



Les dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT)

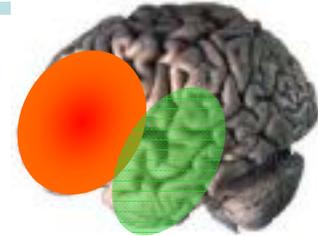
Isabelle Le Ber

Centre de Référence des Démences Rares

& CRicm UMRS_975

Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris

Les DLFT



- Démences neurodégénératives rares
6 000 patients en France (>800 000 MA)
- ‘Atrophies lobaires’: dégénérescences progressives et focales au niveau des lobes frontaux et temporaux
- Troubles comportementaux et du langage
 - Début progressif entre 50 et 65 ans (...20-85 ans!)
 - Troubles cognitifs frontaux
 - Troubles neurologiques
 - Préservation de la mémoire
- Déterminisme génétique important
 - DLFT ≈ **30 à 50 %** des patients atteints de forme familiale
 - MA moins de **1 %** (≈ 1 000 cas en France)

Historique des DLFT



ARNOLD PICK (1854-1924)

- **1892** **Arnold Pick** décrit 6 cas d'atrophie lobaire
- **1911** **Alzheimer** décrit des **caractéristiques histologiques** de la maladie de Pick : cellules ballonnées et inclusions argyrophyles
- **1982** Mesulam décrit l'aphasie primaire progressive
- **1987** Brun introduit la DFT
- **1994** Conférence de consensus : critères cliniques de Lund & Manchester
- **1998** Critères cliniques révisés par Neary et al.

Critères de Neary et al., 1998



Plusieurs entités syndromiques au sein des DLFT

selon la topographie des lésions

DFT variante frontale 75%

Aphasie progressive non fluente 10%

Démence sémantique (variant temporal) 15%

DFT variant frontal (ou comportemental)

‘Démence comportementale’



Troubles comportementaux prédominant au début

- DFT associée à un syndrome parkinsonien (DFT parkinsonisme, 20%)
- DFT associées à une sclérose latérale amyotrophique (SLA) (20%)
dégénérescence progressive des motoneurones

Diagnostic

Entretien avec l'entourage+++

Critères de Neary

Sensibilité 85%, spécificité 97 % (Lopez et al., 1999)

(mais diagnostic de certitude neuropathologique)

Critères de Neary



I. Critères diagnostiques principaux

Modifications significatives par rapport à l'état antérieur du patient

- 1. Début insidieux et progression lente (>6 mois)
- 2. Déclin précoce des conduites sociales et interpersonnelles
- 3. Altération du contrôle des conduites personnelles et de l'autorégulation
- 4. Eoussement émotionnel précoce
- 5. Perte précoce de la conscience des symptômes mentaux

Les symptômes comportementaux ne sont pas spécifiques

Leur association, alors que les troubles cognitifs sont peu évolués, est très évocatrice

Critères de Neary



- **2. Déclin précoce des conduites sociales et interpersonnelles**
 - Perte des convenances sociales
 - Discours et gestes déplacés, désinhibition sexuelle
 - Irritabilité, agressivité verbale ou comportementale
 - Voire actes délictueux: vols, injures, violence....

- **3. Altération du contrôle des conduites personnelles et de l'autorégulation**
 - Apathie, passivité, inertie, inactivité (...jusqu'à la clinophilie)
 - Hyperactivité, déambulation incessante, logorrhée, chants

- **4. Eoussement émotionnel précoce**
 - Diminution des affects
 - Indifférence à l'égard des autres , perte d'empathie
 - Egocentrisme

- **5. Perte précoce de la conscience des symptômes**
 - Capacité d'analyse des symptômes très superficielle
 - 'Déni', indifférence des conséquences sociales ou financières

Critères de Neary



II. Critères complémentaires

- **Négligence physique** précoce, manque de soins, d'hygiène
- **Rigidité mentale**, manque de flexibilité, difficulté à s'adapter à une situation nouvelle
- **Distractibilité**, manque de tenacité, inattention
- **Hyperoralité, modification des conduites alimentaires+++**
 - Augmentation des prises alimentaires (prise de poids+++)
 - Précipitation, glotonnerie, voracité
 - Changement de gout, consommation excessive d'alcool
 - Exploration orale
- **Conduites stéréotypées et persévérations**
 - Liées à l'appauvrissement et au manque de flexibilité mentale
 - Répétition de gestes simples : fermer/ouvrir interrupteur, une porte
 - Comportements répétitifs:
 - manger sans interruption
 - manipulations incessantes....
 - Répétition de trajets
- **Comportement d'utilisation**

Critères de Neary



Troubles du langage

- Altération de l'expression orale
 - Discours réduit, aspontanéité ou logorhée
- Discours stéréotypé
- Echolalie
- **Mutisme**

Troubles cognitifs



Syndrome frontal cognitif

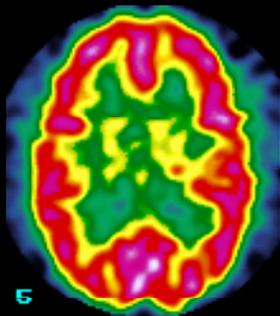
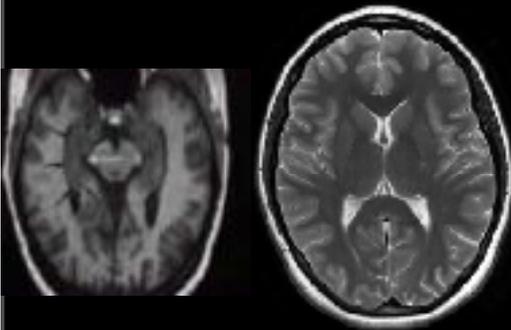
- 1. Déficit des fonctions exécutive
 - Maintien de l'attention, planification
 - Stratégie
 - Flexibilité mentale
 - Inhibition

