

Origine traumatique	Origine infectieuse	Origine toxique	Origine génétique directe	Origine génétique indirecte
Démence pugilistique ou démence du boxeur et les encéphalites chroniques traumatiques (CST) Syndrome démentiel progressif lié à des traumatismes crâniens répétés. Fréquent chez les boxeurs et les joueurs de hockey et de football américain.	Syndrôme parkinsonien postencéphalitique (PEP) Syndrome parkinsonien, dystonie, épisodes délirants, troubles démentiels causés par le virus de la grippe espagnole.	Syndrôme parkinsonien atypique de Guadeloupe Rigidité axiale, perte d'équilibre, déclin cognitif, liés à la consommation régulière de thé et de fruits de plantes tropicales locales contenant des toxines alcaloïdes.	Démence frontotemporale avec syndrome parkinsonien liée au chromosome 17 (FTDP-17) Troubles neuropsychologiques avec syndrome parkinsonien, liés à des mutations sur le gène de tau.	Dystrophie myotonique de type 1 (DM1) ou maladie de Steinert Faiblesse musculaire, cataracte, parfois troubles cardiaques, insuffisance respiratoire et retard mental, liés à la répétition de motifs dans le gène de l'enzyme DMPK, impliqué dans l'épissage de tau.
Autisme avec comportement auto-agressif syndrome démentiel progressif lié à des traumatismes crâniens répétés que s'infligent certaines personnes autistes lors de crises.	Panencéphalite sclérosante subaiguë (SSPE) ou maladie de Van Bogaert Détérioration neuropsychologique progressive causée par le virus de la rougeole et autres virus de ce type.	Syndrôme de Guam Complexe Parkinson-sclérose latérale amyotrophique-démence qui frappe les habitants de l'île de Guam, dans le Pacifique Sud, peut-être liée à une toxine contenue dans une plante locale.	Microduplication du gène MAPT dans de rares démences frontotemporales.	Maladie de Niemann-Pick de type C Maladie génétique liée à des mutations du gène NPC1, impliqué dans le transport des lipides dans les cellules. Ces mutations entraînent l'accumulation de cholestérol dans le foie et la rate ainsi que de lipides dans les neurones. Les patients présentent des dégénérescences neurofibrillaires.

3. QUELQUES EXEMPLES DE TAUOPATHIES associés aux diverses causes répertoriées de ces pathologies.

■ LES AUTEURS

Simon DUJARDIN, Laetitia TROQUIER et Morvane COLIN travaillent dans l'Unité INSERM U837 Alzheimer & Tauopathies à Lille, que Luc BUÉE dirige.

■ BIBLIOGRAPHIE

R. Cailliez et al., Lentiviral delivery of the human wild-type tau protein mediates a slow and progressive neurodegenerative tau pathology in the rat brain, *Mol. Ther.*, 2013
doi: 10.1038/mt.2013.66.

L. C. Walker et al., Mechanisms of protein seeding in neurodegenerative diseases, *JAMA Neurol.*, vol. 70, pp. 304-310, 2013

H. Rosenmann, Immunotherapy for targeting tau pathology in Alzheimer's disease and tauopathies, *Curr. Alzheimer Res.*, vol. 10, pp. 217-28, 2013.

Alzheimer. Vivre avec la maladie et la comprendre, *L'Essentiel Cerveau&Psycho*, février 2013.

L. Buée et al., Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, vol. 33, pp. 95-130, 2000.

exon, et donc de changer la proportion des isoformes à quatre domaines de liaison *versus* celles à trois domaines de liaison.

Un changement dans l'équilibre des isoformes de tau à trois ou quatre domaines de liaison aux microtubules pourrait expliquer qu'un excès de certaines isoformes conduise à un dysfonctionnement cellulaire et à une phosphorylation anormale. Le lien direct de ces causes avec la formation des agrégats est encore obscur. Néanmoins, il a été observé qu'en condition pathologique, la conformation de la protéine tau change, ce qui entraîne son agrégation. Ce changement de conformation est associé à une hyperphosphorylation (augmentation du nombre de sites phosphorylés ou du nombre de protéines phosphorylées) et à une phosphorylation anormale (phosphorylation de certains sites qui ne le sont pas habituellement) des isoformes de la protéine tau.

Il n'en reste pas moins que la cause de l'agrégation de la protéine tau reste un mystère. Récemment, certains neurobiologistes ont émis l'hypothèse que la cellule formerait ces agrégats pour se protéger d'espèces très toxiques de la protéine tau : les oligomères – des complexes solubles de plusieurs protéines.

