



CENTRE DE REFERENCE « DEMENCES RARES »

B. DUBOIS

Journée nationale du 17 juin 2010

Les APP - quelles sont les nouvelles ?...

M. Teichmann

Les nouvelles de la littérature...

Publications APP depuis 2009

langage	cognition autre et comportement	imagerie	anapath	génétique
26	15	11	4	4

LCR	rééducation	pharmaco	reviews
1	1	3	8

Total = 73

V. Deramecourt,
MD, PhD

F. Lebert, MD, PhD

B. Debachy, SLT

M.A. Mackowiak-
Cordoliani, MD

S. Bombois, MD, PhD

O. Kerdraon, MD

L. Buée, PhD

C.-A. Maurage, MD,
PhD

F. Pasquier, MD, PhD

Prediction of pathology in primary
progressive language and speech disorders

Neurology, 2010

Un meilleur phénotypage aphasologique génère de meilleurs prédicteurs de l'histopathologie

typical SemD → ubiquitin-positive TDP-43-proteinopathy

Atypical SemD → corticobasal degeneration, argyrophilic grain disease

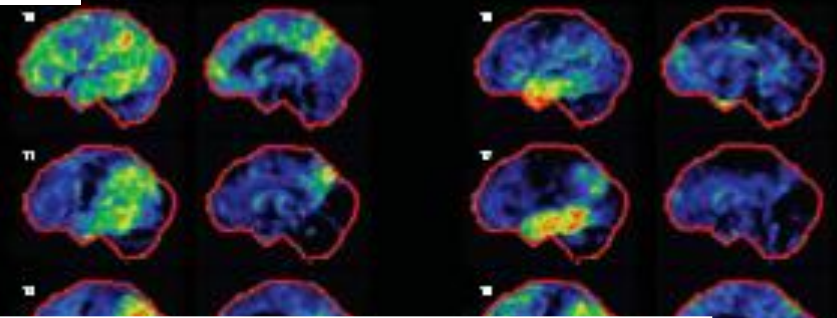
Fluorodeoxyglucose F18 Positron Emission Tomography in Progressive Apraxia of Speech and Primary Progressive Aphasia Variants

Keith A. Joseph, MD, MST, MSc; Joseph R. Duffy, PhD; Tapania R. Fennell, PhD; Elyse A. Strand, PhD; Daniel O. Claassen, MD; Jennifer L. Whitwell, PhD; Patrick J. Peller, MD

Arch. Neurol., 2010

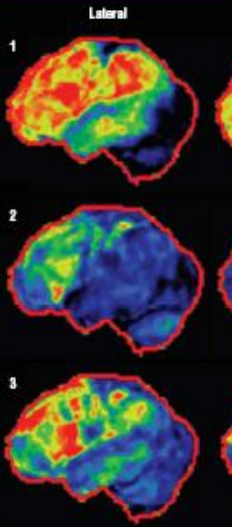
LPA (N=6)

PFA (N=7)



NFA (N=3)

NFA-AOS (N=3)

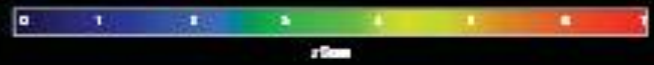
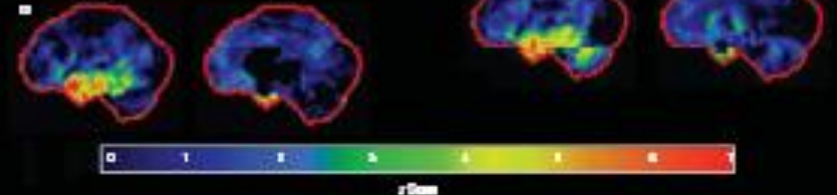
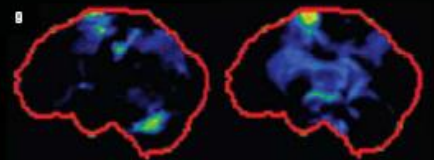


Premier étude TEP comparant les 3 formes d'APP

- Hypométabolisme ≈ atrophie
- Non fluent peut être sans anarthrie
- la logopénique s'intègre dans les formes fluentes

AOS (N=1)

DS (N=1)



Making sense of progressive non-fluent aphasia: an analysis of conversational speech

Jonathan A. Knibb,¹ Anna M. Woollams,² John R. Hodges³ and Karalyn Patterson⁴

Brain, 2009

Speech rate (words/min)	92.7	79.6-115.5	152.9	112.4-202.2	<0.0001
-------------------------	------	------------	-------	-------------	---------

