

Aphasie primaire progressive: mémoire sans parole

Thomas Baumann^a, Markus Tolnay^b, Andreas Monsch^c

^a Neurologische Klinik und Memory Clinic/Neuropsychologiezentrum, ^b Referenzzentrum für Neurodegeneration und Demenzen, Abteilung für Neuropathologie, ^c Memory Clinic/Neuropsychologiezentrum, Akutgeriatrie, Universitätsspital Basel

Quintessence

- Le concept d'aphasie primaire progressive (APP) englobe plusieurs pathologies neurodégénératives de l'hémisphère dominant du langage, débutant généralement entre 45 et 70 ans par un trouble du langage isolé. Son incidence est estimée à 1/100 000/an.
- L'APP est caractérisée par un trouble du langage d'apparition lentement progressive sur des années, touchant la production et/ou la compréhension du langage, trouble présent isolément pendant quelque deux ans.
- L'APP est nosologiquement classée dans les dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT). La pathologie sous-jacente la plus fréquente est une dégénérescence neuronale dans les centres corticaux du langage, à inclusions positives pour l'ubiquitine et négatives pour l' α -synucléine et la protéine tau, également désignée comme DLFT à inclusions ubiquitinées (DLFT-U).
- Les techniques d'imagerie permettent de reconnaître les signes typiques d'atrophie et d'exclure ainsi les tumeurs et étiologies vasculaires.
- Une logopédie peut contribuer à développer des stratégies de compensation et améliorer ainsi le trouble du langage de certains patients. L'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholine-estérase et de la mémantine fait encore l'objet d'études.

Définition et épidémiologie

L'aphasie primaire progressive (APP) englobe un groupe de pathologies neurodégénératives rares commençant la plupart du temps entre 45 et 70 ans et faisant nosologiquement partie des dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT). Il n'y a pas de données épidémiologiques fiables. Il faut partir du principe que dans une Memory Clinic, entre 0,5 et 2,5% des patients souffrant d'une pathologie neurodégénérative ont une APP. Son incidence est estimée à 1/100 000, la survie moyenne est de 8 ans (extrêmes: 3–17 ans). Le rapport des sexes est équilibré, le masculin prédominant dans certaines études. L'anamnèse familiale positive chez 20–40% des patients fait penser que des facteurs génétiques jouent un rôle déterminant. Mais une hérédité selon les règles de Mendel est extrêmement rare. L'APP est caractérisée par une détérioration du langage lentement progressive. Tout comme pour les aphasies d'étiologie vasculaire, il y a une distinction entre formes non fluentes (non-fluent progressive aphasia [NFPA], logopenic progressive aphasia [LPA]), fluentes (progressive fluent aphasia [PFA], semantic dementia [SD]) et mixtes (progressive mixed aphasia [PMA]). Comme le processus neurodégé-

nératif ne respecte pas les frontières entre les territoires vasculaires artériels, la phénoménologie s'écarte souvent des descriptions classiques des aphasies de Broca et de Wernicke. La plupart des patients consultent leur médecin pour des *difficultés à trouver des mots et des noms*, et parfois ils parlent de troubles mnésiques en pensant «oubli» ou «absence» de mots. Ceux qui présentent une démence sémantique montrent aussi un changement de personnalité et viennent souvent consulter sur demande de leurs proches, car ils ne sont que très peu conscients de ces changements. La première description d'un cas d'APP a été faite en 1897 par Déjérine et Sérieux [1]. L'intérêt scientifique toujours plus grand porté au syndrome d'APP depuis quelques années est dû à Marsel Mesulam, qui a réuni 6 cas sous le diagnostic de «slowly progressive aphasia without generalized dementia» en 1982 et proposé en 1987 le concept faitier actuellement utilisé de «primary progressive aphasia» (PPA) [2].

