



Hospices Civils de Lyon

Journée Régionale des CMRR et des CM
1^{er} Juin 2018

Présentation générale des Aphasies Primaires Progressives

Dr Bernard CROISILE
Service de Neuropsychologie
Hôpital Neurologique de Lyon

Un peu d'Histoire...

- 1892 : Pick : cas d'aphasie associée à une atrophie temporale G
- 1893 : Sérieux : un cas de surdité verbale pure
- 1982 : Mesulam : 6 cas
- 1991 : Croisile et Saint-Etienne : trois 1ers cas français
- 1989 : Snowden : démence sémantique
- 1998 : Neary : aphasie progressive non fluente
- 2004 : Gorno-Tempini : 3 formes identifiables
- 2011 : Gorno-Tempini : nouvelle classification
- 2011 : McKahn : nouveaux critères de maladie d'Alzheimer

Critères diagnostiques des APP (Mesulam)

- Apparition insidieuse et évolution progressive d'une plainte et d'un trouble du langage (expression ou compréhension)
- Pendant deux ans :
 - aucun trouble de l'autonomie ni des activités quotidiennes
 - aucune atteinte cognitive non-verbale
 - sauf en relation avec le trouble langagier
- Après deux ans, en cas d'autres troubles cognitifs, le trouble langagier reste toujours sévère et prédominant.
- Imagerie : atteinte des aires gauches du langage
- Si en moyenne :
 - l'autonomie est perdue après 6 à 7 ans d'évolution (Le Rhun, 2005),
 - le trouble langagier peut rester isolé pendant 10 à 14 ans (Mesulam, 2003)

Épidémiologie des APP

- Principale forme d'atrophie focalisée (65 %)
- Prévalence estimée à 7/100 000 (Ratnavalli, 2002)
 - d'où en France : 4 690 patients
- Les patients sont jeunes : début habituellement entre 50 et 65 ans (m = 59 ans)
- Hodges et al. (2010) : 46 % avec démence sémantique avaient plus de 65 ans lors de leur diagnostic
- Formes génétiques rares : mutations au niveau des gènes encodant tau (MAPT), la progranuline ou C9orf72.
- ApoE epsilon 4 n'est pas un facteur de risque pour les APP ALZ+

Quel âge ?

Les pathologies démentielles avant 65 ans. Expérience de la file active d'une consultation mémoire neurologique (Croisile et al, Revue Neurologique, 2012)

% de chaque étiologie dans chaque classe d'âge	Début avant 65 ans	Début après 65 ans
Maladie d'Alzheimer (n = 389)	3,3%	96,7%
APP Logopéniques (n = 39)	25,6%	74,4%
Démences sémantiques (n = 27)	29,6%	70,4%
Atrophie corticale postérieure (n = 19)	68,4%	31,6%

Il existe une sur-représentation significative avant 65 ans

La présentation clinique des APP est hétérogène

Rev. Neurol. (Paris), 1991, 147, 3, 192-199.

© Masson, Paris, 1991.

DIFFÉRENTES MODALITÉS CLINIQUES DES APHASIES DÉGÉNÉRATIVES

B. CROISILE*, B. LAURENT**, D. MICHEL**, D. LE BARS***,
L. CINOTTI***, F. MAUGUIÈRE***

Les trois principales formes d'APP : Gorno-
Tempini (2004, 2008, 2011)

- Trois formes principales d'APP :
 - APP non fluente
 - APP fluente/sémantique
 - APP logopénique (BC : non fluide)
- Mais, il existe aussi d'autres tableaux plus rares

APP non fluente

- **Au moins un des troubles :**
 - **Agrammatisme** (phrases courtes, grammaire simplifiée)
 - **Discours réduit**, laborieux, hésitant, haché, avec des troubles arthriques
- **2 des 3 signes :**
 - Trouble de la compréhension des phrases syntaxiquement complexes
 - Préservation de la compréhension des mots isolés
 - Préservation des connaissances sémantiques des objets