→ **Pas de formes APP distinctes mais continuum**

≈ **dichotomie maladie(s) linguistique(s) vs démence sémantique**

→ **C'est l'évolution phénotypique qui est l'indicateur de l'anapath**

Wisconsin card sort test (max 6)	2"	0-6	6"	3-6	<0.0001**
----------------------------------	----	-----	----	-----	-----------



Centre de référence « Démences Rares »

B. Dubois

Projet PHRC national

« Caractérisation linguistique, anatomique/métabolique et biologique des différentes formes d'Aphasie Primaire Progressive : Vers le rationnel pour des rééducations ciblées et des essais pharmacologiques »

Marc Teichmann^{1,2}

¹ Centre de référence “Démences Rares”, Centre de Neuropsychologie et du Langage, Fédération des maladies du système nerveux. Hôpital de la Pitié Salpêtrière. AP/HP. Paris.

² Neuropsychologie Interventionnelle, INSERM U955, IMRB & Département d'Études Cognitives, Ecole Normale Supérieure, Paris.

Quelques chiffres...

- **17 centres hospitaliers**
(dont le centre de référence « démences rares » et 10 centres de compétence)
- **25 investigateurs principaux**
- **3 ans** (18 mois inclusions, 18 mois explorations)
- **130 patients APP stade débutant**
(estimation) + **40 témoins sains**
- **3 modules**
- **Financement demandé: 791.000 euros**

Paris

Strasbourg, Lille, Rouen,
Toulouse, Angers, Poitiers,
Dijon, Montpellier, Limoges,
Lyon-St Etienne

Nantes, Créteil, Amiens,
Grenoble, Rennes, Reims

APP - les variables inconnues

les 4 facteurs limitants de la recherche sur les APP

1) Cohortes de petite taille dépassant rarement 15 patients

2) Sous-spécification linguistique

- études descriptives sans intégrer des modèles psycholinguistiques

3) Sous-spécification anatomique/métabolique

- résultats VBM divergents

une seule étude TEP comparative entre les 3 formes

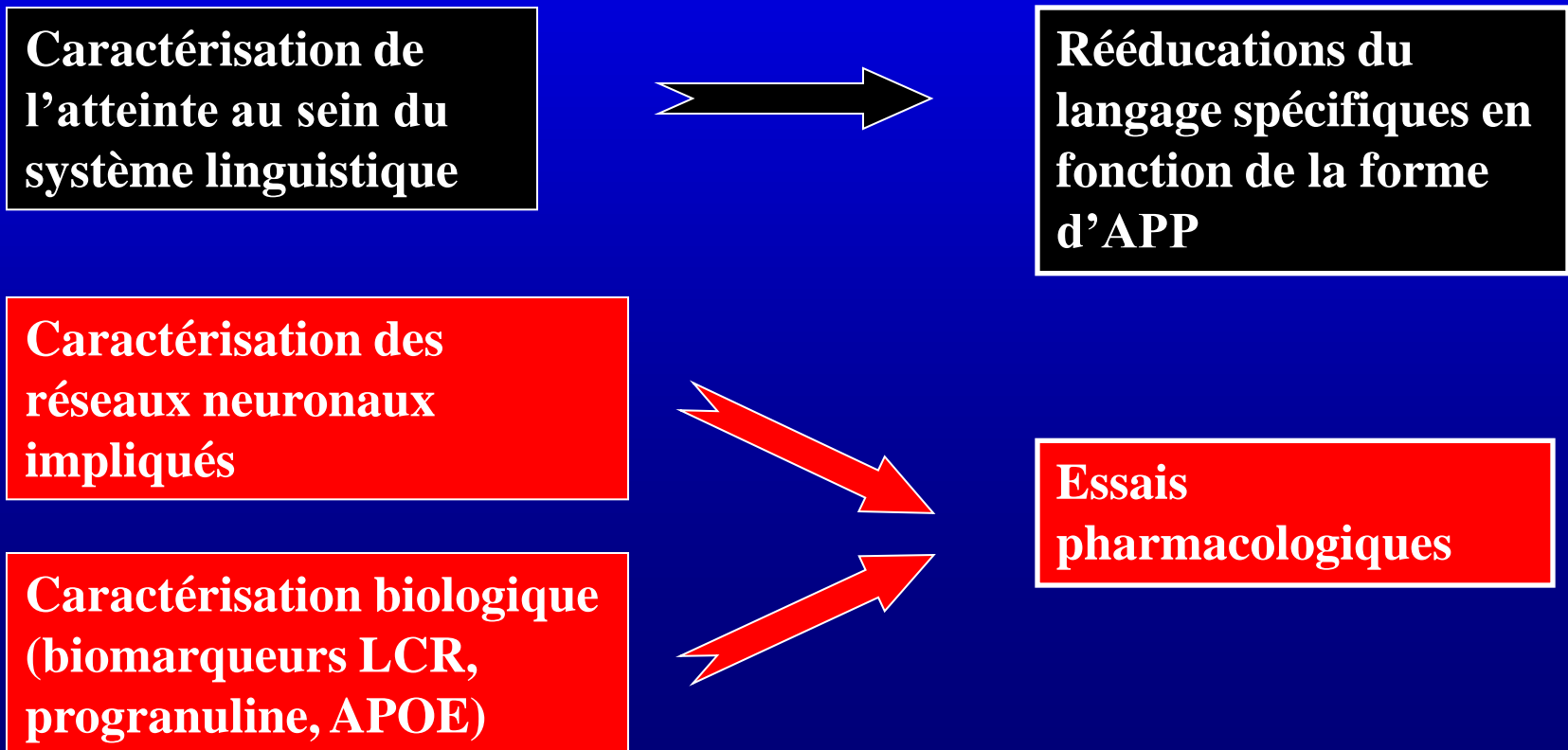
- peu de caractérisation sous-corticale/tracking de fibres
- pas d'étude de connectivité fonctionnelle en IRMf *resting-state*

