axone. On observe également un ralentissement au niveau des nœuds de Ranvier dû à la pauvreté en neurofilaments dans ces zones-là.

Il existe un pool de neurofilaments présents durant une longue période avant d'être dégradés, ce qui explique la stabilité dans le temps des neurofilaments. De plus, il est nécessaire de produire plus de NfL que de NfH ou NfM pour maintenir une croissance normale des axones et dendrites. (13)

4) Fonction

Les neurofilaments, particulièrement exprimés dans les zones myélinisées, jouent un rôle essentiel dans la croissance axonale et la stabilité des axones myélinisés pour atteindre une vitesse de propagation optimale (vélocité) des influx nerveux. Ils permettent également d'ajuster le calibre des axones myélinisés par les extrémités C-terminales des NfH et surtout des NfM qui, lorsqu'elles sont phosphorylées, augmentent en charges négatives, ce qui augmente ainsi l'espace entre les différents neurofilaments.

Les neurofilaments influencent également le réseau de microtubules car les différentes sous-unités contiennent des sites de fixation à la tubuline dans leurs extrémités N-terminales qui inhibent la polymérisation des microtubules ce qui suggère un équilibre entre les différents éléments du cytosquelette. (Figure 9)

Enfin, les neurofilaments sont impliqués dans l'organisation des vésicules synaptiques et des endosomes. (12)

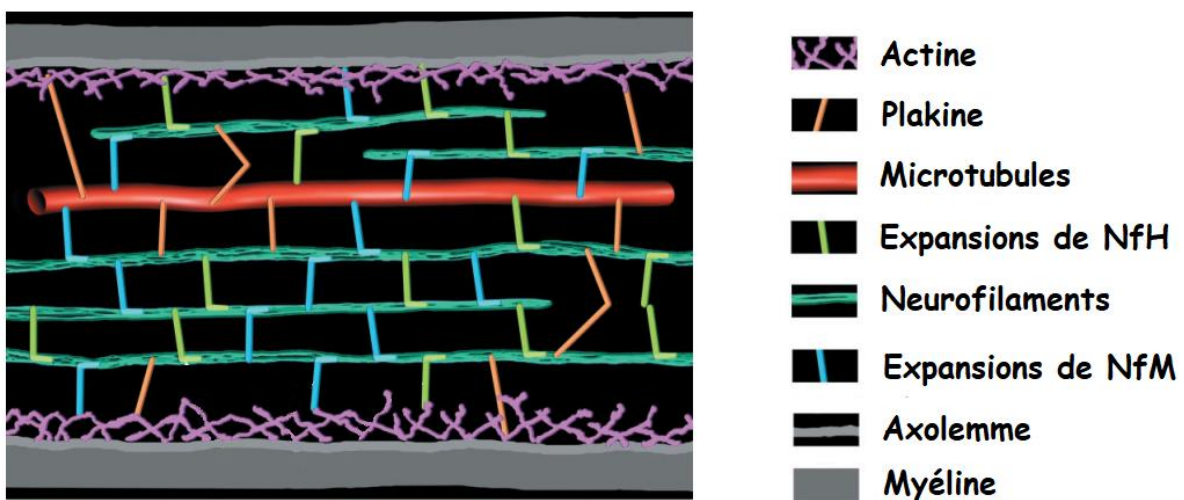


Figure 9: Schéma des réseaux du cytosquelette d'un axone en coupe (14)

5) Régulation

La composition des neurofilaments varie en fonction des différents types de neurones et de l'état de fonctionnement neuronal. En effet, des études ont montré que la composition des filaments intermédiaires présents dans les neurones changeait avec le temps. En période de croissance cérébrale, nous avons besoin d'un cerveau plastique d'où la présence de vimentine dans les neurones en développement qui est plus soluble et dont l'assemblage est plus réversible. (15) Puis l'âge avançant, nous retrouvons les chaînes de neurofilaments NfL, NfM et NfH qui confèrent une rigidité augmentée par rapport aux autres filaments intermédiaires.

De plus, les sous-unités peuvent subir de multiples modifications post-traductionnelles comme la O-glycosylation, par des N-acétylglucosamine sur des résidus Sérine et Thréonine et la phosphorylation, médiée par des kinases et phosphatases. Toutes les sous-unités sont phosphorylées en N-terminal, ce qui permet l'assemblage des sous-unités. Les NfM et NfH sont phosphorylées intensément dans leurs parties C-terminales ce qui confère une stabilité du cytosquelette axonal qui servira de support structural pour les interactions avec les différents organites.

La phosphorylation des motifs KSP des extrémités C-terminales des NfM et NfH est un élément primordial dans la régulation des neurofilaments. En effet, la régulation du calibre des axones est dépendante du degré de phosphorylation qui permet un espacement des différentes travées de neurofilaments. Les extrémités C-terminales des NfM et NfH permettent d'interconnecter les neurofilaments entre eux et aussi avec les différents organites comme les mitochondries ou les microtubules. La phosphorylation permet également de stabiliser la structure des neurofilaments en inhibant notamment la protéolyse ce qui augmente la demi-vie du réseau neurofilamentaire (1/2 vie de 55 jours) (13)

La phosphorylation des domaines C-terminaux est influencée par de nombreux facteurs, notamment le stress, les neurotransmetteurs et les facteurs de croissance et elle est stimulée par les interactions synaptiques. A chaque connexion synaptique, un signal d'expansion axonale se crée et on observe une phosphorylation massive des extrémités C-terminales des NfM et NfH, ce qui induit un recrutement massif de sous-unités de neurofilaments. (12)

6) Dégradation

Comme la phosphorylation permet de stabiliser le réseau neurofilamentaire, la déphosphorylation des extrémités C-terminales est le point de départ de la dégradation des neurofilaments. En effet, les NfH et NfM sont fragilisées et rendues plus sensibles aux protéases par la déphosphorylation de leurs extrémités C-terminales. Puis la dégradation des NfM et NfH entraîne une dégradation des autres sous-unités car le réseau se déstabilise. (12)

La dégradation des neurofilaments est encore mal connue mais elle semble s'effectuer par des protéases notamment la calpaïne, qui est une protéase Calcium-dépendante. De plus, des protéines comme la salsine ou la gigaxonine sont responsables de phénomènes d'ubiquitination qui permettent de dégrader les neurofilaments dans le protéasome.

Le mécanisme de relargage des peptides de neurofilaments depuis les neurones vers le parenchyme cérébral est mal connu. Toutefois, il est suggéré qu'il s'effectue via des endosomes particuliers, les corps multivésiculaires. (13)

7) Transfert hors du parenchyme cérébral

Les neurofilaments sont éliminés physiologiquement ou en cas de lésion neuronale. Après avoir été dégradés par le protéasome ou par des voies apophagocytotiques, les fragments de neurofilaments (principalement des NfL) sont évacués hors du parenchyme. (16)

Les mécanismes de transfert des NfL entre le parenchyme, le LCS et le sang empruntent une sorte de réseau semblable au réseau lymphatique : le système glymphatique.

Les NfL sont d'abord drainées depuis le parenchyme vers l'espace péri vasculaire par l'intermédiaire des astrocytes, qui entourent les vaisseaux cérébraux. Puis, elles transitent le long des membranes basales au sein du fluide interstitiel dans l'espace péri vasculaire pour venir se jeter dans le LCS au niveau des espaces sous-arachnoïdiens. Enfin, elles sont drainées depuis le LCS vers des petits vaisseaux au niveau de la dure-mère. Ces vaisseaux ressemblent structurellement à des vaisseaux lymphatiques et cheminent le long des sinus veineux. (Figure 10) Ils poursuivent leur chemin au contact des veines pour arriver jusque dans les ganglions lymphatiques cervicaux profonds. (17)

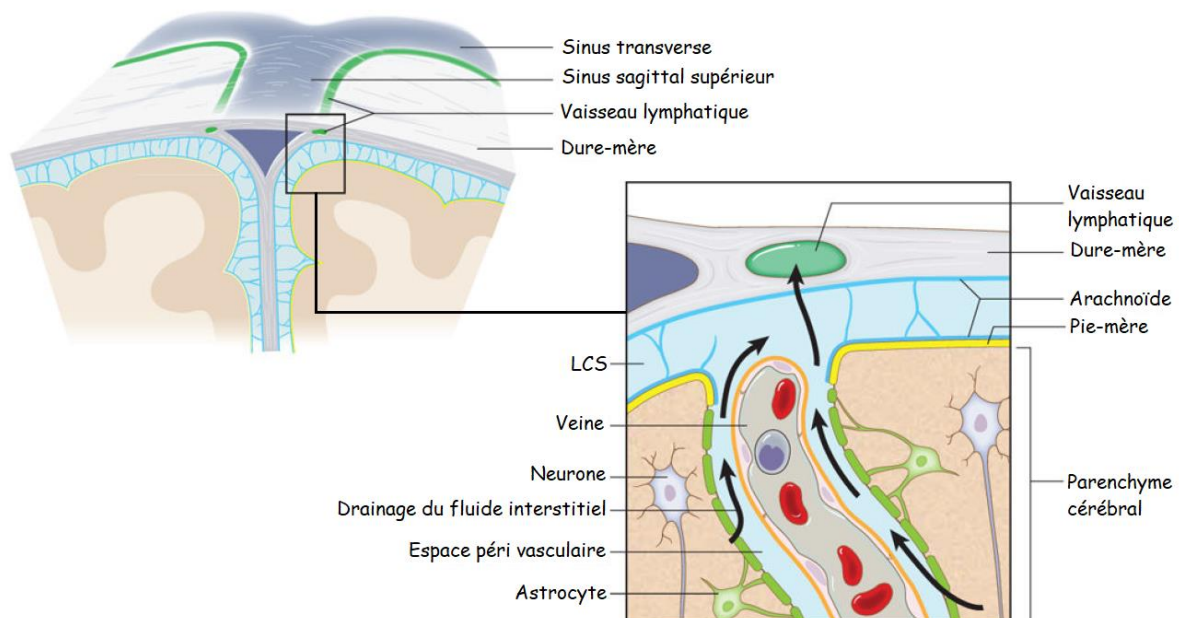


Figure 10: Passage des molécules du parenchyme cérébral au sang par le système glymphatique (17)

Voici un schéma récapitulatif du cheminement des NfL (

Figure 11):

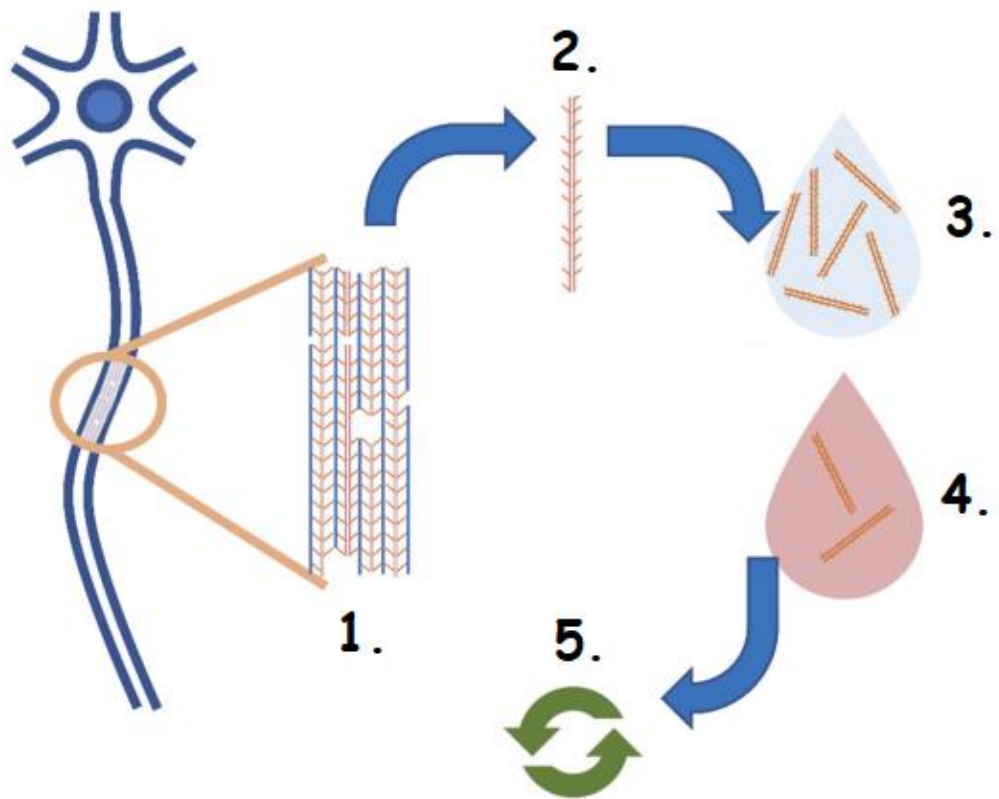


Figure 11: Parcours des NfL depuis l'intérieur des neurones jusque dans le sang (16)

1. Les NfL forment des neurofilaments rigides dans les axones.
2. Les NfL sont relarguées dans le parenchyme cérébral en cas de lésion neuronale.
3. Les NfL sont drainées dans le LCS par transfert direct ou par le réseau glymphatique.
4. Les NfL sont drainées dans le sang par les vaisseaux lymphatiques.
5. La cinétique du métabolisme des NfL n'est pas encore bien déterminée.

8) Facteurs influençant les NfL sériques

De nombreux facteurs physiologiques et pathologiques influencent les concentrations de NfL dans le sang à commencer par les dommages neuronaux (comme dans la sclérose en plaques (SEP) ou les chocs traumatiques par exemple). La perméabilité de la Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) joue également un rôle important. En effet, les processus inflammatoires qui augmentent la perméabilité de la BHE, augmentent également les concentrations de NfL sériques.

Les caractéristiques démographiques sont aussi à prendre en compte, notamment l'âge, étant donné qu'il est établi qu'on a une augmentation des concentrations de NfL avec l'âge. Le sexe ne semble pas être un facteur confondant.

Les sports de contact avec de hauts risques de traumatismes crâniens (TC) sont connus pour augmenter les concentrations de NfL (rugby, boxe, football américain ...)

Les facteurs de risques cardio-vasculaires (habitudes diététiques, tabac, pression artérielle, diabète de type 2) sont associés à une augmentation des concentrations de NfL. Cela pourrait s'expliquer par des dommages ischémiques infra-cliniques du SNC consécutifs d'une hypoperfusion neuronale (notamment en cas de neuropathie diabétique).

L'augmentation du volume sanguin est également un facteur influençant les concentrations de NfL. En effet, en cas d'Indice de Masse Corporelle (IMC) élevé, on a un volume sanguin augmenté et par conséquent des concentrations diminuées de NfL, ce qui signifie que 2 patients avec des concentrations de NfL dans le LCS similaires mais un IMC différent auraient des concentrations sériques différentes. A contrario, en cas de grossesse, même si le volume sanguin augmente, on a une augmentation des concentrations de NfL sériques, probablement dû au développement cérébral du fœtus.

Enfin, les traitements utilisés pour diminuer la mort neuronale ont un effet de diminution des concentrations de NfL. (Figure 12) (18)

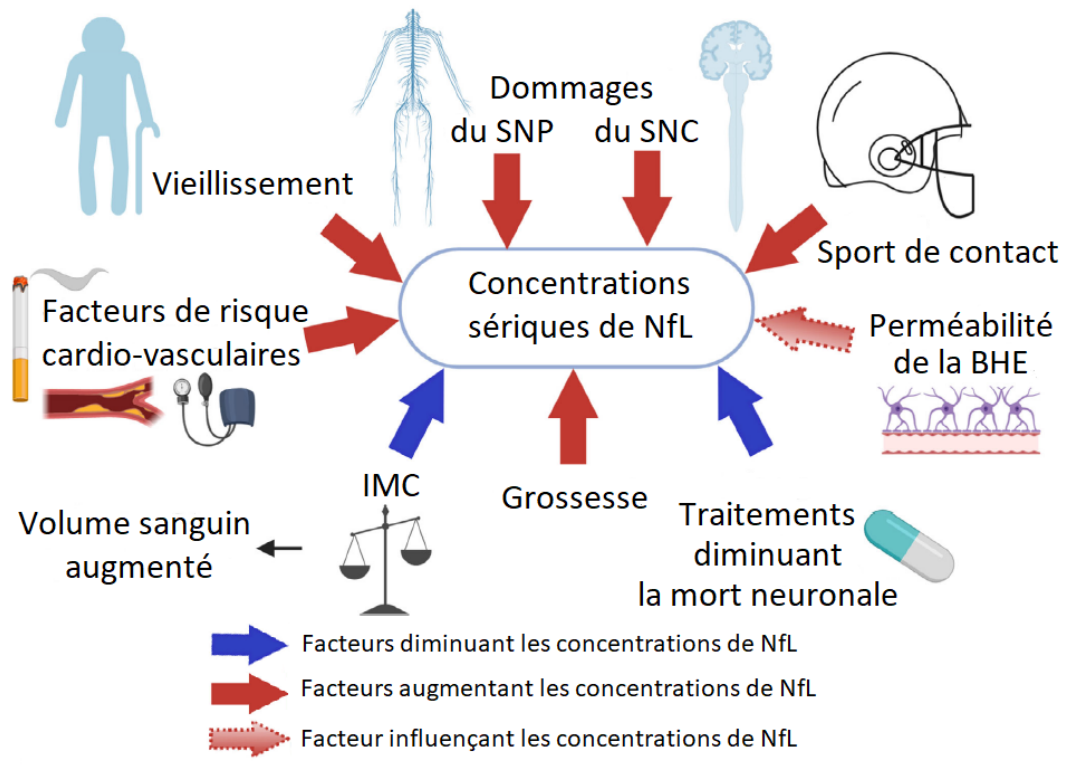


Figure 12: Facteurs physiologiques et pathologiques augmentant ou diminuant les concentrations de NfL (18)

Au final, l'interprétation d'un résultat de dosage de NfL doit prendre en compte tous ces facteurs susceptibles d'augmenter ou de diminuer les concentrations de NfL. (Figure 13) Et d'autant plus chez les patients âgés dont la part due aux risques cardio-vasculaires et à l'âge en lui-même est plus importante que chez le patient jeune. (18)

