

Les agrégats d'alpha-synucléine : un biomarqueur du diagnostic et du pronostic des synucléinopathies ?



Alpha-synuclein aggregates in peripheral tissues: A potential biomarker for synucleinopathies?

L. Couloume^a
L. Leclair-Visonneau^{a,b,c}
P. Derkinderen^{a,b,c}

^aService de neurologie, CHU de Nantes, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes, France

^bInserm, U1235, 44035 Nantes, France

^cUniversité de Nantes, 44093 Nantes, France

RÉSUMÉ

D'un point de vue neuropathologique, la maladie de Parkinson est caractérisée par la présence d'inclusions intraneuronales composées d'agrégats d'alpha-synucléine. Ces inclusions sont non seulement présentes dans le système nerveux central mais aussi dans les systèmes nerveux autonomes périphériques. Certains de ces tissus périphériques, comme le tractus digestif, la peau et les glandes sous-maxillaires sont accessibles par biopsie du vivant du patient, ce qui pourrait en faire une source de biomarqueurs originaux. L'objectif de cette revue est de discuter l'utilisation potentielle et les limitations de ces biopsies périphériques comme marqueur de diagnostic et de pronostic de la maladie de Parkinson et plus globalement des synucléinopathies.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

SUMMARY

The neuropathological hallmark of Parkinson's disease is the presence of intraneuronal accumulation of aggregated alpha-synuclein. These inclusions are not confined to the central nervous system, but have also been reported in peripheral tissues. Some of these tissues, such as the gastrointestinal tract, the skin and the submandibular glands are accessible to biopsies, making them a putative original source of biomarkers. In this review, we discuss the usefulness and limitation of peripheral biopsies as a biomarker for disease diagnosis and prognosis in Parkinson's disease and other synucleinopathies.

© 2018 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Il est désormais bien établi que le processus pathologique de la maladie de Parkinson ne se limite pas à la substance noire, mais qu'il touche aussi les systèmes nerveux autonomes périphériques. Ceci a ouvert de nouvelles voies de recherche sur le développement et la mise au point de biomarqueurs des synucléinopathies à partir de biopsies de tissus périphériques.

LA MALADIE DE PARKINSON, CHEF DE FILE DES SYNUCLÉINOPATHIES

D'un point de vue neuropathologique, la maladie de Parkinson est caractérisée par une perte des neurones dopaminergiques de la substance

noire. Cette perte neuronale s'accompagne d'inclusions intracellulaires dans les somas (corps de Lewy) et/ou dans les prolongements (neurites de Lewy) des neurones survivants. Les corps et prolongements de Lewy ont été identifiés pour la première fois dans des cerveaux de patients parkinsonien en 1912 par le neuroanatomiste allemand Friedrich Heinrich Lewy en utilisant des techniques d'histochimie, approche qui a été utilisée pendant près de 80 ans [1]. En 1997, une équipe de Cambridge a montré que les corps et prolongements de Lewy étaient fortement immunoréactifs pour une protéine neuronale, l'alpha-synucléine et l'immunohistochimie de l'alpha-synucléine est depuis devenue la technique de référence

MOTS CLÉS

Maladie de Parkinson
Synucléinopathies
Côlon
Glandes salivaires
Peau
Biopsies et biomarqueur

KEYWORDS

Parkinson's disease
Synucleinopathies
Colon
Salivary glands
Skin
Biopsies
Biomarker

Auteur correspondant :

P. Derkinderen,
Inserm U1235, CHU de Nantes,
place Alexis-Ricordeau, 44093
Nantes, France.
Adresses e-mail :
derkinderenp@yahoo.fr,
pascal.derkinderen@chu-nantes.fr

Les agrégats d'alpha-synucléine :
un biomarqueur du diagnostic et du pronostic des
synucléinopathies ?

pour détecter la pathologie de Lewy [2]. Des travaux ultérieurs ont montré que les inclusions intra-oligodendrocytaires caractéristiques de l'atrophie multisystématisée étaient elles aussi constituées d'alpha-synucléine [3]. Le concept de synucléinopathie, qui comprend essentiellement la maladie de Parkinson, la démence à corps de Lewy et l'atrophie multisystématisée, était né [4].

LA MALADIE DE PARKINSON EST UNE SYNUCLEINOPATHIE SYSTEMIQUE

La découverte de l'immunoréactivité pour l'alpha-synucléine des corps et prolongements de Lewy a conduit plusieurs équipes à utiliser cette approche pour « réexaminer » la présence et la distribution de la pathologie de Lewy non seulement dans le système nerveux central mais aussi dans les systèmes nerveux autonomes périphériques. Une large étude autopsique japonaise a montré que les fibres sympathiques qui innervent les muscles pilo-érecteurs et les vaisseaux cutanés contenaient des dépôts d'alpha-synucléine chez près de 70 % des patients [5]. L'innervation sympathique des glandes sous-maxillaires et le système nerveux entérique, qui assure l'innervation du tractus digestif sont quant à eux affectés par le processus pathologique chez la quasi-totalité des patients parkinsoniens [6,7].