4) Sous-spécification biologique / anatomopathologie in vivo

- peu d'études biomarqueurs LCR
- pas de recherche systématique des mutations PGRN et/ou polymorphismes apoE

Objectif principal

- Phénotypage linguistique, anatomique/métabolique et biologique des 3 formes d'APP
- A terme: fournir le rationnel pour des rééducations ciblées et des essais pharmacologiques



Objectifs secondaires

- **Identification de marqueurs prédictifs (linguistiques/imagerie) de l'histologie sous-jacente (études de corrélation: linguistique * imagerie * biomarqueurs LCR/génétique)**
- **Identification de marqueurs pronostiques (linguistiques, anatomiques et biologiques) pour les 3 formes d'APP**
- **Validation des nouveaux critères diagnostiques de la démence sémantique (Moreaud et al., 2008).**

Distinguer d'un point de vue cognitif, anatomique/métabolique et biologique les formes ayant une atteinte sémantique mono-modale (verbale) et les formes avec atteinte multi-modale (visuelle et verbale).

Organisation et outils

Caractérisation linguistique

MODULE Cognition

- Batterie neuropsychologique et orthophonique
- Batterie sémantique (Moreaud et al., 2008)
- Paradigmes psycholinguistiques

M. Teichmann A.-
C. Bachoud-Lévi O.
Moreaud S.
Belliard

Caractérisation anatomique/métabolique

MODULE Imagerie

IRM - VBM
IRM - Tracking de fibres
IRMf - Connectivité fonctionnelle
TEP

S. Lehéricy O.
Colliot H.
Benali M.-O.
Habert

Caractérisation biologique

MODULE Biologie

Biomarqueurs LCR
Génétique

C. Jardel
A. Brice / I. Le Ber



M0

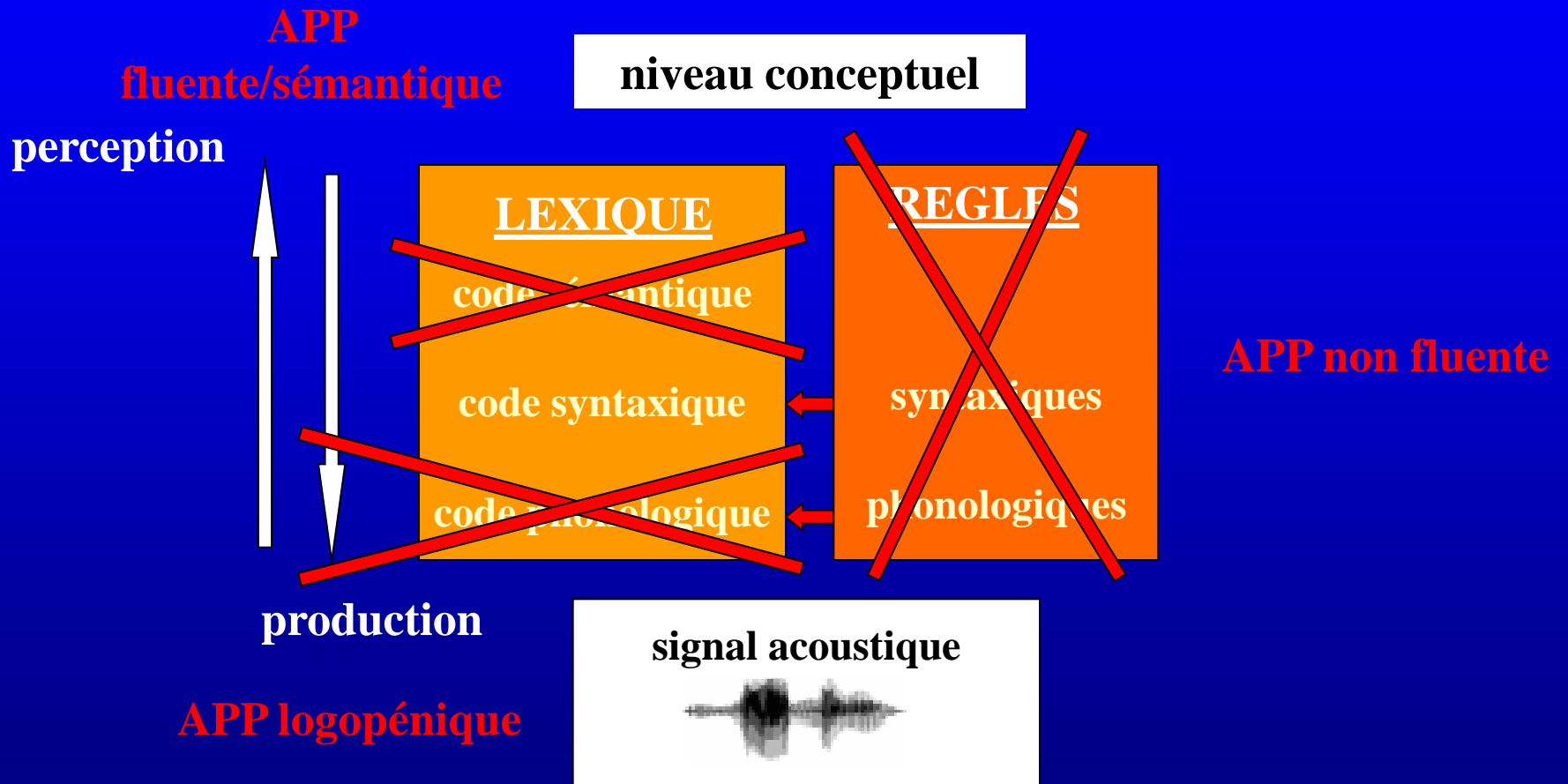
M9

M18

explorations

MERCI

Hypothèse règles/lexique



- Paradigme 1 (syntaxe - règles)

Matching phrase-image. Phrases non canoniques versus phrases canoniques

- Paradigme 2 (syntaxe – ‘lexique’)

Jugement de grammaticalité. Violations d’informations syntaxiques stockées (verbes transitifs versus intransitifs) versus violations de structure.

- Paradigme 3 (morpho-syntaxe)

conjugaison de verbes réguliers, irréguliers et non-mots

- Paradigme 4 (phonologie)

dénomination et lecture. Contraste monosyllabiques, bisyllabiques et syllabes de haute de de basse fréquence.

