



ACTES

2^{ÈME} JOURNÉE FRANÇAISE DES DÉGÉNÉRESCENCES FRONTO-TEMPORALES (DFT)

MERCREDI 28 SEPTEMBRE 2016
HÔPITAL DE LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE - PARIS

L'ASSOCIATION FRANCE-DFT ET LE CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE DES DÉMENCES RARES (CNR-DR)
ONT ORGANISÉ CET ÉVÉNEMENT DANS LE CADRE DE LA SEMAINE
DE SENSIBILISATION AUX DFT « WORLD FTD AWARENESS WEEK »

SOMMAIRE

- 3 Editorial
- 4 Présentation de l'association France-DFT
- 5 Rapport de la 10^{ème} Conférence Internationale sur les DFT
- 12 Validation de deux nouveaux outils comportementaux pour le diagnostic de la DFT
- 16 Nouvelles d'un protocole de recherche clinique PHRC national, multicentrique « CAPP »
- 19 Langage et pathologies dégénératives : la batterie du GREMOTS
- 23 La prise en charge des aidants
- 27 Peut-on concevoir les troubles du comportement dans les DFT comme une dysfonction de systèmes ?
- 31 Imagerie structurale
- 34 Imagerie métabolique TEP-TAU
- 39 Lésions neuropathologiques
- 44 Le vécu de ces pathologies par les enfants de patients
- 45 Echanges et conclusion de la journée

EDITORIAL

Il y a un an que la première journée française des DLFT était organisée avec le soutien du Centre de Références des Démences Rares et des Centres de Compétences en région. Cette seconde journée s'inscrit dans la semaine internationale de sensibilisation aux DLFT initiée par l'Association américaine The AFTD.

Les présents Actes reprennent les interventions des spécialistes de plusieurs centres français qui ont informé des diverses avancées scientifiques en des termes appréhendables par tous car cette journée est avant tout tournée vers les aidants familiaux et les malades.

L'Association France-DFT est également intervenue sur deux thèmes : un rapport sur le Congrès International médical qui s'est tenu à Munich du 31 août au 2 septembre 2016 et sur le vécu de la maladie par les enfants des malades en s'appuyant sur le film documentaire que nous avons créé et qui est destiné à être un support informatif et de communication pour mieux faire connaître ces pathologies.

La presse anglo-saxonne a informé le 23 septembre que Terry Jones le célèbre acteur des Monty Python, à qui la British Academy a décerné un prix pour sa contribution cinématographique lors des Cymru Awards du 2 octobre dernier, était atteint d'une Aphasie Primaire Progressive, forme de DLFT langagière. La presse française n'en a presque pas parlé. Si des progrès ont été réalisés pour améliorer la durée du diagnostic, la recherche génétique, les protocoles, beaucoup reste à faire pour faire connaître ces pathologies rares, pour ouvrir des centres de séjour spécialisés.

Pour que les personnes atteintes de DLFT ne puissent plus dire, comme l'avait dit un jour le mari de notre déléguée du Sud-Ouest, en regardant une des nombreuses émissions sur la maladie d'Alzheimer, « ET MOI ALORS ? ».

Nous espérons que cette journée a apporté un certain nombre de réponses pour améliorer la vie des malades et celle de leurs proches.

Merci à tous ceux qui nous ont accompagnés et soutenus par leur présence à cette journée d'information.

Dominique de Blanchard
Présidente Association France-DFT



L'ASSOCIATION FRANCE DFT



L'association France-DFT est née en 2010 des difficultés d'un petit groupe de proches de malades, qui ont souhaité partager leurs expériences et aider au quotidien les autres familles.

Elle a pour missions de :

- /// Faire connaître ces pathologies auprès du grand public
- /// Soutenir au quotidien les familles par tous les moyens possibles, notamment en les aidant à comprendre la maladie pour mieux vivre le quotidien et leur donner la possibilité de sortir de l'isolement qu'elle génère
- /// Sensibiliser les corps médical et paramédical pour faciliter les échanges et améliorer l'accès aux soins et la prise en charge
- /// Porter la voix des personnes malades auprès des pouvoirs publics pour :
 - /// La formation des personnels soignants et services sociaux
 - /// La création de centres adaptés aux malades jeunes
 - /// La promotion de programmes adaptés aux soins de longue durée
- /// Participer dans la mesure de ses moyens aux progrès des recherches médicales

Un site internet : www.france-dft.org

Une adresse mail : contact@france-dft.org

Une présence sur les réseaux sociaux @FranceDFT
(Facebook | Twitter | Intagram | Youtube)

Deux groupes de soutien sur Facebook :

- Un groupe pour toutes les personnes touchées par les DFT
- Un groupe uniquement pour les personnes dont le parent est atteint de DFT

Un webdoc : « Dialogues autour des DLFT »
<https://racontr.com/projects/dialogues-autour-des-dlft>



L'association France-DFT c'est également :
Une équipe dédiée à votre écoute

au **07 61 32 16 77**

avec Brigitte Fromont et Joëlle Swartvagher

Centre National de Référence des Démences Rares : www.cref-demrares.fr

RAPPORT DE LA 10^{ÈME} CONFÉRENCE INTERNATIONALE SUR LES DFT

par Alix de Blanchard | Association France-DFT

Tous les 2 ans, une Conférence Internationale sur les Dégénérescences Fronto-Temporales est organisée dans un pays différent.

Cette 10^{ème} édition s'est tenue à Munich du 31 août au 2 septembre 2016 avec trois jours de réunions scientifiques combinées à une session pour les aidants « Caregiver Session ».



Le public de ces conférences est diversifié :

- /// Cliniciens (neurologues, neuropsychologues, psychiatres, gériatres, neuroradiologues)
- /// Neuroscientifiques (généticiens, neuropathologistes, neurobiologistes)
- /// Représentants des industries biomédicales et pharmaceutiques
- /// Organismes gouvernementaux
- /// Associations, personnes malades, familles, soignants

L'objectif est de faire la synthèse, l'échange et la diffusion des données mondiales de recherche en rapport avec les DFT. Des experts de divers horizons partagent ainsi leurs découvertes récentes, des idées et des opinions.

Les conférences internationales permettent de générer de nouvelles hypothèses, d'établir des collaborations de recherche, de développer des consensus, d'explorer des possibilités de formations et de connaissances pour être traduits dans toutes les disciplines.

La « Caregiver session » offre une occasion de partager des connaissances scientifiques directement avec les parties prenantes (patients, familles, aidants naturels, les associations).



**Un nombre record
de 760 participants !**

1 | Les essais

Cette conférence internationale (ICFTD – International Conference on Frontotemporal Degeneration), avait pour thème dominant un effort collectif vers des essais sur deux fronts :

- /// Délimiter les mécanismes sous-jacents de chaque groupe de maladies à la recherche des meilleures cibles thérapeutiques
- /// Identifier des biomarqueurs utiles pour permettre des essais

Les intervenants ont présenté les résultats de trois de ces essais. Tous étaient négatifs mais avec des perspectives d'ensemble pleines d'espoir.



« Maintenant que nous connaissons les principales voies impliquées dans les Dégénérescences Lobaires Fronto-Temporales, nous savons ce qu'il faut cibler et ce qu'il faut rechercher dans les essais »

Manuela Neumann du Centre Allemand pour les Maladies Neurodégénératives (DZNE)

Il a été remarqué que beaucoup d'autres essais cliniques sont en cours dont plusieurs qui se préparent à l'essai humain. Les biomarqueurs et de nouvelles mesures cliniques ont quant à eux dominé la rencontre avec près de deux douzaines de conférences et 200 affiches consacrés à ces questions. Les chercheurs DFT progressent rapidement en partie car ils suivent une voie tracée par leurs collègues de la maladie d'Alzheimer.

2 | Coût social et économique des DFT par James Galvin

Une enquête a particulièrement marqué tout le public de l'ICFTD. Alors que de nombreux rapports anecdotiques racontent le fardeau de ces maladies, peu d'études ont tenté de quantifier leur coût social et économique. James Galvin de la Florida Atlantic University, Boca Raton, a comblé cette lacune par une enquête sur le Web administrée par le site de l'association américaine: The AFTD.

674 personnes ont répondu à l'enquête.

La plupart étaient des aidants d'une personne ayant une variante comportementale de DFT. Ceux-ci ont signalé un fardeau personnel très élevé, quel que soit le stade de la maladie de leur proche.

Plus d'un tiers avait quitté leur emploi pour prendre soin du membre de leur famille, et les deux tiers ont signalé des baisses dans leur propre santé. Il en est également ressorti que les enfants adultes qui prennent soin d'un parent atteint de DFT font état d'une moins bonne qualité de vie que les conjoints.



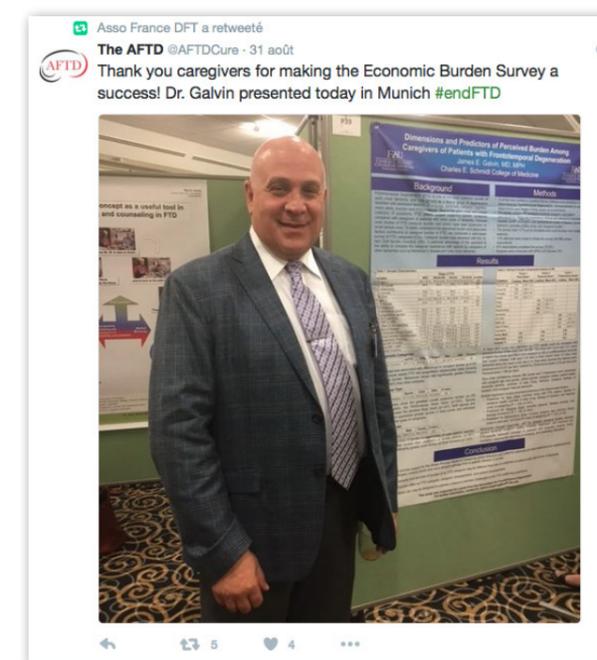
Le coût des DFT

- /// Un tiers des aidants ont déclaré avoir recours à de l'aide payante plusieurs fois par semaine
- /// Les patients DFT ont parfois besoin d'être hospitalisés
- /// Ils peuvent devenir violents, et souvent enfreindre les lois et les normes sociales. Compte tenu de cela, les aidants ont déclaré dépenser de l'argent pour faire garder leurs enfants et les déplacer vers des lieux plus sûrs, ainsi que les frais juridiques
- /// Les aidants travaillant encore déclarent avoir manqué plusieurs jours de travail
- /// Dans l'ensemble, ils ont signalé une baisse de revenu des ménages après un diagnostic de DFT

L'enquête a estimé que le coût annuel d'un diagnostic DFT est de \$135 000 par an par patient aux Etats Unis.

C'est environ 2 à 3 fois plus élevé que le coût de la maladie d'Alzheimer, qui a été estimé à \$56 000 par an par patient.

Tous les après midi les chercheurs pouvaient exposer leurs travaux lors des sessions de présentation de poster :



Sources :
<http://www.alzforum.org/news/conference-coverage/frontotemporal-dementia-hard-work-pushing-toward-trials>
<http://www.alzforum.org/news/conference-coverage/first-round-ftd-therapeutics-fell-short-many-more-are-and-running>

3 | World FTD United, le regroupement des associations internationales

Ces trois jours à Munich ont permis aux associations nationales de différents pays et leurs alliés de se retrouver, comme à chaque conférence. Une réunion a été organisée pour échanger sur différents sujets et travailler ensemble.

Nous avons d'abord échangé sur la semaine de sensibilisation mondiale afin de savoir ce que chaque association avait prévu d'organiser.

Pour l'association américaine c'était un événement de récolte de fonds ainsi que deux publicités dans le NY Times. L'association espagnole a, quant à elle, organisé une journée de conférence. Rare Dementia Support, qui organise des groupes de soutien en Grande Bretagne a programmé une journée « food for thought » avec une vente de muffins.