Un autre point essentiel doit être éclairci. Dans certaines tauopathies sporadiques telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie

de Steele-Richardson et la démence à grains argyrophiles (des agrégats fusiformes de tau), l'agrégation de tau suit une progression spatio-temporelle. Comment ces maladies se propagent-elles dans le cerveau ? Dans les phases précoces de la maladie d'Alzheimer, quand le patient n'a pas de trouble cognitif, l'agrégation est observée dans le cortex entorhinal et l'hippocampe. Puis les agrégats se répandent dans le néocortex temporal. Les premiers symptômes cliniques de la pathologie (troubles cognitifs, changements subtils du comportement) apparaissent à ce stade. Enfin, les lésions s'étendent dans tout le néocortex associatif, y compris les régions frontales, pariétales et occipitales (voir la figure 2).

Une propagation de type prion

Ces stades de la pathologie sont établis et caractérisés depuis plusieurs années, mais les mécanismes inhérents à cette progression spatio-temporelle restent inconnus. Mais une série d'études a conduit à formuler l'hypothèse suivante : les tauopathies ressembleraient à des maladies à prions. Comme la maladie de Creutzfeldt-Jakob, elles seraient liées à la propagation de protéines anormales (ici tau) d'un neurone à un autre, puis d'une population neuronale à une autre. De proche en proche, les pro-

téines tau pathogènes y transformeraient les protéines endogènes en protéines pathogènes, répandant ainsi progressivement la maladie dans le cerveau.

En 2009, Florence Clavaguera, dans l'équipe de Markus Tolnay à l'Université de Bâle en Suisse, et ses collègues ont montré qu'une injection d'extraits de cerveau de souris contenant des agrégats de tau chez des souris exprimant la protéine tau humaine normale entraîne le développement d'une pathologie tau chez ces souris : les agrégats étaient retrouvés non seulement au site d'injection, mais aussi à distance. Et ils contenaient des protéines tau humaines et murines. Pour la première fois, une étude suggérait que les agrégats de tau sont transmissibles d'une région du cerveau à une autre.

En 2012, deux équipes ont annoncé qu'elles avaient élaboré des modèles murins de progression spatio-temporelle des agrégats de la protéine tau *via* les synapses. Tout d'abord, les chercheurs ont fait s'exprimer, dans le cortex entorhinal de souris, une protéine tau humaine mutée, retrouvée dans certaines tauopathies familiales rares. La pathologie s'est développée peu à peu dans diverses régions de l'hippocampe liées au cortex entorhinal, suggérant le passage de la pathologie d'une région à une autre.

Toutefois, le contrôle de l'expression de tau mutée dans le seul cortex entorhinal chez ces souris n'était pas fiable. Il était possible que la protéine tau mutée ait été exprimée dans d'autres régions. Pour pallier ce biais technique, notre équipe a développé un autre modèle de la progression spatio-temporelle des agrégats de tau où le gène de la protéine tau humaine serait transmis au

rongeur par un vecteur de gène injecté dans l'hippocampe. Cette fois, le gène codait une isoforme de la protéine tau humaine sauvage, non mutée. L'utilisation d'une forme sauvage de la protéine tau présente l'avantage de se rapprocher des tauopathies sporadiques telles que la maladie d'Alzheimer, la démence à grains argyrophiles et la maladie de Steele-Richardson, où une propagation des agrégats de tau est observée (dans les tauopathies d'origine génétique, les protéines tau mutées sont exprimées dans tous les neurones et donc dans tout le cerveau, et il est difficile d'évaluer si une propagation de neurone à neurone a lieu). La protéine tau humaine a été exprimée de façon importante, ce qui a conduit à son hyperphosphorylation et à son agrégation. Avec le vieillissement des animaux, nous avons observé une propagation progressive des protéines tau humaine dans les régions cérébrales reliées, *via* des synapses, aux neurones du site d'injection, où la protéine tau humaine est exprimée. Ces différents modèles montrent donc que les protéines tau pathogènes se propagent à travers les synapses.

Très récemment, plusieurs études ont suggéré que cette propagation des lésions serait due à l'existence d'un mécanisme de transfert intercellulaire des protéines tau. *In vitro*, plusieurs études ont ainsi montré que la protéine tau est capable d'entrer dans des cellules depuis le milieu extracellulaire et d'y déclencher l'agrégation de protéines tau. C'est à la suite de tous ces résultats qu'a émergé l'hypothèse postulant que les tauopathies ressembleraient aux maladies à prions.

