



Association France-DFT

pour les Dégénérescences Fronto-Temporales

ACTES de la 1^{ère} Journée Française des **Démences Fronto-Temporales** (DFT)

Lundi 5 octobre 2015
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière



Evènement organisé par l'association France-DFT et le Centre national de Référence des Démences rares (CNR-DR) à l'occasion de la semaine mondiale « World FTD Awareness Week ».

SOMMAIRE

3 Éditorial

4 **SESSION 1 - La prise en charge clinique des DFT**

4 Présentation des aspects cliniques

6 Prise en charge médicale et paramédicale

9 Les troubles émotionnels et de la cognition sociale

15 **SESSION 2 - La recherche clinique et fondamentale dans les DFT**

15 Neuropathologie des DFT et « banque de cerveaux »

18 Neuro-imagerie et résultats du protocole de recherche clinique Predict-PGRN

20 Génétique et modèles animaux

25 Le début des essais thérapeutiques



Mot de la présidente



Bienvenue à cette première journée française de sensibilisation aux DFT et merci d'être venus si nombreux.

Encore méconnues du public et même de nombreux médecins parce que « rare » - environ 10 000 personnes concernées en France - les DLFT sont très handicapantes pour les patients et très lourdes à vivre pour les familles qui sont les aidants des personnes malades.

A l'initiative de l'association américaine The AFTD, une sensibilisation mondiale a été mise en place cette année pour la première fois.

Nous avons tenu, en tant qu'association française, à organiser, conjointement avec le Centre national de Référence des démences rares, une journée d'information sur les dégénérescences. Beaucoup de thèmes furent abordés ; des aspects cliniques jusqu'à la génétique et la « banque de cerveaux ».

Bien sûr, il ne saurait être question dans le temps imparti de traiter à fond ces différents domaines. Nous avons voulu que cette journée permette à tous d'avoir le maximum d'informations et de poser des questions aux intervenants.

Merci à tous les participants et intervenants.

Dominique De Blanchard
Présidente Association France-DFT



**L'association France-DFT
c'est aussi une équipe dédiée à votre écoute
au 07 61 32 16 77**

**Brigitte Fromont et Joëlle Swartvagher
(de gauche à droite)**

Présentation des aspects cliniques

Témoignage du Pr Richard LEVY

IM2A, CNR-DR, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Hôpital Saint-Antoine



Lorsque l'on parle des symptômes d'une maladie (la fièvre ou les courbatures, pour la grippe, par exemple), on ne parle pas nécessairement de cette maladie (la fièvre et les courbatures peuvent être les signes d'une autre maladie que la grippe). Il en va de même pour les syndromes cliniques, qui constituent un ensemble de signes qui ne correspondent pas toujours à la même entité biologique : la grippe, pour reprendre cet exemple, est parfois causée par le virus de la grippe, mais parfois aussi par un autre virus.

Ainsi, ce que l'on appelle en clinique la dégénérescence lobaire fronto-temporale correspond à de multiples maladies, qui peuvent se manifester par un tronc commun de signes cliniques.

Les signes cliniques de la DFT

Ils dépendent de l'endroit où commencent les lésions :

- /// si la maladie commence dans la partie inférieure du lobe frontal, ce qui est sa forme la plus classique, elle se caractérise par des **troubles du comportement**
- /// si elle débute dans la région du langage, le premier symptôme est un **trouble du langage**, avec une réduction progressive de ce dernier
- /// si elle commence dans la partie avant du lobe temporal, elle se caractérise par des troubles sémantiques, c'est-à-dire des **difficultés à comprendre le sens des choses**

Ainsi, dans la forme la plus fréquente de la maladie, qui est la variante comportementale, les symptômes s'expliquent par le siège des lésions.

A la différence de la maladie d'Alzheimer qui entraîne des troubles cognitifs et intellectuels, ce sont des troubles du comportement et de l'adaptation à l'environnement qui apparaissent dans les DFT de forme frontale. Et pour cause, la partie inférieure du lobe frontal est une région qui joue un rôle primordial dans :

- /// le contrôle de la motivation
- /// la contextualisation des valeurs
- /// la régularisation des émotions
- /// le contrôle des viscères
- /// l'interaction sociale

C'est lorsque toutes les fonctions sont touchées qu'apparaissent les symptômes classiques de la forme comportementale de la maladie.

Quand évoquer une DFT ?

Extraire les troubles du comportement est très difficile, d'autant que leurs débuts sont très insidieux. Même dans les familles les plus attentives, il est extrêmement difficile, au début, de détecter les symptômes de la maladie.

Pour les médecins, le plus important est donc de parvenir à déterminer si le comportement décrit est anormal ou pas, selon des critères médicaux.

Là encore, c'est très difficile puisqu'**il existe un continuum entre un comportement normal et un comportement anormal. C'est habituellement grâce à l'interrogatoire des proches qu'il est possible de placer le curseur au bon endroit.**

Le diagnostic de cette maladie n'est donc pas un diagnostic d'examens complémentaires. Il passe par la qualité de l'interrogatoire mené auprès des proches, quand il y en a – ce qui n'est pas toujours le cas. Il s'agit ainsi de comparer le comportement actuel au comportement passé dans une situation identique.

La DFT comportementale est possible lorsque trois des six critères suivants sont réunis :

- /// une désinhibition comportementale
- /// une apathie/inertie (réduction quantitative des comportements volontaires)
- /// une perte d'empathie (incapacité à comprendre les états mentaux des autres)
- /// des comportements stéréotypés/rituels, persévératifs et obsessionnels
- /// une modification des comportements alimentaires (précipitation sur la nourriture, au moins par phases)
- /// des troubles cognitifs très modérés (difficultés d'orientation dans l'espace sans pour autant se perdre, par exemple)

L'interrogatoire de l'entourage vise à mettre en évidence ces difficultés d'interaction sociale et de régulation de ses propres conduites, ces modifications des affects, (émoussement affectif) et l'incapacité des patients à comprendre ce qui leur arrive et à modifier leur comportement par défaut d'introspection (« perte de l'insight »).

