

Les aphasies primaires progressives – solutions thérapeutiques?

Marc Teichmann^{1,2}

¹ Département de Neurologie, Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer, Centre de Référence "Démences Rares", Hôpital de la Pitié Salpêtrière. AP/HP. Paris.

² ICM-INSERM 1127, Frontlab, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière. Paris

Les aphasies primaires progressives maladies du langage

Première description Arnold Pick (1892)

M. Mesulam (1982; 1987)

« naissance » des *Aphasies Primaires Progressives*.

E. Warrington (1975)

J. Snowden et al. (1989...)

J. Hodges et al. (1992...)

→ Concept de *Démence Sémantique*



Critères diagnostiques APP (Neary et al., 1998; Gorno-Tempini et al., 2011)

- Troubles du langage d'évolution progressive
- Le trouble cognitif reste limité au langage pendant au moins 2 ans
- Absence de limitation de l'autonomie autre que celle liée aux troubles du langage

Phénoménologie langagière des APP

APP non fluente

discours laborieux

paraphasies phonémiques

agrammatisme

compréhension phrases

complexes ↓

Weintraub et al, 1990 ; Grossman et al., 1996 ; Kertesz et al., 2003; Thompson et al., 1997

APP logopénique

discours fluent avec pauses

manque du mot

paraphasies verbales

compréhension phrases

longues ↓

Gorno-Tempini et al., 2004; 2008; 2011

APP sémantique / Démence sémantique

discours fluent

paraphasies sémantiques

Manque du mot

compréhension mots ↓

Grossman et al., 1996 ; Woollams et al., 2008; Hodges & Patterson, 2007

Systemes linguistiques atteints dans les APP

APP sémantique
(démence sémantique)