Ci-contre la campagne de l'association « The AFTD » publiée dans le NY Times du dimanche 25 septembre 2016 à l'occasion du premier jour de lancement de la « World FTD Awareness Week »

Chaque représentant d'association a pu présenter ses actualités avec notamment pour l'association américaine The AFTD un projet de création de registre international pour les DFT : « [FTD registry](#) »

Cette base de données électronique sécurisée recueillera des informations sur des personnes diagnostiquées de DFT, de leurs aidants et des membres de la famille. Ce registre va permettre aux personnes inscrites de recevoir les dernières informations sur la recherche concernant les DFT mais aussi d'alimenter les futures études scientifiques.

En effet, des enquêtes pourront être envoyées aux personnes inscrites dans le registre en fonction de l'étude du chercheur. Un conseil scientifique s'assurera que les questionnaires ont une valeur pour la communauté DFT et les avancées pour la recherche avant d'approuver et envoyer ces enquêtes. Il vérifiera qu'il y a avant tout un bénéfice pour la communauté DFT plutôt que pour le bénéfice personnel du chercheur.

De plus, le nombre de personnes inscrites sur cette base de données va être important pour les industries pharmaceutiques. Plus ce nombre sera grand, plus ces industries s'intéresseront à ces maladies.

HE STOPPED PLAYING GOLF. HE LOVED GOLF.
SHE NO LONGER KNEW THE WORD FOR "CAR."
ALL SHE ATE WAS CANDY.
HE ASKED, "ARE YOU MARRIED?" I'M HIS WIFE.
SHE WOULD WRITE HER NAME INSTEAD OF "MOM" ON CARDS.
SHE COULDN'T FOLLOW HER FAVORITE RECIPE.
HE BECAME ABSOLUTELY OBSESSIVE ABOUT TIME.
WE THOUGHT SHE WAS JUST DEPRESSED.
I CAN'T REMEMBER THE LAST TIME MY DAD GAVE ME A HUG.
SHE LEFT HER SON AT THE MOVIES AND WENT SHOPPING.
SHE TOLD THE CEO "THAT DRESS MAKES YOU LOOK FAT."
HIS MOTHER DIED AND HE HAD NO REACTION.

THINK IT'S ALZHEIMER'S? THINK AGAIN.

SHE STARTED STARING AT ME WITH A BLANK STARE.
SHE RAN AFTER THE DUCKS AT THE PARK. SHE'S 55.
HE GOT LOST COMING HOME FROM WORK.
HE WOULD COMB HIS HAIR WITH A TOOTHBRUSH.
SHE HAD NO FILTER AND WOULD SAY THE RUDEST THINGS.
HE COULD NO LONGER BALANCE THE ACCOUNTS AT WORK.
SHE WOULD PACE AROUND THE HOUSE FOR HOURS.
HE BOUGHT A YACHT. WE LIVE IN KANSAS.
HE STARTED TO FALL FOR NO REASON.
SHE WAS NO LONGER THE LIFE OF THE PARTY.
HE BECAME SOMEONE WE DIDN'T KNOW.

Not all dementia is Alzheimer's. The most common form for people under age 60 is FTD, which brings dramatic, progressive changes in behavior, personality, language or movement.

The Association for Frontotemporal Degeneration (AFTD) is dedicated to a world without FTD, and to ensuring that people facing it today have the support they need. Help us make a difference: www.theAFTD.org/learnmore



Il était question de créer un site internet donnant les informations des associations nationales des différents pays après cette 10ème ICFTD. Celui-ci est en cours de construction.

Nous en avons profité pour créer, dès le 2ème jour de conférence, une page Facebook et un compte Twitter pour World FTD United afin d'avoir des informations globales sur les DFT mais aussi sur les actions des associations autour du monde.

 <https://www.facebook.com/worldFTDUnited>

 <https://twitter.com/worldFTDUnited>



4 | Présentation du livre « J'existe encore »

Cette conférence à Munich nous a permis de rencontrer Carl Cordonnier, photographe qui a travaillé sur ce livre « J'existe encore ».



« Un malade d'Alzheimer est défini comme "jeune", en France, s'il a présenté ses premiers symptômes avant 60 ans. D'autres personnes jeunes sont atteintes par les maladies dites apparentées à la maladie d'Alzheimer, comme la maladie à corps de Lewy ou les Dégénérescences Lobaires Fronto-Temporales. Les malades jeunes ne se sentent pas bien compris ou soutenus lorsqu'on leur propose l'aide habituelle offerte aux malades plus âgés. Aujourd'hui, plus qu'il y a quelques années, les malades jeunes ont envie de s'exprimer. Ils sont prêts à se montrer et même, à se faire photographier. Ils demandent que leurs particularités soient entendues, comprises et reconnues. Le projet transmédia "J'existe encore" exprime leurs voix. »

Ce livre a été mis à disposition lors de cette 2^{ème} Journée Française des DFT mais il peut également être commandé sur www.dailylife.fr ou en contactant dailylife@orange.fr



© Dr Florence Lebert & Dr Florence Bieder pour les saynètes
© Entretiens avec les patients et les familles Mme Bertille Foulon & Carl Cordonnier
© Photographies Carl Cordonnier
© Dailylife - 36 rue de Jemmapes 59000 Lille

Prochain arrêt pour la ICFTD : Sydney !



Save the Date!

11 - 14 November 2018
International Convention Centre
Sydney, Australia

11th International Conference on Frontotemporal Dementias

www.icftd2018.org.au



« Au nom du comité organisateur local, je suis ravi de vous inviter à Sydney pour la 11^{ème} Conférence Internationale sur les DFT en novembre 2018. C'est la **première fois que l'ICFTD se tiendra dans l'hémisphère sud**, démontrant la nature mondiale de la recherche sur les Dégénérescences Fronto-Temporales.

Inscrivez votre intérêt sur notre site pour recevoir plus d'informations. »

Olivier Piguet et le Comité Local d'Organisation de l'ICFTD



VALIDATION DE DEUX NOUVEAUX OUTILS COMPORTEMENTAUX POUR LE DIAGNOSTIC DE LA DFT

par Dr Carole Azuar | Neurologue, CNR-DR, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Le Centre national de référence a développé deux nouveaux outils pour permettre un diagnostic aussi précoce que possible. Je les ai présentés au congrès de Munich et ils ont retenu l'intérêt de la communauté scientifique et médicale.

1 | Le diagnostic : un enjeu de taille

Il n'existe pas de marqueur diagnostique spécifique des pathologies DFT. Cela explique que l'errance diagnostique soit d'environ quatre ans pour les patients, qui sont bien souvent « mal étiquetés » au départ (maladie d'Alzheimer ou pathologies psychiatriques, notamment). Or il est indispensable de poser un diagnostic précis et précoce pour engager une prise en charge spécifique, reconnaître le handicap et accéder aux informations génétiques liées à ces pathologies. D'où notre volonté de développer de nouveaux outils à la fois simples, sensibles et spécifiques.

S'il n'existe pas de marqueur diagnostique, plusieurs critères ont été établis à partir d'une cohorte de 137 patients. Au moment du diagnostic, les signes suivants sont présents dans plus de 60 % des cas :

- /// une désinhibition précoce
- /// une apathie ou inertie précoce
- /// une perte d'empathie ou de sympathie pour l'entourage
- /// un comportement stéréotypé
- /// une hyper-oralité
- /// un profil neuropsychologique particulier, montrant des difficultés dans les fonctions frontales

La présence d'au moins trois de ces signes cliniques est nécessaire pour envisager un diagnostic de DFT. Cette analyse diagnostique sera alors complétée par des examens d'IRM et de scintigraphie.

Plusieurs de ces critères appartiennent au champ de la cognition sociale et morale (désinhibition, perte d'empathie ou de sympathie) ainsi qu'à celui du comportement alimentaire (hyper-oralité). Aussi avons-nous choisi de développer deux questionnaires, autour du comportement alimentaire d'une part et des émotions morales d'autre part.



2 | EBI (Eating Behaviour Alimentary), un questionnaire sur le comportement alimentaire

Le questionnaire EBI vise à prendre en compte les troubles du comportement alimentaire, qui sont à la fois fréquents et simples à explorer.

Dans plus de 90% des cas de DFT, la modification du comportement alimentaire se traduit par une modification des préférences alimentaires, une modification du comportement alimentaire ou encore des difficultés de déglutition. Ces troubles semblent discriminants par rapport à la maladie d'Alzheimer. Ils pourraient donc représenter un marqueur du diagnostic et sa formulation clinique pourrait être un outil précoce de diagnostic.

C'est pour le vérifier que nous avons développé l'EBI. Ce questionnaire est remis à l'aidant, car le patient est peu conscient de ses troubles. Répondre au questionnaire prend une dizaine de minutes.

L'EBI compte 30 items et investigate quatre domaines du comportement alimentaire :

- /// le rythme alimentaire
- /// les préférences alimentaires
- /// les convenances à table
- /// le comportement avec la nourriture

La cotation est de 1 point par modification alimentaire.

Les premières réponses d'aidants de 48 patients ont été comparées à celles des aidants de 38 patients atteints d'Alzheimer. En moyenne, les premiers ont constaté 12 modifications (et même entre 18 et 20 pour une grande partie d'entre eux), tandis que les seconds n'en ont observé que 3.

Par ailleurs, les scores les plus modifiés chez les patients qui ont une DFT sont ceux qui relèvent de la convenance à table, suivis de ceux du comportement avec la nourriture. Les items les plus fréquemment présents sont l'attrance pour le sucré (82 %, contre 18 % dans la maladie d'Alzheimer), l'impatience de commencer à manger (72 %, contre 3 % seulement dans la maladie d'Alzheimer).

Au total, si l'on dénombre plus de deux modifications dans 10 des principaux items, le risque pour le diagnostic de DFT est présent avec une sensibilité de 98 % et une spécificité de 89 %.

La puissance de cet outil, qui est très simple, est réelle. Il permet de distinguer DFT/Alzheimer en posant simplement quelques questions relatives au comportement alimentaire. La prochaine étape consistera à utiliser le score EBI pour suivre les patients avec un trouble alimentaire, mais également à étudier d'autres populations de patients, pour mieux comprendre le mécanisme de ces troubles.

3 | MEA (Moral Emotions Assesment), un questionnaire sur les émotions morales

La définition de la morale est difficile à établir, mais elle est nécessaire pour étudier certains processus en neurosciences. En l'occurrence, nous retenons la définition suivante : « la morale est l'ensemble des règles retenues par un groupe à la culture commune et qui guide les conduites sociales ».

Elle dépend donc probablement de très nombreux processus intégrés, comme la captation des émotions, la connaissance des règles sociales, la capacité d'empathie, la capacité de prévoir les conséquences de ses actes, ou encore la théorie de l'esprit (capacité à savoir ce que les autres vont penser de notre propre comportement).

De nombreuses études montrent que dans les DFT, l'atteinte de la partie inférieure du cortex frontal (qui permet d'intégrer les émotions) entraîne très tôt un déficit à la fois de l'expression et de la reconnaissance d'émotions. Un premier outil (l'échelle SEA) avait été développé et permet un diagnostic précoce des patients DFT grâce au repérage d'émotions déficitaires. Par ailleurs, nous savons désormais qu'il existe aussi un trouble de la cognition sociale, en raison d'un déficit de la théorie de l'esprit, de l'empathie et pour les décisions sociales. La question est donc la suivante : en présence d'un trouble émotionnel et d'un trouble de la cognition sociale, n'existe-t-il pas aussi un trouble de la cognition morale ?

Pour y répondre, nous avons développé un nouvel outil : le MEA. Ce questionnaire à choix multiple qui est remis au patient comporte 42 courtes saynètes de mise en situation et le patient est invité à indiquer ce qu'il ressent (culpabilité, colère, pitié, honte, sentiment neutre, admiration, reconnaissance) devant chacune d'entre elles. Ce test relativement simple prend 15 minutes. Il est coté sur 42.

La comparaison DFT/Alzheimer montre que les patients atteints de DFT éprouvent beaucoup plus de difficultés à reconnaître l'émotion cible. L'émotion la plus touchée est en général la culpabilité - ce qui éclaire de nombreux comportements. La pitié et la honte sont également très mal reconnues. Dans tous les cas, il s'agit des comportements moraux qui prennent en compte le regard de l'autre. Souvent, les patients atteints de DFT ressentent de la culpabilité là où un sujet sain ou un malade d'Alzheimer ressent de la pitié.