Les études montrent que les symptômes les plus évocateurs de la maladie sont les suivants :

- /// un repli sur soi et un désintérêt social (dans 100 % des cas)
- /// une négligence physique (dans 100 % des cas une fois que la maladie est installée)
- /// une apathie (dans 95 % des cas)
- /// une modification du comportement alimentaire
- /// une hyperactivité (difficultés à maintenir son attention)
- /// une indifférence affective
- /// des modifications du caractère (irritabilité, difficulté à résister à la frustration)
- /// une désinhibition comportementale

Comprendre l'association entre la pathologie et l'émergence des symptômes

Le lobe frontal est le « chef d'orchestre » du cerveau : c'est lui qui nous permet d'élaborer et de réguler nos comportements volontaires ou adaptatifs, c'est-à-dire ceux qui ne sont pas routiniers. Il active les comportements utiles et inhibe les comportements inutiles.

Un comportement volontaire est le fruit d'une délibération mentale en fonction de nos objectifs de long terme, de notre compréhension parfaite du contexte dans lequel nous nous trouvons, dans nos croyances ou encore de nos valeurs.

Quand le lobe frontal du cerveau est affecté, cette capacité de délibération mentale disparaît. Le patient devient alors dépendant de l'environnement, qu'il s'agisse de l'environnement extérieur ou de l'environnement interne : son comportement est guidé par sa faim, sa soif ou ses viscères. En outre, quand il est lésé, le lobe frontal n'inhibe plus les comportements inutiles, mais il n'active plus non plus les comportements utiles. Le patient devient alors apathique, car l'idée même de l'action ne déclenche pas le seuil de déclenchement : il n'a pas conscience des actions volontaires qu'il doit faire.

Prise en charge médicale et paramédicale

Témoignage du Dr Florence BIEDER

Médecin gériatre, coordinateur de l'EHPAD du centre médical des Monts de Flandres de Bailleul (le Pr Richard Levy a assuré sa présentation)

Aujourd'hui, les capacités de prise en charge médicale des patients atteints de DFT sont encore très limitées. En effet, il n'existe pas encore de médicament permettant de ralentir le processus biologique sous-jacent. Les médecins se contentent donc de traiter les symptômes avec la pharmacopée dont ils disposent. Cela reste toutefois très compliqué, dans la mesure où tout psychotrope agit sur plusieurs cibles.

Ainsi, si un neuroleptique est prescrit pour un comportement excessif, par exemple, il agira aussi sur d'autres aspects du comportement.

Les difficultés de comportement : une cible pharmacologique

Nous savons qu'il existe des associations entre le déficit en sérotonine et l'impulsivité. Il est donc possible de lier certains neurotransmetteurs à certaines fonctions. Ainsi, certains antidépresseurs peuvent agir comme des anti-impulsifs en augmentant la quantité de sérotonine dans le corps. Par ailleurs, chez les patients extrêmement agités, **le recours aux neuroleptiques s'avère parfois indispensable, même si n'est pas recommandée au regard des effets secondaires** (troubles moteurs, ralentissement global) – en accord avec la famille et en expliquant clairement les conséquences de l'utilisation de ces médicaments.

En revanche, il est déconseillé d'utiliser les médicaments qui ont une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) pour la maladie d'Alzheimer.

En effet, il a été démontré que les anticholinestérasiques peuvent avoir des effets secondaires inattendus comme une agitation.

Les troubles du comportement : la recherche de facteurs aggravants

Certains troubles du comportement trouvent une explication somatique. Il s'agit alors de rechercher les facteurs aggravants, comme un trouble du transit. Dans ces pathologies, en effet, un trouble qui n'entraînerait pas de difficultés chez une personne non atteinte est source d'autres troubles très importants chez les patients.

Une constipation, par exemple, peut être la source d'une agitation extrême et d'une modification majeure du comportement chez ces patients. Traiter ces facteurs aggravants permet, la plupart du temps, de revenir à l'état antérieur.

Ces troubles peuvent aussi s'expliquer par des maladies physiques, des douleurs ou encore par l'environnement direct. Il faut alors réadapter l'environnement au patient, qui ne peut pas s'y adapter lui-même.

Les DFT, des maladies qui altèrent la santé

Les symptômes de la maladie peuvent **générer des conséquences sur d'autres organes** :

- /// des **troubles des conduites alimentaires**, qui peuvent entraîner un **diabète** si le patient **ne mange que des aliments sucrés** par exemple, ou encore une **appétence pour l'alcool**
- /// une **négligence physique**, qui peut générer des risques infectieux ou dégrader l'état dentaire
- /// une apathie qui peut entraîner un **risque de phlébite**

Les DFT, des maladies qui altèrent la communication

Souvent, on entend « il le fait quand même un peu exprès ».

Mais comme nous l'avons vu plus haut, 100 % des patients sont apathiques, c'est-à-dire dans l'incapacité d'agir de façon volontaire. Or la réduction du comportement entraîne aussi la réduction du langage, le retrait social, donc des difficultés de communication.

Le tronc commun des DFT est de se terminer par une réduction majeure du comportement.

C'est l'histoire naturelle de la maladie de conduire les patients à ne rien faire après quelques années d'évolution.

Par ailleurs, en cas de troubles sémantiques, les patients éprouvent de réelles difficultés à comprendre ce qu'on leur dit, de même qu'à comprendre des concepts. Le langage utilisé doit alors être très simple, très direct, constitué de phrases très courtes.

En phase aiguë de troubles comportementaux, une hospitalisation courte en unité cognitivo-comportementale (UCC) peut être envisagée, pour comprendre les raisons.

L'évolution de la maladie

Elle se caractérise par la réduction progressive du comportement et toutes les complications somatiques associées :

- /// troubles de la mobilité
- /// troubles de la régulation cardiovasculaire
- /// incontinence urinaire
- /// troubles de la déglutition (surtout chez les patients en fin de vie)

Par ailleurs, à la différence des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, les patients des DFT vont rarement en institution. En effet, en fin de vie, ils deviennent plus calmes. Il leur est toutefois possible d'intégrer un EHPAD.