niveau conceptuel / sémantique

LEXIQUE

code sémantique

code syntaxique

code phonologique

phonèmes

REGLES

syntaxiques

phonologiques

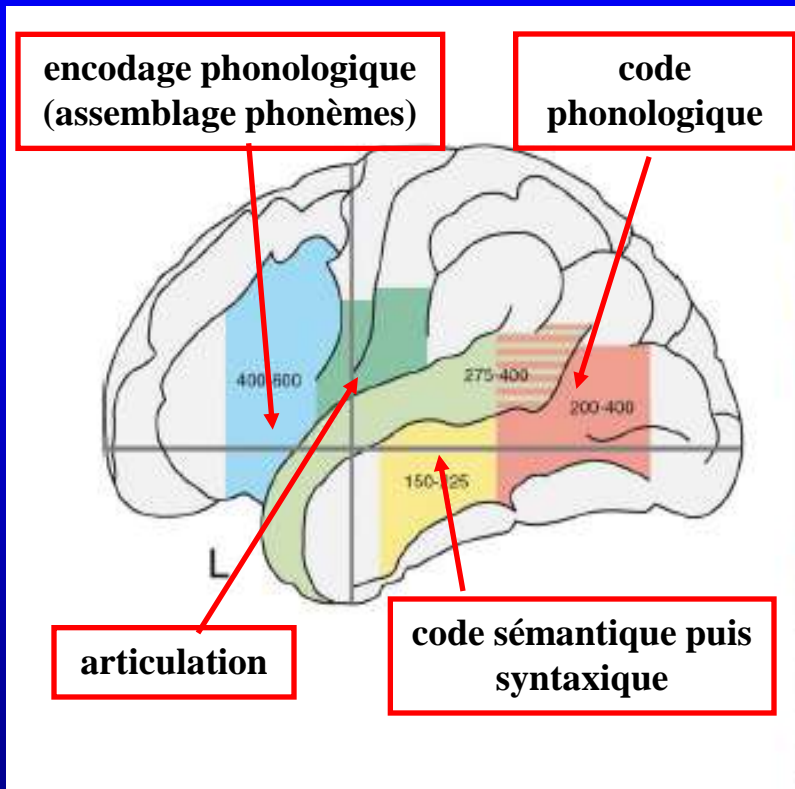
APP logopénique

APP non fluente

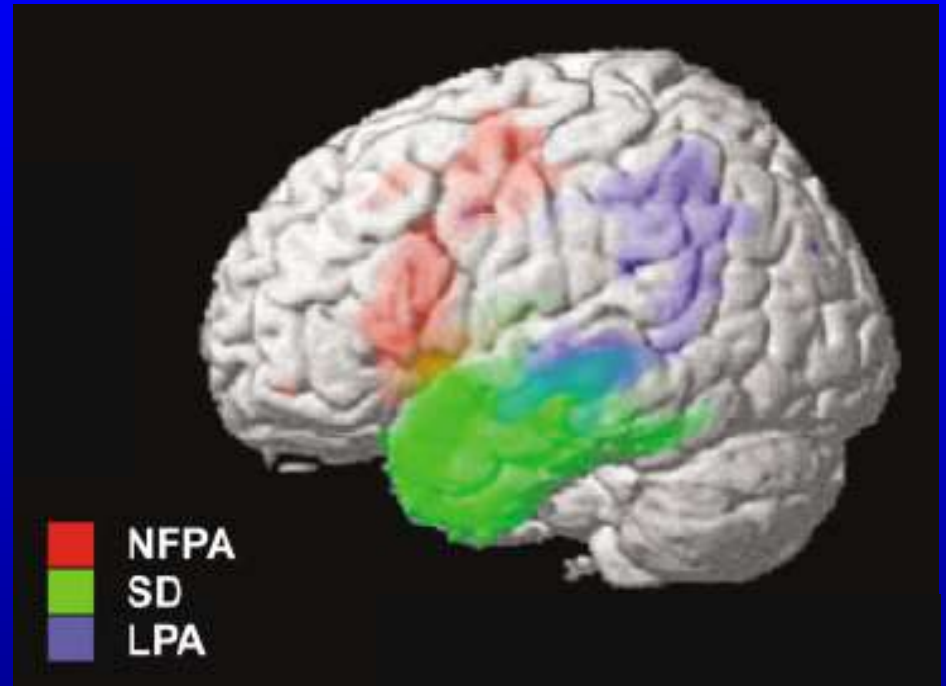
signal acoustique



Caractérisation des atteintes corticales



Indefrey & Levelt, 2004



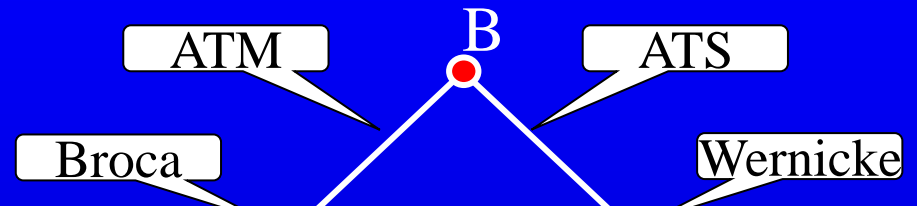
NFPA = APP non fluente (N=11) SD = démence sémantique / APP fluente (N=10) LPA = APP logopénique (N=10)

Gorno-Tempini et al., 2004

Accidents vasculaires du cerveau

THERAPIE?

Cognition/Langage



Modèles psycho-linguistiques

Caractérisation de l'atteinte au sein du système linguistique



Rééducations spécifiques pour les 3 formes d'APP

Modèles neuro-linguistiques

Caractérisation des réseaux neuronaux impliqués



Stimulation trans-crânienne

Modèles neuro-biologiques

Caractérisation biologique (biomarqueurs in vivo)



Essais pharmacologiques

Stimulation trans-crânienne

Deux types de stimulation

Impulsions magnétiques (rTMS)

Courant direct/continu (tDCS)

Assez focale (1-2 cm²)

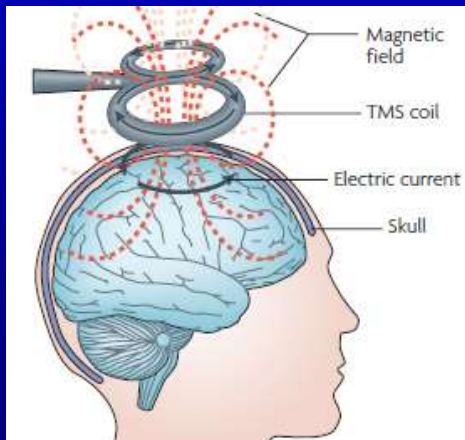
**Effets somato-sensoriels
difficilement contrôlables**

Risque épileptique

Peu focale (8-9 cm²)

**Effets somato-sensoriels facilement
contrôlables**

Effets secondaires purement locaux



**Basse fréquence (1-2 Hz)
inhibitrice**

**Haute fréquence (> 5Hz)
excitatrice**



1-2mA

**Anode
excitatrice**

**Cathode
inhibitrice**

La stimulation trans-crânienne et aphasie vasculaire

Des centaines d'études

Des effets prometteurs

Des effets 'durables' par neuroplasticité

MAIS

- Grande majorité de *single case reports*
- Quelques cohortes de petite taille
 - Rarement double aveugle
 - Rarement contrôlé versus placebo
 - Rarement contrebalancement des modalités de stimulation
 - Cohortes hétérogènes en termes de charge et distribution lésionnelle

La stimulation trans-crânienne et aphasie vasculaire

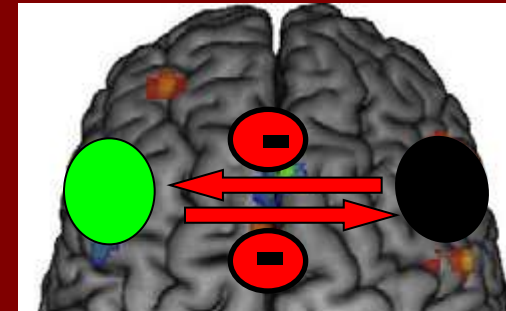
Des centaines d'études

Des effets prometteurs

Des effets 'durables' par neuroplasticité

MAIS

- Majorité de case reports
- Quelques cohortes de petite taille
 - Rarement double aveugle
 - Rarement contrôlé versus placebo
 - Rarement contrebalancement
 - Cohortes hétérogènes



