

La classification anatomo- clinique des démences est-elle utile au clinicien?

Sophie Auriacombe

CMRR Bordeaux

CNNHG

Biarritz, 5 et 6 octobre 2007

Préambule

C Duyckaerts, F Pasquier

- n « La démence a cessé d'exister: ce sont les démences qui nous occupent aujourd'hui, c'est-à-dire une constellation d'affections dont nous ne connaissons probablement encore qu'un petit nombre. Il y a 20 ou 30 ans, une vision d'ensemble était encore possible.
- n Aujourd'hui, chaque affection suscite, de mois en mois, de nouvelles études cliniques, d'imagerie, neuropathologiques, génétiques ou biologiques. »

Démences, 2002

Classification clinique

- n La question:
 - n Démence de type Alzheimer
 - n La plus fréquente
 - n La mieux caractérisée
 - n Ou Démences non Alzheimer

Démences non Alzheimer

- n Démences fronto-temporales
- n Les démences (pathologies) à corps de Lewy
 - n Hors vasculaire, hors prions, hors démences « secondaires »

Maladie d'Alzheimer

- n A donné le modèle du syndrome démentiel
 - n Un trouble mnésique
 - n Non isolé
 - n Avec un retentissement fonctionnel
 - n En l'absence de confusion
- n Critères du NINCDS-ADRDA depuis 1984
- n Actualisation des critères pour tenir compte des phases précoces, pré-démentielles

Corrélations cliniconeuropathologiques de la maladie d'Alzheimer (MA) D'après Pasquier, 2002

Auteurs	N	Diagnostic clinique confirmé de MA	Dont MA pure
Joachim et al, 1988	131	87%	51%
Boller et al, 1989	54	72%	85%
Galasko et al, 1994	137	90%	65%
Gearing et al, 1995	106	87%	64%
Klatka et al, 1996	170	88%	-
Nagy et al, 1999	86	67%	-
Lim et al, 1999	134	83%	36%
Massoud et al, 1999	89	90%	55%
Lopez et al, 2000	295	>90%	-

Les démences à corps de Lewy

- n Maladies à corps de Lewy (critères de McKeith, 2005)
 - n Atteinte neuropsychologique fronto-sous-corticale
 - n Syndrome parkinsonien
 - n Hallucinations, fluctuations, trouble du sommeil paradoxal
- n Démence de la maladie de Parkinson
- n Critères peu sensibles mais spécifiques

Les démences fronto-temporales

- n Critères de Neary (1998)
 - n Variant frontal (comportemental)
 - n Aphasie progressive
 - n Démence sémantique
 - n Peuvent s'accompagner de SLA (surtout vf)
 - n Forme avec syndrome parkinsonien (FTDP 17)
- n Dégénérescence cortico-basale
 - n Devenu « syndrome de DCB »
- n Paralysie supranucléaire progressive
 - n PICK COMPLEX?

Le point de vue du neuropathologiste (C. Duyckaerts)

- n La topographie de la perte neuronale était considérée comme essentielle (ex: DFT)
 - n Variable et peu spécifique
- n Les inclusions sont les plus distinctives
- n Inclusion=accumulation intracellulaire , le plus souvent d'une protéine insoluble
- n Les premières inclusions découvertes (par Alzheimer):
 - n DNF (1907)
 - n Corps de Pick (1911)
 - n Corps de Lewy (1923)

Classification selon les inclusions « marqueurs de maladie »

- n Par élimination:
 - n Est-ce une taupathie et laquelle?
 - n Tau= tubulin associated unit

QuickTime™ et un
décompresseur TIFF (non compressé)
sont requis pour visionner cette image.

