

Validation du biomarqueur alpha-synucléine pathologique par RT-QuIC dans une cohorte de patients maladie à corps de Lewy

Contexte : La maladie d'Alzheimer (MA) et la **maladie à corps de Lewy (MCL)** sont les deux principales maladies neurodégénératives cognitives. Le diagnostic différentiel entre ces deux pathologies est complexe. En effet, la MCL est proche de la MA du fait des troubles cognitifs (atteinte de la mémoire épisodique, de la mémoire de travail et des fonctions exécutives), mais également de la maladie de Parkinson du fait de l'apparition d'un syndrome parkinsonien et la présence d'agrégation d'alpha-synucléine entraînant la formation de corps de Lewy. Ces pathologies sont regroupées sous le terme de **synucléinopathie**. La présence de déficits cognitifs et de troubles moteurs dans d'autres pathologies rend le **diagnostic différentiel de la MCL complexe**. Ce diagnostic différentiel est important car certains traitements comme les neuroleptiques ne peuvent être administrés à ces patients car responsable d'effets indésirables graves (chutes, confusion, décès...) chez 80% d'entre eux (McKeith et al 1992). Comme d'autres maladies neurodégénératives, la MCL évolue insidieusement et lentement vers un état de démence. Nous connaissons maintenant l'importance d'un traitement précoce dans les maladies neurodégénératives. Par conséquent, lorsque des traitements efficaces arriveront sur le marché, nous devrons être en mesure de traiter les patients à un stade prodromique. Il est donc important de pouvoir diagnostiquer ces patients dès ce stade.

Le diagnostic de la MA est devenu plus efficace grâce aux dosages de Tau, phospho-Tau, et au ratio de l'amyloïde-bêta 1-42 (A β -42) sur 1-40 (A β -40) dans le liquide cérébro-spinal (LCS) (Lehmann et al 2018). Cependant, le diagnostic différentiel de la MA avec la MCL reste difficile : en particulier, il est fréquent qu'un à trois biomarqueurs de la MA soient positifs dans le LCS des patients MCL : dans 49 % (prodromes) à 72 % (démence) des cas (Bousiges et al 2018). Le dosage de l'alpha-synucléine total n'est pas non plus optimal avec une aire sous la courbe (AUC) de 0,78 (Bousiges et al, 2020). De plus, le DAT-scan qui est parfois utilisé est un test coûteux, et il manque de sensibilité tant au stade de la démence (78%) qu'au stade prodromique (54%) (Thomas et al 2018). Il est clair que des biomarqueurs spécifiques doivent être trouvés pour permettre le diagnostic différentiel de la MCL.

But : **Mettre en évidence la présence d'alpha-synucléine pathologique dans le LCS des patients MCL.** Pour cela, nous utiliserons la **technique de la RT-QuIC**. Cette technique, qui a dans un premier temps était élaborée pour la mise en évidence de la protéine prion, se base sur l'effet « prion-like » de l'alpha-synucléine pathologique. L'alpha-synucléine pathologique des patients MCL est constituée de feuilletés bêta. L'effet prion-like correspond à la capacité d'une protéine pathologique de transformer une protéine normale en protéine pathologique.

Ainsi, l'objectif de l'étude est de tester l'hypothèse selon laquelle **la positivité de la RT-QuIC Alpha-Synucléine dans le LCS permet le diagnostic différentiel entre MCL et MA chez les patients à des stades précoces ou de démence légère à sévère.**

Méthodologie : La technique RT-QuIC ou "Real-Time Quacking Induced Conversion" est basée sur le mélange d'un LCS de patient avec un excès d'alpha-synucléine recombinante. Si de l'alpha-synucléine pathologique est présent dans le prélèvement alors il transformera l'alpha-synucléine recombinante en alpha-synucléine pathologique (Atarashi et al 2008). L'alpha-synucléine pathologique est ensuite mesuré grâce à la fixation de la thioflavin T qui est un marqueur fluorescent lorsqu'il se fixe sur les feuilletés bêta. Cette fluorescence est ensuite lue par un spectrophotomètre adapté. Dans le domaine de la MCL, cette technique avec l'alpha-synucléine montre des résultats très intéressants sur de petites cohortes rétrospectives avec contrôle neuropathologique (Bongianni et al 2019, Fairfoul et al 2016).