Si le score est inférieur à 37 sur 42, le risque de diagnostiquer une DFT plutôt qu'une maladie d'Alzheimer est très élevé. Là encore, cet outil pourrait être utilisé comme aide au diagnostic.

Pour la suite, notre objectif est d'affiner ces outils afin qu'ils soient encore plus simples et plus rapides, et de les intégrer dans les échelles d'évaluation des différents centres de référence.

ECHANGES AVEC LA SALLE

Où pouvons-nous trouver ces questionnaires ?

Pour l'instant, ils ne sont pas diffusés car il s'agit encore de recherche clinique. Nous souhaitons toutefois les publier pour qu'ils soient validés par la communauté internationale, afin de les diffuser largement. Les articles sont en cours de rédaction.

Quoi qu'il en soit, l'EBI a déjà été diffusé auprès des centres de référence français. Il figure également sur le site de notre centre.

Vous n'avez pas cité le vol comme trouble caractéristique des DFT.

Le vol est un retentissement des troubles de cognition morale : souvent, le patient n'éprouve plus de sentiment de culpabilité, d'embarras ou de honte. En parallèle du questionnaire MEA que nous faisons passer aux patients, nous proposons un questionnaire très court aux aidants, pour voir s'il existe un retentissement des troubles de cognition morale au quotidien, avec des comportements amoraux (vol, fuite en cas d'accident de la route, etc.).



Mon épouse est bipolaire depuis une trentaine d'années et elle a été diagnostiquée DFT il y a deux ans. En période « up », elle montre tous les signes que vous avez cités. Mais en période de déprime, c'est totalement l'inverse. Le psychiatre qui la suit est persuadé que cela vient des médicaments.

Les maladies bipolaires (maladies cycliques de l'humeur) se caractérisent, en effet, par des troubles alimentaires majeurs en phase d'exaltation. Nous avons le sentiment qu'il existe toutefois des différences avec les personnes malades atteintes de DFT : les patients bipolaires, par exemple, ne mettent pas des aliments entiers dans leur bouche ou n'ont pas de problème de déglutition. C'est la raison pour laquelle nous souhaitons utiliser notre outil auprès d'autres populations.

Avez-vous déjà étudié le temps qui peut s'écouler entre l'apparition des troubles du comportement et le diagnostic ? Nous avons cherché à voir s'il existait une corrélation des scores des deux questionnaires avec la durée d'évolution de la maladie. En l'occurrence, il n'en existe aucune.



NOUVELLES D'UN PROTOCOLE DE RECHERCHE CLINIQUE – PHRC NATIONAL, MULTICENTRIQUE « CAPP »

par Dr Marc Teichmann | Neurologue, CNR-DR, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

En 2010, 17 centres de référence ont mis en place un protocole hospitalier de recherche clinique (PHRC) pour une meilleure caractérisation des aphasies primaires progressives (APP).

1 | Pourquoi ce PHRC ?

Les APP font partie des DLFT, qui recouvrent de très nombreuses pathologies. Elles touchent davantage le langage que le comportement - même si ce dernier n'est plus tout à fait intact après plusieurs années d'évolution.

En dépit de plusieurs études sur les APP, de nombreuses variables restent encore inconnues. Aussi avons-nous décidé, en 2010, d'étudier les variables linguistiques (les mécanismes langagiers qui sous-tendent les troubles du langage), anatomiques (imagerie), et biologiques (pour évaluer un déterminisme génétique par exemple). A l'époque, la plupart des études étaient issues de cohortes de petite taille (avec souvent moins de 20 patients).

2 | Les objectifs

Le PHRC CAPP a pour ambition principale de résoudre certaines de ces variables :

- /// en construisant l'une des plus grandes cohortes mondiales de patients au stade débutant
- /// en améliorant les connaissances sur les APP
- /// en fournissant un rationnel pour des stratégies thérapeutiques
- /// en utilisant les modèles APP pour l'exploration du fonctionnement et de l'anatomie du langage

Nous avons également défini des objectifs secondaires :

- /// identifier des marqueurs prédictifs de la biologie sous-jacente
- /// identifier des marqueurs pronostiques pour les trois formes d'APP
- /// valider de nouveaux critères diagnostiques de la démence sémantique

En tentant de comprendre certaines variables, cette recherche vise enfin à aboutir à une recherche pré-thérapeutique et thérapeutique. Sans compréhension, en effet, il est impossible d'agir. La linguistique, par exemple, permet de comprendre où se situent exactement les troubles au sein du système du langage, pour définir des cibles de rééducation spécifiques. Cette démarche est également valable pour l'échelle cérébrale (mieux comprendre les réseaux neuronaux et les zones atrophiées pour mieux interagir avec eux par éventuellement la stimulation trans-crânienne) et la biologie sous-jacente (connaître les protéines en cause pour élaborer des protocoles pharmacologiques ciblés).

Au total, l'étude porte sur 17 centres. Le travail est organisé en trois modules :

- /// cognition
- /// imagerie
- /// biologie (avec des tests très ciblés)

Il s'agit d'une étude transversale et longitudinale, avec trois visites en 18 mois. La cohorte est constituée de 91 patients et 24 témoins sains - et c'est bien l'une des plus grandes cohortes mondiales.

3 | Les résultats attendus

L'étude doit permettre de :

- /// caractériser les APP de façon très détaillée, grâce à la taille de la cohorte
- /// enrichir les modèles linguistiques et neuro-linguistiques
- /// mieux comprendre les réseaux neuronaux du langage et leur vulnérabilité à certaines pathologies
- /// améliorer la prise en charge des patients, grâce à la meilleure connaissance de l'histoire naturelle de la maladie
- /// affiner la classification des APP
- /// proposer des rééducations spécifiques
- /// disposer d'un réseau à l'échelle nationale et européenne
- /// améliorer les collaborations translationnelles

Dans la mesure où il s'agit d'une étude pour laquelle l'AP-HP n'a pas prévu des analyses préliminaires, nous n'avons pas encore de résultats détaillés. Cela étant, quelques données peuvent être retenues de la première visite. Dans les trois types d'APP, notamment, il apparaît que les profils d'atteinte corticale sont les mêmes que ceux de la littérature.

4 | Vers une étude TDCS (stimulation trans-crânienne)

Par ailleurs, nous avons commencé à travailler avec des patients issus du PHRC CAPP pour réaliser une étude pré-thérapeutique de stimulation trans-crânienne (tDCS) en trois séances. L'objectif est d'évaluer l'efficacité de la stimulation excitatrice des zones du langage ou des zones homologues dans l'hémisphère droit sur les troubles langagiers dans les APP. Nous incluons 60 patients : 36 APP des trois types, 12 DFT et 12 PSP. Nous disposons dorénavant des résultats du groupe "APP sémantique" qui sont publiés dans une revue internationale.

On observe un gain de fonction pour les performances sémantiques et les temps de réaction dans la modalité verbale et dans la catégorie des "items vivants" après une stimulation inhibitrice/excitatrice vs. placebo. Cette étude ouvre maintenant une piste pour des protocoles thérapeutiques de stimulations sur plusieurs jours pour induire des mécanismes de plasticité cérébrale et d'un effet durable sur plusieurs mois.



ECHANGES AVEC LA SALLE



De quand date la création du réseau des 17 centres qui participent au PHRC CAPP ?

Il a commencé à se former en 2007-2008. Il s'est régulièrement agrandi depuis, et a renforcé sa cohésion.

A quel âge prenez-vous en charge les patients, et que deviennent ces derniers ?

Les DFT apparaissent souvent avant 65 ans. Dans le PHRC CAPP, la moyenne d'âge est de 68 ans.

Malheureusement, comme vous le savez, il n'existe toujours pas de traitement pour ces maladies, qui continuent à avancer. Quoi qu'il en soit, les patients restent encadrés par les médecins des centres de référence. Nous faisons en sorte d'être aussi disponibles que possible pour eux. Une véritable relation de confiance s'est instaurée, dans la plupart des cas.

Ma mère a été diagnostiquée avec une PSP à 55 ans et elle en a aujourd'hui 62. Son langage se réduit progressivement. Pourrait-il totalement disparaître, après un certain temps ? Comment les aidants peuvent-ils stimuler le langage ?

Dans la PSP, le langage se réduit mais ne se perd pas, car le système langagier reste fonctionnel. Pour utiliser l'image d'une voiture : le moteur est fonctionnel mais manque de carburant. Aucun médicament n'est efficace. Les stimulations par la famille et l'orthophonie sont utiles, mais il ne faut pas non plus sur-stimuler le langage, au risque d'entraîner une réaction dépressive en cas d'échec. A cet égard, je considère que les protocoles orthophonistes doivent être encore mieux ciblés.

Peut-être faut-il inciter le patient qui perd son langage à accepter de prendre du plaisir avec des activités non verbales (la photographie, la musique, la peinture, le sport, etc.), afin d'éviter les situations d'échec et de souffrance.

J'ai le sentiment que la stimulation trans-crânienne peut significativement améliorer la vie de patients atteints de maladies neurologiques.

J'en suis convaincu moi aussi, sous réserve que cette stimulation soit correctement appliquée (sur les bonnes zones et suivant les bonnes modalités). Mais force est de constater qu'il existe encore une forme de charlatanisme dans ce domaine, aujourd'hui. Il importe de s'assurer que les études soient contrôlées et d'une rigueur scientifique totale.

LANGAGE ET PATHOLOGIES DÉGÉNÉRATIVES : LA BATTERIE DU GREMOTS

par Catherine Bézy | Orthophoniste, CHRU de Toulouse

1 | Langage et communication

Le langage et la communication sont étroitement liés.

Communiquer, c'est faire passer un message (idées, sentiments, connaissances) à un interlocuteur, dans le but de le faire réagir. Ainsi, la communication ne se résume pas au langage oral et écrit, mais elle passe aussi par le langage para-verbal (voix, prosodie, intonations) et non-verbal (regard, postures, mimiques). Le langage n'est donc qu'un outil de communication parmi d'autres. Par ailleurs, la communication dépend de nombreux processus : cognitifs, linguistiques, pragmatiques et discursifs.

Pour sa part, le langage s'articule en deux volets : la production (orale et écrite) et la compréhension (orale et écrite).

Plusieurs traitements linguistiques sont impliqués dans l'expression. Il faut un bon accès :

- /// lexical (mots)
- /// sémantique (sens)
- /// phonologique (forme des mots)
- /// morpho-syntaxique (construction d'une phrase)
- /// phonétique (articulation)

Par ailleurs, la communication passe par plusieurs types de discours :

- /// conversationnel
- /// descriptif
- /// procédural (savoir expliquer un mode d'emploi)
- /// narratif
- /// argumentatif

Une organisation spécifique se fait pour chacun d'entre eux en engendrant de nombreux processus cognitifs, afin que le discours soit informatif et cohérent.

Quant à la pragmatique, c'est la capacité à comprendre le langage indirect (ironie, humour, sarcasmes, métaphores, langage implicite) et à prendre en compte l'interlocuteur - capacité en général rapidement perdue dans le cas des DFT.

D'autres fonctions cognitives interviennent pour une bonne communication : la mémoire de travail, la mémoire sémantique, les fonctions exécutives (planification et organisation du discours) et les capacités attentionnelles.

2 | Langage et pathologies neuro-dégénératives

Selon les pathologies, les difficultés linguistiques peuvent être très différentes.

Les troubles du langage sont fréquemment rencontrés dans les maladies d'Alzheimer, les DFT et les syndromes d'APP. Dans le cadre des APP, il s'agit souvent de troubles inauguraux, qui plus est les seuls objectivables durant un premier temps.

Les Dégénérescences Lobaires Fronto-Temporales sont dues à une altération cérébrale soit au niveau frontal, soit au niveau temporal.

Trois variantes sont observées :

- /// la variante comportementale
- /// l'aphasie primaire progressive non fluente
- /// l'aphasie primaire progressive sémantique

Le lobe frontal est le siège des fonctions exécutives, c'est-à-dire des processus dont la fonction principale est de faciliter l'adaptation à des situations nouvelles (prise de décision, initiation d'une action, planification, flexibilité, inhibition, conduites sociales, gestion des émotions, conscience de soi). Ce sont souvent ces fonctions qui font défaut dans les DFT et qui expliquent les difficultés spécifiques à élaborer un discours. Même si, dans un premier temps, le langage ne semble pas altéré.

