



Disponible en ligne sur

ASJP
 Algerian Scientific Journal Platform

<https://www.asjp.cerist.dz/en/PresentationRevue/436>


ARTICLE ORIGINAL

Évaluation des biomarqueurs du LCS dans la maladie d'Alzheimer : données préliminaires d'une population algérienne

Evaluation of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Alzheimer's Disease: Preliminary Data from an Algerian Population

Soumeiya OUKRIF^{a,b*}, Hiba AIT HAMMOUDI^{a,c}, Farida MOSTEFAOUI^{d,c}, Mohamed Islem KEDIHA^{d,c}, Souhila AMALOU^{f,g}, Selma KESRAOUI^{f,g}, Soraya BELARBI^{e,c}, Lamia ALI PACHA^{d,c}, Sofiane Samir SALAH^{a,b}

^a Service d'immunologie, CHU Mustapha Bacha, Alger.

^b Faculté de Pharmacie d'Alger, Université des Sciences de la Santé.

^c Faculté de Médecine d'Alger, Université des Sciences de la Santé.

^d Service de neurologie, CHU Mustapha Bacha, Alger.

^e Service de neurologie, EHS AIT IDIR, Alger.

^f Service de neurologie, CHU Frantz Fanon, Blida.

^g Faculté de Médecine, Université Saad Dahleb, Blida.

MOTS CLÉS

Maladie d'Alzheimer ;

Protéine Tau ;

Bêta-amyloïde ;

Liquide céphalo-spinal (LCS)

Résumé

Introduction : La maladie d'Alzheimer (MA) représente la principale cause de démence dans le monde. Son diagnostic repose sur des critères cliniques, neuropsychologiques, radiologiques et biologiques. Les biomarqueurs du liquide céphalo-spinal (LCS), en particulier les peptides amyloïdes ($A\beta_{1-42}$, $A\beta_{1-40}$), la protéine Tau totale (t-Tau) et la protéine Tau phosphorylée (p-Tau), reflètent précocement les lésions cérébrales caractéristiques de la maladie. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'apport du dosage des biomarqueurs dans le diagnostic de la MA au sein d'une population algérienne, et secondairement de déterminer les valeurs seuils (cut-off) adaptées à notre contexte.

Méthodes : Notre étude a porté sur 17 patients atteints de la MA, 16 patients avec démence non-Alzheimer (nMA) et 32 témoins. Le dosage de t-Tau, p-Tau, $A\beta_{1-40}$ et d' $A\beta_{1-42}$ dans le LCS ont été effectués à l'aide d'un test immuno-enzymatique.

Résultats : Les patients MA présentaient une élévation significative du t-Tau et du p-Tau, ainsi qu'une diminution de l' $A\beta_{1-42}$ et du ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ par rapport aux témoins. L'analyse ROC a montré que le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ présentait la meilleure performance diagnostique (AUC = 0,984), suivi du ratio t-Tau/ $A\beta_{1-42}$ (AUC = 0,931) et du p-Tau (AUC = 0,857). Une forte corrélation positive a été observée entre t-Tau et p-Tau, une corrélation négative entre le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ et les protéines Tau.

Conclusion : Les biomarqueurs du LCS s'avèrent performants dans le diagnostic de la MA, notamment pour la distinguer des démences non-Alzheimer. L'établissement de cut-offs souligne le besoin de références locales, dont la validation sur un plus large échantillon est requise.

© 2026 Journal Algérien de Pharmacie. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Alzheimer's disease;
Tau protein;
Beta-amyloid;
Cerebrospinal fluid
(CSF)

Abstract

Introduction: Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia worldwide, its diagnosis is based on clinical, neuropsychological, radiological, and biological criteria. Cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers, particularly amyloid peptides ($A\beta_{1-42}$ and $A\beta_{1-40}$), total Tau (t-Tau), and phosphorylated Tau (p-Tau), reflect early pathological brain changes characteristic of the disease. The aim of this study is to assess the contribution of cerebrospinal fluid biomarkers (t-Tau, p-Tau, $A\beta_{1-42}$, and the $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ ratio) in the diagnosis of Alzheimer's disease within an Algerian population, and to determine cut-off values adapted to our context.

Methods: Our study included 17 patients with Alzheimer's disease (AD), 16 patients with non-Alzheimer dementia (nAD), and 32 healthy controls. The levels of t-Tau, p-Tau, $A\beta_{1-40}$, and $A\beta_{1-42}$ in the CSF were measured using an enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: AD patients showed a significant increase in t-Tau and p-Tau, along with a decrease in $A\beta_{1-42}$ and the $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ ratio compared to controls. ROC analysis demonstrated that the $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ ratio had the best diagnostic performance (AUC = 0.984), followed by the t-Tau/ $A\beta_{1-42}$ ratio (AUC = 0.931) and p-Tau (AUC = 0.857). Finally, a strong positive correlation was observed between t-Tau and p-Tau, while a negative correlation was found between the $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ ratio and Tau proteins.

Conclusion: CSF biomarkers were effective in diagnosing Alzheimer's disease, including its distinction from non-Alzheimer's dementias. Defining specific cut-offs for an Algerian cohort highlights the necessity of establishing local reference values, which require validation in a larger sample.

© 2026 Algerian Journal of Pharmacy. All rights reserved.

* Auteur correspondant :

Adresse e-mail : soumeyaoukrif16@gmail.com (S. OUKRIF)

Introduction :

À l'échelle mondiale plus de 55 millions de personnes sont atteintes de démences. La maladie d'Alzheimer (MA) est la cause la plus courante de démence (1). L'incidence de la MA augmente avec l'âge. En raison du vieillissement progressif des populations et de l'allongement de l'espérance de vie, sa prévalence ne cesse d'augmenter à l'échelle mondiale et pourrait atteindre 139 millions de personnes d'ici 2050 (2).

Sur le plan clinique, la MA est une affection neurodégénérative (3), caractérisée principalement par une détérioration progressive de la mémoire, fréquemment associée à une aphasia, une agnosie, une altération des capacités temporo-spatiales, des troubles de la pensée abstraite et de la résolution de problèmes, ainsi qu'à des modifications de la personnalité et du comportement (4).

Sur le plan pathologique, la MA se caractérise par un dépôt extracellulaire de β -amyloïde ($A\beta$) et une accumulation intracellulaire de Tau hyperphosphorylée (p-Tau) (5), formant respectivement des plaques séniles et des enchevêtrements neurofibrillaires (6), associés à une perte synaptique et une dégénérescence neuronale (7).

Le diagnostic de la MA est multifactoriel et repose sur des arguments cliniques, radiologiques, neuropsychologiques et biologiques (8). Les marqueurs biologiques comprennent les peptides amyloïdes $A\beta_{1-40}$ et $A\beta_{1-42}$ ainsi que les protéines Tau totale (t-Tau) et Tau hyperphosphorylées, généralement en position 181 (p-Tau) (6). Ces biomarqueurs mesurés dans le liquide céphalo-spinal (LCS) reflètent la présence de lésions cérébrales, très précocement au cours de l'évolution de la maladie (7).

Plusieurs études ont montré que les concentrations de t-Tau et p-Tau dans le LCS sont augmentées, et que celle de l'A β_{1-42} est diminué chez les patients atteints de démence liée à la MA, par rapport à des témoins du même âge (9-11).