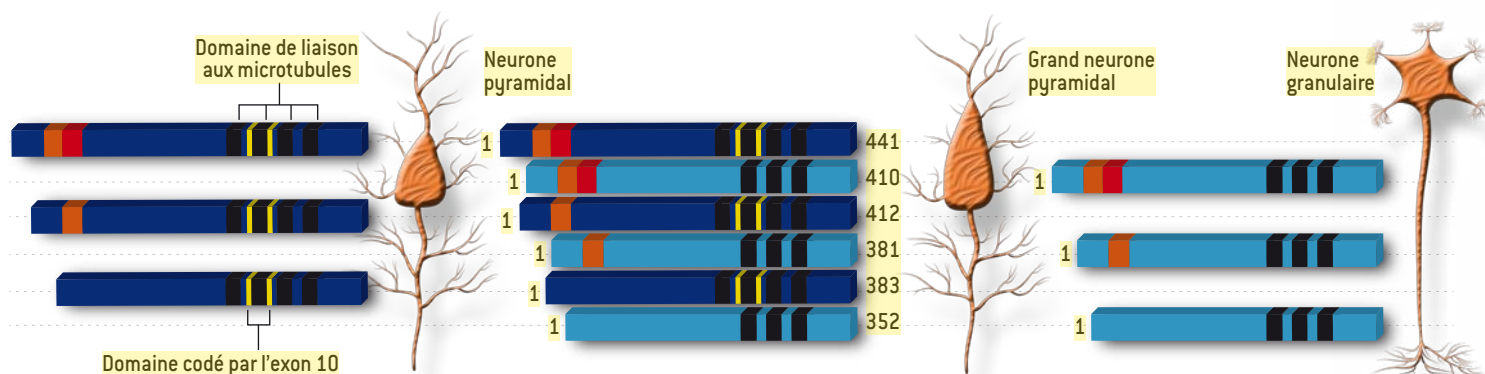
Toutefois, une telle propagation des protéines tau d'un neurone à l'autre n'est

plausible que si la protéine tau est capable de sortir d'un neurone vers le milieu extracellulaire. Quel mécanisme assure ce transfert ? Plusieurs hypothèses sont discutées aujourd'hui. Selon la plus en vogue, la protéine tau se déplacerait *via* des exosomes, de petites vésicules de 50 à 100 nanomètres de diamètre qui assurent le transfert dans la synapse, c'est-à-dire le passage de molécules entre les deux neurones connectés par la synapse. Les exosomes sont produits par invagination de la membrane de vésicules plus grosses nommées endosomes. Une partie de ces corps multivésiculaires, contenant les exosomes, peuvent être dirigés vers la membrane de la cellule, avec laquelle ils fusionnent. Les exosomes sont alors libérés dans le milieu extracellulaire (voir l'encadré page 45).

La présence de tau au sein de vésicules extracellulaires, notamment des exosomes, est encore controversée. Selon deux études réalisées en 2012, la protéine tau serait détectée dans des vésicules extracellulaires dans des modèles cellulaires non neuronaux où la protéine tau a été surexprimée. Mais d'autres études suggèrent que la protéine tau se retrouverait sous une forme libre dans le milieu extracellulaire.

Inhiber la phosphorylation de tau

Toutes ces informations sur les protéines tau et leur rôle dans les tauopathies ont suggéré différentes stratégies thérapeutiques. À ce jour, celles-ci visent à réduire l'hyperphosphorylation de tau et son agrégation ou à augmenter sa dégradation, voire à rééquilibrer les proportions des



4. CERTAINES SOUS-POPULATIONS DE NEURONES expriment des isoformes de la protéine tau qui leur sont propres. Ainsi, les neurones qui dégénèrent dans la maladie d'Alzheimer sont principalement les grands neurones pyramidaux du néocortex associatif, qui exprimeraient les six isoformes (au centre). En revanche, dans la maladie de Steele-Richardson, seules s'agrègent les iso-

formes à quatre domaines de liaison aux microtubules, exprimées par certains neurones pyramidaux du néocortex (à gauche). Dans la maladie de Pick, seules les trois autres isoformes s'agrègent, présentes dans d'autres sous-populations neuronales comme les cellules granulaires du néocortex et du gyrus denté de l'hippocampe (à droite).