

Identification de marqueurs précoces de maladies neurodégénératives chez des personnes à risque

Une étude promue par l'AP-HP a montré pour la première fois que des individus asymptomatiques risquant de développer une dégénérescence fronto-temporale (DFT) ou une sclérose latérale amyotrophique (SLA), car porteurs de la mutation c9orf72, présentent des altérations cognitives, anatomiques et structurales très précoces, avant l'âge de 40 ans.

L'identification de ces marqueurs avant l'apparition des symptômes de la maladie est une découverte majeure car de tels marqueurs sont essentiels pour la mise au point d'essais thérapeutiques et le suivi de leur efficacité.

Cette étude menée à l'Institut du cerveau et de la moelle épinière – Inserm / CNRS / UPMC – à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière AP-HP, par le Dr Isabelle Le Ber, Anne Bertrand et Olivier Colliot (chercheur CNRS), a bénéficié d'un financement dans le cadre du programme de recherche translationnelle en santé (PRT-S).

Ses résultats ont été publiés le 02 décembre 2017 dans [JAMA Neurology](#).

Les dégénérescences fronto-temporales (DFT) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA) sont des maladies neurodégénératives pouvant avoir une cause génétique commune, dont la plus fréquente est une mutation du gène c9orf72. Certains développements précliniques ciblant ce gène offrent des perspectives thérapeutiques encourageantes. Afin de pouvoir tester l'efficacité de ces thérapeutiques potentielles, l'identification de marqueurs pour détecter l'apparition des lésions au stade précoce et suivre l'évolution de la maladie est indispensable.

En effet, il est maintenant établi que les maladies neurodégénératives causent des modifications biologiques et morphologiques plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes de la maladie. Ces stades pré-symptomatiques représentent probablement la meilleure fenêtre d'intervention thérapeutique pour stopper le processus neurodégénératif avant qu'il ne cause des dommages irréversibles au niveau du cerveau. L'objectif de ce travail est donc d'identifier des marqueurs du début du processus lésionnel, de la conversion clinique, c'est-à-dire de l'apparition des premiers symptômes cliniques et de la progression de la maladie.

Cette étude multimodale a été réalisée à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, sur une large cohorte de 80 personnes asymptomatiques porteuses de la mutation c9orf72, donc à risque de développer une DFT ou une SLA dans quelques années. Ces personnes ont été suivies pendant 36 mois (analyses neuropsychologiques, structurales et micro-structurales de la substance blanche du cerveau, du métabolisme cérébral, examens biologiques et cliniques) afin d'identifier des marqueurs cliniques, biologiques, de neuroimagerie, de métabolisme cérébral...

Les résultats de cette étude ont montré pour la première fois des altérations cognitives et structurales très précoces chez des sujets de moins de 40 ans, qui sont détectables en moyenne 25 ans avant le début des symptômes. Des troubles praxiques (difficultés dans la réalisation de certains gestes) apparaissent de façon précoce. Ce ne sont pas des symptômes classiques des DFT, et l'une des hypothèses est qu'ils pourraient être dus à une modification précoce du développement de certaines régions cérébrales, peut-être liée à la mutation. De façon intéressante, des altérations de la substance blanche du cerveau, détectées précocement par l'IRM, prédominant dans les régions frontales et temporales, les régions cibles de la maladie, et pourraient donc constituer l'un des meilleurs biomarqueurs de la maladie. Dans son ensemble, cette étude apporte une meilleure compréhension du spectre de la maladie causée par des altérations de c9orf72.

La mise en évidence de biomarqueurs à des stades très précoces est un premier pas vers le développement d'outils nécessaires à l'évaluation de nouveaux traitements. En effet, afin de prévenir l'apparition de la maladie il est nécessaire d'administrer des médicaments aux stades présymptomatiques et donc de développer des outils qui permettent de savoir quand commencer le traitement et de mesurer son efficacité.

Source:

Early Cognitive, Structural, and Microstructural Changes in Presymptomatic C9orf72 Carriers Younger Than 40 Years

Anne Bertrand, MD, PhD; JunhaoWen, MS; Daisy Rinaldi, PhD; Marion Houot, MS; Sabrina Sayah, MS; Agnès Camuzat, PhD;

Clémence Fournier, PhD; Sabrina Fontanella, MS; Alexandre Routier, MS; Philippe Couratier, MD; Florence Pasquier, MD, PhD;

Marie-Odile Habert, MD; Didier Hannequin, MD, PhD; Olivier Martinaud, MD, PhD; Paola Caroppo, MD, PhD; Richard Levy, MD, PhD;

Bruno Dubois, MD; Alexis Brice, MD; Stanley Durrleman, PhD; Olivier Colliot, PhD; Isabelle Le Ber, MD, PhD;

for the Predict to Prevent Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis (PREV-DEMALS) Study Group

JAMA Neurol. 2017 Dec 2.

[doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4266](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4266)

À propos de l'AP-HP : L'AP-HP est un centre hospitalier universitaire à dimension européenne mondialement reconnu. Ses 39 hôpitaux accueillent chaque année 10 millions de personnes malades : en consultation, en urgence, lors d'hospitalisations programmées ou en hospitalisation à domicile. Elle assure un service public de santé pour tous, 24h/24, et c'est pour elle à la fois un devoir et une fierté. L'AP-HP est le premier employeur d'Ile de-France : 100 000 personnes – médecins, chercheurs, paramédicaux, personnels administratifs et ouvriers – y travaillent. <http://www.aphp.fr>

A propos du CNRS : Le Centre national de la recherche scientifique est le principal organisme public de recherche en France et en Europe. Il produit du savoir et met ce savoir au service de la société. Avec

près de 32 000 personnes, un budget pour 2016 de 3,2 milliards d'euros dont 749 millions d'euros de ressources propres, et une implantation sur l'ensemble du territoire national, le CNRS exerce son activité dans tous les champs de la connaissance, en s'appuyant sur plus de 1100 laboratoires. Avec 21 lauréats du prix Nobel et 12 de la Médaille Fields, le CNRS a une longue tradition d'excellence. Le CNRS mène des recherches dans l'ensemble des domaines scientifiques, technologiques et sociétaux : mathématiques, physique, sciences et technologies de l'information et de la communication, physique nucléaire et des hautes énergies, sciences de la planète et de l'Univers, chimie, sciences du vivant, sciences humaines et sociales, environnement et ingénierie.

A propos de l'Inserm : Créé en 1964, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) est un établissement public à caractère scientifique et technologique, placé sous la double tutelle du Ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et du ministère des Affaires sociales, de la Santé. L'Inserm est le seul organisme public français dédié à la recherche biologique, médicale et à la santé humaine avec près de 15000 chercheurs, ingénieurs, techniciens, hospitalo-universitaires, post-doctorants et quelque 300 laboratoires. Ses chercheurs ont pour vocation l'étude de toutes les maladies, des plus fréquentes aux plus rares. L'Inserm est membre fondateur d'Aviesan*, l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé créée en 2009.

* Autres membres fondateurs d'Aviesan : CEA, CNRS, CHRU, CPU, INRA, INRIA, Inserm, Institut Pasteur, IRD

[Accéder à la salle de presse](#) [Suivre l'Inserm sur Twitter](#) : @Inserm [Sur facebook](#) [LinkedIn](#)