

LES DEMENCES FRONTOTEMPORALES



Dr V Golfier

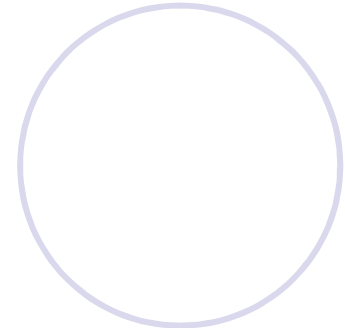
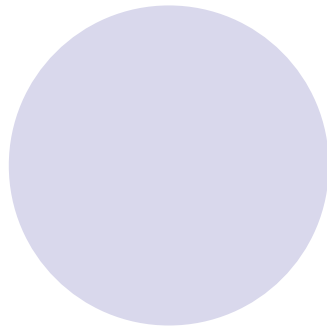
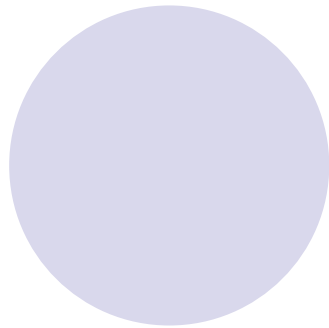
Centre Hospitalier de Saint Briec

Plan

A decorative graphic consisting of two groups of three circles. The first group on the left has a solid light purple circle on the left and an empty light purple circle outline on the right. The second group on the right has a solid light purple circle on the left, an empty light purple circle outline in the middle, and a solid light purple circle on the right.

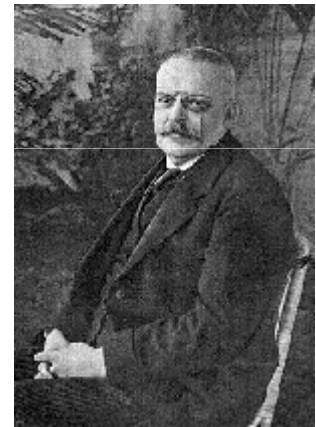
- Historique
- Épidémiologie
- Signes cliniques
- Examens complémentaires
- Histologie
- Génétique
- Traitements
- Diagnostic différentiel
- Échelles et critères
- Cas cliniques

De l'atrophie de Pick au
complexe de Pick...



Historique

- **1892-1906** : descriptions par **Pick**
 - tableaux anatomocliniques d'atrophies focalisées
- **1911** : histologie décrite par **Alzheimer**
 - cellules ballonnées
 - corps de Pick
- **entre 1920 et 1930** : écoles allemandes
 - atrophie puis maladie de Pick
 - caractéristiques anatomopathologiques et cliniques
 - caractère héréditaire de l'affection
 - formes associées à la SLA



Historique



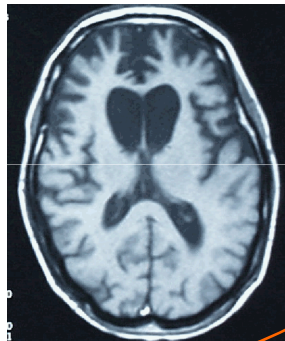
- Confusion après **1930** : maladie de Pick « délaissée »
- **1957** : Delay, Brion, Escourolle
- **1975** : Tissot
- **Années 1980** :
 - Les Etats Unis et l'Europe individualisent les démences frontales
 - Et décrivent les caractères anatomocliniques
- **1994** : ***consensus avec critères des démences frontotemporales*** (Lund et Manchester)

Liens avec l'aphasie progressive et la démence sémantique

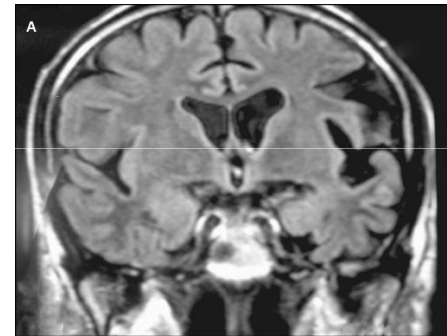
- **Aphasie progressive primaire** décrite par Mesulam en 1982
- **Démence sémantique** décrite par Snowden (1989) puis Hodges (1992)
- **Entités proches de la DFT :**
 - Lésions histologiques identiques (Pick ou aspécifiques)
 - lobes frontaux et temporaux
 - évolution avec apparition de signes de DFT
- **Consensus en 1998 (Neary)**
 - Critères communs et propres à chacune des entités
 - Regroupées sous le terme de **dégénérescences lobaires frontotemporales**

Les dégénérescences lobaires frontotemporales (Neary et al., 1998)

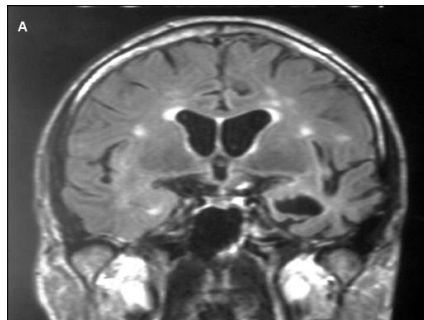
- DFT : atteinte frontotemporale bilatérale et symétrique; *troubles du comportement*



- APP : atteinte frontotemporale gauche ; *aphasie non fluente*



- DS : atteinte temporelle antérieure bilatérale ; *troubles sémantiques*





Confusion sur le terme DFT

- **DFT (Mc Khann 2001)**
 - Variante frontale (DFT)
 - Variante temporale (démence sémantique ou APP)
- **En France** : on distingue démence frontotemporale, démence sémantique et APP, l'ensemble =
« *Dégénérescences lobaires frontotemporales* »

Le complexe de Pick (Kertesz, 1994)

- ***Relation entre la DFT, la DS, l'APP, la dégénérescence corticobasale (DCB) et la paralysie supranucléaire progressive***
 - Formes de passage entre les 2
 - La clinique ne préjuge pas de l'histologie
 - Une DFT clinique peut avoir des lésions histologiques de DCB et inversement
- Il regroupe sous le terme de ***Pick's complex*** ces différentes entités cliniques, et décrit les histologies possibles

En 2009...