Inhibition inter-hémisphérique
(Fregni & Pascual-Leone, 2007; Martin
et al., 2009)

La stimulation trans-crânienne et aphasie vasculaire

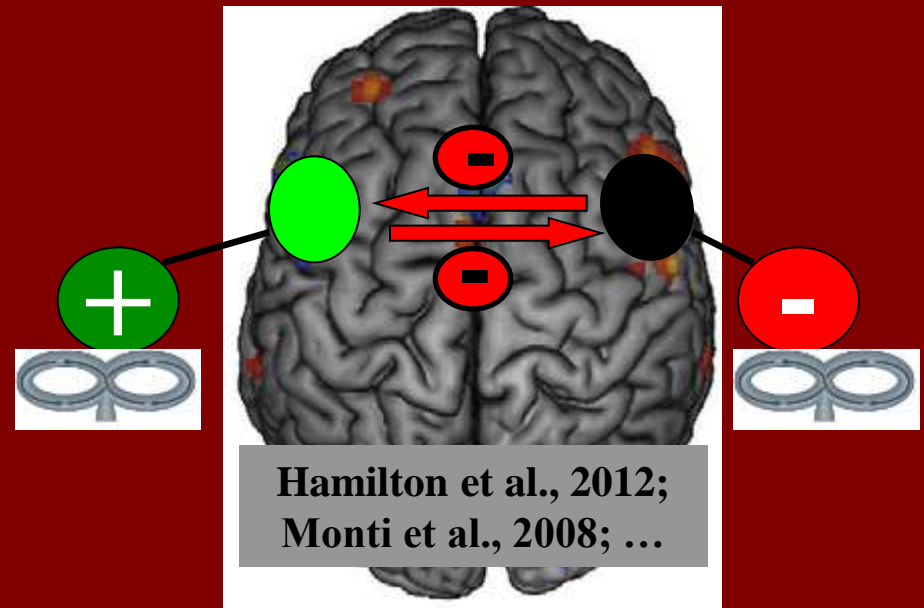
Des centaines d'études

Des effets prometteurs

Des effets 'durables' par neuroplasticité

MAIS

- Majorité de case reports
- Quelques cohortes de petite taille
 - Rarement double aveugle
 - Rarement contrôlé versus placebo
 - Rarement contrebalancement
 - Cohortes hétérogènes



Mouvement vers des modèles lésionnels plus homogènes

Maladie d'Alzheimer (env. 30 études)

PSP, DFT (aucune étude)

Aphasies primaires progressives (APP; une quinzaine d'études)

Stimulation trans-crânienne et APP

- Grande majorité de *single case reports*
- Quelques cohortes de très petite taille (N=3) (Cotelli et al., 2012; 2014; Tsapkini et al., 2014)

Mouvement vers des modèles lésionnels plus homogènes

Maladie d'Alzheimer (env. 30 études)

PSP, DFT (aucune étude)

Aphasies primaires progressives (APP; une quinzaine d'études)

Stimulation trans-crânienne et APP

- Grande majorité de *single case reports*
- Quelques cohortes de très petite taille (N=3) (Cotelli et al., 2012; 2014; Tsapkini et al., 2014)
- Pas de double aveugle et/ou pas de placebo et/ou pas de contrebalancement des modalités de stimulation

Mouvement vers des modèles lésionnels plus homogènes

Maladie d'Alzheimer (env. 30 études)

PSP, DFT (aucune étude)

Aphasies primaires progressives (APP; une quinzaine d'études)

Stimulation trans-crânienne et APP

- Grande majorité de *single case reports*
- Quelques cohortes de très petite taille (N=3) (Cotelli et al., 2012; 2014; Tsapkini et al., 2014)
- Pas de double aveugle et/ou pas de placebo et/ou pas de contrebalancement des modalités de stimulation
- Pas de stimulation des régions du langage

STIM-LANG

Etude pré-thérapeutique

Coordonnateur: Marc Teichmann
CPP: Juillet 2013

« Evaluation de l'efficacité de la stimulation trans-crânienne par courant continu (STCC) sur les troubles langagiers dans les APP, la DFT et la PSP - vers un rationnel thérapeutique dans les maladies dégénératives du langage »

Etude mono-centrique en double aveugle contre placebo

Objectifs

‘Preuve de concept’ de modulation efficace transitoire du système linguistique

Identifier la meilleure modalité de stimulation

Renseigner les modèles anatomo-fonctionnels du langage

Méthodologie

Soixante patients

(12 APP non fluentes, 12 APP sémantiques, 12 APP logopéniques, 12 DFT, 12 PSP)

Stimulation trans-crânienne

3 séances pour chaque patient: excitatrice gauche, inhibitrice droite, placebo gauche