Les études montrent aussi que les biomarqueurs doivent toujours être interprétés dans leur ensemble afin de caractériser le profil pathologique de la MA, ce qui renforce la valeur du diagnostic (12). Ainsi que le ratio A β_{1-42} /A β_{1-40} dans le LCS est considéré comme un marqueur plus fiable que l'A β_{1-42} seul, car il réduit la variabilité interindividuelle et améliore la spécificité du diagnostic de la MA (13,14).

Sur la base de l'hypothèse amyloïde, une chronologie temporelle des biomarqueurs de la MA a été proposée (15). En 2011, le National Institute on Aging – Alzheimer's Association (NIA-AA) a publié des recommandations pour la stadification de la MA préclinique fondées sur les biomarqueurs (16). Selon ces critères, en considérant les preuves d'amyloïdose (A) reflétant la présence de dépôts amyloïdes β (A β), détectables par une diminution des concentrations d'A β_{1-42} ou du ratio A β_{1-42} /A β_{1-40} dans le LCS, et de neurodégénérescence (N) évaluée par une augmentation de la Tau totale et/ou p-Tau dans le LCS. Le stade 1 correspond à la présence de dépôts d'A β en l'absence de neurodégénérescence (A+N-), tandis que les stades 2/3 correspondent à la présence concomitante des marqueurs (A+N+), sans ou avec un déclin cognitif subtil. Un an après la publication des recommandations du NIA-AA, Jack et al (17) ont décrit une catégorie supplémentaire de sujets, caractérisés par une positivité isolée pour les marqueurs de neurodégénérescence (A-N+), et ont proposé l'appellation SNAP (Suspected Non-Alzheimer's disease Pathophysiology) pour désigner ces profils. Enfin, ceux présentant des valeurs normales pour les trois biomarqueurs étaient considérés comme normaux (A-N-).

L'objectif de la présente étude est d'évaluer l'apport du dosage des biomarqueurs (t-Tau, p-Tau, A β_{1-42} et le ratio A β_{1-42} /A β_{1-40}) dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer au sein d'une population algérienne, et secondairement de déterminer les valeurs seuils (cut-off) adaptées à notre contexte.

Patients et méthodes

Patients

Il s'agissait d'une étude transversale comparative multicentrique menée au sein du service d'immunologie du CHU Mustapha, entre février et septembre 2025. Elle a porté sur une série de patients algériens comprenant 33 patients atteints de démence, dont 17 atteints de MA, et 16 présentant des troubles cognitifs liés à d'autres

affections neuropsychiatriques (groupe de démence non-Alzheimer).

Tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique complet comprenant les antécédents médicaux, un examen neurologique et neuropsychologique, l'évaluation cognitive à l'aide du Mini-Mental State Examination (MMSE) et de la Batterie Rapide d'Efficience Frontale (BREF), ainsi qu'une imagerie par résonance magnétique (IRM).

L'étude inclut également une série de 32 adultes, appariés selon l'âge sans signes de trouble cognitif ni psychiatrique au moment de l'évaluation clinique et neuropsychologique, et pour lesquels le LCS avait été prélevé dans le cadre d'une exploration par iso-électrofocalisation (IEF).

Phase pré-analytique

Les échantillons de LCS ont été prélevés par ponction lombaire dans des tubes en polypropylène. Ils ont ensuite été centrifugés, répartis en aliquotes de 1000 μ l dans des cryotubes, puis immédiatement congelés et stockés à -80 °C jusqu'à analyse.

Dosage des biomarqueurs dans le LCS

Les microplaques sont recouvertes d'anticorps spécifiques dirigés contre un épitope défini de chaque biomarqueur (A β_{1-42} , A β_{1-40} , Tau, Tau phosphorylé). Les échantillons de LCS, les contrôles et les calibrateurs sont incubés avec un anticorps de détection biotinylé (180 min). Le complexe antigène-anticorps est fixé à la phase solide, puis détecté par une streptavidine conjuguée à la peroxydase. L'addition du substrat chromogène (TMB/H $_2$ O $_2$) entraîne une coloration proportionnelle à la concentration du biomarqueur, l'intensité de cette coloration est mesurée par spectrophotométrie (450 nm). La quantification est réalisée par interpolation sur une courbe d'étalonnage.

Les valeurs de référence indiquées par le fabricant sont résumées dans le (tableau 1).

Tableau 1. Les valeurs de référence des biomarqueurs (EUROIMMUN).

Biomarqueur	Valeur normale	Valeur pathologique (Alzheimer)
A β_{1-42}	≥ 630 pg/ml	≤ 570 pg/ml
A β_{1-42} / A β_{1-40}	> 0.095	< 0.095
t-Tau	≤ 290 pg/ml	≥ 452 pg/ml
p-Tau181	≤ 61 pg/ml	> 61 pg/ml

Analyses statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 4.5.0, R Foundation for Statistical Computing, Vienne, Autriche). La normalité des distributions a été vérifiée par le test de Shapiro-Wilk et l'homogénéité des variances par le test de Levene. Les comparaisons de

moyennes entre plusieurs groupes ont été effectuées par analyse de variance (ANOVA) lorsque les conditions de validité étaient respectées, ou par le test de Kruskal–Wallis dans le cas contraire. Les corrélations ont été évaluées par les coefficients de Pearson ou de Spearman selon la distribution des données. La performance diagnostique des biomarqueurs a été étudiée par l'analyse des courbes ROC avec calcul de l'aire sous la courbe (AUC) et détermination des seuils optimaux selon l'indice de Youden. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$.

Résultats

Caractéristiques démographiques et cliniques de la population étudiée

Au total, 17 patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) (52,9% femmes et 47,05% hommes, sexe ratio= 0,88) ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen est de $68,05 \pm 10,52$ ans, la

durée moyenne d'évolution de la maladie est de $2,62 \pm 1,92$ ans. 9 (53%) patients présentaient une atrophie hippocampique objectivée à l'IRM, le score moyen du MMSE était de $16,81 \pm 5,96$. Concernant le BREF, le score moyen était de $11,22 \pm 4,57$.

Un groupe de 16 patients atteints de démence non-Alzheimer (nMA) (37,5% femmes et 62,5% hommes, sexe ratio= 1,66) a également été inclus. L'âge moyen est de $63,93 \pm 15,06$ ans, la durée moyenne d'évolution de la maladie est de $4,09 \pm 5,92$ ans. Le score moyen du MMSE était de $19,5 \pm 7,19$. Concernant le BREF, le score moyen était de $10,37 \pm 6,02$.

Enfin, un groupe de 32 témoins sains (53,1% femmes et 46,9% hommes, sexe ratio= 0,88) a été recruté, avec un âge moyen de $56,46 \pm 8,45$ ans. Les caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont résumées dans le (tableau 2).

Tableau 2. Caractéristiques démographiques de la population étudiée selon les groupes diagnostiques.

	MA (N=17)	nMA (N=16)	Tm (N=32)
Age moyen (ans $\pm$ SD*)	$68,05 \pm 10,52$	$63,93 \pm 15,06$	$56,4 \pm 8,4$
Intervalle d'âge (min-max)	49-86	43-87	42-76
Sexe n (%)			
Masculin	8(47,05%)	10(62,5%)	15(46,9 %)
Féminin	9(52,9%)	6(37,5%)	17(53,1 %)
Sexe ratio (Femme/Homme)	0,88	1,66	0,88
Durée (ans $\pm$ SD*)	$2,62 \pm 1,92$	$4,09 \pm 5,92$	–
MMSE	$16,81 \pm 5,96$	$19,5 \pm 7,19$	–
BREF	$11,22 \pm 4,57$	$10,37 \pm 6,02$	–

SD : écart-type ; MMSE : Mini-Mental State Examination ; BREF : Batterie Rapide d'Efficiency Frontale ;
MA : démence de type Alzheimer ; nMA : démence non-Alzheimer ; Tm : groupe de témoins

Taux des biomarqueurs dans le LCS

Les concentrations de t-Tau, p-Tau, $A\beta_{1-40}$ et d' $A\beta_{1-42}$ dans le LCS, ainsi que le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, sont présentées dans la (figure 1).