Les classifications continuent à évoluer avec la génétique

- Classifications en fonction des protéines défectueuses
- En fonction de l'histopathologie
- Et plus en fonction de la clinique

DFT : épidémiologie



- **Prévalence** :
 - 15 à 25 % des démences préséniles
 - 3 à 7 % de l'ensemble des démences
 - La 3^{ème} cause de démence dégénérative
 - En France ? 2600 patients (estimation)
- Début dans le **presenium** (45-60 ans), rare après 70 ans
- **Histoire familiale** dans 1/3 à 1/2 des cas
- Sex ratio = 1

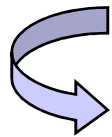
DFT : épidémiologie



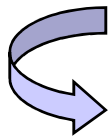
- Médiane de survie :
 - Série autopsique (n=61) : 8 ans (Hodges 2003)
 - Série clinique : 8,7 ans versus 11,8 ans dans l'Alzheimer (Roberson 2005)
- Délai entre évaluation initiale et décès
 - Série autopsique : 4,2 ans versus 6 ans dans l'Alzheimer (Rascovsky 2005)

DFT : signes cliniques

Atteinte frontale et temporale antérieure



Troubles des fonctions exécutives



Et surtout **troubles du comportement** : rôle du lobe frontal dans la régulation de notre comportement en fonction des stimuli internes et externes





DFT : signes cliniques

- ***Présentation du patient :***

- Désinhibé ou apathique
- Indifférent au propos de l'accompagnant
- Impatient, distractible
- Négligence physique, modification des goûts vestimentaires
- Anosognosie
- Parfois plaintes somatiques, anxiété

Signes cliniques

- ***Troubles du comportement***

- altération des conduites personnelles et sociales

- Désintérêt, perte d'initiative
- Désinhibition, familiarité, puérité
- Dépenses inconsidérées
- Impatience, agressivité, rigidité, délits

- troubles du comportement alimentaire

- Boulimie, glotonnerie
- Sélection des aliments, sucreries
- Appétence pour l'alcool et les cigarettes



Signes cliniques

- ***Troubles du comportement (suite)***

- **comportement stéréotypés, compulsions**

- Actes moteurs simples ou complexes, +/- ritualisés
- Vérifications, collectionnisme, rangements

- **comportement d'utilisation :**

- dépendance à l'environnement (Lhermitte 1983 et 1986)

- **problèmes d'hygiène et d'habillement**

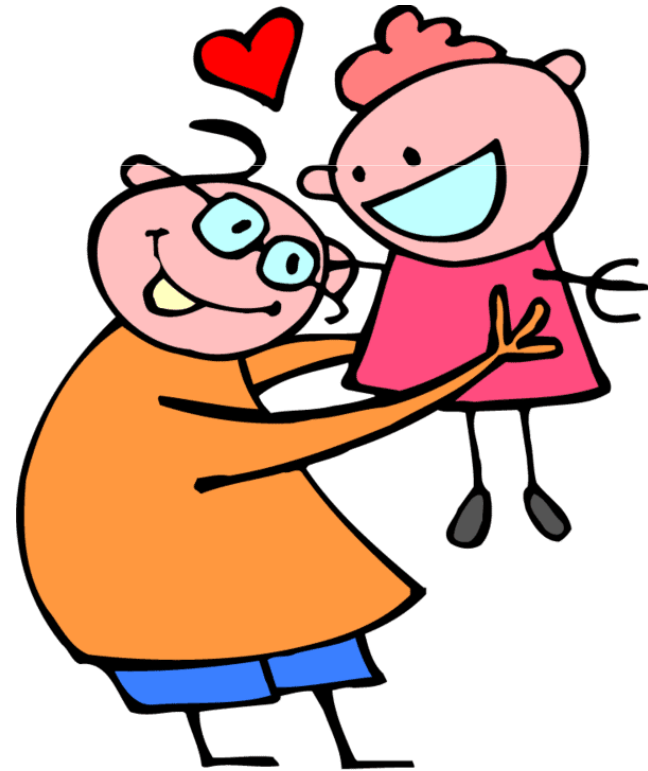
- **troubles sexuels**

- **troubles du sommeil**

Signes cliniques

- ***Troubles affectifs***

- Plaintes somatiques
- **Indifférence** affective
- **égoïsme**
- **jovialité** excessive
- hallucinations rares



Signes cliniques

- **Troubles cognitifs:**

- *intégrité des fonctions instrumentales*

- *altération des fonctions exécutives*

 - => “inefficacité” (Tissot)

- troubles attentionnels et de la mémoire de travail

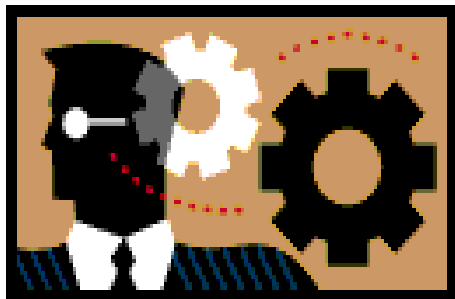
- distractibles, impatients, impulsivité

- réponses parfois économi­ques, énoncées avec certitude

Fonctions exécutives

- “Fonctions qui interviennent dans l’intention, la planification, la régulation et la vérification de nos comportements complexes”

Benson 1993





Fonctions exécutives

- Fluences catégorielles ou littérales: stratégies de recherche pauvres, persévérations, intrusions
- Capacités d'abstraction altérées
- Sensibilité aux interférences (go-no go)
- Résolution de problèmes
- Troubles de la récupération

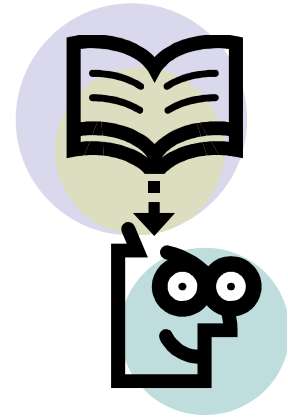
Troubles du langage

- Réduction du langage spontané
- Stéréotypies
- Echolalie, palilalie
- Plus rarement logorrhée
- Compréhension, dénomination, lecture conservées



Pas d'atteinte instrumentale

Troubles de mémoire



- Troubles de mémoire fréquemment rapportés
- Retrouvés dans les tests, en partie troubles de la récupération
- ***Mais pas de tableau amnésique***
 - ***La plupart du temps***
 - ***Cependant lésions hippocampiques chez certains***

Capacités visuospatiales et visuoconstructives, et praxiques

- ***Préservation de l'orientation spatiale***
- Pas d'apraxie constructive vraie mais erreurs dans la programmation
- Idem pour les praxies gestuelles



Examen clinique

- Examen longtemps normal
- Parfois TA basse ou labile, syncopes
- Crises comitiales ou myoclonies rares
- Plus tard:
 - Libération des réflexes primitifs (grasping, succion)
 - Signes extrapyramidaux
 - Parfois signes de corne antérieure



Evolution

A decorative graphic at the top of the slide consists of two groups of circles. The first group on the left has a solid light purple circle on the left and an empty light purple circle on the right. The second group on the right has a solid light purple circle on the left, an empty light purple circle in the middle, and a solid light purple circle on the right.