APP fluente sémantique

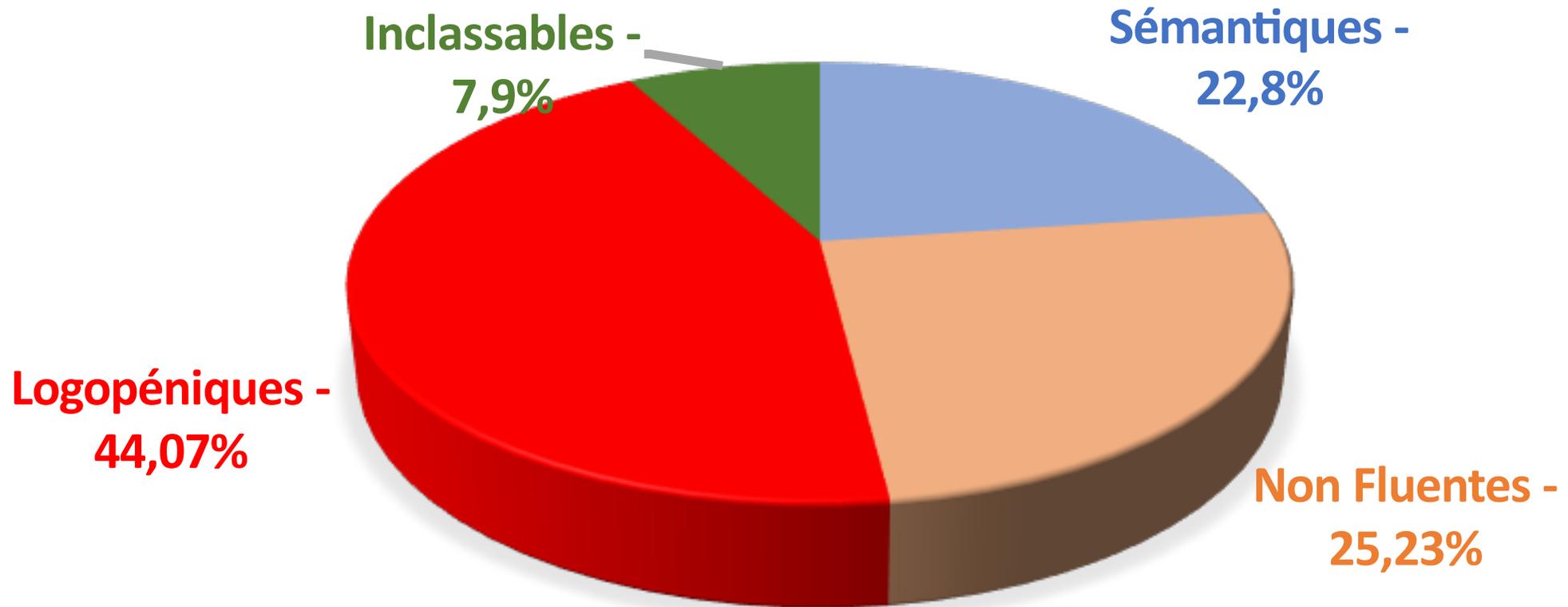
- **Manque du mot**
- **Trouble de la compréhension des mots isolés lus ou entendus**
- **3 des 4 signes :**
 - Trouble de la connaissance des objets (identification, usage)
 - Alexie lexicale ou agraphie lexicale
 - Préservation de la répétition
 - Préservation de la grammaire et des aspects moteurs du langage

APP logopénique

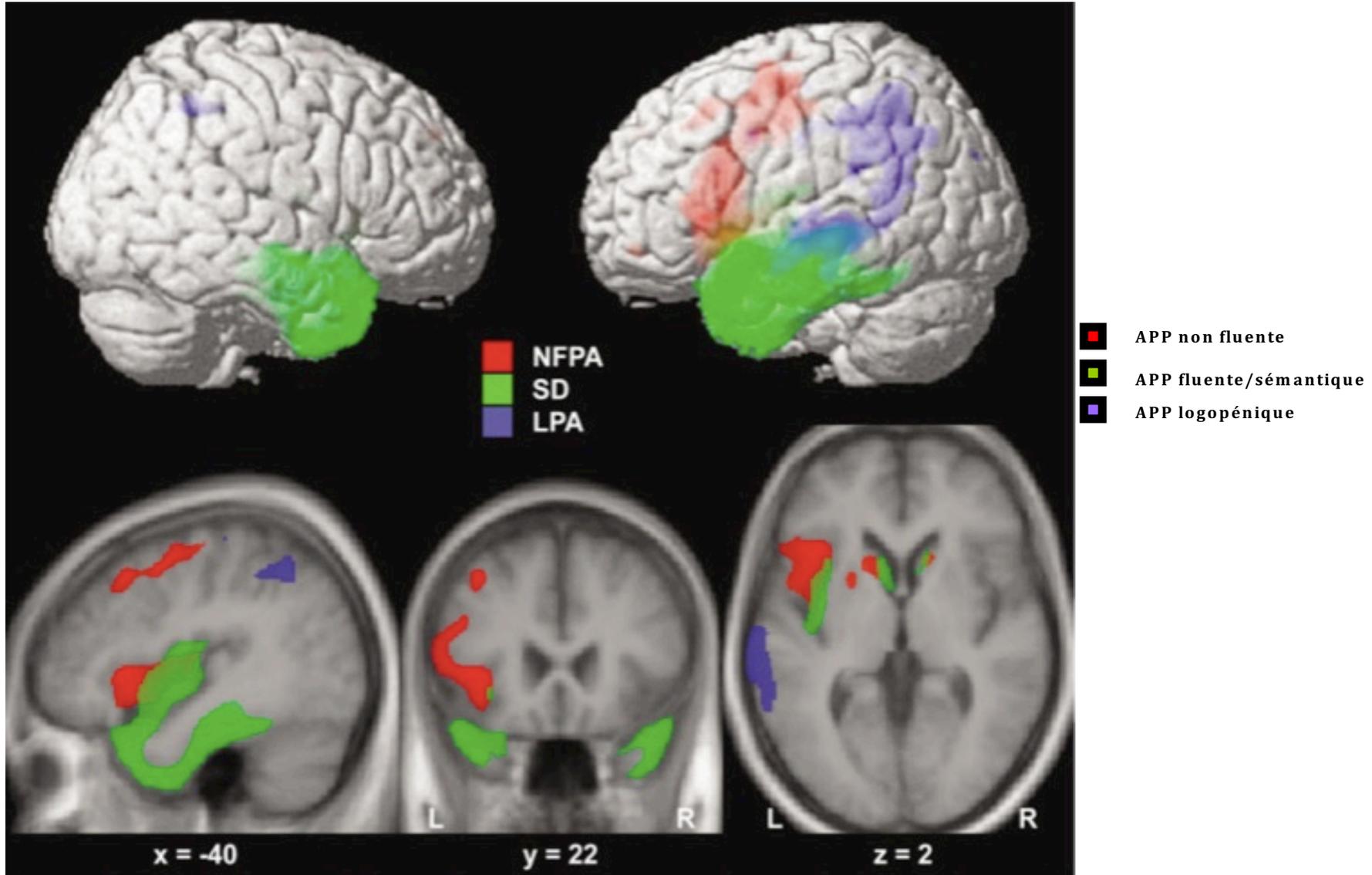
- **Manque du mot sévère :**
 - phénomène du « mot sur le bout de la langue »
 - les patients connaissent le sens du mot à produire
 - ce qui engendre des pauses au sein du discours : « artificiellement non fluente » ou « non fluide » (Croisile).
- **Troubles de la répétition des phrases longues et complexes (MDTAV)**
- **3 des 4 signes :**
 - Paraphasies phonémiques
 - Préservation de la compréhension des mots isolés et des savoirs sémantiques
 - Préservation des aspects moteurs du langage
 - Pas d'agrammatisme