Groupe de patients	Type de stimulation STCC		
	EXlg	INHd	PLA
APP non fluente	Région de Broca	Homologue droit de Broca	Région de Broca
APP fluente / DS	Cortex temporal antérieur gauche	Cortex temporal antérieur droit	Cortex temporal antérieur gauche
APP logopénique	Jonction temporo-pariétal gauche	Jonction temporo-pariétal droite	Jonction temporo-pariétal gauche
DFT	Cortex préfrontal gauche	Cortex préfrontal droit	Cortex préfrontal gauche
PSP	Cortex préfrontal gauche	Cortex préfrontal droit	Cortex préfrontal gauche

Repérage anatomique des sites de stimulation par neuro-navigation stéréotaxique

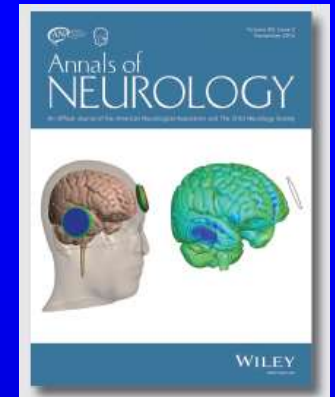
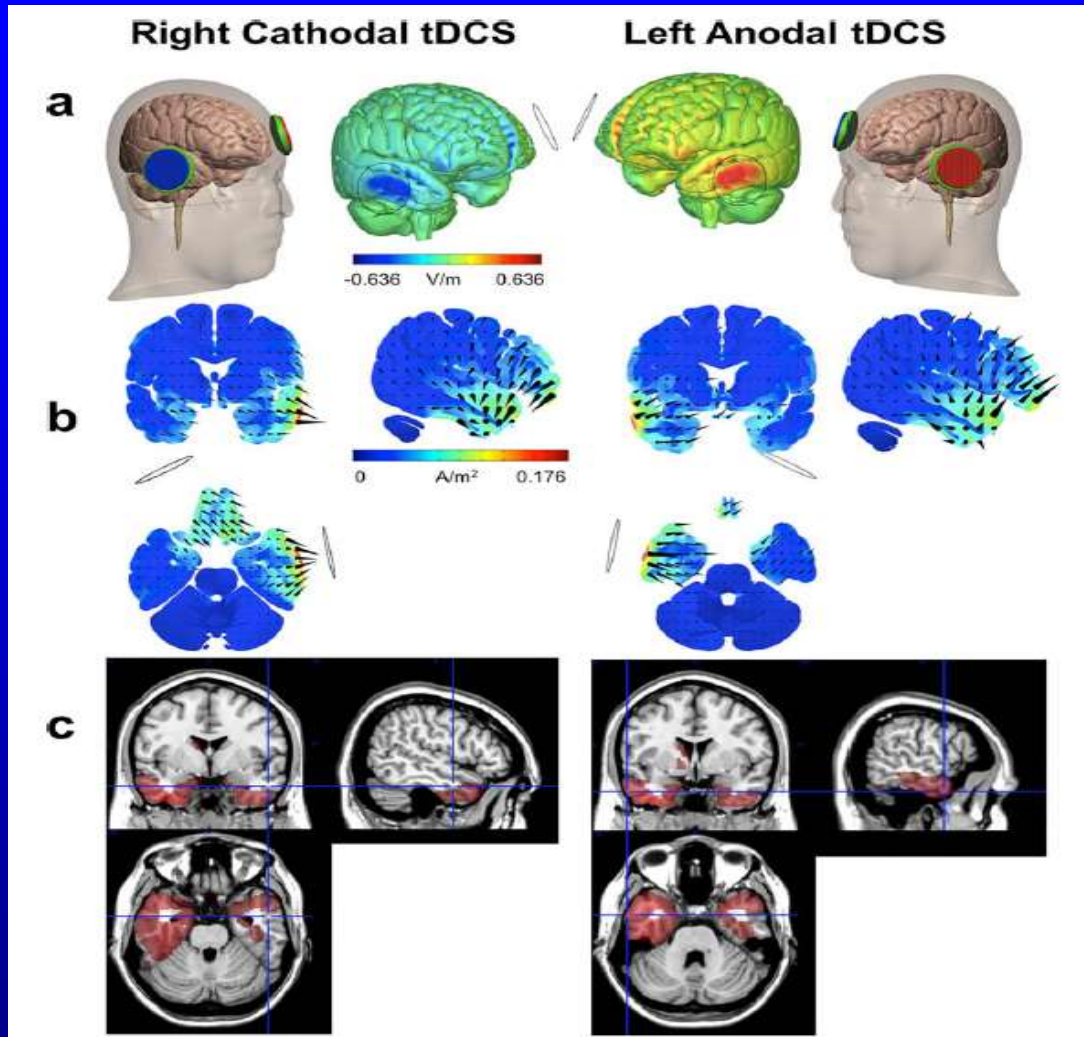
Contrebalancement des séances

