



SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE GÉRIATRIE
& GÉRONTOLOGIE

Les différents syndromes amnésiques progressifs de la personne âgée



Dr Antoine Garnier-Crussard

Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) de Lyon

Hôpital des Charpennes, Institut du Vieillissement HCL

Centre de Recherche Clinique Vieillissement-Cerveau-Fragilité

HCL
HOSPICES CIVILS
DE LYON

L'INSTITUT DU
VIEILLISSEMENT

CMRR
Centre Mémoire de Ressources et de Recherche
LYON


**UNIVERSITÉ
DE LYON**



Liens d'intérêt

Investigateurs de plusieurs études à promotion académique ou industrielle **sans contrepartie financière**

Acronyme	N° Clinical trials	Promoteur	Rôle dans l'étude
Together	NCT04867616	UCB Pharma	co-investigateur
Embark	NCT04241068	Biogen	co-investigateur
Lucidity	NCT03446001	TauRx Therapeutics	co-investigateur
Graduate	NCT03444870	Roche	co-investigateur
Post Graduate	NCT04374253	Roche	co-investigateur
Green Memory	NCT04520412	Green Valley	co-investigateur
Evoke	NCT04777396	Novo Nordisk	co-investigateur
Evoke Plus	NCT04777409	Novo Nordisk	co-investigateur
ApolloE4	NCT04770220	Alzheon	co-investigateur
Nanoli_AD	NCT05423522	Medesis Pharma	co-investigateur
CARENFER PA	NCT05514951	VIFOR France	investigateur principal
Trocomège	NCT03678376	HCL	co-investigateur coordinateur médical national
Leopold	NCT02472028	APHP	co-investigateur
Memento Plus	NCT04111211	CHU Bordeaux	co-investigateur
Cov Popart	NCT04824651	INSERM	co-investigateur
MEMASA	NCT04368416	CHU Caen	investigateur principal
PERSON-AL	NCT04820127	CHU Toulouse	co-investigateur
Drepa-Cog	NCT04244240	HCL	investigateur principal
French-UB-CAM	NCT05242887	HCL	investigateur principal



Proposition de plan

- Généralités sur la **mémoire épisodique**
 - Comment **examiner la mémoire épisodique**
 - Syndromes amnésiques et **pathologies neurodégénératives** (focus LATE)
 - Syndromes amnésiques et **troubles cognitifs vasculaires**
 - Apport de la **médecine nucléaire**
- *Ne seront pas abordés (en 20 minutes): apport du bilan neuropsychologique (hors mémoire) et des biomarqueurs du LCS*



Syndromes amnésiques

Diagnostic en 3D

- Présentation syndromique
- Lésions
- Stade

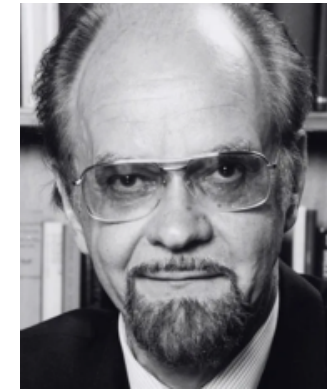
Syndromes amnésiques ≠ Maladie d'Alzheimer

Maladie d'Alzheimer ≠ Syndromes amnésiques

(MA « atypique » non traitée)



Mémoire épisodique : une « merveille de la nature »



Endel Tulving (1927-)

Dossier

Rev Neuropsychol

2011 ; 3 (2) : 104-11

Les modèles de la mémoire : approches anatomo-fonctionnelle et représentationnelle hiérarchique

Dossier

Rev Neuropsychol

2011 ; 3 (2) : 94-103

Les conceptions de la mémoire déclarative d'Endel Tulving et leurs conséquences actuelles

Dossier

Rev Neuropsychol

2011 ; 3 (2) : 83-93

La mémoire déclarative et le modèle de Squire

« À une exception près, le cours du temps est linéaire et à sens unique. Le caractère unidirectionnel du temps est l'une des lois les plus fondamentales de la nature. C'est cette loi qui a inéluctablement déterminé [...] tous les événements de l'univers depuis sa création. Les galaxies et les étoiles naissent et meurent, les êtres vivants sont d'abord jeunes avant de vieillir [...] il n'y a pas de retour vers le passé, [...]. L'écoulement du temps est irréversible. La seule exception est la capacité de l'homme à se souvenir des événements du passé »

Mémoire épisodique

Mémoire de l'expérience personnelle
Contextualisée

Voyage mental dans le temps (conscience auto-noétique)

Plainte mnésique ≠ Déficit mnésique

- Plainte mnésique très fréquente
- > 50% après 50 ans
- Souvent d'origine attentionnelle



Déficit mnésique ?

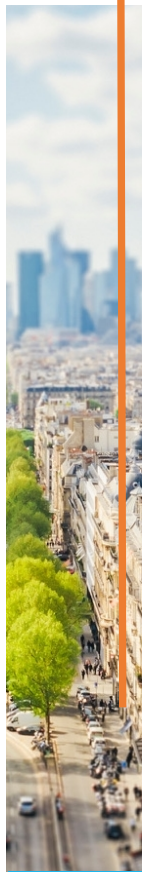
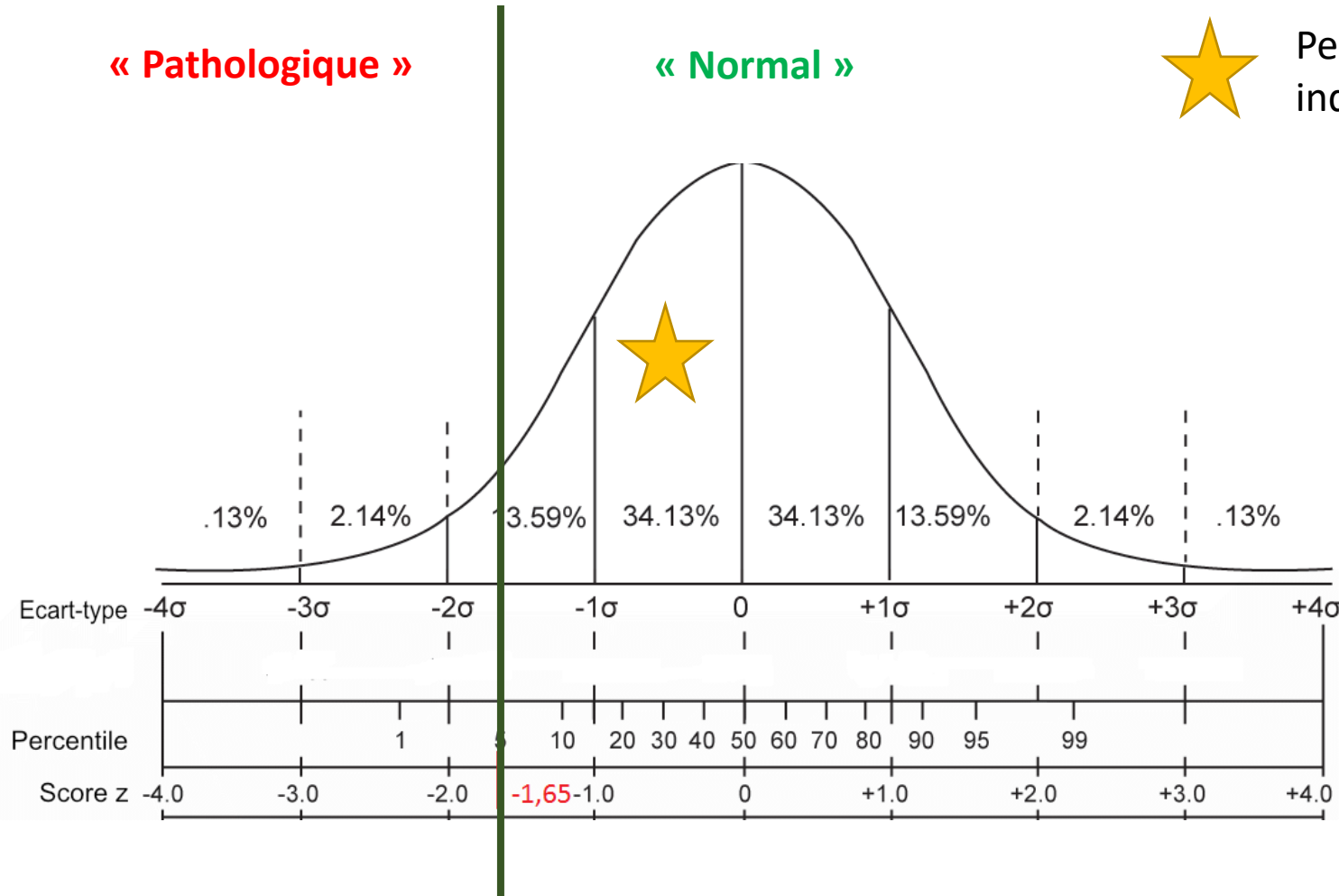
CAS « FACILE »

