



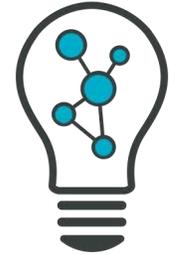
Diagnostic et prise en charge des  
Maladies d'Alzheimer et Apparentées

# DLFT : historique, évolution de la nosographie, épidémiologie

Florence Pasquier, Lille

# Déclaration de liens d'intérêt

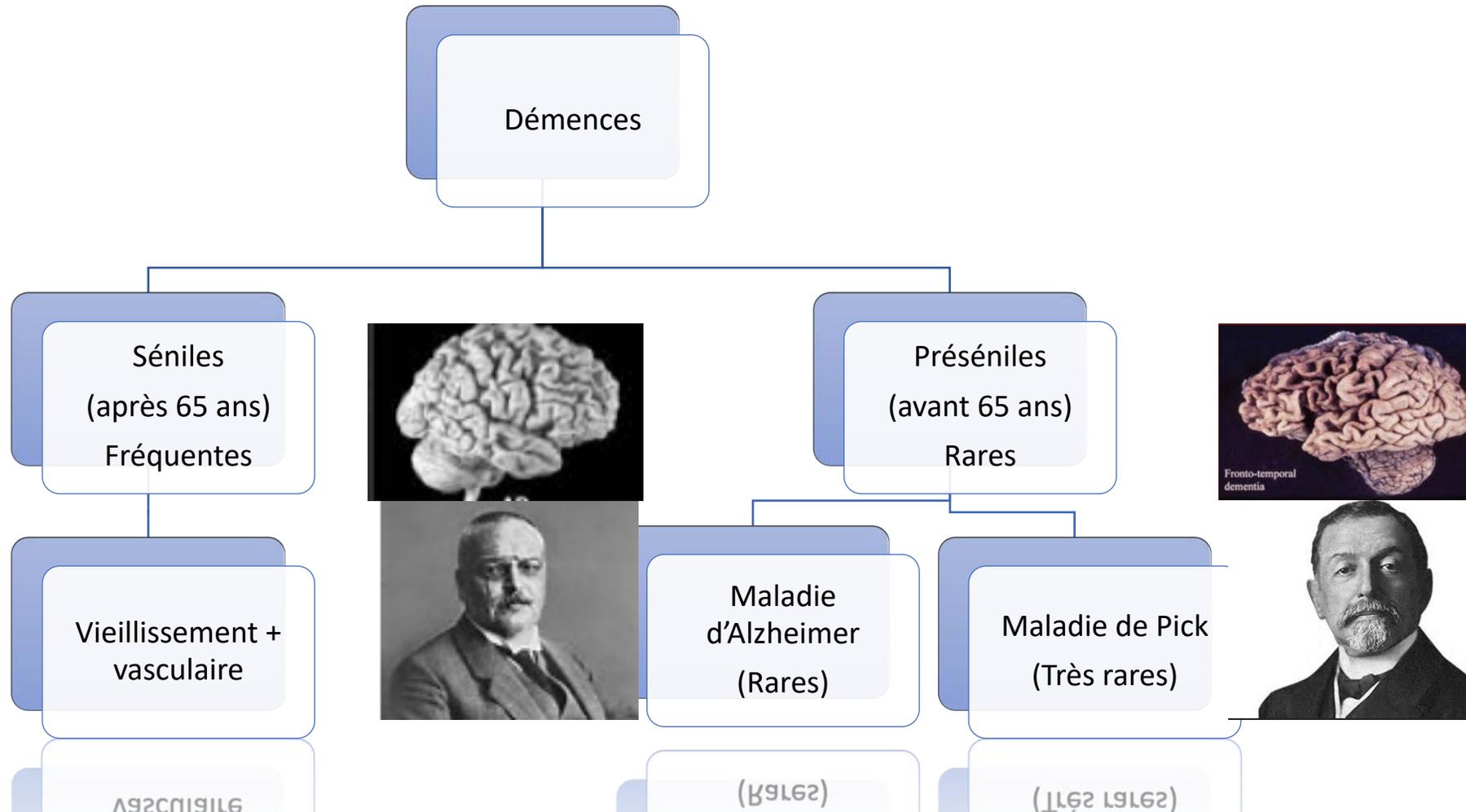
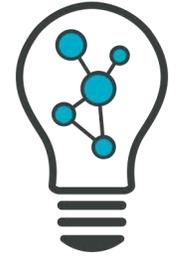
3 dernières années



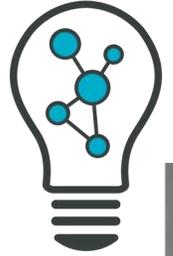
Nature	Sponsor (s)
Investigateur principal d'essais cliniques de phases 2-3*	Amoneta, Alector, Axovant, Piramal, Biocross, Biogen, Boehringer-Ingelheim, Cortexyme, Genentech, EnVivo, Forum, GE Healthcare, Improme, Nolan, Pharnext, Roche, Janssen
Membre de DSMB	API Novartis

\* Dont 3 dans la DFT !