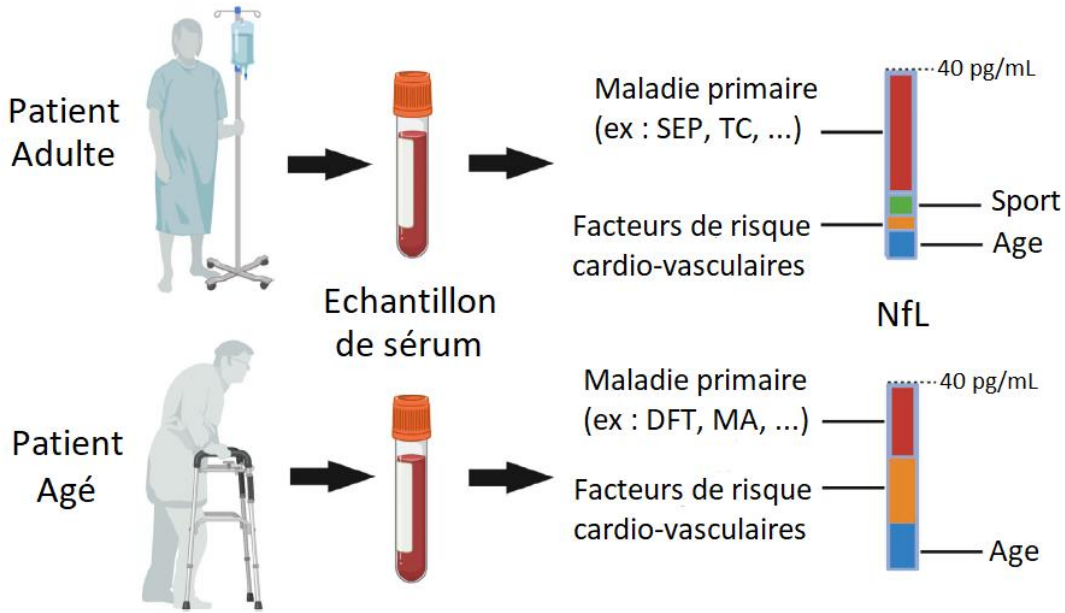


Figure 13: Interprétation du dosage des NfL chez les patients adultes et âgés. (18)

PARTIE 2 : MÉTHODES DE DOSAGE DES NFL

I – Description des différentes méthodes de dosage

Les techniques d'immunodosage se sont fortement développées ces dernières années. (Figure 14) Pour les NfL, les techniques de 1^{ère} génération consistaient en des techniques semi-quantitatives à types d'immuno-blot. Puis sont arrivées les techniques de 2^{ème} génération, les ELISA-sandwich (Enzyme-linked immunosorbent assay) qui ont permis la quantification des concentrations de NfL dans le LCS mais avec une sensibilité trop faible pour le sang. Enfin, les techniques de 3^{ème} (électrochimiluminescence (ECL)) et 4^{ème} génération (Single-Molecule Array (SiMoA) et microfluidique Ella) permettent aujourd'hui de détecter des concentrations très faibles observées physiologiquement dans le sang, ce qui permet de pouvoir nous affranchir de ponctions lombaires qui représentent un geste invasif. (19)

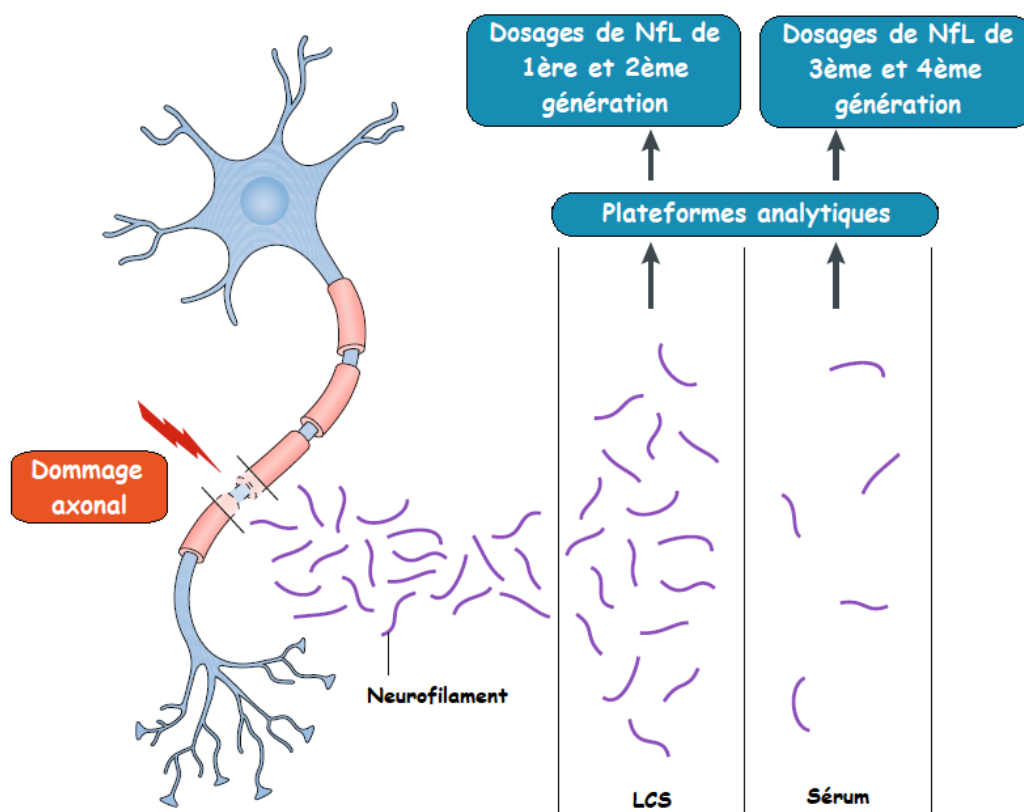


Figure 14: Schéma simplifié des différentes techniques de dosage des NfL (19)

1) ELISA-sandwich

La technique ELISA-sandwich est une technique très répandue et facilement accessible pour la quantification d'antigènes car elle nécessite un équipement simple (spectrophotomètre). Elle requiert l'utilisation de 2 anticorps qui reconnaissent 2 épitopes différents de l'antigène à doser qui forment ainsi un sandwich qui piège l'antigène. (Figure 15) Elle nécessite également d'établir une gamme de calibrants non standardisés internationalement.

Le support de réaction consiste en une plaque avec différents puits au fond desquels sont fixés des anticorps de capture en excès spécifiques de l'antigène à doser.

Après incubation des prélèvements, les antigènes présents sont fixés par les anticorps de capture. Après lavage, on ajoute ensuite un 2^{ème} anticorps de révélation également en excès qui est couplé à la biotine puis on lave. Les antigènes captés à l'étape précédente vont fixer les anticorps de révélation. Les anticorps de révélation en excès seront éliminés par le lavage.

On ajoute ensuite une enzyme en excès couplée à la streptavidine, qui va se lier à la biotine. L'enzyme en excès est éliminée par lavage. On ajoute enfin le substrat de l'enzyme qui sera hydrolysé en un produit coloré. La coloration sera mesurée par spectrophotométrie et l'absorbance sera directement proportionnelle à la concentration de l'antigène. (20)

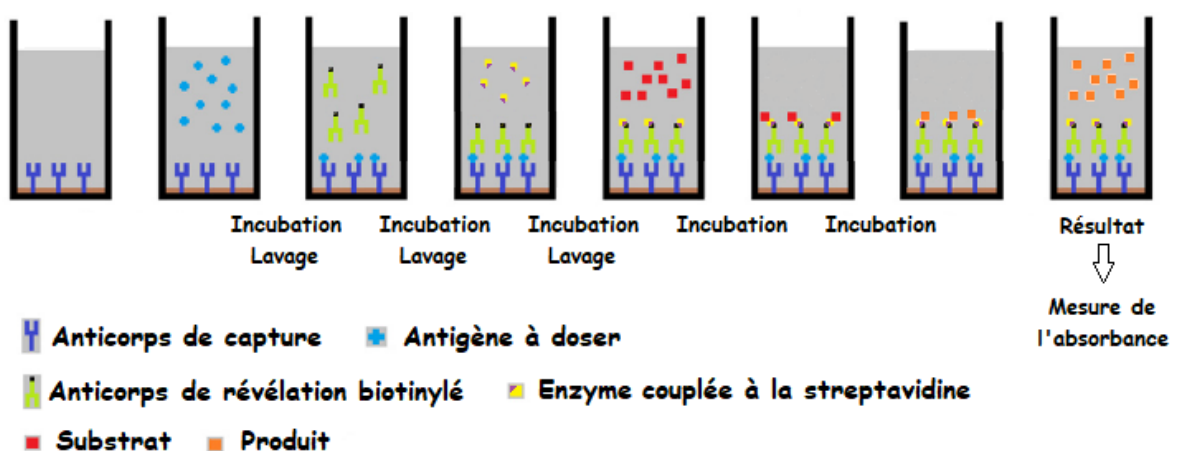


Figure 15: Schéma simplifié d'une technique ELISA-Sandwich d'après (21)

2) ECL (ElectroChimiLuminescence)

La technique de détection par ECL, basée sur un ELISA-sandwich également, permet d'avoir une sensibilité meilleure qu'une technique ELISA-sandwich classique car le système de détection est différent. Cependant, cette technique nécessite un équipement spécifique.

La chimiluminescence correspond à l'émission de lumière suite à une réaction chimique. L'ECL se définit comme la chimiluminescence émise par des réactions oxydatives électro-chimiques entre un émetteur de lumière, comme le ruthénium, et un accepteur d'électron, comme le tripropylamine (TPA), dans un champ électrique.

La technique ECL développée par Meso Scale Discovery (MSD) permet de mesurer des concentrations relativement faibles de NfL. (Figure 16) Elle reprend le principe d'un ELISA-sandwich avec un anticorps de capture fixé à une surface solide dans une plaque composée de puits dotés d'un circuit électrique dans lesquels on met à incuber les prélèvements. L'anticorps secondaire est cette fois-ci couplé à du ruthénium et non plus à une enzyme. Par conséquent, on n'ajoute pas de substrat mais du TPA et on applique un courant électrique pour provoquer la réaction d'ECL. La lumière émise est mesurée par un photomultiplicateur dont l'intensité est proportionnelle à la concentration de NfL. (22)

Il est possible de multiplexer cette technique en divisant le puits en zones avec des anticorps de capture spécifiques différents.

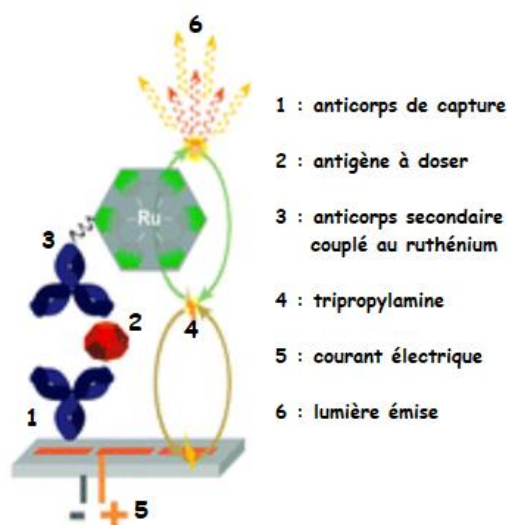


Figure 16: Représentation schématique d'une technique ECL-MSD (23)

3) SiMoA (Single Molecule Array)

La technique SiMoA permet de quantifier des concentrations de protéines de l'ordre du femtogramme par millilitre (fg/mL).

Cette technique consiste en un ELISA-sandwich classique couplé à l'utilisation de nanobilles magnétiques. (Figure 17) Ces nanobilles de 2.7µm de diamètre sont tapissées d'un anticorps de capture spécifique de l'antigène à doser. Dans le mélange réactionnel, on ajoute à ces nanobilles, du sérum, des anticorps de révélation couplés à la biotine et des complexes streptavidine/β-galactosidase, l'antigène étant à des concentrations très faibles, il y aura formation d'immuns complexes unitaires à la surface des nanobilles.

Les nanobilles vont être ensuite chargées sur un disque composé de plus de 200.000 nano-puits de 4.5µm de diamètre et 3.25µm de profondeur qui ne peuvent accueillir par conséquent qu'une seule ou zéro nanobille. (Figure 18) Les nano-puits sont ensuite mis en contact avec un substrat de la β-galactosidase (le RBP (Ribose Binding Protein), qui donne un produit fluorescent), et scellés par un disque en silicone.

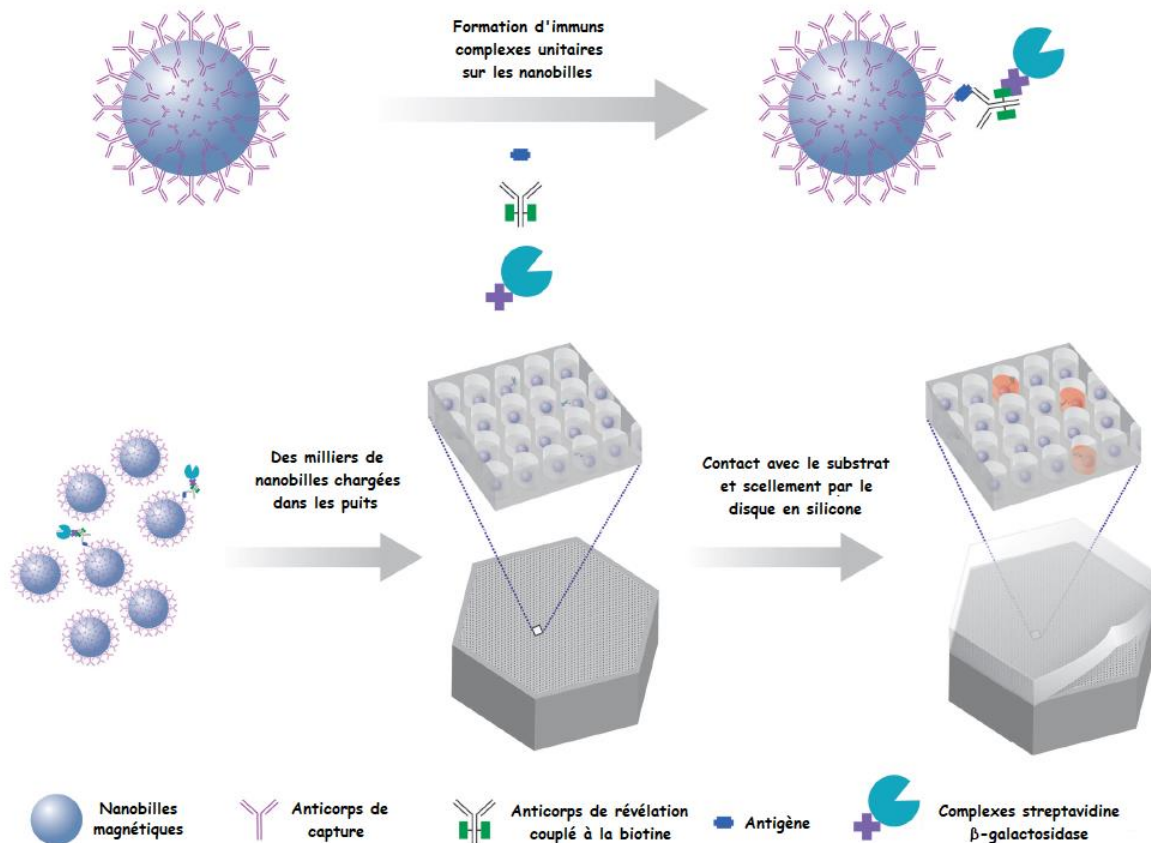


Figure 17: Différentes étapes de la technique SiMoA Quanterix™ (24)

Il est possible de multiplexer cette technique en utilisant des anticorps différents marqués par des enzymes différentes qui produisent des produits de fluorescence différents.

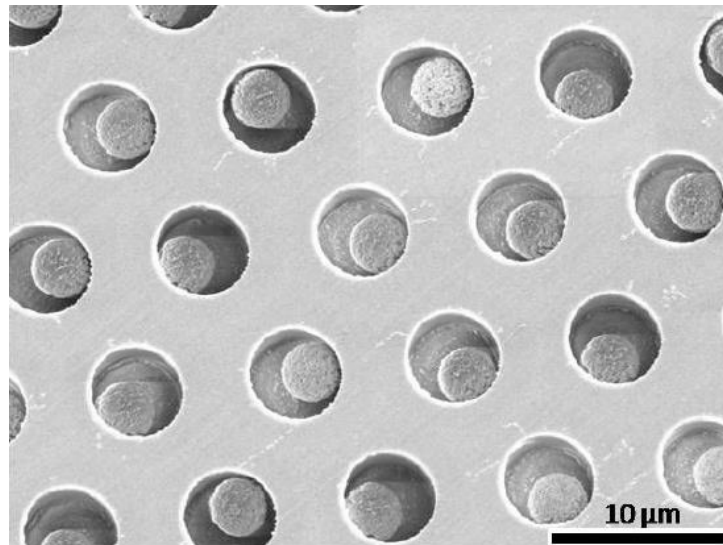


Figure 18: Image d'une petite section du disque de micro-puits après chargement des nanobilles au microscope électronique à balayage (24)

La fluorescence est mesurée par une caméra à fluorescence standard et le nombre de puits « positifs » qui émettent un signal fluorescent, et donc qui contiennent une molécule d'antigène, est proportionnel à la concentration en antigène dans le sérum. (Figure 19)

La grande sensibilité est obtenue grâce à un bruit de fond très faible lié à la concentration très faible de l'antigène. (25)

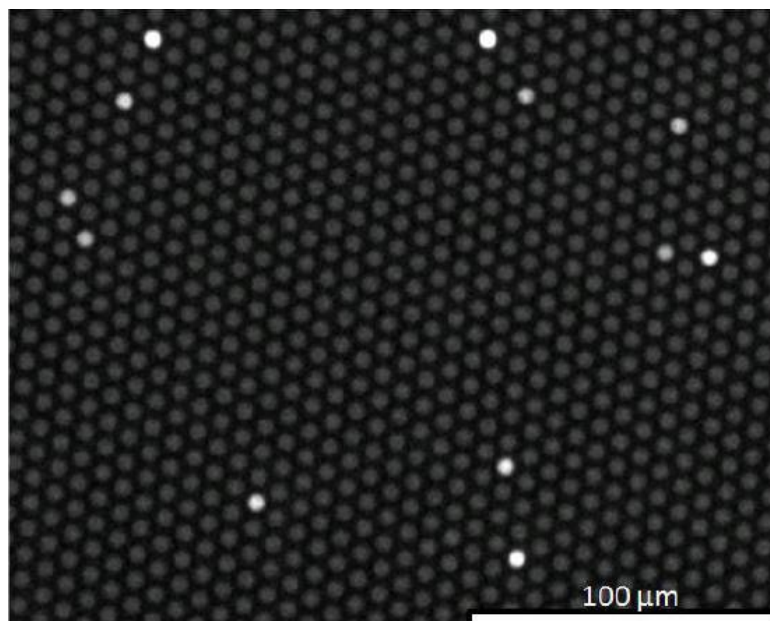


Figure 19: Image de la fluorescence de micro-puits dont la majorité est occupée par les nanobilles mais seulement une fraction s'est liée avec l'antigène à doser et fluoresce (24)

4) Microfluidique Simple Plex™

La microfluidique est une technologie qui consiste à miniaturiser des canaux dans lesquels s'écoulent des fluides ce qui permet la réalisation des différentes étapes de réactions d'immunoanalyse.