« Pathologique »

« Normal »



Performances cognitives d'un individu qui diminuent



Déficit mnésique ?

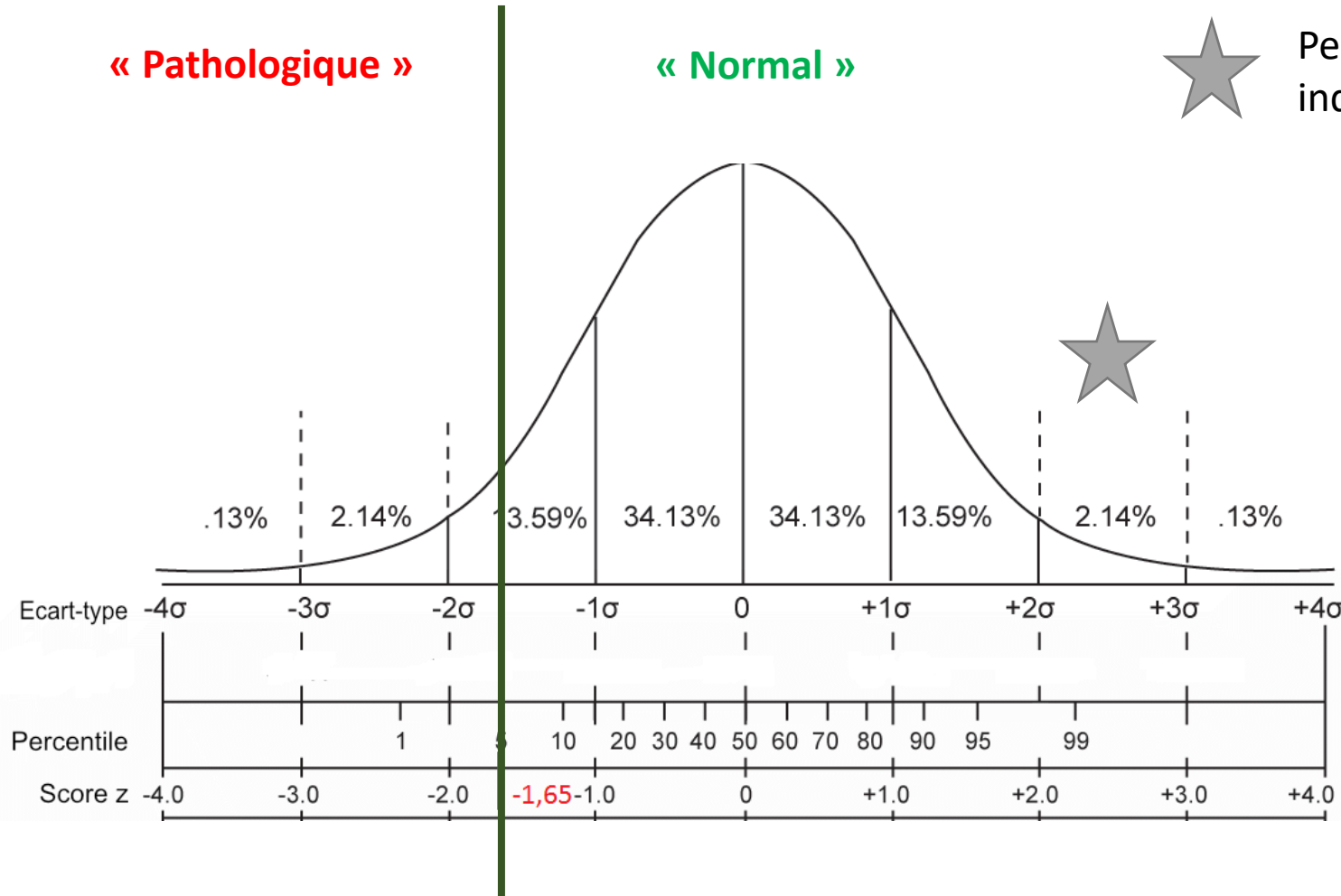
CAS PLUS DIFFICILE

« Pathologique »

« Normal »



Performances cognitives d'un individu qui diminuent



Déficit mnésique ?