N° du patient (II)	Ordre des séances
N1, N2	EXCg – INHd – PLA
N3, N4	EXCg – PLA – INHd
N5, N6	INHd – EXCg – PLA
N7, N8	INHd – PLA – EXCg
N9, N10	PLA – EXCg – INHd
N11, N12	PLA – INHd – EXCg

Marqueurs d'efficacité

Tests linguistiques (Version 1 et Version 2 contrebalancées)

APP sémantique



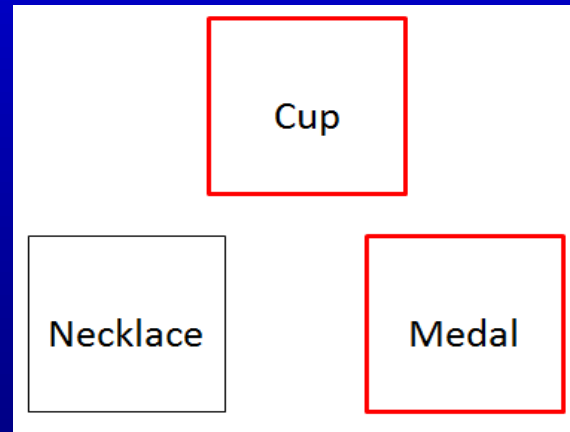
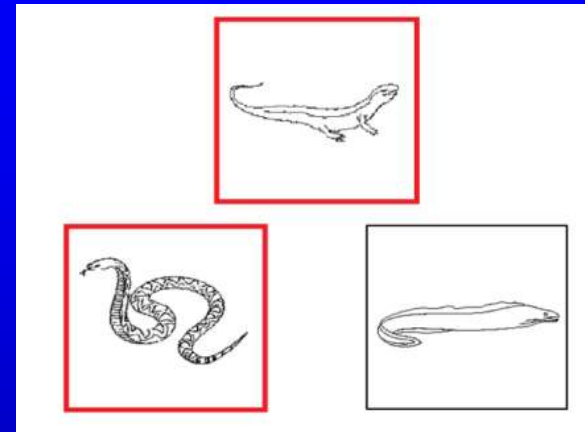
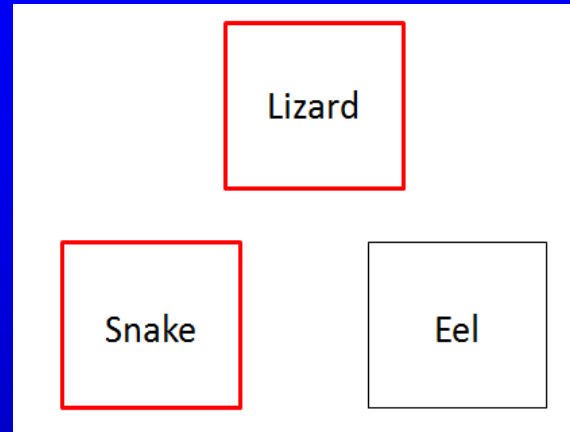
Teichmann et al., 2016

- a) radial electric field
- b) current density magnitude
- c) hypometabolic regions in the 12 semantic PPA patients