# Au commencement (début du XX) tout était assez simple



# Les Européens\* distinguaient Pick et Alzheimer



(1851 ---1892-1906--1924)

*6 patients avec atrophie corticale circonscrites dont 2 MA*

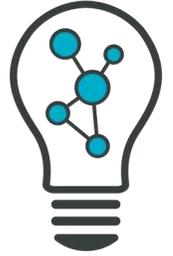
(1864---1906-1915)



- Mais les critères de maladie d'Alzheimer (*NINCDS-ADRDA McKhann 1984*) étaient tellement larges qu'ils incluait d'autres démences dont la maladie de Pick
- La confusion des deux pathologies étaient préjudiciable
- Les groupes de **Lund** (A Brun, L Gustafson, U Passant, E Englund) **et Manchester** (J Snowden, D Neary, D Mann) ont repéré et décrit des DFT « non-Pick » (6 fois plus fréquentes). Sans pouvoir prédire le type histologique (sauf éventuellement en cas d'atteinte du motoneurone)
  - Delay, Brion, Leuchtenberg, Eiden, Sjögren, Urechia, Spatz, Ajuriaguerra, Tissot, Constantinidis,...
  - Pasquier & Petit: Eur Neurol 1997

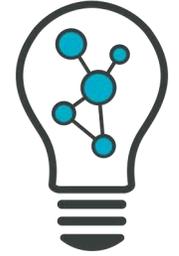
# La terminologie s'est affinée

---

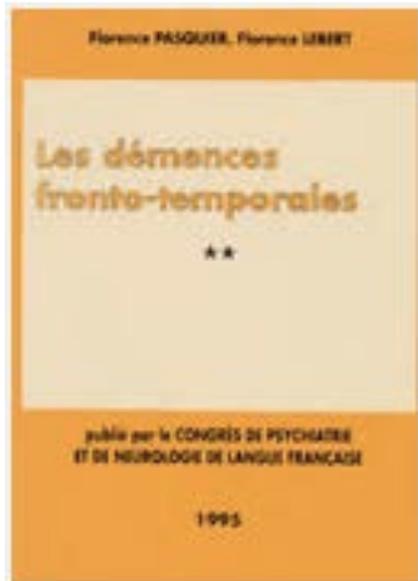


- Symposium à Lund en 1986 (Arch Gerontol Geriatr 1987), 1992 (Dementia 1993).
- Pas de publications aux USA... Particularité géographique?
- Puis les américains (Minneapolis: D Knopman; San Francisco: M Mendez, B Miller; Durham: Hulette, Crain) ont aussi décrit des cas de Pick et “ non-Pick” (découverte d’autopsies de patients “Alzheimer” décédés)
- Le diagnostic de DFT du vivant des patients est possible (Barber JNNP 1995)

# A cette époque (début des années 1990s)...

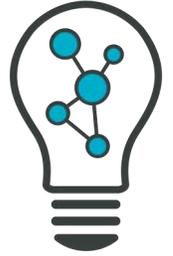


- 2<sup>ème</sup> cause de démence dégénérative mais
  - Bien que décrites depuis plus de 100 ans, restaient mal connues et confondues avec les pathologies psychiatriques
  - Correspondaient à 3 entités histologiques principales:
    - Maladie de Pick
    - Dégénérescences fronto-temporales non spécifiques (6 fois + fréquentes)
    - Anomalies frontales associées aux maladies du motoneurone
  - N'étaient jamais en lien avec une maladie d'Alzheimer...
  - Devaient être suspectées si les troubles du comportement précédaient les troubles cognitifs, sans désorientation spatiale et avec un EEG normal...