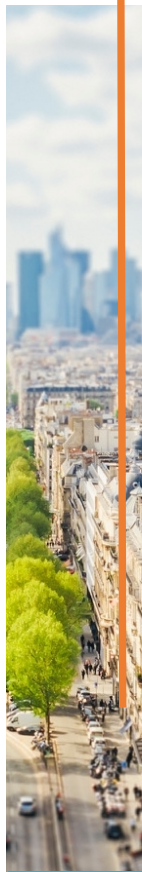
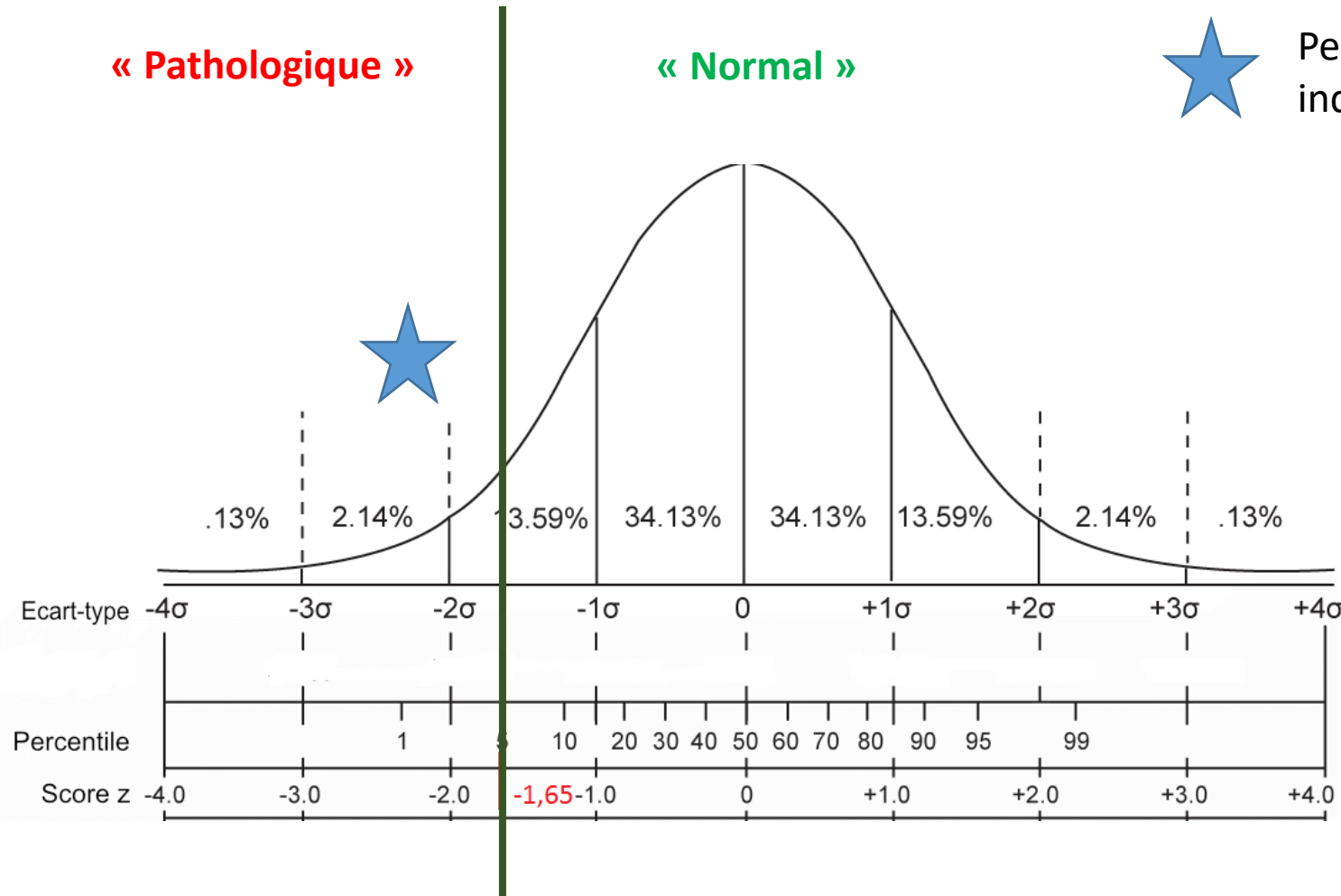
CAS PLUS DIFFICILE

« Pathologique »

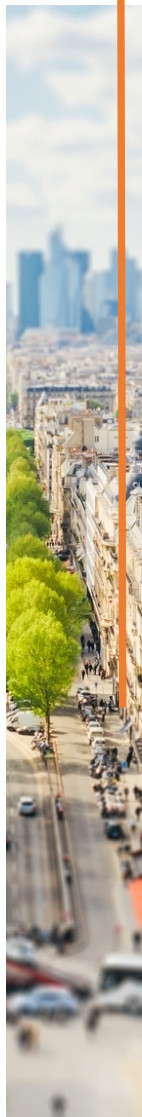
« Normal »



Performances cognitives d'un individu qui diminuent



Amnésie: modèle pour les cliniciens



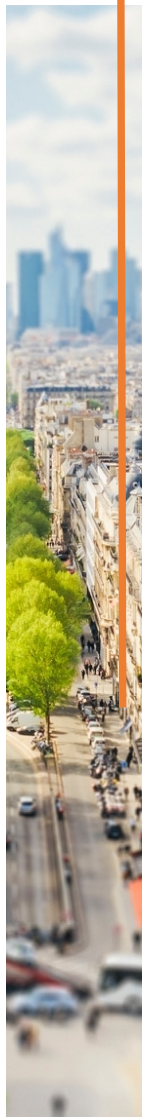
Amnésie: modèle pour les cliniciens



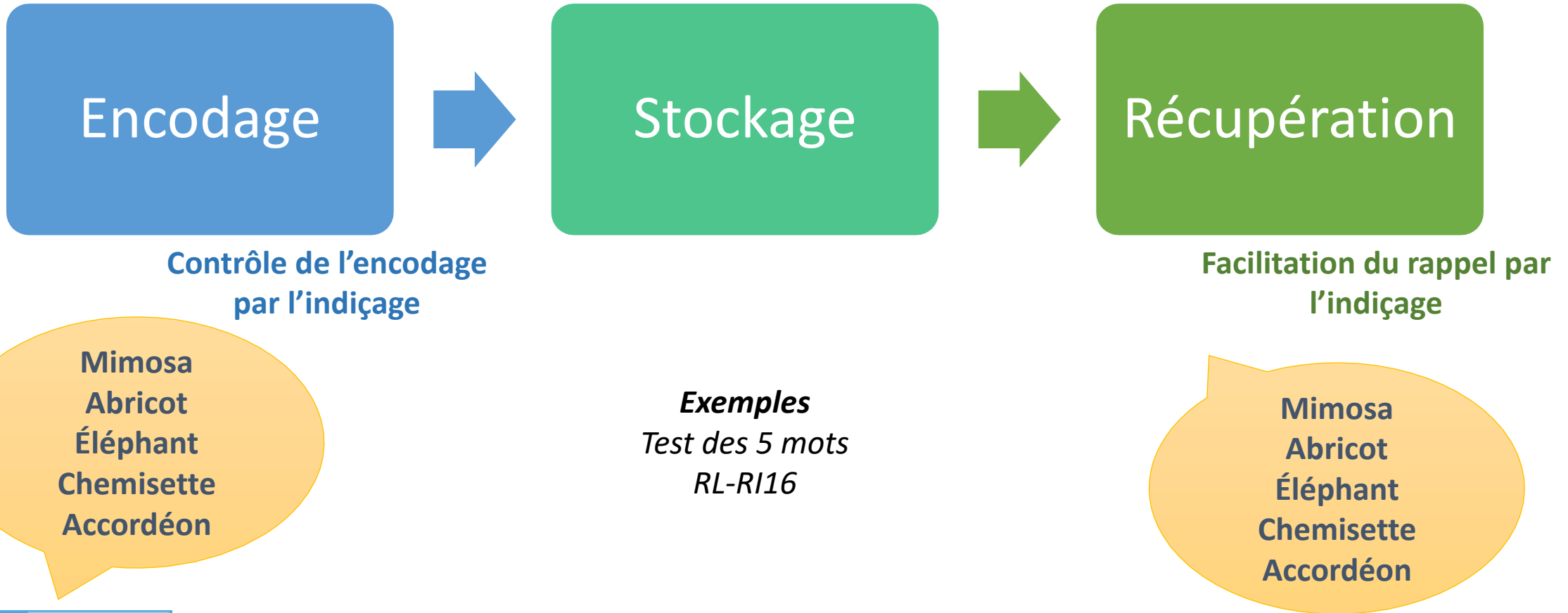
Citron
Clé
Ballon

?