Tâche d'association sémantique

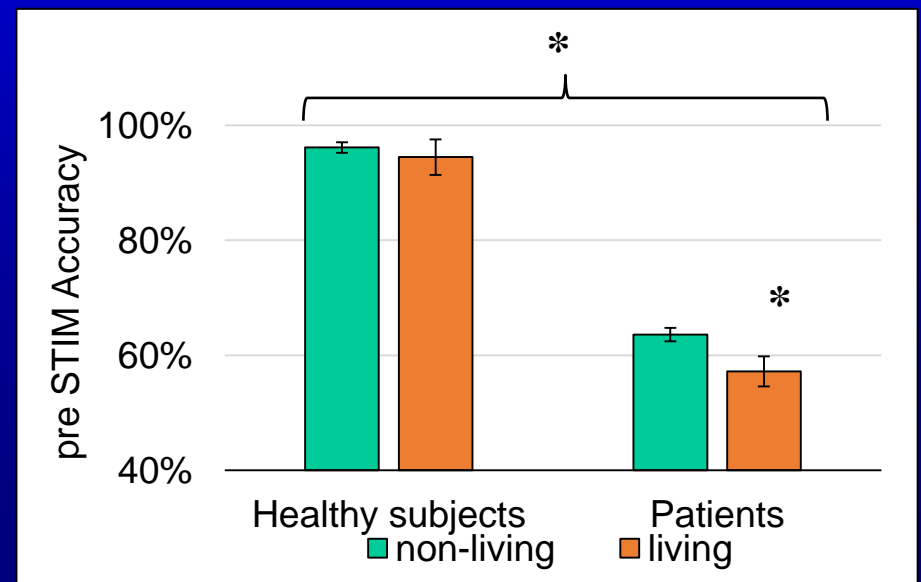
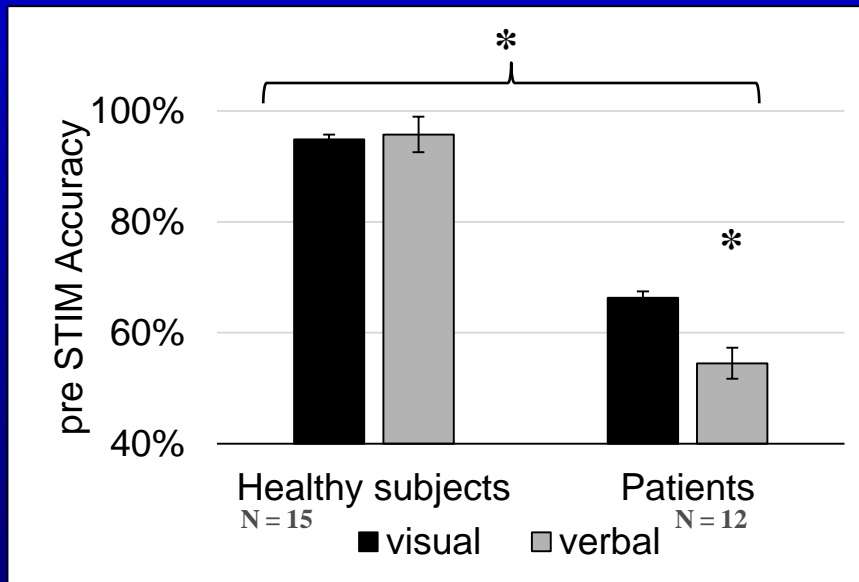
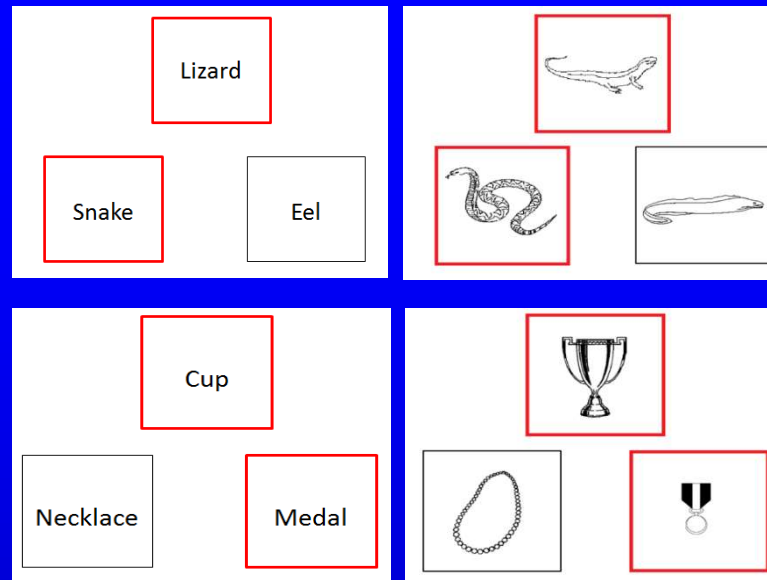
Modalité verbale et
visuelle

Catégories 'vivant' et
'non vivant'



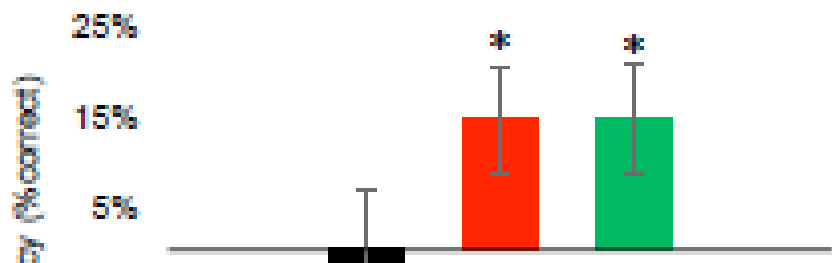
Tâche d'association sémantique

Verbal / visuel
'vivant' / 'non vivant'