- 2. Mémoire : déficit des stratégies de rappel plus que de stockage
 - Le rappel libre peut être diminué
 - Mais... bonne sensibilité à l'indication
 - reconnaissance des items appris correcte
 - Rappel différé correct

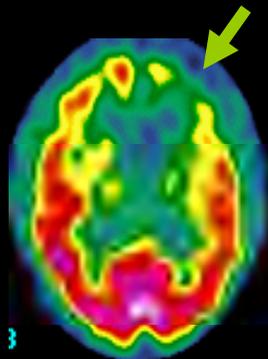
- 3. Fonctions instrumentales préservées:
 - pas de syndrome aphaso-apraxy-agnosique
 - pas de troubles visuospatiaux

NB! Les troubles cognitifs peuvent être discrets au début

Normal

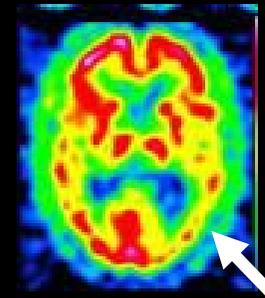


DFT comportementale



Atrophie/hypoperfusion du lobe frontal et de la partie antérieure des lobes temporaux

Maladie d'Alzheimer



Atrophie/hypoperfusion des structures temporelles internes (hippocampes) et pariétales

Evolution

- **Retentissement sur l'autonomie des patients**
- **Apathie ++++**
- Mutisme en 4 ans en moyenne
- ± Grabatisation
- Survie: en moyenne 7-8 ans (< à celle de la MA) (2-20 ans)

NB/ *Formes atypiques 'Long lasting' (Hodges)*

- Durée d'évolution très lente >20 ans
- Très peu d'atrophie à l'IRM au début de la maladie

Bilan

- **Evaluation neuropsychologique**

- **Imagerie**

- IRM>TDM
- SPECT

- **Biologique**

- Thyroïdien
- VIH, TPHA, VDRL
- VS
- Dosage Vitamine B12, folates

- **EEG**

Selon les éléments d'orientation

- PL (biomarqueurs LCR, inflammation...)
- EMG (SLA?)
- Dosage plasmatique de la progranuline
- Enzymes musculaires, EMG, biopsie musculaire
- Phosphatases alcalines osseuse, Rx , scintigraphie osseuse, Hydroxyprolinurie
- Ac anti-paranéoplasiques ...
- Cortisolémie/urie
- Auto-immunité, LWR, Ac antiDNA natifs....

PEC

Médicamenteuse

- IRS (paroxétine) : hyperactivité, agressivité, boulimie
- Trazodone (IRS 5HT2, ATU) : agitation, irritabilité-anxiété, hyperphagie
- Thymorégulateurs, lamictal, ebixa...

Eviter....

- les neuroleptiques
- les anticholinestérasiques

Non-médicamenteuse

- (Stimulation cognitive, accueil de jour)
- PEC sociale (mesures de sauvegarde etc ...)
- PEC psychologique etc ...

Diagnostiques différentiels



- **Démences dégénératives**
 - **Maladie d'Alzheimer**
 - Démence à corps de Lewy
 - Maladie de parkinson
 - Maladie de Huntington
 - PSP, DCB...
- **Pathologies psychiatriques...**
- **Processus inflammatoires**
 - SEP
 - Démence du SIDA
 - Encéphalites
 - Sarcoïdose
- **Démence vasculaire (NGC)**
- **Auto-immunes**
 - Neurolupus, Goujerot-Sjogren, Neurobehcet
- **Hydrocéphalie PN**
- **Métaboliques**
 - Maladie de Wilson
- **Lésions tumorales (NGC)**
- **Lésions infectieuses, abcès**
- **TC sévères, démence pugilistique**
- **Alcool...**

Diagnostics différentiels

Démence frontotemporale

Age de début 50-65 ans

Début: Tr comportements

Troubles des conduites sociales

Sd dysexecutif

Désorientation temporelle sans DS

Atrophie/hypoperfusion frontale et temporelle

Maladie d'Alzheimer

Age de début >70 ans

Début: Sd amnésique

Sd aphaso-apraxo-agnosique

DTS

Atrophie/hypoperfusion pariétotemporale et hippocampique

Diagnostiques différentiels

Rosen et al. 2002

5 signes qui distinguent le mieux la DFT de la MA

- Altérations des conduites sociales
- Hyperoralité
- Akinésie
- Absence d'amnésie
- Absence de troubles visuo perceptifs

Présents chez 93 % des DFT

Absents chez 97 % des MA (au début)

Diagnostiques différentiels

1/3 des patients DFT ont un diagnostic psychiatrique au début (dépression+++)

Démence frontotemporale

Pathologie psychiatrique

Selon la présentation...

• APATHIE

(mais pas de tr humeur, absence d'efficiacté des trts)

• Dépression

• DESINHIBITION

(mais pas de tachpsychie, fuites des idées, délire, mégalomanie...)