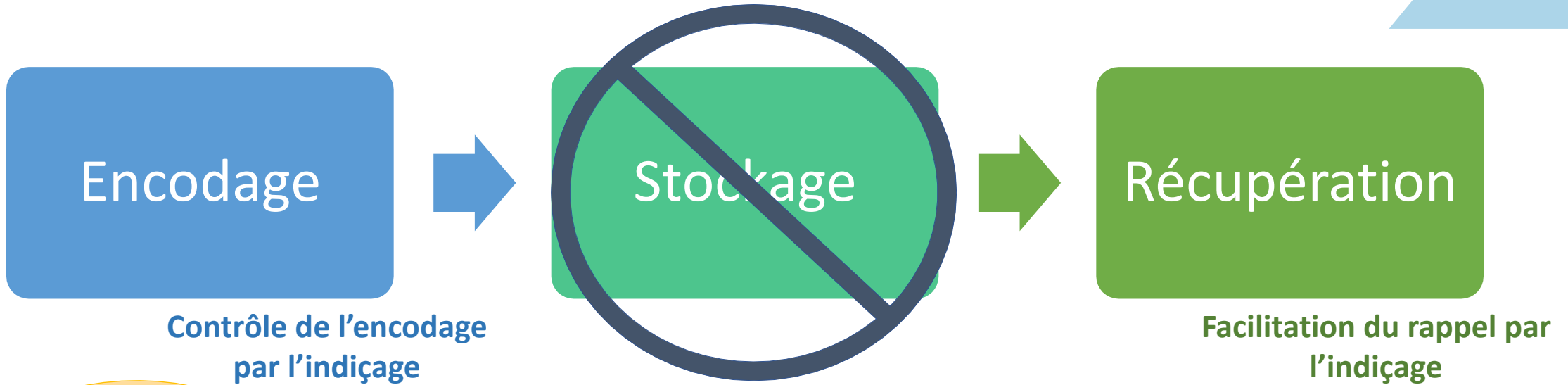
Citron
?
?



Amnésie: modèle pour les cliniciens



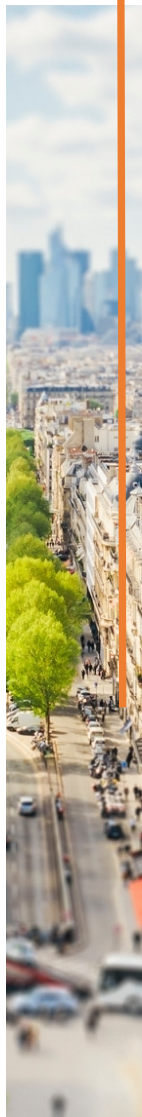
Amnésie: modèle pour les cliniciens



Mimosa
Abricot
Éléphant
Chemisette
Accordéon

Mimosa
?
Éléphant
?
Accordéon

*Quel était le fruit ?
« Je ne sais pas » ou « Pomme »*



Amnésie: modèle pour les cliniciens



Contrôle de l'encodage
par l'indilage

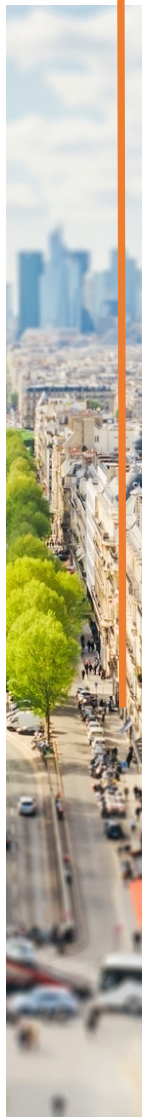
Facilitation du rappel par
l'indilage

Mimosa
Abricot
Éléphant
Chemisette
Accordéon

Efficacité de l'indilage
Diminution du Rappel Libre, amélioration du
Rappel Total (RL+RI)

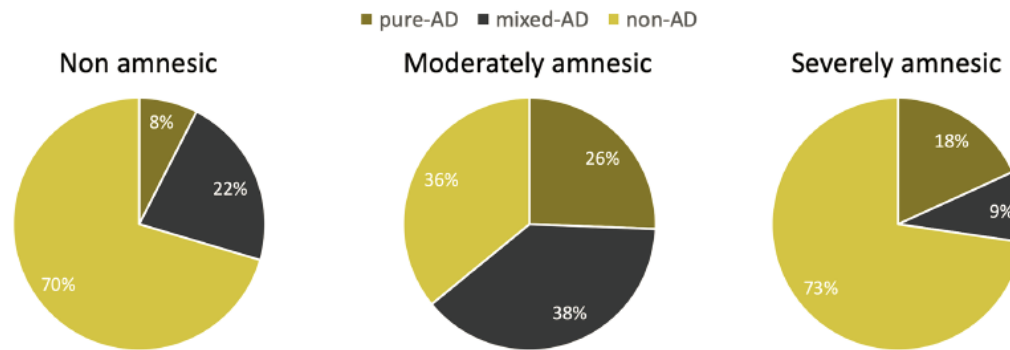
Mimosa
?
Éléphant
?
Accordéon

Quel était le fruit ?
« Abricot »



Syndromes amnésiques ≠ MA

- Performances mnésiques : mauvais prédicteur de la pathologie de type Alzheimer



91 patients, MMSE \geq 20
65.07 \pm 9.84 ans
« data-driven / hypothesis-free »

Bertoux et al, Neurobiol Aging 2020

- Diagnostic clinique de MA (vs neuropathologie)

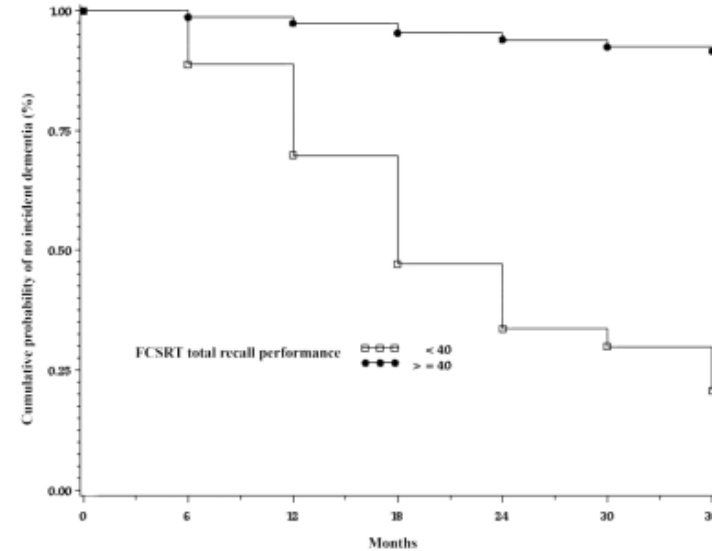
Se 70-87%, Sp 44-70%



Syndrome hippocampique

- Population avec TNC léger (MCI)
RL < 17/48 ou **RT < 40/48**

- Attention en population générale
Bonne VPN, VPP médiocre



Syndrome « hippocampique »

- Etiologies possibles (liste non exhaustive)
 - Maladies neurodégénératives
 - Maladie d'Alzheimer
 - Encéphalopathie limbique à TDP-43 (LATE)
 - Maladie à corps de Lewy
 - Maladies lobaires fronto-temporales
 - Maladie à grains argyrophiles
 - Etc.
 - Maladies cérébrovasculaires
 - Maladies des petits vaisseaux cérébraux
 - Lésions stratégiques
 - Autres (encéphalites limbiques, épilepsie, tumeurs...)