La technique Simple Plex™ est une plateforme automatisée d'immuno-analyse qui consiste en des cartouches jetables microfluidiques et un automate d'analyse, Ella. Il s'agit d'un ELISA-sandwich mais automatisé sur cartouche de microfluidique. (Figure 20) Elle ne requiert pas d'intervention humaine (lavages, incubations, introduction d'anticorps, de substrats, ...); il suffit de sélectionner la cartouche adaptée à l'antigène à doser. 4 antigènes peuvent être dosés en même temps pour un même échantillon et une cartouche peut analyser 16 échantillons en même temps.

Les étapes de l'ELISA-sandwich sont réalisées dans des nanoréacteurs en verre en triplicat.

Les résultats sont disponibles en 1 heure. (26)

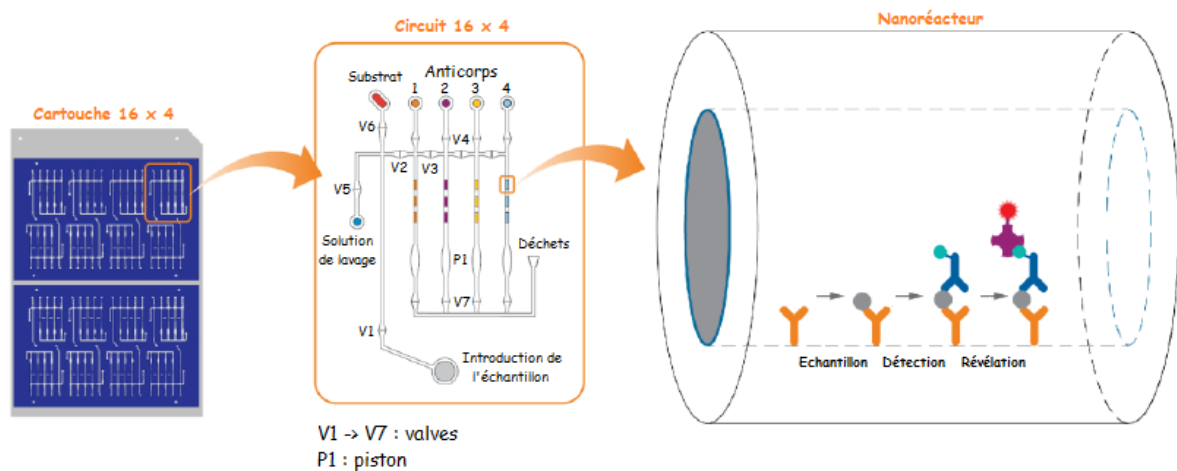


Figure 20: Schéma d'une cartouche microfluidique agrandie en puce unitaire agrandie en nanoréacteur (27)

Voici les différentes étapes de la technique (Figure 21 & Figure 22):

- Etape 1 : L'échantillon est introduit dans le circuit
- Etape 2 : L'échantillon est pompé à l'intérieur du système pour être en contact avec les nanoréacteurs où se trouvent les anticorps de capture qui peuvent être de 4 spécificités différentes.
- Etape 3 : Après incubation de l'échantillon, le système est lavé avec la solution de lavage et les déchets sont éliminés en fin de circuit.
- Etape 4 : Les anticorps secondaires spécifiques de chaque antigène à doser (potentiellement 4) et couplés à une enzyme sont pompés dans leurs canaux respectifs pour venir se fixer à l'antigène.

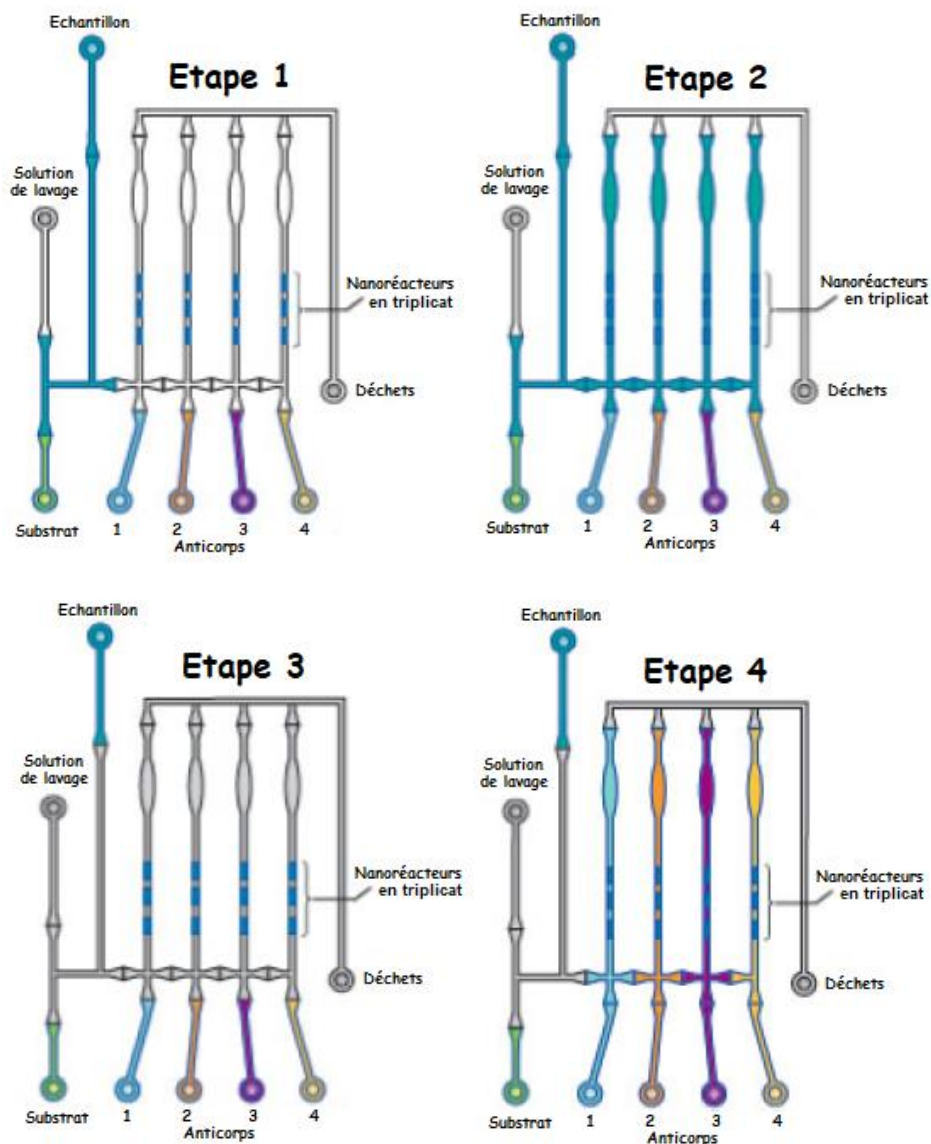


Figure 21: Étapes 1 à 4 de la réalisation de la technique microfluidique Simple Plex™ (26)

- Etape 5 : Le système est lavé et les anticorps qui ne se sont pas fixés à des antigènes sont éliminés.
- Etape 6 : Le substrat est envoyé dans les 4 canaux et se lie à l'enzyme.
- Etape 7 : Le système est lavé et les substrats qui ne se sont pas fixés à l'enzyme sont éliminés.
- Etape 8 : Le produit de l'enzyme est excité par un laser à 631 nm et le signal est mesuré par une caméra à fluorescence standard.

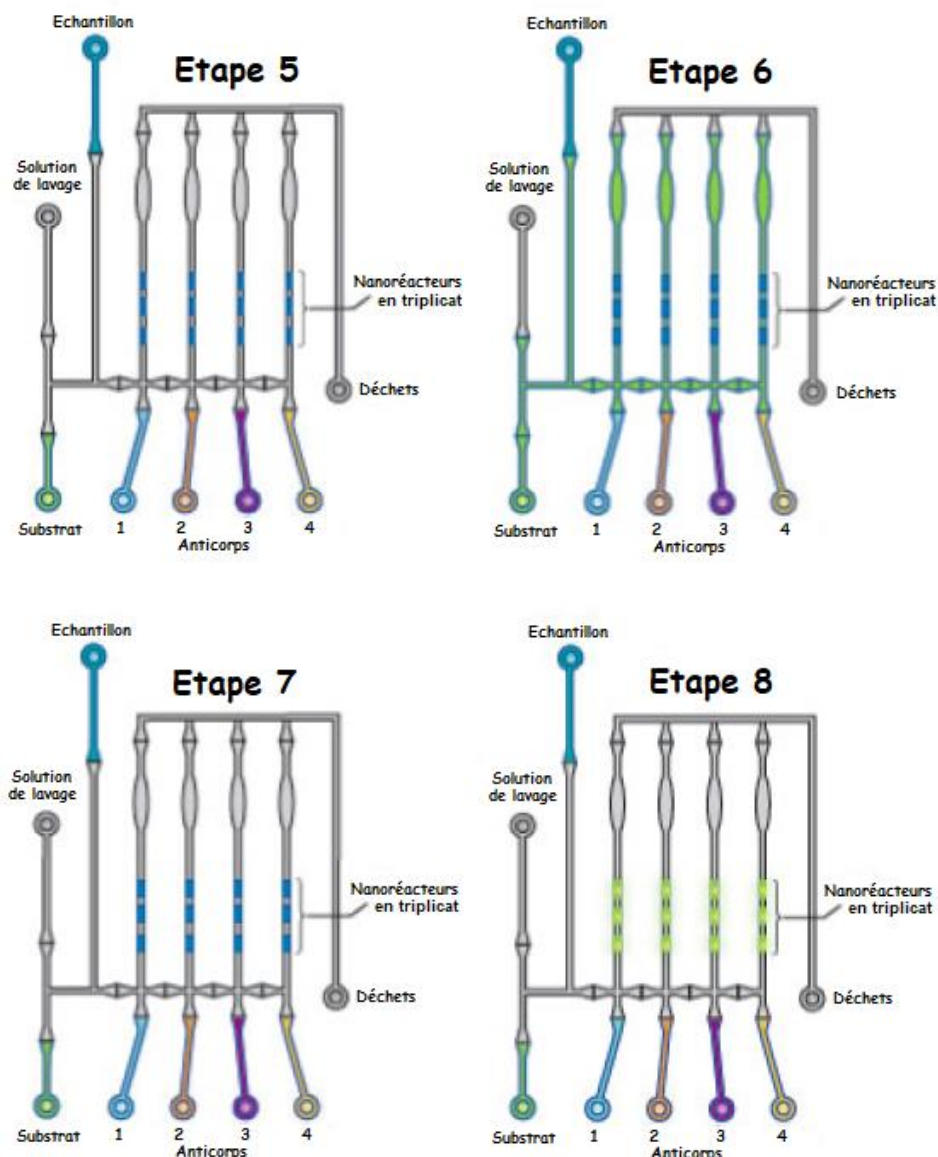


Figure 22: Étapes 5 à 8 de la réalisation de la technique microfluidique Simple Plex™ (26)

II – Comparaison de méthodes

1) Comparaison des différentes méthodes dans le LCS

Les différentes méthodes de dosage de NfL dans le LCS, à savoir une technique ELISA classique et une technique par ECL ont été comparées à la technologie SiMoA dans une étude. (28)

33 échantillons de LCS ont été collectés par l'équipe de neurologie de l'hôpital de Bâle en Suisse à partir d'échantillons de routine.

La technique ELISA a été réalisée à partir du kit UmanDiagnostics, la technique par ECL a été réalisée via la plateforme MSD et la technique SiMoA a été réalisée avec le kit Quanterix.

Les limites de quantification sont décrites comme étant de : 78.0 pg/mL pour la technique ELISA-UmanDiagnostics, 15.6 pg/mL pour la technique ECL-MSD et 0,62 pg/mL pour la technique SiMoA. À noter que les calibrants n'étant pas standardisés, ces seuils ne sont pas comparables.

Les résultats montrent que les 3 méthodes sont extrêmement bien corrélées entre elles avec un $r=1.0$ et $p<0.01$ pour les 3 comparaisons. (Figure 23)

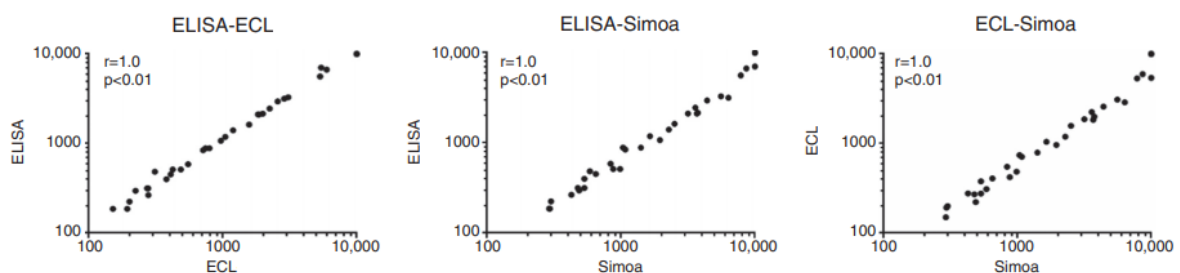


Figure 23: Corrélations des concentrations de NfL dans le LCS en échelle logarithmique (en pg/mL) des techniques ELISA, ECL et SiMoA entre elles (28)

2) Corrélation entre sang et LCS

De plus, 33 échantillons de sérum ont été collectés pour les mêmes patients afin d'obtenir des couples LCS/sérum et ainsi déterminer une corrélation entre les concentrations de NfL dans le LCS et dans le sérum. Mais dans plus de 50% des cas, les concentrations de NfL dans le sérum étaient trop faibles pour être mesurées par ELISA-UmanDiagnostics ou ECL-MSD.

Toutefois, l'analyse par technique SiMoA montre qu'il y a une bonne corrélation LCS/sérum avec un $r=0.88$ et $p<0.001$. (Figure 24) (28)

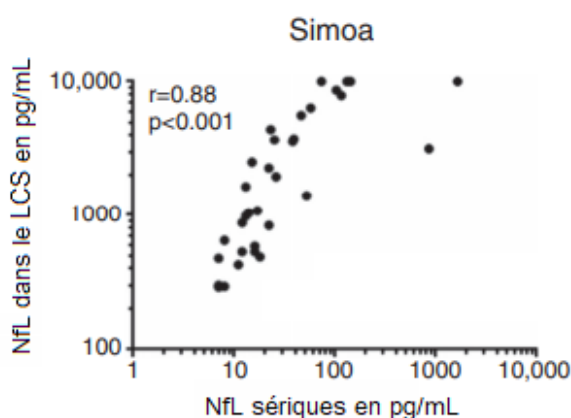


Figure 24: Concentrations de NfL dans le LCS en fonction des concentrations de NfL dans le sérum en échelle logarithmique mesurées avec la technique SiMoA (28)

De nombreuses autres études compilées dans une méta-analyse (29), ont également obtenu une corrélation entre sang et LCS en utilisant soit la technique SiMoA, soit la technique ECL-MSD.

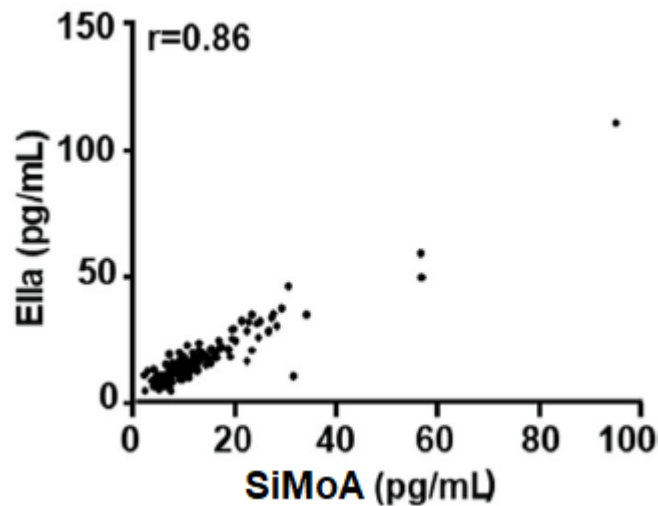
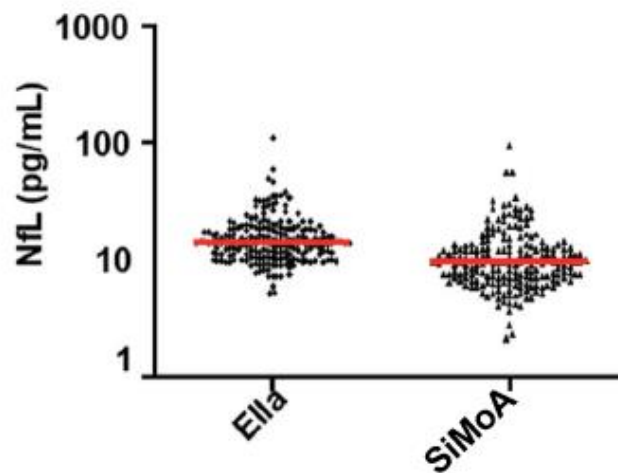
3) Comparaison des différentes méthodes dans le sang

La technique Ella a été évaluée par une équipe française (30) en comparaison de la technique de référence SiMoA pour estimer une corrélation entre ces 2 techniques pour le dosage de NfL sériques.

203 échantillons de sérum de patients présentant une SEP provenant de l'étude OFSEP-HD (Observatoire Français de la Sclérose en Plaques-Haute Définition) ont été analysés ainsi que 30 échantillons de sérum de contrôles provenant de dons du sang. La moyenne d'âge est de 40.1 ans.

Les limites de quantification sont décrites comme étant de : 2.70 pg/mL pour la technique Ella et 0.241 pg/mL pour la technique SiMoA.

On observe des concentrations significativement plus élevées avec la technique Ella (moyenne à 13.90 pg/mL) qu'avec la technique SiMoA (moyenne à 9.46 pg/mL) ($p < 0.001$). (Figure 25) En effet, la technique Ella surestime de 17.6 % la concentration de NfL mais reste corrélée à la technique SiMoA ($r = 0.86$). (Figure 26)



PARTIE 3 : ÉTAT DES LIEUX DE LA LITTÉRATURE: INTÉRÊT DU DOSAGE DES NFL DANS LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ENTRE DFT ET TROUBLES PSYCHIATRIQUES

Nous commencerons par présenter les résultats des différentes études dans le LCS et nous terminerons par les nouvelles perspectives concernant les dosages sanguins.

I – NfL dans les pathologies neurodégénératives (LCS)

1) Des concentrations plus élevées dans toutes les MND vs contrôles

Tout d’abord, les concentrations de NfL sont augmentées chez les patients ayant des MND par rapport aux contrôles sains si l’on compare un groupe « maladie » à un groupe « contrôle ».