- Évolution vers un **apragmatisme, mutisme stéréotypés** verbales et comportementales, rigidité
- **Institution** dépend surtout de :
 - Troubles du comportement
 - Signes moteurs

Formes cliniques

- Forme **apathique**
 - Région dorsolatérale et frontale interne
- Forme **désinhibée**
 - Région orbitofrontale
 - => souvent **mixte**
- Parfois forme avec **stéréotypies**
 - Région striatale
- Distinction **droite/gauche**

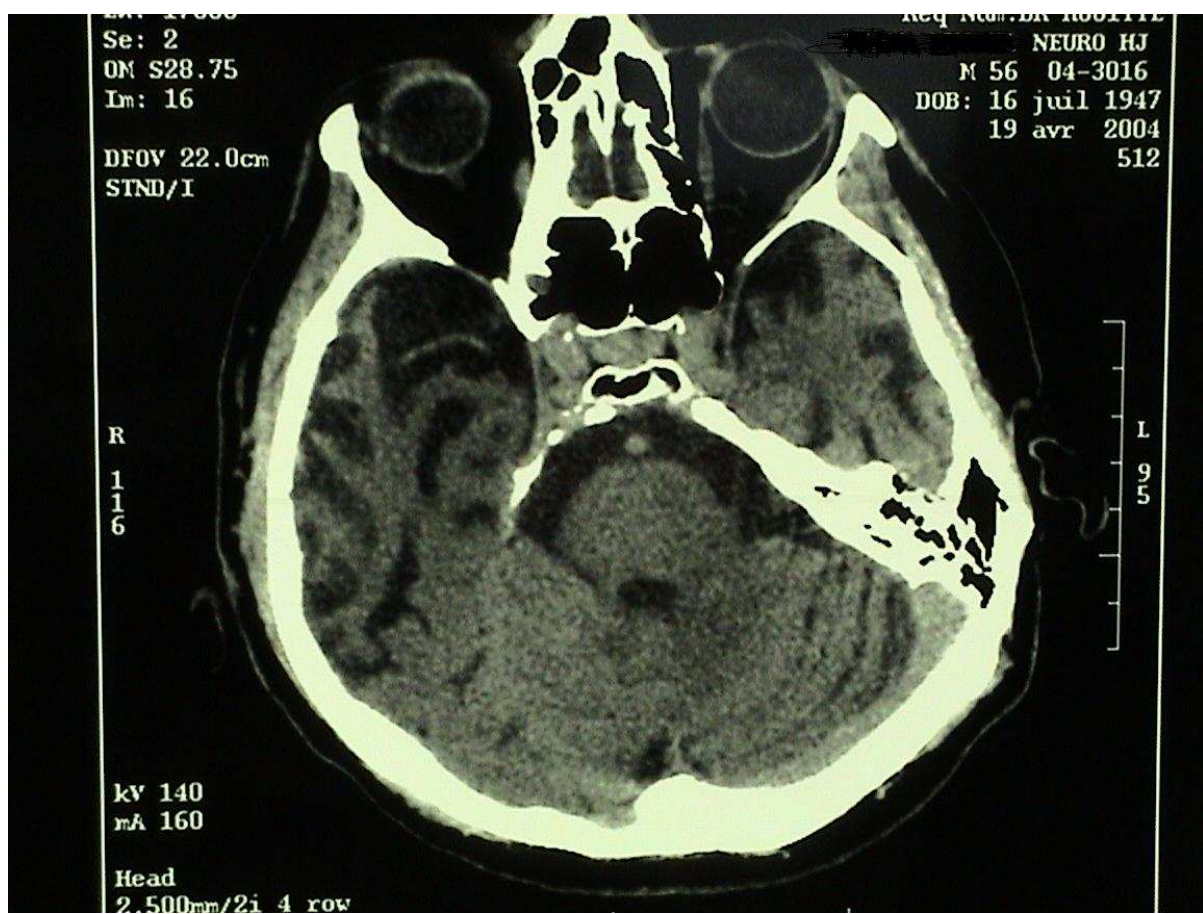
Cas particulier des DFT avec SLA

