

BiblioDem

Bulletin bibliographique critique sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés

Volume 12, Numéro 1 (janvier-février 2015)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 8

La **veille bibliographique** est réalisée chaque semaine à partir de la base de données bibliographique PubMed/MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) qui répertorie la littérature scientifique internationale.

Les **bulletins sont archivés** sur les pages du Centre de Documentation de l'ISPED : http://www.isped.u-bordeaux2.fr/CDD/FR_HTML_BIBLIONET.aspx

 **BiblioDem**, la base de données cumulative est disponible : <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>

Mots-clés. Chaque référence a été indexée, les termes retenus permettent d'interroger la base **BiblioDem.** (<http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>)

Les articles et analyses présentant un intérêt pour la **cohorte Memento** sont signalisés comme tels.

Accès aux documents (réservé aux CMRR et à leurs réseaux de CMP et de spécialistes) : tous les textes des articles présentés sont disponibles en format pdf sur demande à : Evelyne.Mouillet@isped.u-bordeaux2.fr

Format des références (liste présentée par ordre alphabétique d'auteur)

Auteur(s). **Titre.** Source.

Analyse critique (titre traduit, synthèse, commentaires)

Analysé par (lecteur de l'article)

Mots-clés

1. Allard M, Husky M, Catheline G, Pelletier A, Dilharreguy B, Amieva H, Peres K, Foubert-Samier A, Dartigues JF, Swendsen J. **Mobile technologies in the early detection of cognitive decline**. PLoS One 2014 9(12):e112197.

Analyse critique: Technologies mobiles pour la détection précoce du déclin cognitif

Synthèse

L'identification des processus biologiques et physiopathologiques impliqués dans les différentes formes de démence dépend des observations précises de la performance et des capacités cognitives. Cependant, les tests traditionnels ne permettent pas de détecter les changements cognitifs subtils à cause des différences de comportements lors de la passation du test. Il est possible, grâce aux technologies mobiles, d'évaluer d'une manière répétée les fonctions cognitives et donc fournir des descriptions plus précises et précoces des difficultés cognitives, ce que ne permettent pas les instruments traditionnels en milieu hospitalier. Cette méthode d'évaluation permet également de caractériser en temps réel les associations dynamiques entre les performances cognitives et les comportements de la vie quotidienne. Dans une cohorte de résidents âgés ruraux, des examens neuropsychologiques et de neuro-imagerie ont été administrés à 60 personnes. Par ailleurs, durant une semaine, une évaluation électronique ambulatoire du comportement, des performances de la mémoire sémantique et des activités de la vie quotidienne a également été administrée.

Alors que des marqueurs d'imagerie ne corrôlaient pas avec les scores aux tests neuropsychologiques classiques, ils étaient cependant significativement associés aux performances sémantiques de la mémoire évaluées par les technologies mobiles. En outre, certaines activités de la vie quotidienne, telles que la lecture ou les mots croisés, ont été associées à l'amélioration de la performance de la mémoire sémantique aux mêmes heures de la journée.

La révolution des technologies permet de pallier les obstacles actuels rencontrés en clinique dont font parties les évaluations classiques en milieu hospitalier. La combinaison des méthodes classiques et des nouvelles approches devrait permettre l'identification des premiers facteurs de risque et des bio-marqueurs de la maladie d'Alzheimer et autres formes de démence.

Commentaires

Allard et son équipe nous présentent une étude innovatrice et très intéressante sur l'utilisation des nouvelles technologies et notamment des technologies mobiles pour l'évaluation des fonctions cognitives et des activités de la vie quotidienne chez une population âgée. L'article peut initier les cliniciens aux nouvelles méthodes d'évaluation des patients en ajoutant des dispositifs technologiques aux tests neuropsychologiques classiques, surtout dans le but de détecter précocement le déclin cognitif. La présentation de l'étude manque de détails, notamment sur l'aspect de la faisabilité. En effet, il manque une description plus précise des données récoltées par le dispositif mobile (scores aux tests réalisés, nombres d'erreurs) ainsi que sur l'utilisation même de la technologie mobile (erreurs commises, temps passé sur les tests, nombre de fois où la personne ne réagit pas aux tests mobiles, etc.).

