

## Valeur diagnostique du syndrome hippocampique dans une cohorte pathologique de MA<sup>2</sup>

P Cassagnaud, M Bertoux, T Lebouvier, F Pasquier

# Les critères PréAl

## Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD A longitudinal study

M. Sarazin, PhD\*  
C. Berr, PhD\*  
J. De Rotrou, PhD  
C. Fabrigoule, PhD  
F. Pasquier, PhD  
S. Legrain, MD  
B. Michel, MD  
M. Puel, MD  
M. Volteau, PhD  
J. Touchon, MD  
M. Verny, PhD  
B. Dubois, MD

Address correspondence and reprint requests to Dr. Marie Sarazin, INSERM U 610 and Fédération de Neurologie, Hôpital de la Salpêtrière, 47 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris  
marie.sarazin@psl.aphp.fr

### ABSTRACT

**Objective:** To compare the power of tests assessing different cognitive domains for the identification of prodromal Alzheimer disease (AD) among patients with mild cognitive impairment (MCI).

**Background:** Given the early involvement of the medial temporal lobe, a precocious and specific pattern of memory disorders might be expected for the identification of prodromal AD.

**Methods:** A total of 251 patients with MCI were tested at baseline by a standardized neuropsychological battery, which included the Free and Cued Selective Recall Reminding Test (FCSRT) for verbal episodic memory; the Benton Visual Retention Test for visual memory; the Deno 100 and verbal fluency for language; a serial digit learning test and the double task of Baddeley for working memory; Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) similarities for conceptual elaboration; and the Stroop test, the Trail Making test, and the WAIS digit symbol test for executive functions. The patients were followed at 6-month intervals for up to 3 years in order to identify those who converted to AD vs those who remained stable over time. Statistical analyses were based on receiver operating characteristic curve and Cox proportional hazards models.

**Results:** A total of 59 subjects converted to AD dementia. The most sensitive and specific test for diagnosis of prodromal AD was the FCSRT. Significant cutoff for the diagnosis was 17/48 for free recall, 40/48 for total recall, and below 71% for index of sensitivity of cueing (% of efficacy of semantic cues for retrieval).

**Conclusions:** The amnesic syndrome of the medial temporal type, defined by the Free and Cued Selective Recall Reminding Test, is able to distinguish patients at an early stage of Alzheimer disease from mild cognitive impairment non-converters. *Neurology*® 2007;69:1859-1867

- Etude longitudinale
- 223 patients MCI suivis /6 mois
- Critères d'inclusion assez stricts:
  - Plainte mnésique subjective
  - MMS  $\leq 2/3$  mots ; MMS  $\geq 25$
  - AVQ préservées
  - Pas de comorbidité neurocognitive/psy

→ 59 « conversions » (MA)

# Les critères PréAl

## Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD A longitudinal study

M. Sarazin, PhD\*  
C. Berr, PhD\*  
J. De Rotrou, PhD  
C. Fabrigoule, PhD  
F. Pasquier, PhD  
S. Legrain, MD  
B. Michel, MD  
M. Puel, MD  
M. Volteau, PhD  
J. Touchon, MD  
M. Verny, PhD  
B. Dubois, MD

Address correspondence and reprint requests to Dr. Marie Sarazin, INSERM U 610 and Fédération de Neurologie, Hôpital de la Salpêtrière, 47 Bd de l'Hôpital, 75013 Paris  
marie.sarazin@psl.aphp.fr

### ABSTRACT

**Objective:** To compare the power of tests assessing different cognitive domains for the identification of prodromal Alzheimer disease (AD) among patients with mild cognitive impairment (MCI).

**Background:** Given the early involvement of the medial temporal lobe, a precocious and specific pattern of memory disorders might be expected for the identification of prodromal AD.

**Methods:** A total of 251 patients with MCI were tested at baseline by a standardized neuropsychological battery, which included the Free and Cued Selective Recall Reminding Test (FCSRT) for verbal episodic memory; the Benton Visual Retention Test for visual memory; the Deno 100 and verbal fluency for language; a serial digit learning test and the double task of Baddeley for working memory; Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) similarities for conceptual elaboration; and the Stroop test, the Trail Making test, and the WAIS digit symbol test for executive functions. The patients were followed at 6-month intervals for up to 3 years in order to identify those who converted to AD vs those who remained stable over time. Statistical analyses were based on receiver operating characteristic curve and Cox proportional hazards models.