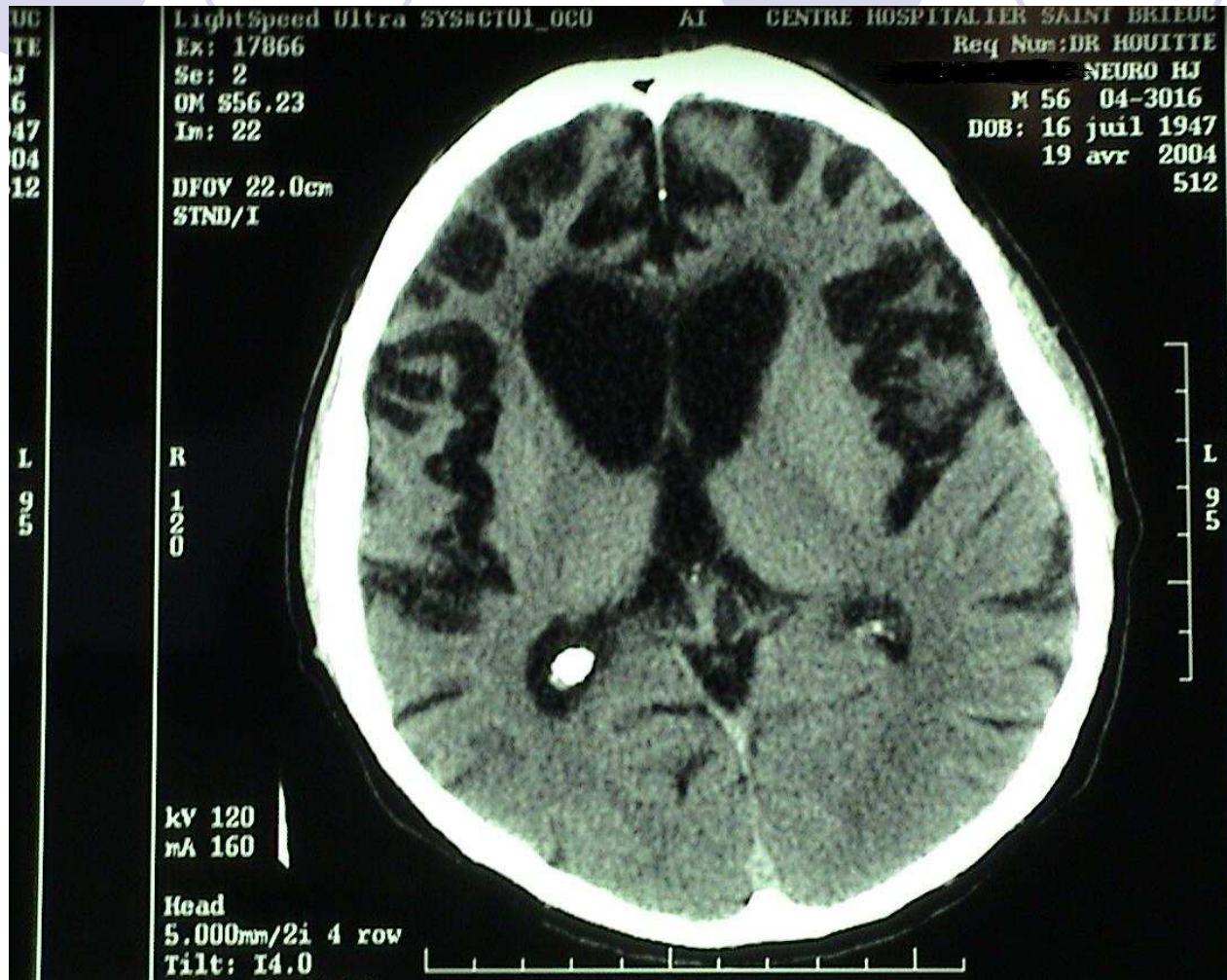
- Début 55 ans, le plus souvent par DFT
- Prédominance masculine
- Médiane de survie : 2,4 ans
- Désinhibition
- Cas familiaux :
 - Protocole national d'étude
 - Certains gènes ou loci identifiés

DFT : examens complémentaires

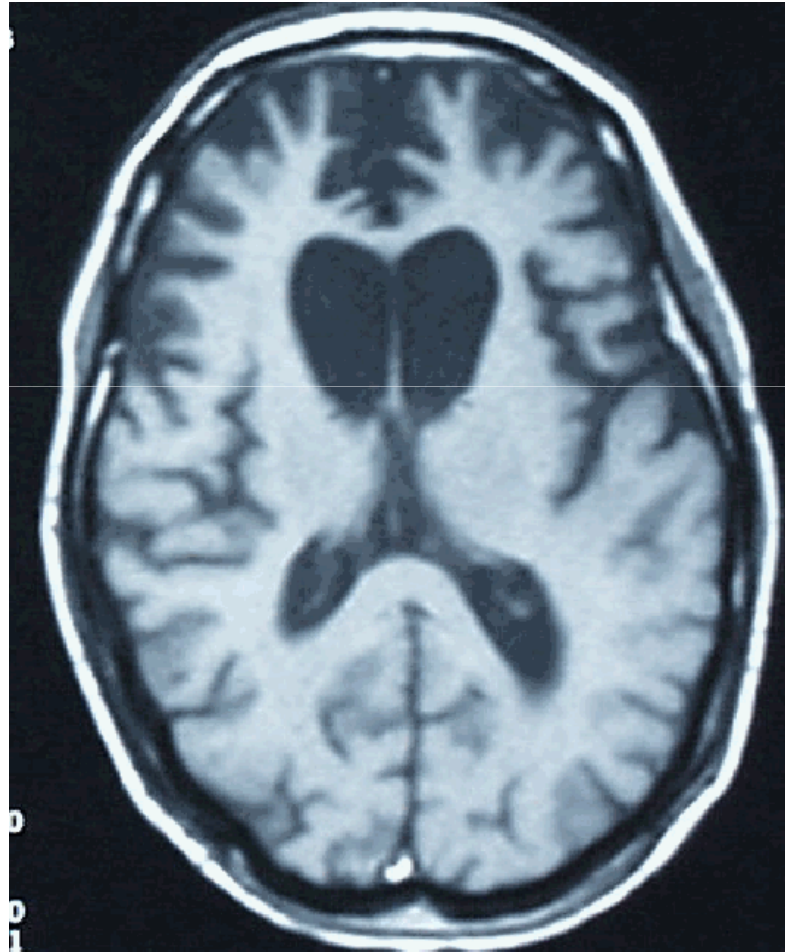
- Imagerie morphologique : scanner et IRM
 - Atrophie prédominante en région frontale et temporale antérieure
 - Parfois modérée
 - Parfois atrophie de la tête du noyau caudé avec ballonnisation des cornes frontales