Status clinique

Les troubles du langage dans l'APP sont multiples (tab. 1 [↔](#)). Comme dans d'autres aphasies, il y a une difficulté à nommer les stimuli présentés par les afférences sensitives (anomie). Dans l'aphasie non fluente progressive (ANFP), c'est tout d'abord la production du langage qui est touchée. L'élocution est ralentie, l'effort de parler plus grand et la construction des phrases pleine de fautes. Il y a des difficultés dans le choix et la séquence des phonèmes (paraphasies phonématiques), reconnaissables à l'ajout, le remplacement, l'omission ou le changement de certains phonèmes. La compréhension du langage reste pratiquement intacte. La variante logopénique (LPA) est caractérisée par une production verbale diminuée et des difficultés à trouver les mots, la

Abréviations

AFP	aphasie fluente progressive
ALP	aphasie logopénique progressive
ANFP	aphasie non fluente progressive (ou non-fluent progressive aphasia, NFPA)
APP	aphasie primaire progressive
DFT	démence frontotemporale
DLFT	dégénérescence lobaire frontotemporale
DLFT-U	dégénérescence lobaire frontotemporale à inclusions positives pour l'ubiquitine et négatives pour l' α -synucléine et la protéine tau
PSP	paralysie supranucléaire progressive
SLA	sclérose latérale amyotrophique



Thomas Baumann

Les auteurs précisent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêts en rapport avec cet article.

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 643 ou sur internet sous www.smf-cme.ch.

Tableau 1. Critères diagnostiques de l'aphasie primaire progressive, légèrement abrégé d'après [9].

Difficulté à début progressif et lentement évolutive à trouver les mots, nommer les objets, dans la syntaxe ou la compréhension des mots dans la conversation ou lors d'un test neuropsychologique du langage établi.

Toutes les difficultés rencontrées dans la vie courante pendant les deux premières années suivant le début des symptômes peuvent être imputées au trouble du langage.

La fonction du langage prémorbide est intacte (une dyslexie est possible au cours de l'évolution).

Apathie, désinhibition, troubles de la mémoire récente, troubles de la vision tridimensionnelle, trouble de la reconnaissance visuelle et déficits sensitivomoteurs marquants sont absents pendant les deux premières années de la maladie, compte tenu de l'anamnèse, des activités courantes ou des résultats neuropsychologiques, ce qui fait que le patient ne remplit aucun critère diagnostique d'une autre pathologie démentielle.

D'autres fonctions cognitives peuvent être touchées après les deux premières années, mais le langage reste la fonction la plus atteinte pendant toute l'évolution de la maladie et se détériore plus rapidement que les autres fonctions.

Les autres causes d'aphasie telles qu'accident vasculaire cérébral ou tumeur sont exclues par l'imagerie.

Tableau 2. Diagnostic différentiel clinique de l'aphasie primaire progressive.

Tumeurs cérébrales (par ex. méningiome, gliome)

Pathologies vasculaires (par ex. infarctus récidivants)

Maladie d'Alzheimer

Démence frontotemporale

Dégénérescence corticobasale

Paralysie supranucléaire progressive

Trouble du langage psychogène

grammaire restant conservée. Il n'est pas rare que les formes non fluentes d'APP soient accompagnées d'une dépression. Le trouble du langage évolue en plusieurs années vers un mutisme.

Dans l'aphasie fluente progressive (AFP), c'est une diminution de la compréhension des mots qui est au premier plan. Le langage parlé est fluide, mises à part d'occasionnelles difficultés à trouver des mots, et la grammaire est pratiquement conservée. Le patient profite d'une information contextuelle, ce qui fait que le trouble de la compréhension du langage lors d'une conversation n'est pas toujours frappant au stade initial. Sont caractéristiques des confusions de mots ayant une signification semblable (paraphasies sémantiques). L'examen dirigé révèle une production diminuée de termes d'une certaine catégorie (par ex. difficultés à nommer des animaux). Dans la démence sémantique, la conscience des significations de l'information non verbale (par ex. connaissance de personnes et d'objets connus) disparaît en plus, et il y a, au stade initial déjà, des troubles comportementaux typiques d'une démence frontotemporale (DFT), tels qu'une introversion accrue, une limitation des sujets d'intérêt, une perte du sentiment de honte, une reprise itérative des mêmes thèmes ou une recherche accrue de contact social. La conduite automobile n'est plus possible dans de telles situations, car la signification des panneaux de signalisation n'est plus comprise.