Renseignements dans les CLICS (centre local d'information et de coordination gérontologique) proches de chez vous : www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/resultats-annuaire

« Ces deux exposés montrent que nous sommes, nous les aidants, les premières personnes qui peuvent aider les médecins. En effet, nous vivons au quotidien avec le malade. Il importe donc que nous notions tous les signes de changement de son comportement, si minimes soient-ils : même s'ils semblent anodins, ils permettent au médecin, en les mettant bout à bout, d'avancer plus vite dans son diagnostic. »

Dominique de Blanchard

En effet, lorsqu'un malade vient seul en consultation, le retard diagnostic est souvent de plusieurs années. L'attention est primordiale. Cela étant, il n'y a pas toujours lieu de se précipiter chez un médecin dès l'apparition du moindre trouble du comportement. Je me souviens d'un patient dont l'épouse avait détecté très tôt ce qui n'allait pas. Mais aucune autre personne de la famille n'a accepté ce diagnostic, considérant que le comportement du patient était tout à fait normal, et malheureusement, la famille s'est déchirée. Toutefois, cette anecdote est l'exception qui confirme la règle.

Pr Richard Levy

Les troubles émotionnels et de la cognition sociale



Témoignage de Aurélie GUIGNEBERT

Neuropsychologue, IM2A, CNR-DR, Hôpital Pitié-Salpêtrière

La cognition sociale

Elle désigne l'ensemble des processus cognitifs impliqués dans les interactions sociales.

Elle recouvre de nombreux processus, parmi lesquels :

- /// la perception et le traitement des signaux sociaux
- /// la représentation des états mentaux d'autrui

Même si le traitement des signaux sociaux passe le plus souvent par la communication verbale, il passe aussi par l'identification des émotions visibles sur les visages.

Ce traitement des signaux nous permet de nous représenter l'état mental de l'autre (théorie de l'esprit), pour ajuster au mieux notre comportement et d'interagir de la manière la plus adaptée possible.

L'identification des émotions

Nous sommes tous, dans cette salle, capables de reconnaître ces émotions lorsqu'elles sont exprimées sur un visage : la joie, la tristesse, la surprise, la peur, la colère, le dégoût. En revanche, les patients atteints de DFT éprouvent les plus grandes difficultés à identifier les émotions de l'autre, donc à adapter leur comportement en fonction de ces dernières.

La théorie de l'esprit

C'est la faculté à élaborer une pensée sur l'état mental d'autrui, à comprendre et à prédire son comportement.

Cette capacité de théorie de l'esprit est assez difficile à évaluer dans le cadre d'un bilan neuropsychologique. Il existe toutefois un test, intitulé **le test des faux-pas**, qui consiste à faire lire au patient une histoire en lui demandant d'y détecter les situations embarrassantes et les gaffes sociales qu'elle contient.

Julie vient juste d'emménager dans un nouvel appartement. Elle va faire des courses et achète de nouveaux rideaux pour sa chambre à coucher. Elle a à peine fini de décorer son appartement, lorsque sa meilleure amie, Lise, lui rend visite.

Julie lui fait visiter l'appartement et lui demande : « comment trouves-tu ma chambre à coucher ? ».

« Ces rideaux sont horribles », dit Lise, « j'espère que tu vas en acheter de nouveaux ! ».

Si le patient détecte la gaffe, il lui est demandé de la décrire, de dire qui en est l'auteur et d'en fournir une explication. Souvent, il peut détecter qu'il y a quelque chose d'embarrassant, mais il ne sait pas expliquer pourquoi. Plutôt que de considérer que Lise a gaffé par erreur, sans savoir que son amie avait elle-même choisi les rideaux, il répond que Lise l'a fait exprès, par jalousie. Il est ensuite demandé au patient de dire comment la gaffeuse se sent, en lui attribuant une émotion. Souvent, il indique qu'il ne peut pas répondre car ce n'est pas écrit dans le texte. Et pour cause, l'un des symptômes des DFT est l'adhérence à l'environnement, en l'occurrence le texte.

En résumé, les DFT entraînent un déficit de cognition sociale précoce, qui dépend du cortex préfrontal. Ce déficit se manifeste par des comportements sociaux inappropriés, une perte des convenances sociales, mais aussi une perte de l'empathie : il est difficile de souffrir avec l'autre si on n'identifie pas sa souffrance.

Echanges avec la salle

Quel est l'état de la recherche actuelle et quelle thérapie peut-on envisager dans un très proche avenir ?

Dr Isabelle Le Ber, coordinatrice du CNR-DR

Les traitements permettent d'améliorer certains symptômes de la DFT. Nous n'en sommes pas encore au traitement curatif, mais des recherches actives sont menées en ce sens. Nous en parlerons plus en détail cet après-midi (Cf. page 25).

Est-il possible de personnaliser le nom de la DFT ?

Pr Bruno Dubois, directeur de l'IM2A et du CNR-DR

Historiquement, on parlait de maladie de Pick. Mais les pathologies qui constituent les DFT ne sont pas toutes des maladies de Pick – qui, en outre, est à évolution très sévère. Par ailleurs, le terme de « démence » est malheureux, dans la mesure où les patients n'ont pas de démence mais des troubles du comportement.

Dominique de Blanchard

Il est vrai que le terme « démence » choque. C'est la raison pour laquelle notre association s'appelle DFT pour « dégénérescence fronto-temporale », à l'instar de plusieurs autres associations dans le monde. Il importe de faire du lobbying auprès du ministère de la Santé pour que le terme médical de démence soit remplacé par celui de dégénérescence.

Pr Bruno Dubois

En médecine, « démence » n'est pas synonyme de folie mais de perte d'autonomie. A cet égard, le terme médical s'applique bien aux DFT. Mais dans le sens commun, il en va tout autrement.

Comment les familles de patients peuvent-elles approcher un centre de référence, notamment en province ?

Dr Isabelle Le Ber

Le plus simple est de consulter le site du CNR-DR (www.cref-demrares.fr) pour identifier votre référent régional, puis de demander au médecin traitant ou neurologue qui suit le patient de rédiger un courrier accompagné du bilan des tests et des examens déjà effectués, afin de disposer d'un deuxième avis au sein de votre centre de compétences régional. Ensuite, la prise en charge peut-être assurée par un neurologue de ville.