C’est un marqueur sensible et spécifique pour différencier les MND des contrôles mais ce n’est pas un bon marqueur de diagnostic différentiel des MND entre elles car les NfL sont le reflet de la souffrance axonale, par conséquent non spécifiques. (Tableau 1) (11) :

- Dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA), l’aire sous courbe est la meilleure pour différencier contrôles et malades avec 0.99. (31)

- Dans la démence fronto-temporale (DFT), on retrouve une aire sous courbe à 0.93 par rapport à des contrôles. (32)

- Dans la sclérose en plaques (SEP), les concentrations de NfL sont significativement plus élevées chez les malades que les contrôles avec une aire sous courbe à 0.90. (33)

- Dans la maladie d’Alzheimer (MA), on obtient une aire sous courbe à 0.77 pour différencier malades et contrôles sains. (34)

- Dans les chocs traumatiques, on retrouve également des concentrations de NfL augmentées décrites chez des athlètes pratiquant des sports de contact en comparant avec des sujets non athlétiques. (35)

- En revanche, dans la maladie de Parkinson (MP), on retrouve des concentrations significativement différentes entre volontaires sains et malades mais avec une aire sous courbe à 0.65, ce qui est insuffisant en tant que biomarqueur. (36)

Tableau 1: Comparaison des aires sous courbe des concentrations de NfL entre un groupe "MND" et un groupe "contrôle"

MND vs contrôles	Aires sous courbe
Sclérose latérale amyotrophique	0,99
Démence fronto-temporale	0,93
Sclérose en plaques	0,90
Maladie d'Alzheimer	0,77
Maladie de Parkinson	0,65

2) Des concentrations variables de NfL selon les MND

En ayant une approche de comparaison des MND entre elles, on se rend compte que les NfL sont assez variables d'une maladie à une autre. C'est ce qu'une équipe espagnole (37) a recherché dans une étude explorant les niveaux de NfL dans le LCS dans diverses pathologies neurodégénératives.

535 patients ont été inclus comme décrit ci-après (Tableau 2) dans la cohorte de l'Initiative Sant Pau sur la neuro-dégénérescence (SPIN) et évalués dans l'unité Mémoire de l'hôpital de Sant Pau.

Tableau 2: Caractéristiques des patients et concentrations de NfL dans les différents groupes Co, MA, MCL, SLA, DFT, DCB et PSP(37)

Diagnostic	Nb	Age moyen	Concentration moyenne de NfL (pg/mL)
Contrôles (Co)	118	59.4 ans	411 (343-567)
Maladie d'Alzheimer (MA)	116	70.4 ans	940 (765-1229)
Maladie à Corps de Lewy (MCL)	37	76.7 ans	1135 (803-1321)
Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)	46	65.6 ans	2953 (1664-4250)
Démence Fronto-Temporale (DFT)	56	65.8 ans	1240 (859-2378)
Dégénérescence Cortico-Basale (DCB)	26	72 ans	1637 (923-2797)
Paralysie Supranucléaire Progressive (PSP)	12	70.5 ans	1422 (1034-1727)

Les patients contrôle avaient des scores cognitifs normaux d'après un bilan neuropsychologique formel (avec les scores FCSRT (Free and Cued Selective Reminding Test) et CERAD-WL (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - Word List)); les patients Alzheimer avaient des biomarqueurs Alzheimer compatibles précédemment dosés; les patients ayant une maladie à corps de Lewy ont été définis selon les critères du 4^{ème} consortium de la maladie à corps de Lewy de 2017; les patients avec une SLA répondaient aux critères révisés El Escorial; les patients à démence fronto-temporale ont été classés en fonction des critères de Rascovsky.

Les concentrations de NfL ont été mesurées avec le kit ELISA-UmanDiagnostics.

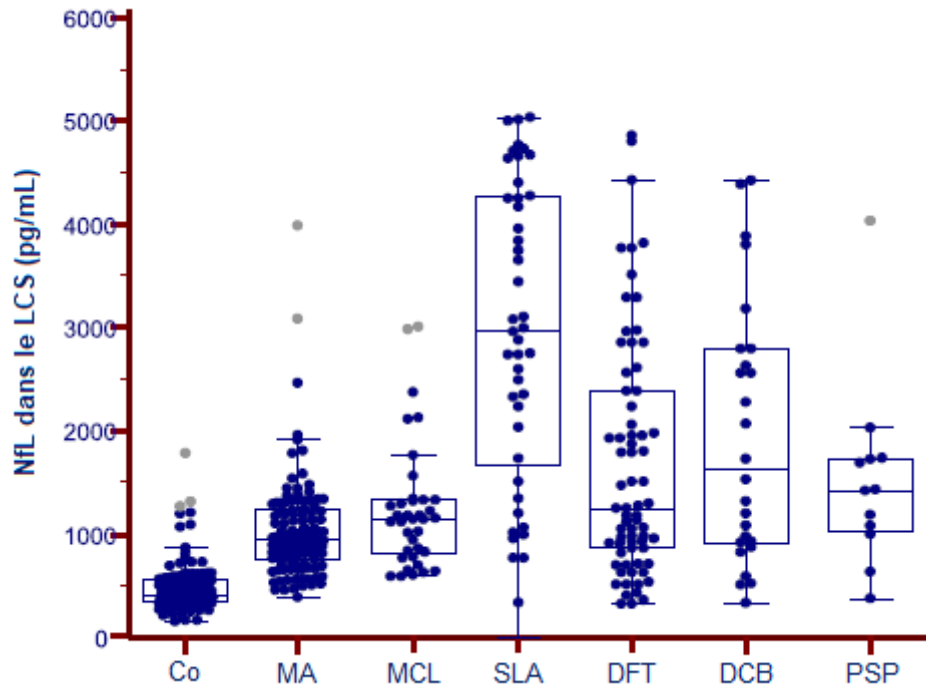


Figure 27: Concentrations de NfL dans le LCS dans les différents groupes Co, MA, DCL, SLA, DFT, DCB et PSP (37)

On retrouve des concentrations de NfL significativement augmentées dans tous les groupes par rapport au groupe contrôle (Figure 27), ce qui nous conforte dans l'idée que les NfL sont un marqueur important de neuro-dégénérescence.

On constate que les syndromes cliniques du spectre des DLFT (SLA, DFT, DCB et PSP) retrouvent les concentrations de NfL les plus élevées, notamment le groupe SLA. On remarque également que dans les groupes MA et MCL, on retrouve des concentrations assez homogènes alors que dans les syndromes cliniques des DLFT, on retrouve des concentrations plus disparates.

3) NfL dans les différents types de DLFT

Pour aller plus loin, une étude néerlandaise (38) s'est intéressée aux concentrations de NfL dans les différents types histologiques de DLFT.

38 patients ont été inclus et répartis en sous-groupes diagnostiques sur des critères cliniques, d'imagerie et de biologie moléculaire ainsi que 24 contrôles sans symptômes de perte de mémoire. La moyenne d'âge est de 61,3 ans. Les dosages de NfL ont été réalisés avec le kit ELISA-UmanDiagnostics.

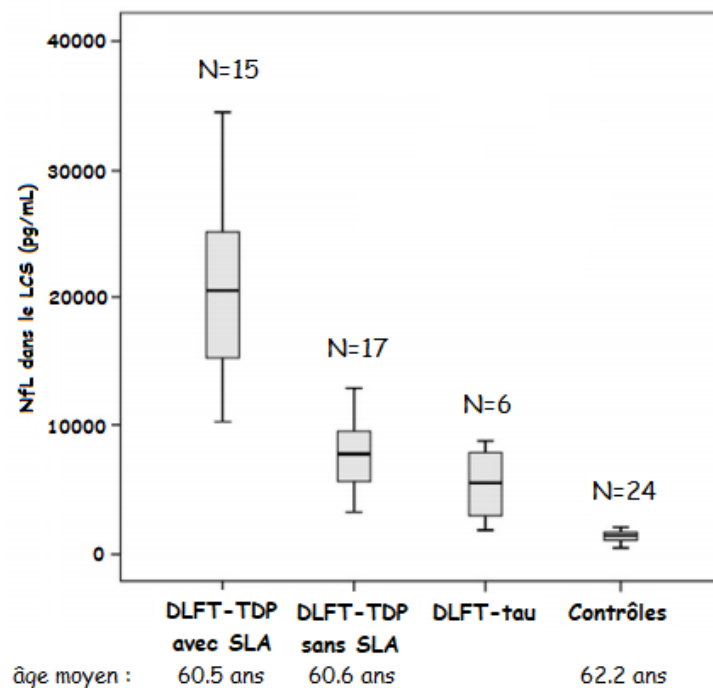


Figure 28: Concentrations de NfL dans le LCS pour chaque sous-groupe. (38)

On retrouve des concentrations de NfL significativement plus élevées dans tous les types de DLFT par rapport au groupe contrôle. (Figure 28) Sans surprise, les concentrations les plus élevées sont retrouvées chez les patients avec une DLFT-TDP avec une SLA associée (Médiane à 20.509 pg/mL). De plus, les DLFT-TDP sans SLA associée et les DLFT- τ (Médianes respectivement à 7712 pg/mL et 5462 pg/mL) présentent des concentrations significativement plus faibles que les DLFT avec SLA associée ($p < 0,001$). Cela laisse penser que les types histologiques influent peu sur les concentrations de NfL.

Dans la même idée, une étude belge (39) a recherché différents biomarqueurs susceptibles de caractériser les DLFT et a défini des groupes diagnostiques basés à la fois sur des critères génétiques et histologiques avec un haut niveau de certitude.

Au total, 46 patients atteints de DLFT ont été inclus selon des critères génétiques et une confirmation anatomopathologique post-mortem pour former des sous-groupes de 34 DLFT-TDP, dont 19 DLFT-*C9orf72* et 9 DLFT-*GRN*, 10 DLFT- τ et 2 DLFT-autre. Le groupe contrôle a été composé de 20 contrôles âgés de 69.4 ans en moyenne qui n'avaient pas d'antécédents neurologiques ou psychiatriques et pas d'atteinte cérébrale d'après des examens d'imagerie. Les échantillons ont été collectés à partir de la biobanque de l'Institut Born-Bunge d'Anvers. Les dosages de NfL ont été réalisés avec le kit ELISA-UmanDiagnostics.

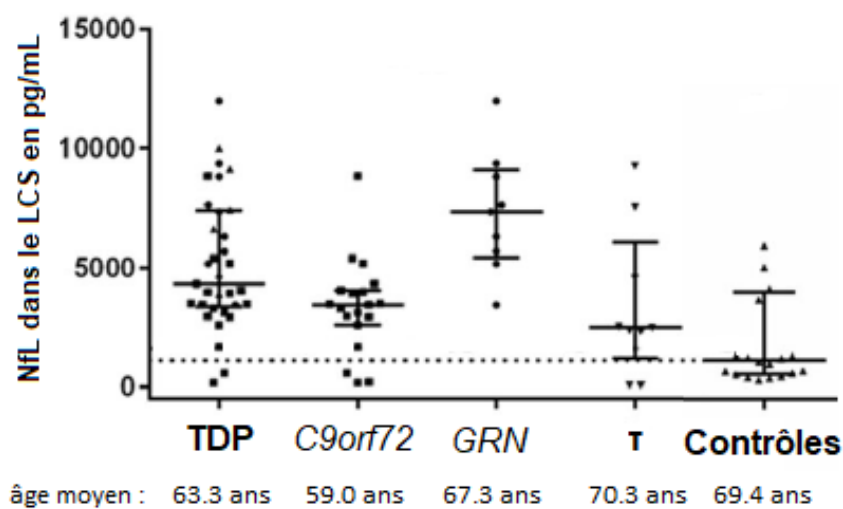


Figure 29: Concentrations de NfL dans le LCS en fonction du type histologique de DLFT (39)

Les concentrations de NfL sont augmentées dans tous les sous-groupes par rapport au groupe contrôle. (Figure 29) De plus, on constate des concentrations significativement augmentées dans le groupe DLFT-*GRN* par rapport aux autres sous-groupes ce qui suggèrerait une plus forte neuro-dégénérescence dans les DLFT-*GRN*. Cependant, la cohorte étant assez petite, il est difficile de conclure.

II – NfL dans les pathologies psychiatriques (LCS)

Après avoir étudié les concentrations de NfL dans les MND, nous allons nous intéresser à comment elles se comportent dans les troubles psychiatriques.

1) NfL dans la maladie bipolaire

Une première étude suédoise (40) a voulu évaluer l'impact des troubles bipolaires sur le cerveau en termes de modifications morphologiques et les chercheurs se sont intéressés aux NfL en tant qu'outils diagnostiques et pronostiques.

133 patients dans le groupe bipolaire ont été recrutés dans l'unité bipolaire de la clinique psychiatrique de Stockholm en se basant sur les critères de troubles bipolaires présents dans le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th Edition) tandis que 86 contrôles ont été sélectionnés sur la base d'un appariement en âge et sexe, contactés par téléphone puis ont eu un entretien avec des psychiatres pour éliminer toute maladie psychiatrique. L'âge médian est de 35 ans dans les 2 groupes.

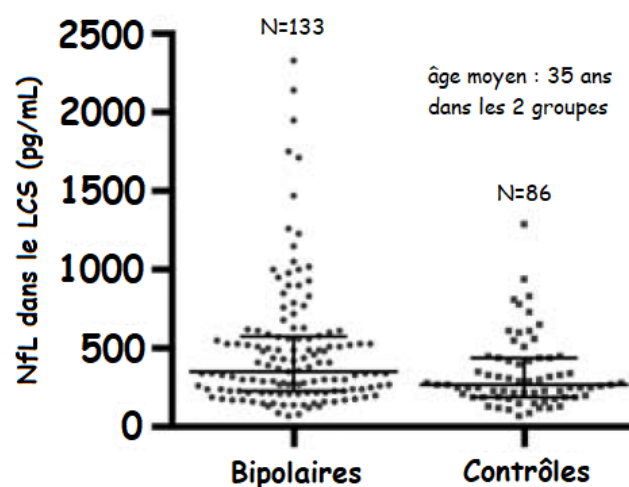


Figure 30: Concentrations de NfL dans le LCS chez les patients bipolaires et chez les contrôles (40)

Les concentrations de NfL dosées avec le kit ELISA-UmanDiagnostics augmentent avec l'âge dans les 2 groupes. La moyenne des concentrations de NfL était significativement plus élevée dans le groupe bipolaire que dans le groupe contrôle (480 vs 359 pg/mL). (Figure 30)

Ceci suggère que les patients bipolaires ont des concentrations basales de NfL légèrement supérieures à des contrôles sains.

2) NfL dans la dépression

Une autre étude suédoise (41) s'est intéressée aux concentrations de NfL chez des femmes atteintes de dépression.

Un groupe de 11 femmes diagnostiquées d'un syndrome dépressif majeur (SDM) suite à un examen psychiatrique d'après le DSM-III et un groupe contrôle de 67 femmes sans critère de dépression d'après le DSM-III et qui ont toutes reçu une ponction lombaire ont été analysés. (42) La moyenne d'âge est de 70.7 ans dans le groupe SDM et 74.5 ans dans le groupe Contrôle.

Les concentrations de NfL obtenues avec le kit ELISA-UmanDiagnostics dans le groupe SDM étaient significativement plus élevées que dans le groupe contrôle. (Figure 31)

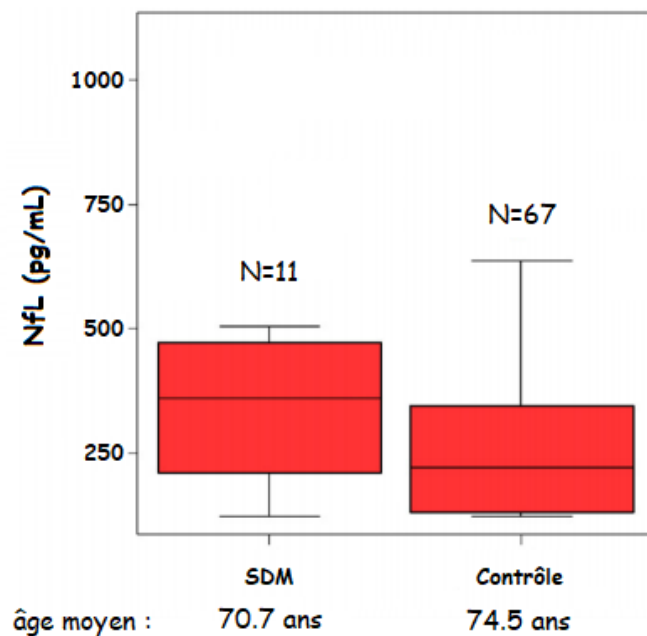


Figure 31: Concentrations de NfL dans le LCS dans les groupes contrôle et SDM (41)

On peut ainsi conclure que les patients atteints de pathologies psychiatriques ont des concentrations de NfL modérément plus élevées que des contrôles sains.

En conclusion, les résultats de toutes ces études sont confirmés de manière plus large par une méta-analyse reprenant des dosages de NfL dans diverses pathologies dont une dizaine concernant les DFT, la SLA ou les troubles psychiatriques.(43)

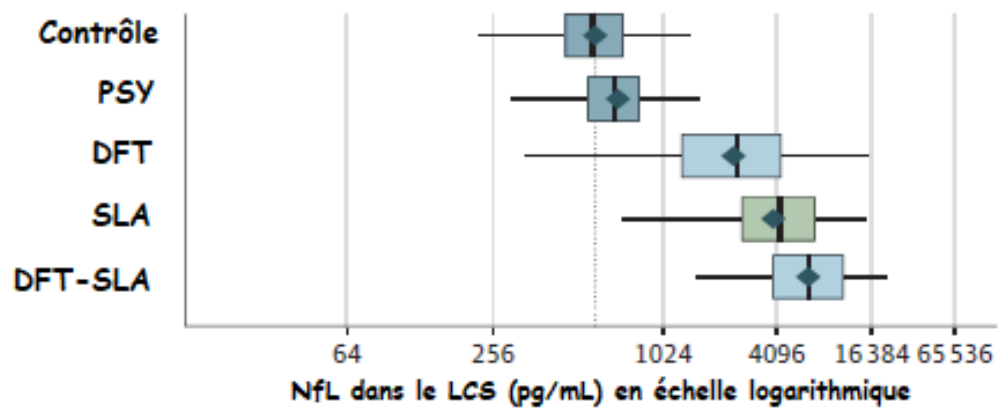


Figure 32: Concentrations de NfL dans le LCS dans les groupes Contrôle, PSY, DFT, SLA et DFT-SLA d'après la méta-analyse de Bridel et Al (2019) (43)

Ce sont dans les groupes SLA et DFT-SLA que l'on retrouve les concentrations de NfL les plus élevées. On a ensuite le groupe DFT qui est assez disparate dans lequel on retrouve des concentrations plus élevées que dans les groupes PSY et Contrôle et parfois au même niveau que les SLA. Enfin, il n'a pas été retrouvé de différence significative entre le groupe PSY et le groupe Contrôle. (Figure 32)

Ces informations confortent l'idée selon laquelle on pourrait utiliser les NfL pour discriminer DFT et troubles psychiatriques.