La concentration de t-Tau était significativement plus élevée dans le groupe MA comparé aux témoins ($435 [108-129]$ Vs $203 [78-528]$, $p < 0,0001$), pas de différence significative avec le groupe nMA ($422 [107-1790]$, $p > 0,05$).

Les concentrations de p-Tau étaient significativement augmentées dans le groupe MA comparé aux témoins ($71 [17-141]$ Vs $27 [15-57]$, $p < 0,001$) et au groupe nMA ($25 [15-55]$, $p < 0,001$). La concentration d' $A\beta_{1-42}$ était significativement plus faible dans le groupe MA par rapport aux témoins ($461 [195-1214]$ Vs $749 [338-1402]$, $p <$

$0,01$), aucune différence observée avec le groupe nMA ($654 [160-1649]$, $p > 0,05$).

Le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ était significativement diminué chez le groupe MA comparé aux témoins ($0,061 [0,026-0,11]$ Vs $0,16 [0,08-0,3]$, $p < 0,0001$) et au groupe nMA ($0,14 [0,048-0,3]$, $p < 0,001$).

Les concentrations d' $A\beta_{1-40}$ étaient significativement différentes entre les groupes, avec des niveaux plus élevés chez les patients atteints de MA par rapport aux témoins ($8705 [2751-27111]$ Vs $4805 [1932-8547]$, $p < 0,05$) et le groupe nMA ($4832 [1974-18148]$, $p < 0,01$).

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le groupe non malade et les témoins.

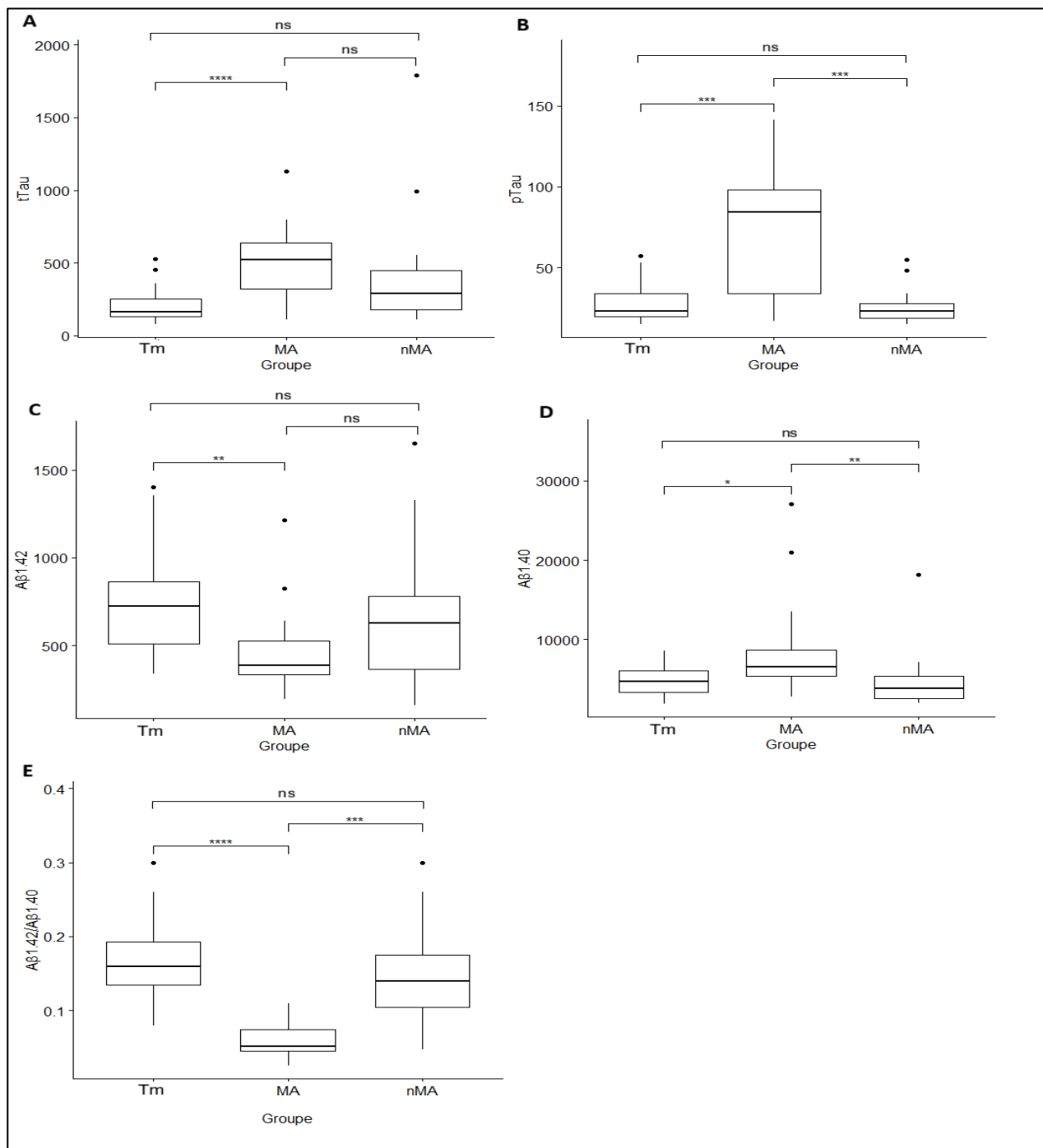


Figure 1. Comparaison des concentrations des biomarqueurs selon les groupes diagnostiques.

(A-E) Représentent respectivement les distributions des concentrations en (pg/ml) du t-Tau, du p-Tau, de l'Aβ₄₂, de l'Aβ₄₀, et du rapport Aβ₁₋₄₂/Aβ₁₋₄₀ dans les trois groupes. Les boîtes à moustaches indiquent la médiane et l'intervalle interquartile, et les moustaches représentent l'intervalle 10-90 %. MA : démence de type Alzheimer ; nMA : démence non-Alzheimer ; Tm : groupe témoins. ns : p > 0,05 ; *p < 0,05 ; **p < 0,01 ; ***p < 0,001 ; ****p < 0,0001, entre les deux groupes comparés.

Valeurs seuils, sensibilités et spécificités des tests

Afin d'évaluer plus précisément la performance des concentrations des biomarqueurs ainsi que les ratio t-Tau/Aβ₁₋₄₂ et p-Tau/Aβ₁₋₄₂ et différencier les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) des témoins ainsi que des patients présentant une démence non-Alzheimer (nMA), nous avons utilisé l'analyse des courbes ROC (figure 2). Les

AUC, leurs intervalles de confiance (IC) à 95 % et leurs valeurs seuils correspondants sont présentés dans le (tableau3).

Le ratio Aβ₁₋₄₂/Aβ₁₋₄₀ a montré une meilleure performance que l'Aβ₁₋₄₂ seule (AUC Aβ₁₋₄₂/Aβ₁₋₄₀ = 0,984, Vs AUC Aβ₁₋₄₂ = 0,800) pour différencier les malades d'Alzheimer (MA) des témoins. De même, pour distinguer la MA des

patients avec d'autres démences non-Alzheimer (nMA) (AUC $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40} = 0,897$ Vs AUC $A\beta_{1-42} = 0,647$).