Différents types d'accumulation de la protéine tau dans les neurones et dans la glie (d'après C Duyckaerts)

Affection en cause	Accumulation de protéine tau dans le neurone	Accumulation de protéine tau dans l'astrocyte	Accumulation de protéine tau dans l'oligodendrocyte
Alzheimer	Dégénérescence neurofibrillaire (DNF) Dans les dendrites: « neuropils threads » ou fibres tortueuses Couronne de la plaque sénile		
Paralyse supranucléaire progressive	DNF	Touffe astrocytaire	Corps spiralé (« coiled body »)
Dégénérescence cortico-basale	DNF	Plaque astrocytaire	Corps spiralé (« coiled body »)
Mutation du gène de la protéine tau	DNF	Touffe/plaque selon mutation	Corps spiralé (« coiled body »)
Maladie des grains argyrophiles	Grains Marquage du compartiment somato-dendritique		Corps spiralé (« coiled body »)
Maladie de Pick	Corps de Pick	Astrocytes tau positifs	Corps spiralé (« coiled body »)

Classification selon les inclusions « marqueurs de maladie »

- n Par élimination:
 - n Est-ce une taupathie et laquelle?
 - n Tau= tubulin associated unit
 - n Sinon corps de Lewy?

Pathologie de l'alpha-synucléine

- n Constituant principal du corps de Lewy
- n Connu dans la maladie de Parkinson (substance noire)
- n Puis retrouvés dans le cortex à partir des années 1960
 - n Dans des cas de démence parkinsonienne
 - n En association avec des lésions de maladie d'Alzheimer, d'où le nom de « variante à corps de Lewy de la MA »

Pathologie de l'alpha-synucléine

- n Découverte de l'alpha-synucléine en 1997 en immunohistochimie , a augmenté la sensibilité de détection des corps de Lewy:
 - n Souvent asymptomatiques
 - n Fréquents dans la MA (sporadique, familiale et liée à trisomie 21)
 - n Donc signification pathogénique débattue+++
- n Critères récents de McKeith: la proportion respective de lésions de type Alzheimer et de corps de Lewy est prise en compte

Classification selon les inclusions « marqueurs de maladie »

n Par élimination:

n Est-ce une taupathie et laquelle?

n Tau= tubulin associated unit

n Sinon corps de Lewy?

n Sinon inclusions ubiquitinées?

Inclusions révélées par des Ac anti-ubiquitine

- n Dans la SLA: moelle et cortex (gyrus denté de l'hippocampe)
- n Dans les DFT sans SLA clinique: DFT-U
- n « La recherche de la protéine substrat de l'ubiquitine dans la SLA a toujours été négative jusqu'à ce jour (2006) »

Un peu plus tard en 2006...

- n Neumann et al. (Science 314:130-133, 2006)
- n transactive response (TAR)-DNA-binding protein 43 (TDP-43) est la protéine substrat
- n Elle est liée à la plupart des formes de DLFT et SLA aussi bien sporadiques que familiales
- n Cette protéine TDP 43 pathologique est hyperphosphorylée, ubiquitinée et clivée pour générer des fragments C terminaux dans les régions cérébrales et médullaires affectées par DFT et SLA