III – Pouvoir discriminant des NfL du LCS entre les différents groupes diagnostiques

Après avoir vu les études démontrant que les valeurs de concentrations des NfL étaient significativement différentes dans les MND (en particulier les DFT), les troubles psychiatriques et les contrôles, on va s'intéresser aux études évaluant l'intérêt des NfL (par analyse ROC (Receiver Operating Characteristics) avec détermination d'aires sous courbe, de spécificité et de sensibilité) en tant que biomarqueur diagnostique des MND (en particulier les DFT) par rapport aux troubles psychiatriques et aux contrôles.

1) Facteurs influençant le pouvoir discriminant des NfL

La méta-analyse menée par Claire Bridel (43) s'est intéressée à l'association entre les concentrations de NfL dans le LCS et des maladies neurologiques et psychiatriques diverses (regroupant les maladies inflammatoires du SNC, les MND et les maladies bipolaires entre autres) en regroupant une cinquantaine d'études et en compilant les données.

L'extraction des données concernant les contrôles, les maladies bipolaires (PSY) et les DFT donne les résultats suivants :

- chez les contrôles et les PSY, on observe que la concentration moyenne de NfL est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, ce qui suggère que le diagnostic différentiel entre DFT et troubles psychiatriques sera plus difficile chez les hommes.

- on observe également une augmentation des concentrations de NfL avec l'âge chez les contrôles de 3.30% par an en moyenne et de 3.44% pour les PSY, ce qui suggère que le diagnostic différentiel entre DFT et troubles psychiatriques sera plus difficile avec l'âge comme les différences de concentrations seront moins importantes. (Tableau 3)

- chez les DFT, il n'y a pas de différence significative entre les hommes et les femmes. On n'observe pas non plus d'augmentation significative avec l'âge chez les DFT. (Figure 33)

Tableau 3: Comparaison des groupes contrôle, PSY et DFT (43)

Diagnostic	Nombre	Age médian	Sex-ratio (H/F)	Augmentation par an
Contrôle	1332	55.7 ans	1.26 (p<0.0001)	3.30% (p<0.0001)
PSY	133	40.0 ans	1.39 (p<0,01)	3.44% (p<0.0001)
DFT	339	64.3 ans	1.01 (non significatif)	0.41% (non significatif)

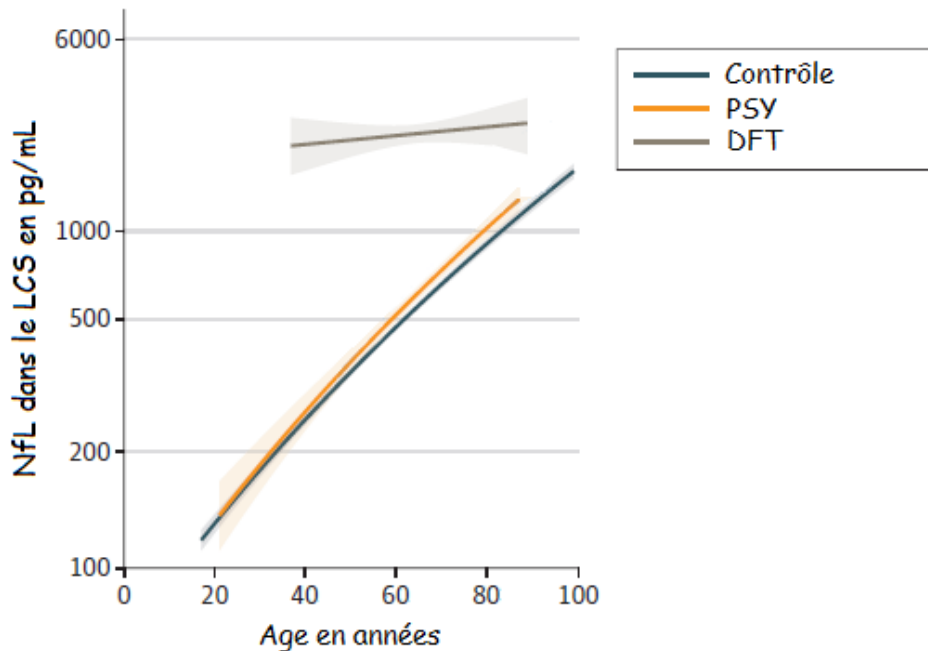


Figure 33: Évolution des concentrations de NfL dans le LCS avec l'âge en échelle logarithmique dans les groupes contrôle, PSY et DFT adapté de (43)

Ces observations suggèrent que dans le cadre d'un diagnostic différentiel entre DFT et troubles psychiatriques, il sera nécessaire d'évaluer les spécificités et sensibilités en fonction de l'âge, notamment par tranches d'âge. Le fournisseur de kit ELISA-UmanDiagnostics a estimé des valeurs de référence pour les tranches d'âge inférieur à 30 ans, entre 30 et 39 ans et entre 40 et 60 ans (Version 2019-02 du Mode d'emploi NF-light® ELISA-UmanDiagnostics) mais nous ne disposons pas de valeurs de référence au-delà de 60 ans.

2) Pouvoir discriminant des NfL entre MND et troubles psychiatriques

Tout d'abord, une équipe australienne (44) a étudié la possibilité d'utiliser les NfL pour différencier tous types de maladies neurologiques et neurodégénératives par rapport à des maladies psychiatriques dans une étude rétrospective caractérisée par 3 groupes de patients.

Un premier groupe de maladies neurologiques/neurodégénératives (NND) a été défini dont les diagnostics ont été posés via le NUCOG (Neuropsychiatry Unit Cognitive Assessment Tool, outil évaluant l'attention, la visioconstruction, la mémoire, les fonctions exécutives et le langage (45)) et de multiples investigations paracliniques (imagerie cérébrale, analyse de LCS, sang et urine) par une équipe multidisciplinaire composée de neurologues, neuropsychiatres, neuropsychologues, neuroradiologues, assistantes sociales, orthophonistes et infirmières. Le groupe psychiatrique (PSY) a été défini en se basant sur les DSM-IV et DSM-V. Enfin, le groupe contrôle a été sélectionné dans une étude sur le vieillissement (46) en excluant les patients ayant une maladie psychiatrique, une maladie neurologique, une addiction à l'alcool, ayant subi un traumatisme crânien récent ou un accident vasculaire cérébral.

La moyenne d'âge est de 57 ans pour le groupe NND et 57 ans pour le groupe PSY. Les concentrations de NfL ont été mesurées avec le kit ELISA-UmanDiagnostics.

Les concentrations de NfL sont plus élevées dans le groupe NND (moyenne à 3560 pg/mL) que dans le groupe PSY (moyenne à 949 pg/mL) et dans le groupe contrôle (moyenne à 1036 pg/mL). (Figure 34) En revanche, ici, la différence entre les groupes PSY et contrôle n'est pas significative. Ceci peut s'expliquer par la différence d'âge entre les 2 groupes.

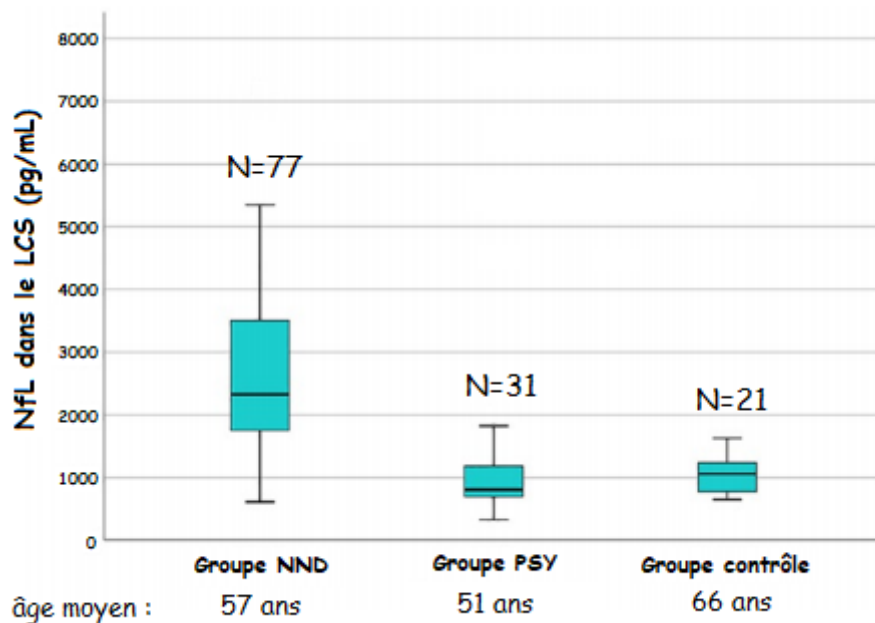


Figure 34: Concentrations de NfL dans le LCS dans les groupes NND, PSY et contrôle (44)

De plus, une analyse dans un sous-groupe de patients de moins de 65 ans a été réalisée dans laquelle on observe les mêmes résultats que précédemment avec une différence significative entre les groupes NND et PSY. (Respectivement 3502 et 950 pg/mL de moyenne).

Une courbe ROC a été obtenue (Figure 35) montrant une aire sous courbe à 0.94 avec un cut-off optimal de 1332 pg/mL résultant d'une sensibilité à 87% et d'une spécificité à 90%.

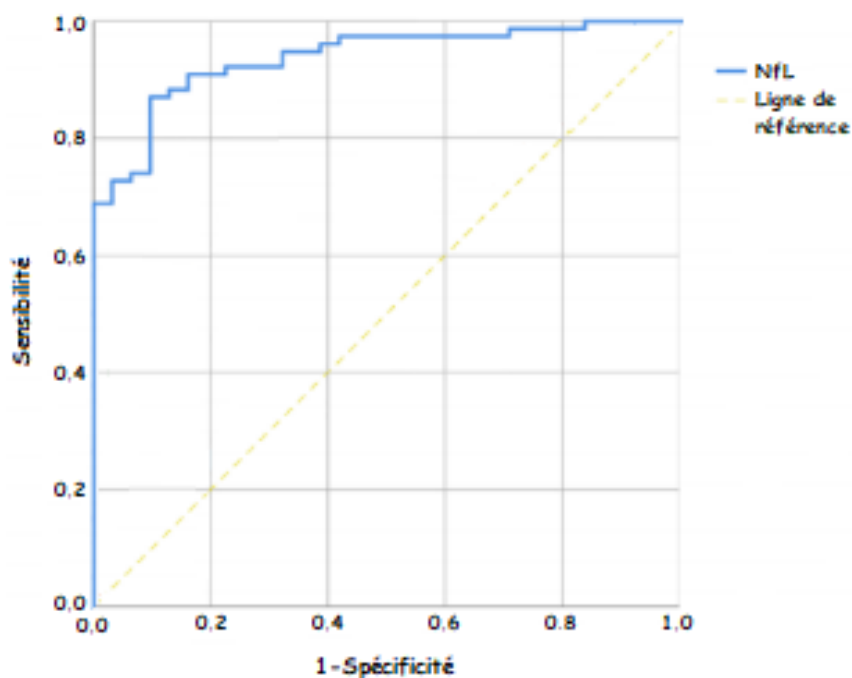


Figure 35: Courbe ROC correspondant aux NfL dans le LCS pour le groupe NND vs le groupe PSY (44)

3) Pouvoir discriminant des NfL entre DFT et contrôles

En s'intéressant plus particulièrement aux patients atteints de DFT, une étude allemande (47) a collecté, entre 2009 et 2014 depuis la Neuro-biobanque de l'université de Tubingue, 41 échantillons de LCS de patients atteints de DFT (selon les critères diagnostiques internationaux de clinique, de neuro-imagerie et d'histo-pathologie (8)) et 46 échantillons de contrôles ayant été examinés par des neurologues et des examens d'imagerie.

Les concentrations de NfL ont été mesurées par ECL-MSD. La moyenne d'âge est de 67.5 ans pour le groupe DFT et 65.5 ans pour le groupe contrôle.

Les patients du groupe DFT (moyenne à 2557 pg/mL) avaient des concentrations dans le LCS de NfL significativement supérieures aux patients du groupe contrôle (moyenne à 981 pg/mL). (Figure 36)

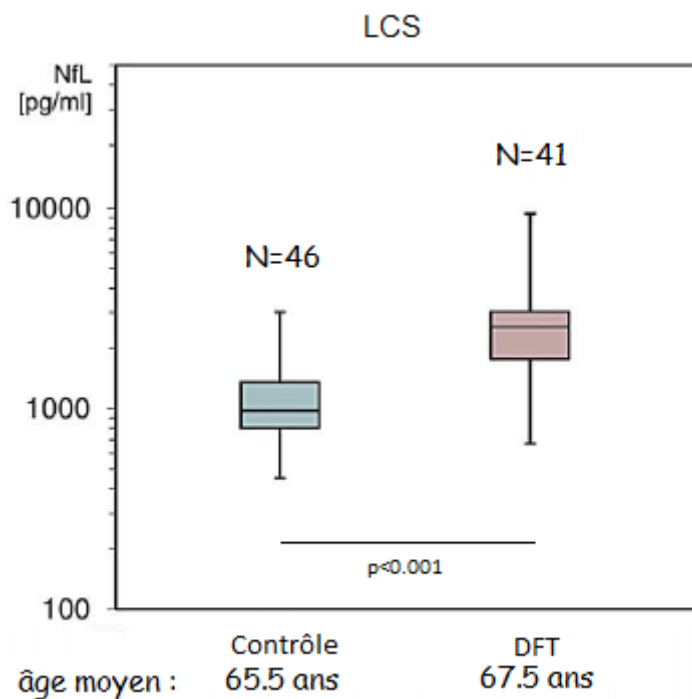


Figure 36: Concentrations de NfL dans le LCS dans les groupe contrôle et DFT (47)

Une analyse ROC a été réalisée (Figure 37) et retrouve une aire sous la courbe à 0.88 pour un cut-off optimal à 1561 pg/mL donnant une sensibilité à 85.4% et une spécificité à 84.8%

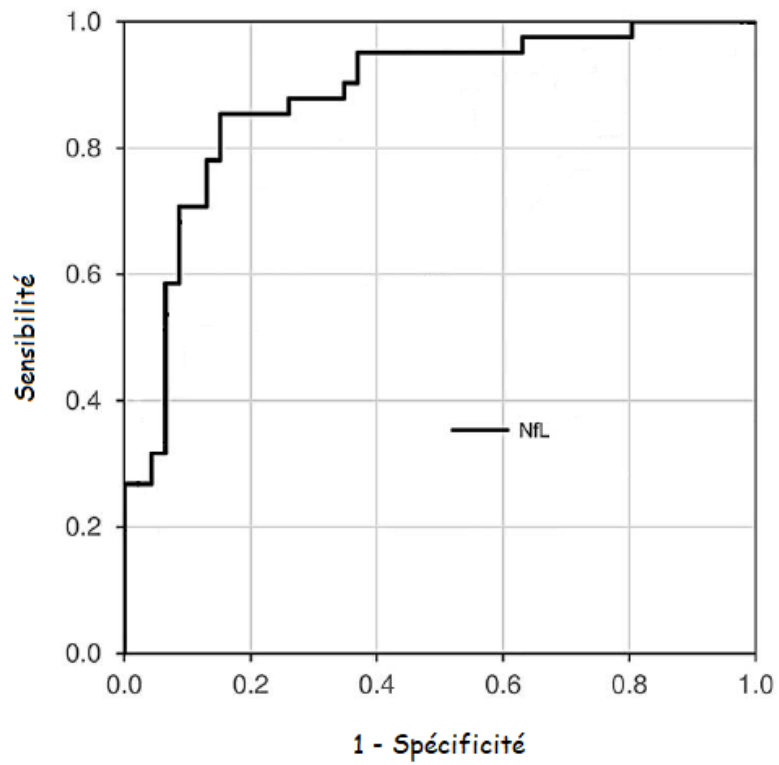


Figure 37: Courbe ROC correspondant aux NfL dans le LCS dans le groupe DFT vs le groupe contrôle (47)

4) Pouvoir discriminant des NfL entre DFT et troubles psychiatriques

Dans le cadre du diagnostic différentiel entre DFT et troubles psychiatriques, des chercheurs ont mené une étude prospective aux Pays-Bas (48). 47 patients qui avaient eu une ponction lombaire au diagnostic ont été suivis pendant 2 ans avec divers examens neuropsychiatriques, neuropsychologiques et d'imagerie pour poser un diagnostic final.

Les concentrations de NfL ont été mesurées avec le kit ELISA-UmanDiagnostics. La moyenne d'âge est de 62.9 ans dans le groupe DFT et 60.6 ans dans le groupe PSY.

Au total, les moyennes obtenues sont de 5630 pg/mL pour le groupe DFT et 759 pg/mL pour le groupe PSY. Avec ces valeurs (Figure 38), on obtient une aire sous la courbe à 0.93 et un cut-off optimal à 1063 pg/mL pour une sensibilité de 79% et une spécificité de 91%.

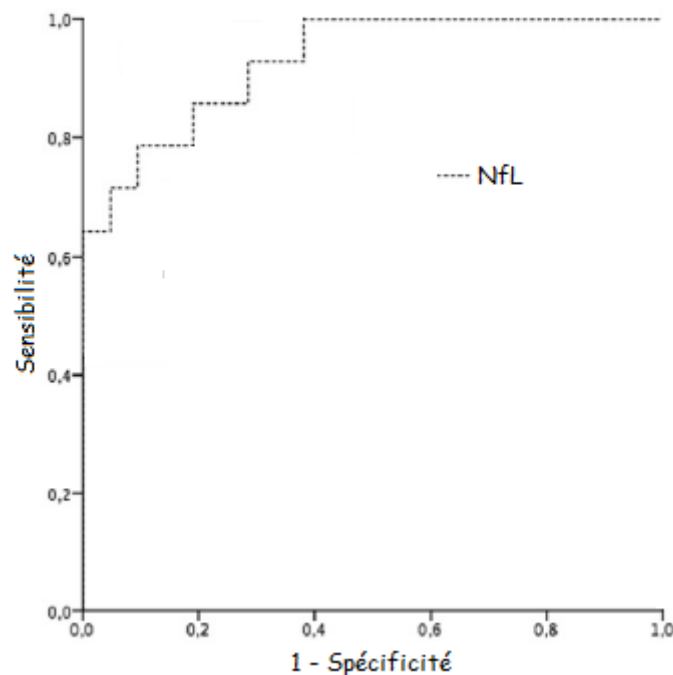


Figure 38: Courbe ROC correspondant aux NfL dans le LCS pour le groupe DFT vs le groupe PSY (48)

Une autre étude, française cette fois-ci (49), a également tenté de discriminer patients psychiatriques et MND en utilisant les NfL.