Le lobe temporal, pour sa part, est largement mobilisé pour le langage : le lexique, le sens des mots, la mémoire sémantique.

Les patients éprouvent des difficultés à organiser leur langage instrumental : manque du mot (difficultés à trouver les mots, utilisation de mots indéfinis), paraphasie (utilisation d'un mot pour un autre), difficulté à maintenir une conversation, écholalies (répétition des fins de phrase), logorrhée et troubles du langage écrit (lecture et écriture).

3 | Evaluation des pathologies neurodégénératives : le GREMOTS

Pendant très longtemps, nous ne disposions pas de batterie spécifique et nous utilisions celles qui avaient été conçues pour les aphasies vasculaires (et qui manquaient de sensibilité pour ce type de pathologies). C'est la raison pour laquelle dans le cadre du Greco nous avons créé une commission chargée d'élaborer une batterie d'évaluation du langage dans les pathologies neurodégénératives : le GREMOTS. Elle vient juste d'être éditée, après sept ans de travail.

L'outil à créer devait permettre de :

- /// tester les différents versants du langage (production orale et écrite, compréhension orale et écrite)
- /// évaluer les traitements lexico-sémantiques
- /// évaluer les capacités discursives et de communication

Par ailleurs, l'outil devait être informatisé et normalisé.



Les objectifs poursuivis pour les patients étaient les suivants :

- /// déterminer les capacités linguistiques déficitaires et préservées
- /// mieux comprendre les mécanismes sous-jacents des déficits
- /// adapter la rééducation orthophonique
- /// aider les familles en leur prodiguant des conseils de communication

Cette batterie comprend de nombreuses épreuves d'expression, de production et de compréhension.

Pour les DFT, les épreuves les plus déficitaires sont celles de fluence catégorielle et littérale, dans lesquelles on demande au patient de citer le plus grand nombre de noms d'animaux en deux minutes par exemple, ou le plus grand nombre de mots commençant par telle ou telle lettre. Cette épreuve intervient en début de bilan.

Certains patients peinent aussi à construire une phrase à partir de deux mots. Le plus souvent, également, le discours narratif est peu informatif et comporte des incohérences.

Une autre épreuve consiste à identifier dix visages célèbres, en citant le prénom et le nom de la personne concernée. Lorsque le patient n'est pas en mesure de citer le nom, nous lui demandons s'il éprouve un sentiment de familiarité, puis s'il peut citer deux traits sémantiques pertinents (titre d'un film pour Catherine Deneuve, par exemple). Certains patients y parviennent, d'autres non.

Les répercussions dans la vie de tous les jours sont de différents ordres, elles aussi :

- /// difficulté ou impossibilité à passer un appel téléphonique (qui ne mobilise que le langage verbal et oral)
- /// difficulté à entreprendre et prendre part aux conversations
- /// difficulté à comprendre le sens des mots ou la fonction de certains objets
- /// difficulté à remplir un formulaire ou écrire un courrier
- /// troubles du calcul

4 | Comment apporter une aide efficace à la communication ?

Nos conseils sont les suivants :

- /// initier les conversations, laisser du temps
- /// éviter les conversations longues et complexes, mais aussi à plusieurs personnes
- /// ne pas trop attirer l'attention sur les erreurs (surtout lorsque l'on a compris ce que le patient voulait dire)
- /// proposer le mot qui manque sans pour autant parler à la place du patient
- /// continuer à impliquer le patient dans la conversation, quel que soit le stade de sa maladie

Pour favoriser la communication, il convient également de :

- /// réduire les risques de distraction (ne pas faire deux choses à la fois, notamment au moment de la déglutition)
- /// capter l'attention du patient
- /// se placer face à lui et bien articuler
- /// parler plus lentement
- /// livrer un seul message à la fois
- /// donner des instructions simples

ECHANGES AVEC LA SALLE



Des outils, comme Communico Tool 2 qui permet de classer des photographies ou des images par grand thème (famille, amis, etc.), sont-ils efficaces ?

La première action à engager, à condition que le patient ait conscience de ses troubles, est la mise en place d'une rééducation orthophonique. Cette dernière se fait souvent à domicile, ce qui permet de travailler aussi avec la famille, notamment en aidant à constituer des cahiers de communication proches du patient et impliquant sa vie. Par ailleurs, des logiciels commencent à apparaître pour faciliter la communication - mais je suggère d'éviter ceux à destination des enfants, car il est primordial de ne pas infantiliser les patients. Dans tous les cas, il importe de limiter les situations de mise en échec du patient.

L'orthophoniste de mon épouse, qui est désormais aphasique, se contente de lui lire des histoires, sans grand succès pour ce qui est de l'aphasie. Comment « remettre du carburant dans le moteur », pour reprendre cette image du Dr Teichmann ?

Je pense que l'orthophoniste tente de capter et de maintenir l'attention de votre épouse. Il peut être intéressant de favoriser d'autres façons de s'exprimer, par des activités hors langage - comme la peinture ou le dessin. D'autant qu'en l'absence de traitement médicamenteux, le phénomène dégénératif est appelé à s'accroître au fil du temps et la rééducation cognitive devient de moins en moins pertinente.

Comment l'orthophonie est-elle prise en charge dans les DFT ?

Les patients étant en affection de longue durée, l'orthophonie est prise en charge à 100 %.

Pourquoi n'avez-vous pas parlé de la forme logopédique de l'aphasie ?

C'est une forme différente, qui évolue davantage vers une maladie d'Alzheimer que vers une DFT et qui touche davantage les capacités syntaxiques et phonologiques.

LA PRISE EN CHARGE DES AIDANTS

par Dr Claire Boutoleau-Bretonnière | Neurologue, Centre Mémoire de Recherche et de Ressources de Nantes

La DFT se caractérise à la fois par le jeune âge de début et les troubles du comportement.

Les critères de Rascovsky, établis en 2001, placent même les troubles du comportement au cœur de la problématique. La seule présence des troubles suivants permet d'envisager le diagnostic :

- /// la désinhibition
- /// l'apathie
- /// la perte d'empathie
- /// les troubles de la conduite alimentaire
- /// les difficultés de contrôle exécutif

Les aidants sont souvent les conjoints et les enfants (et le plus souvent les filles). Ils représentent l'interface incontournable entre la personne dépendante, les professionnels et les partenaires de l'équipe de soins.

Nous savons que le bien-être du patient dépend largement de la qualité de l'aide qu'il reçoit. Or il n'est pas rare que les aidants développent des symptômes dépressifs majeurs. Les résultats d'une récente enquête en témoignent :

- /// 67 % des aidants déclarent avoir vu leur santé décliner
- /// 55 % ont dû faire face à une situation de crise propre à la DFT (avec des actes médico-légaux et le besoin de se rendre aux urgences ou au commissariat)

1 | Les aides aux aidants

Les aides sont nombreuses, du soutien individuel (information, conseil) aux groupes psycho-éducatifs (groupes de parole, formations, etc.), en passant par des activités très diverses (mais encore très souvent centrées sur la pathologie d'Alzheimer).

Mais qu'en est-il de leur efficacité ? Il est très difficile de disposer de données exactes concernant cette dernière. Toutes les méta-analyses conduites depuis 2006 montrent la même chose : les programmes psycho-éducatifs sont ceux dont l'efficacité est la plus importante (même si elle n'est pas très élevée), ne serait-ce que parce qu'elle retarde l'entrée en institution.

Souvent, enfin, le rapport coût/efficacité est mal évalué.

2 | Les attentes des aidants

Une méta-analyse de juillet 2016 dresse l'état des lieux des manques dans la prise en charge des aidants de patients jeunes (pas uniquement dans les DFT).

/// **Le diagnostic au moment opportun** (pré-requis pour bénéficier des aides idoines) : le délai avant la pose du diagnostic reste long et nous peinons à le raccourcir. Les facteurs de retard sont la mauvaise interprétation des symptômes, qui sont éminemment psychiatriques du fait des troubles du comportement au premier plan.

/// **Le besoin d'information et d'accès à l'information** : les aidants des DFT sont beaucoup plus en difficulté dans ce domaine que ceux qui accompagnent des patients de la maladie d'Alzheimer.

/// **Les barrières pour l'accès aux aides** : ces barrières viennent non seulement du diagnostic tardif, mais aussi des difficultés à parler de la maladie du fait de sa rareté et de sa mauvaise compréhension par l'entourage.

/// **Le manque d'aides appropriées** : manque d'adéquation entre les besoins et les services ou réponses disponibles. Afin de pouvoir prendre soin de la personne, il faut que les besoins des aidants naturels soient compris et qu'ils puissent faire une pause de prise en charge. D'où l'importance des prestations permettant ce répit.

/// **Les troubles du comportement** : la gestion des troubles du comportement au quotidien augmente le fardeau des aidants. Elle est source de souffrance majeure à la fois pour l'entourage (épuisement, renoncement, risques de maltraitance) et pour le patient (institutionnalisation prématurée). L'évaluation de ce fardeau est difficile. L'échelle la plus utilisée est Zarit, même s'il existe un biais de la réponse socialement acceptable lors des évaluations. Certaines questions nécessitent d'être véritablement en confiance pour répondre sans biais.

Le fardeau élevé dans la DFT est un challenge spécifique pour les aidants : les patients sont très différents les uns des autres, et il en est de même pour les aidants. L'apathie, par exemple, est insupportable pour certaines personnes.



En résumé, il ressort de la littérature internationale que nous avons besoin de travailler sur le « diagnostic au moment opportun », que vous avez besoin de travailler sur l'acceptation de l'aide (ce qui passe par tout un cheminement) et qu'il est indispensable de proposer des aides adaptées. France DFT est là pour répondre à ces trois enjeux, mais c'est aussi le cas de la cité dans son ensemble:

- /// les communicants, pour faire connaître la maladie et faire évoluer son image
- /// les chercheurs, pour raccourcir les délais de diagnostic et apporter des solutions thérapeutiques
- /// les consultations mémoire
- /// le programme européen d'e-learning, en cours de validation
- /// l'éducation thérapeutique, qui s'ouvre progressivement aux pathologies neurodégénératives notamment en phase précoce
- /// les études

Un récent article est particulièrement intéressant. Il annonce une expérience dans laquelle des aidants disposeront d'une tablette qui bipera dix fois par jour pendant trois jours durant six semaines. A chaque bip, ils devront répondre à une question de type « comment vous sentez-vous ? ». Ils bénéficieront d'un coaching individuel tous les 15 jours, pour avancer pas à pas sur les difficultés pointées.

ECHANGES AVEC LA SALLE

Quand ce protocole sera-t-il disponible en France ?

Il commence tout juste. Pour l'instant, seul le design de l'étude a été proposé.

Peut-il y avoir une sorte de contagiosité entre le malade et l'aidant ?

Certainement, puisque c'est déjà valable dans un couple standard où il existe un certain mimétisme. Cela peut très vite devenir une spirale difficile.

Mon frère a été admis dans un Ehpad un peu plus compréhensif que les autres. Mais nous constatons la dégradation très rapide de sa maladie et les aides que nous avons pu prendre en charge ma belle-sœur et moi-même ne sont déjà plus adaptées. Mon frère ne parle déjà quasiment plus, mais il peut encore demander à quelle date il rentrera à la maison. Que peuvent faire les aidants ? Quand devront-ils céder leur place et dans quelles conditions, l'Ehpad ne pouvant pas faire beaucoup plus qu'aujourd'hui ?

Les phrases stéréotypées sont très troublantes (« Quand est-ce que je rentrerai à la maison ? », par exemple). Il peut s'avérer utile de proposer de nouvelles activités plus distrayantes, notamment avec une communication non-verbale. Par ailleurs, les soins de nursing ont toute leur importance.

Comment donner conscience aux Ehpad de l'évolution rapide de la maladie ?

Le problème des moyens est terrible. Nous pouvons vous remettre des brochures d'information et de sensibilisation.

Un Plan national maladies neurodégénératives est en cours. Mais l'on n'entend parler que d'Alzheimer et quasiment jamais des démences rares.