Finalement, la population n'a été pas très représentative (seulement des agriculteurs) avec un score au MMSE relativement bas (moyenne de 26,97) pour être considéré comme 'témoins'. Ceci laisse un doute quant à la possibilité de transfert des résultats de l'étude et l'utilisation auprès d'une population dont les troubles sont plus avancés et pathologiques (MCI/ trouble cognitif léger).

Analysé par Alexandra König, CMRR Nice

Mots-clés: Technologies mobiles, TIC, Evaluation, Fonctions cognitives

2. Balbag MA, Pedersen NL, Gatz M. **Playing a Musical Instrument as a Protective Factor against Dementia and Cognitive Impairment: A Population-Based Twin Study.** Int J Alzheimers Dis 2014 2014:836748.

Analyse critique: Jouer d'un instrument de musique comme un facteur de protection contre la démence et les troubles cognitifs : Une étude basée sur une population de jumeaux.

Synthèse

Les bénéfices de la pratique musicale sur la cognition ont déjà été étudiés chez les jeunes, alors que peu d'études ont été réalisées sur son association avec le risque de démence. L'objectif de cette étude était donc de déterminer l'effet de la pratique d'un instrument de musique sur le risque de démence. Cette étude se base sur 157 paires de jumeaux (314 individus), discordants pour la démence, issus de l'étude suédoise HARMONY. Chaque paire est composée d'un cas et d'un témoin, les cas incluant les sujets avec un diagnostic clinique de démence ou ceux avec des troubles cognitifs. Pour la pratique d'un instrument, l'information a été rapportée auprès des proches par des questions indiquant si le participant jouait de la musique nouvelle ou familière, la fréquence de la pratique, si il joue encore au moment de l'évaluation ou non ...

Les participants jouant de la musique souvent ou occasionnellement, ou qui avaient arrêté depuis moins de 5 ans avant le diagnostic étaient considérés comme musiciens. Les analyses ont été réalisées sur 27 paires où au moins un des jumeaux était un musicien (31 musiciens dans l'échantillon) et ont été ajustées sur le sexe, le niveau d'éducation et l'activité physique. Les analyses brute et ajustée ont montré que jouer d'un instrument de musique à l'âge adulte était significativement associé à un risque plus faible de démence ou de troubles cognitifs (OR=0,36 (0,13-0,99)). Donc comparés à leur jumeau non musicien, les musiciens jouant d'un instrument de musique avait moins de risque de développer une démence ou un trouble cognitif.

L'association n'était pas expliquée par l'éducation ou l'activité physique. Une hypothèse serait que les bénéfices cognitifs liés aux aptitudes musicales pourraient accorder aux musiciens plus âgés des réserves cognitives mieux entretenues ou pourraient fournir des capacités compensatoires pour atténuer le déclin cognitif lié à l'âge.

Commentaires

Etude intéressante du fait du caractère modifiable de la pratique musicale comme facteur protecteur. Cependant, les analyses ont été véritablement réalisées que sur 54 individus en excluant les paires sans musiciens, il faudrait donc pouvoir les répliquer sur un effectif plus important et moins sélectionné afin de pouvoir confirmer l'association.

De plus, l'âge auquel les sujets ont commencé à jouer d'un instrument n'était pas renseigné, ce qui serait intéressant afin de déterminer si la pratique d'un instrument de musique a un effet à long ou court terme.

Analysé par Leslie Grasset, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Musique, Fonctions cognitives

3. D'Amico F, Rehill A, Knapp M, Aguirre E, Donovan H, Hoare Z, Hoe J, Russell I, Spector A, Streater A, Whitaker C, Woods RT, Orrell M. **Maintenance cognitive stimulation therapy: an economic evaluation within a randomized controlled trial.** J Am Med Dir Assoc 2015 16(1):63-70.

Analyse critique: Poursuite de la thérapie par stimulation cognitive: une évaluation économique par un essai contrôlé randomisé.