Combien ?

Villarejo-Galende (2017) + Santos-Santos (2018)



Gorno-Tempini (2004) : comparaison de l'atrophie de chaque forme d'APP à des témoins



De nombreux cas ne rentrent pas dans les trois formes de Gorno-Tempini

- Sur trois séries, **17 % à 41 %** des cas ne rentraient dans aucune des 3 formes (Sajjadi, 2012 ; Harris, 2013 ; Wicklund, 2014)
- Deux sous-types :
 - Anomique : Logopénique à répétition normale
 - Mixte : troubles grammaire + compréhension des mots
- Pourquoi des cas inclassables ?
 - Il manque des symptômes pour conclure à une des 3 formes : trop tôt ?
 - Des symptômes de deux ou trois formes Gorno-Tempini sont associés : trop tard ?
 - La topographie des lésions débute dans d'autres régions langagières que celles des trois formes.

Évolutions (Mesulam, 2014)

- APP non fluente :
 - Vers des troubles exécutifs
 - Vers des troubles arthriques
 - Vers des troubles moteurs : syndromes de DCB, PSP...
- APP sémantique :
 - Vers des troubles du comportement et des agnosies associatives : démence sémantique
- APP logopénique :
 - Vers une APP non fluente ou une APP sémantique
 - Vers un syndrome amnésique épisodique
 - Peut rester longtemps stable