Avec le temps, l'APP peut se trouver compliquée par un parkinsonisme, parfois aussi par une pathologie motoneuronale (SLA). Après 7 ans environ, plus de la moitié des patients APP présentent dans leur vie courante des

difficultés qui ne sont plus imputables aux symptômes d'élocution seuls [3]. Leur tableau clinique est alors celui d'une démence frontotemporale, mais le trouble du langage domine les autres symptômes neuropsychologiques.

Diagnostic différentiel et importance de l'imagerie

Le diagnostic différentiel le plus fréquent de l'APP (tab. 2) est la maladie d'Alzheimer. La compréhension verbale diminuée dans les aphasies fluentes progressives peut simuler un trouble mnésique au test de la mémoire verbale. A l'inverse, un trouble du système sémantico-lexical est souvent un élément de la maladie d'Alzheimer. L'importance de la détérioration sémantique, l'absence de véritable amnésie et d'altérations cérébrales pariétales fonctionnelles et morphologiques permettent cependant dans de nombreux cas de faire la distinction avec la maladie d'Alzheimer. Un simple test tel que le «Mini Mental Status» (MMS) peut aider à faire cette distinction. Les patients APP ont davantage de peine à encoder les trois substantifs, à nommer les objets, à exécuter l'ordre en trois temps et à répéter les mots fonctionnels, mais moins de problèmes à se souvenir de la liste des trois mots et à recopier les deux pentagones [4].

Une aphasie non fluente progressive est parfois la première manifestation d'une dégénérescence corticobasale. Dans cette pathologie neurodégénérative, l'association d'une symptomatologie hypokinétique-rigide unilatérale ou asymétrique avec signes corticaux du côté de l'hémisphère le plus atteint est typique. La paralysie supranucléaire progressive (PSP) peut s'accompagner d'une aphasie non fluente progressive. Les symptômes classiques de la PSP sont un parkinsonisme à prédominance axiale avec chutes à répétition, troubles de la motilité oculaire verticale et troubles fronto-sous-corticaux tels que ralentissement psychomoteur, apathie, problèmes de planification, de compréhension et de transposition.

Pour poser le diagnostic d'une APP, il est indispensable d'exclure d'autres étiologies lentement progressives, surtout les tumeurs intracrâniennes et les pathologies vasculaires, que ce soit par tomographie par résonance magnétique (IRM) ou TC. L'IRM surtout peut fournir des indices positifs de cette maladie: pour l'aphasie non fluente progressive, un élargissement atrophique de la scissure sylvienne gauche est typique (fig. 1), et pour la démence sémantique, une atrophie du lobe temporal gauche surtout. En l'absence d'atrophie, ou si le diagnostic différentiel présente des difficultés, la mise en évidence par la médecine nucléaire (CBF-SPECT ou FDG-PET) d'une baisse d'activité localisée circonscrite typique peut être utile pour étayer le diagnostic d'APP.

Neuropathologie et découverte de la TDP-43 (protéine liant le TAR ADN)

Alors que les diagnostics cliniques et neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer concordent dans

quelque 90% des cas dans les centres spécialisés, il est plus difficile de faire une prévision exacte de la pathologie de base de l'APP en raison de sa multiplicité histopathologique (tab. 3 ↻) (pour un aperçu voir [5]). Pour la classification selon la protéine pathologique déposée (tab. 4 ↻), les protéinopathies TDP-43 et