Est-il judicieux de continuer à traiter avec des neuroleptiques un patient grabataire ?

Pr Bruno Dubois

Il est difficile de donner des conseils lorsqu'on ne connaît pas le patient. Je peux tout de même répondre qu'en l'absence d'agressivité, il est sans doute envisageable de réévaluer la prescription.

Quels sont les liens entre France Alzheimer et France DFT ?

Dominique de Blanchard

Seul le centre de Bailleul, à Lille, traite à la fois d'Alzheimer et des DFT. L'association France DFT est, bien sûr, en relation avec France Alzheimer et maladies apparentées. Mais nos malades ont des besoins très spécifiques et différents de ceux des malades d'Alzheimer.

Echanges avec la salle

Comment mesurer l'état de souffrance du patient ? Faut-il lui parler de sa maladie ?

Pr Richard Levy

Les émotions continuent à exister, dans le cerveau d'un patient. La perception de la douleur existe, y compris celle de la douleur psychologique, dans une certaine mesure. Les circuits cérébraux du ressenti des émotions ne sont pas affectés, car ils sont en amont du lobe frontal. Mais le lobe frontal leur donne une valeur particulière, à commencer par une valeur de compréhension de son propre état et de celui des autres (ce qui explique leur indifférence). Lorsque les patients dont le lobe est altéré souffrent, ils ressentent cette souffrance mais ils ne la comprennent pas. Les plaintes hypochondriaques sont d'ailleurs parfois un signe de la maladie.

Par ailleurs, il n'existe pas de dépression au sens strict du terme. Mais les patients peuvent ressentir des accès très courts de déprime. Il faut essayer de comprendre d'où ils viennent. C'est très difficile chez un patient dont le comportement est modifié.

Je souhaite aborder la notion de culpabilité. J'ai dû me séparer ponctuellement de mon mari, suite à des comportements agressifs. Aujourd'hui, mon entourage me déconseille de le retrouver. Les patients sont-ils attachés à nous ? Comment nous protéger nous aussi ?

Dominique de Blanchard

Il ne faut pas culpabiliser ! Vous faites ce que vous pensez qu'il y a de mieux à faire. Chaque malade est unique, chaque réaction est individuelle. Ne vous laissez pas influencer par ceux qui disent « à ta place, je ferais cela ». Personne n'est à votre place.

Pr Bruno Dubois

*Dans tous les centres de compétences (vous trouverez leurs coordonnées sur www.cref-demrares.fr/-Les-centres-de-compete-), des personnes sont habilitées à répondre à ces questions et à vous accompagner dans vos réflexions. Un travail a notamment été conduit sur « les pensées dysfonctionnelles » chez l'aidant (la culpabilité, ou l'idée qu'on est le seul à comprendre le patient et à pouvoir agir), qui peuvent compliquer la relation. Le mieux est de ne pas trop se poser de questions, d'être naturel, d'agir comme on pense qu'il faut faire. **En général, les aidants savent trouver la bonne distance.***

A la longue, nous sommes tellement habitués à la situation que nous perdons notre sens critique et que nous en venons à tout tolérer. La culpabilité vient parfois aussi des soignants ou du médecin généraliste, qui nous reprochent d'en faire trop pour le malade. C'est difficile à vivre.

Aurélie Guignebert

C'est précisément dans ces moments qu'il faut demander de l'aide aux professionnels qui connaissent la maladie, au sein des centres de compétences.

Vous trouverez leurs coordonnées sur www.cref-demrares.fr/-Les-centres-de-competece-

Christine Frucher

Je travaille dans une équipe spécialisée Alzheimer. Ces équipes sont composées d'assistantes de soin en gérontologie, de psychomotriciens et d'ergothérapeutes. Nous intervenons à domicile, sur prescription médicale et durant 15 séances. La présence d'un tiers favorise souvent le dialogue au sein de la famille. En effet, ces professionnels qui interviennent à domicile peuvent porter un autre regard et suivre une autre approche, au-delà du travail qu'ils effectuent auprès du patient lui-même.

Comment évaluer l'espoir de vie des malades ?

En 2004, un médecin généraliste avait affirmé que mon épouse n'avait que cinq ans d'espoir de vie. Onze ans plus tard, elle est toujours là.

Par ailleurs, avec le recul, j'ai l'impression que plusieurs petits signes (désinhibitions ou comportements sociaux) auraient dû nous alerter bien avant 2004.

Pr Richard Levy

L'évaluation de l'espérance de vie est fondée sur des statistiques et sur la médiane de survie (âge atteint par 50 % des patients). En l'occurrence, la médiane de survie tourne autour de huit ans pour les maladies comme les DFT. Mais en réalité, il est quasiment impossible d'établir un pronostic vital, car nous ne connaissons pas encore très bien toutes les formes évolutives de la maladie – certaines étant très progressives. Faire un diagnostic est déjà difficile. Faire un pronostic vital est quasiment impossible.

Par ailleurs, concernant les signes d'alertes, le processus biologique précède l'apparition du premier symptôme. En effet, un symptôme n'apparaît que lorsqu'il n'est plus compensé, ce qui signifie qu'il faut avoir perdu une importante quantité de neurones.

Dans ces maladies insidieuses, il y a sans doute une longue évolution biologique avant l'apparition du premier symptôme. Sans compter qu'il est très difficile de détecter un trouble du comportement, surtout quand il émerge de façon ponctuelle. Cela rend la datation du début des troubles extrêmement difficile.

Echanges avec la salle

Pr Bruno Dubois

Nos « capteurs » nous permettent de percevoir en permanence les conséquences de ce que nous produisons sur les autres, en captant les signaux de notre environnement. Ces signaux valident ou invalident notre comportement, que nous ajustons. Quand ces capteurs ne fonctionnent plus, la personne produit son comportement mais n'est plus sensible aux signaux. Elle se comporte alors de façon inadaptée, sans s'en rendre compte. A cet égard, la lecture des émotions est un très bon signal de cette altération précoce.

Dominique de Blanchard

Tous les aidants font du « rétropédalage » une fois que le diagnostic est posé. Mon mari a été diagnostiqué en 2007. Mais avec le recul, mes filles et moi avons identifié des signes de la maladie en remontant jusqu'à 1999.