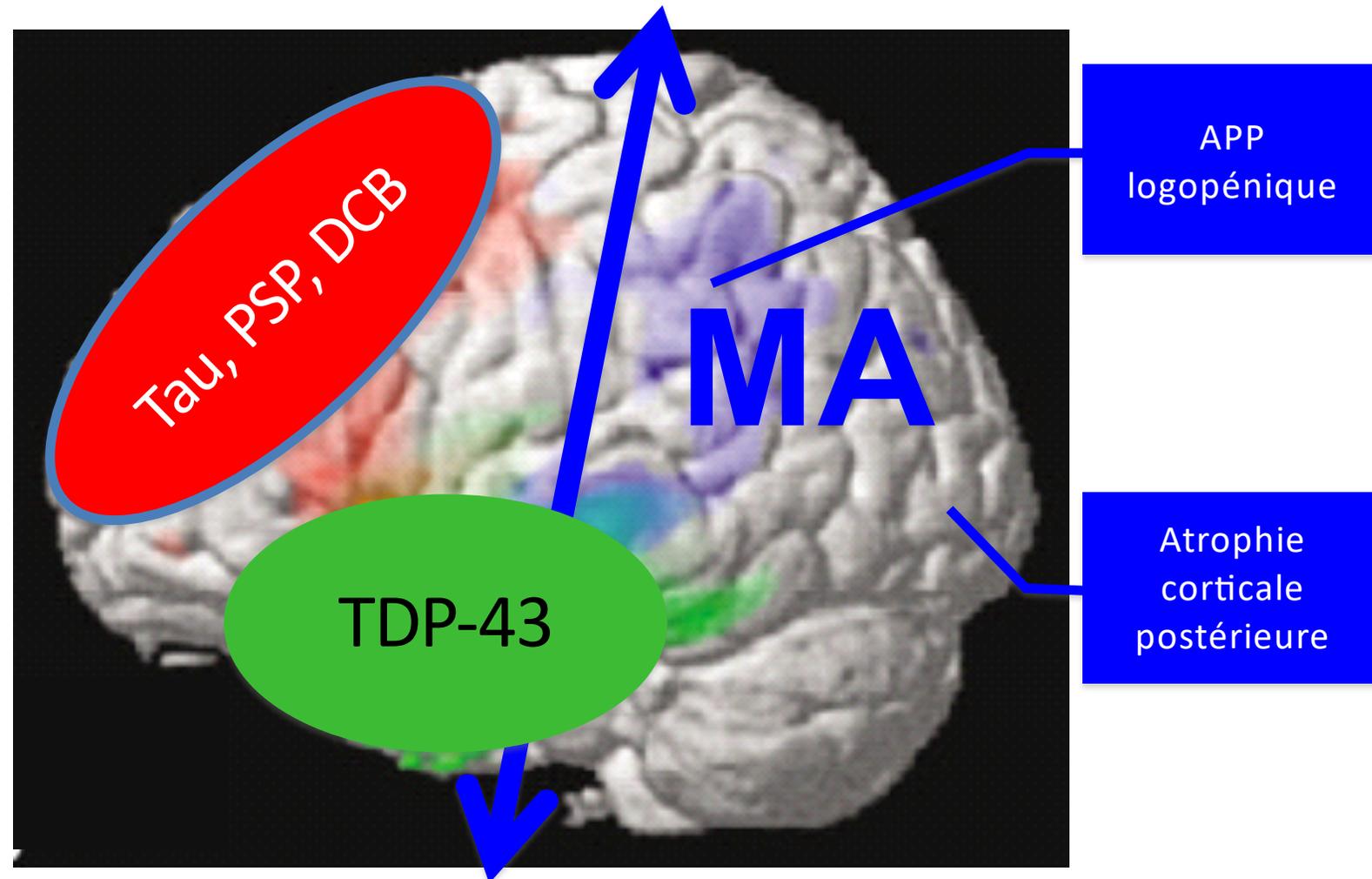
Biologie et anatomopathologie

- Initialement, Mesulam (1982) plaidait pour une entité différente de la maladie d'Alzheimer biologique
- De nombreux auteurs sur de petites séries ont rapportés différentes entités neuropathologiques : Kirshner (1987), Mehler (1987, 1988), Green (1990), Westbury et Bub (1997), Dacies (2005), Knibb (2006), Snowden (2007), Deramecourt (2010)
- Aucun profil histologique spécifique des APP : affections symptomatiques de différentes maladies biologiques neurodégénératives.

Taux d'imagerie amyloïde positive chez des patients avec APP : Villarejo-Galende (2017) + Santos-Santos (2018)

Type d'APP	Nombre d'Amyloïde +	% Amyloïde +
TOTAL	168/329	51 %
APP Sémantiques	10/75	13 %
APP Non Fluentes	17/83	20 %
APP Logopéniques	126/145	87 %
APP Inclassables	15/26	58 %