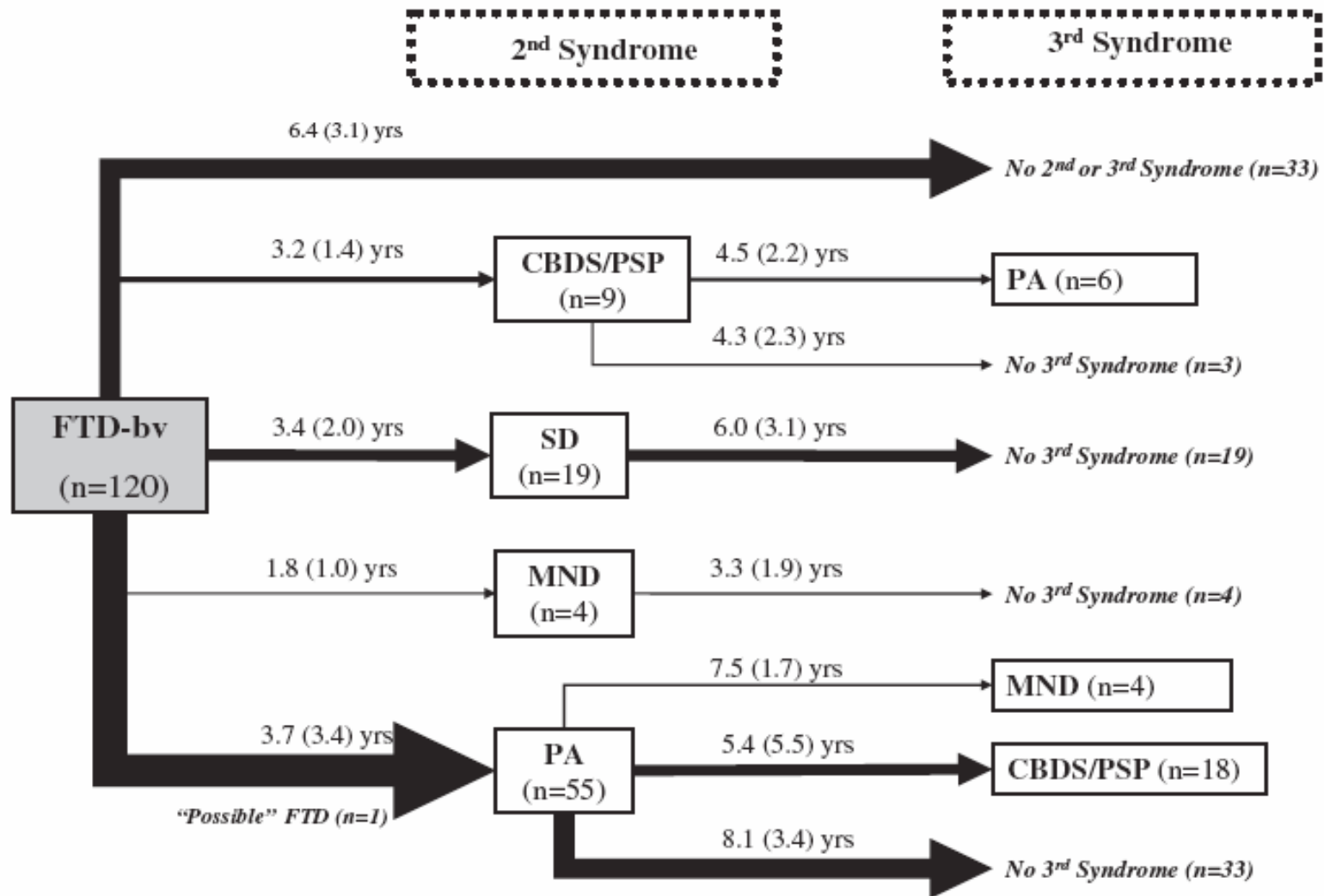
n Inclusions

- n Un des mécanismes les plus habituellement en cause dans les maladies neurodégénératives (Trojanowski et Lee, 2000)
 - n Conséquence nocive ou effet protecteur?