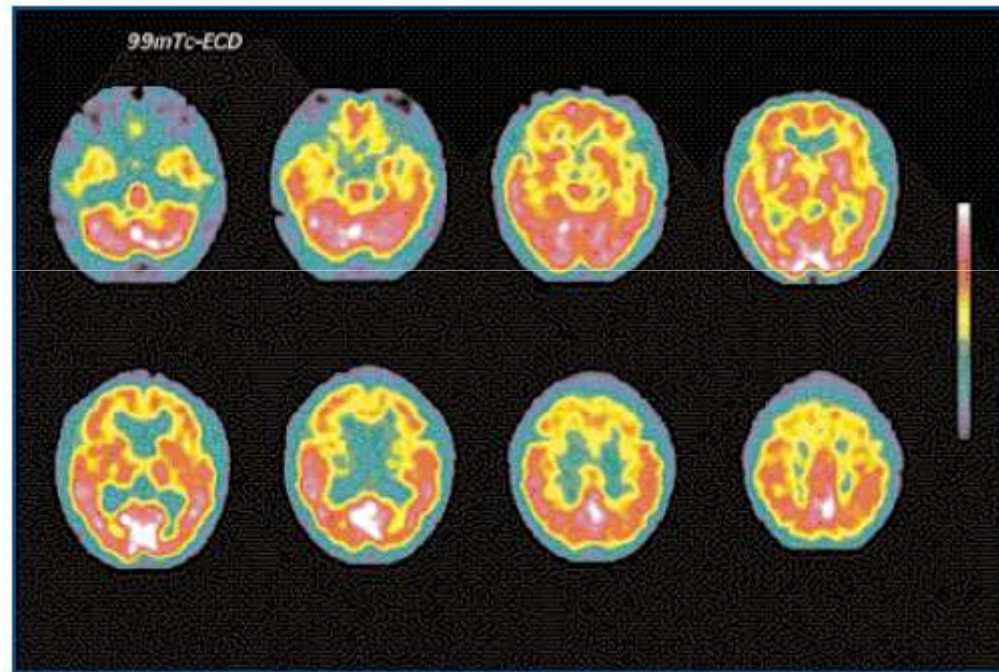
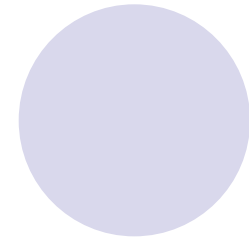
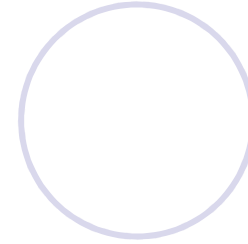
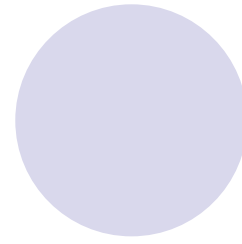
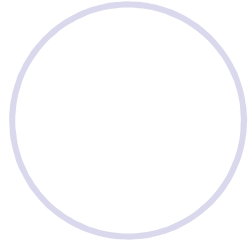
IRM : atrophie frontemporale



DFT: examens complémentaires

- Imagerie fonctionnelle : SPECT
 - Hypodébit frontal et temporal antérieur
 - Parfois plus étendu vers les régions postérieures
 - ***Mais jamais hypodébit postérieur isolé***
 - Corrélation avec la forme clinique

SPECT



1000000745270

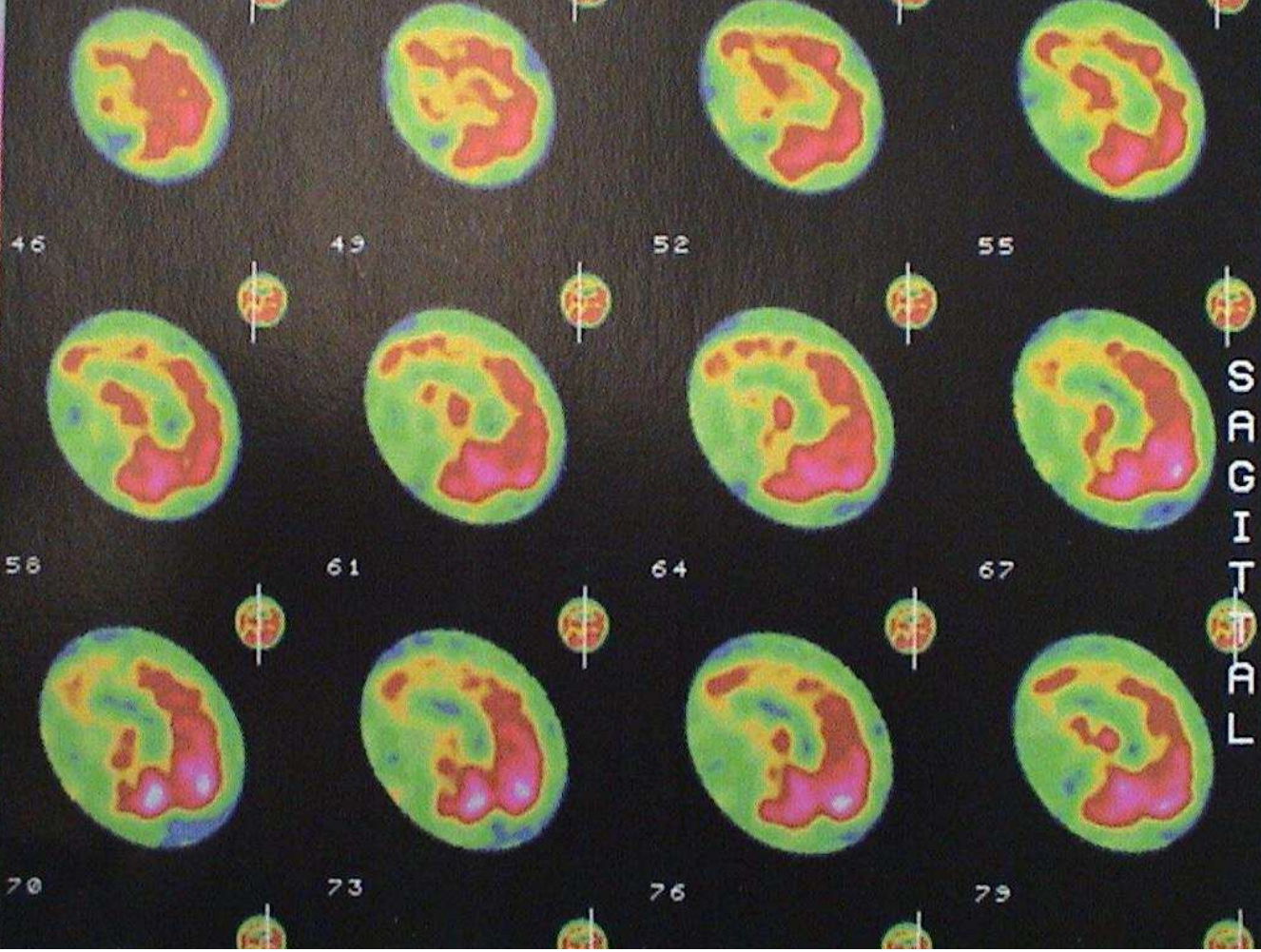
10/20/2004 14:14

CAR PERRIER
CENTRE EUGENE MARQUIS

~~XXXXXXXXXX~~ MORIE

CRA

20-10-04



46

49

52

55

58

61

64

67

70

73

76

79

S
A
G
I
T
T
A
L



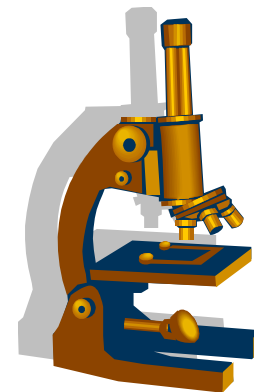
DFT: examens complémentaires

- Ponction lombaire normale
- EEG : longtemps normal avec parfois ondes lentes frontotemporales
- Biologie normale ; pas de marqueur spécifique