Synthèse

L'étude s'appuie sur l'idée que la thérapie par stimulation cognitive (CST) chez les patients présentant une démence légère à modérée, est bénéfique sur les fonctions cognitives et coût-efficace, quand elle est appliquée 2 fois/ semaine pendant 7 semaines. Il s'agit du protocole de Spector, Orell et Woods (2010), qui utilise la technique d'orientation dans la réalité (travail sur les repères temporo-spatiaux) et la stimulation cognitive. Ce travail se propose d'évaluer s'il y a un bénéfice à maintenir des séances de CST d'entretien hebdomadaire pendant 24 semaines, sur la cognition, sur la qualité de vie chez ces patients déments, et d'en évaluer le coût-efficacité, comparativement à une prise en charge usuelle. Il s'agit d'une étude multicentrique, contrôlée, en simple insu, réalisée dans 18 centres au Royaume Uni (centres de jour, centres communautaires), chez des patients déments présentant un score de CDR entre 0,5 et 2, et randomisés soit dans le groupe intervention MCST (séance d'entretien CST), soit dans le groupe témoin, soins courants. Les critères d'évaluation principaux sont pour la cognition –mesure ADAS-Cog et qualité de vie QoL-AD. Les critères d'évaluation secondaires comprennent les mesures suivantes : MMS, NPI, ADCS-ADL, DEMQoL, une proxy-version de la QoL-AD complétée par la famille et les professionnels, une mesure générique de santé reliée à la qualité de vie (EQ-5D-3L). Une évaluation économique a été réalisée, analyse en termes de coût-utilité et des analyses coût-efficacité. Des valeurs d'utilité ont été calculées à partir de différentes mesures de qualité de vie, afin de comparer le gain en qualité ajusté sur les années de vie, les QALYS. Les analyses coût/efficacité ont été calculées à partir des analyses d'aires sous la courbe. 236 patients ont été inclus et randomisés, après 7 semaines d'intervention CST, et évalués sur les différentes variables à l'inclusion, à 3 mois et à 6 mois. Les résultats montrent que, bien que les gains soient modestes sur les 6 mois, une intervention d'entretien MCST apparaît coût-efficace quand on se situe sur le critère principal-qualité de vie-, de même quand on se situe sur le critère secondaire cognition (MMS) et proxy-qualité de vie ajusté sur les années de vie. Les auteurs concluent que l'intervention MCST combinée aux traitements anticholinestérasiques chez les patients déments au stade léger à modéré, a des avantages économiques comparés à une intervention médicamenteuse seule et soins courants.

Commentaires

Cet article basé sur des analyses économiques utilisant des unités de mesures et ratio spécifiques en économie de la santé, n'est pas d'un abord facile.

En termes de score de qualité de vie uniquement, le groupe patient-intervention à 6 mois est supérieur au groupe témoin avec un gain toutefois modeste, mais ne diffère pas sur la cognition et les critères secondaires. Il semblerait donc que ce soit surtout la variable qualité de vie, soit en termes de bénéfice, soit en termes de coût-efficacité, qui ressorte des résultats de cette étude sur l'impact d'un programme d'entretien de stimulation cognitive chez des patients déments.

Il aurait été intéressant de faire des analyses en fonction de la sévérité de la démence, l'échantillon de patients présentant en effet, des stades différents (de très légère à modérée, CDR 0,5 à 2).

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Fonctions cognitives, Stimulation cognitive, Coût-efficacité

4. Lagarde J, Valabregue R, Corvol JC, Garcin B, Volle E, Le Ber I, Vidailhet M, Dubois B, Levy R. **Why do patients with neurodegenerative frontal syndrome fail to answer: 'In what way are an orange and a banana alike?'**. Brain 2014 Epub

Analyse critique: Pourquoi dans la dégénérescence frontale, les patients ne peuvent-ils pas répondre en quoi une orange et une banane sont semblables ?