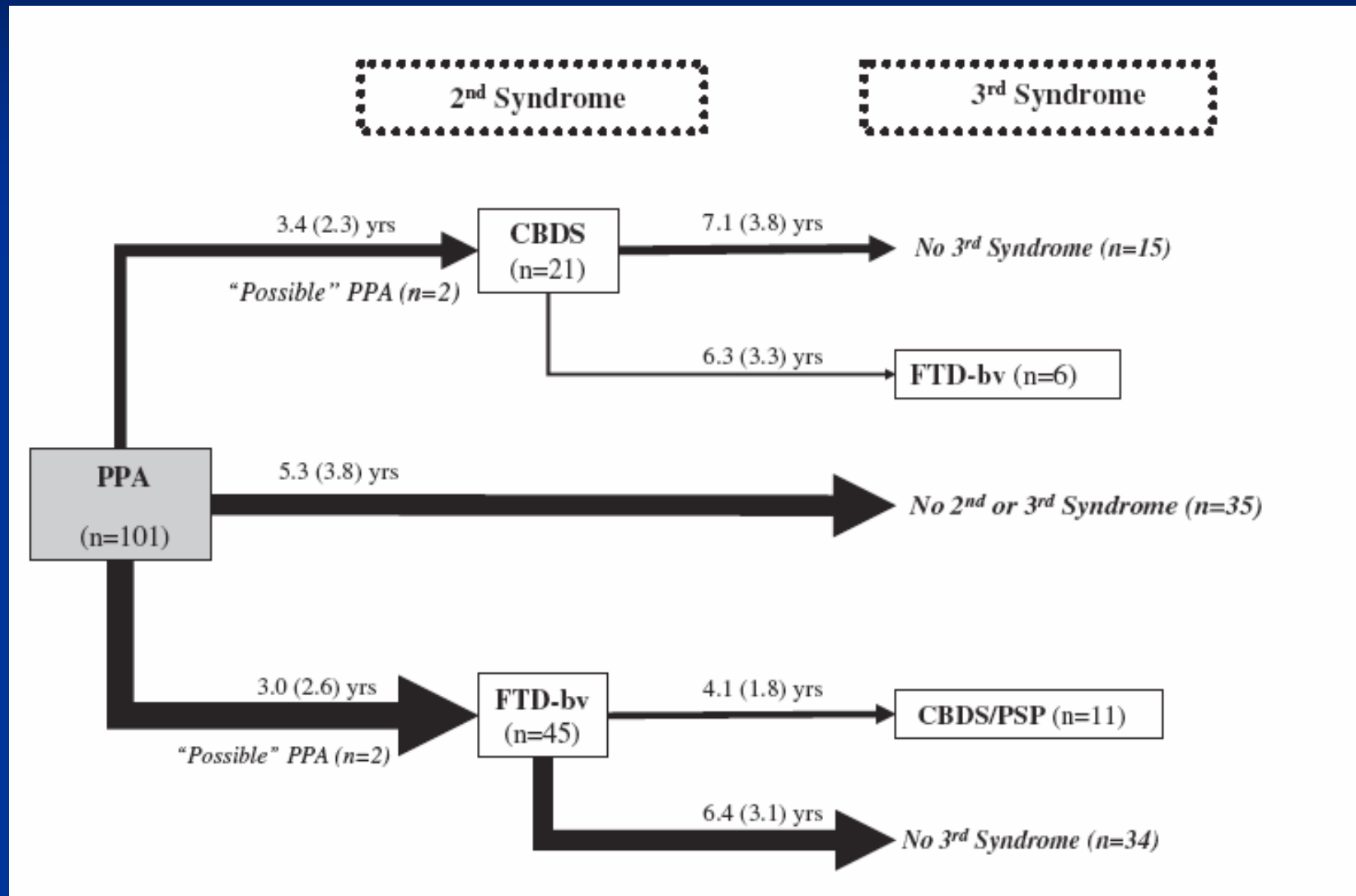
Classification des DLFT

- n Conception unitaire
 - n Le Pick Complex de Kertesz
 - n Argument
 - n Une même maladie génétique peut comporter des phénotypes différents

Kertesz, 2007



Kertesz, 2007



Opposants au Pick Complex

Snowden, Neary, 2007

- n Dans une série de 300 cas de DLFT:
 - n 41% d'atcd familiaux dans les DFT mais seulement 10% dans les DS
 - n Les APP sont en moyenne plus âgés: 65 ans vs 57 (DFT) et 59 (DS) en début de maladie

