

République Algérienne Démocratique et Publique
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITÉ SALAH BOUBNIDER
CONSTANTINE 3

FACULTE DE MEDECINE

Département de Pharmacie



Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

THEME:

Protéine tau et peptides amyloïdes : Intérêts diagnostiques

Réalisé et soutenu par :

Abbassi Omair

Boukhediche Abdellah

Chekirou Alaedine

Santouh Zakaria

Encadré par :

Pr. Semra Karima

Professeur en biochimie

Année universitaire : 2021/2022

Table des matières

Remerciements	i
Dédicaces	ii
Table des matières	vi
Liste des figures	xi
Liste des tableaux	xiii
Liste des abréviations	xiv
Introduction	1
Chapitre I: Concepts biochimiques	3
1 Physiologie de la protéine tau	4
1.1 Du gène à la protéine	4
1.1.1 Différentes isoformes de la protéine tau.....	5
1.1.2 Structure et domaines de la protéine.....	6
1.1.2.1 Domaine de liaison à la MT	7
1.1.2.2 Domaine riche en proline.....	7
1.1.2.3 Domaine N-terminal	7
1.1.2.4 Domain C-terminal.....	8
1.1.2.5 Aspects conformationnels.....	9
1.2 Localisation	10
1.2.1 Tau est une protéine cytosolique	11
1.2.2 Tau est une protéine nucléaire	11
1.2.3 Localisation synaptique de tau.....	12
1.2.4 Association de tau avec des membranes neuronales.....	13
1.2.5 Localisation extracellulaire de Tau	14
1.3 Fonctions biologiques.....	15
1.3.1 Stabilisation et la dynamique des microtubules	15
1.3.2 Effets de protéine tau sur le transport axonal rapide	17
1.3.3 Stabilité nucléaire.....	19
1.3.4 Activation synaptique	19
1.4 Régulation de la sécrétion de protéine tau	20
1.5 Les modifications post-traductionnelles de la protéine tau (PTM).....	20

1.5.1	Phosphorylation	21
1.5.2	Autres modifications post-traductionnelles.....	22
2	Peptides Amyloïdes β ($A\beta$).....	26
2.1	L'historique d' $A\beta$	26
2.2	Métabolisme et régulation d' $A\beta$	26
2.2.1	Origine du peptide $A\beta$	26
2.2.2	Voies de maturation du peptide $A\beta$	27
2.2.2.1	Voie non-amyloïdogénique et α -sécrétase	27
2.2.2.2	Voie amyloïdogénique, β et γ -sécrétases.....	28
2.2.2.3	Voie de la η -sécrétase	29
2.2.3	Traffic de l'APP	29
2.2.3.1	Voie de sécrétion de l'APP.....	30
2.2.4	Lieu de production et de localisation des peptides β -amyloïdes ($A\beta$).....	31
2.2.4.1	Voie non-amyloïdogénique	32
2.2.4.2	Voie amyloïdogénique	32
2.2.4.2.1	Clivage par la β -sécrétase (BACE-1)	33
2.2.4.2.2	Clivage par la γ -sécrétase	33
2.2.5	Dégradation du peptide $A\beta$	34
2.2.6	Les mutations affectant la production du peptide $A\beta$	35
2.2.7	Mécanisme de formation des fibres $A\beta$	36
2.3	Structure et différentes formes du peptide $A\beta$	38
2.4	Rôle physiologique et toxique du peptide $A\beta$	41
3	Analyses biologiques.....	42
3.1	Bio-marqueurs actuels.....	43
3.1.1	Phase pré-analytique	43
3.1.2	Méthodes disponibles.....	44
3.1.3	Bio marqueurs disponibles.....	45
3.1.3.1	Marqueurs de la voie amyloïde	45
3.1.3.2	Marqueurs de la voie de protéine tau	45
3.1.4	Différents rapports/index calculés	46
3.1.4.1	Innotest Amyloid tau Index (IATI)	46
3.1.4.2	Rapport $A\beta$ 1-42/ $A\beta$ 1-40	46
3.1.4.3	Rapport $A\beta$ 1-42/p-tau.....	47