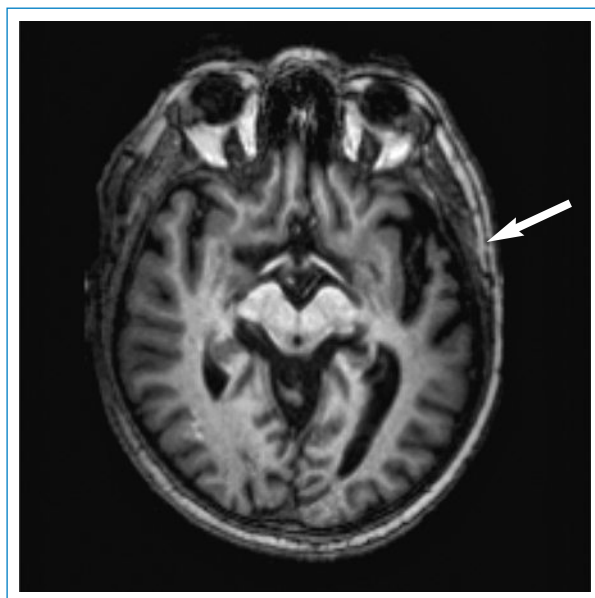


Figure 1

Atrophie périsylvienne gauche à l'IRM (flèche) chez un patient de 60 ans ayant une aphasie non fluente progressive (avec l'aimable autorisation du Prof. A. Gass, Service de Neurologie, Hôpital universitaire de Bâle).

tauopathies sont les plus fréquentes. L'identification récente de la protéine pathologique TDP-43 dans le plus grand groupe histopathologique (DLFT-U) est un pas important dans la recherche encore jeune sur l'APP. La TDP-43 est une protéine nucléaire exprimée entre autres dans le cœur, le poumon, le foie, le muscle et le cerveau. Dans la DLFT-U, les inclusions de TDP-43 se trouvent dans les neurones et les cellules gliales du cortex cérébral, les cellules granuleuses du gyrus dentelé, l'hippocampe et les cellules des cornes antérieures de la moelle épinière. Les inclusions de TDP-43 cellulaires et éventuellement nucléaires sont anormalement phosphorylées et ubiquitinées. L'ubiquitine est une protéine présente dans toutes les *cellules eucaryotes*, et elle modifie les caractéristiques d'autres protéines, dont la TDP-43. L'ubiquitination est le «marquage» d'une protéine cible lors de sa dégradation. L'importance physiologique de la TDP-43 n'est pas connue. Elle joue peut-être un rôle dans la régulation de la transcription et le contournement des exons. Le gène codant se trouve sur le chromosome 1, mais des mutations de plusieurs gènes peuvent donner des inclusions à TDP-43 pathologiques [6].

Il était admis jusqu'à récemment qu'il n'y avait aucune corrélation entre certains syndromes d'APP et le diagnostic neuropathologique, mais les résultats d'études récentes vont maintenant dans une autre direction. Alors que dans la démence sémantique, il y a généralement une DLFT-U (protéinopathie TDP-43), il peut y avoir d'autres tauopathies dans les formes non fluentes et mixtes d'APP. La réponse à la question de savoir si les formes logopéniques et mixtes d'APP ne sont dans la plupart des cas qu'une variante de la maladie d'Alzheimer est encore controversée. La complexité de l'APP et les questions encore en suspens montrent bien l'importance d'un examen postmortem du cerveau dans un centre spécialisé.

Examens recommandés

Si un patient ou ses proches signalent un trouble du langage évoluant depuis des mois ou des années, il faut penser à des étiologies neurodégénératives. L'examen de base comprend une anamnèse, y compris par des tiers, un status neurologique détaillé avec Mini Mental Status (MMS) et une imagerie cérébrale (de préférence IRM avec sections frontales). Si le trouble du langage est accompagné d'autres déficits mentaux évidents, par ex. ralentissement psychomoteur ou troubles de l'attention, il est indispensable de demander des examens de laboratoire pour rechercher l'étiologie d'une démence ou d'un délire (formule sanguine, chimie, vitamine B₁₂, TSH, acide folique, examen d'urine et, en fonction de la situation, sérologie pour lues, VIH et borréliose). Dans un second temps, demander un status mental ou un examen neuropsychologique. L'exploration détaillée dira de quelle forme de trouble du langage il s'agit et si d'autres domaines cognitifs sont touchés. S'il est difficile d'en préciser la nature, il est recommandé de demander un examen logopédique. S'il est impossible de voir à l'IRM une atrophie compa-

Tableau 3. (Immuno-)Histopathologies de l'APP et leurs protéines pathologiques.