Snowden, 2007

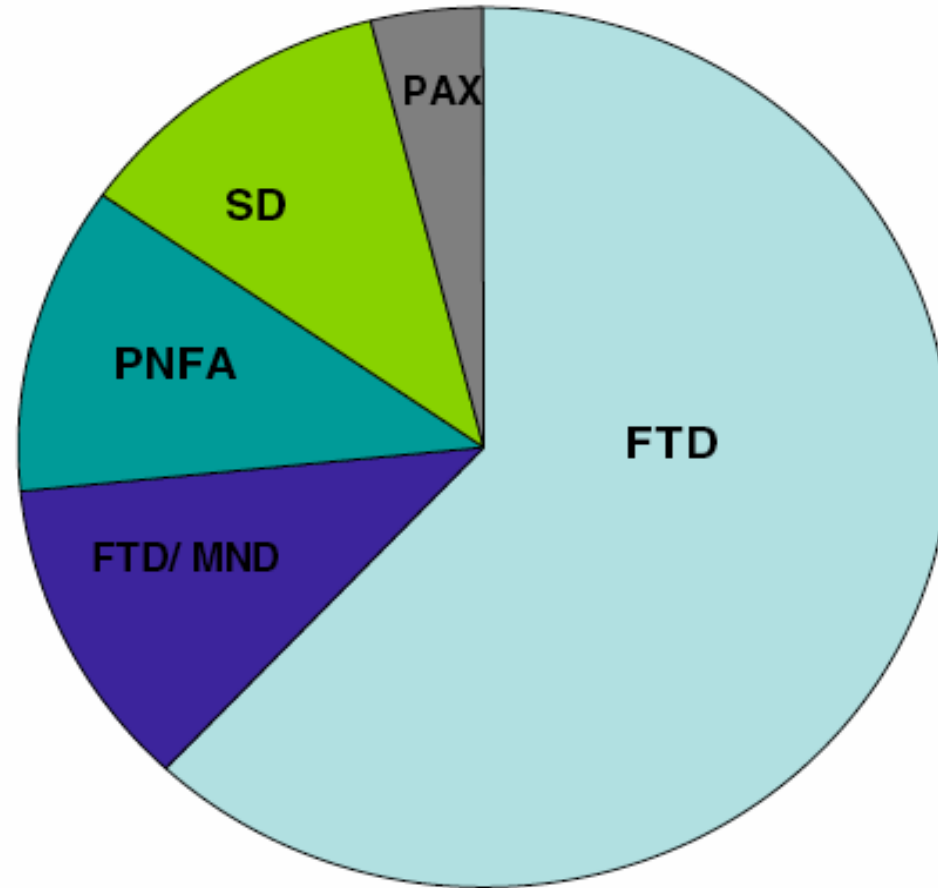


Fig. 1 The figure shows the relative frequency of clinical syndromes represented in a pathological series of 79 cases. The distribution is similar to that of a consecutive clinical series of 300 patients seen in our centre