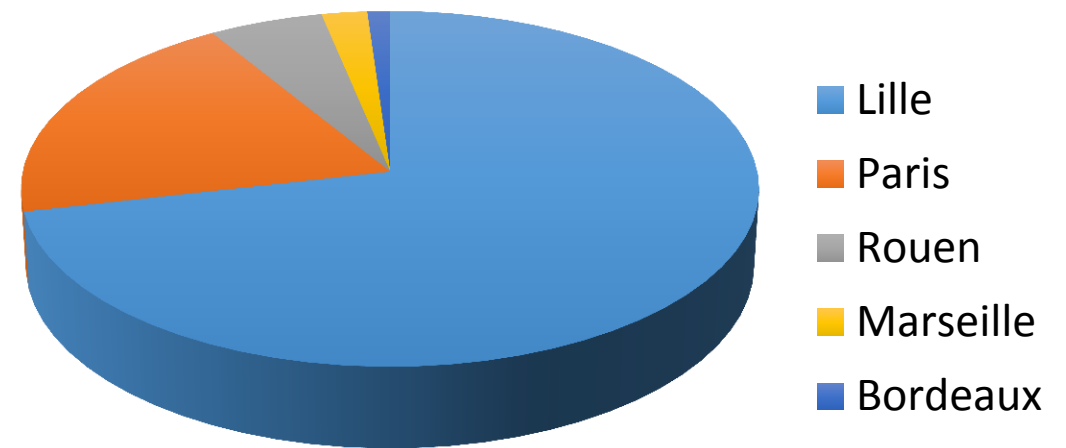
**Results:** A total of 59 subjects converted to AD dementia. The most sensitive and specific test for diagnosis of prodromal AD was the FCSRT. Significant cutoff for the diagnosis was 17/48 for free recall, 40/48 for total recall, and below 71% for index of sensitivity of cueing (% of efficacy of semantic cues for retrieval).

**Conclusions:** The amnesic syndrome of the medial temporal type, defined by the Free and Cued Selective Recall Reminding Test, is able to distinguish patients at an early stage of Alzheimer disease from mild cognitive impairment non-converters. *Neurology*® 2007;69:1859-1867

- **RLRI16** à la première visite = Test cognitif le + sensible & spécifique à la MA.
- Seuils proposés (et utilisés depuis) :
  - RL ≤ 17
  - RT ≤ 40
  - Sensibilité aux indices ≤ 71%
- **Deux apports majeurs:**
  - Seuils diagnostiques utilisés par beaucoup d'équipes depuis
  - Concept de **syndrome amnésique de type hippocampique** spécifique à la MA

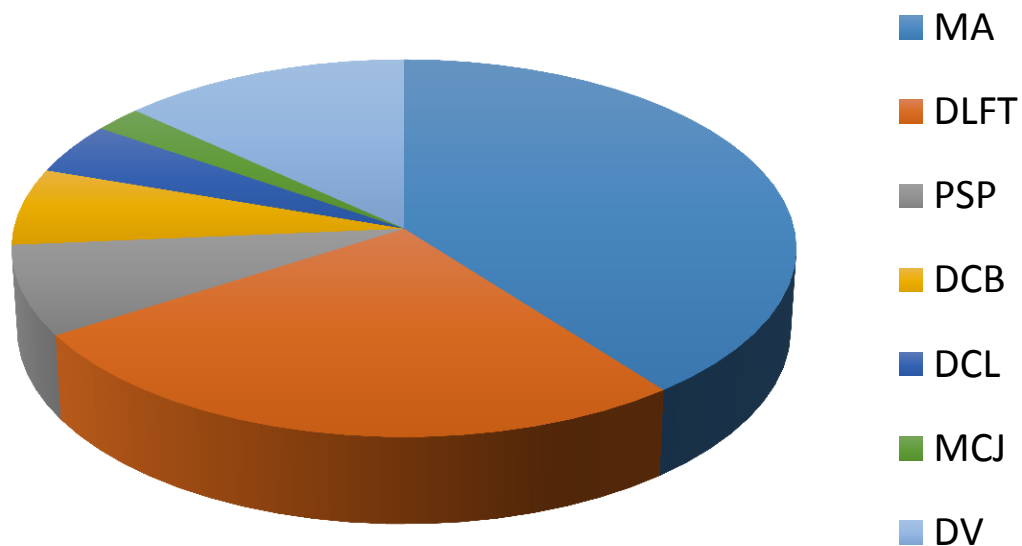
# Patients et méthodes

- Travail rétrospectif mené sur les dossiers de 241 patients décédés depuis 1994
- Critères pour l'étude:
  - Avoir un diagnostic neuropathologique;
  - Avoir un MMSE  $\geq 20$  (1<sup>ère</sup> visite).
  - Avoir un RLRI16 dans les 6 mois de la première visite.
- Au total, **91 patients** sélectionnés