• Etat maniaque

• STEREOTYPIES

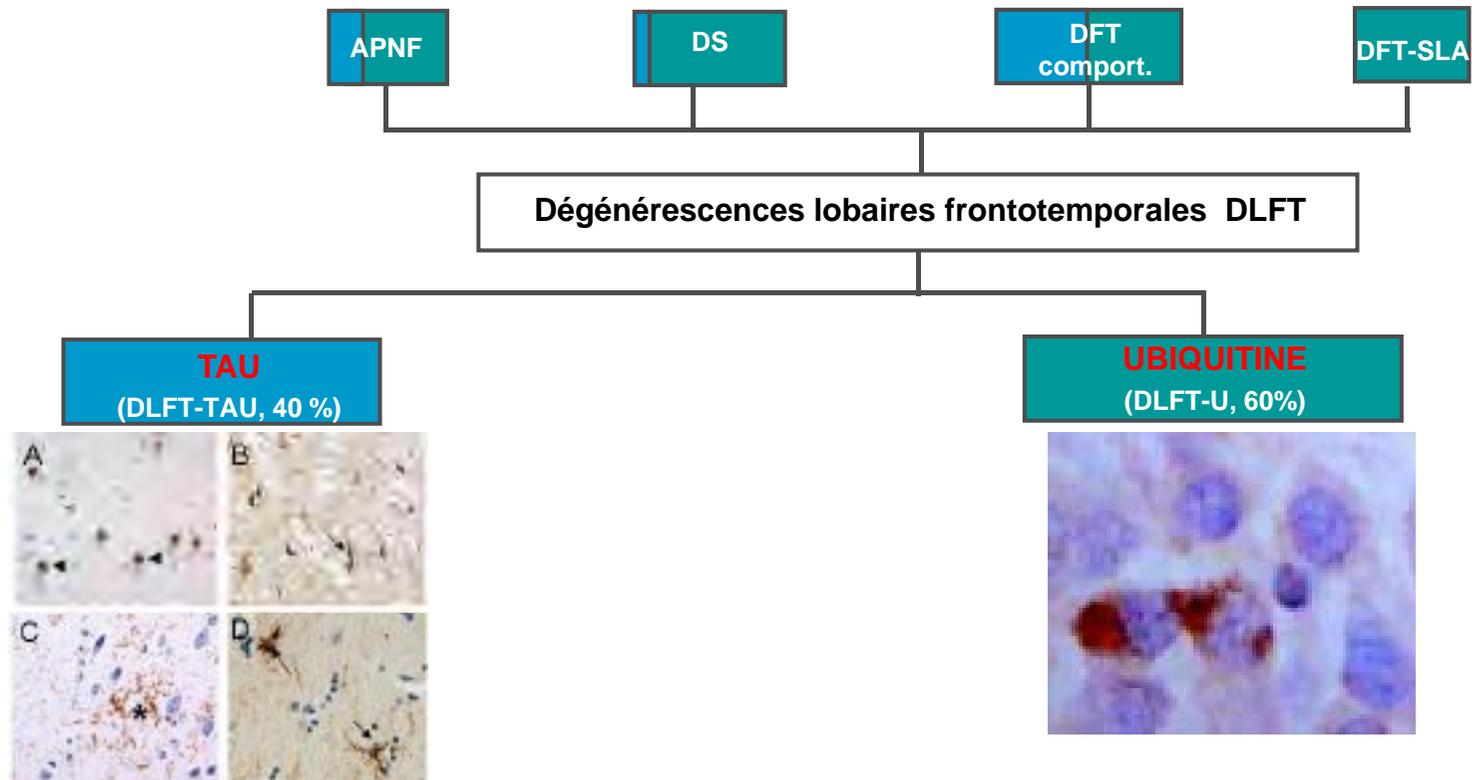
Idées fixes, psychorigidité

(mais pas d'anxiété, pas de conscience du caractère pathologique, ...)