Dans cette étude, un sous-groupe de 50 patients atteints de démence fronto-temporale (DFT) a été constitué à partir des ressources des Centres français de la Mémoire. Le diagnostic a été posé en se basant sur les critères diagnostiques internationaux comprenant de la clinique, de la neuro-imagerie, et de la confirmation histo-pathologique. (8) La moyenne d'âge est de 63,5 ans.

Le groupe psychiatrique (PSY) comprenant 64 patients a été constitué à partir des critères des DSM-IV et DSM-V comprenant des diagnostics de dépression, d'anxiété, de bipolarité et de schizophrénie. La moyenne d'âge est de 64,5 ans.

Les concentrations de NfL mesurées avec la technique ELISA-UmanDiagnostics sont significativement augmentées dans le groupe DFT (moyenne à 4258 pg/mL) par rapport au groupe PSY (moyenne à 1189 pg/mL).

Une analyse ROC a été réalisée retrouvant une aire sous la courbe à 0.88 pour un cut-off optimal à 1723 pg/mL avec une sensibilité à 77% et une spécificité à 86%.

De nombreuses autres études, qui étayent ces résultats tant dans la comparaison avec des contrôles qu'avec des patients atteints de troubles psychiatriques, ont été compilées dans une méta-analyse. (50)

Dans la dizaine d'études où les données étaient disponibles, on constate une aire sous la courbe satisfaisante avec des valeurs de sensibilité et spécificité correctes pour des cut-offs allant de 1063 pg/mL à 1877 pg/mL pour le kit ELISA-UmanDiagnostics. (Figure 39) Ces variations peuvent être expliquées par la taille des échantillons et la variabilité dans l'âge des patients.

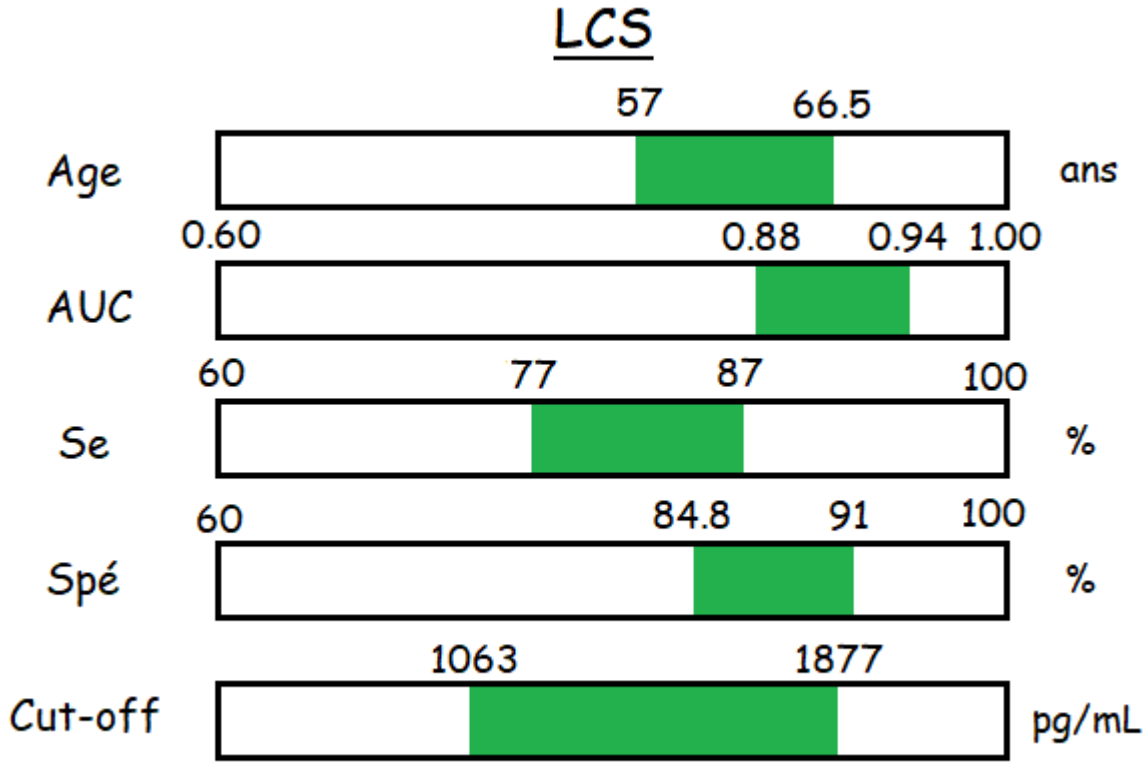


Figure 39: Compilation des caractéristiques d'âge, d'aire sous courbe (AUC), de sensibilité (Se) et de spécificité (Spé) pour les cut-offs correspondants dans le LCS des différentes études d'après la méta-analyse (51)

IV – Nouvelles perspectives : dosage sanguin des NfL et pouvoir discriminant

Avec les nouvelles techniques innovantes plus sensibles, des études ont pu être menées en analysant les NfL dans le sérum de contrôles, de patients atteints de DFT et de patients atteints de troubles psychiatriques.

1) NfL sériques dans la SLA

Sachant que la SLA est souvent associée au bvFTD et comme vu précédemment, les concentrations de NfL sont les plus élevées dans la SLA, une équipe allemande (51) a fait une étude sur le diagnostic différentiel entre SLA et d'autres MND en s'intéressant aux NfL sériques.

283 patients du département de neurologie de l'hôpital d'Ulm ont été inclus comme décrits ci-après (Tableau 4) et leurs concentrations sériques de NfL ont été mesurées avec la technique SiMoA.

Tableau 4: Caractéristiques des patients et concentrations moyennes de NfL sériques dans les différents groupes SLA, Co, DFT, MA et MP (51)

Diagnostic	Nombre	Age moyen	Concentration moyenne de NfL
Sclérose latérale amyotrophique (SLA)	124	61 ans	125 pg/mL
Non neurodégénératif « contrôle » (Co)	50	54.5 ans	16.2 pg/mL
Démence fronto-temporale (DFT)	20	63.2 ans	50.8 pg/mL
Maladie d'Alzheimer (MA)	20	72 ans	38.6 pg/mL
Maladie de Parkinson (MP)	19	70 ans	27.5 pg/mL

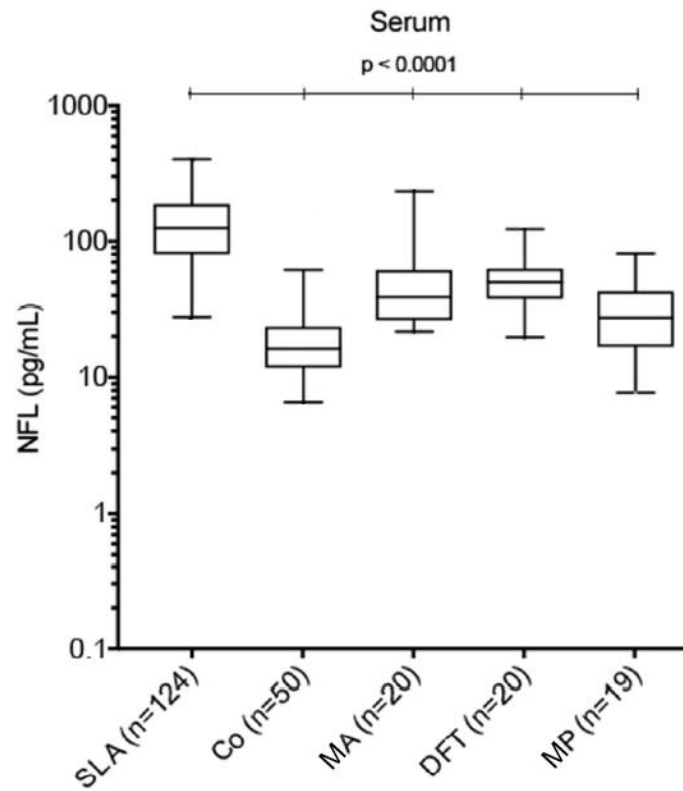


Figure 40: Concentrations de NfL sériques dans les différents groupes : SLA, Co, DFT, MA et MP (51)

Les concentrations sériques de NfL sont significativement augmentées dans le groupe SLA comparé aux autres groupes. (Figure 40)

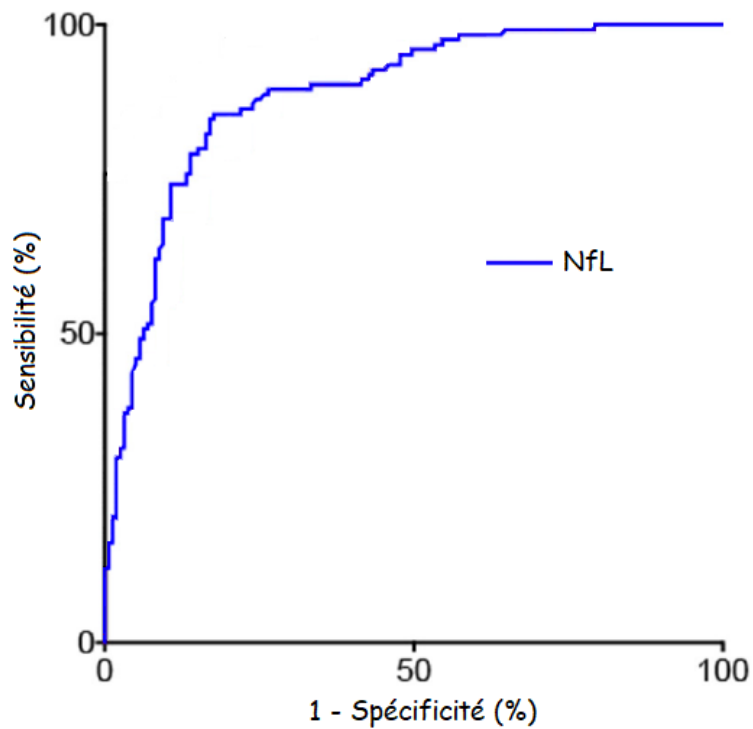


Figure 41: Courbe ROC correspondant aux NfL sériques dans le groupe SLA vs tous les autres groupes (51)

La courbe ROC comparant SLA à tous les autres groupes (Figure 41) retrouve une aire sous la courbe à 0.89 pour un cut-off optimal à 62 pg/mL donnant une sensibilité à 85.5% et une spécificité à 81.8%.

On obtient des résultats cohérents qui confirment le fait que les NfL sont augmentées dans les MND et plus particulièrement dans la SLA. Cela confirme également la bonne corrélation des résultats entre le LCS et le sérum.

2) Pouvoir discriminant des NfL entre DFT et contrôles

Une étude allemande (47) a collecté, entre 2009 et 2014 depuis la Neuro-biobanque de l'université de Tubingue, 41 échantillons de sérums de patients atteints de DFT (selon les critères diagnostiques internationaux de clinique, de neuro-imagerie et d'histo-pathologie (8)) et 46 échantillons de contrôles ayant été examinés par des neurologues et des examens d'imagerie.

Les concentrations de NfL ont été mesurées par ECL-MSD. La moyenne d'âge est de 67.5 ans pour le groupe DFT et 65.5 ans pour le groupe contrôle.

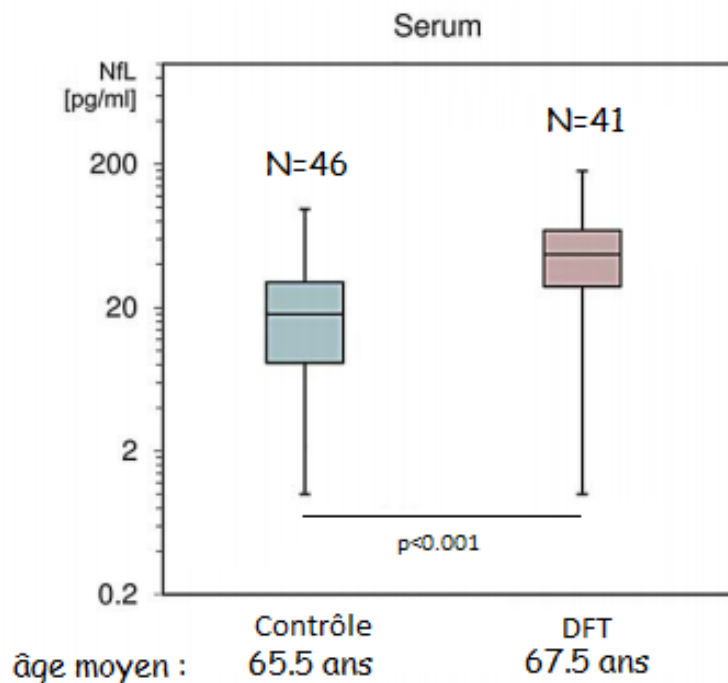


Figure 42: Concentrations de NfL sériques dans les groupe contrôle et DFT (47)

Les patients du groupe DFT (moyenne à 47.2 pg/mL) avaient des concentrations sériques de NfL sensiblement supérieures aux patients du groupe contrôle (moyenne à 17.8 pg/mL). (Figure 42)

Ceci vient appuyer le fait qu'il y a une bonne corrélation entre sang et LCS.

Une analyse ROC a été réalisée (Figure 43) et retrouve une aire sous la courbe à 0.81 pour un cut-off optimal à 36 pg/mL donnant une sensibilité à 68.3% et une spécificité à 91.3%

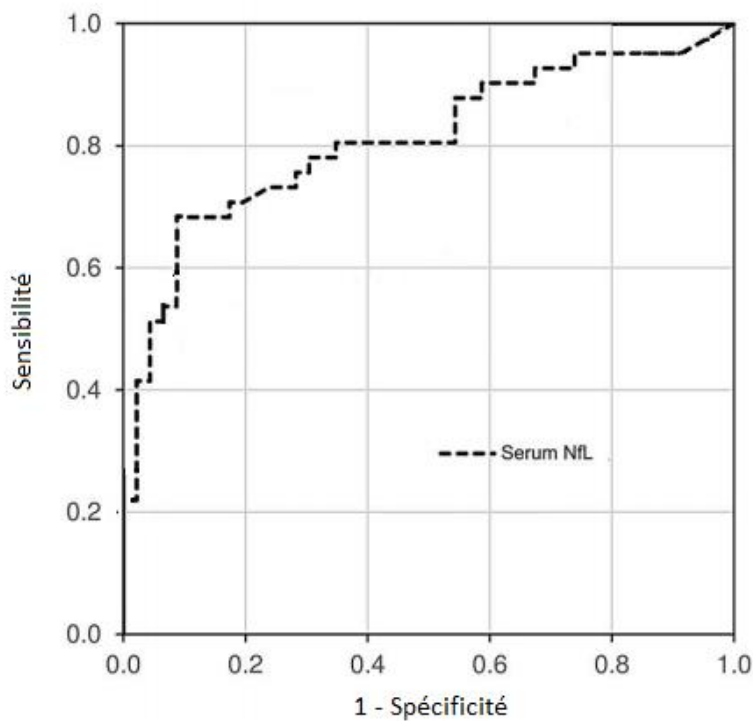


Figure 43: Courbe ROC correspondant aux NfL sériques dans le groupe DFT vs le groupe contrôle (47)

De la même façon, une équipe italienne (52) a mené une étude rétrospective en collectant des échantillons provenant du Centre pour les Maladies Neuro-Dégénératives et de l'Institut San Giovanni di Dio.

Au total 291 échantillons de patients diagnostiqués avec une DFT d'après les critères de Rascovsky et de l'imagerie cérébrale ainsi que le dosage des biomarqueurs de la Maladie d'Alzheimer (pour l'exclure). 63 contrôles sains ont été sélectionnés parmi les conjoints et les aidants des patients.

Les dosages ont été effectués avec le kit SiMoA de Quanterix. La moyenne d'âge est de 66.1 ans dans le groupe DFT et de 65.4 ans dans le groupe contrôle.

Les patients du groupe DLFT (moyenne à 41.5 pg/mL) avaient des concentrations sériques de NfL significativement supérieures au groupe contrôle (moyenne à 14.2 pg/mL).

Une analyse ROC a été réalisée (Figure 44) et retrouve une aire sous la courbe à 0.86 pour un cut-off optimal à 22.5 pg/mL donnant une sensibilité à 71.5% et une spécificité à 92.1%

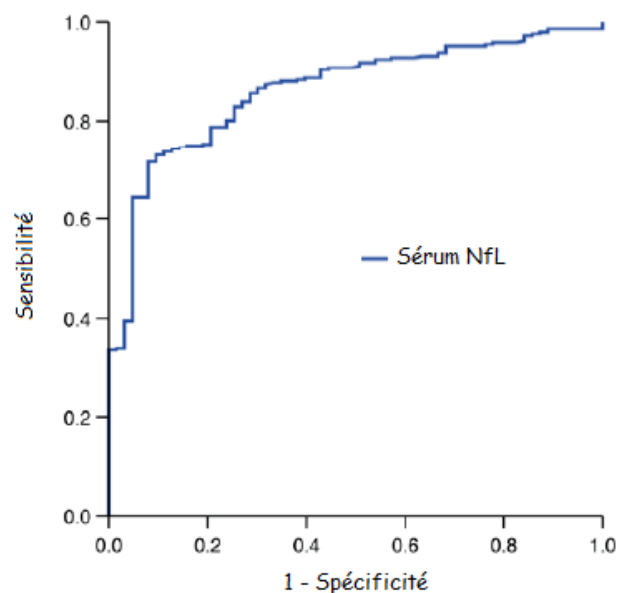


Figure 44: Courbe ROC correspondant aux NfL sériques dans le groupe DLFT vs le groupe contrôle (52)

3) Pouvoir discriminant des NfL entre DFT et troubles psychiatriques

Enfin, une étude finlandaise (53) s'est également penchée sur l'utilisation des NfL sériques mais cette fois-ci pour différencier la démence fronto-temporale (groupe DFT) des maladies psychiatriques (groupe PSY).

125 patients ont été inclus, comportant 91 patients dans le groupe DFT et 24 dans le groupe PSY. Les patients DFT ont été classés par rapport aux critères de Rascovsky et les patients PSY ont été examinés par un psychiatre et un neurologue. Les patients des 2 groupes ont également passé des tests neuropsychologiques et des examens d'imagerie.

Les concentrations de NfL ont été mesurées avec le kit SiMoA de Quanterix.

La moyenne d'âge est de 65 ans pour le groupe DFT et 55.7 ans pour le groupe PSY.

