

Evaluation de biomarqueurs sanguins candidats dans la Maladie à Corps de Lewy

Agathe Vrillon, Equipe Inserm UMR S1144 Optimisation thérapeutique en neuropsychopharmacologie, Université de Paris (Pr Paquet)

Contexte : La Maladie à corps de Lewy (MCL) est la 2^{ème} cause d'altération cognitive en ordre de fréquence après la Maladie d'Alzheimer (MA), représentant approximativement 150 à 200000 patients en France. Les signes cliniques de la MCL associent un déclin cognitif avec des fluctuations, des troubles moteurs du spectre parkinsonien, et des hallucinations visuelles, ainsi que des troubles du sommeil, urinaires ou dysautonomiques fréquents. Le diagnostic clinique de MCL repose sur des critères de diagnostic clinique consensuels (*MacKeith et al, 2018, Neurology*), mais le diagnostic définitif de MCL ne peut être porté que sur la présence post-mortem des corps de Lewy caractéristiques et de neurites de Lewy diffus dans le tissu cérébral (*Spillantini et al, 1997, Nature*). Le diagnostic de MCL demeure difficile en raison de la grande variabilité des manifestations cliniques et leur caractère partagé avec la MA et la maladie de Parkinson. Il existe donc un besoin important de biomarqueurs permettant un diagnostic fiable de la MCL et reflétant son évolution clinique complexe.

La technique de dosage innovante Single MOlecule Array (SIMOA), développée en 2015, 1000 fois plus sensible qu'un dosage en méthode ELISA, a rendu accessible le dosage de protéines spécifiques du cerveau passant en très faible quantité dans le sang, ouvrant ainsi un large champ de nouveaux biomarqueurs sanguins dans les pathologies touchant le système nerveux central. Les biomarqueurs sanguins sont facilement accessibles, peu invasifs et moins coûteux.

La technique SIMOA a permis récemment le développement de différents biomarqueurs sanguins : les Neuro-Filaments Légers (NFL) marqueurs de lésions axonales, élevés dans les différentes maladies neurodégénératives dont la MCL (*Matsson et al, 2017, JAMA Neurol*) et de la protéine Glial fibrillary acidic protein (GFAP), marqueur de processus de neuroinflammation touchant les astrocytes (*Oeckl et al., 2019, J Alzheimers Disease*) ou encore sTREM2, marqueur d'activation gliale (*Morenas-Rodriguez et al, 2019 Sci Report*). Des dosages de la protéine tau phosphorylée et de l'Amyloïde ont été mis au point et reflètent les lésions associées à la MA, lésions qui sont également mises en évidence chez près de 30% des patients avec MCL, (*Karikari et al, 2020, Lancet Neurol*). Tous ces marqueurs permettent d'avoir un reflet de l'atteinte axonale (NFL), de l'état inflammatoire (GFAP, TREM2) et de la coexistence de lésions de type MA. Ces biomarqueurs n'ont pas encore été spécifiquement évalués dans la MCL.

Objectif : L'objectif de notre projet est l'évaluation de ces biomarqueurs sanguins candidats dans une cohorte de patients souffrant de MCL.

Méthodes : Nous souhaitons mener une étude bicentrique (Paris Lariboisière, Strasbourg) comparant le profil de ces biomarqueurs (NFL, GFAP, A β 42, A β 40, tau phosphorylée 181 et 231, s-TREM2) dans le plasma chez 150 patients souffrant de MCL, 150 patients souffrant de MA et 50 sujets témoins. Les échantillons analysés proviendront de la biobanque certifiée (n°DC-2009-953) du Centre de Neurologie Cognitive Hôpital Lariboisière Fernand-Widal (Pr. Paquet) et du Service de Gériatrie du CHU de Strasbourg (Pr Blanc).

Les objectifs sont de : 1/ comparer la capacité de ces biomarqueurs seuls ou en association, à discriminer les patients MCL par rapport aux patients MA et aux sujets contrôle, 2/ d'identifier une signature biochimique de la MCL et de ses liens avec le tableau clinique.

Les données obtenues seront analysées en relation avec les résultats cliniques (données neuropsychologiques) et d'imagerie (IRM, PET FDG) déjà disponibles dans Biocogbank.

Intérêt du projet : L'identification et la validation de nouveaux biomarqueurs dans la MCL participera à l'amélioration du diagnostic clinique, en particulier au début de l'évolution de la maladie, et pourrait ainsi accélérer le développement de nouveaux traitements modificateurs de la maladie et de neuro-protection.

Budget total du projet : 28 000 euros.

Kits Simoa Quanterix NFL, GFAP, Triplex (A β 42, A β 40, Tau) : 20 000 euros.

Simoa P181, P231 (développés par l'Université de Goteborg, Suède) : 6000 euros.

Kits Meso Scale sTrem-2 (développés par l'Université de Goteborg, Suède), consommables: 2000 euros