



ALZHEIMER

Prédire l'évolution avec la protéine tau

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par deux phénomènes : des dépôts de protéine bêta-amyloïde, qui forment des plaques à l'extérieur des neurones, et l'accumulation de protéine tau à l'intérieur de ces derniers, affectant leur structure même. Il est difficile de prédire l'évolution, très hétérogène, de cette maladie neurodégénérative. Pour répondre à cette problématique, l'équipe de

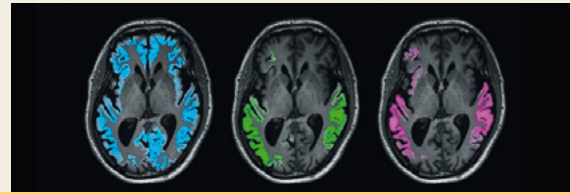
Gil Rabinovici du département de neurologie de l'université de Californie à San Francisco a étudié, in vivo, la répartition de la protéine tau dans le cortex cérébral, la substance grise qui recouvre la surface des deux hémisphères cérébraux, de 32 patients grâce à la tomographie par émission de positons¹. En parallèle, les chercheurs ont analysé par IRM le profil de l'atrophie corticale, reflet de la perte

de neurones, chez ces sujets âgés de 49 à 83 ans qui présentaient une maladie d'Alzheimer à un stade débutant. L'IRM cérébrale était répétée après un délai moyen de 15 mois. Résultats ? La répartition initiale de la protéine tau, mais pas des plaques amyloïdes, prédisait l'évolution de l'atrophie du cortex cérébral. D'autres études sont

encore nécessaires pour confirmer la valeur pronostique de la protéine tau dans la maladie d'Alzheimer.

1 Tomographie par émission de positons (TEP). Méthode d'imagerie médicale qui permet de mesurer l'activité métabolique d'un organe grâce à la désintégration d'un marqueur radioactif préalablement injecté au patient

¹ R. La Joie et al. *Sci Transl Med.*, 1^{er} janvier 2020 ; doi : 10.1126/scitranslmed.aau5732



La protéine tau révélée par TEP (en vert) dans le cerveau d'un patient au stade précoce de la maladie d'Alzheimer localise avec précision l'atrophie cérébrale mesurée un à deux ans plus tard par IRM (en magenta), contrairement aux plaques amyloïdes visualisées par TEP (en bleu).

©Rabinovici Lab/UCSF



LE POINT AVEC



En quoi cette découverte est-elle intéressante ?

Julien Lagarde : Grâce au développement récent de nouveaux traceurs d'imagerie TEP, nous pouvons désormais détecter la protéine tau in vivo. D'un point de vue physiopathologique, les résultats obtenus confirment le lien bien connu entre pathologie tau – ou tauopathie – et évolution des symptômes*. Ils vont dans le sens d'un modèle où l'agrégation

de la protéine précède l'atrophie cérébrale. Aujourd'hui, l'un des enjeux majeurs est de trouver des marqueurs prédictifs, ou pronostiques, de l'évolution de la maladie pour développer de nouveaux traitements et suivre leurs effets.

Que reste-t-il à faire pour compléter cette étude ?

J. L. : Les auteurs reconnaissent que ce travail devra être complété sur des cohortes plus larges, bien que l'effectif de 32 patients soit honorable, et avec des durées de suivi plus longues, le délai moyen de 15 mois étant relativement court. Surtout, il n'y a pas dans cette étude de lien direct entre l'accumulation de la protéine tau et l'évolution des symptômes cliniques, ce qui est une donnée primordiale pour le suivi des patients.

Quels types d'essais cliniques peut-on envisager grâce à cette découverte ?

J. L. : Jusqu'ici, la recherche thérapeutique s'est principalement focalisée sur la protéine amyloïde, les traitements anti-amyloïdes apportant des résultats plutôt décevants. Cette étude montre que nous devons aussi nous intéresser à la tauopathie, qui a un lien plus direct avec l'évolution des symptômes cliniques de la maladie. Une meilleure caractérisation in vivo de cette protéine tau, ainsi que le développement de nouveaux marqueurs pronostiques et d'échelles cliniques

pertinentes permettront de nouvelles avancées thérapeutiques.

Quelles sont les autres techniques prometteuses pour suivre l'évolution de la maladie d'Alzheimer ?

J. L. : En plus de l'évaluation clinique des patients, qui reste la base de notre raisonnement, il y a encore beaucoup à faire pour améliorer le diagnostic et prédire l'évolution de la maladie. Des méthodes d'imagerie comme l'IRM peuvent aider à évaluer l'intégrité de la substance grise par la mesure de son volume et de sa densité. Nous pouvons aussi étudier la morphologie des sillons corticaux, des circonvolutions du cortex cérébral, ainsi que l'intégrité de la substance blanche, les faisceaux de fibres qui connectent des différentes régions de matière grise. Un travail important est effectué pour développer des marqueurs de diagnostic et de pronostic dans le sang et le liquide céphalorachidien, dans lequel baignent notre cerveau et la moelle épinière. Il est possible d'y mesurer les protéines tau et amyloïde, ainsi que des marqueurs de l'inflammation neurologique. La combinaison de ces différentes approches est cruciale pour faire des avancées significatives.

Propos recueillis par Julie Paysant

* Magazine de l'Inserm n° 42, Grand angle « Maladies neurodégénératives : Quand le cerveau perd la tête », p. 24-35

Julien Lagarde : unité 1023 Inserm/CNRS/CEA/Université Paris Sud 11, Imagerie moléculaire in vivo ; hôpital Sainte-Anne, Neurologie de la mémoire et du langage