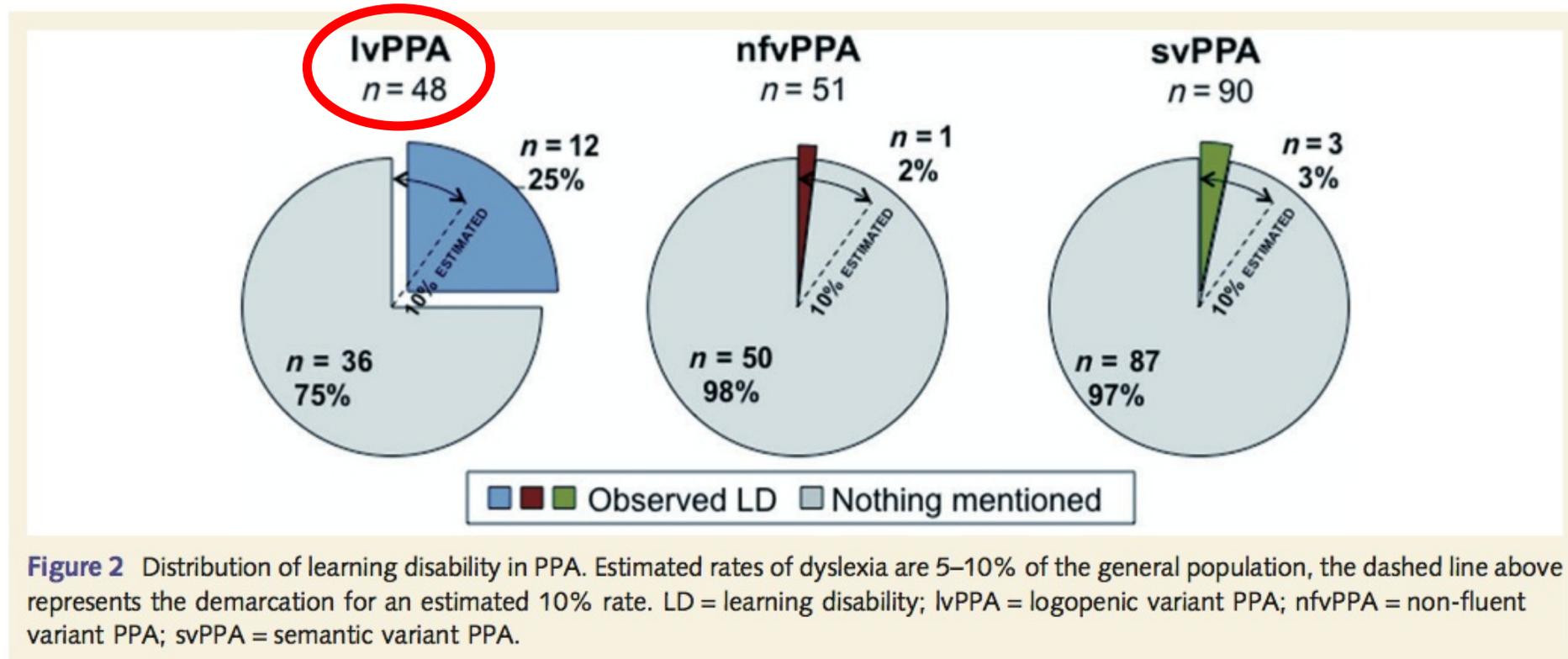
La ligne de démarcation (peu étanche) de la MA biologique dans les atrophies focalisées



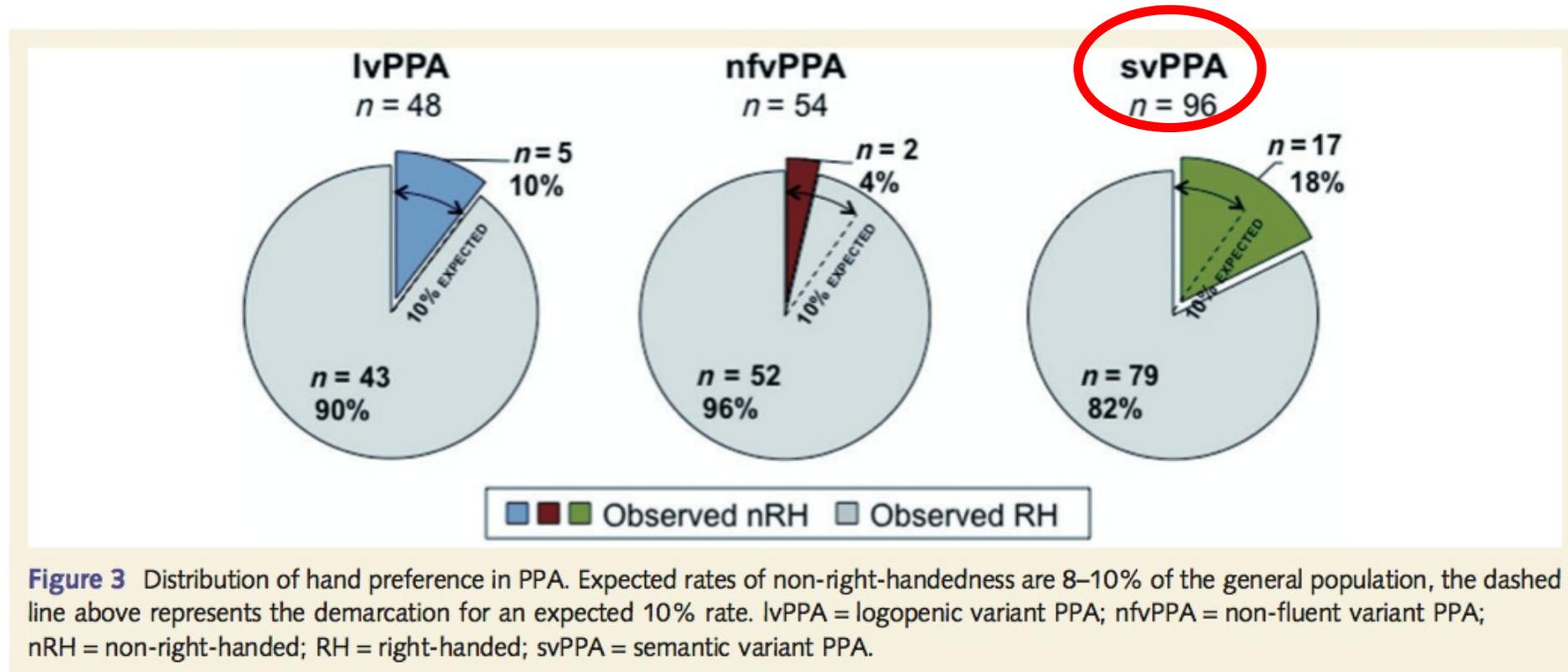
Pourquoi ?