Ainsi, nous souhaitons grâce à l'appel à projet d'A2MCL financer en partie l'achat du spectrophotomètre (prix total : 20k€) permettant d'effectuer la RT-QuIC. Afin de réaliser l'étude sur la cohorte AlphaLewyMA, le coût des réactifs seraient : Protéine recombinante synucléine : 5000€, Plaques: 1000€, Réactifs (solutions tampon, Thioflavin T, billes de silice, filtres...) : 300€ ; soit un budget global de 26300€. Des demandes de financement complémentaire seront faites pour compléter l'achat (e.g. Alsace Alzheimer). Nous faisons donc l'hypothèse que la RT-QuIC de l'alpha-synucléine à partir du LCS permettra de différencier les patients MCL des patients MA et des autres sujets témoins. Pour répondre à cette question, nous utiliserons la **cohorte AlphaLewyMA** (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01876459>) qui est déjà constituée, qui comporte des patients MA, MCL à des stades précoces et de démence (51 MCL prodromiques ; 16 MCL déments ; 33 MA prodromiques ; 32 MA déments ; 13 MA-MCL ; 21 Ct) et qui a déjà permis de répondre à de nombreuses questions concernant les biomarqueurs dans le LCS des patients MCL (Bousiges et al., 2016 ; 2018 ; 2020).

Porteur : Olivier Bousiges (Laboratoire ICube)

Références :

- Atarashi R, Wilham JM, Christensen L, Hughson AG, Moore RA, et al. 2008. Simplified ultrasensitive prion detection by recombinant PrP conversion with shaking. *Nat Methods* 5: 211-2
- Bongianni M, Ladogana A, Capaldi S, Klotz S, Baiardi S, et al. 2019. alpha-Synuclein RT-QuIC assay in cerebrospinal fluid of patients with dementia with Lewy bodies. *Ann Clin Transl Neurol* 6: 2120-26
- Bousiges O, Cretin B, Lavaux T, Philippi N, Jung B, et al. Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Biomarkers (Phospho-Tau181, total-Tau, A β 42, and A β 40) in Prodromal Stage of Alzheimer's Disease and Dementia with Lewy Bodies. *J Alzheimers Dis*. 2016;51(4):1069-83.
- Bousiges O, Bombois S, Schraen S, Wallon D, Quillard MM, et al. 2018. Cerebrospinal fluid Alzheimer biomarkers can be useful for discriminating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease at the prodromal stage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 89: 467-75
- Bousiges O, Philippi N, Lavaux T, Perret-Liaudet A, Lachmann I, et al. Differential diagnostic value of total alpha-synuclein assay in the cerebrospinal fluid between Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies from the prodromal stage. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Sep 29;12(1):120.
- Fairfoul G, McGuire LI, Pal S, Ironside JW, Neumann J, et al. 2016. Alpha-synuclein RT-QuIC in the CSF of patients with alpha-synucleinopathies. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 3: 812-18
- Lehmann S, Delaby C, Boursier G, Catteau C, Ginestet N, et al. 2018. Relevance of A β 42/40 Ratio for Detection of Alzheimer Disease Pathology in Clinical Routine: The PLMR Scale. *Frontiers in aging neuroscience*
- McKeith I, Fairbairn A, Perry R, Thompson P, Perry E. 1992. Neuroleptic sensitivity in patients with senile dementia of Lewy body type. *BMJ* 305: 673-8
- Thomas AJ, Donaghy P, Roberts G, Colloby SJ, Barnett NA, et al. 2018. Diagnostic accuracy of dopaminergic imaging in prodromal dementia with Lewy bodies. *Psychol Med*: 1-7