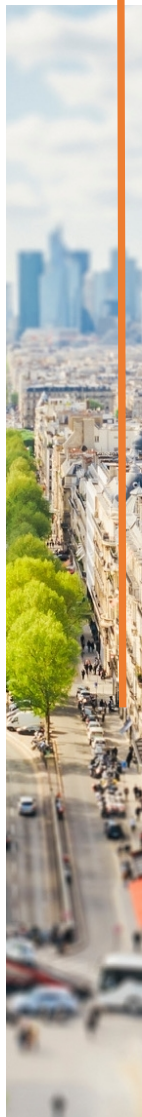
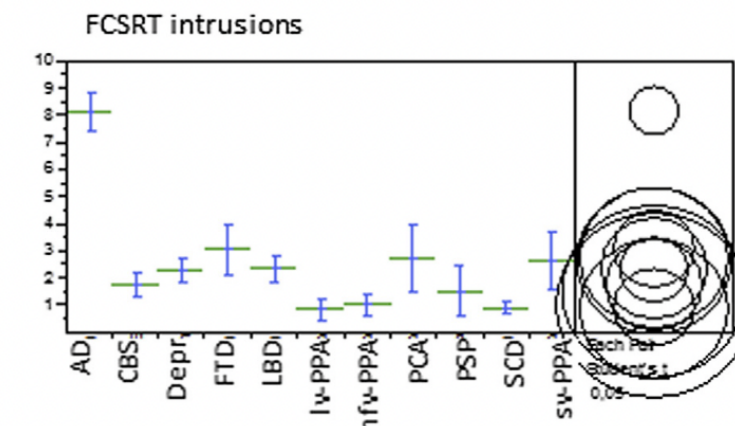
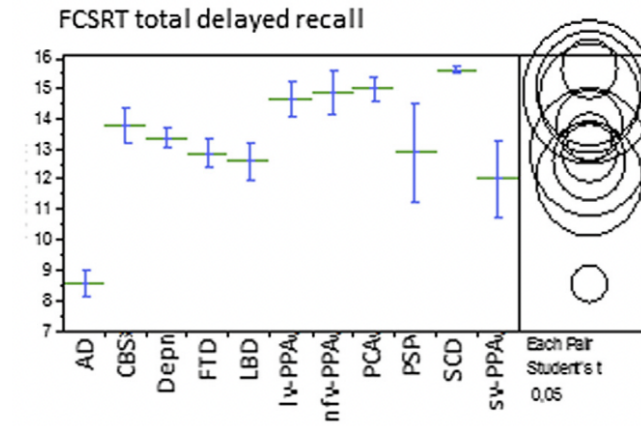
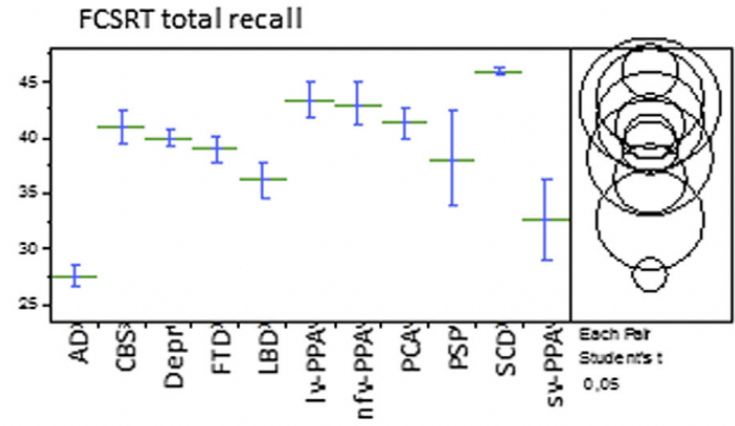
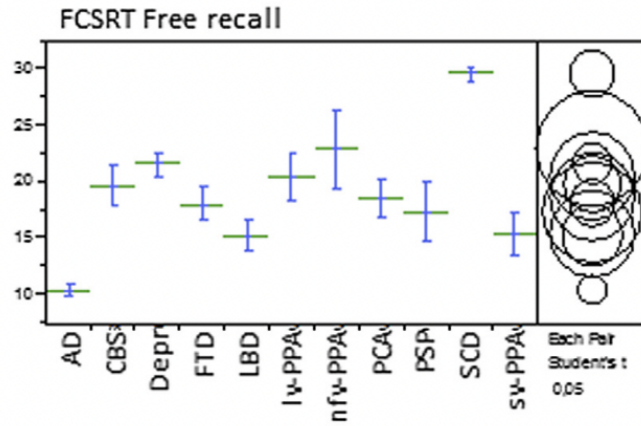
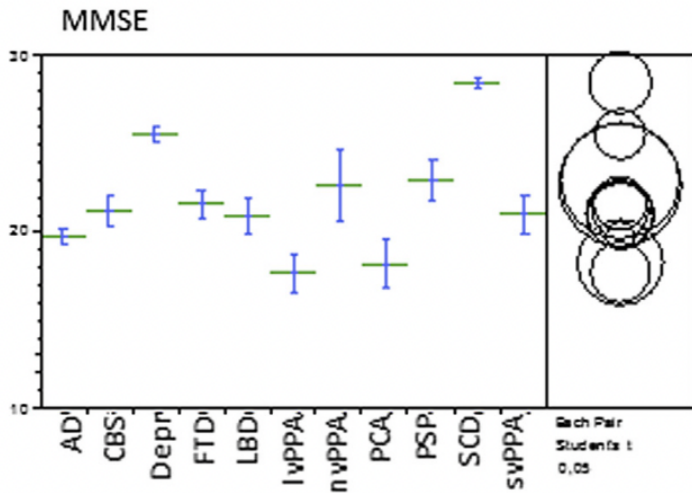


Syndrome « hippocampique » et maladies neurodégénératives

- Maladie d'Alzheimer 'typique' (n=216) : **100%**
- Dégénérescence lobaire frontotemporale (vfDFT) (n=69) : **32%**
- Syndrome cortico-basal (n=59) : **22%**
- Paralysie supranucléaire progressive (n=16) : **38%**
- Maladie à corps de Lewy (n=44) : **41%**
- Syndrome cortical postérieur (n=22) : **23%**
- Aphasie primaire progressive sémantique (n=41) : **22%**
- Aphasie primaire progressive logopénique (n=52) : **6%**
- Aphasie primaire progressive non fluente (n=11) : **27%**
- Dépression (n=71) : **37%**



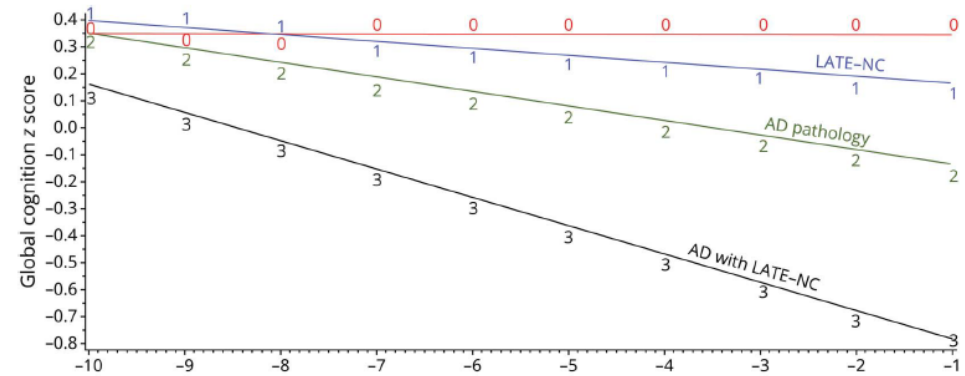
Syndrome « hippocampique » et maladies neurodégénératives



Encéphalopathie limbique à TDP-43

LATE

- TAR-DNA Binding Protein 43
- Structures limbiques (amygdales, hippocampes, gyrus frontal médian)
- Pathologie fréquente
 - LATE-NC > 80 ans ≈ 20%
 - LATE ≈ 20 % des patients « MA »
- Clinique proche de MA
 - Sujets plus âgés
 - Profil hippocampique
 - Évolution plus lente (sauf si colésions)
- Biomarqueurs ? A*T-(N)+ ? TEP 18F-FDG ?