DFT : histologie

- Examen macroscopique

- Atrophie relativement symétrique des régions frontales et temporales antérieures
- Parfois pariétale, jamais isolée
- Cortex occipital préservé
- Atteinte hippocampique variable
- Atrophie striatale



DFT : histologie



DFT : histologie

- Examen microscopique : plusieurs types

- Type Pick :

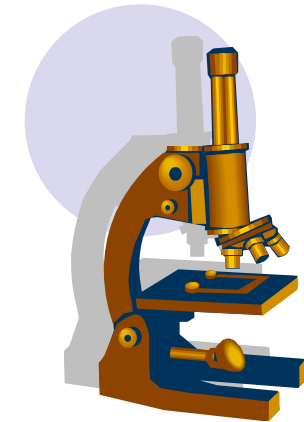
- Gliose et perte neuronale **sévères**
- Parfois **corps de Pick** : inclusions **intraneuronales TAU +**

- Type dégénérescence frontotemporale aspécifique :

- Pas de gliose marquée
- Pas de marqueurs spécifiques

- Type DFT/SLA :

- inclusions **Ubiquitine+** dans le tronc cérébral et l'hippocampe
- Parfois inclusions présentes au niveau FT sans SLA





Autre « classification »

- **Tau positive**

- FTDP-17
- Pick
- (Dégénérescence corticobasale, PSP)

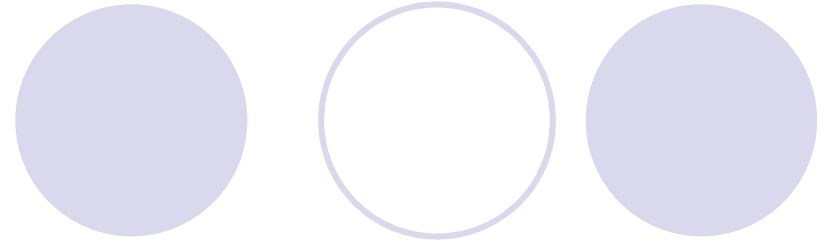
- **Tau négative/ubiquitine positive**

- FTDU-17

- **Sans signes distinctifs histologiques**

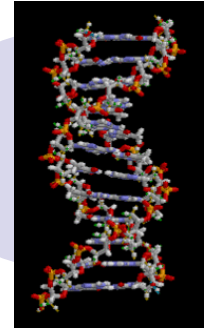
- rare

DFT et génétique



- **Histoire familiale dans 1/3 à 1/2 des cas**

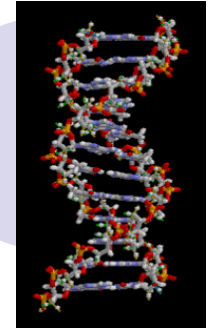
DFT et chromosome 17



2 loci identifiés sur chromosome 17 :

- En 1997 : mutation sur le gène de la **protéine TAU** ;
 - DFT familiale classique mais souvent syndrome extrapyramidal associé
 - inclusions Tau +
 - « FTD and Parkinsonism linked to **chromosome 17** »

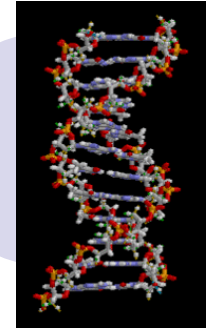
DFT et chromosome 17



- Mais un certain nombre de cas liés au chr 17 sans mutation de TAU
- **2006 : mutation sur gène de la Progranuline**
 - Formes familiales de DFT avec inclusions
Ubiquitine + Tau –
 - Phénotype globalement identique
 - Progranuline : encode pour un facteur de croissance impliqué dans la réparation cellulaire

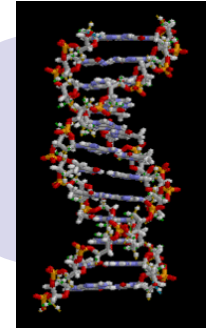
=> « FTDP-17 »/ « FTDU-17 »

DFT et chromosome 9

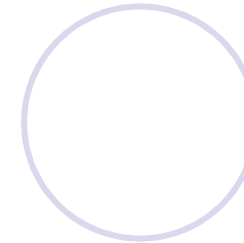
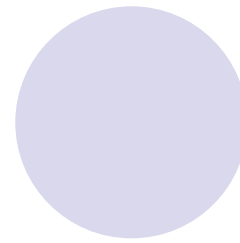
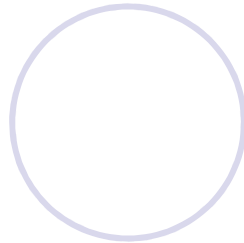
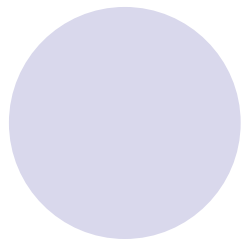


- Watts 2004 : mutation sur le gène de la Valosin-Containing-Protein (VCP) (9p)
- Responsable d'un syndrome associant
 - DFT
 - Maladie de Paget
 - Myopathies à inclusions
- Retrouvé dans d'autres familles (Guyant-Marechal 2006)
- **Histologie Ubiquitine +**

DLFT et chromosome 3



- Brown 1995 :
 - liaison avec la région péracentromérique du **chromosome 3** dans une famille danoise
 - Pas d'autres descriptions depuis
- Skibinski 2005 :
 - Mutation au niveau d'un gène codant pour un composant d'un complexe endosomal dans cette famille (CHMP2B)
 - **Histologie Ubiquitine +**

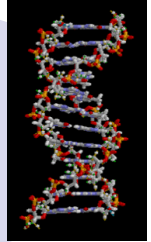


Mutation de Tau (chr 17)	DLFT-Tau
Mutation de PRGN (chr 17)	DLFT-Ub
Mutation de VCP (chr 9)	DLFT-Ub
Mutation de CHMP2B (chr 3)	DLFT-Ub

Lien entre les 3 dernières mutations ???