# Patients et méthodes

## Répartition des diagnostics neuropathologiques (N=91)



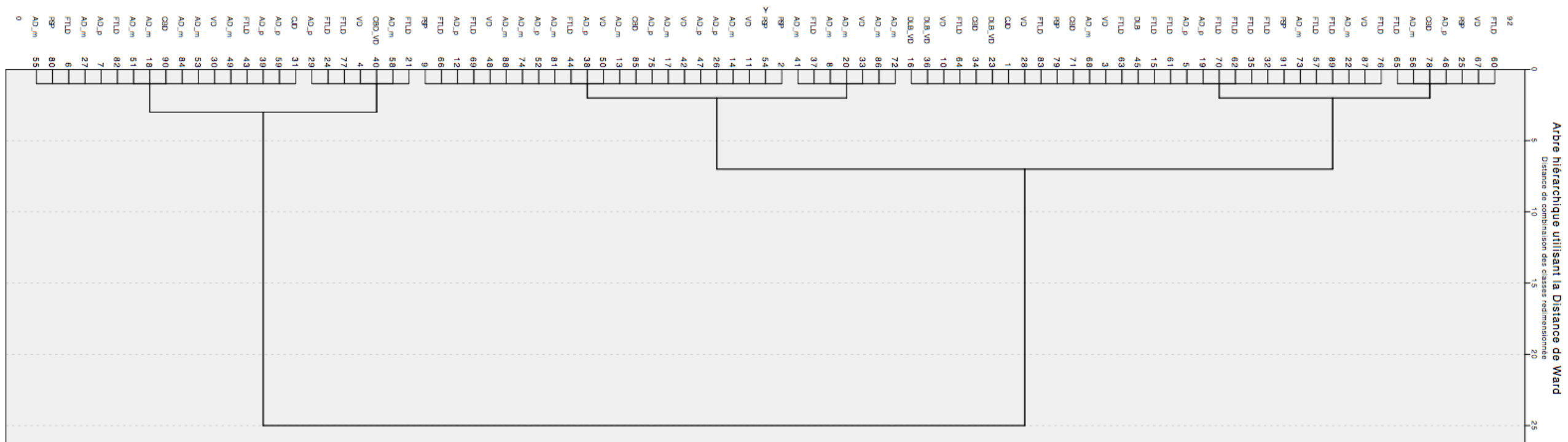
## Plan d'analyse :

- Ignorer totalement les diagnostics cliniques
- Ignorer les diagnostics neuropathologiques dans un premier temps
- Voir si le RLRI16 « classe » les patients dans le bon groupe (i.e. MA vs Non-MA)
- Voir quels seuils sont automatiquement définis par les données
- Confronter ces seuils aux critères PreAI

# Résultats (1)

## Clustering hiérarchique ascendant

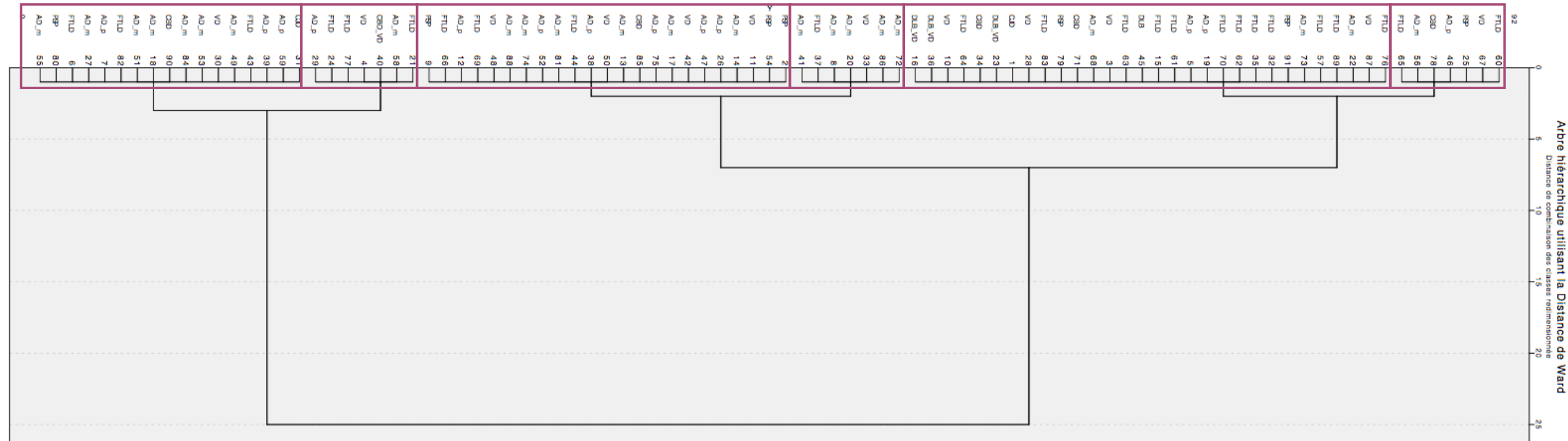
- Méthode « aveugle » et sans a priori (nb de clusters non déterminé)
- Variables utilisées : RL, RT, Sensibilité, RTD