Pr Bruno Dubois

Il est d'autant plus compliqué de percevoir les premiers signes qu'ils sont liés à un trait de personnalité sous-jacent du patient. Certaines personnes sont ainsi naturellement gouailleuses, à l'aise en société, par exemple.

Bernadette Gillard

J'ai assez vite compris qu'il n'y avait pas de médicament pour mon mari et qu'au bout, il y avait la mort. J'ai alors pensé, et je continue de le faire, que le meilleur médicament, c'était moi. Je n'ai pas soigné mon mari, mais je l'ai accompagné. Depuis qu'il est décédé, il y a six ans, je suis en retraite. Je ne regrette rien. Quand la personne malade est convaincue qu'elle n'est pas malade et que, de ce fait, elle n'est pas suivie, c'est particulièrement compliqué.

Pr Richard Levy

Ce symptôme est très fréquent et quasiment constant. C'est très problématique, y compris dans la vie de tous les jours. Il convient alors d'éviter la relation frontale. Le louvoiement ou le contournement de l'obstacle me semblent ainsi une bonne solution à adopter pour convaincre le malade de prendre une douche ou d'aller à l'hôpital – en lui expliquant qu'il y va pour autre chose. C'est stratégique. Cela peut sembler malhonnête, mais c'est finalement bienveillant.

Dans 99 % des situations auxquelles les aidants de patients atteints de DFT sont confrontés, l'obligation de soins n'existe pas. Les proches doivent s'adapter autant que possible, avec l'aide de professionnels également.

Neuropathologie des DFT et « banque de cerveaux »



Témoignage du Pr Charles DUYCKAERTS

Laboratoire Escourolle, GIE Neuro-CEB, Hôpital Pitié-Salpêtrière

L'ADN de nos cellules code les protéines, qui fabriquent les lipides et les glucides. Dans la cellule, les protéines sont tassées les unes contre les autres. Les protéines homologues ont tendance à s'agréger, pour former une sorte de masse à l'intérieur d'un neurone. On parle alors d'inclusion. Grâce à l'immuno-histochimie, ces agrégats de protéines peuvent désormais être détectés au microscope.

Neuropathologie des DFT

Dans la maladie de Pick (démence fronto-temporale sporadique non génétique), on observe un agrégat de **protéines Tau**. La protéine Tau peut s'accumuler de façon diverse et former des inclusions différentes en fonction des maladies (tauopathies), qui sont une mutation du gène de la protéine. Le plus souvent, les tauopathies donnent comme symptomatologie une démence fronto-temporale. Une partie de la pathologie d'Alzheimer est d'ailleurs une tauopathie.

Des travaux ont été conduits pour essayer de comprendre quelles autres protéines anormales s'accumulaient dans les démences fronto-temporales. Les chercheurs ont alors observé de façon totalement inattendue la **protéine TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43)**, qui avait déjà été trouvée dans le sida. Son rôle dans les démences fronto-temporales est encore très indéterminé. L'accumulation de cette protéine forme notamment des inclusions dans une **mutation de la progranuline**, autre maladie responsable de démences fronto-temporales.

Une autre mutation a été découverte tout récemment dans des cas de démence fronto-temporale avec sclérose latérale amyotrophique, celle de la **C9ORF72 (C9)**.

En résumé, la neuropathologie permet de distinguer, au sein des DFT, les tauopathies (maladie de Pick et mutation de MAPT) et les pathologies de TDP-43 (mutations de progranuline et mutations de C9). D'où l'importance d'examiner les cerveaux, dont les prélèvements s'effectuent uniquement post mortem.

La banque de cerveaux

L'examen post mortem des cerveaux de patients et de sujets témoins a motivé la mise en place du **programme « Don du cerveau pour la recherche »**, initialement lancé par France Parkinson. Cette association s'est ensuite alliée à France Alzheimer, l'Arsep et CSC-Connaître les syndromes cérébelleux pour constituer le **GIE Neuro-CEB** (collection d'échantillons biologiques). Ce groupement d'intérêt économique d'associations de patients repose sur un réseau de 13 centres, dans lesquels des neuropathologistes effectuent les prélèvements post mortem et établissent le diagnostic microscopique de l'affection.

Le patient ou la famille qui porte témoignage de la volonté du patient acceptent que le cerveau de ce dernier soit prélevé après sa mort pour être examiné et faire l'objet de recherches.

Le fonctionnement de la banque de cerveaux repose sur deux personnes, **Marie-Claire Artaud** (la coordinatrice qui répond aux familles, fait signer les consentements et organise le transport du corps vers le centre de prélèvement) et **Sabrina Leclère-Turbant** (l'ingénieur qui prépare les échantillons mis à disposition des chercheurs).

Au total, à fin mai 2015,

- /// 2 300 consentements de don de cerveau post mortem ont été collectés
- /// 501 prélèvements ont été effectués
- /// 75 projets de recherches ont bénéficié de prélèvements
- /// 26 publications font état des recherches du GIE

En conclusion, les DFT sont définies par des anomalies du cerveau que l'on peut examiner, en particulier les inclusions protéiques. Le mécanisme de production de ces agrégations est encore très mal connu. C'est un vaste sujet, très complexe. En effet, un agrégat est susceptible de provoquer l'apparition d'une cascade d'agrégats. Il faut donc poursuivre les recherches sur les cerveaux humains. C'est la mission du GIE Neuro-CEB.

Merci aux patients et aux familles de nous aider dans cette mission.