Synthèse

La capacité à générer des concepts est essentielle à la pensée créatrice. On sait depuis longtemps qu'elle s'organise dans la région préfrontale et que les épreuves qui testent cette capacité sont précocement altérées dans la DFTc (subtest des similitudes de la WAIS, Wisconsin etc.), mais aussi dans des pathologies fronto-sous-corticales. Les auteurs se sont intéressés, dans une tâche de similitude bâtie pour l'occasion, à comparer les performances de 18 patients DFTc, 21 patients avec une forme frontale de PSP dite de Richardson, 14 MCI ou MAPD et 18 sujets témoins. La tâche classique de similitudes (comme celle de la BREF) comprend 80 paires de mots présentées sur un écran. La première réponse est enregistrée. Aucune réponse n'est donnée pendant l'épreuve. Le temps de réaction est enregistré. Le nombre d'items a permis de bien contrôler les critères des mots choisis. Pour 60 d'entre eux, les sujets devaient chercher l'analogie.

Vingt paires d'items ont des traits perceptifs communs en plus de leur similitude conceptuelle : une pomme et un abricot (sont deux fruits) sont ronds, doux, peuvent être mangés. Vingt paires d'items sont perceptivement très différents : un puzzle et une toupie (des jeux). Vingt paires items sont abstraits et donc dénués de traits perceptifs : la loyauté et le courage. Evidemment l'ensemble de ces mots est parfaitement contrôlé du point de vue linguistique. Enfin vingt paires de mots ne pouvant pas être reliés ni sémantiquement ni perceptivement sont glissées au fil des essais afin de contrôler les réponses face aux 60 paires précédentes.

Un score complexe calcule les réponses et le mode de raisonnement. Tous les sujets ont réalisé une large batterie de tests neuropsychologiques notamment explorant les fonctions exécutives (FE). Tous les sujets ont réalisé une IRM 3T avec une mesure morphométrique de la substance grise. Les capacités des sujets frontaux DFTc et PSP se distinguent de celles des autres participants ; par contre ces deux groupes ne se distinguent pas dans la tâche de similitudes (sauf pour le temps de réponse) et classiquement, les sujets PSP ont des scores dysexécutifs plus sévères que les DFTc. Les performances sont corrélées aux performances dans les épreuves testant les FE et le volume d'atrophie de structures inscrites dans un vaste réseau frontal-ganglions de la base.

Deux types d'erreur peuvent être observés chez les frontaux. Le premier type est une tendance à discriminer les items plutôt qu'à trouver leur regroupement (linking deficit). Le second type est une tendance à utiliser un raisonnement concret (abstraction deficit). Le premier est en lien avec un réseau articulant le cortex cingulaire antérieur dorsal, le gyrus frontal médian droit, et les deux lobules pariétaux ; le second repose sur l'articulation de la tête des noyaux caudés et le gyrus frontal supérieur gauche.

D'une part, la capacité à générer des analogies repose sur un vaste réseau impliquant région frontale et ganglions de la base et d'autre part, elle repose sur deux stratégies : abstraction et capacité à regrouper, sous-tendues par des réseaux différents au sein de cette région. Les réponses « link » suggèrent que les sujets parviennent à inhiber la tendance naturelle que l'on a à discriminer, tandis que les réponses « abstraction » traduisent la sélection volontaire d'une représentation abstraite.

Commentaires

Ce travail souligne qu'une question simple, quel mode de raisonnement soutient la capacité à trouver des similitudes entre deux mots, nécessite pour y répondre la construction d'une tâche neuropsychologique originale, une sélection soigneuse de sujets et une imagerie IRM 3T permettant de distinguer quelles régions du lobe frontal, des ganglions de la base et des lobules pariétaux sont organisées dans de vastes réseaux fonctionnels.

Un joli article neuroscientifique pour former nos internes à la lecture critique d'articles et à la méthodologie neuroscientifique. Et un article à lire au coin du feu pour se sentir savant sans effort.

Analysé par Catherine Thomas-Antérion , Lyon

Mots-clés: Fonctions cognitives, Dégénérescence frontale

5. Langa KM, Levine DA. **The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review.** Jama 2014 312(23):2551-61.

Analyse critique: Diagnostic et prise en charge des déficits cognitifs légers (MCI). Une revue clinique

Synthèse

Il s'agit d'un article didactique sur le MCI et sur la conduite à tenir devant un cas de MCI. Les auteurs présentent un cas clinique typique. Ils développent ensuite la définition du MCI et les recommandations de classification actuelles. Puis ils abordent l'épidémiologie du MCI et présentent les différents essais thérapeutiques réalisés avec cette entité. Ils développent ensuite la conduite à tenir dans ses aspects diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques, médicamenteux et non médicamenteux.