# Résultats (1)

## Clustering hiérarchique ascendant

- 6 clusters reflétant la sévérité de l'atteinte mnésique globale, c'est à dire sans isoler un seul score (e.g. RT) mais en les considérant tous



# Résultats (1)

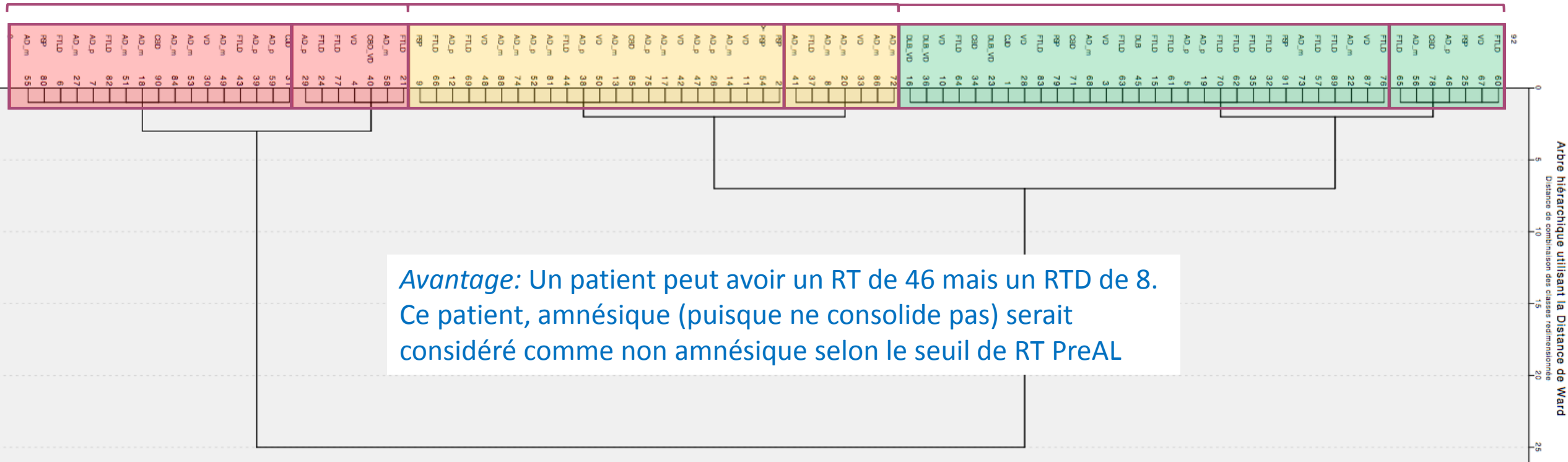
## Clustering hiérarchique ascendant

- 6 clusters reflétant la sévérité de l'atteinte mnésique globale, c'est à dire sans isoler un seul score (e.g. RT) mais en les considérant tous
- 6 clusters < 3 clusters