« Mon mari est décédé en juin dernier. Mes filles et moi avons décidé de faire don de son cerveau. C'était une décision difficile à prendre, mais l'accueil que nous avons reçu, la façon dont on nous a parlé, la façon dont le corps de mon mari a été emporté et l'état dans lequel il nous a été rendu sont admirables. Le don de cerveau post mortem est le seul moyen de faire avancer la recherche sur les DFT. C'est difficile, mais il ne faut pas en avoir peur. »

Dominique de Blanchard

« Je remercie moi aussi cette équipe, qui a su nous rassurer lorsqu'en nous l'avons contactée. Prendre la décision de donner le cerveau d'un proche défunt est très difficile. Mais faire un don de cerveau permet de se dire que la DFT et toutes les difficultés que le patient et sa famille ont vécues n'auront pas servi à rien. »

Alix de Blanchard

« Je remercie à mon tour l'équipe Neuro-CEB. Le service est impeccable. Les personnes qui viennent à notre domicile sont d'une discrétion exemplaire et, en effet, le corps du défunt est rendu dans le même état qu'avant les prélèvements. Aujourd'hui, mes enfants sont fiers que leur père ait servi la science. »

Bernadette Gillard

Pour faire don d'un cerveau post mortem

Joindre Marie-Claire Artaud de Neuro-CEB en amont du décès, car l'inscription doit se faire du vivant du malade.

marie-claire.artaud@neuroceb.org
www.neuroceb.org

Neuro-imagerie et résultats du protocole de recherche clinique Predict-PGRN

Témoignage du Dr Paola CAROPPO

ICM



Les DFT se caractérisent par une atteinte des régions frontales et temporales du cerveau. Les formes cliniques varient suivant la région concernée :

- /// des troubles comportementaux lorsque la région frontale est atteinte
- /// des troubles du langage lorsque la région temporale est atteinte.

Par ailleurs, ainsi que cela vient de nous être présenté, il existe deux sous-types prédominants de lésions cérébrales :

- /// l'accumulation de protéine TDP-43 dans les neurones
- /// l'accumulation de protéines tau

Topographie des lésions cérébrales dans les DFT

Nous disposons de plusieurs outils :

/// l'IRM (imagerie par résonance magnétique), utilisée pour l'étude de l'atrophie cérébrale, mais aussi la recherche (mesure de l'épaisseur corticale, tractographie des faisceaux de substance blanche et des connexions entre les régions cérébrales)

/// l'imagerie TEP-FDG pour étudier le métabolisme du cerveau (traceur marqué avec du glucose, qui permet de mesurer la réduction de l'utilisation du glucose par le cerveau, ce qui entraîne une réduction de son fonctionnement), qui est également utilisé pour la recherche

/// le TEP-IRM, qui a été très récemment installé à la Pitié-Salpêtrière, qui permet une acquisition simultanée de deux types de données, une évaluation plus précise des anomalies métaboliques et une réduction des temps d'attente entre les deux examens (IRM et Tep-FDG)

A l'avenir, nous espérons pouvoir également utiliser le Tep-Tau pour identifier le type de lésions cérébrales en présence. Cet outil très prometteur utilise un traceur sélectif des lésions tau.

L'étude de la phase pré-symptomatique des DFT

Les outils que je viens de décrire sont utilisés dans la recherche clinique et le diagnostic, mais ils peuvent aussi être utilisés pour étudier la phase pré-symptomatique de la maladie, c'est-à-dire la phase qui précède l'apparition clinique des symptômes.

Nous menons actuellement une étude de cette phase de la maladie, avec l'objectif de traiter des personnes à risque le plus précocement possible lorsque des thérapeutiques seront disponibles.

Nous partons de l'hypothèse que de petites anomalies structurelles se produisent progressivement, plusieurs années avant le début des signes cliniques de la maladie. Nos premiers travaux avec le TEP-FDG et le TEP-IRM ont permis de confirmer cette hypothèse et de montrer que des modifications discrètes du cerveau sont détectables par l'imagerie plusieurs années avant le début clinique de la maladie.

Echanges avec la salle

Y a-t-il une corrélation entre l'importance des symptômes cliniques et les lésions visibles à l'IRM ?

Dr Paola CAROPPO

Oui. En général, on observe une perte neuronale et une atrophie du cerveau plus marquées lorsque la maladie progresse.

Après l'apparition des premiers symptômes, quel est le temps de latence nécessaire pour voir les premières images à l'IRM ?

Dr Paola CAROPPO

Nous ne le savons pas encore. C'est l'objet de nos études. Une grande étude européenne vise également à comprendre la progression de la maladie. Nous avons également des projets de recherche sur les formes génétiques de la maladie.

Utilisez-vous la scintigraphie ?

Dr Paola CAROPPO

Nous l'utilisons surtout pour la clinique. Pour la recherche, nous utilisons plutôt le Tep.

Est-il possible de dater précisément le début de la maladie ?

Dr Paola CAROPPO C'est difficile à partir des seules images. Il faudrait pouvoir corréler différentes données cliniques, ce qui n'est pas encore le cas.

Dr Isabelle Le Ber

Je précise que les résultats sont obtenus à l'échelle du groupe étudié, et non de chaque individu.

Génétique et modèles animaux

Témoignage du Dr Isabelle Le BER

Coordinatrice du CNR-DR, IM2A, Hôpital Pitié-Salpêtrière



La génétique comme piste de réponse à certaines questions sur la maladie

Les DFT touchent 10 000 patients en France.

Quelles sont les causes des lésions ? Quels sont les dysfonctionnements biologiques à l'origine des lésions histologiques et de la perte de neurones ?

La génétique répond en partie à ces questions, puisqu'elle permet de mieux comprendre les mécanismes biologiques qui sous-tendent certaines des DFT. En l'occurrence, **ces maladies ont une cause génétique chez 20 à 30 % des patients**. Les formes génétiques des DFT sont donc beaucoup plus fréquentes que dans la maladie d'Alzheimer, même si les DFT sont significativement plus rares dans la population.

Les causes génétiques sont évoquées dans les familles dans lesquelles on note une histoire familiale, avec des antécédents de la même maladie chez plusieurs membres de la famille.

Le génome humain en quelques nombres

Le génome humain est constitué de 23 paires de chromosomes. Un chromosome est constitué d'une molécule d'ADN repliée sur elle-même, qui est elle-même la succession d'une séquence de lettres, dont certaines sont ordonnées et ont un sens. Les séquences qui ont un sens constituent les gènes, qui fabriquent les protéines qui permettent aux cellules de fonctionner correctement.

Identifier une mutation ou un gène responsable d'une maladie est ardu dans la mesure où le génome humain est constitué de 3 milliards de lettres, qui composent 25 000 gènes. C'est un travail considérable.