En tant que membre du comité de pilotage de ce Plan dans la région Pays-de-la-Loire, je peux dire que la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées - donc les DFT - sont représentées. Mais le financement prévu par ce Plan est très modeste puisqu'il concerne l'ensemble des pathologies neurodégénératives.

Dr Isabelle LE BER

Il existe aussi un Plan national maladies rares, qui inclut les DFT.



La méthode dite de la méditation en pleine conscience peut aider les aidants. Elle permet notamment d'abaisser le niveau de stress.

Nous la mettrons en place à Nantes, dans le cadre de l'éducation thérapeutique.

Que se passe-t-il quand le patient refuse de se rendre chez le médecin ? C'est une limite majeure au diagnostic au bon moment ? Ce refus est-il banal ou non ?

Il est fréquent. Quelques familles se trouvent en grande difficulté de ce fait. La réflexion doit être conduite au cas par cas. Nous n'avons pas les moyens de faire de la consultation à domicile, mais nous bénéficions du soutien d'équipes mobiles gériatriques.



PEUT-ON CONCEVOIR LES TROUBLES DU COMPORTEMENT DANS LES DFT COMME UNE DYSFONCTION DE SYSTÈMES ?

par Dr Mira Didic | Neurologue, CHU de Marseille

Dans le variant comportemental des Dégénérescences Lobaires Fronto-temporales (DLFTc), les troubles comportementaux sont liés à une dysfonction d'origine dégénérative dans les régions frontales et/ou temporales, qui couvrent une large partie du cerveau et présentent des connexions corticales et sous-corticales avec d'autres régions même éloignées.

Nous savons depuis longtemps que les DFT ont différentes formes d'expression clinique. En 1974, deux sous-formes de la maladie dite de Pick avaient déjà été décrites : une forme « apathique », caractérisée par une réduction des initiatives, et la forme « désinhibée » caractérisée par une perte des convenances sociales. Dans ces deux formes de la maladie, les profils d'atrophie sont très différents. Nous avons également démontré, il y a quelques années, que les différents troubles comportementaux de la maladie correspondent à des profils d'hypo-perfusion (perfusion du sang dans différentes régions du cerveau) distincts. Plus récemment encore, un travail par Isabelle Le Ber et ses collaborateurs a démontré que l'apathie et la désinhibition comportementale sont associées à des modifications de la perfusion dans différentes régions du cerveau.

1 | Des modèles théoriques pour expliquer les troubles comportementaux

Plusieurs cadres théoriques ont été explorés pour mieux comprendre les troubles du comportement. Certains travaux se sont intéressés à l'inhibition, d'autres à la cognition sociale (processus mentaux impliqués dans l'interaction avec les autres) et notamment la théorie d'esprit, la sémantique des concepts sociaux, l'adaptation aux normes sociales, et d'autres à la boucle de la récompense.

La plupart des tests neuropsychologiques actuellement utilisés en pratique clinique dans le diagnostic des DLFTc ont été développés à partir de ces modèles théoriques. Ils permettent de mettre en évidence certains déficits et aussi de mieux comprendre pourquoi un comportement a changé.



/// En ce qui concerne les troubles de l'inhibition ou la « désinhibition » qu'on observe chez certains patients par exemple (difficulté à refréner des stimuli inappropriés), le test de Hayling consiste à demander au patient de compléter une phrase avec un mot qui fait du sens (« quand tu iras au lit, tu éteindras... » - la lumière, par exemple), puis de compléter une phrase avec un mot qui ne fait pas de sens (« avant de manger il faut dresser... » - la chaussette, par exemple), mais qui fait appel à la capacité d'inhiber la tendance naturelle et automatique qui est de compléter une phrase avec un mot congruent et qui fait du sens.

Il en ressort que les patients DLFTc ont des difficultés à inhiber la réponse automatique (qui fait du sens) et commettent nettement plus d'erreurs que les malades d'Alzheimer, le nombre d'erreurs étant lié à une perte de volume des régions temporales antérieures et du cortex frontal orbital.

/// Concernant la perte de la représentation de concepts sociaux, un test invite le patient à associer un mot avec un autre (« généreux », par exemple, avec « émotif » ou « bienfaisant »). Là encore, les patients DFT a tendance à commettre plus d'erreurs que les sujets normaux.

Cette dysfonction a été mise en relation avec un hypométabolisme dans la région temporale droite.

/// Pour mettre en évidence les troubles de la reconnaissance des émotions faciales, ce sont les tests neuropsychologiques qui utilisent les visages d'Ekman qui sont souvent utilisés. On demande au patient d'apparier un visage qui montre une expression émotionnelle particulière avec le mot correspondant à cette émotion. Les patients DFT peinent à le faire. Or, ne pas être capable de reconnaître une émotion rend difficile l'adaptation du comportement à une situation sociale particulière.

/// Concernant les troubles de la théorie de l'esprit, différents tests sont utilisés en pratique clinique quotidienne. Le test le plus utilisé est le Reading The Mind in the Eyes.

/// A la Pitié-Salpêtrière, une batterie a également été spécifiquement développée pour les patients DLFTc : la MINI-SEA. Rapide à passer, elle est souvent utilisée dans le diagnostic des DLFTc et pour explorer la théorie de l'esprit (test des faux pas, notamment) et la reconnaissance des émotions. Là encore, les patients DFT ont des performances inférieures aux patients atteints d'une Maladie d'Alzheimer et les sujets normaux. En l'occurrence, la performance est corrélée avec la perfusion au Spect au sein du cortex frontal (qui sera abordé un peu plus bas).

Par ailleurs, nous savons depuis longtemps que les maladies neurodégénératives comme les DLFT sont pendant les stades initiaux de la maladie très sélectives et intéressent initialement qu'un système neural (un ensemble de neurones sous-tendant la même fonction).

Dans le domaine des maladies dégénératives du cortex cérébral, des techniques de neuro-imagerie (connectivité en IRMF de repos) permettent d'explorer les systèmes neuraux qui sous-tendent la motricité mais aussi la cognition. En l'occurrence, elles montrent que dans le variant comportemental des DLFT, un seul système neural anatomo-fonctionnel est préférentiellement atteint. Bien identifier les systèmes qui dysfonctionnent et leurs propriétés pharmacologiques et neurobiologiques permettra peut-être de mieux les soigner.

A Marseille, nous travaillons depuis de nombreuses années sur la notion que les maladies neurodégénératives corticales intéressent de manière sélective un système anatomo-fonctionnel. Nous avons ainsi pu suggérer que, dans la maladie d'Alzheimer, il s'agirait d'une atteinte spécifique d'un système neural impliqué dans la mémoire centrée sur l'objet. Dans les DFT avec une anarthrie progressive, nous avons montré qu'il y avait une dysfonction sélective des systèmes neuraux qui permettent de programmer la parole. Dans le variant comportemental des DFT, il s'agit d'une atteinte sélective du système neural des connaissances.

2 | Impact sur la prise en charge

La caractérisation des systèmes neuraux a beaucoup apporté en ce qui concerne l'approche thérapeutique dans le domaine de la maladie de Parkinson : des électrodes cérébrales profondes permettent désormais d'améliorer les symptômes des patients. Le développement de ces techniques a été rendu possible par l'individualisation des systèmes neuraux qui sous-tendent les boucles cortico-souscorticales.

Cette individualisation semble donc indispensable pour la prise en charge des pathologies qui nous intéressent aujourd'hui. D'où l'importance d'identifier la bonne cible, comme l'indiquait tout à l'heure Marc Teichmann.

Dans les DLFTc, un réseau neural a déjà été identifié comme étant dysfonctionnant : le Saliency Network (ou réseau de saillance, qui permet d'adapter son comportement au milieu interne, mais aussi au milieu externe). Cependant, la grande diversité des comportements des patients laisse penser que différents systèmes pourraient être atteints. Il ressort de nos premiers travaux que l'atteinte du système dorsal serait responsable de la forme « apathique » de la maladie, étant impliqué dans les actions guidées par le milieu interne, tandis que l'atteinte ventrale serait responsable de la forme « désinhibée » étant impliqué dans d'adaptation des actions guidées par l'environnement.

ECHANGES AVEC LA SALLE

L'atteinte sémantique est tout à fait localisée, dans le cerveau, et il semble que l'APP sémantique serait liée à une dégénérescence de cette partie. Mais elle va aussi au-delà, pour gagner d'autres zones, ce qui favoriserait, pensions-nous jusqu'ici, la désinhibition. Or je comprends de votre intervention qu'elle viendrait en fait d'ailleurs.

L'atteinte d'un seul réseau ou d'un système neural, partant d'un « épicentre », n'intervient qu'au début de la maladie. Ensuite, d'autres systèmes ou réseaux neuraux sont progressivement atteints, sans que nous ne connaissions encore les mécanismes de propagation d'un système neural à l'autre. Plusieurs hypothèses sont encore à l'étude. Certaines évoquent une propagation intracérébrale transneurale des lésions dégénératives par un agent toxique, semblable à celle observée avec les agents infectieux (comme le prion) suivant les connexions neurales. D'autres envisagent que la propagation intracérébrale pourrait être liée à la fragilisation d'un système et à ses conséquences par des facteurs trophiques qui pourraient être liés à une déafférentation (privation sensorielle, par exemple). Enfin, une autre hypothèse évoquée est celle d'une vulnérabilité partagée au sein d'un système neural déterminée par des facteurs génétiques ou l'expression de certaines protéines.

Existe-t-il des facteurs prédictifs en termes d'évolution au regard des lésions anatomiques et à la symptomatologie clinique ?

Certains facteurs prédictifs ont été décrits grâce à l'imagerie, comme une atteinte précoce d'un hypométabolisme dans le tronc cérébral. Toutefois, il est trop tôt pour vous répondre de façon certaine. En tout cas, il est certain que la pathologie des patients qui développent les signes d'une atteinte du motoneurone ou une sémiologie extra-pyramidale évoluera plus rapidement.

Les effets potentiels de l'alimentation ont-ils été étudiés pour les DFT ?

De nombreux travaux sont en cours dans ce domaine, en tout cas pour la maladie d'Alzheimer. Quelle que soit la maladie, il est évident qu'une bonne hygiène de vie (alimentation équilibrée, activité socioculturelle, activité intellectuelle, activité physique) est plutôt protectrice car elle mobilise la réserve cognitive et favorise la plasticité neurale.



Existe-t-il un lien entre les anxiolytiques, notamment le Témesta dont les études ont montré la nocivité pour le fonctionnement de la mémoire, et les DFT ?

A ma connaissance, aucune étude n'a démontré un rôle des psychotropes sur le développement de ce type de maladies. A titre personnel, je ne pense pas qu'il y ait de lien. Cela étant, la question d'une éventuelle relation entre la maladie bipolaire et les maladies dégénératives reste posée. En tant que soignants, cela nous pose un véritable problème. Par exemple, compte tenu de l'incertitude diagnostique qui entoure le diagnostic des DLFTc en absence d'outils diagnostics faibles in-vivo (en dehors de la mise en évidence d'une mutation génétique), je ne suis pas convaincue qu'il soit toujours pertinent de rapidement poser un diagnostic de DFT chez des patients avec une maladie bipolaire ancienne. En effet, dans ce cadre, un diagnostic de DLFTc peut favoriser une perte de chance pour le patient : quand un patient est étiqueté DLFT, il a moins de chances de bénéficier d'une prise en charge psychiatrique adaptée.

IMAGERIE STRUCTURALE

par Dr Anne Bertrand | Neuroradiologue, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Lorsqu'un patient qui présente une suspicion de maladie neurodégénérative, notamment de DFT, nous proposons plusieurs modalités d'imagerie.

1 | Techniques d'imagerie cérébrale

Le scanner cérébral utilise les rayons X. Ces derniers ont une petite longueur d'onde et une forte énergie - à forte dose et très répétées, il peut y avoir induction d'effets secondaires et de cancérogénèse. Il s'agit donc d'une technique irradiante, sans contre-indication. Grâce aux techniques modernes, sa durée est désormais de cinq secondes. Mais cette technique ne permet pas de bien voir le tissu cérébral.