Le p-Tau a montré une bonne performance pour le diagnostic différentiel de la démence (AUC p-Tau = 0,857). Et pour distinguer la MA des témoins, le ratio t-Tau/ $A\beta_{1-42}$ a présenté (AUC t-Tau/ $A\beta_{1-42} =$

0,931) indiquant une meilleure capacité diagnostique. Les concentrations de t-Tau (>300 pg/mL, sensibilité : 82 % ; spécificité : 84 %), p-Tau (>36,5 pg/mL, sensibilité : 70% ; spécificité : 84%), et le ratio $A\beta_{42}/A\beta_{40}$ (<0.11, sensibilité : 100 % ; spécificité : 90%) ont permis la meilleure distinction entre les patients atteints de MA et les témoins.

Tableau 3. AUC (IC95%), seuils et sensibilité/spécificité.								
	MA vs Tm				MA vs nMA			
	AUC	95% IC	Cut-off value	SE%,SP%	AUC	95% IC	Cut-off value	SE%,SP%
t-Tau	0.858	[0.731, 0.984]	>300	82.3, 84.3	0.676	[0.481, 0.872]	>316	76.4, 62.5
p-Tau	0.826	[0.690, 0.963]	>36.5	70.6, 84.3	0.857	[0.720, 0.993]	>29.5	88.2, 81.2
$A\beta_{1-42}$	0.800	[0.658, 0.940]	<671.5	88.2, 65.6	0.647	[0.444, 0.850]	<672	88.2, 50.0
$A\beta_{40}$	0.742	[0.588, 0.894]	>7560	47, 93.7	0.798	[0.642, 0.954]	>5388	76.4, 75.0
$A\beta_{1-42}/A\beta_{40}$	0.984	[0.959, 1.00]	<0.11	100, 90.6	0.897	[0.786, 1.00]	<0.10	94.1, 75.0
t-Tau/ $A\beta_{1-42}$	0.931	[0.865, 0.997]	>0.42	94.1, 78.1	0.719	[0.536, 0.900]	>1.18	58.8, 87.5
pTau/ $A\beta_{1-42}$	0.904	[0.813, 0.995]	>0.063	76.5, 90.6	0.847	[0.714, 0.980]	>0.042	94.1, 68.7

AUC : aire sous la courbe ; IC : intervalle de confiance ; Se% : sensibilité (%) ; Sp% : spécificité (%) ; MA : démence de type Alzheimer ; nMA : démence non-Alzheimer ; Tm : groupe de témoins.

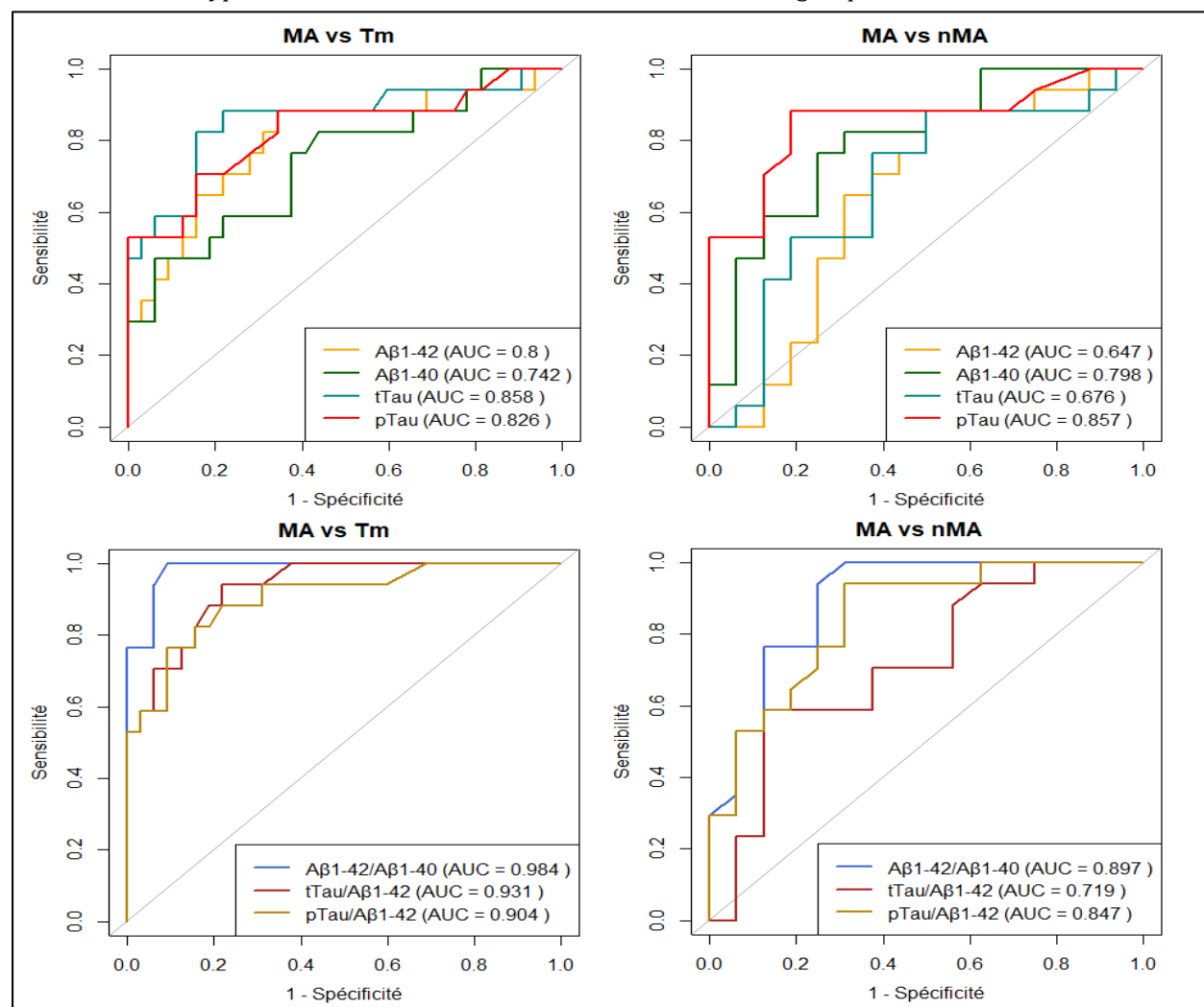


Figure 2. Courbes ROC des biomarqueurs du LCS

(A, B) représentent les courbes des biomarqueurs pris isolément. (C, D) affichent les courbes des ratios calculés. La précision diagnostique, exprimée par l'aire sous la courbe (AUC), est indiquée dans la légende.

Corrélations entre les concentrations des biomarqueurs dans le LCS

Les résultats de l'analyse simultanée de deux paramètres sont présentés à la **(figure 3)**. Les corrélations étudiées concernent : t-Tau et A β ₄₂, t-Tau et le ratio A β ₄₂/A β ₄₀, t-Tau et p-Tau, p-Tau et A β ₄₂, p-Tau et le ratio A β ₄₂/A β ₄₀, ainsi que A β ₄₂ et le ratio A β ₄₂/A β ₄₀.