• Obsessionnel

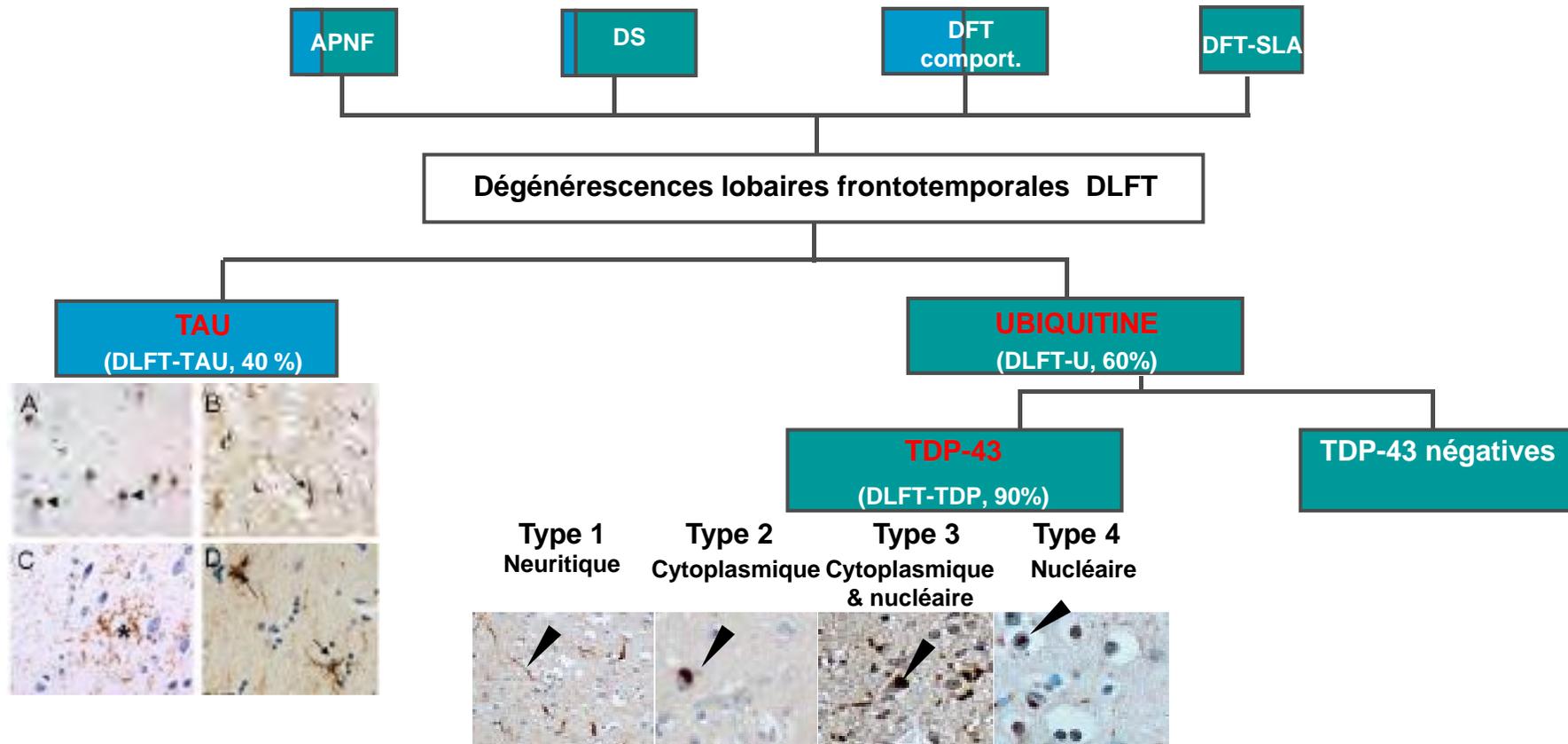
- Les lésions histologiques et les étiologies des DLFT

Les lésions histologiques des DLFT



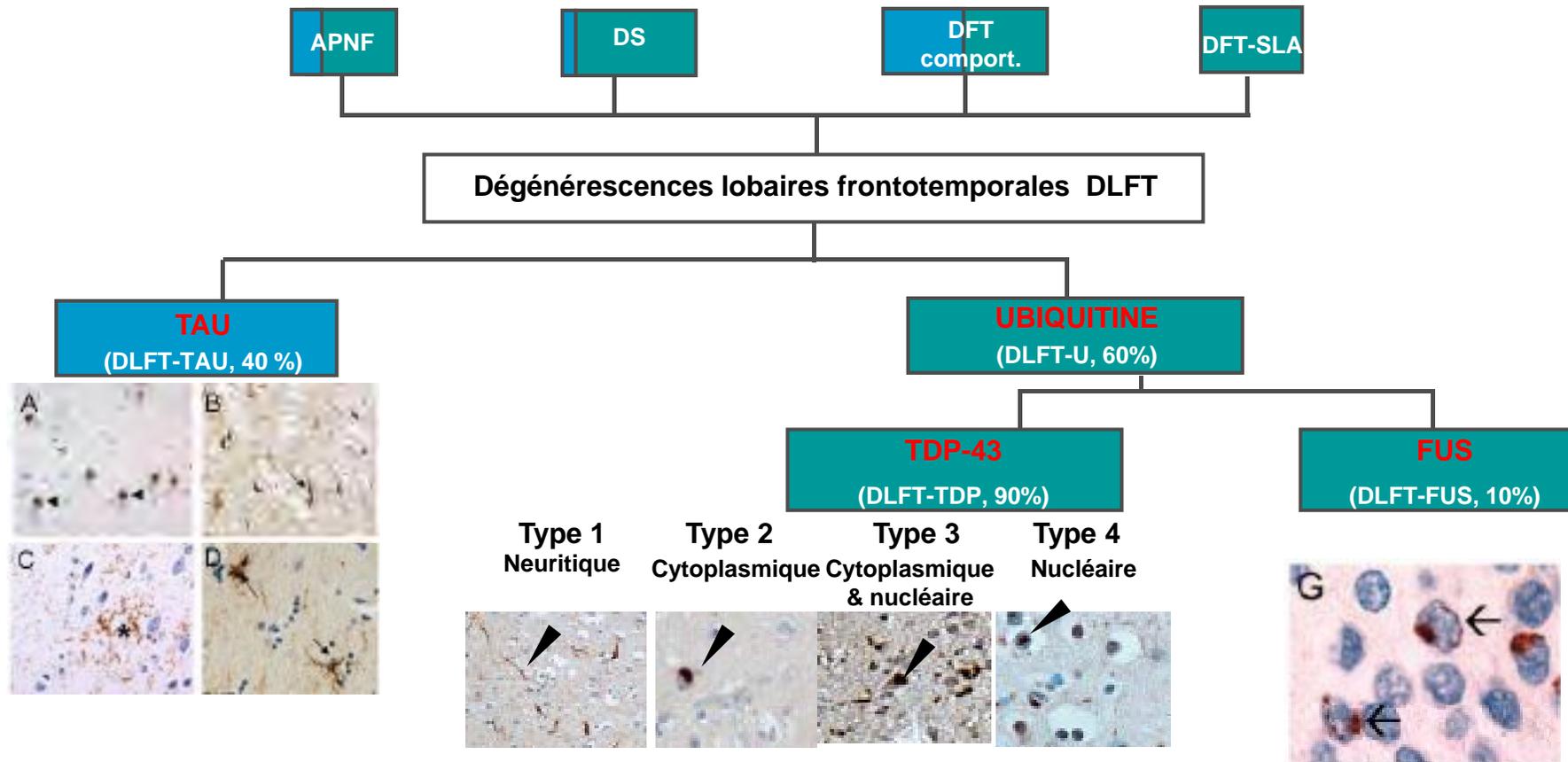
*Neumann et al., 2006;
Cairns et al., 2007*