Pour avoir une vision très détaillée du tissu cérébral, l'IRM cérébrale est la technique plus efficace. Cette technique utilise le champ magnétique et onde de radiofréquence. Contrairement aux rayons X, les ondes radio sont à grande longueur d'onde (jusqu'à 10 mètres) et à très faible énergie. Leur rayonnement est donc non ionisant. La durée d'une IRM est d'au minimum 15 minutes, durant laquelle il convient de rester strictement immobile. Qui plus est, les gradients utilisés pour fabriquer une image durant l'examen sont très bruyants. Les patients ont la possibilité d'être accompagnés par un proche en l'absence de contre-indication (absence de matériel métallique dans le corps ou la tête).

L'IRM utilise les propriétés magnétiques des noyaux d'hydrogène, chacun d'entre eux jouant le rôle d'un aimant. Dans un champ magnétique d'IRM (qui représente jusqu'à 10 000 fois le champ magnétique terrestre), l'onde de radiofréquence permet de faire basculer l'axe d'aimantation des protons afin de les aligner. Une fois que l'onde est arrêtée, les protons reviennent à leur état initial à des vitesses différentes. Ce sont ces différences de durée de retour à l'état initial qui donnent des différences de signal qui permettent de fabriquer des images.

2 | L'IRM en pratique clinique pour les suspicions de DFT

L'un des premiers signes que l'on recherche, dans le cas d'une suspicion d'atrophie cérébrale, est l'ouverture des sillons, puis celle des ventricules.

Les premières séquences consistent à éliminer un diagnostic différentiel, notamment en recherchant d'éventuelles lésions vasculaires, une hydrocéphalie à pression normale ou encore des lésions post-traumatiques pouvant être traitées par la neurochirurgie. C'est l'un des rôles primordiaux de l'imagerie. Ces séquences sont utilisées de longue date, mais elles se sont significativement améliorées au cours des dernières années et continuent à le faire. Les images s'améliorent en permanence, avec une meilleure résolution spatiale et un meilleur contraste.

Une fois les diagnostics différentiels éliminés, il s'agit de rechercher une atrophie dont la topographie correspond aux symptômes du patient (une atrophie fronto-temporale antérieure souvent asymétrique dans une DFT forme comportementale ou une atrophie bilatérale pour la forme langagière, par exemple). Toutefois, ces signes directs ne peuvent être détectés que chez 50 à 80 % des patients. Il faut alors parfois se faire aider d'un médecin nucléaire.

Observer un aspect compatible à l'IRM renforce la suspicion clinique et fait passer le diagnostic d'un premier niveau à un niveau de certitude plus élevé.

3| Quelles perspectives ?

/// Pour la pratique clinique

Les constructeurs d'IRM commencent à proposer des logiciels de volumétrie automatisée, avec une sortie automatique des volumes des différentes régions du cerveau, et des normes fournies par des cohortes de sujets sains. Ces outils renforcent la sensibilité de détection et permettent de quantifier une évolution de l'atrophie au cours du temps de façon plus fiable. Reste toutefois à évaluer la précision diagnostique et l'utilité en pratique clinique de ces nouvelles méthodes.

Une autre perspective intéressante est l'utilisation de cartes d'atrophie normalisées, pour estimer localement le degré d'atrophie par rapport à des témoins du même âge et avec une morphologie du cerveau similaire. Cette méthode est déjà utilisée à l'échelle de groupes, mais elle devrait prochainement être proposée à l'échelle individuelle.

Enfin, les chercheurs en neuro-informatique développent des classifieurs automatiques (classification par ordinateur) permettant de détecter telle ou telle forme de maladie neuro-dégénérative de façon plus précise que la seule analyse visuelle.

/// Pour la recherche

Un travail de recherche de marqueurs structurels autres que l'atrophie, comme des hyper signaux de l'atteinte de la substance blanche pour les DFT comportementales dues à la mutation GRN, a été initié et s'est poursuivi dans le cadre du PHRC APP.

Un autre champ de recherche s'annonce très important : l'imagerie de sujets pré-symptomatiques (porteurs sans symptômes d'une mutation portant un risque de DFT). Une analyse sur plus de 200 sujets a ainsi montré des différences de volumes de régions cérébrales plusieurs années avant le début supposé de la maladie. Ces éléments ne sont pas visibles à l'œil nu. De la même façon, le travail groupé conduit dans le cadre de la cohorte PHRC Predict PGRN, coordonné par le Dr Isabelle Le Ber, a montré qu'il existait une atrophie de la région temporale gauche chez des sujets asymptomatiques mais porteurs de la mutation. Ces travaux montrent que l'on pourrait développer des marqueurs très précoces pour des groupes de patients.

ECHANGES AVEC LA SALLE



Des IRM effectuées régulièrement permettent-elles de voir l'évolution de la maladie?

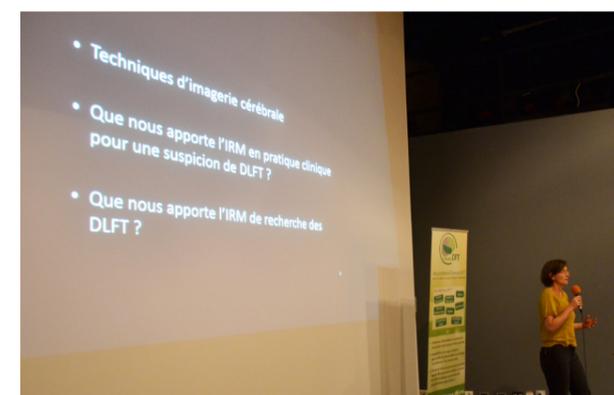
Il est possible de voir une évolution et une ouverture des sillons plus marquée après plusieurs années (3 à 4 ans), mais ce n'est pas systématique : soit parce que l'évolution est lente, soit parce qu'on ne laisse pas passer suffisamment de temps entre deux IRM. Les méthodes d'analyse automatisée devraient permettre davantage de précision dans la mesure de l'évolution des atteintes de la maladie.

L'hôpital m'a répondu qu'une nouvelle IRM n'apporterait rien pour mon mari. C'est douloureux à entendre, surtout quand on sait que l'IRM n'entraîne aucun risque. Souvent, les familles veulent savoir quand la maladie arrêtera d'évoluer.

Nous ne pouvons malheureusement pas répondre à cette question, ni même donner une échelle de temporalité. L'IRM présente davantage un intérêt pour le diagnostic au départ de la maladie.

Dominique de BLANCHARD

Ce type d'examen sert davantage à la recherche qu'au patient lui-même. A cet égard, il n'est pas toujours pertinent d'imposer au patient de passer une IRM, même si ses proches ont envie de savoir. Il ne faut jamais perdre de vue l'apport pour le malade.



IMAGERIE MÉTABOLIQUE TEP-TAU

par Dr Marie-Odile Habert | Médecin nucléaire, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

L'IRM est l'examen morphologique de référence. Pour sa part, la tomographie par émission de positons (TEP) associée au radiotracer de FluoroDésoxyGlucose (FDG) permet de mesurer la consommation de glucose par le cerveau. Comme toutes les cellules, le cerveau a besoin de sucre (glucose) pour fonctionner. En mesurant cette consommation, il est donc possible d'évaluer le fonctionnement du cerveau et l'état de santé des neurones.

1 | Comment obtenir l'image de la consommation de glucose par le cerveau?

Une molécule de glucose est marquée avec un atome radioactif émetteur de positons (le fluor 18 dans le cadre de la TEP), pour constituer un radiotracer dénommé FDG qui est ensuite injecté par voie intraveineuse. Il s'agit alors d'observer la distribution de ce radiotracer dans le cerveau. Le fluor 18 émet un positon qui génère deux photons de très haute énergie, qui partent en sens opposé (à 180°). La caméra à positons permet de mesurer ce rayonnement, donc la consommation de glucose. Et ce, en trois dimensions.

Chez un patient sain, les neurones (substance grise) ont une consommation de glucose physiologiquement élevée. Dans les DFT, il s'agit de conforter l'hypothèse diagnostique du clinicien en montrant une diminution du métabolisme glucidique dans certaines régions affectées par la maladie. Cette méthode est plus sensible que l'IRM dans la mesure où le métabolisme glucidique diminue avant même l'apparition de l'atrophie. Il s'agit également d'observer les régions dans lesquelles il existe une diminution de la consommation de glucose. En effet, le FDG est un marqueur topographique.

Cette méthode permet aussi de faire un diagnostic différentiel des pathologies dégénératives (variante comportementale, variante temporelle, maladie d'Alzheimer).

Enfin, le FDG est aussi un traceur de progression. En effet, la sévérité de l'hypométabolisme est corrélée avec celle des symptômes cliniques.

Pour l'instant, cette technique ne peut être utilisée au stade pré-clinique qu'en recherche. C'est le cas dans l'étude PREDICT-PGRN et dans l'étude PREV-DEMALS, conduites par le Dr Isabelle Le Ber.



2 | Les limites de la TEP-FDG

La TEP-FDG n'est pas une technique spécifique à une maladie. En effet, la diminution de la consommation de glucose se retrouve dans d'autres maladies (épilepsie) ou comme effet secondaire à des problèmes vasculaires. Qui plus est, la TEP-FDG n'apporte pas d'information sur les lésions sous-jacentes qui entraînent la diminution de consommation de glucose. De nombreuses recherches portent, avec succès, sur le développement de radiotraceurs permettant de cibler un processus biologique ou physiopathologique précis.

Toutefois, développer ce type de radiotracer est très long (il faut en tester 50 pour en faire émerger 1). Les plus importants progrès en TEP ont été effectués dans les biomarqueurs physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer, qui permettent désormais d'observer les deux lésions (dépôts amyloïdes et pathologie tau) du vivant des patients.

Le radiotracer TEP-amyloïde est très utilisé en recherche en France (et déjà en routine dans d'autres pays), en particulier dans les essais thérapeutiques. Le traceur TEP-tau, qui date de quatre ans, est très efficace lui aussi. Or si la pathologie amyloïde est spécifique à la maladie d'Alzheimer, la pathologie tau peut se retrouver dans d'autres maladies (les taupathies), comme les paralysies supranucléaires progressives ou la mutation du gène MAPT. Les connaissances permises grâce aux traceurs tau sont encore en cours d'acquisition, mais très prometteuses.

3 | Les progrès de l'instrumentation

L'arrivée de nouvelles machines a permis de véritables avancées.

Pour l'observation du corps entier, le TEP-scanner est classiquement couplé avec un scanner à rayons X afin de disposer de détails anatomiques, ce qui permet d'améliorer considérablement le diagnostic en superposant les images.

Mais pour le cerveau, le scanner n'est pas l'outil de référence. Heureusement, depuis quelques années, des systèmes hybrides permettent d'associer TEP et IRM (imagerie multiple). C'est une prouesse technologique, dont les avantages sont nombreux : le patient ne passe qu'un seul examen ; deux examens diagnostics peuvent être effectués en une seule session ; le confort du patient est amélioré ; le potentiel des deux technologies est couplé ; la qualité des images est améliorée.

Depuis un an, la Pitié-Salpêtrière dispose d'une TEP-IRM, grâce à la générosité de grands donateurs privés et dans le cadre d'un partenariat AP-HP et IHU-A-ICM. Cet outil est utilisé à la fois en recherche et en clinique. L'axe principal, dans les deux cas, est l'étude des maladies neuro-dégénératives.

ECHANGES AVEC LA SALLE



Quel est le coût d'une TEP-IRM ?

Il est de plusieurs millions d'euros. La combinaison d'une IRM et une caméra TEP coûte très cher également. Sur le plan technologique, une TEP-IRM est une véritable prouesse.

Combien y en a-t-il en France ?

Trois, mais celles de Lyon et d'Orsay sont uniquement autorisées pour la recherche.

Quel est le délai d'attente ?

Il est désormais très court (une à deux semaines).

Disposez-vous de résultats préliminaires sur l'origine métabolique de la protéine Tau dans les DFT ?

Non, et aucun projet n'est en cours en la matière pour l'instant. Cela viendra, j'en suis sûr.

J'ai lu que la dégénérescence du cerveau pourrait provenir de chocs psychologiques dans l'enfance. Le confirmez-vous ?