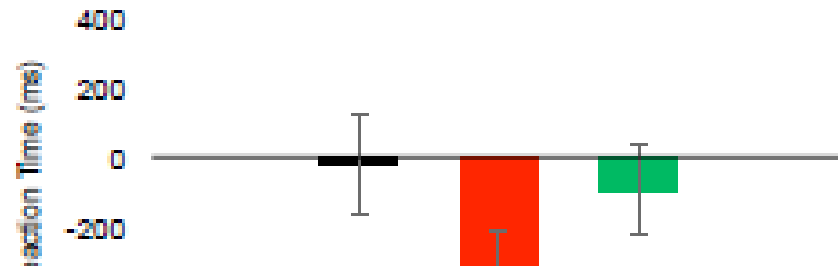


Gain de fonction

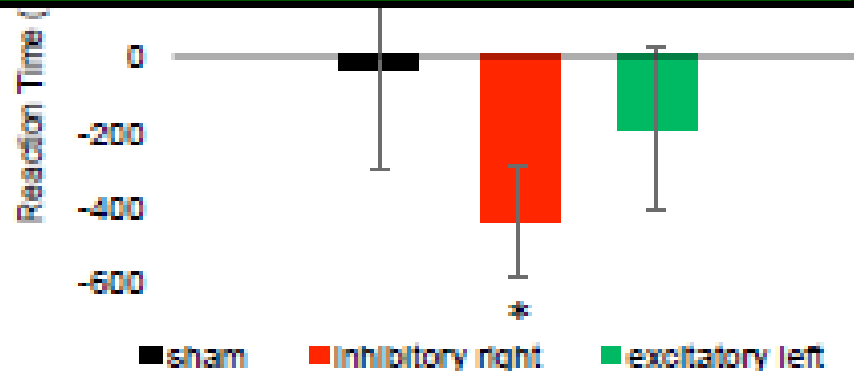
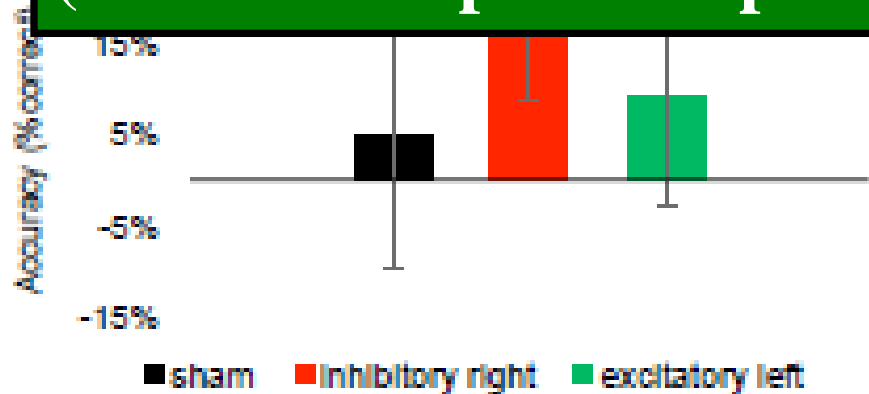
modalité verbale



Catégorie 'vivant'

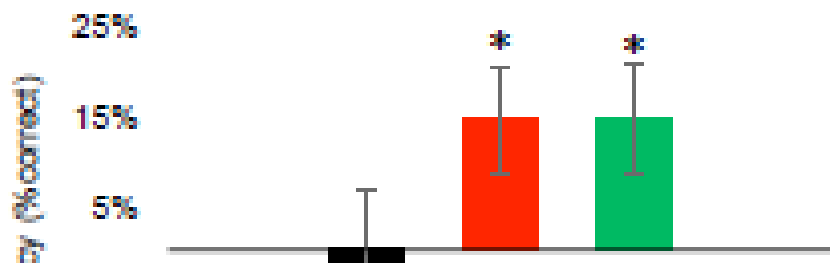


- Efficacité de la stimulation dans l'APP sémantique
 - Modulation d'un secteur particulier de la sémantique – effet spécifique
 - Effet stimulation droite inhibitrice > gauche excitatrice
- Ouvre la voie vers des protocoles thérapeutiques (stimulation pendant plusieurs jours - neuroplasticité)

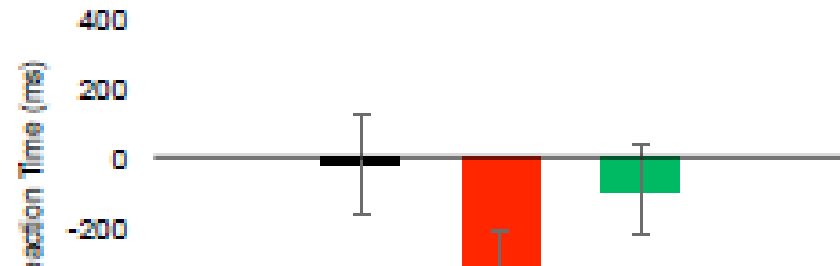


Gain de fonction

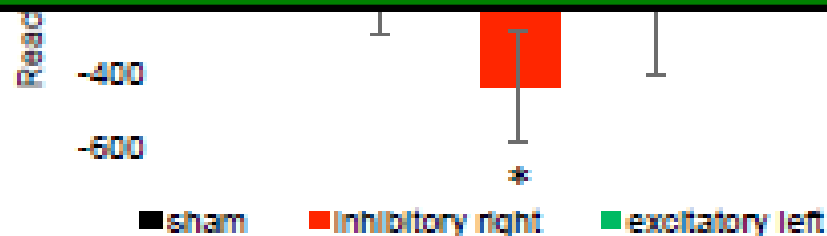
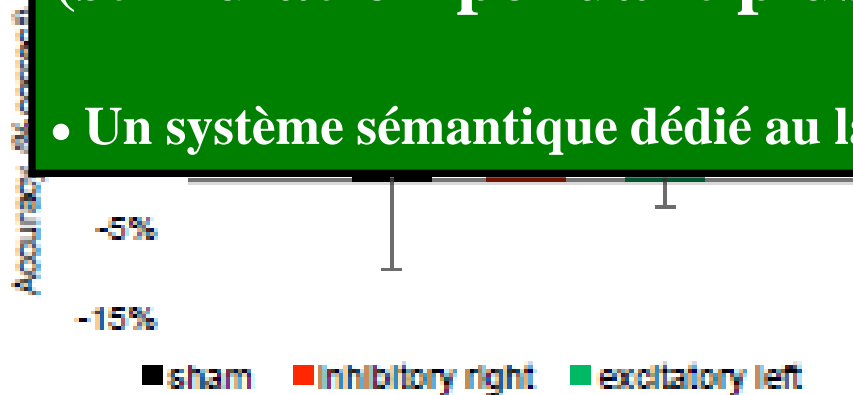
modalité verbale