Amnésiques sévères

Amnésiques modérés

Non-amnésiques

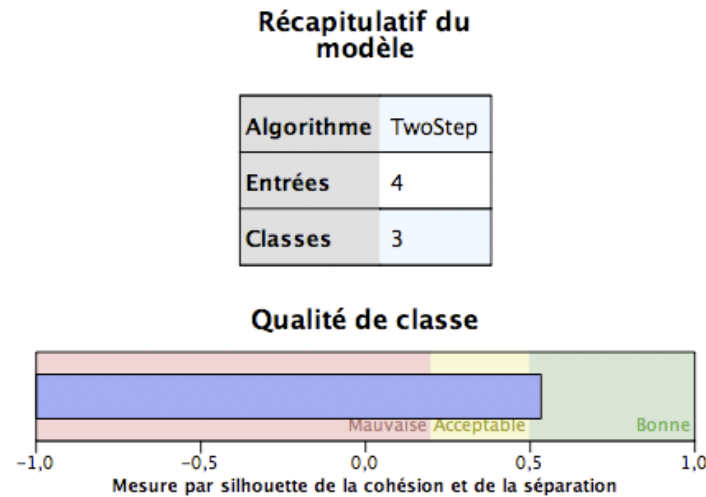




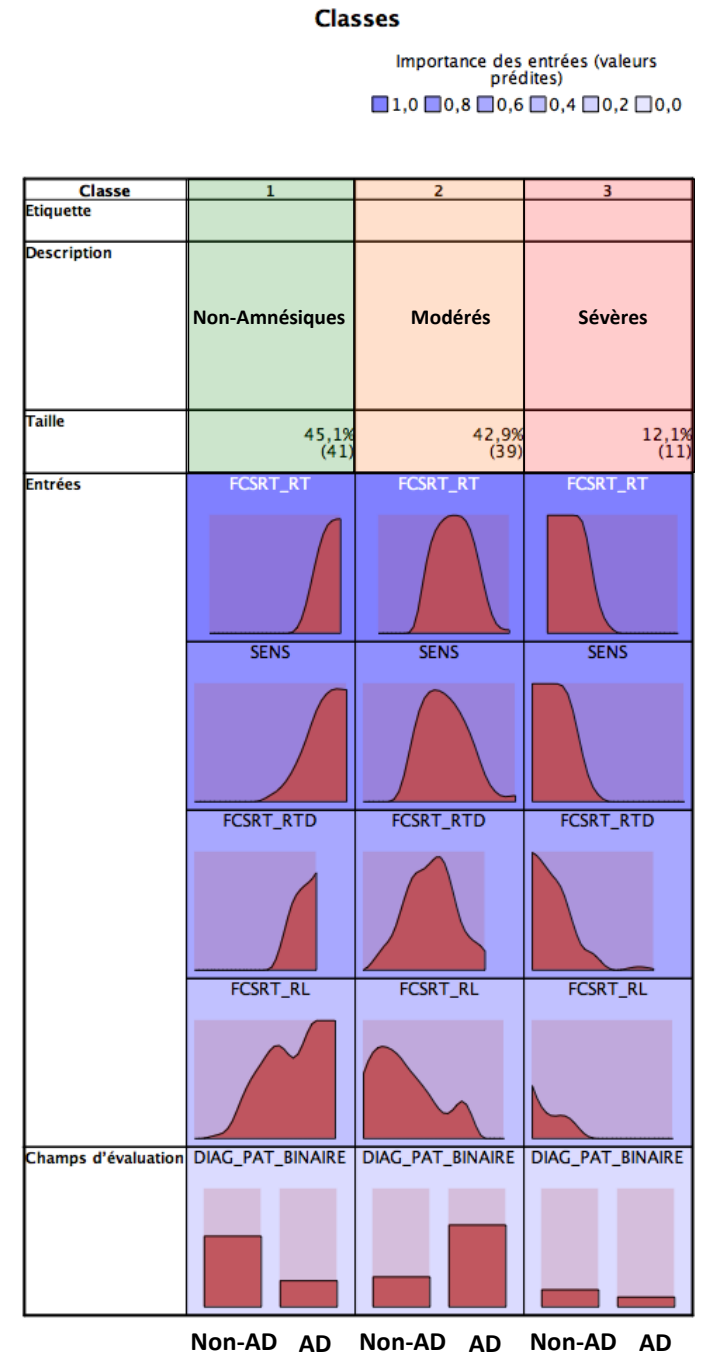
# Résultats (2)

## k-means clustering

- Informés par l'étape 1, on fixe maintenant le nombre de clusters à isoler à 3, en gardant les mêmes variables
- On met en correspondance ces clusters avec le diagnostic neuropathologique