Commentaires

Tout serait parfait si le cas clinique présenté était un MCI. En fait il s'agit d'une dame âgée de plus de quatre-vingt ans ayant des troubles de la mémoire depuis quelques années. Ces troubles ont un retentissement clair sur la conduite automobile (elle se perd), la gestion des finances (son mari a pris en main depuis un an cet aspect du ménage), la prise de médicament (elle se trompe malgré le pilulier), le téléphone (elle n'utilise plus son portable ni l'ordinateur) et même la cuisine (avec des recettes de plus en plus simplifiées). Compte tenu de ce retentissement, il s'agit d'une démence au stade léger et non d'un MCI.

Ce cas vient d'être présenté devant 150 personnes à Paris, membres des CMRR et aucun n'a classé le cas MCI ! La conduite à tenir présentée est celle d'une démence au stade léger et non d'un MCI.

Est-ce un problème ? Oui car ce cas et cet article démontrent une fois de plus la nécessité d'avoir des critères réellement opérationnels et reproductibles de MCI et de démence. Dans l'essai de la Rivastigmine dans le MCI, Howard Feldmann, le PI, disait que dans les 72 centres participants, il y avait 72 définitions de la progression du MCI vers la démence... Tout ceci est bien ennuyeux.

Malheureusement, seul un traitement efficace nous permettra de nous mettre d'accord.

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Fonctions cognitives, Déclin cognitif, Diagnostic

6. Replogle JM, Chan G, White CC, Raj T, Winn PA, Evans DA, Sperling RA, Chibnik LB, Bradshaw EM, Schneider JA, Bennett DA, De Jager PL. **A TREM1 variant alters the accumulation of Alzheimer-related amyloid pathology**. Ann Neurol 2014 Epub

Analyse critique: Un variant de TREM1 modifie l'accumulation de la pathologie amyloïde liée à la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Plusieurs études ont trouvé que le variant rare R47 H de TREM2 était associé à la maladie d'Alzheimer (MA). TREM2 est exprimé dans la microglie et les cellules myéloïdes comme les monocytes, les cellules dendritiques et les ostéoclastes et serait impliqué dans l'atténuation de l'activation inflammatoire et l'augmentation de l'élimination des débris cellulaires par les macrophages. TREM2 est situé sur le chromosome 6 dans une région comprenant TREM1, TREML1, TREML2, TREML3, TREML4 et NCR2 qui ont une grande homologie et partagent des fonctions de modulation du système immunitaire. L'objectif est d'analyser la variation génétique dans cette région en lien avec les caractéristiques neuropathologiques et le déclin cognitif rencontrés dans le vieillissement.

Méthodes : Trois cohortes américaines ont été utilisées : la *Religious order study* (ROS, inclusion de religieux), *Memory Aging Project* (MAP, sujets de plus de 55 ans retraités) et la *Chicago Health and Aging Project* (CHAP, étude biraciale autour de Chicago). Dans ROS et MAP, les cerveaux étaient collectés et une analyse des différentes lésions était effectuée.

Résultats : Aucun variant de TREM2 n'a été retrouvé associé aux lésions. Par contre, un variant dans un intron de TREM1 (rs6910730) était associé à davantage de plaques mais pas de neurodégénérescences ou de neurofilaments tau. Ce variant est associé au déclin cognitif. Par ailleurs, un polymorphisme dans une région intergénique en amont de TREM2 (rs7759295) est associé à la densité de filaments tau. Ces deux variants étaient indépendamment associés au déclin cognitif. Pour analyser les mécanismes liant un variant à la pathologie A-Beta (rs6910730) et l'autre à la pathologie tau (rs7759295), il est fait l'hypothèse que ces variants influencent la fonction des monocytes (comme CD33, une autre protéine liée à la MA). Rs7759295 n'influence pas l'expression de TREM1 mais rs6910730 diminue l'expression de TREM1 à la surface des monocytes.