Dégénérescence lobaire frontotemporale à inclusions ubiquitinées (TDP-43)
Dégénérescence corticobasale (tau)
Corpuscules de Pick (tau)
Paralysie supranucléaire progressive (tau)
Maladie d'Alzheimer (β-amyloïde et tau)
Maladies à granules argyrophiles (tau)
Maladie à corps de Lewy (α-synucléine)
Maladie de Creutzfeldt-Jakob (prion)
Formes mixtes

Tableau 4. Exemples de protéines auxquelles un rôle pathogénétique est attribué dans la genèse de pathologies neurodégénératives [10].

TDP-43	Protéine 43 liant le TAR-ADN. Protéine nucléaire ubiquitaire, fortement conservée avec rôle possible dans la régulation de la transcription; présente sous sa forme pathologique (ubiquitinée) dans la DLFT et la SLA.
Protéine tau associée aux microtubules	Abondante dans les prolongements axonaux des neurones, fonction dans la stabilisation du cytosquelette et dans le transport axonal; présente à l'état hyperphosphorylé et agrégé notamment dans la FTLD, la dégénérescence corticobasale, la PSP et la maladie d'Alzheimer.
β-amyloïde ₁₋₄₂	Protéine produite par la membrane cellulaire dans l'APP avec forte tendance à l'agrégation, à effet toxique sur les synapses sous sa forme oligomère et formant des dépôts extracellulaires. Principal élément des plaques dans la maladie d'Alzheimer.
α-synucléine	Protéine produite par la membrane cellulaire dans l'APP avec forte tendance à l'agrégation, à effet toxique sur les synapses sous sa forme oligomère et formant des dépôts extracellulaires. Principal élément des plaques dans la maladie d'Alzheimer.

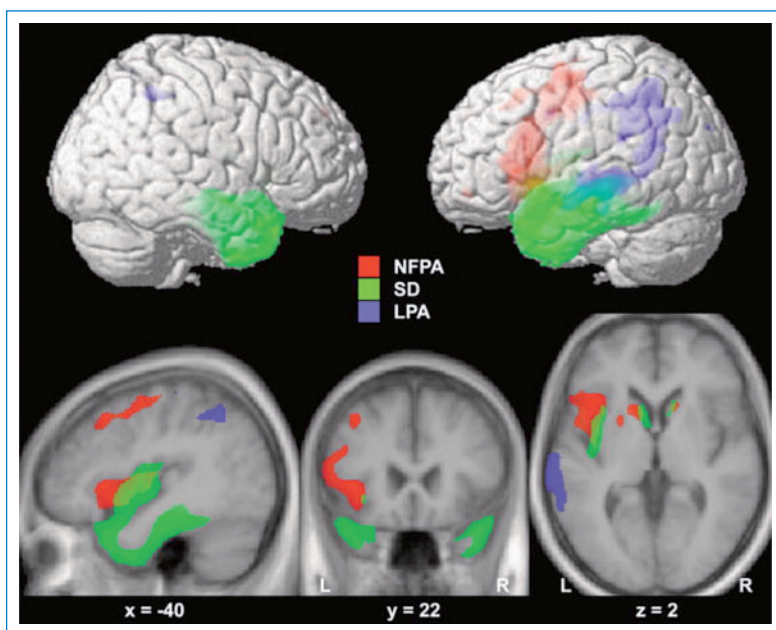



Figure 2
Régions atrophiques de différentes sous-formes d'APP comparativement à un groupe témoin (tiré de: Gorno-Tempini ML, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2004;55:335–46. Copyright © 2009, reprinted with permission of John Wiley & Sons, Inc. USA). NFPA (rouge) = aphasie non fluente progressive; SD (vert) = démence sémantique; LPA (violet) = aphasie logopénique progressive.

tible avec le trouble du langage (v. fig. 2 ) , un examen de médecine nucléaire (CBF-SPECT ou FDG-PET) et évt une analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR) pourront s'avérer utiles. Si la dynamique temporelle n'est pas typique (états de mutisme paroxystiques), un électroencéphalogramme (EEG) est indiqué. A l'avenir, certains patients APP ayant une pathologie d'Alzheimer sous-jacente pourront peut-être être identifiés par PET-amyloïde et/ou analyse du LCR (β -amyloïde₁₋₄₂, tau, P-tau).