# La terminologie s'est affinée

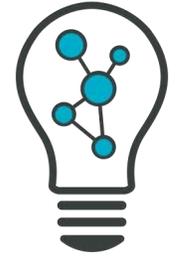
---



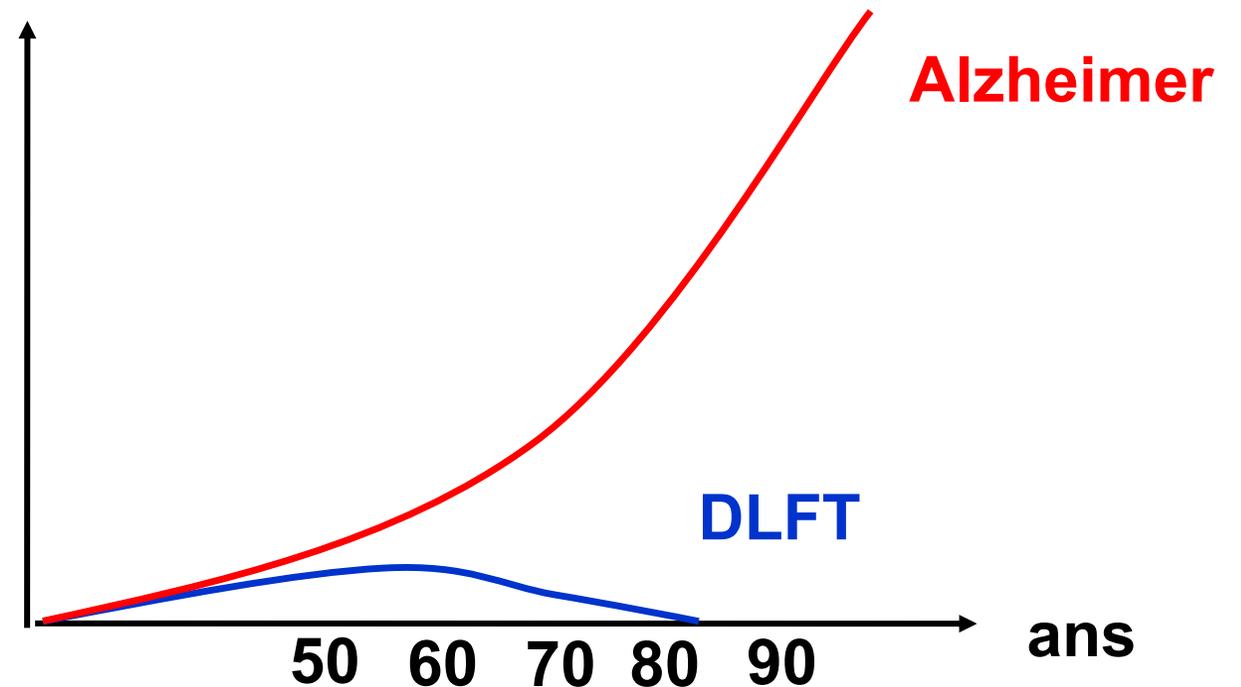
## Articles fondateurs:

- **The Lund and Manchester group Brun et al JNNP 1994** : Frontotemporal dementia (**FTD**)
- **Frontotemporal lobar degeneration (FTLD)** (Neary *et al* 1998)
  - Frontotemporal dementia → **Frontal or Behavioural variant**
  - Non-fluent Primary Progressive Aphasia
    - Non-Fluent /agrammatic (less often logopenic)
  - Semantic dementia → **Temporal variant**
    - Fluent aphasia and Associative Agnosia

# Explosion des travaux sur les DLFT



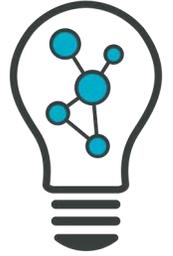
- **Prévalence** estimée sur les séries autopsiques entre 1 DLFT pour 3 et 1 pour 11 MA , médiane **1 pour 6** variable selon l'âge
- 2,6% de toutes les démences (Méotis)
- **Age de début**: 51-58 ans (extrêmes: 21-89 ans)
- 20-40% débutent après 65 ans (Harvey 2003, Gislason 2003, Ibach 2003)
- Pas de prépondérance de **genre**



- Amouyel P, Richard F: Epidemiology of Frontotemporal dementia; in Pasquier F, Lebert F, Scheltens Ph (eds): Frontotemporal dementia. Dordrecht The Netherland, ICG Publications, 1996, pp:11-17.
- Leroy et al 2020 (in press)