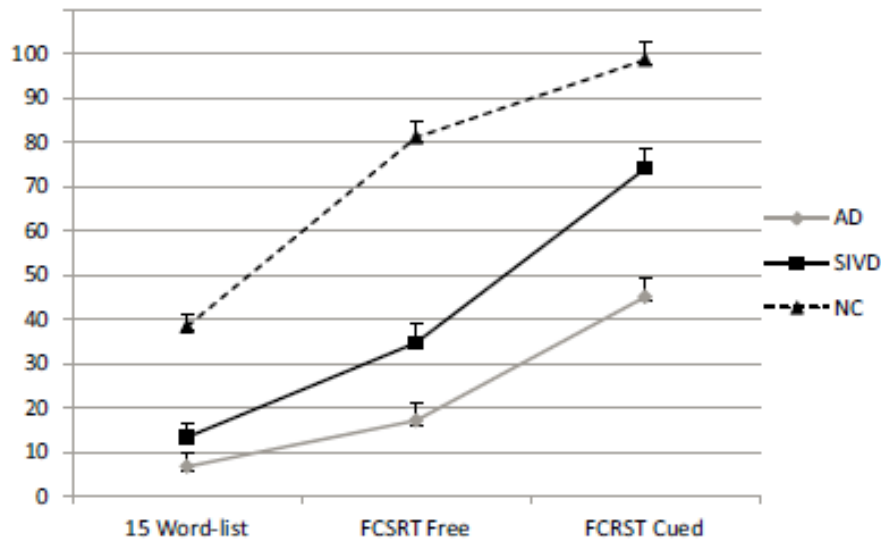


1356 sujets âgés en population

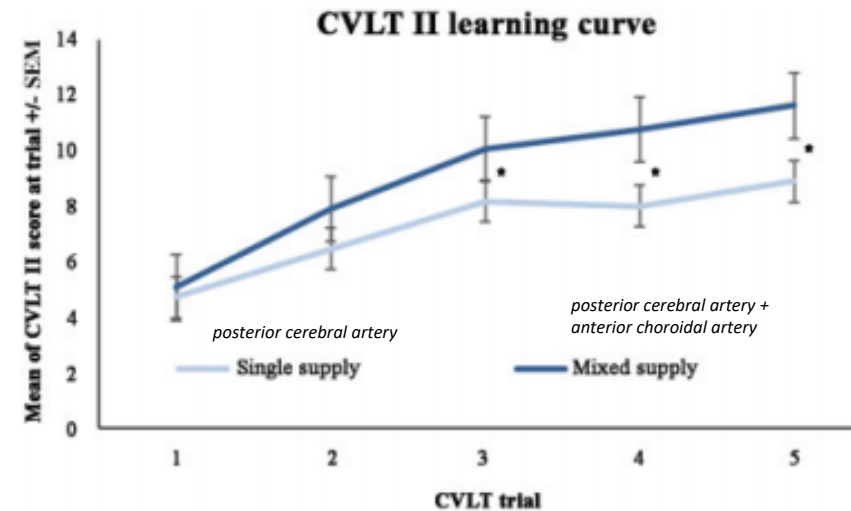
Amnésie et troubles cognitifs vasculaires

Critères diagnostiques de TC Vasculaires (VASCOG)

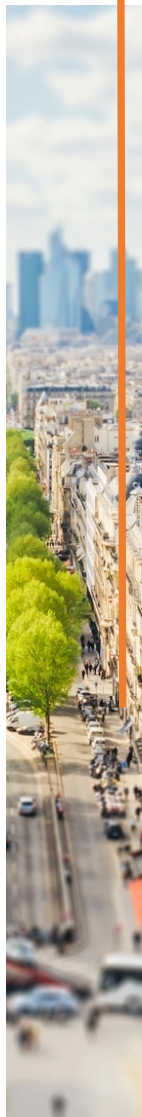
- ∇ cognition dans ≥ 1 domaine (dont mémoire)
- 55,6% des TCV ont une amnésie modérée/sévère



20 AD, 17 SIVD (subcortical ischemic vascular dementia), 20 contrôles

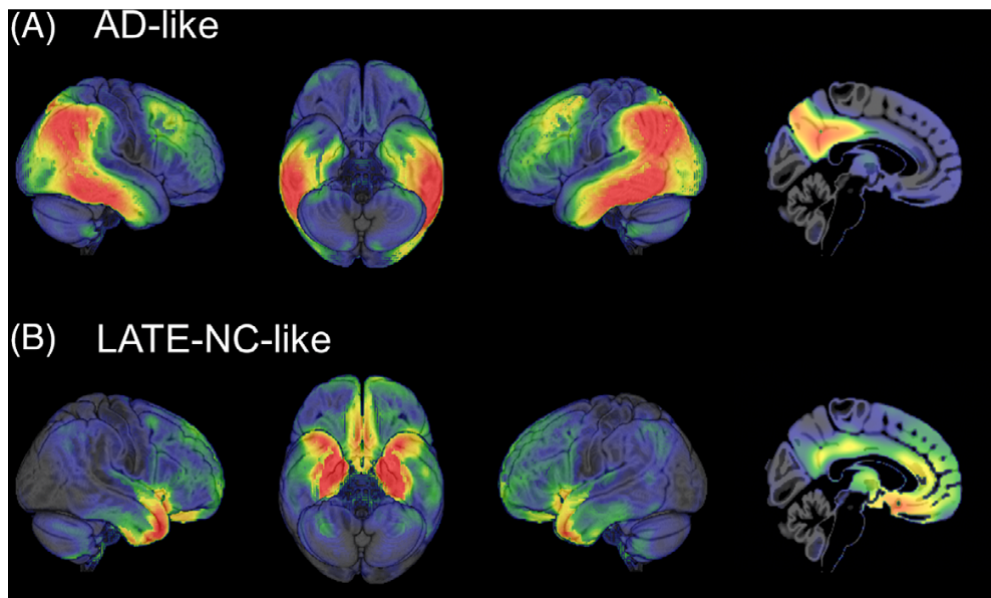
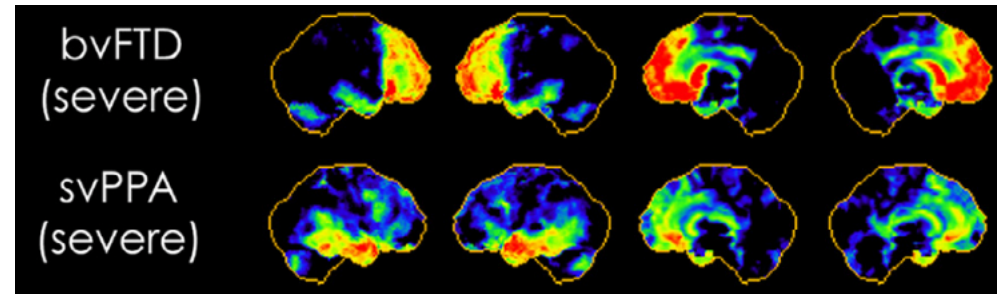
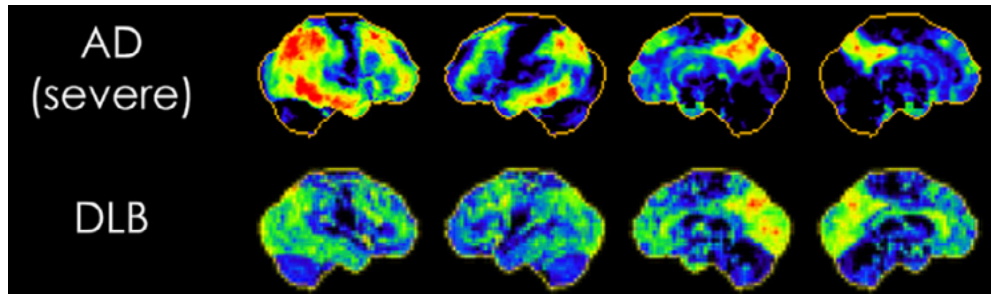