3.1.4.4	Rapport tau/p-tau	47
3.1.5	Résultats et interprétations	47
3.2	Marqueurs en développement	48
3.2.1	Marqueurs sanguins	48
3.2.2	Nouveaux marqueurs	49
Chapitre II : Neuropathies dégénératives liées à la protéine tau et aux peptides amyloïdes ..		50
1	Hyperphosphorylation et Agrégation pathologiques de la protéine tau dans les tauopathies ..	51
1.1	Hyperphosphorylation de protéine tau	51
1.2	Agrégation de protéine tau.....	51
2	Maladie d'Alzheimer	52
2.1	Historique	52
2.2	Description.....	52
2.3	Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer	53
2.3.1	Lésions par accumulation.....	54
2.3.1.1	Plaques amyloïdes	54
2.3.1.2	Dégénérescence neurofibrillaires.....	57
2.3.2	Lésions par manqué.....	59
2.3.2.1	Perte neuronale	59
2.3.3	Modifications réactionnelles.....	59
2.3.3.1	Inflammation	59
2.4	Relation entre les plaque amyloïde- β et la protéine tau dans la Maladie d'Alzheimer	60
2.5	Symptômes	60
2.5.1	Stade prédéméntiel	61
2.5.2	Stade démentiel ou forme sévère de MA.....	62
2.5.3	Atteinte focale corticale non amnésique (Formes atypiques de MA)	62
2.5.3.1	Atrophie corticale postérieure (ACP).....	62
2.5.3.2	APP logopénique.....	64
2.6	Démarche diagnostique.....	64
2.6.1	Entretien	65
2.6.1.1	Antécédents	65
2.6.1.2	Mode de début et progression	66
2.6.1.3	Troubles psychocomportementaux	66
2.6.1.4	Évaluation fonctionnelle	67

2.6.2	Intérêt des biomarqueurs du LCR dans le diagnostic différentiel de la MA.....	67
3	Tauopathies	69
3.1	Épidémiologie des tauopathies.....	69
3.2	Agrégation de tau et mauvais repliement	71
3.3	Classification des tauopathies.....	72
3.3.1	Classification basée sur un point de vue pathologique	72
3.3.2	Classification syndromique basée sur le domaine prédominant affecté.....	73
3.3.3	Classification selon leur les étiologies	73
3.4	Aspects génétiques et marqueurs biochimiques	74
3.5	Symptômes cliniques.....	75
3.5.1	Démence fronto-temporale	75
3.5.2	Syndromes paralysie supranucléaire progressive (PSP)	76
3.5.3	Syndrome corticobasal	77
3.5.4	Encéphalopathie traumatique chronique	77
3.5.5	Maladie d'Alzheimer.....	78
3.6	Distribution spatio-temporelle des lésions tau dans les schémas cérébraux.....	79
3.7	Neuropathologie	81
3.7.1	Macroscopie et prélèvement de tissus.....	81
3.7.2	Lésions microscopiques dans les colorations histochimiques	82
3.7.3	Lésions microscopiques observées par immunohistochimie.....	82
3.8	Complexité clinico-pathologique des tauopathies.....	84
3.8.1	Biomarqueurs pour les tauopathies	84
3.8.2	Neuroimagerie structurale.....	86
3.8.3	Biofluide.....	86
3.9	Distribution de la pathologie tau	88
3.10	Pathologie tau associée à divers troubles	88
4	Angiopathie amyloïde cérébrale	89
4.1	Forme sporadique	89
4.1.1	Epidémiologie.....	89
4.1.2	Anatomopathologie.....	90
4.1.3	PHYSIOPATHOLOGIE	91
4.1.3.1	Accumulation d'Aβ amyloïde.....	91
4.1.3.2	Dysfonction vasculaire	91
4.1.3.3	Facteurs génétiques : ApoE.....	92