- Mesulam (1982) : APP et dyslexie
- Rogalski, Johnson, Weintraub, Mesulam (2008) : sur-représentation ($p < 0,001$) des dyslexies développementales
 - chez les patients APP (**14,8%**) par rapport aux Alzheimer (4,5%), DFTc (7,1%) et contrôles (1,4%),
 - ainsi que chez leurs apparentés du 1^{er} degré (**29,6%** contre 10,4%; 14,3%; 6,8%, respectivement).

Il y a plus de **dyslexiques** dans l'**aphasie logopénique** : **25 %** contre 5-10 % attendus ($p < 0,001$) (Miller, 2013)



Miller (2013) : il y a plus de **non-droitiers** dans la **forme sémantique** d'APP : **18 %** contre 8-10 % attendus ($p = 0,01$) (Miller, 2013)



71% des APP non droitères ont une forme sémantique

Aphasies logopéniques :
Plus de dyslexies
En commun : phonologie et anatomie
Plus de biologie Alzheimer

Aphasies sémantiques :
Plus de gauchers et d'ambidextres
Plus de biologie TARDBP

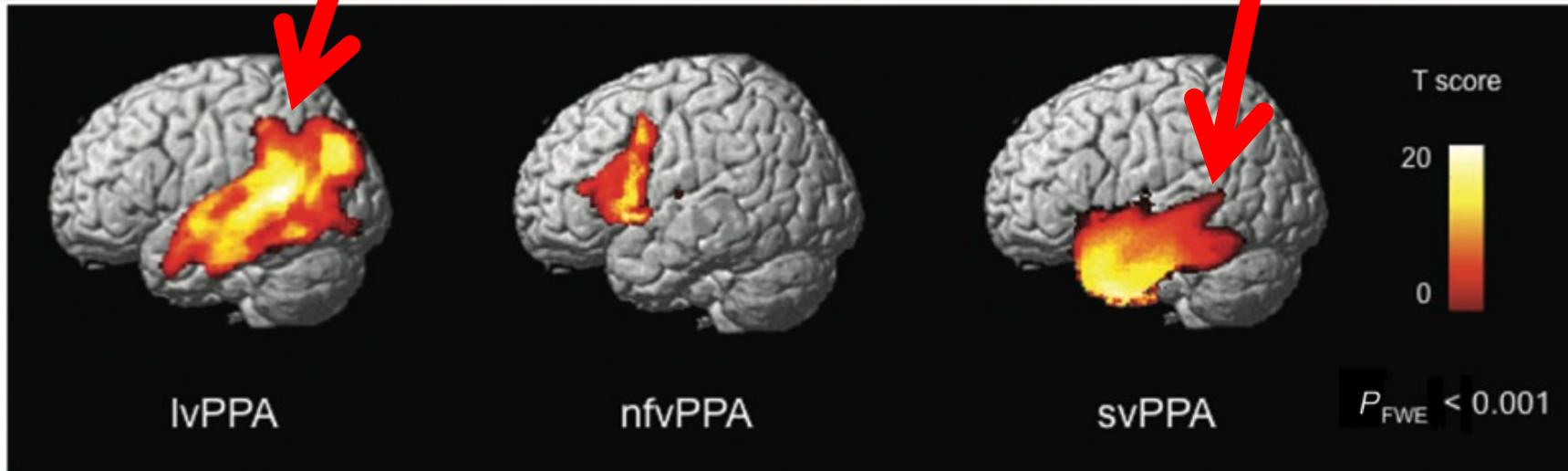


Figure 1 Pattern of atrophy in patients with PPA variants versus controls. Statistical parametric maps show patterns of grey matter atrophy in logopenic variant PPA (lvPPA; $n = 24$), non-fluent variant PPA (nfvPPA; $n = 40$) and semantic variant PPA (svPPA; $n = 58$) compared with their relative healthy control groups matched for age, gender, scan and sample size. Voxel-based morphometry results are thresholded at a family-wise error rate of $P < 0.001$. FEW = familywise error rate.