# Les DLFT existent chez les personnes > 65 ans

---

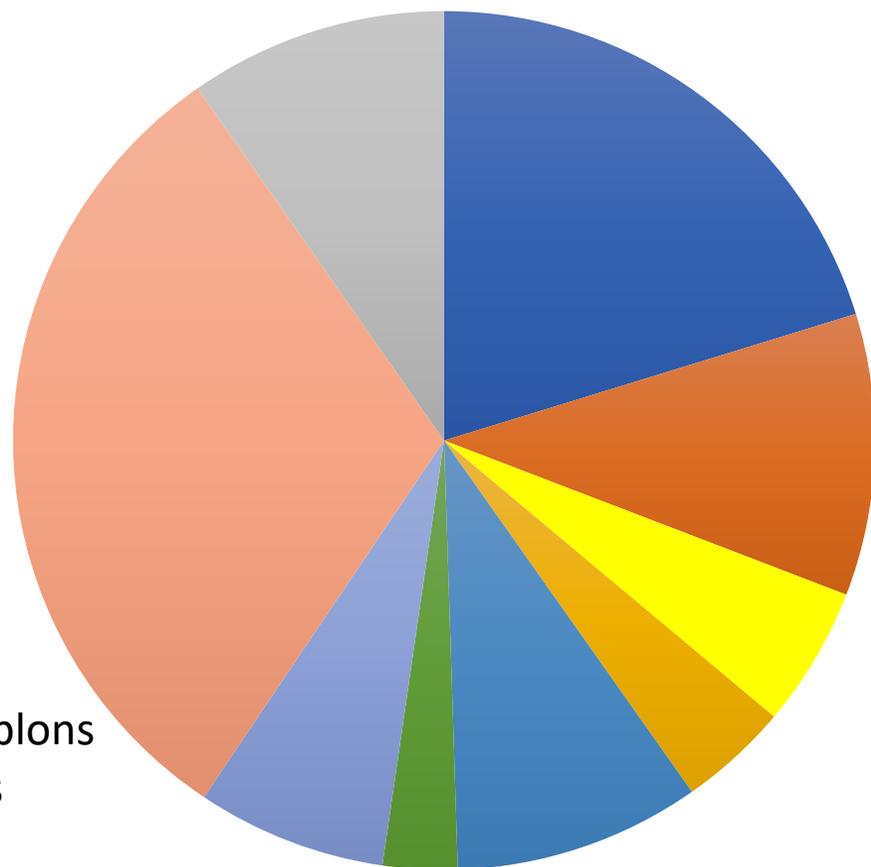


- 3% des démences autopsiées chez les sujets âgés; 25% des DFT (Baborie 2010, 2012),
- Même répartition neuropathologique
- Plus souvent des troubles de mémoire +++ et une sclérose hippocampique chez les âgés
- Plus souvent des troubles comportementaux que sémantiques ou langagiers
- Moins souvent d'atrophie frontotemporale
- Moins de formes génétiques
- A évoquer dès que la MA est atypique...

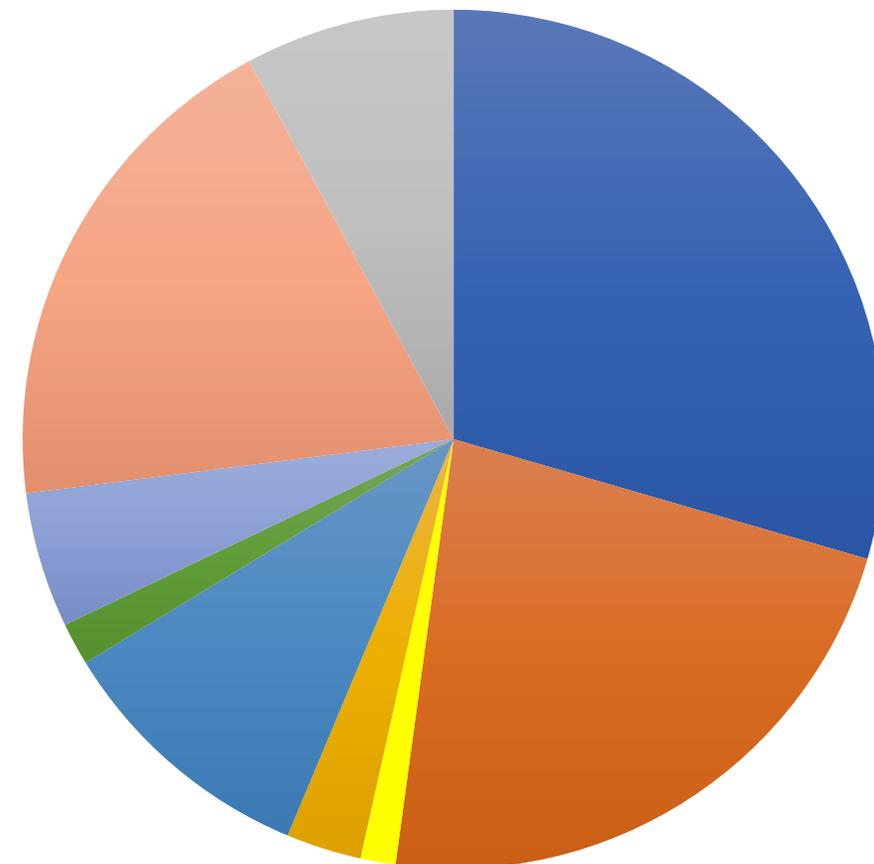
# File active 2015 Consultations mémoire NPdC (n= 15 267\*)



CMRR Lille-Bailleul  
N=3 148



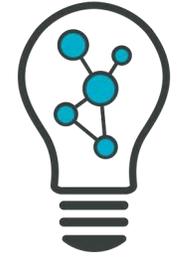
Autres consultations du réseau NPdC  
N=12 119



- Alzheimer
- Alzheimer+ vascu
- FTLD**
- DLB
- VaD
- Other dementia
- Psy
- MCI
- Other