Cohorte française

(Le Ber, Van der Zee et al., Human Mutation 2007)



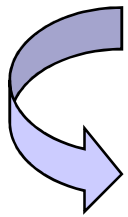
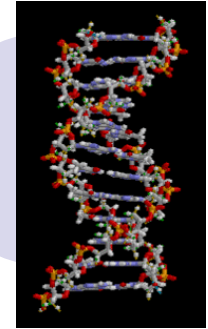
- 210 patients analysés
 - 52 (25 %) : histoire familiale
 - 75 % sporadiques
- 6 patients porteurs de la mutation sur le gène de Tau (2,9 %)
- 10 sur 204 patients porteurs de la mutation sur le gène de la PRG (4,8 %)
 - 5 histoire familiale
 - 5 non (censure chez 4)

DFT et SLA

- Association DFT/SLA dans 10% des DFT et 10% des SLA
- Inclusions neuronales Ubiquitine+ intracytoplasmiques dans les motoneurones, l'hippocampe, le néocortex
- Dans les familles avec DFT + SLA
 - Pas de mutation de SOD
 - Pas de mutation de Tau le plus souvent (Zarranz 2005)
 - Benajiba et Le Ber 2008 : mutation sur le gène de la TDP 43 dans DFT-SLA
 - Lien avec chr 9p



DFT, SLA



DFT+SLA : gènes différents des DFT familiales pures ?

Mais dans les familles de DFT – SLA il existe des cas de DFT seule ou SLA seule

Histologie/Génétique

1. Les tauopathies

- a) La maladie de Pick
- b) La dégénérescence corticobasale et la PSP
- c) Les FTLDP liées au chr 17 avec mutation de Tau

2. Les non-tauopathies

- a) **DLFT (+/- SLA) avec inclusions Ubiquitine+**
 - I. Sporadiques
 - II. Mutation PRGN
 - III. Mutation VCP
 - IV. Mutation CHMP2B
- b) **DLFT sans signes distinctifs histologiques**

Non-Tauopathies

- Si inclusions Ubiquitine + :
 - TDP 43 dans les inclusions si :
 - Cas sporadiques ou familiaux
 - DFT avec mutation de Progranuline, VCP, Chr 9p
 - Pas de TDP 43 si CHMP2B

« TDP 43 protéinopathies »

Traitements



DFT : Traitements



- Déficit des systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques
- Système cholinergique normal
- Très peu d'études, faible nombre de patients

DFT : Essais



- **Paroxétine**

- Moretti 2003 : 8 patients 20 mg vs 8 piracetam (+ sur comportement)
- Deakin 2004 : 10 patients, 40 mg vs PCB (- sur comportement)

- **Trazodone**

- Lebert 2004 : 26 patients (+ sur comportement)

- **Galantamine**

- Kertesz 2008 : pas d'efficacité

- **Rivastigmine**

- Moretti 2004 : ouvert, 1 an, mieux sur le comportement

DFT : traitements



- Pas de traitement spécifique
- Plutôt **aggravés** par les anticholinestérasiques (Mendez 2007)
- **Mémantine** ? (EBIXA) : PHRC (Diehl-Schmid 2008 : négatif)
- **Neuroleptiques** prudemment
- **Sérotoninergiques** : plutôt oui
- **Trazodone** : ATU

DFT : diagnostic différentiel



- Troubles psychiatriques
 - Accès maniaque, dépression
- Autres démences dégénératives
 - Maladie d'Alzheimer (cf infra)
 - Corps de Lewy : pas d'hallucinations, pas d'atteinte postérieure
 - PSP, Huntington : signes associés ; bradyphrénie
- Démences vasculaires, VIH, Syphilis, maladies inflammatoires, tumorales, métaboliques : imagerie

DFT : différences avec Alzheimer

DFT

- Présenium
- Troubles du comportement
- Désinhibition, hyperoralité
- Comportements stéréotypés complexes
- Non
- Anosognosie, indifférents
- Fonctions instrumentales préservées

Alzheimer

- Augmente avec l'âge
- Troubles cognitifs initiaux
- Non
- Simples
- Délires et hallucinations
- Affectés par les troubles
- Atteinte instrumentale



DFT : échelle de Lebert et Pasquier

- *Troubles du contrôle de soi*
 - Comportement alimentaire
 - Instabilité
 - Irritabilité
 - Désinhibition comportementale et verbale
 - Appétence pour l'alcool
 - Troubles du contrôle émotionnel
- *Négligence personnelle*
 - Hygiène, vêtements, harmonie

- *Désintérêt*
 - Désintérêt social
 - Apathie
 - Conduites stéréotypées
- *Troubles affectifs*
 - Émoussement affectif
 - Tristesse apparente
 - Exaltation
 - Emotionalism

Si > ou = 3 : très évocateur

Critères diagnostiques : Neary et al., 1998

Éléments centraux du diagnostic

début insidieux et évolution progressive
atteinte précoce des conduites sociales
interpersonnelles
atteinte précoce des conduites personnelles
émoussement affectif précoce
perte précoce du sens critique

Éléments en faveur

troubles du comportement

- *atteinte de l'hygiène personnelle
- *rigidité mentale et inflexibilité
- *distractibilité et impersistance
- *hyperoralité et modifications alimentaires
- *persévérations et comportement stéréotypé
- *comportement d'utilisation

discours et langage

- *langage spontané : réduction ou logorrhée
- *langage stéréotypé
- *écholalie
- *persévération
- *mutisme

signes physiques

- *reflexes primitifs
- *incontinence
- *akinésie, rigidité, tremblements
- *TA basse ou labile

investigations

- *Neuropsychologie : dysfonctionnement frontal sans amnésie, aphasie, apraxie
- *EEG : normal malgré une démence évidente
- *Imagerie : anomalies prédominant en frontal ou temporal antérieur

A decorative graphic at the top of the slide consists of two groups of three circles. The left group has a solid light purple circle on the left and an outlined light purple circle on the right. The right group has a solid light purple circle on the left, an outlined light purple circle in the middle, and a solid light purple circle on the right.