DES BIOPSIES POUR FAIRE LE DIAGNOSTIC DE SYNUCLEINOPATHIE DANS LA MALADIE DE PARKINSON ?

La peau, les glandes salivaires et le tube digestif sont facilement accessibles du vivant du patient en utilisant des biopsies. Ceci a logiquement conduit plusieurs groupes à essayer de détecter l'alpha-synucléine pathologique dans des biopsies de ces 3 organes chez des patients parkinsoniens (Fig. 1). Les premières études se sont intéressées au tube digestif. En utilisant une technique de microdissection développée au laboratoire, nous avons montré que des biopsies coliques réalisées en routine permettaient de mettre en évidence des dépôts d'alpha-synucléine phosphorylée chez 21 patients parkinsoniens sur 30 qui avaient été inclus et chez aucun des 10 témoins [8] (Fig. 2). Ce marqueur de diagnostic pourrait être aussi utilisé comme marqueur de pronostic puisque nous avons récemment montré que les patients parkinsoniens avec un trouble du comportement en sommeil paradoxal ont plus d'agrégats d'alpha-synucléine dans le colon [9]. La technique de microdissection que nous avons utilisé permet une analyse précise des neurones du tube digestif mais elle doit être réalisée juste après la réalisation des biopsies par une personne entraînée [10]. Ceci limite son usage pour des études à large échelle et rétrospectives. C'est pourquoi, plusieurs équipes ont essayé de détecter des dépôts d'alpha-synucléine en utilisant des biopsies digestives incluses en paraffine, qui est une technique de routine utilisée par les laboratoires d'anatomo-pathologie. Malheureusement, les marquages anti-alpha-synucléine réalisés avec cette technique ne permettent pas jusqu'à maintenant de discriminer de façon fiable et reproductible patients parkinsoniens et témoins [11]. Pour ce qui est de la peau, de nombreuses études sont disponibles. Les résultats en termes de détection de dépôts d'alpha-synucléine sont variables, avec une sensibilité qui

Maladies neurodégénératives

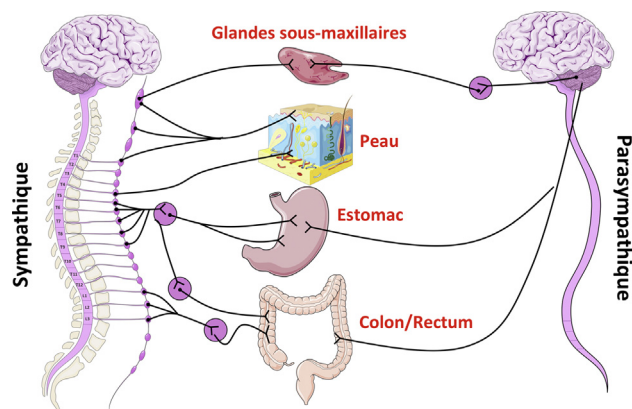


Figure 1. Organes cibles des systèmes nerveux autonomes périphériques qui contiennent des corps et prolongements de Lewy chez les patients parkinsoniens et qui sont accessibles par biopsie.

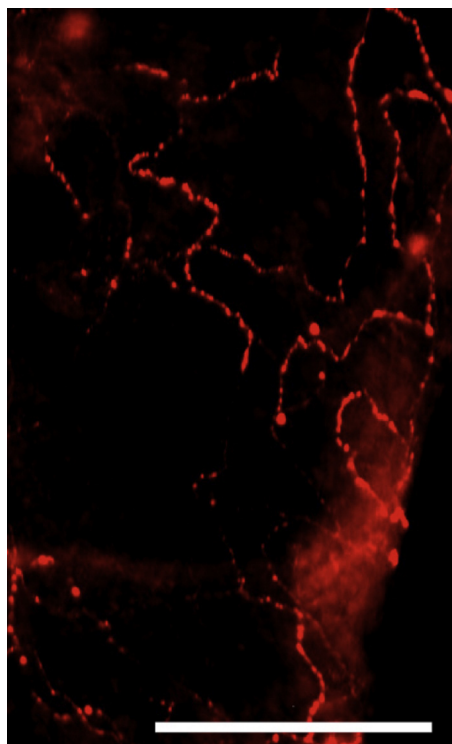


Figure 2. Pathologie de Lewy observée dans une biopsie digestive de patient parkinsonien. La biopsie digestive est disséquée puis marquée avec un anticorps dirigé contre l'alpha-synucléine phosphorylée, donnant un aspect en chapelet évocateur prolongements de Lewy. Barre d'échelle : 200 μ M.

varie de 0 à 100 % (revue dans [12]). Ceci peut s'expliquer par des différences de méthodologie entre les études (sites de prélèvement, profondeur de la biopsie et technique d'immunohistochimie pour l'analyse) [12]. Il semblerait que les biopsies 'proximales', prélevées en paravertébral cervical permettent de détecter l'alpha-synucléine pathologique avec

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8690617>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8690617>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)