



Bonjour,

Nous avons le plaisir de vous adresser la 28^{ème} Newsletter du réseau Centre de Référence/Centres de Compétence « Démences Rares ou Précoces ». Cette newsletter a pour objectifs de diffuser des informations, outils d'évaluation, proposer des projets collaboratifs sur les DLFT, etc... à l'ensemble des partenaires du réseau. **N'hésitez pas à me contacter si vous souhaitez participer à la prochaine newsletter.** Mme Daisy Rinaldi, Chef de Projet daisy.rinaldi@aphp.fr

■ DIVERSITE CLINIQUE ET NEUROPATHOLOGIQUE DE LA TAUOPATHIE CHEZ LES PORTEURS DE DUPLICATION DU GENE MAPT

Article paru le 6 juin 2021 dans [Acta neuropathologica](#) : Wallon D & Boluda S et al.

Des microduplications de la région chromosomique 17q21.31 comportant le gène MAPT, qui code pour la protéine Tau, ont été identifiées chez de rares patients atteints d'une maladie neurodégénérative caractérisée par de graves troubles de la mémoire avec ou sans modifications du comportement et pouvant mimer cliniquement une maladie d'Alzheimer (Le Guennec et al., Mol Psychiatry 2017). La description neuropathologique d'un unique patient montrait une tauopathie primaire, qui ne correspondait pas à un sous-type connu, avec à la fois des inclusions 4R- et 3R-tau, principalement dans les régions corticales temporales et les noyaux gris centraux, sans dépôts amyloïdes. Récemment, deux sujets porteurs de la même duplication ont été rapportés avec un syndrome extrapyramidal atypique et un trouble de la marche faisant évoquer un diagnostic de paralysie supranucléaire progressive.

Nous sommes parvenus à étudier en détails le phénotype de 10 porteurs de duplications de MAPT issus de 9 familles, dont 2 nouveaux cas index non apparentés. Nous disposons des données cliniques (n=10), des biomarqueurs du liquide céphalorachidien (LCR) (n=6), des données IRM (n=8), Datscan (n=4), d'imagerie fonctionnelle (n=5), PET amyloïde (n=3) et PET Tau (n=2) ainsi que les examens neuropathologiques complets pour 4 d'entre eux.

L'âge au début de la maladie s'étendait de 37 à 57 ans, avec des troubles importants de la mémoire épisodique chez 8/10 patients, associés à des modifications du comportement chez quatre d'entre eux, tandis que parmi les deux patients préalablement rapportés avec un syndrome extrapyramidal atypique avec des troubles de la marche précoces, un avait également un déficit cognitif initial associé. Malgré des biomarqueurs du LCR initialement décrits chez 3 patients avec un peptide A β diminué dans le LCR et des protéines Tau et Tau-phosphorylée augmentées, les nouveaux patients ainsi qu'une seconde ponction lombaire chez l'un des premiers patients retrouvait finalement un A β cérébrospinal normal. De plus, l'imagerie par PET amyloïde était négative, suggérant qu'il s'agit d'une tauopathie primaire. L'imagerie par PET-Tau (18F-Flortaucipir) montrait des dépôts Tau significatifs principalement dans les deux cortex méiotemporaux. Une dénervation dopaminergique était trouvée chez 4/4 patients, dont trois sans symptômes extrapyramidaux.

L'examen neuropathologique a montré exclusivement des lésions immunoréactives Tau, confirmant définitivement le caractère primaire de la tauopathie, de manière logique avec l'altération génétique qui entraîne une augmentation de l'expression de Tau. La distribution, l'aspect et la composition des agrégats Tau 4R et 3R suggéraient l'existence d'un spectre pathologique allant de dépôts à prédominance 3R, principalement corticaux et bien corrélés avec les troubles cognitifs et comportementaux, à des dépôts à

prédominance 4R, principalement dans les noyaux gris centraux et le mésencéphale, chez les patients présentant un syndrome extrapyramidal prédominant.

Enfin, nous avons réalisé des expériences d'ensemencement in vitro dans des cellules biosenseurs HEK. Les caractéristiques morphologiques des agrégats induits par les homogénats de trois porteurs de duplication de MAPT montraient des rapports d'agrégats denses/granulaires s'étendant entre ceux induits par les homogénats d'un contrôle avec maladie de Pick et ceux d'un contrôle avec paralysie supranucléaire progressive, aux deux extrêmes.

Ces résultats suggèrent que la duplication de MAPT provoque une tauopathie primaire rare associée à des caractéristiques cliniques et neuropathologiques pleiomorphes. Nous faisons l'hypothèse que la surexpression modérée entraînée par la duplication pourrait faire le lit des agrégations rencontrées, Leur nature et les caractéristiques en termes de localisation, d'extension et donc des symptômes associés, pourrait dépendre de seeds, éléments initiateurs de l'agrégation, créés sous l'influence potentielle d'autres facteurs, génétiques ou non, dans ce contexte favorable.

*L'article est disponible sur ce [lien](#). Pour tout renseignement complémentaire, vous pouvez contacter :
Le Dr David Wallon David.wallon@chu-rouen.fr ou Le Dr Gaël Nicolas Gael.nicolas@chu-rouen.fr*

■ NOUVELLE VERSION DU SITE WEB DU POLE CAP NEURO, CENTRE RESSOURCE POUR LES PROFESSIONNELS ACCOMPAGNANT DES PERSONNES AVEC UN HANDICAP NEUROLOGIQUE

Le Pôle Cap Neuro vient de lancer la nouvelle version de son site web www.polecapneuro.org/
Pour répondre aux besoins et usages des professionnels de santé et s'inscrire dans la stratégie régionale du numérique en santé, le Pôle Cap Neuro IDF propose un site web plus ergonomique, plus facile d'usage et interconnecté avec des solutions numériques régionales de santé. La refonte du site web qui propose un contenu informatif et pédagogique actualisé sur le parcours de personnes avec un handicap neurologique est caractérisée par de nouveaux axes forts.

■ UN NOUVEL OUTIL INTERNET DE REFERENCE SUR LES APHASIES PRIMAIRES PROGRESSIVES : LA PLATEFORME APP

La Chaire de recherche sur les Aphasies Primaires Progressives - Fondation de la famille Lemaire de Québec, Canada, vous invite à visiter sa Plateforme APP <https://app-ffl.ulaval.ca/> un nouvel outil de référence sur les APP qui s'adresse aux patients et à leurs proches ainsi qu'aux professionnels de santé.

■ CYCLES D'INFORMATION ET DE SOUTIEN AUX PROCHES DE PERSONNES TOUCHEES PAR UNE DLFT

Le CHU de Lille, le Centre National de Référence Maladie d'Alzheimer Jeunes et l'Unité Cognitivo-Comportementale de Bailleul proposent des sessions d'informations et de soutien pour les aidants des personnes concernées par une DLFT, voir l'affichette en pièce jointe.

Pour vous inscrire auprès du secrétariat : cassandra.debruyne@chru-lille.fr

■ 6^{ème} JOURNEE FRANCAISE DES DLFT EN CONGRES VIRTUEL – 22 Septembre 2021

Tous les renseignements concernant cet événement sont disponibles sur ce [lien](#).