Les lésions histologiques des DLFT

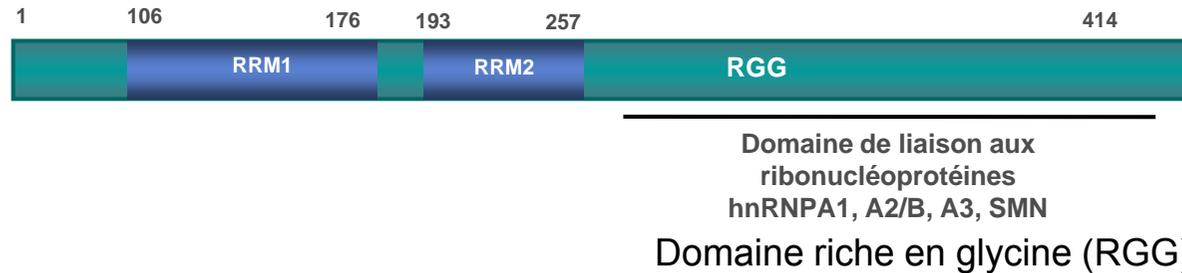


*Neumann et al., 2006;
Cairns et al., 2007*

Les lésions histologiques des DLFT



TDP-43 (*TAR-DNA binding protein*) et FUS



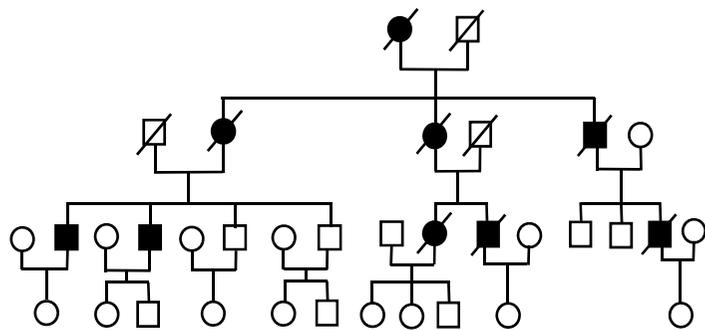
- *TDP-43* et *FUS*
 - Structure homologues
 - DNA et RNA-binding protein
 - 2 domaines de liaison à l'ADN et à l'ARN (RRM)
 - Domaines de liaison aux ribonucléoprotéines (RGG)
- Impliquées dans la régulation de la transcription (*SP10*, *cdK6*)
- La régulation de l'épissage alternatif (*CTFR*, *ApoAII*, *SMN2*)
- Le transport et la stabilité des transcrits (*hNFL*)

Causes génétiques des DLFT

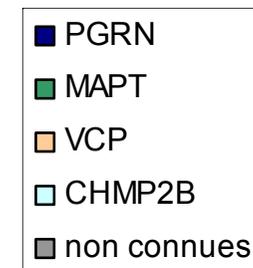
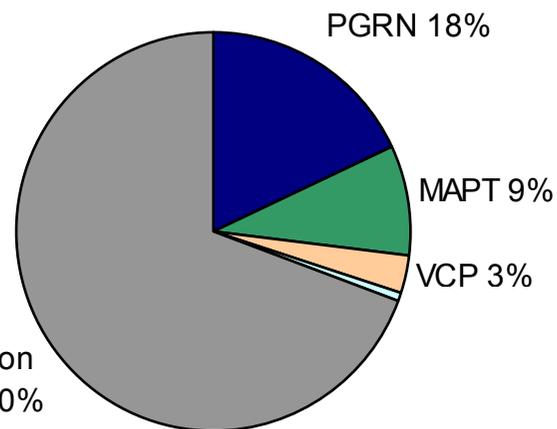
- Les causes de DFT demeurent inconnues dans la majorité des cas....
- Une cause **génétique** est en cause chez 30-50% des patients

Les **DFT et les DFT-SLA** ont une forte composante génétique
Les formes familiales de DS ou d'APNF sont exceptionnelles

- Transmission **autosomique dominante**
- Trois gènes principaux : MAPT, VCP, PGRN