Lorsque les variables t-Tau, p-Tau, A β ₄₂ et le rapport A β ₄₂/A β ₄₀ ont été analysées, une forte

corrélation positive a été observée entre les niveaux de t-Tau et de p-Tau ($\rho = 0,610$; $p < 0,0001$). Une corrélation positive modérée a également été observée entre les niveaux d'A β ₄₂ et le rapport A β ₄₂/A β ₄₀ ($\rho = 0,467$; $p < 0,0001$).

Des corrélations négatives modérées ont été mises en évidence entre le rapport A β ₄₂/A β ₄₀ et t-Tau ($\rho = -0,475$; $p < 0,0001$), ainsi qu'entre le rapport A β ₄₂/A β ₄₀ et p-Tau ($\rho = -0,427$; $p < 0,001$).

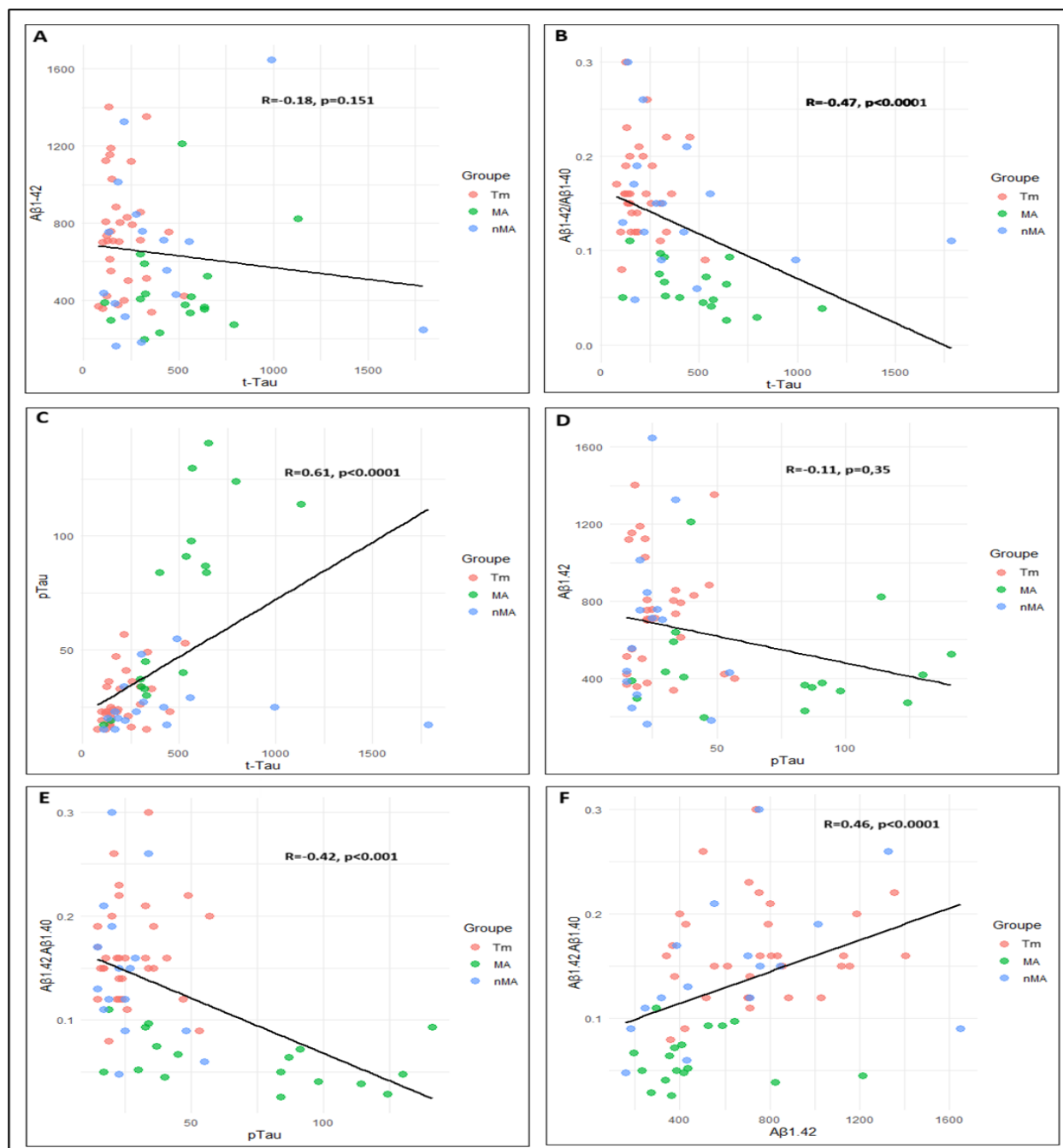


Figure 3. Corrélations entre les concentrations des biomarqueurs dans le LCS.

Résultats des corrélations entre la concentration de la protéine Tau totale (tTau) et celle d'A β ₁₋₄₂ (A), le ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ (B), et la protéine Tau phosphorylée (p-Tau) (C) ; entre la concentration de p-Tau et celle d'A β ₁₋₄₂ (D) et le ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ (E) ; et enfin entre la concentration d'A β ₁₋₄₂ et le ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ (F). Ces corrélations ont été étudiées au sein des groupes MA, nMA et Tm, permettant de distinguer les sujets atteints de MA des autres patients.

Analyse des profils de biomarqueurs

Les valeurs des différents biomarqueurs selon les profils A/N sont présentées dans le **(tableau 4)**. Les corrélations entre le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ et les concentrations de t-Tau, stratifiées par profils et groupes cliniques, sont illustrées dans la **(figure 4)**.

Dans l'ensemble de la cohorte, aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ et les concentrations de t-Tau, quel que soit le groupe clinique ou le profil A/N.

Chez les patients MA, une tendance à une corrélation négative a été observée dans les profils A+N- ($R = -0,61$; $p = 0,17$) et A+N+ ($R = -0,40$; $p = 0,33$), bien que cette relation n'atteigne pas la significativité statistique.

Tableau 4. Caractéristiques de la population étudiée selon les profils définis par les biomarqueurs du LCS.

	Profils définis par les biomarqueurs du LCS				
	Total	A-N-	A+N-	A+N+	A-N+
Caractéristiques	(N= 65)	(N=42)	(N=12)	(N=8)	(N=3)
Age moyen (ans $\pm$ sd*)	61.3 $\pm$ 11.8	58.7 $\pm$ 11.5	65.4 $\pm$ 11.4	68.0 $\pm$ 9.4	64.0 $\pm$ 17.3
Femme n (%)	32 (49,2)	20 (47,6%)	5 (41,6%)	5 (62,5%)	2 (66,6%)
A β 42 (pg/ml) (SD)	–	743.7 (292.4)	427.6 (276.9)	416.0 (186.8)	866.0 (715.5)
A β 42/A β 40 (pg/ml) (SD)	–	0.16 (0.05)	0.064 (0.02)	0.054 (0.02)	0.12 (0.03)
t-Tau (pg/ml) (SD)	–	209.1 (96.5)	343.1 (171.4)	659.1 (220.6)	1112.0 (626.2)
p-Tau181 (pg/ml) (SD)	–	25.7 (9.9)	40.3 (18.6)	108.6 (21.6)	23.6 (6.1)

Définition des profils selon la classification NIA-AA basée sur les biomarqueurs du LCS (A β 42, t-Tau et pTau181) : A-N- (biomarqueurs normaux), A+N- (A β 42 diminué avec t-Tau et p-Tau181 normales), A+N+ (A β 42 diminué avec t-Tau et/ou p-Tau181 élevées) et A-N+ (tTau et/ou p-Tau181 élevées avec A β 42 normal).