Sachdev et al., Alzheimer Dis Assoc Disord 2015
Perri et al., J Neurol 2019
Di Paola et al., Hippocampus 2008
Perosa et al., Brain 2020



Apport de la médecine nucléaire

- **TEP ^{18}F -FDG** : Recherche d'un hypométabolisme focal



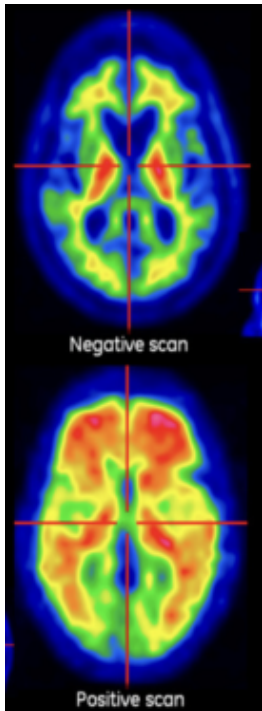
Aide au diagnostic *in vivo* des LATE ?

Hypométabolisme temporo-limbique
Ratio temporal inférieur / médial



Apport de la médecine nucléaire

- **TEP ^{18}F -FDG** : Recherche d'un hypométabolisme focal
- **TEP ^{18}F -Flutémétamol** (Vizamyl®) : Recherche de pathologie amyloïde



Avis favorable au remboursement dans le diagnostic de la MA, avec **présentation clinique atypique** en raison d'une **présentation mixte** dont les patients avec une **forme atypique** au plan symptomatique ou un **âge de début précoce** (< 65 ans) **et**

- déficit cognitif objectivement confirmé et cause incertaine après une évaluation par un médecin spécialisé
- réalisation d'une PL contre-indiquée, non réalisable ou non concluante



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE
ET
COMMISSION NATIONALE D'ÉVALUATION DES
DISPOSITIFS
MÉDICAUX ET DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

REUNIES EN APPLICATION DE L'ARTICLE L. 161-41
DU CODE DE LA SÉCURITÉ SOCIALE

AVIS

08 JUIN 2022



En pratique (et en conclusion)

- La maladie d'Alzheimer dans sa forme typique est la première étiologie de syndrome amnésique progressif, caractérisée par une atteinte du stockage (syndrome hippocampique)
- D'autres maladies neurodégénératives (notamment LATE) ou vasculaires peuvent se manifester par des syndromes amnésiques progressifs, y compris de type hippocampique
- Pour faire la part des choses
 - Bilan **neuropsychologique exhaustif** (atteinte extra-mnésique?)
 - **Suivi** neuropsychologique (Vitesse de déclin ? Modification du phénotype ?) et clinique (Apparition de signe extra-cognitif ?)
 - **Examens complémentaires**
 - Traquer la pathologie Alzheimer (PL, TEP Flutemetamol), mais attention aux co-lésions
 - Traquer l'hypométabolisme focal, aide au diagnostic différentiel



Les différents syndromes amnésiques progressifs de la personne âgée



Dr Antoine Garnier-Crussard

Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) de Lyon

Hôpital des Charpennes, Institut du Vieillissement HCL

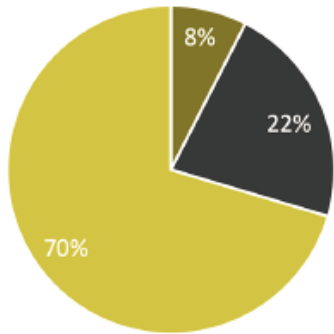
Centre de Recherche Clinique Vieillissement-Cerveau-Fragilité



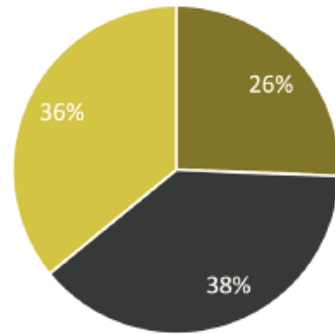
Syndromes amnésiques ≠ MA

■ pure-AD ■ mixed-AD ■ non-AD

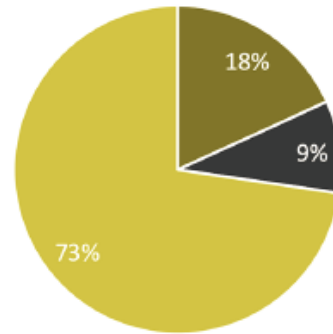
Non amnesic



Moderately amnesic



Severely amnesic

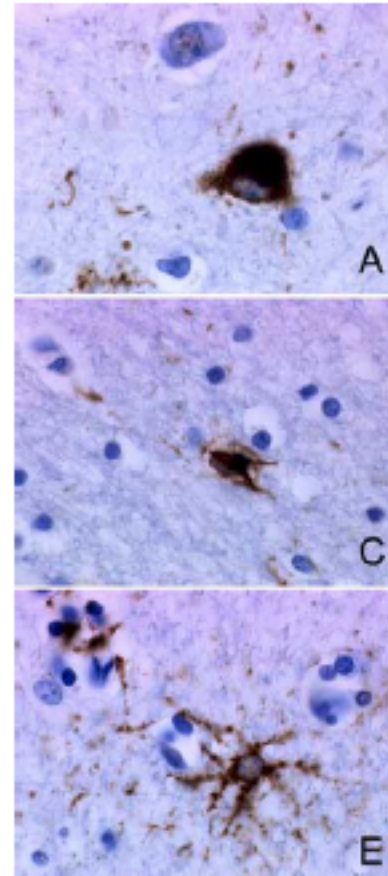


91 patients, MMSE ≥ 20
 65.07 ± 9.84 ans
 « data-driven / hypothesis-free »