Discussion : La région TREM montre une variation génétique qui influence à la fois les dépôts A-Beta et la pathologie Tau, ainsi que le déficit cognitif. TREM1 est un activateur des cellules myéloïdes et il est fait l'hypothèse que la variation génétique réduit leur capacité d'activation, ce qui réduit la capacité à répondre aux pathologies A-Béta et Tau.

Commentaires

Cet article soulève encore de nombreuses questions quant à l'importance de la région TREM portant plusieurs gènes régulant l'activité des cellules immunitaires. L'influence de variants différents sur les voies A-Béta et Tau reste encore à élucider mais suggère fortement que l'immunosénescence liée à l'âge est une voie de recherche prometteuse.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, Amyloïde, TREM1

7. Roussos P, Katsel P, Fam P, Tan W, Purohit DP, Haroutunian V. **The triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) is associated with enhanced inflammation, neuropathological lesions and increased risk for Alzheimer's dementia.** *Alzheimers Dement* 2014 Epub

Analyse critique: Le récepteur exprimé sur les cellules myéloïdes 2 (TREM2) est associé à une plus forte inflammation, des lésions neuropathologiques et à un risque accru de démence Alzheimer.

Synthèse

Le gène TREM2 a été retrouvé associé à la maladie d'Alzheimer (MA), dont un variant (R47H) a été retrouvé associé en GWAS. Ce gène forme un complexe avec une protéine liant une tyrosine kinase (TYROBP) et régule l'activation de cellules dendritiques, de macrophages, d'ostéoclastes et de cellules microgliales. La voie de signalisation TREM2-TYROBP apparaît essentielle dans l'élimination des débris du système nerveux central et pourrait réduire l'inflammation induite par les neurones endommagés, activer la phagocytose et réduire la sévérité de la démence. L'objectif de l'étude est d'analyser la relation entre le variant R47H de TREM2 et la MA, les lésions cérébrales, l'expression du gène et des protéines ainsi que le niveau d'inflammation. Méthodes : Des tissus cérébraux de la banque de cerveaux de la faculté de médecine du Mt Sinai ont été prélevés chez des 411 sujets MA et 225 témoins. Le diagnostic de MA était clinique ou neuropathologique (critères CERAD). Résultats : L'allèle T du variant rs75932628 était associé à un risque plus élevé d'être diagnostiqué MA selon les critères neuropathologiques (OR=4,76, p=0,014) mais cet allèle était peu fréquent (14 chez les cas et 3 chez les témoins). Parmi les 3 témoins, l'un avait une CDR=0,5 et l'autre avait une démence sévère (CDR=3) bien que non MA selon la neuropathologie. En ne considérant comme témoins que les sujets CDR=0 (n=139), le risque augmentait (OR=8,87, p<0,035). Il n'y avait pas d'interaction avec l'ApoE. Les porteurs du variant avaient plus de plaques et de dégénérescences neurofibrillaires que les témoins, les non porteurs ayant un nombre de lésions intermédiaire. Par contre, en termes de concentration des protéines TREM2 et TYROBP, les témoins avaient des concentrations plus élevées de TREM2 et plus faibles de TYROBP que les cas porteurs et non porteurs du variant. Enfin, un profil de marqueurs pro-inflammatoires (incluant RANTES et IFN-gamma) était associé aux porteurs du variant alors que les concentrations des marqueurs du profil anti-inflammatoire (alpha2 macroglobuline, IL4, ApoA1) étaient plus faibles par rapport aux témoins. Discussion : les porteurs du variant R47H montrent une surexpression des gènes TREM2 et TYROBP, une sous-expression de la protéine TREM2, une surexpression des marqueurs pro-inflammatoires et une sous-expression des marqueurs anti-inflammatoires. Le variant est associé à plus de lésions neuropathologiques, surtout chez les sujets bien phénotypés (conjonction du diagnostic clinique et neuropathologique). Il est possible que la mutation engendre un problème de maturation de TREM2 conduisant à une faible concentration de protéines, compensé par une surexpression de l'ARN. Ce défaut de TREM2 favoriserait la réponse des cytokines pro-inflammatoires et l'activation de la microglie, ce qui plaide pour un rôle protecteur de TREM2 dans la pathogenèse de la MA et d'autres maladies neurodégénératives.