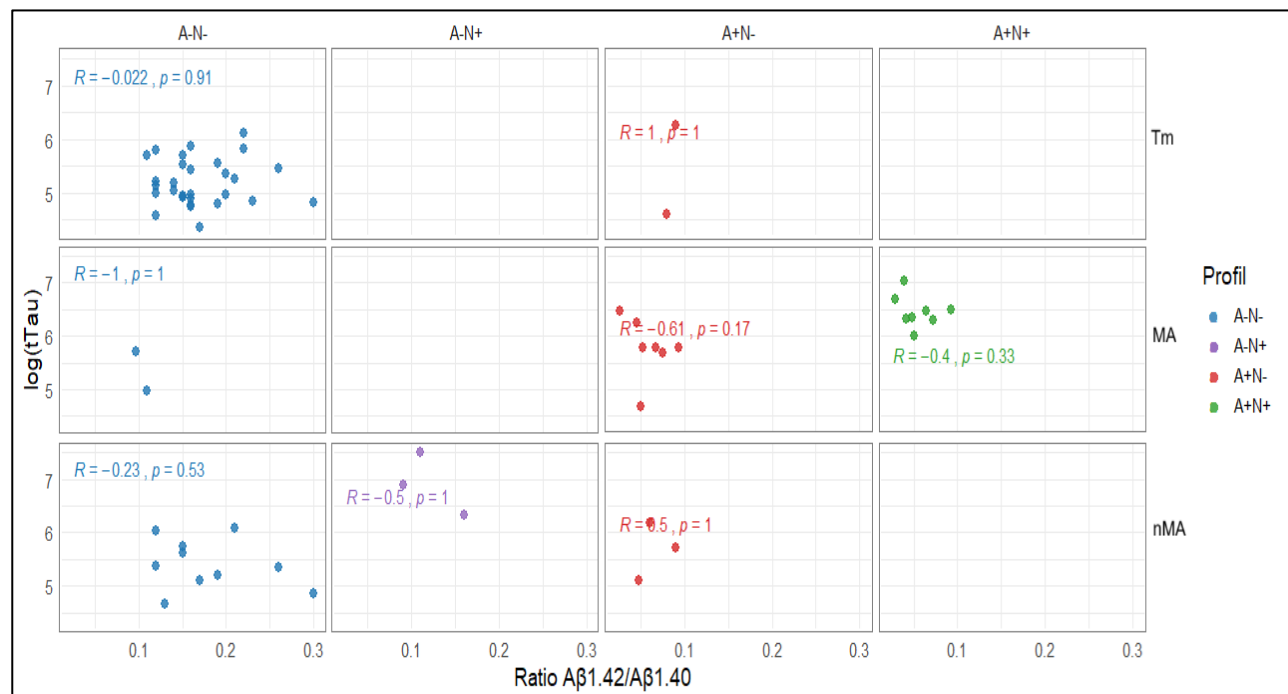


Figure 4. Corrélation entre le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ et les niveaux de t-Tau (log-transformés).

La corrélation entre le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ et les niveaux de t-Tau (log-transformés) selon les différents profils amyloïde/Tau (A-N-, A-N+, A+N- et A+N+), répartis entre témoins (Tm), patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) et patients avec autres démences (nMA).

Discussion

À l'heure actuelle, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) repose principalement sur l'évaluation clinique, associée à un processus d'exclusion visant à écarter les autres causes possibles de démence. Bien que largement utilisés, ces critères présentent une sensibilité qui varie entre 70,9 % et 87,3 %, et une spécificité entre 44,3 % et 70,8 % (18,19). Par conséquent, un grand nombre de patients sont mal classés, en particulier les cas de MA précoce, atypique ou à étiologies multiples (20). Les biomarqueurs du LCS constituent des outils essentiels pour renforcer la précision du diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer (MA) et contribuer à l'identification des populations à risque de développer une pathologie neurodégénérative (21). Dans ce contexte, nous avons évalué la performance de faibles concentrations d'A β ₁₋₄₂, de taux élevés de p-Tau et du t-Tau dans le LCS ainsi que leurs combinaisons pour différencier les patients atteints de MA des sujets présentant d'autres formes de démence et des témoins.

Plusieurs études ont montré une diminution de la concentration d'A β ₁₋₄₂ dans le LCS des patients atteints de MA, et nos résultats concordent avec ces observations (22-24). Les valeurs médianes d'A β ₁₋₄₂ chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et les témoins, rapportées dans notre étude, sont très proches de celles obtenues par Lei et al (25) et Lewczuk et al (26). Le mécanisme suggéré de la diminution de la concentration d'A β ₁₋₄₂ (peptide amyloïde β ₁₋₄₂) dans le liquide céphalo-rachidien (LCS) est lié à son accumulation et sa séquestration sous forme de plaques amyloïdes dans le parenchyme cérébral, notamment au niveau du cortex et de l'hippocampe.(27)

Certains travaux soulignent que l'A β ₁₋₄₂ seul présente une variabilité interindividuelle importante, qui peut être influencée par des facteurs pré-analytiques (conditions de prélèvement, type de tubes de recueil, temps de conservation, manipulations techniques) ainsi que par la production globale des peptides amyloïdes chez l'individu (28,29). Pour pallier ces limites, l'utilisation du ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ a été proposée et validée dans plusieurs études (26,28,29). Ce ratio permet de normaliser la concentration d'A β ₁₋₄₂ par rapport à l'A β ₁₋₄₀, isoforme plus abondante et moins sujette à une variabilité pathologique. Dans ce contexte, nos résultats confirment que l'utilisation du ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ améliore la performance diagnostique par rapport à l'A β ₁₋₄₂ seul, avec une différence significative observée non seulement entre les patients Alzheimer et les témoins (p<0.0001), mais également entre les patients Alzheimer et ceux présentant une démence non Alzheimer (p<0.001).

L'analyse ROC a montré que le ratio A β ₁₋₄₂/A β ₁₋₄₀ permettait de différencier avec plus de précision les patients Alzheimer des témoins (AUC = 0,984), mais également les patients Alzheimer des sujets atteints de démence non Alzheimer (AUC = 0,897). Ces observations concordent avec celles rapportées par Janelidze et al (29), Spies et al (30) qui ont confirmé l'intérêt du ratio dans la différenciation de la maladie d'Alzheimer par rapport aux autres démences.

Dans la présente étude, les biomarqueurs mesurés : t-Tau, la tau phosphorylée (p-Tau181) et leurs ratios avec A β ₁₋₄₂ s'inscrivent dans les recommandations des directives consensuelles relatives aux marqueurs de la maladie d'Alzheimer (31). Dans notre cohorte, les concentrations de t-Tau étaient significativement augmentées chez les patients atteints de MA par rapport aux témoins, traduisant une atteinte neurodégénérative globale (32). En parallèle, le p-Tau s'est révélé plus spécifique de la maladie d'Alzheimer, avec des concentrations significativement plus élevées chez les patients MA comparés non seulement aux témoins, mais aussi aux sujets présentant une démence non-Alzheimer. Ce profil est cohérent avec la physiopathologie : le p-Tau reflète l'hyperphosphorylation anormale de la protéine Tau et la formation des dégénérescences neurofibrillaires, considérées comme une signature plus spécifique de la maladie d'Alzheimer (33). Ainsi, l'association d'un taux élevé de t-Tau et d'une augmentation significative du p-Tau confère à ces biomarqueurs une valeur complémentaire et renforce leur utilité diagnostique dans la distinction de la maladie d'Alzheimer vis-à-vis des autres démences. Ces observations sont en accord avec la littérature (34). Une analyse ROC a été réalisée afin d'évaluer l'intérêt de leur combinaison avec l'A β ₁₋₄₂ pour améliorer la performance diagnostique. Les résultats indiquent que le ratio t-Tau/A β ₁₋₄₂ offre une meilleure spécificité que l'A β ₁₋₄₂ ou la t-Tau pris isolément pour l'exclusion des démences non Alzheimer (nMA). Ces résultats sont en accord avec ceux de travaux antérieurs, qui rapportaient une sensibilité et une spécificité comprises entre 85 % et 95 % pour le ratio t-Tau/A β ₁₋₄₂ (24,25,35).