Gènes non connus 70%

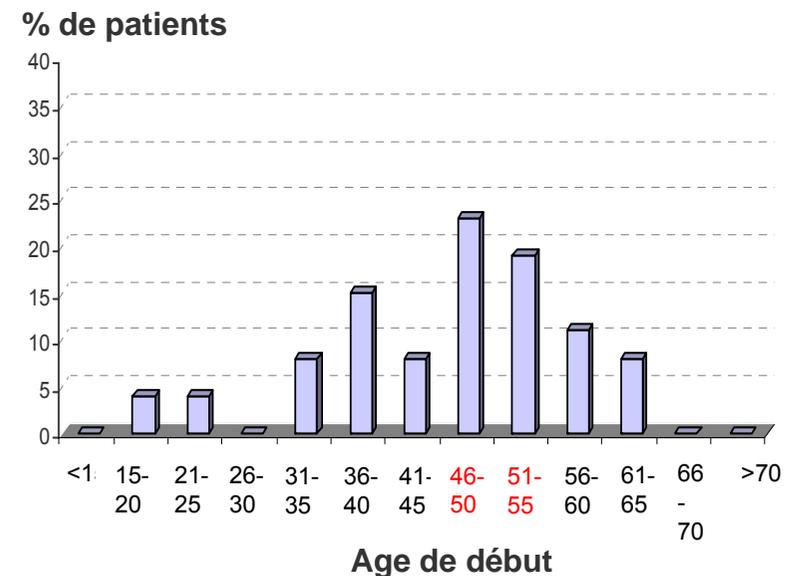


Mutations du gène *MAPT* (Microtubule associated tau protein)

- 1er gène identifié dans les DFT (Hutton et al., 1998)
- Chromosome 17 (DFTP-17)
- Phénotypes associés

- Forme comportementale de DFT (85%)
Age de début **50 ans** (20-65 ans)
Syndrome parkinsonien 15%
- Syndrome parkinsonien atypique (15%)
Paralysie supranucléaire progressive
Dégénérescence corticobasale

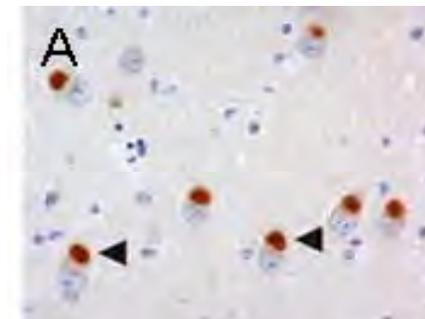
Poorkaj et al., 2002; Morris et al., 2003; Pickering-Brown et al., 2007



- Lésions histologiques

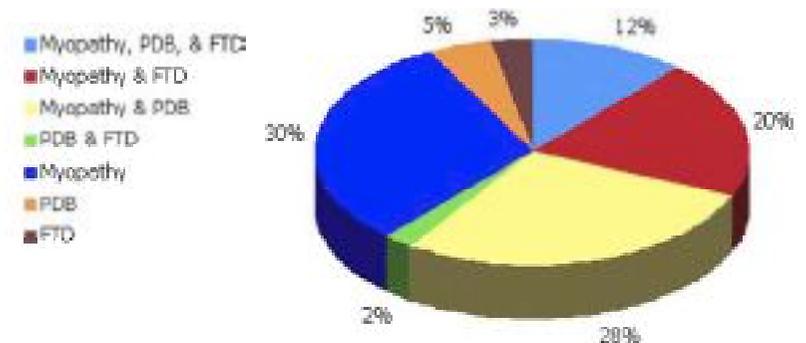
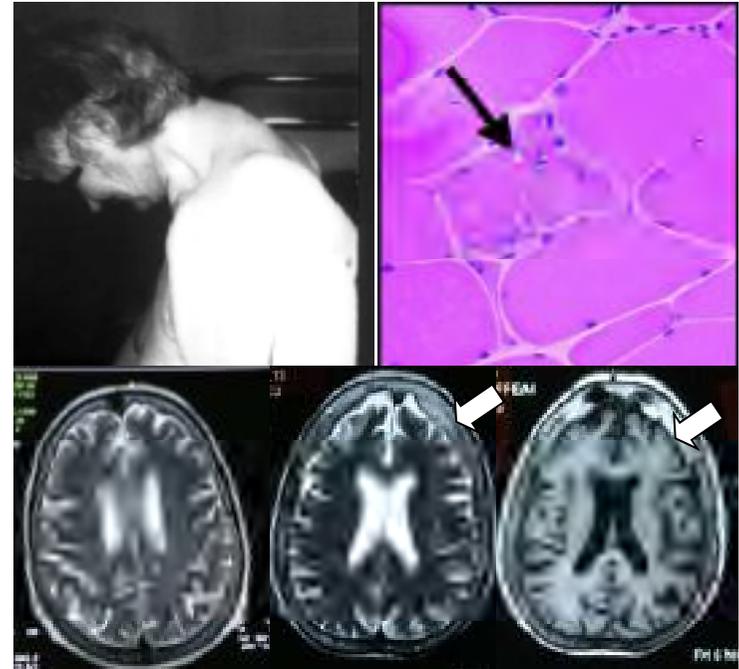
MAPT - Protéine tau : assemblage & stabilisation du microtubule

Agrégation de protéine TAU dans les neurones (DLFT-TAU)

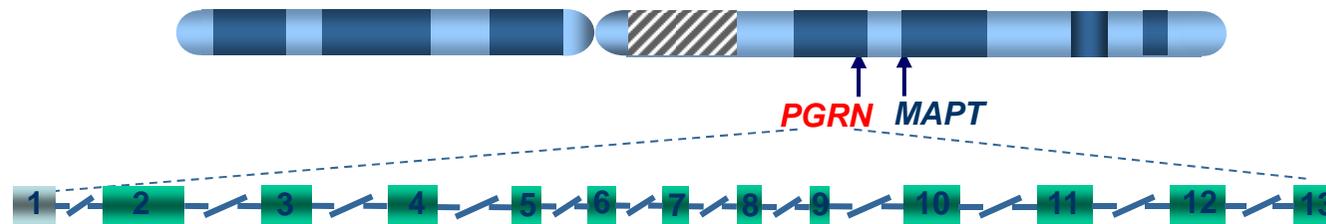


Gène *VCP* (chromosome 9p21-23)