Les concentrations de NfL étaient significativement plus élevées dans le groupe DFT (moyenne à 43.7 pg/mL) que dans le groupe PSY (moyenne à 15.5 pg/mL). (Figure 45)

Une analyse a été réalisée et montre une aire sous la courbe à 0.85 pour un cut-off optimal à 19.9 pg/mL correspondant à une sensibilité de 80% et une spécificité de 85%.

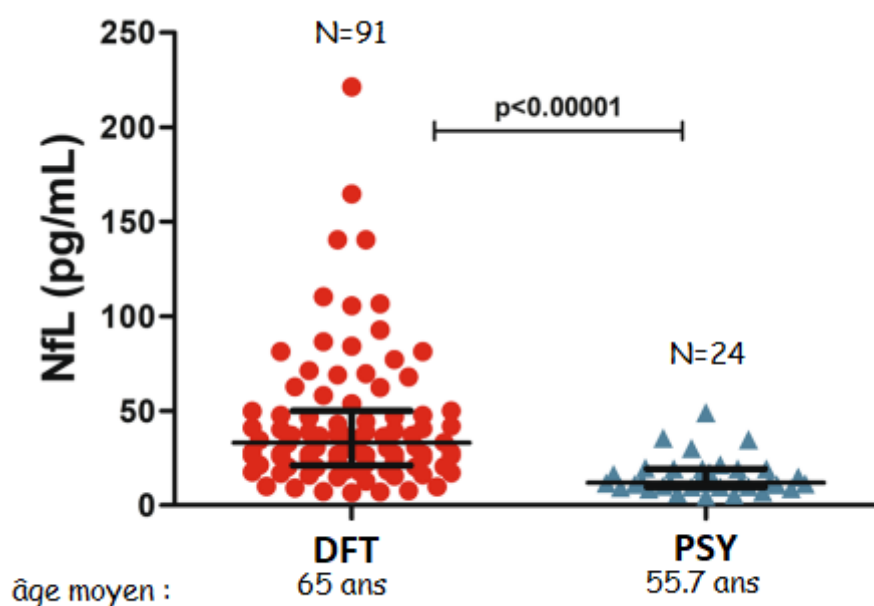


Figure 45: Concentrations de NfL sériques dans les groupes DFT et PSY (53)

De nombreuses autres études, qui étayent ces résultats tant dans la comparaison avec des contrôles qu'avec des patients atteints de troubles psychiatriques, ont été compilées dans une méta-analyse. (50)

Dans les 5 études où les données étaient disponibles, on constate une aire sous la courbe satisfaisante avec des valeurs de sensibilité et spécificité correctes pour des cut-offs allant de 19.5 pg/mL à 33 pg/mL pour la technique SiMoA. (Figure 46) Ces variations peuvent être expliquées par la taille des échantillons et la variabilité dans l'âge des patients.

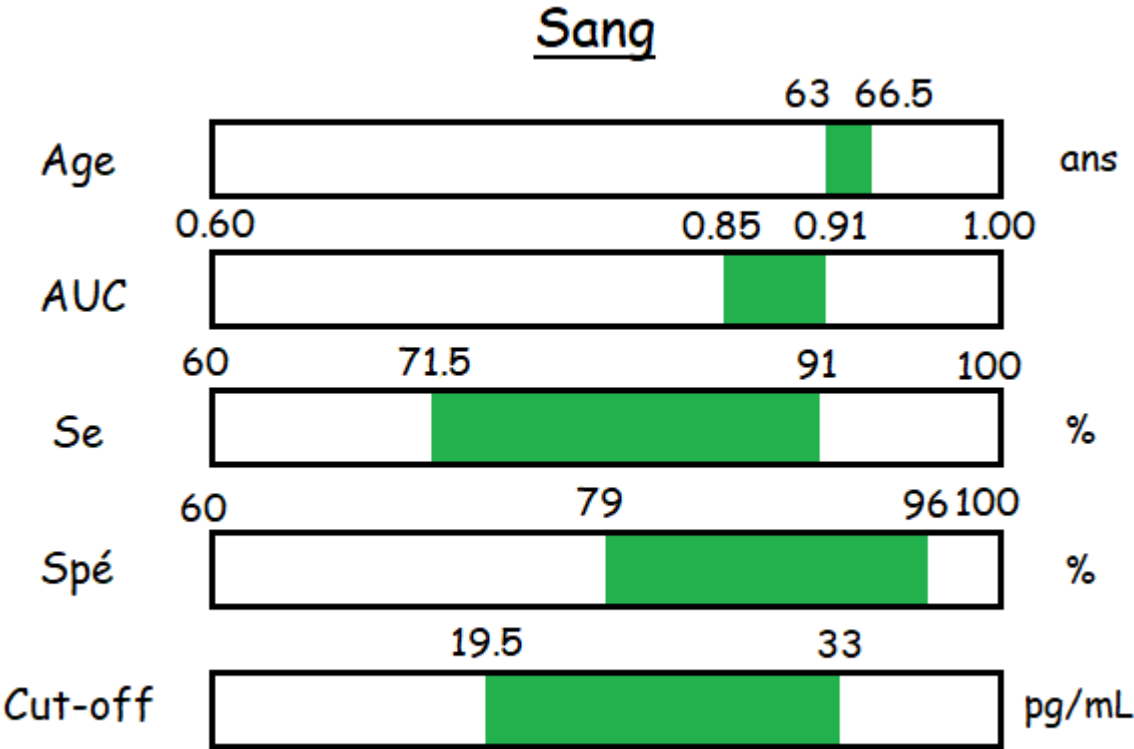


Figure 46: Compilation des caractéristiques d'âge, d'aire sous courbe (AUC), de sensibilité (Se) et de spécificité (Spé) pour les cut-offs correspondants dans le sang des différentes études utilisant la technique SiMoA d'après la méta-analyse (51)

Pour résumer, le diagnostic différentiel entre DFT et troubles psychiatriques est un problème qui se pose pour lequel nous ne disposons pas encore de biomarqueurs spécifiques de DFT comme ce peut être le cas dans la MA par exemple. Les différentes études développées précédemment mettent en évidence que les NfL sont un biomarqueur, bien que non spécifique d'une maladie neurodégénérative en particulier, qui peut être utile pour le diagnostic différentiel entre DFT et troubles psychiatriques par la concordance des résultats entre les différentes études, son accessibilité via LCS ou sang et le pouvoir diagnostique qui s'en dégage.

Dans la perspective de ce dosage, un autre intérêt non abordé dans cette thèse des NfL pourrait être pronostique notamment dans la SLA, pathologie pour laquelle on retrouve des concentrations très élevées mais également très variables. En effet, les NfL sembleraient être un biomarqueur de mauvais pronostic car associées à une mort neuronale plus importante. (54)

PARTIE 4 : CAS PRATIQUES

I – Catatonie ?

La première patiente, S. D. est une femme de 54 ans suivie en psychiatrie pour une psychose atypique avec un premier épisode psychotique aigu à l'âge de 20 ans suivi d'autres épisodes en 2014 et 2017 qui se sont compliqués d'un syndrome catatonique. Elle présente des troubles du comportement à type de désinhibition et des troubles cognitifs prédominant au niveau de la cognition sociale et en mémoire épisodique non verbale. Il persiste également des éléments psychotiques (hallucinations non verbalisées, syndrome délirant) ainsi qu'une insomnie persistante avec un comportement de déambulation nocturne.

D'un point de vue cognitif, elle a un comportement adapté et son MMSE (Mini Mental State Examination) retrouve un score à 20/30. L'examen neuropsychologique ne parvient pas à statuer entre une DFT et les suites du syndrome catatonique qui sont les 2 hypothèses diagnostiques.

La TEP-FDG retrouve un hypométabolisme frontal et temporal prédominant en orbito-frontal et frontal mésial, compatible avec une pathologie neurodégénérative de type DFT. (Figure 47) La progranulinémie est normale et on ne retrouve pas de mutation C9orf72.

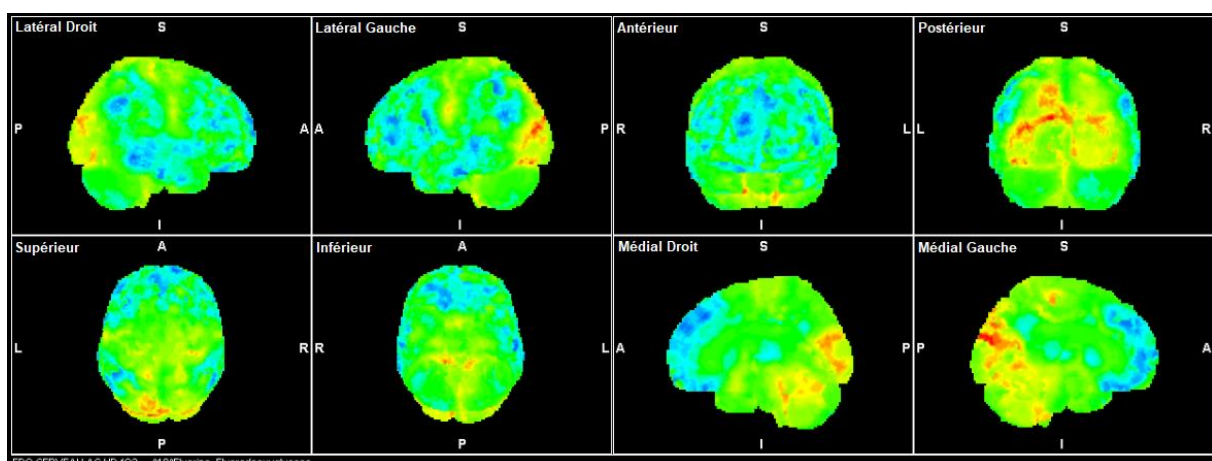


Figure 47: TEP-FDG montrant un hypométabolisme frontal et temporal prédominant en orbito-frontal et frontal mésial.

Une ponction lombaire est réalisée. Les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer sont normaux mais ne peuvent exclure ni l'une, ni l'autre hypothèse diagnostique. La concentration des NfL dans le LCS par la technique manuelle ELISA-UmanDiagnostics est de 570 pg/mL, soit inférieur au seuil de référence décrit dans le kit pour la tranche d'âge (<830 pg/mL entre 40 et 60 ans). On en conclut donc à un profil biochimique non évocateur d'un processus neurodégénératif, par conséquent il a été conclu à une origine psychiatrique de ses troubles.

II – Syndrôme délirant ?

Le deuxième patient, P-J. M. est un homme de 55 ans qui a été hospitalisé en psychiatrie au Centre Hospitalier de Dunkerque pour un syndrome délirant floride, hallucinatoire et interprétatif à thématique paranoïde et sexuelle, ainsi que des troubles de l'attention et de la mémoire. Lors de l'hospitalisation, l'équipe médicale constate des troubles attentionnels dont un important ralentissement idéomoteur, des difficultés à comprendre certaines consignes lors des activités, une réduction de la communication et de possibles troubles praxiques. Cliniquement, l'examen retrouve une hypertonie à prédominance axiale avec une posture antéfléchie, une bradykinésie bilatérale, et une légère hypertonie extrapyramidale surtout lors des manœuvres de sensibilisation.

D'un point de vue cognitif, son MMSE retrouve un score à 22/30. L'examen neuropsychologique met en évidence des difficultés exécutives avec un ralentissement, mais également une désorientation temporelle, une atteinte mnésique, des troubles du langage avec des fluences verbales pauvres, associés également à des troubles praxiques et gnosiques. L'hypothèse d'une maladie neurodégénérative est fortement suspectée notamment la possibilité d'une maladie d'Alzheimer du sujet jeune, mais également d'une maladie à corps de Lewy devant les hallucinations et le syndrome parkinsonien et la possibilité d'une DFT.

L'IRM cérébrale retrouve une leucopathie vasculaire modérée avec une atrophie corticale importante au vu de l'âge du patient, surtout au niveau des régions pariétales bilatérales. L'atrophie hippocampique est peu significative. (Figure 48)

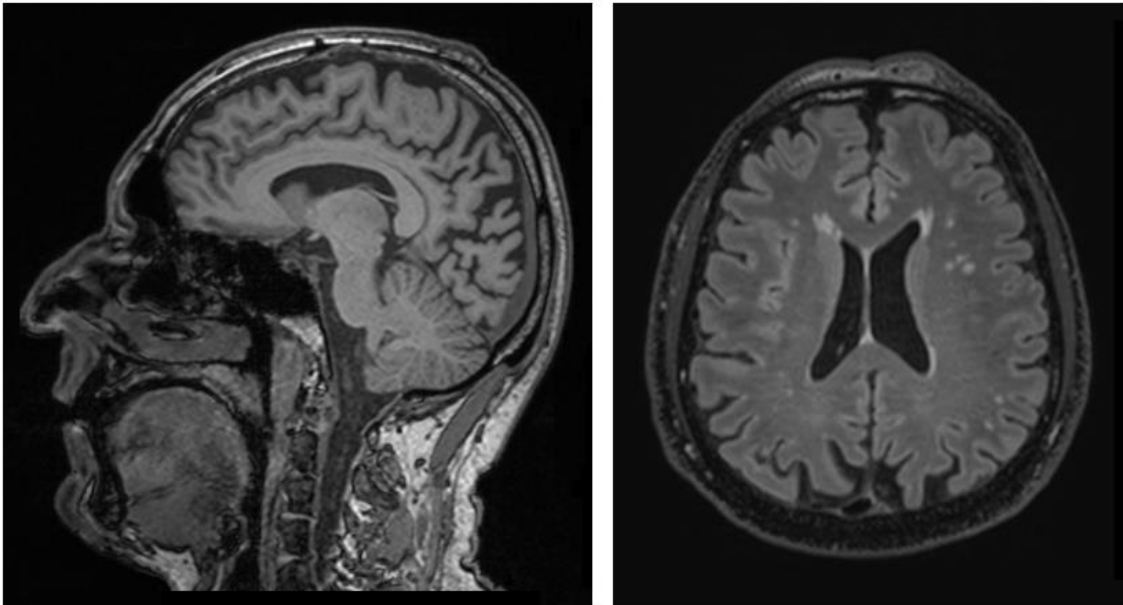


Figure 48: IRM cérébrale : séquence pondérée T2 à droite, coupe transversale montrant une leucopathie vasculaire modérée; séquence pondérée T1 à gauche, coupe sagittale médiane qui montre une atrophie corticale importante surtout au niveau des régions pariétales.

La TEP-FDG retrouve un hypométabolisme postérieur des cortex pariéto-temporaux de façon asymétrique, plus marquée à droite avec extension aux cortex occipitaux compatible avec l'hypothèse d'une maladie à corps de Lewy et le Dat-Scan retrouve une déplétion dopaminergique asymétrique au détriment du striatum droit.

Une recherche génétique d'un syndrome de l'X fragile met en évidence un allèle de taille normale, ce qui n'est pas en faveur d'un syndrome de l'X fragile.

La ponction lombaire montre un abaissement isolé du peptide A β 42 à 325 pg/mL avec un ratio A β 42 /A β 40 à 3.8%, mais sans élévation des protéines τ totales et P- τ , ce qui est compatible avec une maladie à corps de Lewy. La concentration des NfL est de 1167 pg/mL, soit supérieur au seuil de référence décrit dans le kit pour la tranche d'âge (>830 pg/mL entre 40 et 60 ans). On a donc un profil biochimique évocateur d'un processus neurodégénératif mais on voit ici une limite du dosage des NfL car elles ne permettent pas de trancher entre les différentes MND de nos hypothèses diagnostiques. Après Réunion de Concertation Pluridisciplinaire, au vu des symptômes cliniques et des résultats de l'imagerie fonctionnelle, il a été conclu à une maladie à corps de Lewy.

III – Dépression ?

Le dernier patient, G. V. est un homme de 70 ans suivi en psychiatrie pour un syndrome dépressif majeur mélancoliforme pharmaco-résistant avec apragmatisme. Il présente principalement une apathie avec une tristesse quant à son incapacité à réaliser les tâches de la vie quotidienne. Il existe également des comportements de déambulation, des stéréotypies gestuelles et des idées fixes. D'un point de vue cognitif, son MMSE retrouve un score à 29/30.

Le bilan neuropsychologique retrouve un syndrome dysexécutif cognitif et comportemental (avec des difficultés de cognition sociale) associé à des difficultés attentionnelles qui pourraient évoquer l'hypothèse d'un bvFTD.

L'IRM cérébrale montre une atrophie cortico-sous-corticale prédominant en fronto-temporal, une atrophie minime de l'hippocampe droit (grade 1 de la classification de Scheltens) et pas de leucopathie significative. (Figure 49)

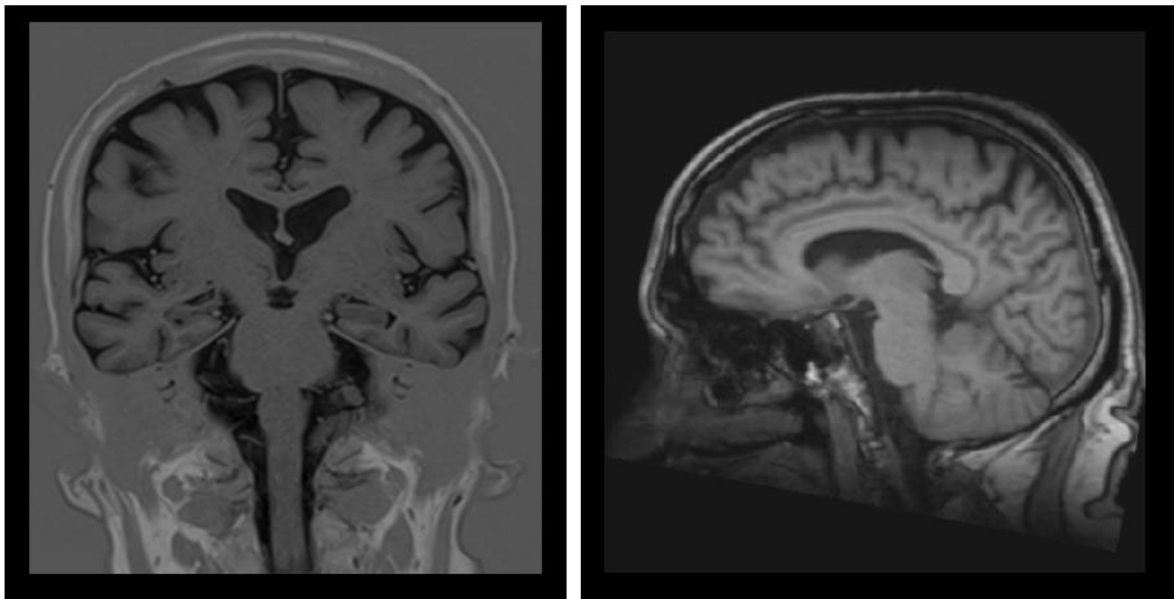


Figure 49: IRM cérébrale : séquence pondérée T1, coupe sagittale médiane qui montre à droite une atrophie cortico-sous-corticale prédominant en fronto-temporal et à gauche coupe coronale qui montre une atrophie minime de l'hippocampe droit (grade 1 de la classification de Scheltens).