Snowden, 2007

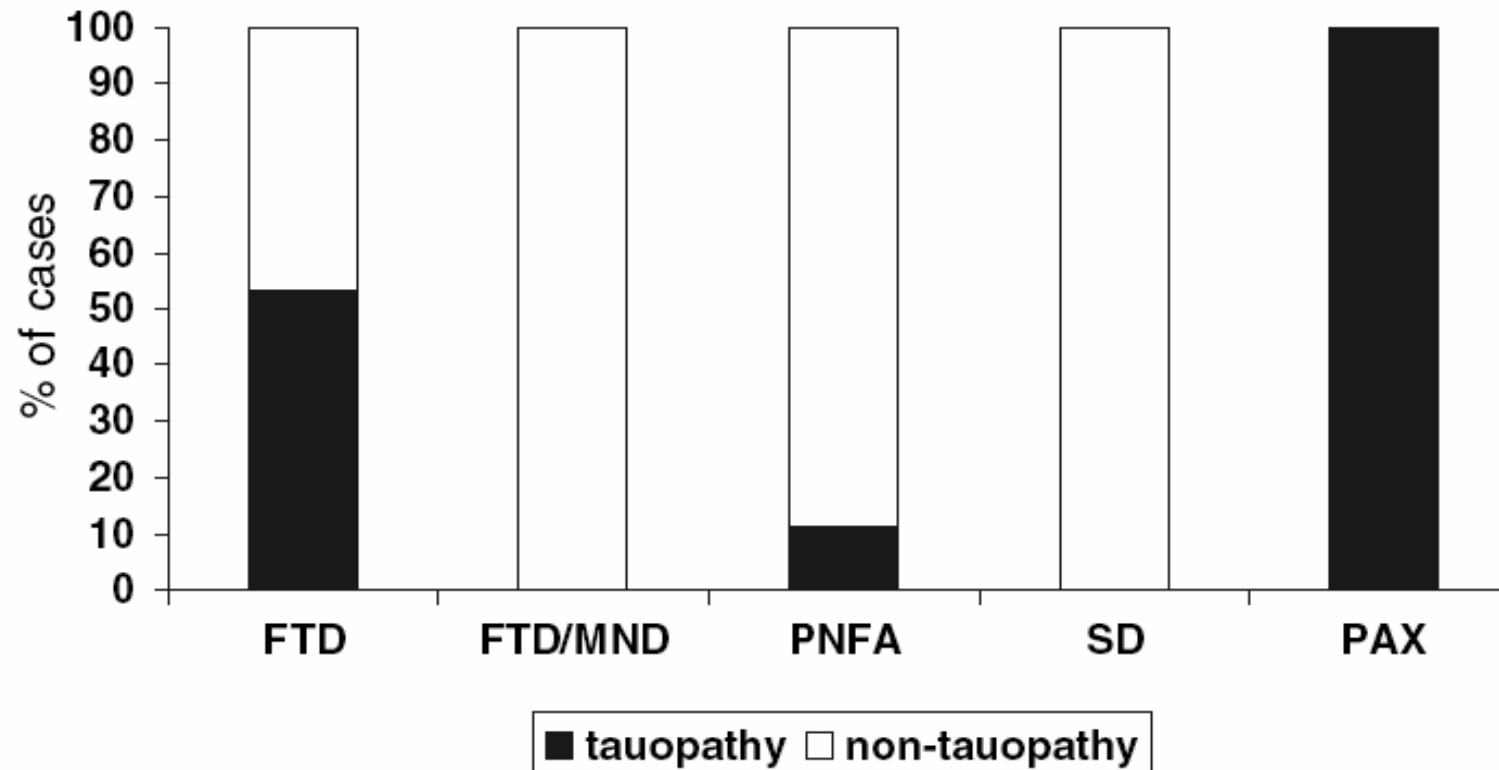


Fig. 2 The relationship between clinical phenotype and histopathology. The figure shows the percentage of cases in each clinical phenotypic group showing tau and non-tau pathology