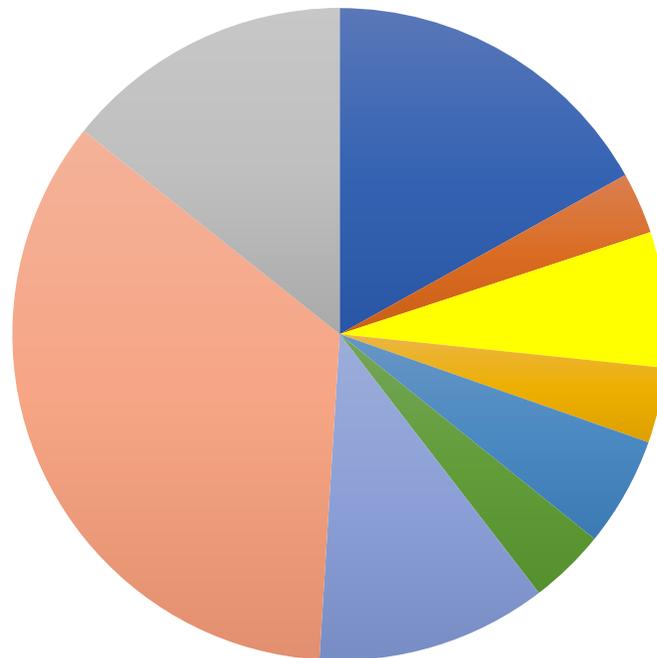
\*Doublons  
exclus

# File active Consultations mémoire NPdC patients < 65 ans 2015 (n= 4 130)

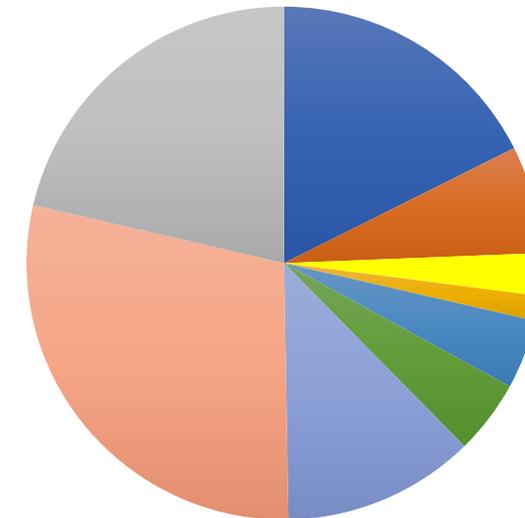


CMRR Lille-Bailleul  
N=1771 (56% de la FA totale)  
dont 701 TCM (40%)

Autres consultations du réseau NPdC  
N=2359 (19% de la FA totale)  
dont 888 TCM (38%)



- Alzheimer
- Alzheimer+vascu
- FTLD
- DLB
- VaD
- Other dementia
- Psy

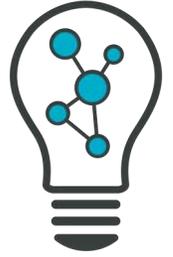


\*Doublons exclus

*Les DLFT sont sous-estimées  
notamment chez les personnes âgées*

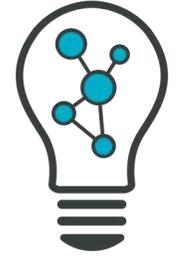
# Les DLFT n'évoluent pas de la même façon chez tous

---



- « Phenocopies »
- Ceux qui progressent
  - Ont plus d'atrophie et d'hypométabolisme
  - Ont des troubles des fonctions exécutives dès le début

# Les syndrômes cliniques de DLFT



## Variant comportemental

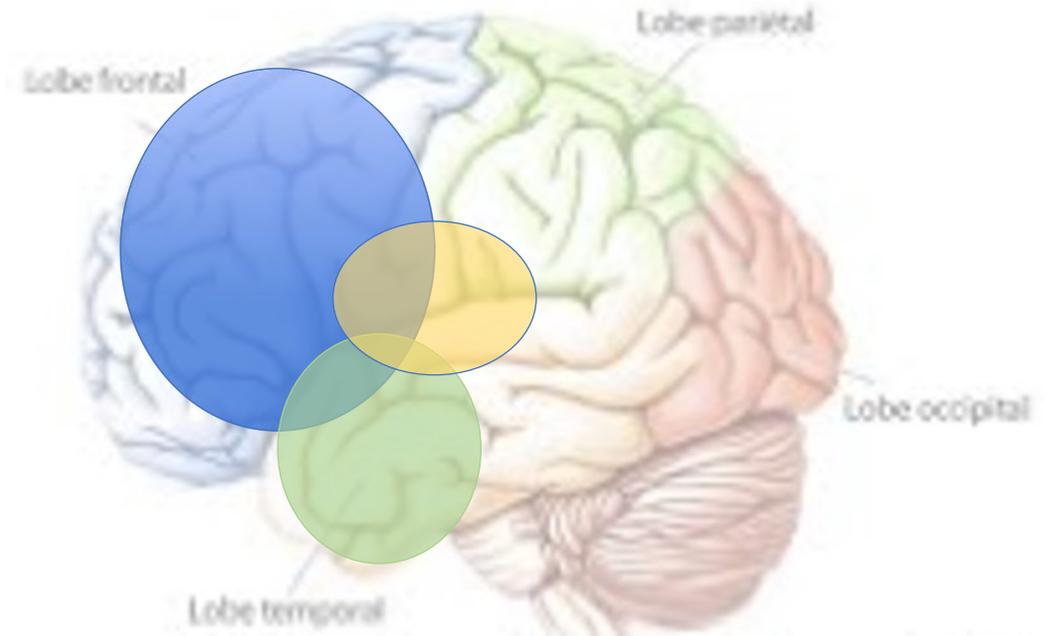
- Apathie/Inertie
- Désinhibition
- Comportement stéréotypés, persévératifs, compulsifs, rituels
- Perte de sympathie/empathie
- hyperoralité, changement du comp. alimentaire
- Profil neuropsychologique