- Valosin-containing protein (Watts et al., 2004)
- 3% des DFT familiales
- Triade phénotypique 'IBMPFD':
 - 45 ans
 - Myopathie proximale **87%**
(Histologie : M. à inclusions)
 - Maladie de Paget des os **50%**
 - DFT **30%**



Le gène *PGRN* (2006)



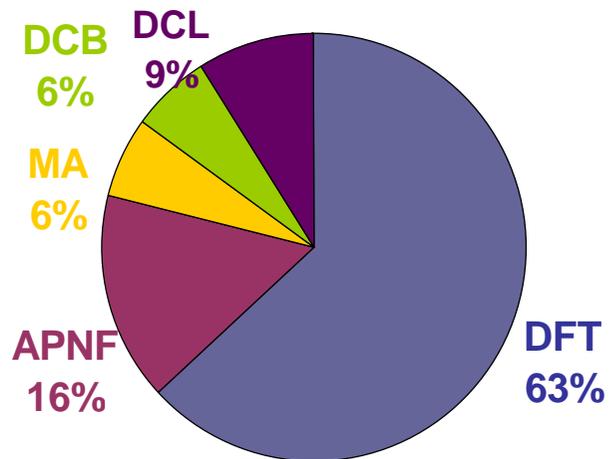
- Localisé sur le chromosome 17 (17q21-22) à 1.7 Mb du gène *MAPT*
- Progranuline
 - Facteur de croissance et tumorigénèse
 - Réponse inflammatoire : activité anti-inflammatoire
 - Dans le SNC : facteur neurotrophique ?