Conclusion

- **Démographie :**
 - Démence rare, présenium
 - Héritéité fréquente
- Troubles du **comportement**
- Parfois **SLA**
- Liens avec **démence sémantique et APP**



Cas cliniques



Mme DJ, née en 1955

- Pas d'antécédents, agricultrice
- Mariée, 3 enfants
- Installation depuis 1 an 1/2 d'irritabilité, accès de colère injustifiés, négligence dans le travail, glotonnerie
- Puis apathie, retrait social
- Anosognosie ; écholalique ; calme durant la consultation



Examens

- Troubles exécutifs sur le bilan neurologique et neuropsychologique
- Examen clinique normal mais un peu dysarthrique
- Hypométabolisme frontotemporal important
- IRM : atrophie frontotemporale
- PL normale, sérologies VIH et Syphilis négatives

Evolution



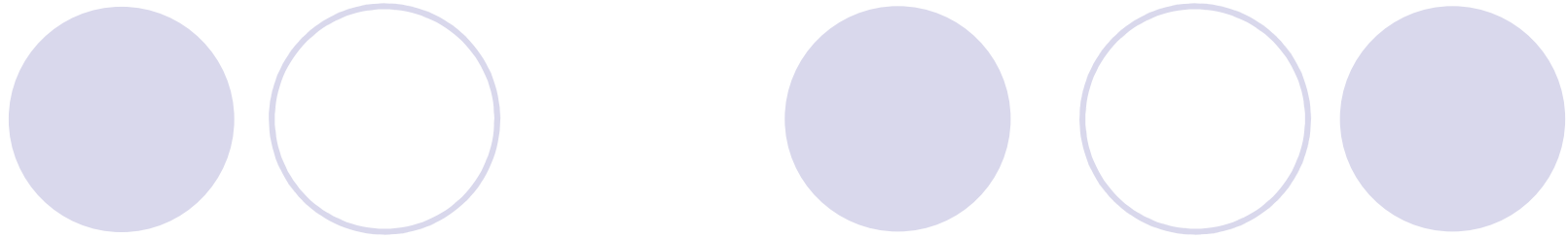
- Diagnostic de DFT probable
- A la deuxième consultation 3 mois plus tard aggravation de l'apathie
- Surtout installation d'une fatigabilité musculaire, amaigrissement, dysarthrie
- Examen évocateur d'une atteinte de corne antérieure

=> DFT + SLA

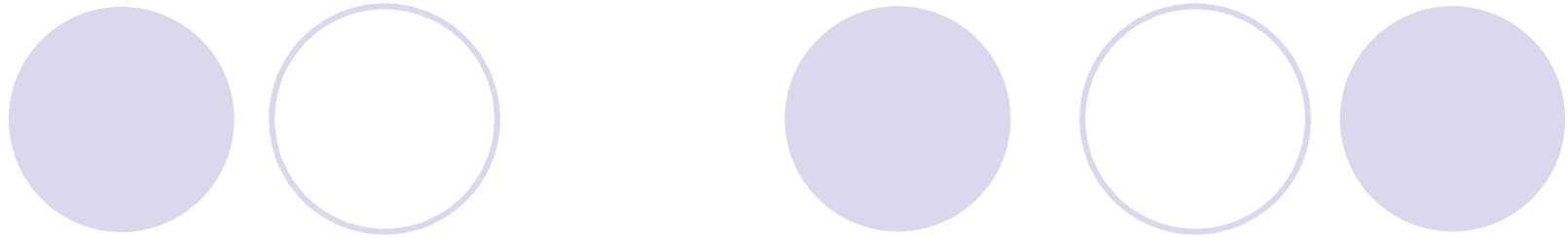


Mme BM, née en 1958

- Secrétaire médicale, pas d'antécédents personnels ou familiaux
- Mariée, 3 enfants
- Début fin 2004 par une perte d'envie, apathie => traitée pour syndrome dépressif, inefficace
- Désintérêt progressif pour ses proches, hyperoralité, négligence
- Hospitalisée 3 semaines en psychiatrie en juin 2005, totalement indifférente



- Diagnostic de maladie de Pick évoquée par le psychiatre fin 2005 ; vue en consultation
- Impatience majeure, hyperoralité massive
- Parfaitement orientée dans le temps et dans l'espace
- Scintigraphie hypodébit frontal bilatéral
- Diagnostic de DFT




- Refusée en accueil de jour classique
- Prise en charge en Psychiatrie puis hopital de jour, avec aide à domicile
- Puis institutionalisée, 1 an ½ après le diagnostic
- Décès en 2008



Mme PL, née en 1944

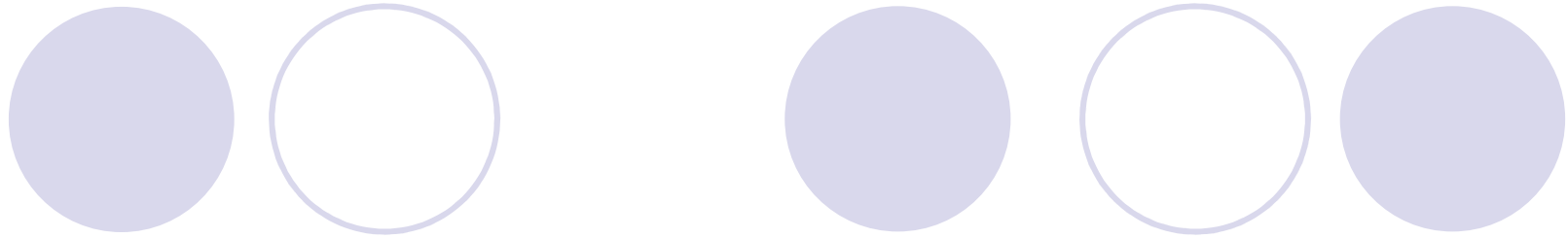
- Secrétaire de direction
- Pas d'antécédents personnels
- Famille : une sœur hospitalisée pour schizophrénie, une autre pour dépression réactionnelle
- Début en 2002 par des troubles du comportement avec désinhibition, négligence, boulimie et surconsommation de tabac ; anosognosie ; prise de poids

- 
- Bilan imagerie normal
 - Troubles exécutifs modérés
 - Diagnostic de DFT retenu, suivie en accueil de jour de psychiatrie
 - Depuis 3 ans : fait beaucoup d'activités, part en voyage seule et s'organise, nombreux projets
- => Diagnostic ????



Mme HM, née en 1938

- Un frère et une sœur décédés de SLA
- Début vers 56 ans par des difficultés pour reconnaître les personnes au téléphone, puis par un appauvrissement du langage
- Puis convictions délirantes, rigidité, repli sur elle, glotonnerie, achats inconsidérés
- Augmentation du temps de sommeil
- A l'examen trouble du langage de nature frontale, impatience
- Pas de troubles instrumentaux



- Atteinte frontotemporopariétale sur l'imagerie
- Pas de SLA sur le suivi ; évolution vers un mutisme et une grande apathie
- Apparition d'une DFT chez sa cousine germaine