Références recommandées

- Mesulam MM. Primary Progressive Aphasia – A Language-Based Dementia. *N Engl J Med*. 2003;349:1535–42.
- Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Neumann M, Lee VMY, Hatanpaa KJ, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol*. 2007;114:5–22.

Options thérapeutiques

En raison de l'absence de preuves d'un effet des traitements médicamenteux, le traitement de première intention est une thérapie de soutien. Sont discutés les éventuels effets positifs de la galantamine (Reminyl®), de la bromocriptine (Parlodel®) et de l'amantadine (PK-Merz®). La mémantine est encore en phase d'étude. Pour le traitement d'une éventuelle dépression d'accompagnement, ce sont les substances sérotoninergiques (inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine [ISRS]) ou les inhibiteurs de la recapture de sérotonine-noradrénaline [IRSN]) qui sont recommandées. Contre les symptômes comportementaux typiques de la DFT, c'est la trazodone (Trittico®) qui a donné les meilleurs résultats. Aux stades initiaux, un traitement logopédique permet d'apprendre des stratégies compensatoires et peut améliorer l'anomie dans la démence sémantique [8]. Il est probable qu'un sous-groupe de patients APP ayant des caractéristiques d'Alzheimer fera l'objet d'études d'intervention causale (par ex. immunisation anti- β -amyloïde).

Remerciements

Nous remercions le Dr Jürg H. Weber, spécialiste FMH en Médecine générale, Bottmingen, et Madame Alexia Galliker, Institut de Logopédie, Hôpital universitaire de Bâle, d'avoir bien voulu lire le manuscrit et nous faire part de leurs critiques et très précieuses suggestions.

Correspondance:

Dr Thomas Baumann
Neurologische Klinik
und Memory Clinic
Universitätsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
tbaumann@uhbs.ch

- Winklhofer KF, Tatzelt J, Haas C. The two faces of protein misfolding: gain- and loss-of-function in neurodegenerative diseases. *The EMBO Journal*. 2008;27:336–49.

Vous trouverez la liste complète et numérotée des références dans la version en ligne de cet article sous www.medicalforum.ch.

Primär progressive Aphasie: Erinnern ohne Sprache /

Weiterführende Literatur (Online-Version) / Références complémentaires (online version)

- 1 Dejerine J, Séricux P. Un cas de surdité verbale pure terminée par une aphasie sensorielle, suivie d'autopsie. Comptes Rendues des Séances de la Société de Biologie (Paris) 1897;49:1074–7.
- 2 Mesulam MM. Primary progressive aphasia: a 25-year retrospective. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007;21:S8–11.
- 3 Le Rhun E, Richard F, Paquier F. Natural history of primary progressive aphasia. *Neurol.* 2005;65:887–91.
- 4 Le Rhun E, Richard F, Pasquier F. Different patterns of Mini Mental Status Examination responses in primary progressive aphasia and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2006;13:1124–7.
- 5 Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Neumann M, Lee VMY, Hatanpaa KJ, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol.* 2007;114:5–22.
- 6 Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT, et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science.* 2006;314:130–3.
- 7 Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, et al. Galantamine in Frontotemporal Dementia and Primary Progressive Aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;25:178–85.
- 8 Henry ML, Beeson PM, Rapcsak SZ. Treatment for Anomia in Semantic Dementia. *Sem Speech Lang.* 2008;29:60–70.
- 9 Mesulam MM. Primary Progressive Aphasia- A Language-Based Dementia. *N Engl J Med.* 2003;349:1535–42.
- 10 Winklhofer KF, Tatzelt J, Haas C. The two faces of protein misfolding: gain- and loss-of-function in neurodegenerative diseases. *The EMBO Journal.* 2008;27:336–49.

Weitere Literatur beim Verfasser erhältlich.