Les grandes révolutions de la génétique

Au cours des dernières années, la génétique a bénéficié de deux grandes révolutions :

- /// **en 2001** : la finalisation du séquençage du génome humain
- /// **en 2005** : la technique d'analyse du génome humain « en une seule fois » et non plus gène par gène

Aujourd'hui, plus de 7 000 maladies rares sont identifiées dans le monde.



Ces avancées ont notamment bénéficié aux DFT.

En 1998, seul le gène MAPT, qui code pour la protéine tau, était identifié.

Aujourd'hui, 16 gènes sont connus dans les formes familiales de DFT, dont 3 sont bien plus souvent impliqués que les autres : le gène de la protéine tau (MAPT), celui de la progranuline (PGRN) et celui de la protéine C9ORF72.

Ces trois gènes sont responsables de 50-70% des formes familiales (chacun des gènes expliquent 10% à 25% des formes familiales).

Comment la génétique aide-t-elle à comprendre les maladies ?

Les gènes servent de matrice à la synthèse de protéines. Une mutation (« faute d'orthographe ») dans un gène peut avoir deux conséquences :

- /// soit un **déficit quantitatif** de la protéine concernée (que l'on observe, par exemple, dans les mutations du gène de la progranuline)
- /// soit un **défaut qualitatif**. Dans ce cas, la protéine est fabriquée en quantité normale mais elle comporte une erreur qui entraîne son accumulation ou une fonction anormale de cette protéine dans les neurones

Identifier une mutation dans un gène fournit une clé pour comprendre les voies biologiques impliquées dans une maladie et permet d'envisager des thérapies ciblées sur ces voies biologiques. En l'occurrence, les gènes identifiés dans les DFT ciblent trois voies biologiques principales pouvant être altérées et entraîner un dysfonctionnement des neurones.

L'identification de mutations impliquées dans une maladie permet aussi d'introduire la mutation chez des animaux comme la souris, pour reproduire et étudier la maladie et les voies biologiques impliqués chez ces animaux. Ils servent aussi à évaluer la tolérance et le bénéfice dans les recherches de traitements.

Témoignage de Mme Maria BELEN LOPEZ

Doctorante, ICM



L'exemple de la modélisation de la perte de fonction du gène C9ORF72

20 % des formes familiales de DFT présentent une mutation du gène C9ORF72, sous la forme d'une expansion (répétition d'une séquence de lettres) qui produit

- /// soit un gain de la fonction toxique (agrégats de protéines anormales)
- /// soit une perte de fonction protéique (réduction de la quantité des protéines présentes dans le gène)

La perte de fonction protéique du gène C9ORF72 est-elle suffisante pour causer un phénotype de type DFT ?

Des travaux sur les souris permettent d'observer leur comportement à différents âges (de 2 à 22 mois, une souris vivant en moyenne 24 mois) et de voir quand apparaissent les premiers symptômes et comment ils évoluent. Les premiers résultats sont les suivants :

- /// les souris déficientes en C9ORF72 adoptent un comportement de type dépressif, dès 5 mois et tout au long de leur vie ;
- /// ces souris présentent un déficit d'interactions sociales, dès 5 mois et tout au long de la vie
- /// aucune perte de mémoire n'est observée ;
- /// les déficits moteurs (perte de force et déficit de la fonction neuromusculaire) n'apparaissent qu'à 12 mois, puis se maintiennent tout au long de la vie.

Les cerveaux des souris déficientes en C9ORF72 présentent-ils des signes macroscopiques de pathologies DFT ?

Nous n'observons pas d'atrophie du cerveau chez les souris malades.

Ce modèle n'est donc pas strictement comparable à ce qui s'observe chez les humains.

Que se passe-t-il dans les muscles des souris déficientes en C9ORF72 ?

Les muscles de ces souris ont une activité spontanée. Ils ne répondent pas aux messages du cerveau. Il y a donc une perte de communication entre le cerveau et les muscles.

En conclusion, le modèle de déficience en C9ORF72 produit des anomalies de type DFT cognitif, ainsi que des anomalies de la fonction neuromusculaire. Il reste à étudier ce qui se passe en cas d'agrégation de protéines anormales.



Echanges avec la salle

Dans les DFT génétiques, quelle est la part des formes héréditaires ?

Dr Isabelle Le Ber

On note une histoire familiale chez environ un tiers des patients atteints de DFT suggérant une cause génétique.

Ces recherches ouvrent-elles des perspectives en termes de dosage de la protéine par un test sanguin ?

Dr Isabelle Le Ber

C'est déjà le cas dans certaines formes génétiques, notamment dans la mutation du gène de la progranuline. En effet, cette dernière est exprimée dans le cerveau mais aussi dans le sang. Nous pouvons donc la doser avant d'effectuer l'analyse génétique, en pratique courante. Mais cela ne suffit pas à confirmer l'existence d'une mutation. Cela oriente le diagnostic, mais la présence d'une mutation doit ensuite être confirmée par le test génétique (qui est aussi une analyse sanguine).

Les résultats des études permettent-ils d'avoir une idée du temps qu'il faudra pour mettre au point un médicament ?

Dr Isabelle Le Ber

Il existe des perspectives thérapeutiques, que je présenterai tout à l'heure. Un premier essai thérapeutique est en cours dans certaines formes génétiques (mutation du gène de la progranuline). La découverte du gène C9ORF72 étant plus récente (2011), il faut encore laisser le temps aux chercheurs de comprendre les mécanismes qui se produisent en présence d'une mutation avant d'imaginer des thérapeutiques ou des façons de compenser le déficit ou l'anomalie causée par cette mutation.

Echanges avec la salle

Que fait-on pour la descendance d'un patient atteint de DFT ?

Dr Isabelle Le Ber

Si la DFT n'est pas d'origine génétique, il n'y a pas de risque familial donc pas de démarche particulière pour la descendance. Si une mutation est identifiée, les personnes à risque (fratrie, enfants majeurs) peuvent, si elles le souhaitent, connaître leur statut génétique avant que la maladie ne se développe cliniquement (test pré-symptomatique). C'est une démarche très personnelle. Certaines personnes ne souhaitent pas savoir, tandis que d'autres ont du mal à vivre dans le doute. Dans tous les cas cette démarche doit être effectuée dans un service de génétique expérimenté, par une équipe pluri-disciplinaire (igénéticien, neurologue, psychologue...)