Conclusion :

des signatures développementales influenceraient le positionnement topographique des lésions biologiques d'une pathologie neurodégénérative ultérieure

Prise en charge thérapeutique (Mesulam, 2014)

- Non médicamenteuse :
 - Rééducation orthophonique
 - Développer des activités préservées
- Médicamenteuse :
 - Antidépresseurs
 - Si ALZ + : traitements anti-Alzheimer

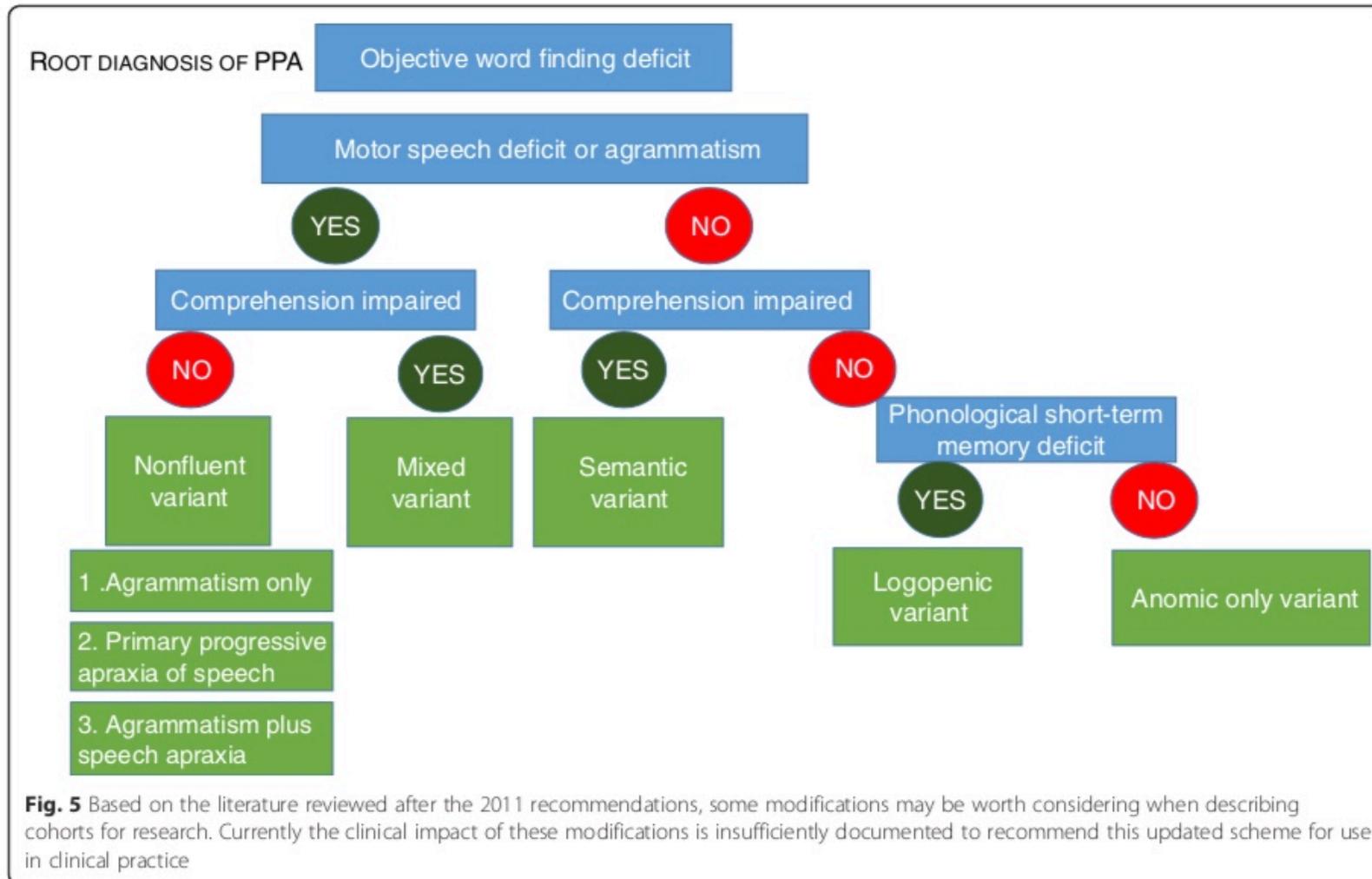


Et le clinicien ?