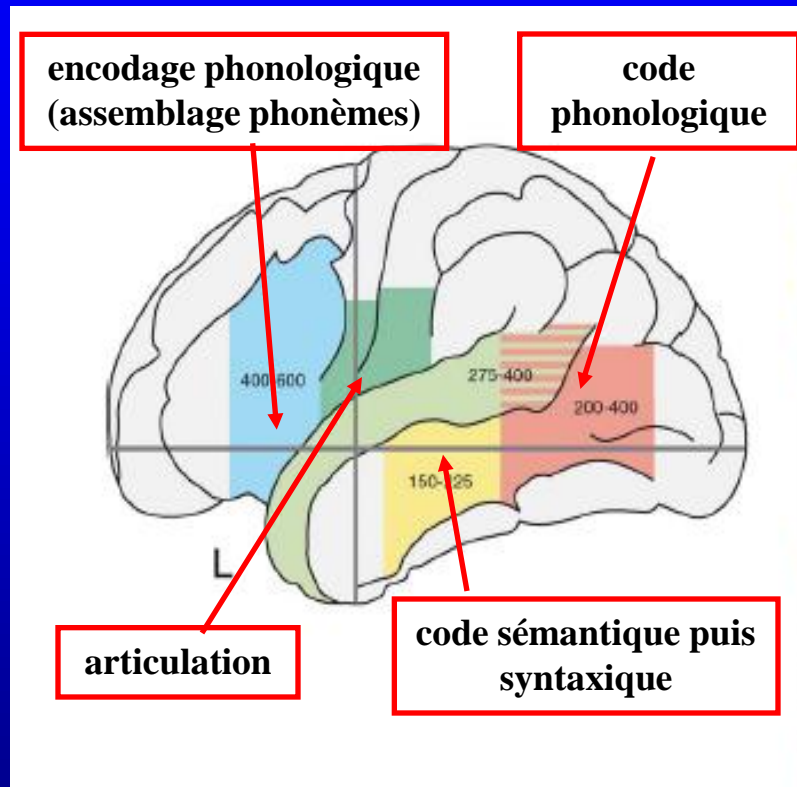
- Paradigme 5 (lexique et sémantique en perception)

Décision lexicale. Contraste de 2 variables (fréquence lexicale et prototypicalité).

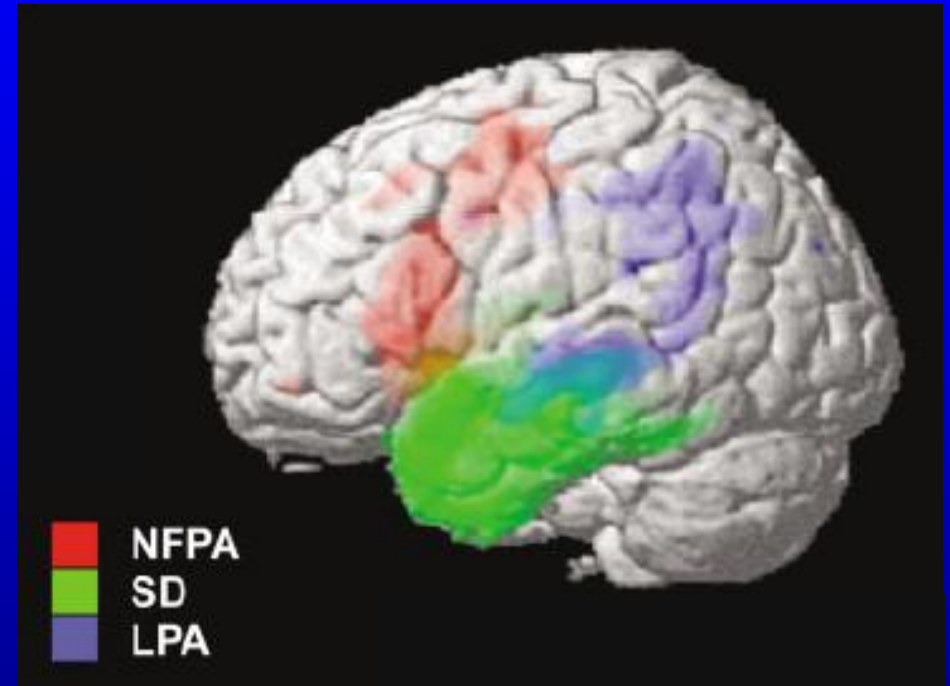
- Paradigme 6 (lexique et sémantique en production)

dénomination. Contraste 2 variables (1) fréquence lexicale; (2) familiarité du concept + vivant/non vivant

Langage et caractérisation structurelle des APP



Indefrey & Levelt, 2004



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

Gorno Tempini et al., 2004

Les aphasies primaires progressives (APP)

Qu'est-ce qu'on en sait ?

- Groupe d'affections neurodégénératives intéressant le réseau du langage
- Cadre nosographique: Dégénérescences Lobaires Fronto-Temporales
- Epidémiologie: prévalence environ 7/100.000 (3000-4000 malades en France)
- Trois formes : la fluente, la non fluente, la logopénique
- Descriptions aphasiologiques des 3 formes
- Pattern global d'atrophie corticale des 3 formes (VBM)
- Pattern d'hypométabolisme des 3 formes (TEP)
- Quelques séries anatomopathologiques
- Quelques études biomarqueurs LCR (tau, β -amyloïde)
- Quelques études génétiques : mutations gène progranuline, génotypage APOE