Snowden, 2007

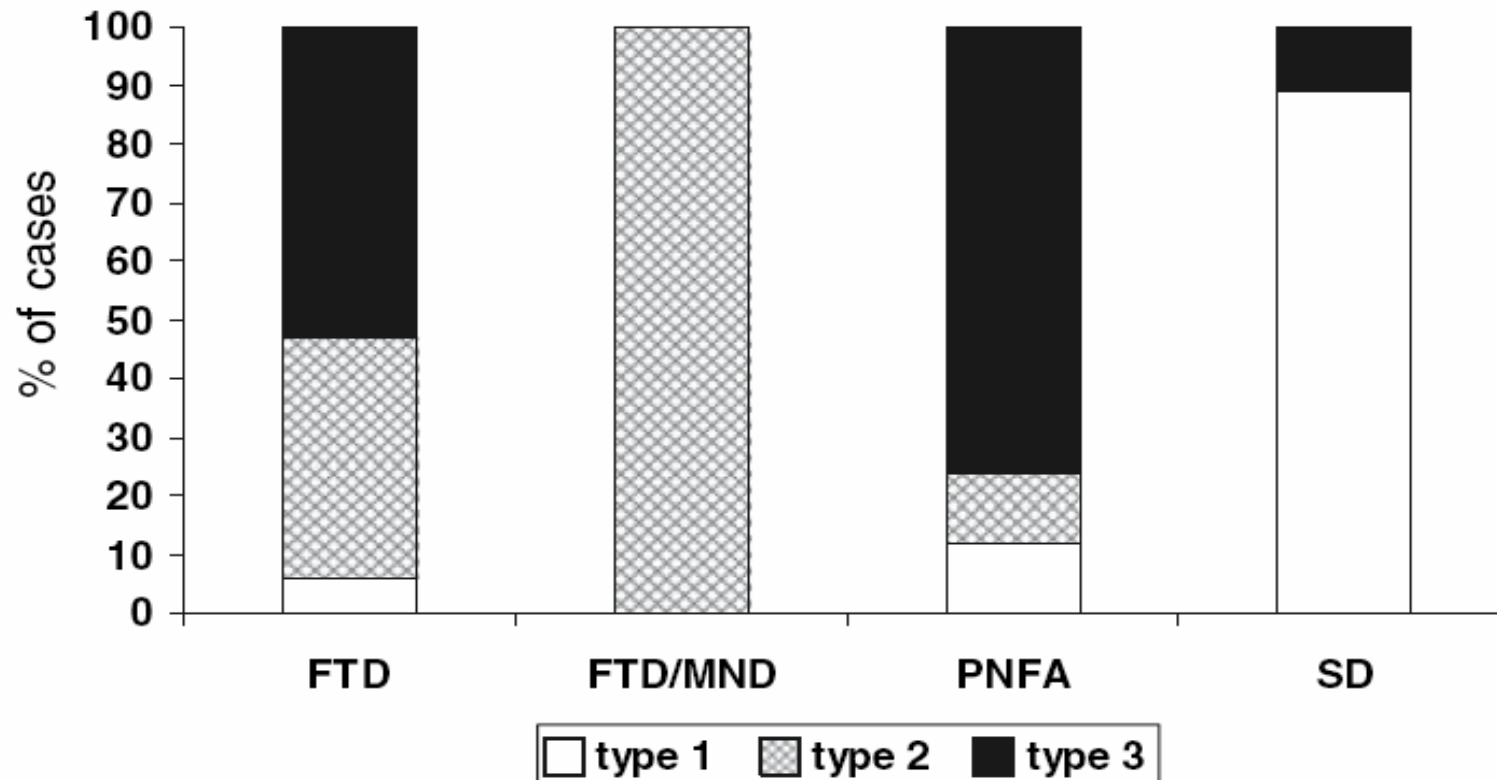


Fig. 3 The relationship between clinical phenotype and ubiquitin TDP-43 pathology. The figure shows, for each clinical phenotype, the percentage of tau-negative, ubiquitin/TDP-43 positive cases showing types 1–3 FTLD-U immunohistochemistry. FTLD-U type 1 is found most commonly in SD, type 2 in FTD/MND and type 3 in PNFA

Limites/questions

- n L'apport de la génétique vient ajouter un niveau de classification

Limites/questions

- n L'apport de la génétique vient ajouter un niveau de classification
- n Les lésions sont souvent associées, surtout chez le sujet âgé

Limites/questions

- n L'apport de la génétique vient ajouter un niveau de classification
- n Les lésions sont souvent associées, surtout chez le sujet âgé
- n Quid de la contribution vasculaire?

En pratique

- n Les traitements par IchE sont-ils indiqués?
 - n Oui pour MA et « synucléinopathies »
 - n Non pour les autres

Perspectives

- n Cohortes clinico-biologico-génético-pathologiques+++