## Démence sémantique

- Perte des connaissances sur les concepts, les personnes
- modifications comportementales

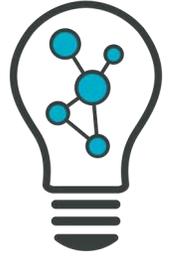
## APP non fluente

- Agrammatisme/apraxie de la parole
- distorsions phonémiques
- Altération de la compréhension syntaxique



# DLFT: conception récente

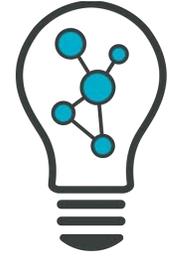
---



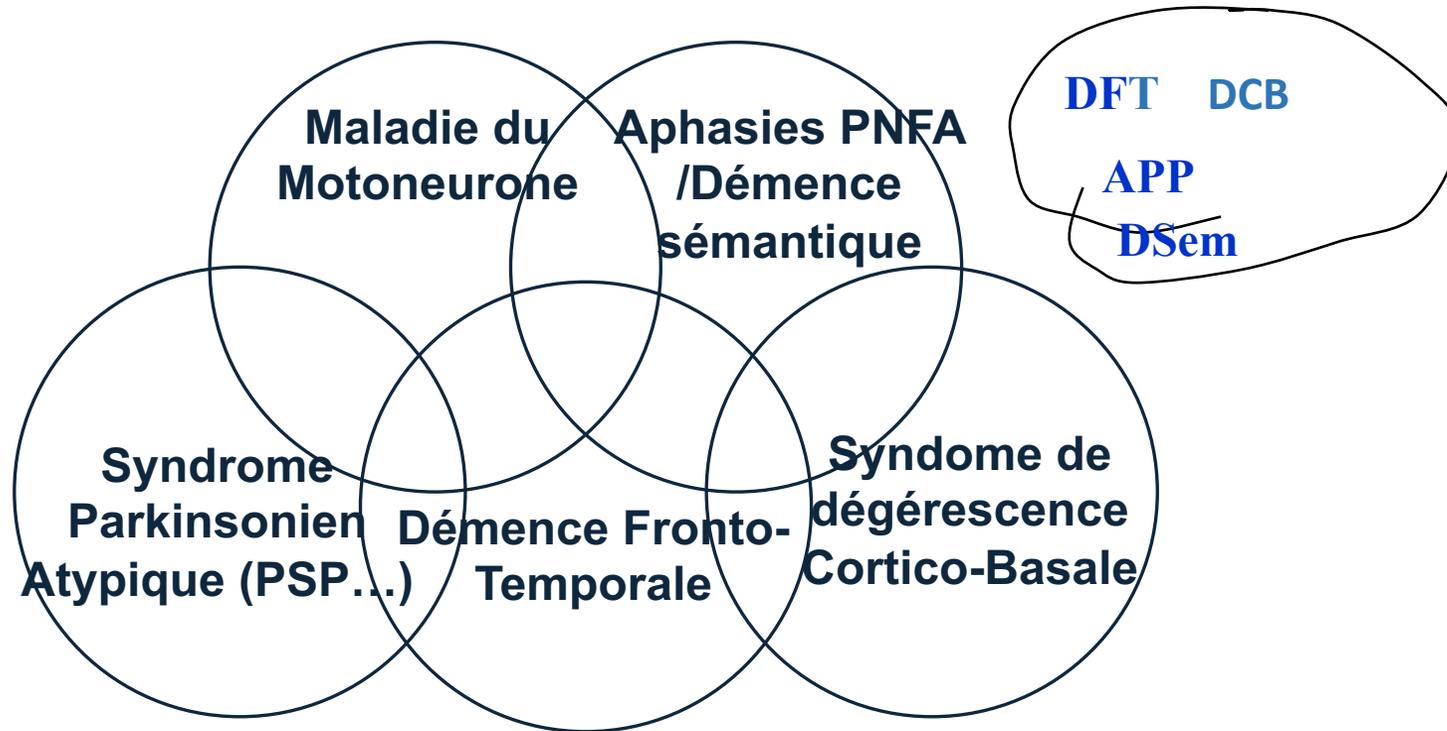
- **Définition clinicopathologique:** processus neuro-dégénératif qui prédomine au niveau des lobes frontaux et temporaux antérieurs
- = Terme générique pour les dégénérescences progressives circonscrites, des lobes frontaux et temporaux
- Présentation clinique dominée par des **modifications comportementales et langagières.... Et motrices**
- Chevauchement clinique important avec les **maladies du motoneurone (SLA) et les syndromes parkinsoniens atypiques (DCB, PSP).**