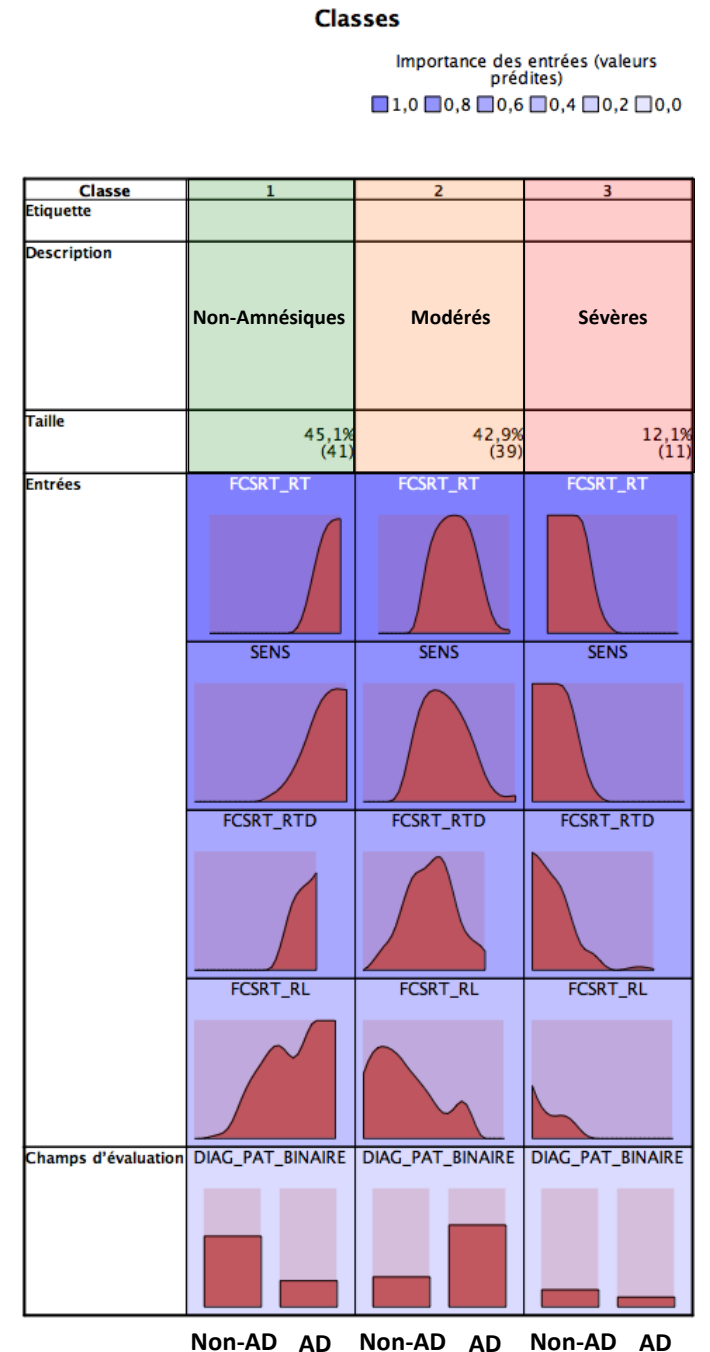
1. La qualité du classement est bonne = modèle robuste



# Résultats (2)

## k-means clustering

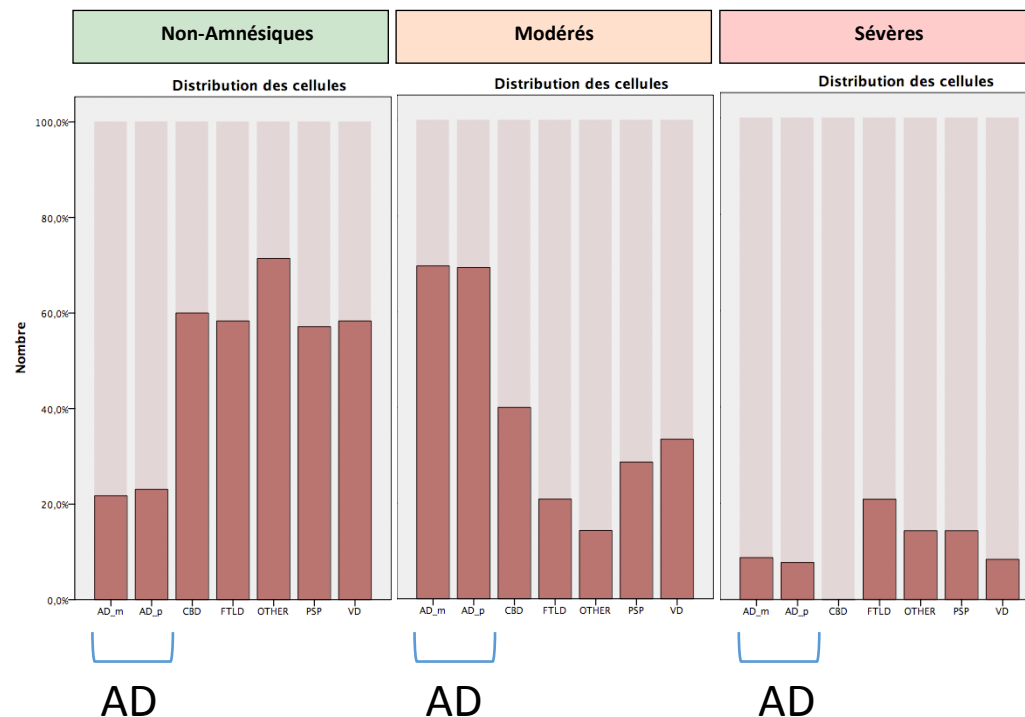
1. La qualité du classement est bonne = modèle robuste
2. RL est le critère qui informe le moins, RT le plus  
 $RL < RTD < Se < RT$
3. La répartition des patients est cohérente avec la littérature  
 + de MA chez les amnésiques modérés que chez les non-amnésiques  
 + de non-MA chez les non-amnésiques que chez les modérés
4. Il faut nuancer ce résultat car :
  - >30% des MA ne sont pas amnésiques
  - >40% des non-MA sont amnésiques
  - >20% des non-MA sont amnésiques modérés
  - >15% des non-MA sont amnésiques sévères (vs 10% MA)