	Pure-AD	Mixed-AD	Non-AD
Non-amnesic	20.0% * (3)	38.5% (10)	56.0% (28)
Moderately amnesic	66.7% * (10)	57.7% * (15)	28% (14)
Severely amnesic	13.3% (2)	3.8% (1)	16% (8)

Maladie à grains argyrophiles

- Tauopathie (4R)
 - Signes neuropathologiques (grains argyrophiles, « pre-tangle », inclusions oligodendrocytes)
- Associée à l'âge
- Fréquente
- Pas de signe spécifique
 - Déficits cognitifs progressifs
 - Signes psychocomportementaux



Inclusions intraneuronales
en boules

Corps bobiné dans un
oligodendrocyte

Astrocytes et
prolongements tau+

marquage anti-tau AT8 en microscopie optique



DLFT et « syndrome Alzheimer »

- Syndrome clinique sans pathologie Alzheimer : 17% des cas = DLFT

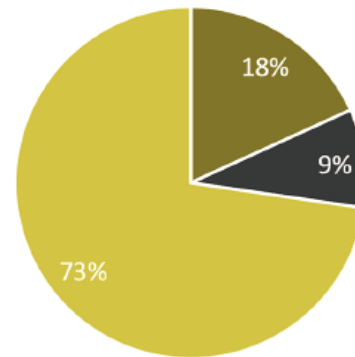
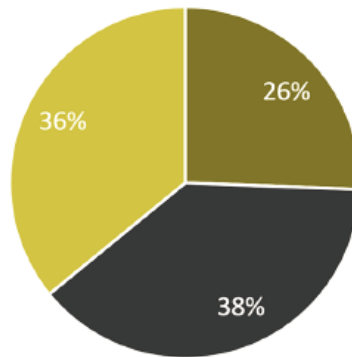
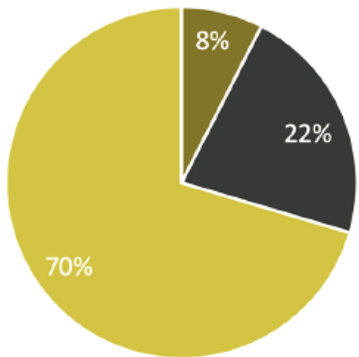
Beach et al., J Neuropathol Exp Neurol 2012

■ pure-AD ■ mixed-AD ■ non-AD

Non amnesic

Moderately amnesic

Severely amnesic



44.5% des DLFT

Syndrome hippocampique

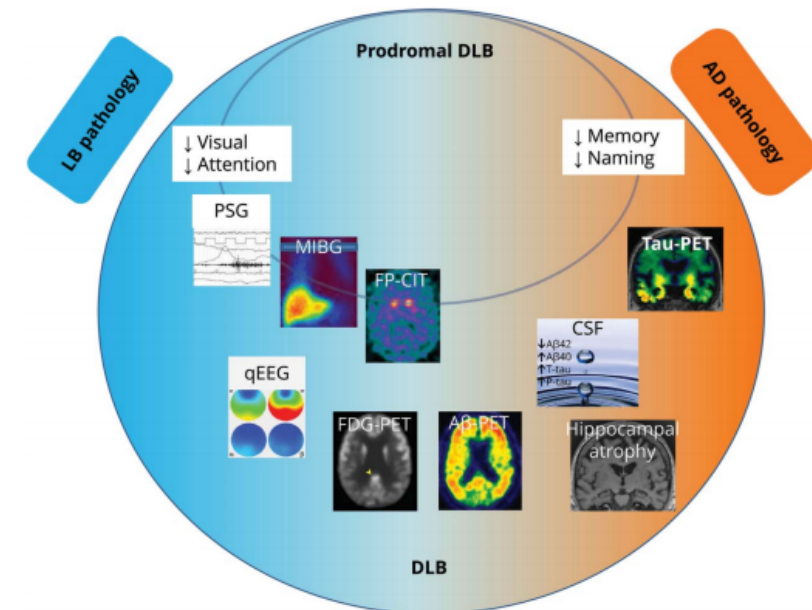
DLFT-vf	31,9%
APP-s	22%
APP-nf	27,3%

Maladie à corps de Lewy et « syndrome Alzheimer »

- Atteinte mnésique pas nécessaire au stade précoce mais possible (< déficits d'attention, fonctions exécutives et visuoperceptuels)
- Atrophie temporale interne : MA vs MCL
Se 84% Sp 58% (*non structurée, experts*)
Se 64% Sp 68% (*MTA*)
- MCL versus présence de corps de Lewy ?

Syndrome hippocampique

MCL 40,9%



Futur – vers un diagnostic (vraiment) personnalisé?

PROTEINES

Tau, A β , α -syn, TDP-43...

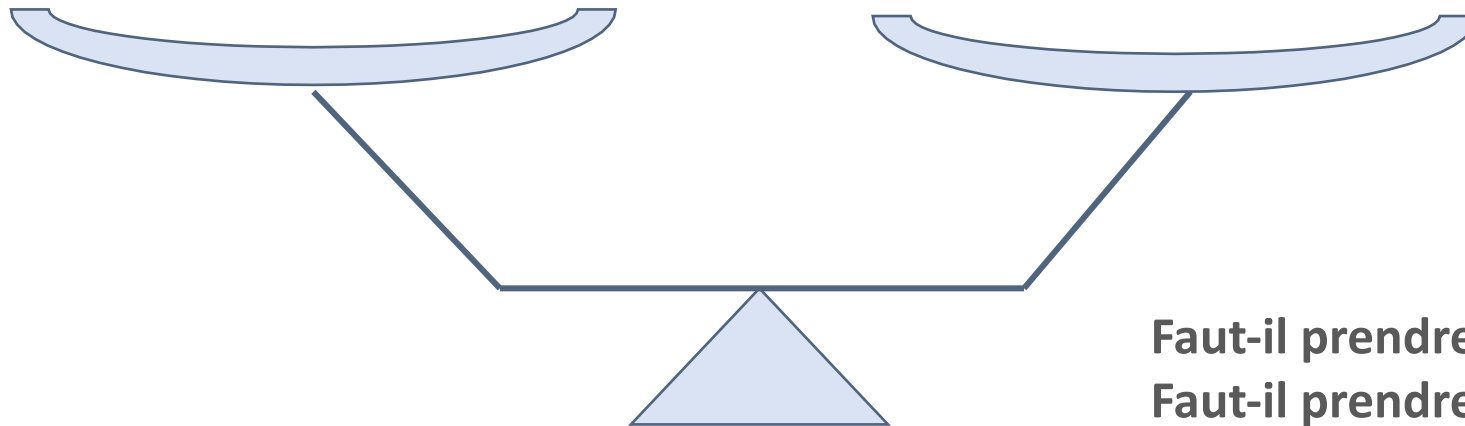
VAISSEAUX

Artériolosclérose, AAC...

COMORBIDITES
POLYMEDICATION
ETAT THYMIQUE
ETAT SENSORIEL
Etc.

EDUCATION
ALIMENTATION
STYLE DE VIE
ACTIVITE PHYSIQUE
GENETIQUE
Etc.

Quel poids respectif de chaque facteur pour expliquer le syndrome clinique ?



Faut-il prendre en charge chaque facteur ?
Faut-il prendre en charge le vieillissement... ?