Baker et al., 2006

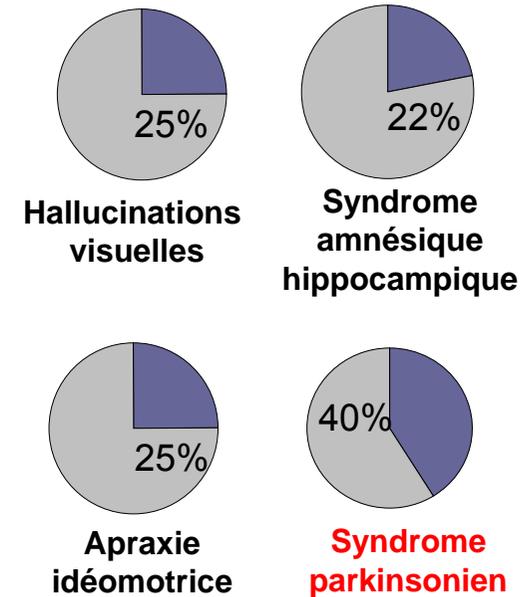
Cruts et al., 2006

Phénotypes

Age de début variable : 40 – 85 ans



Fréquence des diagnostics

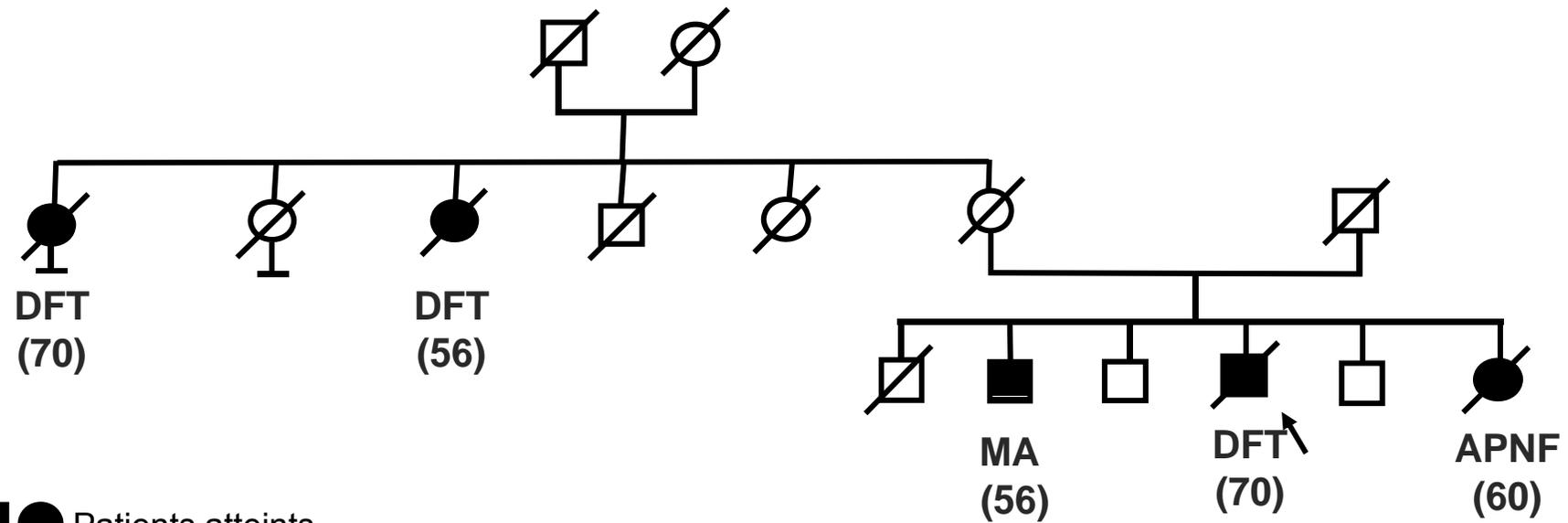


Le Ber et al., 2008

¹*Rohrer et al., 2008*

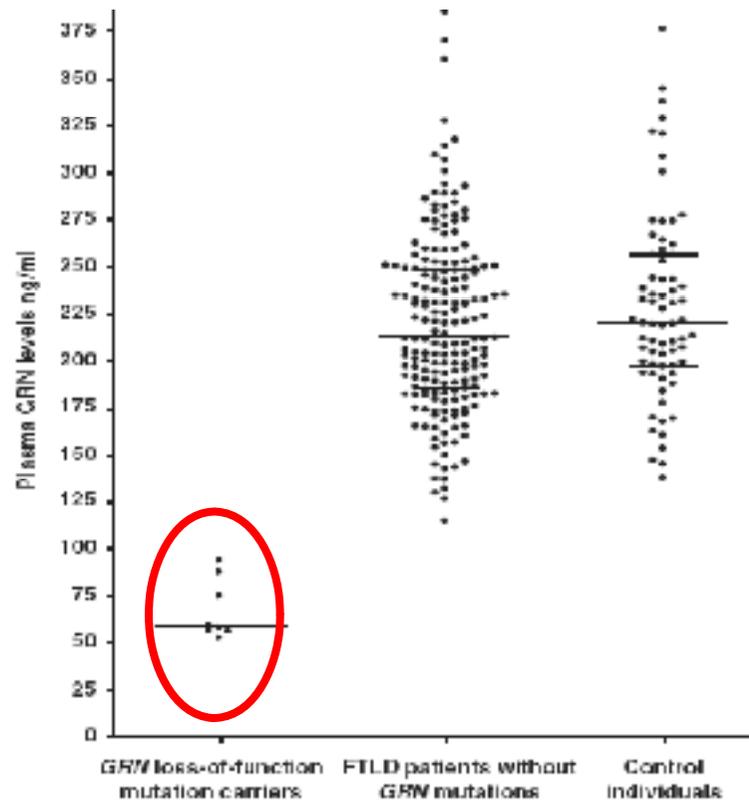
Présentation clinique

Variabilité intrafamiliale



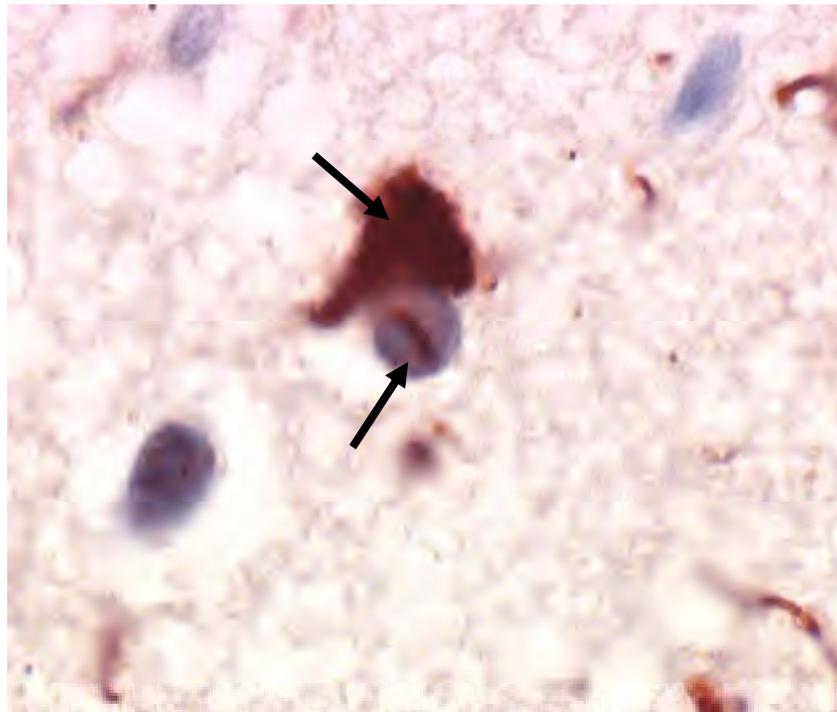
Dosage plasmatique de la progranuline

- Protéine sécrétée
- Les mutations entraînent une diminution quantitative de la protéine
- Diminution > 50% du taux de progranuline plasmatique



Lésions neuropathologiques

- Inclusions TDP-43 + (DLFT-TDP)
- Inclusions cytoplasmiques & intranucléaires en 'œil de chat'



CONCLUSIONS

Intérêt de reconnaître les DFT

- Retard diagnostique (3-4 ans)
- Elle pose des problèmes spécifiques: patients jeunes, en activité professionnelle
- Forte composante génétique = 30% dans le DFT (/ <1% dans le MA)
- Erreurs diagnostiques fréquentes: **MA**, dépression, pathologies psychiatriques...
- Elle nécessite une prise en charge adaptée et spécifique
(sociale, thérapeutique, orthophonique, psychologique)
- Pas d'indication aux trts anticholinestérasiques (pas de déficit cholinergique≠MA)
(anticholinergiques inefficaces, voire délétères)
- Centre de référence des Démences rares (DFT, APNF, DS, DCB, PSP) : Fédération des maladies du système nerveux, GH P-Salpetrière

Classification des DLFT