# Résultats (2)

## k-means clustering

- Confrontation aux diagnostics neuropathologiques précis et non plus à la classification binaires (MA vs non-MA)
- **Le modèle ne change pas**, on le met juste en correspondance avec un nouveau champ d'évaluation (cette fois, les diagnostics précis)



### Classes

Importance des entrées (valeurs prédites)

■ 1,0 ■ 0,8 ■ 0,6 ■ 0,4 ■ 0,2 ■ 0,0

Classe	1	2	3
Etiquette			
Description	Non-Amnésiques	Modérés	Sévères
Taille	45,1% (41)	42,9% (39)	12,1% (11)
Entrées	FCSRT_RT 	FCSRT_RT 	FCSRT_RT 
	SENS 	SENS 	SENS 
	FCSRT_RTD 	FCSRT_RTD 	FCSRT_RTD 
	FCSRT_RL 	FCSRT_RL 	FCSRT_RL 
Champs d'évaluation	DIAG_PAT_2 	DIAG_PAT_2 	DIAG_PAT_2 

# Conclusions (1)

- 3 classes de performance au RLRI16 tenant compte de RL, RT, Se, RTD
- Lors de la première consultation, les MA sont plus nombreuses dans la classe « amnésiques modérés » et moins nombreuses dans la classe des « non amnésiques », ce qui est cohérent avec la littérature
- En revanche:
  - 22.2% des MA ne sont pas amnésiques
  - 40% des non-MA sont amnésiques
- Au final, 32.9% des patients (MA ou non) de l'étude ne sont pas bien classés sur la base du RLRI16 seul

# Résultats (3): classification MA vs. non-MA forcée automatique basée sur les seuils PreAI

→ Régression logistique binaire

→ Probabilité (%) d'avoir un bon diagnostic (MA ou non-MA)

\*Se 77.78%

Sp 58.18%

VPP 54.90%

(Probabilité que le patient ait une MA avec  $\leq 17$  &  $\leq 40$ )

	FP	VP	% classification correcte (VP+VN)/(VP+FP+VN+FN)
RL $\leq 17$	0	36	60,4%
RT $\leq 40$	23	8	65,9%
SENS $\leq 71\%$	21	10	65,9%
RLD $\leq 6$	0	36	60,4%
RTD $\leq 14$	27	9	60,4%
<b>RL+RT</b>	<b>23</b>	<b>8</b>	<b>65.9% *</b>
RL+RT+SENS	17	13	64,8%
RL+RT+SENS+RTD	17	13	64,8%
RL+RT+SENS+RLD+RTD	19	13	62,6%
	Sur 55 patients non AD	Sur 36 patients AD	

## Résultats (3): classification MA vs. non-MA forcée automatique basée sur les seuils PreAI

	Bien classés	Mal classés	Sens	Spé	Faux+	Pred. Value +
PreAL	65.9%	34.1%	77.78%	58.18%	23	54.9%
Data-driven	67.1%	32.9%	77.78%	60.00%	22	56.0%

## Conclusion (2)

	Bien classés	Mal classés	Sens	Spé	Faux+	Pred. Value +
PreAL	65.9%	34.1%	77.78%	58.18%	23	54.9%
Data-driven	67.1%	32.9%	77.78%	60.00%	22	56.0%

- Les critères PreAL ont une sensibilité et une spécificité plus modeste que dans les études princeps
- 34.1% des patients (AD ou non) de l'étude ne sont pas bien classés sur la base du RLRI16 seul.
- La classification aveugle automatisée permet d'améliorer la classification de 1.2%.
- C'est la prise en compte de la Sensibilité aux indices et du rappel différé dans le modèle qui permet d'améliorer légèrement la spécificité (+1.82)
- **Les critères PreAL sont donc une bonne approximation de ce résultat**