Catégorie 'vivant'



- Efficacité de la stimulation dans l'APP sémantique
 - Modulation d'un secteur particulier de la sémantique – effet spécifique
 - Effet stimulation droite inhibitrice > gauche excitatrice
- Ouvre la voie vers des protocoles thérapeutiques (stimulation pendant plusieurs jours - neuroplasticité)
- Un système sémantique dédié au langage



“Investigation of the therapeutic value of transcranial direct current stimulation on language disorders in semantic dementia”

PHRC 2017

Coordonnateur: Richard Levy

Responsables scientifiques: Marc Teichmann et Antoni Valero-Cabré

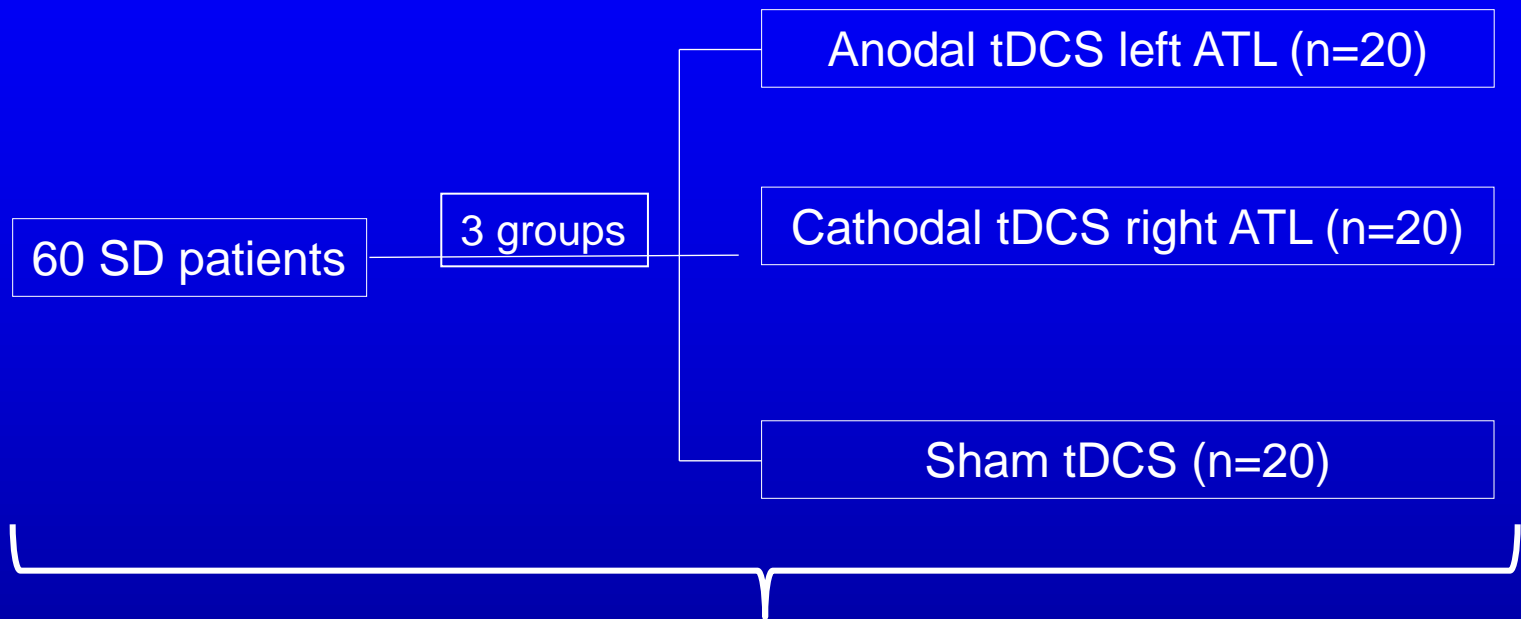
Trois centres:

Pitié Salpêtrière, Fondation Rothschild (Sarah Benisty)

Hôpital Léopold Bédan (Lisette Volpe-Gillot)

Methodology

Experimental design



- 10 days of tDCS
- 4 language evaluations - baseline, 3 days, 2 weeks and 4 months post-stimulation
- 2 MRI/PET-FDG – baseline and 2 weeks post-stimulation
- 20 healthy subjects – normative values; no tDCS

MERCI