# DLFT: Chevauchement clinique – neuropathologique

## Le « complexe de Pick » (Kertezs)



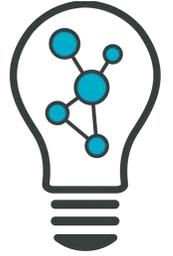
Les syndromes cliniques sont liés à la topographie des lésions



Les différents syndromes cliniques peuvent être associés chez un même patient au cours de l'évolution

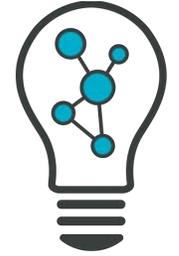
# Avec les bv-FTD criteria consortium 2011

---

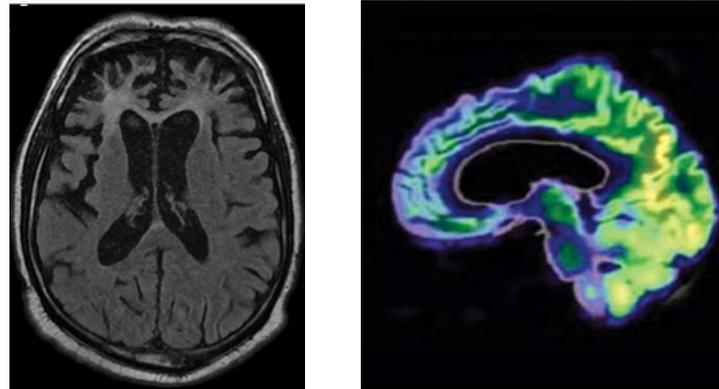


- D'autres phénotypes et des limites sont reconnus:
  - Les syndromes amnésiques sévères ou la désorientation spatiale ne sont plus des critères d'exclusion
  - L'imagerie n'est pas toujours sensible au début
  - L'évaluation de la cognition sociale est une aide importante
- La sensibilité des critères est meilleure
  - La prise en compte des critères des autres démences (notamment MA e.g. l'atrophie cingulaire postérieure) est utile
  - Diagnostic différentiel entre DFT et MA selon les âges...
  - Nouveaux biomarqueurs attendus (radiotraceurs? LCS? )