# Limitations

- Non-représentativité de la cohorte autopsique
  - Biais de recrutement (1): recours tertiaire
  - Biais de recrutement (2): plus de cas atypiques à l'autopsie?
  - Sur représentation des DLFT +++
- Non prise en compte des présentations atypiques de MA
- Non prise en compte des pathologies associées
- Critères d'inclusion moins sévères (MMSE  $\geq 20$ )



# Pour aller plus loin (1)

		DIAG. CLINIQUE															
		AD (all)	pure AD	AD+DLB	AD+VD	LPA	Non-AD	bvFTD*	PPA (no LPA)	DLB	PSP	CBD	VD	PD	Psy	Other	
PATHO	AD	27	19	3	3	2	9	3	1	0	0	1	0	3	0	1	
	Non-AD	8	7	0	1	0	40	21	6	2	4	2	4	0	1	0	
	FTLD	2	2	0	0	0	22	17	4	0	0	0	0	0	1	0	
	PSP	2	2	0	0	0	5	0	1	0	3	0	1	0	0	0	
	CBD	0	0	0	0	0	5	1	1	0	1	2	0	0	0	0	
	VD	4	3	0	1	0	8	3	0	2	0	0	3	0	0	0	

	Diagnostic clinique de MA
Diag patho MA	75%
Diag patho non-MA	16.4%
Diag patho DLFT	8.3%
Diag patho PSP	28.6%
Diag patho DCB	0%
Diag patho VD	33.3%
Diag patho « Other »	14.3%

**Diagnostic clinique de MA reçu chez les patients avec diagnostic pathologique**

**Le diagnostic clinique prédit le diagnostic pathologique à 86.8% (88.5% chez les MA; 85.5% chez les non-MA)**

## Pour aller plus loin (2)

	<b>N</b>	<b>AGE</b>	<b>MMSE</b>
AD (p+m)	36	70.3	25.1
FTLD	24	60.4	25.9
PSP	7	68.9	26.3
CBD	5	69.8	25.6
DLB	1	76	22
CJD	2	61	26.5
VD	12	73	25
DLB_VD	3	72.7	28
CBD_VD	1	71	22
TOTAL_NON_AD	55	66.2	25.7
TOTAL	91	67.8	25.5

## Pour aller plus loin (3)

	FCSRT_ENC	FCSRT_RL	FCSRT_RT	FCSRT_SENSI	FCSRT_RTD
AD (p+m)	12,5	12,8	33,2	59,8	10,9
FTLD	11,5	15,3	36,1	67,8	11,6
PSP	11,8	18,3	39,3	74,7	13
CBD	14,8	18,8	41,6	80,9	14,4
DLB	13	13	47	97,1	15
CJD	10,5	13,5	36,5	71,7	10,5
VD	12,5	14,9	36,8	71,4	13
DLB_VD	15,7	18,3	46,3	94,3	15,3
CBD_VD	8	5	14	20,9	4
TOTAL_NON_AD	12,3	15,8	37,5	71,9	12,4

## Chantiers en cours



# PREDICT-UP

## Predict in vivo the Underlying Pathologies in (sporadic) FTLD

- Etude clinico-pathologique retrospective à partir de la banque de cerveaux de Lille (Pr V Deramecourt)
- 71 cerveaux dont 52 avec dossier clinique exploitable
  - 8 AGD
  - 17 FTD-TDP
    - Type A/B = 18 (5 PGRN + 9 C9ORF72)
    - Type C = 3
  - 18 FTD-Tau
    - 5 PiD
    - 8 PSP/CBD
    - 5 FDTP-17 (MAPT mutations)
  - 3 FTD-FUS

# Travaux en cours (2)

## **PREDICT-UP**: Predict in vivo the Underlying Pathologies in (sporadic) FTLD

### **The distinctive phenotype of AGD patients:**

- Significantly older at disease onset ( $69.3 \pm 1.9$  vs  $55.2 \pm 1.5$ ;  $p=0.0002$ ).
- Behavioral disinhibition less common (63% vs 95%,  $p=0.0216$ )
  - appearing later ( $61.2 \pm 18.64$  vs  $42 \pm 4.82$  months after disease onset)
  - loss of manners >> while sexual disinhibition and impulsive actions
- No difference in hyperorality, but binge eating was less frequent (38% vs 84%,  $p=0.0114$ )
- Apathy, loss of empathy and perseverative behavior were common features of both groups and the delay of onset did not significantly differ.
- More subjective memory complaint at referral (63% vs 23%;  $p=0.0358$ )
- Memory always affected in cognitive tests, as compared with 40% of others ( $p=0.022$ )
- **AD is more frequently the last clinical diagnosis (50% vs. 2.3% of FTLD cases;  $p=0.0012$ )**