Les valeurs seuils (cut-off) obtenues pour les biomarqueurs du LCS ne concordent pas entièrement avec celles rapportées par Lei et al. (25) et Lee et al. (23). En effet, Lei et al ont proposé des seuils de A β ₁₋₄₂ < 570.9 pg/mL, t-Tau > 241.6 pg/mL, et p-Tau > 56.49 pg/mL, tandis que Lee et al. ont rapporté respectivement <667.9 pg/mL, >355.3 pg/mL et >61.8 pg/mL. Ces différences pourraient s'expliquer par la composition démographique ou le stade clinique des patients, ou encore au nombre relativement restreint de notre échantillon.

Dans cette étude, aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre le ratio $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ et les concentrations de t-Tau, et ce quel que soit le groupe clinique ou le profil A/N. Ces résultats soulignent l'hétérogénéité interindividuelle des profils biologiques et la nécessité d'analyser conjointement plusieurs biomarqueurs pour mieux caractériser les différents stades de la maladie (Delaby et al. (36) Milà-Alomà et al. (37)). Chez les patients MA, nous avons observé une tendance à une corrélation négative dans les profils A+N- et A+N+, indiquant qu'une diminution du ratio amyloïde pourrait s'accompagner d'une élévation des taux de Tau. Bien que non significative, probablement en raison de la taille limitée des sous-groupes, cette observation est cohérente avec le modèle physiopathologique proposé par la classification NIA-AA (16), selon lequel l'accumulation amyloïde précède et favorise secondairement la neurodégénérescence Tau. D'autres analyses menées dans le cadre du modèle (A/N) ont montré que cette association n'est pas systématique et dépend fortement du profil biologique : elle tend à être absente dans les profils A+N- mais devient plus marquée et négative dans les profils A+N+, traduisant une dynamique évolutive propre à la maladie d'Alzheimer (Lehmann et al. (38); Jack et al., (39)).

Dans la présente étude, trois patients ont présenté un profil A-N+. Ce pattern, non spécifique de la maladie d'Alzheimer, reflète une neurodégénérescence d'origine différente. Le premier cas ayant des antécédents d'accident vasculaire cérébral AVC, l'élévation de la t-Tau pourrait être attribuée à une atteinte axonale secondaire à l'ischémie. Le deuxième patient porteur du VIH, la neurodégénérescence est probablement liée à l'inflammation chronique et à l'effet direct du virus sur le système nerveux central. Le troisième cas a présenté une démence rapidement évolutive compatible avec une maladie de Creutzfeldt-Jakob, la très forte augmentation de la t-Tau traduit la dégénérescence neuronale fulminante caractéristique de cette affection, indépendamment de la pathologie amyloïde. Ces observations s'inscrivent dans le cadre du concept de Suspected Non-Alzheimer's Pathophysiology (SNAP) décrit dans la littérature (39), qui correspond à une neurodégénérescence sans amyloïdose et inclut des situations hétérogènes telles que les pathologies vasculaires ou infectieuses (40).

Notre étude présente toutefois certaines limites. Tout d'abord, la taille de l'échantillon est relativement restreinte, ce qui limite la puissance statistique et peut expliquer certaines différences non significatives. En plus, la nature transversale de notre analyse ne permet pas de conclure sur la valeur pronostique des biomarqueurs dans la progression de la maladie.

Malgré ces limites, nos résultats confirment la pertinence des biomarqueurs du LCS dans le diagnostic de la MA et mettent en évidence l'importance d'une évaluation combinée, pour renforcer la valeur diagnostique. Ces observations sont particulièrement importantes dans un contexte où la disponibilité des techniques d'imagerie est limitée et où les marqueurs biologiques constituent une alternative accessible et fiable.

En perspective, des études multicentriques, incluant un plus grand nombre de patients et intégrant à la fois des données cliniques, biologiques, d'imagerie et génétiques, sont nécessaires pour valider nos résultats. Par ailleurs, l'émergence récente de nouveaux biomarqueurs plasmatiques (tels que le p-Tau181 plasmatique, le p-Tau217 et le dosage de l' $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$ dans le sang) ouvre des perspectives intéressantes pour un dépistage moins invasif, qui pourrait à terme compléter, voire remplacer, les analyses du LCS dans certaines situations.

Conclusion

En conclusion, les biomarqueurs étudiés ($A\beta_{42}$, $A\beta_{1-40}$, Tau totale, p-Tau), ainsi que les ratios $A\beta_{1-42}/A\beta_{1-40}$, t-Tau/ $A\beta_{42}$ et p-Tau/ $A\beta_{42}$, se sont révélés performants pour distinguer les patients MA des témoins, et conservent une valeur discriminative face aux démences non-Alzheimer. L'identification de cut-off spécifiques à notre cohorte algérienne souligne l'importance d'établir des références adaptées aux caractéristiques démographiques et analytiques locales. Des études sur des échantillons plus larges seront nécessaires afin de valider ces résultats et de renforcer leur applicabilité clinique dans notre contexte.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

Remerciements

L'auteur remercie ses encadrants pour leur accompagnement scientifique ainsi que les équipes des services de neurologie pour leur collaboration.

Références bibliographiques

1. Dementia [Internet]. [cité 17 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. O'Connor D. World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia [Internet]. London: Alzheimer's Disease International; 2019 [cité 17 sept 2025]. Available from: <https://www.alzint.org/resource/world-alzheimer-report-2019/>
3. Khan S, Barve KH, Kumar MS. Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics

- and Treatment of Alzheimer's Disease. *Curr Neuroparmacol*. 9 nov 2020;18(11):1106-25.
4. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS—ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 26 juill 2011;77(4):333-333.
5. Dumurgier J, Hugon J, Paquet C. Biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien dans la maladie d'Alzheimer. *Feuill Biol*. 2014;55(316):17-22.
6. Quadrio I, Hay-Lombardie A, Perret-Liaudet A, Bigot-Corbel E. Marqueurs biologiques et maladie d'Alzheimer. *Rev Francoph Lab*. juill 2021;2021(534):18-27.
7. Magnin E, Popp J. Les biomarqueurs du liquide céphalo-rachidien dans la maladie d'Alzheimer en pratique clinique courante. *Rev Médicale Suisse*. 2016;12(515):791-4.
8. Teipel S, Gustafson D, Ossenkoppele R, Hansson O, Babiloni C, Wagner M, et al. Alzheimer Disease: Standard of Diagnosis, Treatment, Care, and Prevention. *J Nucl Med*. juill 2022;63(7):981-5.
9. Lafirdeen ASM, Cognat E, Sabia S, Hourregue C, Lilamand M, Dugravot A, et al. Biomarker profiles of Alzheimer's disease and dynamic of the association between cerebrospinal fluid levels of β -amyloid peptide and tau. *Chen K, éditeur. PLOS ONE*. 14 mai 2019;14(5):e0217026.
10. De Leeuw DM, Trieu C, Vromen EM, Blujdea ER, Verberk IMW, Duits FH, et al. Cerebrospinal Fluid Amyloid and Tau Biomarker Changes Across the Alzheimer Disease Clinical Spectrum. *JAMA Netw Open*. 10 juill 2025;8(7):e2519919.
11. Palmqvist S, Insel PS, Stomrud E, Janelidze S, Zetterberg H, Brix B, et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarker trajectories with increasing amyloid deposition in Alzheimer's disease. *EMBO Mol Med*. déc 2019;11(12):e11170.
12. Plastini MJ, Abdelnour C, Young CB, Wilson EN, Shahid-Besanti M, Lamoureux J, et al. Multiple biomarkers improve diagnostic accuracy across Lewy body and Alzheimer's disease spectra. *Ann Clin Transl Neurol*. mai 2024;11(5):1197-210.
13. Baldeiras I, Santana I, Leitão MJ, Gens H, Pascoal R, Tábuas-Pereira M, et al. Addition of the A β 42/40 ratio to the cerebrospinal fluid biomarker profile increases the predictive value for underlying Alzheimer's disease dementia in mild cognitive impairment. *Alzheimers Res Ther*. déc 2018;10(1):33.
14. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Andreasson U, Londos E, Minthon L, et al. Prediction of Alzheimer's Disease Using the CSF A β 42/A β 40 Ratio in Patients with Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007;23(5):316-20.
15. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*. janv 2010;9(1):119-28.
16. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. mai 2011;7(3):280-92.
17. Jack CR, Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, et al. An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease. *Ann Neurol*. juin 2012;71(6):765-75.
18. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. avr 2012;71(4):266-73.
19. Lesman-Segev OH, La Joie R, Iaccarino L, Lobach I, Rosen HJ, Seo SW, et al. Diagnostic Accuracy of Amyloid versus¹⁸ F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in AUTOPSY-CONFIRMED Dementia. *Ann Neurol*. févr 2021;89(2):389-401.
20. Balasa M, Gelpi E, Antonell A, Rey MJ, Sánchez-Valle R, Molinuevo JL, et al. Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. *Neurology*. 17 mai 2011;76(20):1720-5.
21. Hansson O. Biomarkers for neurodegenerative diseases. *Nat Med*. juin 2021;27(6):954-63.
22. Sunderland T, Linker G, Mirza N, Putnam KT, Friedman DL, Kimmel LH, et al. Decreased β -Amyloid1–42 and Increased Tau Levels in Cerebrospinal Fluid of Patients With Alzheimer Disease. *JAMA*. 2003 Apr 23;289(16):2094-103.
23. Lee J, Jang H, Kang SH, Kim J, Kim JS, Kim JP, et al. Cerebrospinal Fluid Biomarkers for the Diagnosis and Classification of Alzheimer's disease Spectrum. *J Korean Med Sci*. 2020;35(44):e361.
24. Forlenza OV, Radanovic M, Talib LL, Aprahamian I, Diniz BS, Zetterberg H, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's

- disease: Diagnostic accuracy and prediction of dementia. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit.* déc 2015;1(4):455-63.
25. Lei D, Mao C, Li J, Huang X, Sha L, Liu C, et al. CSF biomarkers for early-onset Alzheimer's disease in Chinese population from PUMCH dementia cohort. *Front Neurol.* 9 janv 2023;13:1030019.
26. Lewczuk P, Esselmann H, Otto M, Maler JM, Henkel AW, Henkel MK, et al. Neurochemical diagnosis of Alzheimer's dementia by CSF A β 42, A β 42/A β 40 ratio and total tau. *Neurobiol Aging.* mars 2004;25(3):273-81.
27. Dulewicz M, Kulczyńska-Przybik A, Mroczko P, Kornhuber J, Lewczuk P, Mroczko B. Biomarkers for the Diagnosis of Alzheimer's Disease in Clinical Practice: The Role of CSF Biomarkers during the Evolution of Diagnostic Criteria. *Int J Mol Sci.* 2 août 2022;23(15):8598.
28. Gervaise-Henry C, Watfa G, Albuissou E, Kolodziej A, Dousset B, Olivier JL, et al. Cerebrospinal Fluid A β 42/A β 40 as a Means to Limiting Tube- and Storage-Dependent Pre-Analytical Variability in Clinical Setting. *J Alzheimers Dis.* 21 mars 2017;57(2):437-45.
29. Janelidze S, Zetterberg H, Mattsson N, Palmqvist S, Vanderstichele H, Lindberg O, et al. CSF A β 42/A β 40 and A β 42/A β 38 ratios: better diagnostic markers of Alzheimer disease. *Ann Clin Transl Neurol.* mars 2016;3(3):154-65.
30. Spies PE, Slat D, Sjögren JMC, Kremer BPH, Verhey FRJ, Rikkert MGMO, et al. The cerebrospinal fluid amyloid β 42/40 ratio in the differentiation of Alzheimer's disease from non-Alzheimer's dementia. *Curr Alzheimer Res.* 2010 May;7(5):470-6.
31. Consensus Report of the Working Group on: "Molecular and Biochemical Markers of Alzheimer's Disease". *Neurobiol Aging.* mars 1998;19(2):109-16.
32. Holper S, Watson R, Yassi N. Tau as a Biomarker of Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 30 juin 2022;23(13):7307.
33. Rawat P, Sehar U, Bisht J, Selman A, Culberson J, Reddy PH. Phosphorylated Tau in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies. *Int J Mol Sci.* 25 oct 2022;23(21):12841.
34. Tang W, Huang Q, Yao YY, Wang Y, Wu YL, Wang ZY. Does CSF p-tau181 help to discriminate Alzheimer's disease from other dementias and mild cognitive impairment? A meta-analysis of the literature. *J Neural Transm.* déc 2014;121(12):1541-53.
35. Smach MA, Charfeddine B, Ben Othman L, Lammouchi T, Dridi H, Nafati S, et al. Evaluation of Cerebrospinal Fluid Tau/Beta-Amyloid(42) Ratio as Diagnostic Markers for Alzheimer Disease. *Eur Neurol.* 2009;62(6):349-55.
36. Delaby C, Teunissen CE, Blennow K, Alcolea D, Arisi I, Amar EB, et al. Clinical reporting following the quantification of cerebrospinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease: An international overview. *Alzheimers Dement.* oct 2022;18(10):1868-79.
37. Milà-Alomà M, Salvadó G, Gispert JD, Vilor-Tejedor N, Grau-Rivera O, Sala-Vila A, et al. Amyloid beta, tau, synaptic, neurodegeneration, and glial biomarkers in the preclinical stage of the Alzheimer's continuum. *Alzheimers Dement.* oct 2020;16(10):1358-71.
38. Lehmann S, Schraen-Maschke S, Buée L, Vidal JS, Delaby C, Hirtz C, et al. Clarifying the association of CSF A β , tau, BACE1, and neurogranin with AT(N) stages in Alzheimer disease. *Mol Neurodegener.* 8 oct 2024;19(1):66.
39. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* avr 2018;14(4):535-62.
40. Jack CR, Knopman DS, Chételat G, Dickson D, Fagan AM, Frisoni GB, et al. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology — concept and controversy. *Nat Rev Neurol.* févr 2016;12(2):117-24.