Quel est le délai d'obtention des résultats après une prise de sang ?

Dr Isabelle Le Ber

Les délais sont assez longs (8 à 10 mois) car nous analysons plusieurs gènes de façon non simultanée et les résultats sont tous contrôlés une deuxième fois.



Le début des essais thérapeutiques



Témoignage du Dr Isabelle Le BER

Coordinatrice du CNR-DR, IM2A, Hôpital Pitié-Salpêtrière

Les DFT font partie des maladies rares. Pour autant, elles ne sont pas oubliées. En effet, il existe une véritable dynamique dans la recherche, et des avancées majeures ont été réalisées durant les deux dernières décennies :

- /// **1996** : critères de diagnostic de Lund and Manchester.
- /// **1998** : identification du premier gène de DFT (MAPT).
- /// **2006** : identification de la protéine TDP-43 dans les neurones de certains patients et identification du gène de la progranuline.
- /// **2011** : nouveaux critères de diagnostic des DFT et des aphasies progressives, et identification du gène C9ORF72.
- /// **2013** : imagerie Pet-Tau (visualisation des lésions tau pour un diagnostic lésionnel).

L'arrivée de traceurs marquant les lésions tau permet de distinguer le sous-groupe de patients pour lesquels la maladie est due à cette protéine.

Cela reste un examen de recherche, mais il s'annonce prometteur.

Où en sont les thérapeutiques aujourd'hui ?

Les thérapeutiques sont encore peu nombreuses. La prise en charge non médicamenteuse repose sur la stimulation cognitive, prise en charge en accueil de jour, le soutien psychologique, les aides humaines et sociales, et l'accompagnement des aidants (éducation thérapeutique, groupes de psychoéducation...). Les thérapeutiques médicales sont essentiellement symptomatiques (antidépresseurs, thymoregulateurs).

Vers les premiers essais thérapeutiques ciblés

Néanmoins, une nouvelle ère s'ouvre, en particulier pour les formes génétiques des DFT (c'est-à-dire les formes dans lesquelles les causes sont identifiées).

Différents traitements sont envisagés pour restaurer le taux de progranuline dans le sang, dans le liquide céphalorachidien et dans le cerveau.

Un essai international est en cours sur 14 sites, y compris en France.

Il est mené chez les patients qui présentent une mutation de la progranuline à un stade débutant. Cette étude débute tout juste, et son succès n'est pas garanti à ce stade, mais elle est porteuse d'espoir. La première phase porte sur 50 participants. Il s'agit, dans un premier temps, d'évaluer la pharmacodynamique du composant (c'est-à-dire la façon dont il se comporte), sa tolérance et son efficacité. C'est le début des thérapeutiques ciblées dans les DFT.



La recherche thérapeutique au niveau international

La première réunion mondiale pour les thérapeutiques dans les DFT s'est tenue à San Francisco en 2013.

Deux consortiums importants regroupent des équipes européennes (Genfi) et nord-américaines (The Bluefield Project). Les chercheurs travaillent tous ensemble au niveau international, ce qui signifie que les patients français ont accès aux mêmes essais thérapeutiques que ceux qui se déroulent ailleurs, en particulier aux Etats-Unis.

Etude de la phase préclinique des DFT

Notre métier est de soigner, si possible de traiter, mais aussi, quand nous en avons la possibilité, de prévenir la maladie.

C'est l'objet d'études que nous menons, qui ont pour objectif de définir la chronologie des altérations et le timing du traitement, le moment venu.



Y a-t-il des Tep-Tau en province, ou en existe-t-il seulement à Paris ?

Dr Isabelle Le Ber

Cet outil n'a été mis en place que très récemment et plusieurs traceurs sont d'ailleurs encore en cours d'évaluation. Il est utilisé pour des projets de recherche spécifiques, qui s'adressent à des pathologies et des populations de patients données, en l'occurrence ceux dont la forme de DFT n'est pas familiale et chez qui les symptômes cliniques ne permettent pas de distinguer les types de lésions du vivant du patient.

Peut-il encore y avoir des erreurs de diagnostic au début de la maladie, avec une confusion entre une la maladie d'Alzheimer et une DFT ?

Dr Isabelle Le Ber

Les outils dont nous disposons aujourd'hui nous permettent d'être beaucoup plus précis dans le diagnostic, comme des biomarqueurs de protéines dans le liquide céphalorachidien pour des maladies. En particulier nous pouvons analyser des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le liquide céphalorachidien, que l'on peut mesurer grâce à une ponction lombaire, qui permettent une plus grande précision dans le diagnostic différentiels de ces maladies.

Les techniques d'imagerie se développent aussi et nous disposons maintenant de certains traceurs qui ciblent les lésions de la maladie d'Alzheimer.

Malgré tout, il existe parfois des chevauchements cliniques dans certaines formes de DFT et aujourd'hui, seul le don de cerveau post mortem permet de délivrer un diagnostic avec certitude.

Est-il envisageable d'appliquer, dans les formes non héréditaires, le même process de thérapie que celui que vous avez présenté pour les formes héréditaires des DFT ?

Dr Isabelle Le Ber

Il existe deux façons de traiter les patients : lutter contre les causes de la maladie, ou lutter contre ses conséquences (les lésions tau ou TDP-43). Dans les formes génétiques, la cause est connue.

En revanche, tel n'est pas le cas dans les formes non génétiques, sporadiques.

Les perspectives visent donc davantage à s'orienter vers un traitement de la lésion – que nous commençons à peine à imaginer possible pour les lésions tau.



Association France-DFT

pour les dégénérescences Fronto-Temporales

Merci à l'association américaine *The AFTD* d'avoir porté l'initiative d'une semaine internationale de sensibilisation aux DLFT,

Merci au Centre national de Référence des démences rares pour cette co-organisation et pour leur accueil,

Merci à tous les participants et les intervenants de leur présence et soutien dans le combat contre les DLFT.

www.france-dft.org - contact@france-dft.org
07 61 32 16 77



@FranceDFT