Vieillissement, Alzheimer et Langage

- Les troubles du langage sont fréquents chez les Alzheimer ayant débuté avant 65 ans (Sd AAA) (Chui, 1985 ; Faber-Langendoen 1988)
- Pour un MMS > 20 :
 - la dénomination est plus altérée dans les APP que dans la maladie d'Alzheimer ou le vieillissement naturel
 - pas de paraphasies phonologiques, ni chez les Alzheimer, ni lors du vieillissement naturel
- Au stade précoce d'une maladie d'Alzheimer (*démence amnésique progressive*) :
 - les patients Alzheimer ne sont pas « aphasiques » au sens classique du terme
 - le « langage » sera « normal » **mais pas le discours ou l'évocation lexicale.**

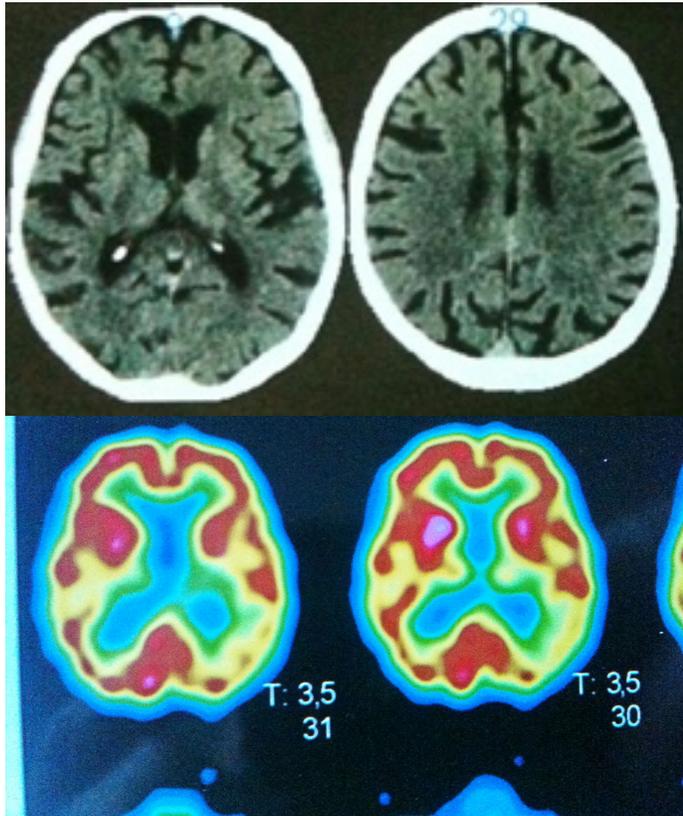
Classification of the primary progressive aphasias: principles and review of progress since 2011 (Vandenberghe, 2016)



Le MMS

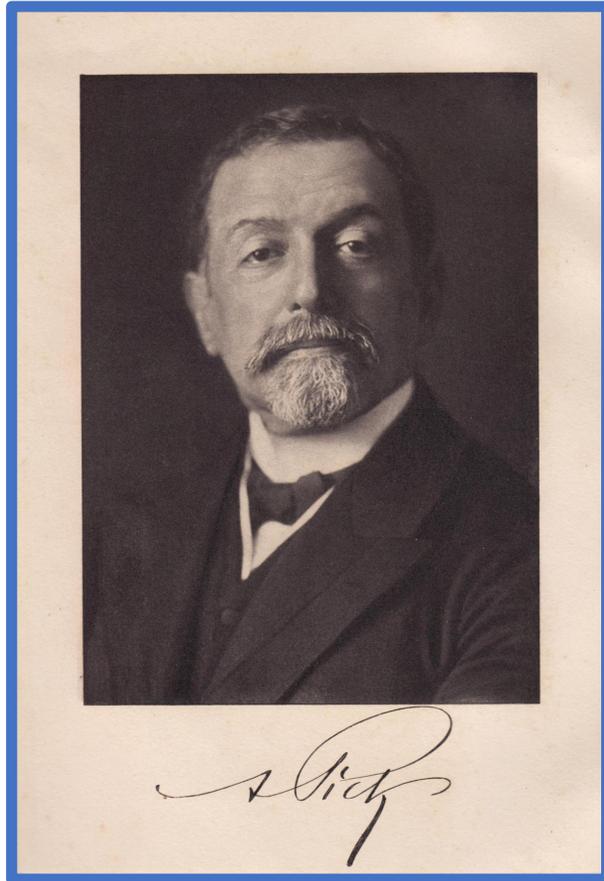
- Le MMS dépend beaucoup du langage
- Les subtest du MMS ne sont pas affectés de la même façon par rapport à des Alzheimer de même MMS (Croisile, 2003 ; Le Rhun, 2006) :
 - Orientation temporelle, rappel des 3 mots, dessin : APP > ALZ
 - Répétition des 3 mots et de la phrase, dénomination, ordre triple : APP < ALZ
- Le MMS décline plus vite que les ADL (Osher, 2007)
- Sur 4 ans, le MMS décline beaucoup plus vite dans l'APP sémantique que l'APP NF (Tan, 2013)

Gauche ?



- IRM : anormale dans 84 %
 - Gauche : 56 %
 - Bilatéral : 44 %
- SPECT : anormal dans 97 %
 - Gauche : 70 %
 - Bilatéral : 30 %

Fin



Arnold Pick



Marek Marsel Mesulam



Maria-Luisa Gorno-Tempini