Pr Bruno Dubois

Aucune étude épidémiologique ne l'a validé. En outre, les modèles de la pathologie dont nous disposons ne permettent pas de comprendre comment un choc psychologique pourrait entraîner des lésions comme celles que nous observons dans les maladies neurodégénératives. Je ne pense donc pas qu'un lien de causalité puisse être établi. Cela dit, il a été démontré que la survenue d'une dépression tardive pouvait être une porte d'entrée dans la maladie d'Alzheimer - et c'est avéré dans la maladie de Parkinson. Cela signifie simplement que les lésions de ces maladies intéressent des régions du cerveau qui sont impliquées dans l'humeur, ce qui explique qu'il y ait une liaison très fine entre les lésions cérébrales et la survenue de troubles de nature psychiatrique. En revanche, cela ne permet pas de dire que ces troubles peuvent être un facteur causal de la survenue de lésions cérébrales à distance.

Quid d'un choc, ou d'une chute sur la tête ?

Pr Bruno Dubois

Dans les DFT, les lésions sont probablement présentes longtemps avant la survenue des symptômes. En s'installant, elles entraînent une altération structurelle, mais la fonction est maintenue grâce aux capacités de compensation des systèmes de neurones. Toutefois, ce maintien se fait aux dépens des ressources de compensation et, au fur et à mesure de l'avancée de la maladie, ces dernières deviennent de plus en plus fragiles. Ainsi, à l'occasion d'un stress, d'un deuil, d'un choc opératoire, d'une anesthésie ou même d'une grippe, le système de compensation est dépassé et le patient entre pleinement dans la maladie. L'entourage est alors tenté d'établir une relation de causalité ou de coïncidence temporelle. Mais nous l'interprétons différemment, considérant que le choc n'a été que l'élément révélateur d'une maladie déjà présente.

Par ailleurs, certaines études épidémiologiques ont mis en lumière un lien entre des traumatismes crâniens et certaines taupathies, notamment chez les boxeurs.

Dr Marie-Odile HABERT

Ces taupathies ont été mises en évidence par l'imagerie TEP-Tau. Lorsque des fibres ont été abîmées suite à des traumatismes liés à des chocs répétés, le cortex en regard est l'objet de dépôt de protéine Tau. Il s'agit d'une forme secondaire de taupathies, que l'on retrouve surtout chez les footballeurs américains professionnels ou les joueurs de hockey sur glace.

Les AVC peuvent-ils être déclencheurs de DFT ?

Pr Bruno Dubois

Ils peuvent être déclencheurs de troubles cognitifs en rapport au siège de leurs lésions. Mais ils ne sont pas déclencheurs de DFT. Si vous avez un AVC dans la région frontale du cerveau, le tableau ressemblera à une DFT, mais il ne s'agira pas d'une DFT.

Dr Mira DIDIC

Les capacités de compensation étant affectées, comme le Pr Dubois l'a montré plus haut, la situation peut s'aggraver à l'occasion d'un AVC.

Vous arrive-t-il de suspecter que des personnes diagnostiquées sont malades depuis toujours, c'est-à-dire qu'elles seraient nées avec la maladie et qu'elles décompenseraient à l'occasion de processus qui fragilisent l'équilibre ?

Pr Bruno DUBOIS

Oui, dans les formes génétiques. Le potentiel de la maladie existe, mais la maladie n'est pas là - et nous avons le sentiment qu'elle survient car son « programme » se met en place. En effet, les âges de survenue sont souvent comparables. Cela signifierait que des mécanismes se développent et s'expriment à un moment donné, indépendamment de facteurs extérieurs, même si ces derniers peuvent jouer à la marge.

La protéine Tau peut-elle muter si elle est en contact avec des produits chimiques ?

Dr Isabelle LE BER

Certains produits toxiques peuvent entraîner des mutations dans différents gènes. Mais le gène qui code pour la protéine Tau peut être directement porteur d'une mutation. Ainsi, dans les formes familiales et génétiques de la DFT, la mutation est en général héritée d'un parent transmetteur, dès la conception. Elle n'apparaît donc pas sous l'impact d'un facteur toxique. Par ailleurs, dans les formes non génétiques, les mutations du gène codant pour la protéine Tau qui se produisent tardivement - à l'âge adulte - ne produisent généralement pas des maladies neurodégénératives mais des proliférations cellulaires et des cancers, car elles se propagent plutôt dans un petit groupe de cellules.

Pour s'exprimer dans une maladie neurodégénérative, la mutation doit être présente dès le stade embryonnaire.



Quid du symptôme de la fixité du regard ?

Pr Bruno DUBOIS

C'est une forme particulière d'atteinte frontale, en général inscrite dans une autre maladie : la paralysie supranucléaire progressive, qui s'accompagne d'une paralysie des globes oculaires dans une position médiane.

Est-ce différent de la maladie de Benson ?

Pr Bruno DUBOIS

Oui.

Dr Mira DIDIC

Le syndrome de Benson est à l'origine d'une dysfonction des régions cérébrales postérieures, responsables de la commande visuelle. Les patients éprouvent notamment des difficultés à visualiser et agir dans l'espace. Ce syndrome est très souvent lié à une maladie d'Alzheimer.

Quelle est la part des DFT héréditaires ?

Dr Isabelle LE BER

Nous estimons que la proportion des formes familiales ou génétiques est d'environ 30 %. Par ailleurs, nous connaissons presque tous les gènes impliqués d'une forme familiale (80 %) et nous pouvons facilement les rechercher en effectuant une prise de sang. En revanche, il est vraiment exceptionnel d'identifier une mutation en l'absence d'histoire familiale de DFT au sens large (formes comportementales et langagières). Ainsi, lorsqu'il n'existe pas d'histoire familiale, le risque de développer une forme génétique est très faible.

Dans les 30 % de formes génétiques, l'histoire familiale est évocatrice.

Mon épouse a une DFT. Une recherche génétique a été effectuée sur trois gènes. Ne pourrait-il pas y avoir d'autres gènes, qui n'ont pas encore été trouvés ?

Dr Isabelle LE BER

Nous connaissons 80 % des gènes impliqués dans les formes familiales des DFT. Nous espérons trouver les 20 % restants dans relativement peu de temps (dans les cinq ans qui viennent), grâce aux progrès technologiques.

Parmi les 19 gènes déjà connus, 3 sont beaucoup plus fréquents que les autres. Ce sont ceux que nous analysons en pratique clinique, même si les connaissances ne se limitent pas à eux. Dans un avenir relativement proche, le laboratoire de diagnostic permettra d'analyser l'ensemble des 19 gènes connus, de façon à identifier y compris des causes très rares.

LÉSIONS NEUROPATHOLOGIQUES

par Dr Vincent Deramecourt | Neurologue, CHRU de Lille

La neuropathologie est l'étude des cerveaux après la mort - lorsqu'un patient a fait don de son cerveau pour le diagnostic médical de sa pathologie mais aussi pour la recherche sur les DFT.

1 | Poser un diagnostic complet de DFT

Dans la maladie d'Alzheimer, la présentation clinique correspond 9 fois sur 10 à la même vignette clinique. Les patients présentent des problèmes de mémoire à l'avant-plan et parfois des problèmes de langage, d'habileté manuelle et de reconnaissance de l'environnement et des visages. Les lésions anatomiques ont à peu près toujours la même distribution et suivent le même chemin dans leur mode d'apparition dans le cerveau. Il existe, en outre deux lésions cérébrales microscopiques majeures systématiquement présentes. Enfin, sur le plan génétique, la majorité des cas sont sporadiques - même s'il existe des facteurs de risque. Les véritables formes génétiquement déterminées sont rares, puisqu'elles ne concernent que quelques milliers de malades en France.

Mais dans les DFT, les choses sont bien différentes. La symptomatologie clinique est très hétérogène - ce qui complique le diagnostic -, de même que la répartition des lésions anatomiques et la nature des lésions cérébrales microscopiques (ce qui impose de passer par l'analyse du tissu cérébral pour poser un diagnostic précis). Qui plus est, l'on observe une grande hétérogénéité sur le plan génétique également (une petite vingtaine de gènes étant probablement impliqués dans la genèse des DFT).

Ainsi, pour poser un diagnostic complet de DFT, il faut une bonne description du malade, corrélée autant que possible avec l'atteinte cérébrale (via l'imagerie morphologique ou fonctionnelle) et une analyse du tissu cérébral. Pour effectuer cette dernière et affirmer avec certitude quelle est la protéine qui dysfonctionnait, nous sommes parfois conduits à prélever le cerveau d'un patient décédé. Si le diagnostic génétique n'a pas pu être posé du vivant du patient, le fait d'identifier les lésions cérébrales permet également d'orienter les recherches en génétique.

2 | DFT : caractéristiques

Il existe une corrélation entre la répartition des lésions et la présentation clinique du patient.

Lorsque les lésions prédominent dans le lobe frontal du cerveau, le variant est comportemental (perte de contrôle de soi, désinhibition, modifications des affects et des émotions, tendance à la négligence physique, syndrome apathique, etc.). En revanche, quand elles prédominent dans la pointe du lobe temporal, le variant est plutôt temporel (forme sémantique de la maladie) et se caractérise par des difficultés de compréhension et de reconnaissance des visages. Ce variant entraîne aussi des modifications comportementales particulières, avec un égocentrisme, des idées fixes ou une rigidité sur les horaires. Enfin, le variant aphasique (qui se retrouve dans les aphasies primaires progressives non fluentes) se caractérise par une répartition hémisphérique gauche des lésions.

La répartition des lésions peut être présumée du vivant des patients, grâce à l'IRM cérébrale ou l'imagerie fonctionnelle (consommation du glucose par le cerveau). Souvent, les prélèvements cérébraux post-mortem confirment cette répartition et l'atrophie caractéristique des DFT. Mais ces analyses vont plus loin, puisqu'elles permettent d'étudier les cellules nerveuses et les cellules gliales au microscope. L'objectif est d'essayer de déterminer ce qui a rendu les neurones malades. En l'occurrence, il apparaît que le dysfonctionnement de la protéine Tau peut entraîner la mort des neurones. C'est également l'une des protéines majeures impliquées dans la maladie d'Alzheimer, même si nous savons que ce n'est pas exactement la même protéine Tau qui devient toxique pour les neurones dans les DFT et dans la maladie d'Alzheimer.

3 | Rôle de la protéine Tau dans les DFT

Environ 40 % des DFT sont sous-tendues par un dysfonctionnement de la protéine Tau. Au sein de ce groupe, sept maladies différentes peuvent être identifiées en fonction de la nature de la protéine Tau qui intervient et de la forme des inclusions observées au sein des neurones ou des cellules gliales. Les plus classiques d'entre elles sont la maladie de Pick, la maladie à grains argyrophiles et la mutation MAPT. Seule l'utilisation du microscope permet de les distinguer les unes des autres.

/// La maladie de Pick a été découverte par Aloïs Alzheimer en même temps que la maladie d'Alzheimer. Elle ne représente que 10 % voire un peu moins des DFT. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une forme comportementale. La neuropathologie du cerveau post-mortem de patients décédés de la maladie de Pick montre une atrophie frontale (pointe temporale) majeure, tandis que le reste du cerveau est préservé. Les outils actuels permettent de détecter directement la protéine Tau anormale, qui devient toxique pour les neurones et constitue le « corps de Pick », c'est-à-dire la lésion caractéristique de la maladie.

/// La maladie à grains argyrophiles concerne majoritairement des personnes âgées de plus de 70 ans. Cette maladie n'est actuellement pas détectable du vivant des patients. Il est indispensable de passer par une analyse du cerveau pour poser son diagnostic. Son nom vient d'ailleurs de la coloration particulière liée à l'utilisation des sels d'argent lors de l'analyse du cerveau - sels de moins en moins utilisés aujourd'hui. Les patients qui la subissent présentent une atrophie de la région de la pointe temporale. La présentation clinique est surtout une forme comportementale, parfois avec des troubles sémantiques particuliers. Le plus souvent, les patients sont touchés au hasard. Il existe rarement une histoire familiale.