Commentaires

C'est un travail très complet sur le rôle possible de TREM2 qui a été mené et qui plaide pour une action régulatrice conduisant à une activation des cellules myéloïdes permettant un nettoyage des débris et à une limitation des effets délétères lors de la réaction inflammatoire. Comme TREM2 agit sur plusieurs cibles, une approche pour favoriser le rôle de TREM2 n'est pas encore à l'ordre du jour mais cet article contribue à la meilleure connaissance des facteurs de risque génétiques identifiés.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: TREM2, Alzheimer

8. Villemagne VL, Fodero-Tavoletti MT, Masters CL, Rowe CC. **Tau imaging: early progress and future directions**. Lancet Neurol 2015 14(1):114-124.

Analyse critique: Revue sur l'Imagerie Tau

Synthèse

Cette revue reprend les caractéristiques du dépôt de la protéine Tau, et fait un état de l'art des traceurs Tau utilisés en Tomographie par Emission Photonique (TEP).

Tau est une macromolécule essentielle à la stabilité des microtubules, ayant un rôle clé dans la formation du cytosquelette, dans le transport intracellulaire des organelles, sur les vésicules de sécrétion et autres substances telles que les neurotransmetteurs. Lorsque cette protéine est hyper-phosphorylée, elle se détache des microtubules, formant une agrégation en amas de neurofibrilles qui entraîne par la suite un phénomène de neurodégénérescence et une mort neuronale. Cette agrégation anormale intervient dans différentes taupathies : maladie d'Alzheimer (MA), la paralysie supra-nucléaire progressive, des variantes de la dégénérescence lobaire fronto-temporale... D'un point de vue de ses caractéristiques, Tau est intracellulaire, présente 6 isoformes et possède des modifications post-translationnelles. Les sujets MA présentent à la fois un dépôt amyloïde et Tau ; la concentration Tau reste néanmoins moins élevée que la concentration A β . Les exigences des traceurs Tau sont diverses : ils doivent être plus sélectifs pour Tau que pour A β , présenter une forte affinité de liaison spécifique, une faible affinité de liaison non-spécifique, présenter des propriétés lipophiles (passage barrière hémato-encéphalique), être préférentiellement non métabolisés, et radio-marqués par des isotopes présentant des demi-vies suffisamment longues (ex : 18F, 64Cu).

Commentaires

L'imagerie des plaques amyloïdes (ex : radiotracteur PIB), révèle un effet plateau de la charge amyloïde, rendant difficile la mise en évidence d'une relation entre cognition et fixation du traceur. C'est d'ailleurs une des raisons expliquant l'engouement actuel pour le développement de l'imagerie Tau. Cette imagerie permettrait d'éclaircir les points suivants : l'accumulation Tau fait-elle partie du vieillissement 'normal' ou est-elle le reflet d'un processus pathologique ? En quoi l'accumulation Tau est en lien avec le dépôt amyloïde, le déclin cognitif, la progression de la MA et les phénomènes de neurodégénérescence ? Des études menées chez l'animal (modèles de souris transgéniques) et chez l'Homme ont mis en évidence que les traceurs dérivés de quinoline et de benzimidazole présentent une sélectivité importante pour Tau. Une récente étude TEP menée chez l'Homme (Okamura, Brain 2014) a montré que les sujets MA (n=8) présentaient une fixation plus importante du traceur 18F-THK5105 (dérivé de la quinoline) au niveau du cortex temporal, pariétal, cingulaire postérieur, frontal et méso-temporal en comparaison aux sujets témoins (n=8). L'étude montre également une rétention du traceur significativement corrélée aux scores au MMSE, au CDR-SOB, au volume de l'hippocampe et aux volumes globaux de substance grise, alors qu'aucune relation n'est observée avec l'imagerie PIB chez ces mêmes sujets. En définitive, l'imagerie Tau a des applications utiles, avec une valeur diagnostique et pronostique, et permettrait de contrôler l'efficacité des essais thérapeutiques anti-Tau.

Analysé par Amandine Pelletier, Inserm U897, Equipe Epidémiologie et Neuropsychologie du Vieillissement Cérébral

Mots-clés: Imagerie Tau