

Ces syndromes « Alzheimer » qui n'en sont pas chez le sujet âgé

Bonnes Pratiques Cliniques

La présentation du docteur Antoine GRENIER-CRUSSARD, intitulée « les entités qui ressemblent à la maladie d'Alzheimer chez la personne âgée – revue générale », explicite dans un premier temps les difficultés du diagnostic étiologique précisant qu'un syndrome clinique peut être lié à une protéinopathie, mais qu'une protéinopathie peut aussi être responsable de plusieurs entités pathologiques cliniques. Il rappelle que peu de patients ont une maladie d'Alzheimer (MA) pure ou, à l'opposé, une maladie cérébrovasculaire (MCV) pure, en particulier chez le patient âgé, voire très âgé, ne manquant pas d'indiquer le rôle et le poids important des comorbidités diverses sur la pathologie cognitive et sa présentation clinique. Il revient sur la classification A.T.N. (A : amyloïde, T : protéine Tau, N : neurodégénérescence), reprise dans les critères (biologiques) de la NIA-AA proposée en 2018. Le diagnostic de MA est retenu devant la présence protéine amyloïde et de protéine Tau, donc A+ T+ quel que soit le statut de neurodégénérescence (donc N*) et quel que soit le statut clinique – avec ou sans symptômes - avec ou sans amnésie. Selon ces mêmes critères, on définit le syndrome clinique de type Alzheimer comme une entité qui correspond à ce qu'on appelait auparavant une MA « possible » et que l'on peut assimiler au concept de SNAP (Suspected Non-Alzheimer disease Pathophysiology) créé en 2012 et qui intègre une neurodégénérescence, l'absence de dépôts amyloïdes et un statut clinique avec ou sans déficit cognitif. Aussi, parmi les entités pathologiques entrant dans le cadre d'un syndrome de type Alzheimer, on trouve notamment : MA, PART, maladies à grains argyrophiles, DLFT, Maladies cérébrovasculaires, Maladies à corps de Lewy, sclérose hippocampique. Une étude neuropathologique indique que les lésions de MA sont responsables, pour près de 40 % des cas, de démence clinique « de type Alzheimer », alors que pour les lésions vasculaires on atteint près de 25 % des cas. Ces données valident les difficultés pour le clinicien de différencier MA et MCV, d'autant plus que plus de 75 % des patients avec MA ont en imagerie des lésions vasculaires cérébrales. Le Dr Antoine GRENIER-CRUSSARD conclue sa présentation en indiquant l'importance et l'intérêt de parvenir à démêler les entités diagnostiques, en termes pronostic, mais aussi thérapeutique pour le futur, avec de nouveaux biomarqueurs à venir et l'émergence d'un diagnostic personnalisé. En pratique clinique, il propose un diagnostic « en 3D » tenant compte 1) de la présentation syndromique 2) des lésions et 3) du stade évolutif, ajoutant l'humilité nécessaire du clinicien sur le diagnostic et la place des biomarqueurs notamment sanguins à l'avenir.

Le Pr Claire PAQUET, débutera sa communication, intitulée « plongée dans les LATE (Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy) et les PART (Primary age-related tauopathy) : le point de vue du neuropathologiste et du clinicien » en rappelant la place de la protéine TDP-43, issue du gène TARDBP (chromosome 1), impliquée dans la régulation des gènes de la transcription et de traduction, ubiquitaire à expression majoritairement nucléaire, non phosphorylée, ainsi que son rôle physiopathologique des LATE. Elle précisera toutefois que cette protéine est également impliquée dans d'autres pathologies même si elle n'est pas toujours prédominante comme par exemple dans la MA. La protéine TDP-43 semble apporter une certaine contribution dans l'expression clinique d'autres pathologies cognitives. Toutefois si la sclérose hippocampique n'entre pas dans le cadre des LATE, il apparaît en revanche que la sclérose hippocampique peut être associée à une accumulation de TDP-43. La présentation clinique des LATE repose sur ; 1) un âge de début le plus souvent > 80 ans (possible dès 70 ans), 2) un profil cognitif de type MCI amnésique, avec une atteinte mnésique toujours présente et 3) une évolution clinique « plus lente ». Les biomarqueurs LATE, lors des études utilisant l'IRM montrent que l'atrophie cérébrale hippocampique est parfois difficile à mettre en

évidence du vivant du malade, notamment dans les formes débutantes, alors que les études neuropathologiques post-mortem montrent que cette atrophie est plus fréquemment observée en particulier dans les régions hippocampiques mais aussi dans d'autres régions (frontales, partie antérieure du lobe temporal, insula) correspondant à la distribution des accumulations de TDP-43. Les biomarqueurs biologiques, reposent le plus souvent sur un profil SNAP donc A-T- N+ mais il faut noter son association fréquente avec des comorbidités dont la MA. A ce jour, il n'y a pas de biomarqueurs spécifiques biologiques validés.