/// Certains patients présentent une mutation génétique, c'est-à-dire une anomalie du génome siégeant directement sur le gène qui code pour la protéine Tau. Les premières mutations MAPT ont été identifiées en 1998. Depuis, 45 mutations ont été publiées. La présentation clinique des patients est très variable. L'étude du cerveau montre, là encore, une altération de la protéine Tau qui s'accumule dans des cellules gliales et dans des neurones - en prenant des formes très différentes.

4 | Rôle de la protéine TDP-43 dans les DFT

La protéine TDP-43 est impliquée dans 50 % des DFT. Elle intervient dans la physio-pathologie de ces dégénérescences, devenant anormale pour des raisons que l'on ignore : elle s'accumule dans les neurones en formant des agrégats qui ne parviennent pas à être éliminés, et il arrive aussi qu'elle quitte le noyau du neurone.

Pour une seule protéine qui dysfonctionne, quatre maladies différentes peuvent être décrites, associées à des gènes particuliers (C9ORF72, progranuline, etc.).

L'analyse neuropathologique permet de mettre la TDP-43 en évidence, puis de classer les différentes catégories de la maladie.

5 | Rôle de la protéine FUS dans les DFT

La protéine FUS est impliquée dans moins de 10 % des cas. Elle présente une grande communauté de structure et de fonction avec TDP-43. Lorsqu'elle devient toxique, pour des raisons que nous ignorons totalement à l'heure actuelle, elle donne des tableaux dégénératifs de type DFT. Les patients sont le plus souvent très jeunes (<45 ans) et l'évolution de la maladie est très rapide. Le prélèvement cérébral est indispensable pour colorer la protéine FUS, dont on observe l'agrégation dans les neurones de l'hippocampe et du cortex cérébral.

Ces trois marqueurs (Tau, TDP-43 et FUS) permettent de caractériser la quasi-totalité des DFT.

La neuropathologie des DFT est compliquée dans la mesure où il s'agit de 15 à 20 maladies différentes, dont certaines sont associées à des gènes très particuliers. Par ailleurs, il n'est pas toujours aisé d'identifier la protéine en cause in vivo. Nous pouvons avoir des indices, mais pas de preuves formelles. Cela explique la difficulté à développer des essais cliniques.

Il est important d'avoir la preuve ultime du diagnostic d'une DFT, pour mettre un point final à toute une histoire clinique. Le fait de prélever le cerveau post-mortem permet aussi de faire avancer la recherche. A cet égard, le don du cerveau est un geste de générosité majeure, qui constitue l'une des formes de la participation des patients à la recherche.



ECHANGES AVEC LA SALLE

Pourquoi n'est-il pas systématiquement proposé de faire une prise de sang pour procéder à une analyse génétique ?

Dr Isabelle LE BER

Certes, l'analyse génétique peut se faire à partir d'une simple prise de sang. Mais l'existence d'un contexte familial est requise.

Par ailleurs, l'analyse post-mortem du cerveau permet de mieux caractériser les lésions et, parfois, d'orienter vers certaines causes génétiques qui n'auraient pas été recherchées du vivant du patient - donc d'effectuer une analyse génétique a posteriori, à partir de prélèvements du cerveau.

Connaître l'origine de la maladie aura à coup sûr toute son importance dans les années à venir. En effet, une partie des essais thérapeutiques sont initiés dans les formes génétiques. A terme, ces derniers s'adresseront potentiellement aussi aux personnes à risque (avant qu'elles ne développent des symptômes cliniques de la maladie) et pas uniquement aux patients. Mais ce n'est pas encore d'actualité.



Mon mari est décédé récemment et il avait fait don de son cerveau. Saurons-nous si sa maladie était ou non une DFT ?

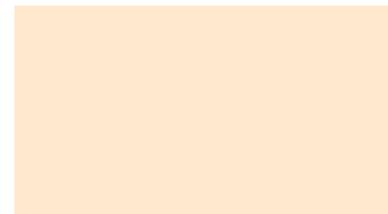
Marie-Claire ARTAUD-BOTTÉ, coordinatrice du GIE Neuro-CEB

Le don de cerveau présente un double intérêt: pour la recherche et pour affiner un diagnostic. Les analyses neuropathologiques s'étalent sur plusieurs mois, pour des impératifs techniques. Elles donnent lieu à un compte rendu envoyé au(x) médecin(s) qui suivait le patient. Nous n'avons légalement pas le droit de les envoyer directement à la famille du patient, mais nous l'informons qu'ils peuvent être consultés chez le médecin.

Dr Vincent DERAMECOURT

A titre personnel, je propose toujours aux familles de les revoir pour leur expliquer les résultats de l'analyse neuropathologique sur le cerveau de leur proche décédé. Cette information est essentielle. Les familles considèrent toutes que c'est au moment où elles reçoivent le résultat final qu'elles entament véritablement leur travail de deuil. A cet égard, la période qui s'écoule entre le décès, le prélèvement du cerveau et les résultats est parfois difficile à vivre, car longue.

L'analyse neuropathologique permet de reprendre toute l'histoire de la pathologie et d'expliquer pourquoi, par exemple, la maladie s'est d'abord présentée sous sa forme comportementale.



Il est important pour nous de savoir comment est décédé notre proche, qui était placé en institution (crise d'épilepsie, coma ?). Or nous ne parvenons pas à obtenir cette information.

Marie-Claire ARTAUD-BOTTÉ

La corrélation entre l'histoire de la maladie et l'analyse au microscope (dite corrélation clinico-pathologique) est très importante, à la fois pour poser le diagnostic et pour les diagnostics futurs d'autres patients. Mais il nous est parfois très difficile d'obtenir les dossiers cliniques des patients, notamment auprès des neurologues de ville. N'hésitez pas à appuyer notre demande, le cas échéant!

Mon mari est décédé le 11 août dernier. Il a fait don de son cerveau et tout s'est très bien passé, dans la plus grande dignité. Donnez !

Je ferais le même témoignage, avec un petit bémol lorsque la démarche doit être faite le week-end ou un jour férié. Par ailleurs, il s'est avéré que mon époux faisait partie du 1 % de patients souffrant d'une DFT non reconnue. Pour autant, je ne regrette absolument pas ce don.

Dr Vincent DERAMECOURT

La recherche progresse vite et il n'est pas exclu que l'on trouve un marqueur spécifique de la maladie de votre mari dans les prochaines années, en réutilisant les échantillons de son cerveau. Je comprends, toutefois, votre frustration.

Signer le don du cerveau de quelqu'un d'autre que soi est un moment terrible. Mais je ne le regrette pas du tout. Mon médecin traitant a reçu les résultats de l'analyse 18 mois après. Aujourd'hui, près de sept ans plus tard, la science nous rappelle, car la recherche a évolué : la forme de DFT dont mon mari souffrait serait peut-être génétique. Mes trois fils doivent donc se décider à donner l'autorisation de poursuivre la recherche. C'est très difficile à vivre, mais il est indispensable de booster la science - ce qui vient des malades et des aidants. Si les chercheurs n'ont pas matière à recherche, la recherche n'avancera pas. Je vous en prie : aidez la recherche !



Marie-Claire ARTAUD-BOTTÉ

Je précise que chacun est propriétaire de son propre corps et peut, seul, en disposer. Mais lorsqu'une personne n'est plus en capacité physique ou cognitive d'exprimer son consentement, la famille peut porter témoignage que son proche souhaitait aider la recherche. Nous faisons alors signer une déclaration sur l'honneur. Dans tous les cas, l'inscription doit se faire du vivant du malade.

A qui faut-il s'adresser pour faire don de son cerveau ?

Marie-Claire ARTAUD

Je vous invite à me contacter. Notre site internet www.neuroceb.org présente également toutes les informations utiles.

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

LE VÉCU DE CES PATHOLOGIES PAR LES ENFANTS DE PERSONNES MALADES

par Alix de Blanchard | Association France-DFT

Dans cette dernière intervention de la journée, nous souhaitons insister sur le vécu des enfants de personnes atteintes par les DFT à travers des témoignages que vous retrouverez dans notre webdoc « Dialogues autour des DLFT ».

Nous avons donc sélectionné les passages du webdoc qui illustrent ces témoignages d'enfants de patients.

Ainsi nous avons pu voir les témoignages de :



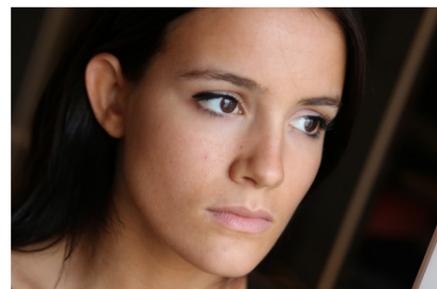
Clara

La mère de Clara est atteinte d'une DFT à laquelle s'ajoute une PSP (Paralysie Supranucléaire Progressive). Sa sœur et son frère vivants à l'étranger, elle a dû quitter son emploi pour prendre en charge sa mère durant quelques mois avant son entrée en EHPAD.

(Depuis cette rencontre nous déplorons la disparition de la maman de Clara.)

Olivia

Olivia avait une dizaine d'années lorsque sa mère a commencé à montrer les premiers signes de DFT. Fille unique, elle vit chez ses parents et, tout en poursuivant des études universitaires, aide son père Jean-Yves pour la gestion du quotidien.



Armelle, Marie & Alix

Armelle, Marie et Alix sont trois sœurs dont le père a été diagnostiqué en 2007 mais dont les premiers signes de DFT remontent au début des années 2000.

Formidablement unies, elles nous racontent comment elles prennent en charge le quotidien de leur père et reviennent sur les différentes étapes de sa maladie.



ECHANGES AVEC LA SALLE ET CONCLUSION DE LA JOURNÉE



Pr Bruno DUBOIS

Je vous remercie et je vous félicite pour ce que vous faites. L'éclairage des témoignages des patients est très riche, pour nous soignants. Nous comprenons notamment à quel point gérer la régression est particulièrement difficile.

Par ailleurs, j'ai le sentiment qu'une réflexion spécifique devrait être conduite sur les attentes et les réactions des enfants.

Ce qui est particulièrement déstabilisant, pour un enfant, ce sont les fluctuations de l'humeur dans le temps, ce phénomène parfois qualifié de « on/off ». Sans compter que l'existence d'une histoire familiale de la maladie suscite souvent, au premier abord, un rejet et une volonté de ne pas savoir.

Je confirme que ces maladies sont très difficiles à vivre pour nos enfants, qui sont confrontés à une double peine : celle du parent malade et celle de l'autre parent aidant. C'est une douleur terrible, pour eux. Je remercie à mon tour l'association France-DFT pour tout le travail qu'elle effectue.

Il est particulièrement difficile et douloureux, le cas échéant, de faire les démarches nécessaires auprès de la Préfecture pour faire retirer le permis de conduire du malade.

Alix de BLANCHARD

Nous avons édité une note d'information sur la conduite à retrouver prochainement sur notre site internet.

J'ai dû cacher les clés du garage. Rien n'arrêtait mon mari, ancien pilote de ligne, qui n'avait pas conscience qu'il était malade. Mon fils a aussi dû jouer le rôle de l'adulte, et il en a beaucoup souffert. Aujourd'hui, il veut oublier la maladie et ne se rappeler que les bons moments qu'il a partagés avec son père.

Dominique de BLANCHARD

Il me reste à vous remercier, vous tous les aidants qui êtes venus aujourd'hui et qui nous soutenez. Je remercie aussi le corps médical et toute l'équipe qui nous a aidés dans l'organisation de cette journée.

J'espère que nous avons progressé depuis l'année dernière, et que nous progresserons encore l'année prochaine. Ces progrès sont rendus possibles grâce à vous, les aidants - car nous sommes avant tout une association d'aidants. C'est en échangeant entre nous que nous avancerons et que nous ferons en sorte que les DFT soient mieux diagnostiquées, mieux suivies, peut-être soignées et, pourquoi pas, évitées.



Vous pouvez retrouver tous ces témoignages de notre webdoc « Dialogues autour des DLFT » sur ce lien : <https://racontr.com/projects/dialogues-autour-des-dlft>



NOTES



Merci !

Merci à l'association américaine The AFTD d'avoir porté l'initiative d'une semaine de sensibilisation mondiale aux DLFT depuis 2015,

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

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



Nous contacter par tél. : **07 61 32 16 77** ou par mail **contact@france-dft.org**



www.france-dft.org