La TEP-FDG retrouve un hypométabolisme modéré des régions frontales notamment mésiales et orbito-frontales associé à un discret hypométabolisme temporo-polaire notamment gauche pouvant s'intégrer dans le cadre d'une pathologie neurodégénérative de type DFT. (Figure 50) La progranulinémie est normale et on ne retrouve pas de mutation C9orf72. Le diagnostic retenu est celui d'une DFT possible et atypique.

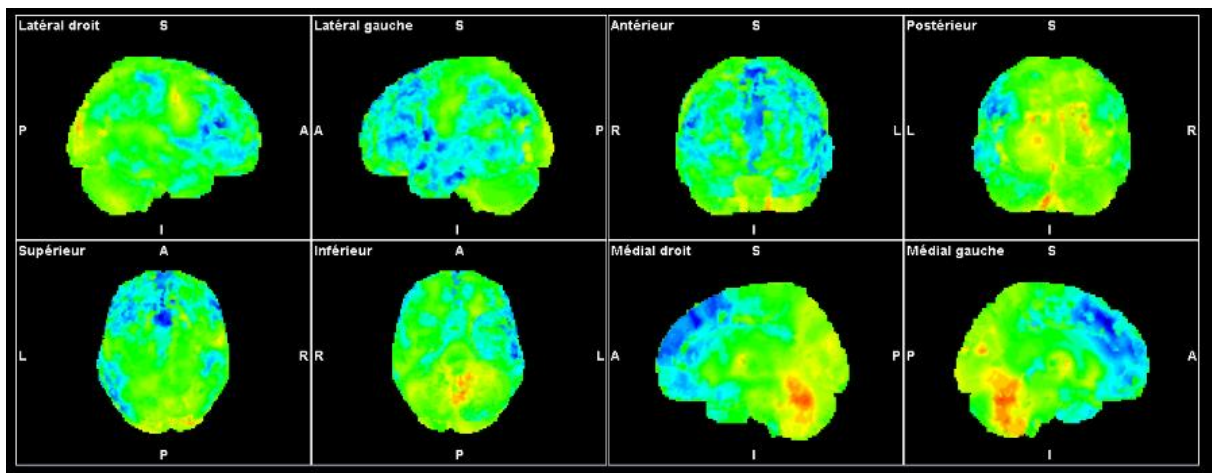


Figure 50: TEP-FDG montrant un hypométabolisme modéré des régions frontales notamment mésiales et orbito-frontales associé à un discret hypométabolisme temporo-polaire notamment gauche.

Une ponction lombaire est réalisée qui retrouve une protéine τ totale élevée à 544 pg/mL pour un seuil inférieur à 525 pg/mL. La protéine P- τ est élevée à 76.4 pg/mL pour un seuil inférieur à 73 pg/mL. La protéine A β 42 est diminuée à 572 pg/mL pour un seuil supérieur à 615 pg/mL et le ratio A β 42/A β 40 est diminué à 3.8% pour un seuil inférieur à 5,6%. Ce profil biochimique est compatible avec une maladie d'Alzheimer biologique. La concentration des NfL est de 1189 pg/mL. Ce profil n'est pas interprétable car on ne dispose pas de valeurs de référence du kit pour la tranche d'âge.

Au vu des résultats des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer, on peut se poser la question de l'intérêt du dosage des NfL dans ce cas ou du moins, si c'est une bonne indication. On ne peut pas trancher car on peut avoir le doute d'une co-pathologie MA/DFT et si tel est le cas, on ne peut pas savoir la part de la MA et la part de la DFT dans la concentration de NfL que l'on mesure.

CONCLUSION

Les DFT sont des pathologies complexes dont le diagnostic nécessite une approche pluridisciplinaire. Du fait du recoupement des symptômes cliniques avec les pathologies psychiatriques, il est nécessaire de disposer d'un examen neurologique, psychiatrique et neuropsychologique. Au niveau de l'imagerie, la TEP-FDG et l'IRM cérébrale sont indispensables pour le diagnostic différentiel notamment avec les autres pathologies neurodégénératives. Enfin, les analyses génétiques pour *GRN* et *C9orf72* peuvent être utiles au vu de la forte fréquence des formes génétiques de DFT.

En l'absence de biomarqueurs spécifiques des DFT, les NfL constituent un biomarqueur prometteur par leur accessibilité au niveau du LCS et du sérum et par la constance des résultats dans les études. En effet, on observe des concentrations de NfL augmentées dans les groupes DFT par rapport aux groupes contrôle ou PSY avec un fort pouvoir diagnostique tant dans le LCS que dans le sérum.

Cependant, comme le précisent les recommandations (10), pour l'utilisation des NfL en routine, il est nécessaire d'avoir des cut-offs validés et robustes. C'est pourquoi un travail de mémoire est en train d'être réalisé au Centre Mémoire du CHU de Lille au moment de l'écriture de cette thèse pour établir un seuil diagnostique à l'échelle régionale et évaluer l'impact de l'âge sur la sensibilité et la spécificité de ce seuil.

Ce travail s'inscrit dans le cadre d'un projet national au sein du groupe de travail «NfL» de la Société Française de Biologie Clinique pour évaluer et harmoniser l'utilisation du dosage des NfL en tant que biomarqueur des MND.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lanata SC, Miller BL. The behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) syndrome in psychiatry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mai 2016;87(5):501-11.
2. Davy V, Dumurgier J, Fayosse A, Paquet C, Cognat E. Neurofilaments as Emerging Biomarkers of Neuroaxonal Damage to Differentiate Behavioral Frontotemporal Dementia from Primary Psychiatric Disorders: A Systematic Review. *Diagnostics*. 22 avr 2021;11(5):754.
3. Vieira RT. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 11 juill 2013;9(1):88-95.
4. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry*. avr 2013;25(2):130-7.
5. the Méotis network, Leroy M, Bertoux M, Skrobala E, Mode E, Adnet-Bonte C, et al. Characteristics and progression of patients with frontotemporal dementia in a regional memory clinic network. *Alzheimers Res Ther*. déc 2021;13(1):19.
6. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, Martin J-J, Boon P, Cras P, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)*. sept 2012;124(3):353-72.
7. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *The Lancet*. oct 2015;386(10004):1672-82.
8. 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*. sept 2011;134(9):2456-77.
9. Whitwell JL. FTD spectrum: Neuroimaging across the FTD spectrum. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 7 févr 2022]. p. 187-223. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877117319300870>
10. Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, van den Stock J, et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain*. 1 juin 2020;143(6):1632-50.
11. Gaetani L, Blennow K, Calabresi P, Di Filippo M, Parnetti L, Zetterberg H. Neurofilament light chain as a biomarker in neurological disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2019;90(8):870-81.
12. Yuan A, Rao MV, Veeranna, Nixon RA. Neurofilaments and Neurofilament Proteins in

Health and Disease. Cold Spring Harb Perspect Biol. avr 2017;9(4):a018309.

13. Gafson AR, Barthélemy NR, Bomont P, Carare RO, Durham HD, Julien J-P, et al. Neurofilaments: neurobiological foundations for biomarker applications. *Brain*. 1 juill 2020;143(7):1975-98.
14. Lariviere RC, Julien J-P. Functions of intermediate filaments in neuronal development and disease. *J Neurobiol*. janv 2004;58(1):131-48.
15. Yabe JT, Chan WK-H, Wang F-S, Pimenta A, Ortiz DD, Shea TB. Regulation of the transition from vimentin to neurofilaments during neuronal differentiation. *Cell Motil Cytoskeleton*. nov 2003;56(3):193-205.
16. Thebault S, Booth RA, Freedman MS. Blood Neurofilament Light Chain: The Neurologist's Troponin? *Biomedicines*. 21 nov 2020;8(11):523.
17. Louveau A, Smirnov I, Keyes TJ, Eccles JD, Rouhani SJ, Peske JD, et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 16 juill 2015;523(7560):337-41.
18. Barro C, Chitnis T, Weiner HL. Blood neurofilament light: a critical review of its application to neurologic disease. *Ann Clin Transl Neurol*. déc 2020;7(12):2508-23.
19. Khalil M, Teunissen CE, Otto M, Piehl F, Sormani MP, Gattringer T, et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders. *Nat Rev Neurol*. oct 2018;14(10):577-89.
20. Kohl TO, Ascoli CA. Immunometric Antibody Sandwich Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *Cold Spring Harb Protoc*. juin 2017;2017(6):pdb.prot093716.
21. Aydin S. A short history, principles, and types of ELISA, and our laboratory experience with peptide/protein analyses using ELISA. *Peptides*. oct 2015;72:4-15.
22. Rhyne PW, Wong OT, Zhang YJ, Weiner RS. Electrochemiluminescence in bioanalysis. *Bioanalysis*. août 2009;1(5):919-35.
23. Spengler M, Adler M, Niemeyer CM. Highly sensitive ligand-binding assays in pre-clinical and clinical applications: immuno-PCR and other emerging techniques. *The Analyst*. 2015;140(18):6175-94.
24. Rissin DM, Kan CW, Campbell TG, Howes SC, Fournier DR, Song L, et al. Single-molecule enzyme-linked immunosorbent assay detects serum proteins at subfemtomolar concentrations. *Nat Biotechnol*. juin 2010;28(6):595-9.
25. Fischer SK, Joyce A, Spengler M, Yang T-Y, Zhuang Y, Fjording MS, et al. Emerging Technologies to Increase Ligand Binding Assay Sensitivity. *AAPS J*. janv 2015;17(1):93-101.

26. Aldo P, Marusov G, Svancara D, David J, Mor G. Simple Plex™ : A Novel Multi-Analyte, Automated Microfluidic Immunoassay Platform for the Detection of Human and Mouse Cytokines and Chemokines. *Am J Reprod Immunol.* juin 2016;75(6):678-93.
27. Dysinger M, Marusov G, Fraser S. Quantitative analysis of four protein biomarkers: An automated microfluidic cartridge-based method and its comparison to colorimetric ELISA. *J Immunol Methods.* déc 2017;451:1-10.
28. Kuhle J, Barro C, Andreasson U, Derfuss T, Lindberg R, Sandelius Å, et al. Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa. *Clin Chem Lab Med CCLM* [Internet]. 1 janv 2016 [cité 7 févr 2022];54(10). Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/cclm-2015-1195/html>
29. Alagaratnam J, von Widekind S, De Francesco D, Underwood J, Edison P, Winston A, et al. Correlation between CSF and blood neurofilament light chain protein: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Neurol Open.* juin 2021;3(1):e000143.
30. Gauthier A, Viel S, Perret M, Brocard G, Casey R, Lombard C, et al. Comparison of Simoa™ and Ella™ to assess serum neurofilament-light chain in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* mai 2021;8(5):1141-50.
31. Lu C-H. Neurofilament light chain. 2015;11.
32. Alcolea D, Vilaplana E, Suárez-Calvet M, Illán-Gala I, Blesa R, Clarimón J, et al. CSF sAPPβ, YKL-40, and neurofilament light in frontotemporal lobar degeneration. *Neurology.* 11 juill 2017;89(2):178-88.
33. Kuhle J, Plattner K, Bestwick JP, Lindberg RL, Ramagopalan SV, Norgren N, et al. A comparative study of CSF neurofilament light and heavy chain protein in MS. *Mult Scler J.* oct 2013;19(12):1597-603.
34. Lista S, Toschi N, Baldacci F, Zetterberg H, Blennow K, Kilimann I, et al. Diagnostic accuracy of CSF neurofilament light chain protein in the biomarker-guided classification system for Alzheimer's disease. *Neurochem Int.* sept 2017;108:355-60.
35. Zetterberg H, Hietala MA, Jonsson M, Andreasen N, Styrod E, Karlsson I, et al. Neurochemical Aftermath of Amateur Boxing. *ARCH NEUROL.* 2006;63:4.
36. Bäckström DC, Eriksson Domellöf M, Linder J, Olsson B, Öhrfelt A, Trupp M, et al. Cerebrospinal Fluid Patterns and the Risk of Future Dementia in Early, Incident Parkinson Disease. *JAMA Neurol.* 1 oct 2015;72(10):1175.

37. Delaby C, Alcolea D, Carmona-Iragui M, Illán-Gala I, Morenas-Rodríguez E, Barroeta I, et al. Differential levels of Neurofilament Light protein in cerebrospinal fluid in patients with a wide range of neurodegenerative disorders. *Sci Rep.* déc 2020;10(1):9161.
38. Pijnenburg YAL, Verwey NA, Flier WM, Scheltens P, Teunissen CE. Discriminative and prognostic potential of cerebrospinal fluid phosphoTau/tau ratio and neurofilaments for frontotemporal dementia subtypes. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* déc 2015;1(4):505-12.
39. Goossens J, Bjerke M, Van Mossevelde S, Van den Bossche T, Goeman J, De Vil B, et al. Diagnostic value of cerebrospinal fluid tau, neurofilament, and progranulin in definite frontotemporal lobar degeneration. *Alzheimers Res Ther.* déc 2018;10(1):31.
40. Jakobsson J, Bjerke M, Ekman CJ, Sellgren C, Johansson AG, Zetterberg H, et al. Elevated Concentrations of Neurofilament Light Chain in the Cerebrospinal Fluid of Bipolar Disorder Patients. *Neuropsychopharmacology.* sept 2014;39(10):2349-56.
41. Gudmundsson P, Skoog I, Waern M, Blennow K, Zetterberg H, Rosengren L, et al. Is there a CSF biomarker profile related to depression in elderly women? *Psychiatry Res.* avr 2010;176(2-3):174-8.
42. Gudmundsson P, Skoog I, Waern M, Blennow K, Pálsson S, Rosengren L, et al. The Relationship Between Cerebrospinal Fluid Biomarkers and Depression in Elderly Women. *Am J Geriatr Psychiatry.* oct 2007;15(10):832-8.
43. Bridel C, van Wieringen WN, Zetterberg H, Tijms BM, Teunissen CE, and the NFL Group, et al. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 1 sept 2019;76(9):1035.
44. Eratne D, Loi SM, Walia N, Farrand S, Li Q-X, Varghese S, et al. A pilot study of the utility of cerebrospinal fluid neurofilament light chain in differentiating neurodegenerative from psychiatric disorders: A 'C-reactive protein' for psychiatrists and neurologists? *Aust N Z J Psychiatry.* janv 2020;54(1):57-67.
45. Walterfang M, Siu R, Velakoulis D. The NUCOG: Validity and Reliability of a Brief Cognitive Screening Tool in Neuropsychiatric Patients. 2006;8.
46. Ellis KA, Bush AI, Darby D, De Fazio D, Foster J, Hudson P, et al. The Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging: methodology and baseline characteristics of 1112 individuals recruited for a longitudinal study of Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* août 2009;21(4):672-87.

47. Wilke C, Preische O, Deuschle C, Roeben B, Apel A, Barro C, et al. Neurofilament light chain in FTD is elevated not only in cerebrospinal fluid, but also in serum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 2016;87(11):1270-2.
48. Vijverberg EGB, Dols A, Krudop WA, Del Campo Milan M, Kerssens CJ, Gossink F, et al. Cerebrospinal fluid biomarker examination as a tool to discriminate behavioral variant frontotemporal dementia from primary psychiatric disorders. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. janv 2017;7(1):99-106.
49. Fourier A, Formaglio M, Kaczorowski F, Mollion H, Perret-Liaudet A, Sauvee M, et al. A combination of total tau and neurofilaments discriminates between neurodegenerative and primary psychiatric disorders. *Eur J Neurol*. juill 2020;27(7):1164-9.
50. Forgrave LM, Ma M, Best JR, DeMarco ML. The diagnostic performance of neurofilament light chain in CSF and blood for Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. déc 2019;11(1):730-43.
51. Verde F, Steinacker P, Weishaupt JH, Kassubek J, Oeckl P, Halbgebauer S, et al. Neurofilament light chain in serum for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. févr 2019;90(2):157-64.
52. Benussi A, Karikari TK, Ashton N, Gazzina S, Premi E, Benussi L, et al. Diagnostic and prognostic value of serum NfL and p-Tau₁₈₁ in frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 2020;91(9):960-7.
53. Katisko K, Cajanus A, Jääskeläinen O, Kontkanen A, Hartikainen P, Korhonen VE, et al. Serum neurofilament light chain is a discriminative biomarker between frontotemporal lobar degeneration and primary psychiatric disorders. *J Neurol*. janv 2020;267(1):162-7.
54. Schreiber S, Spotorno N, Schreiber F, Acosta-Cabronero J, Kaufmann J, Machts J, et al. Significance of CSF NfL and tau in ALS. *J Neurol*. nov 2018;265(11):2633-45.

AUTEUR : Nom : NEZRY

Prénom : Nicolas

Date de soutenance : avril 2022

Titre de la thèse : Intérêt du dosage des chaînes légères de neurofilaments dans le diagnostic différentiel entre démences fronto-temporales et troubles psychiatriques

Thèse - Médecine - Lille 2022

Cadre de classement : *Biochimie*

DES + spécialité : *Biologie médicale*

Mots-clés : DFT, NfL, diagnostic différentiel, troubles psychiatriques

Résumé : La démence fronto-temporale (DFT) est un groupe hétérogène de maladies neurodégénératives pour lequel on ne possède pas de biomarqueur spécifique. Dans certaines formes, on observe des troubles du comportement qui posent un problème de diagnostic différentiel avec divers troubles psychiatriques. Cependant, un nouveau biomarqueur dosable dans les liquides biologiques, les chaînes légères de neurofilaments (NfL) émerge actuellement dans cette question. Ce sont des composants importants du cytosquelette des neurones qui sont relargués en cas de mort neuronale. Elles sont dosables par différentes techniques dont des techniques récentes (SiMoA, microfluidique) de plus en plus sensibles qui permettent des dosages sanguins qui sont bien corrélés avec les dosages dans le liquide cérébro-spinal (LCS). L'objectif de cette thèse a été de faire un point sur l'intérêt du dosage des NfL pour le diagnostic différentiel entre DFT et troubles psychiatriques. L'ensemble des données confirme que les concentrations de NfL sont augmentées dans les groupes DFT par rapport aux groupes PSY et permettent de discriminer les 2 groupes avec un fort pouvoir diagnostique. Néanmoins, d'après les recommandations, pour leur utilisation en routine, il est nécessaire de valider les seuils décisionnels en faveur du diagnostic de DFT et évaluer leurs sensibilités et spécificités.

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Malika HAMDANE

**Asseseurs : Monsieur le Docteur Thibaud LEBOUVIER
Madame le Docteur Lucie VAUDRAN**

Directeur de thèse : Madame le Docteur Susanna SCHRAEN