# Les critères du vc-DFT du bvFTD criteria consortium

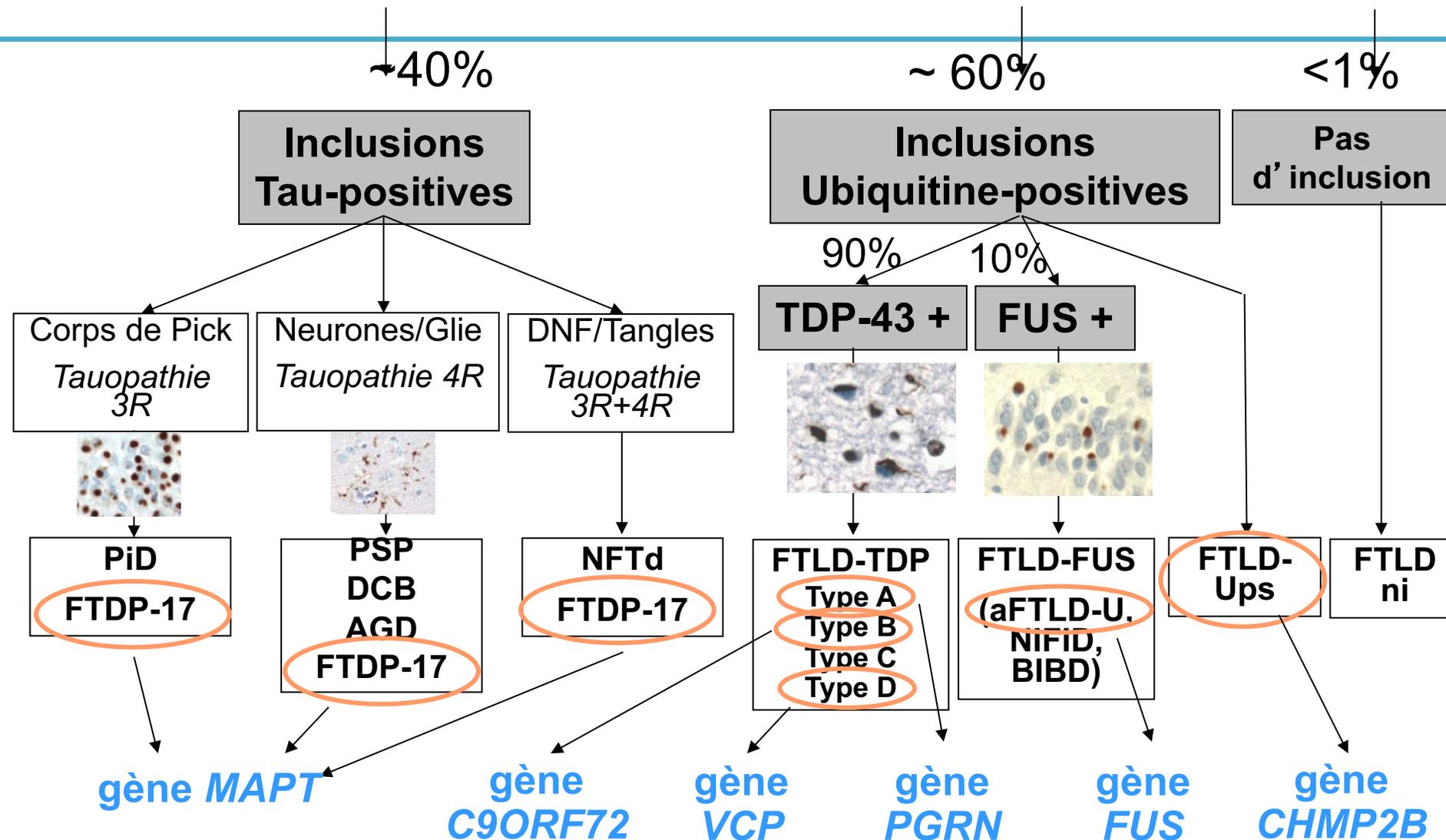
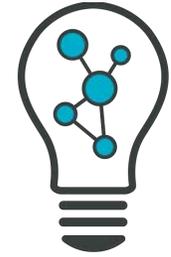


- vF-DFT « **Probable** » requiert en plus un retentissement fonctionnel et une neuroimagerie caractéristique (LCS actuellement non informatif)



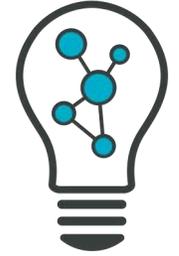
- *Sauf initialement pour certaines mutations C9orf72*
- vF-DFT « **Certaine** » requiert une preuve histopathologique de DFT ou une mutation pathogène.

# Hétérogénéité clinique génétique et neuropathologique: un défi diagnostique



# Histoire familiale dans > 30% des cas

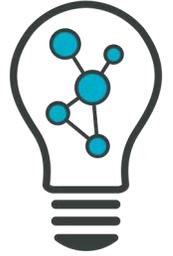
---



- Nombreux gènes en causes, et multiples mutations : **MAPT Chro17 (10%)**, **GRN Chro17 (20-25%)**, **C9orf72 Chro9 (20-35%)**, VCP Chro9, CHMP2B2 Chro3, FUS, TBK1, TARDBP (10-15%) .... < 30% de familles "non résolues"
  - Dont la moitié clairement autosomique dominante
- Classification difficile:
  - **La même mutation est associée à différents phénotypes, même dans une même famille**
  - Le même phénotype peut être en lien avec différentes mutations

# Histoire familiale dans > 30% des cas

---



- **Des mutations responsables de DLFT peuvent donner des phénotypes différents de DLFT** comme ceux de maladie d'Alzheimer (atrophie temporale) ou de maladie de Parkinson
- **Importance de l'arbre généalogique** détaillé sur les **phénotypes neurologiques, psychiatriques et extra-neurologiques** (maladie de Paget...)
- Vigilance pour toute évolution atypique...
- **Informers les familles**
- **Donner la parole aux patients et aux familles**

# « J'existe encore » Carl Cordonnier, Florence Lebert

<https://www.jexisteencore.com/>



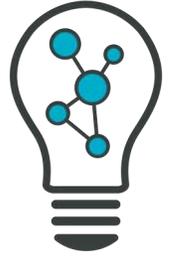
France Alzheimer

Flandre Alzheimer  
et DLFT

Bailleul 2016

# Ce qu'il faut retenir de cette introduction

---



- L'histoire des DLFT s'accélère +++
  - Consortium internationaux
- La clinique réserve des pièges
- Les phénotypes s'intriquent
- La génétique a bouleversé les classifications
  - L'histoire familiale est capitale...
- Les biomarqueurs rectifient le diagnostic ( diagnostic différentiel avec la MA, les pathologies psychiatriques?)
- Enjeu du diagnostic clinico-pathologique – Autopsie (génétique)
- Les premiers traitements arrivent !