4.1.4	Présentation clinique.....	92
4.1.4.1	Hémorragie intracérébrale lobaire	92
4.1.4.2	Le déficit cognitif	93
4.1.4.3	Symptômes ou signes neurologiques transitoires (TFNE).....	93
4.1.4.4	Formes inflammatoires	94
4.2	Angiopathies Amyloïdes Cérébrales Familiales	95
4.3	Diagnostic des angiopathies amyloïdes cérébrales	97
Chapitre III: Perspectives		98
1	Approches thérapeutiques.....	99
1.1	Traitements symptomatiques.....	99
1.1.1	Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE).....	100
1.1.2	Antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA)	100
1.2	Thérapies anti-amyloïde	100
1.2.1	Réduction de la production d'A β	100
1.2.2	Réduction de l'agrégation d'A β	101
1.2.3	Augmentations de la clairance du peptide A β	101
1.2.4	Approches immunologiques	101
1.2.4.1	Immunothérapie active (vaccination).....	102
1.2.4.2	Immunothérapie passive (anticorps monoclonal).....	102
1.3	Thérapies anti-Tau.....	103
1.3.1	Immunothérapie de la protéine tau	103
1.4	Développement de la prévention	104
1.5	Nouvelles cibles thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer (Espoir de la Gérosceince)	105
Conclusion		107
Références.....		108
Résumé.....		124

Abstract

The tau protein and the amyloid peptides ($A\beta$) are molecules often addressed together, because they are the main components of well-defined neuropathological lesions and are often found together: Neurofibrillary tangles, on one hand, and amyloid plaques, on the other. These lesions are mainly associated with neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease, frontotemporal dementia), which are themselves characterized by progressive and evolving damage to the nervous system leading to the death of neurons in the regions affected by the degeneration.

$A\beta$ peptides are derived from the cleavage of the transmembrane protein, precursor of the amyloid protein (APP), playing a neuronal trophic role. These peptides, generated by a complex metabolism, can accumulate pathologically and aggregate in the cerebral parenchyma. The tau protein, which participates in the stability of microtubules, has many phosphorylation sites that can accumulate in hyperphosphorylated form in the pathologies that are then called "tauopathies".

These molecules have modified relative concentrations in the cerebrospinal fluid of patients suffering from Alzheimer's disease and in several other neurological pathologies. This paved the way for the use of their dosage as a significant contribution to the early diagnosis of Alzheimer's disease and other related pathologies. Research concerning these molecules is at the heart of new therapeutic and diagnostic means targeting these neurodegenerative diseases.

Key words: Tau protein, Amyloid peptides ($A\beta$), Neurodegenerative diseases.

Résumé

La protéine tau et les peptides amyloïdes (A β) sont des molécules souvent abordées de concert, car ils sont les composants principaux de lésions neuropathologiques bien définies et souvent retrouvées ensemble : les dégénérescences neurofibrillaires, d'une part, et les plaques amyloïdes, d'autre part. Ces lésions sont principalement associées à des maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, démences frontotemporales), elles-mêmes caractérisées par une atteinte progressive et évolutive du système nerveux aboutissant à la mort des neurones dans les régions concernées par la dégénérescence.

Les peptides A β sont issus du clivage de la protéine transmembranaire, précurseur de la protéine amyloïde (APP), jouant un rôle trophique neuronal. Ces peptides, générés par un métabolisme complexe, peuvent s'accumuler pathologiquement et s'agréger dans le parenchyme cérébral. La protéine tau, qui participe à la stabilité des microtubules, présente de nombreux sites de phosphorylation pouvant s'accumuler sous forme hyperphosphorylée dans les pathologies que l'on nomme alors « tauopathies ».

Ces molécules ont des concentrations relatives modifiées dans le liquide céphalorachidien de patients atteints de maladie d'Alzheimer ainsi que dans plusieurs autres pathologies neurologiques. Cela a ouvert la voie à l'utilisation de leur dosage comme une contribution significative au diagnostic précoce et de confirmation de ce type de maladies. Les recherches sur ces molécules sont au cœur des nouveaux moyens thérapeutiques et diagnostiques ciblant ces affections neurodégénératives.

Mots-clés : Protéine tau, Peptides amyloïdes (A β), Maladies neurodégénératives.