FRANCE dft
DÉGÉNÉRESCENCES LOBAIRES
FRONTO-TEMPORALES

ACTES

4ÈME JOURNÉE FRANÇAISE DES DÉGÉNÉRESCENCES LOBAIRES FRONTO-TEMPORALES (DFT)



VENDREDI 28 SEPTEMBRE 2018

HÔPITAL DE LA PITIÉ-SALPÊTRIÈRE - PARIS

L'ASSOCIATION FRANCE-DFT ET LE CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE DES DÉMENCES RARES OU PRÉCOCES (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

6 Identifier les gènes modificateurs dans les DFT

10 L'éducation Thérapeutique des patients

14 Quelles sont les connaissances sur la maladie ? Où en est la recherche ?

21 Présentation de l'accueil de jour les Portes du Sud

24 Les aphasies primaires progressives : les pistes thérapeutiques

30 Avancement de la recherche scientifique grâce à l'association France-DFT

35 Les troubles du geste

EDITORIAL

Bonjour à tous et bienvenue dans ce nouveau lieu qui accueille notre 4 -ème journée française des DLFT. Je voudrais à cette occasion remercier l'ICM de mettre cet amphithéâtre à notre disposition.

Je rappelle que cette journée est organisée dans le cadre de la Semaine Mondiale de sensibilisation aux DLFT. Cette année elle prend une autre dimension, avec le développement de « World FTD United », qui est le regroupement d'organisations nationales et de professionnels de santé dans le but de communiquer sur le plan international sur ces pathologies et de partager informations et idées pour accélérer les progrès de la recherche.

A ce jour 15 pays sont représentés : Allemagne, Argentine, Australie, Brésil, Canada, Colombie, Espagne, France, Inde, Irlande, Italie, Pays-Bas, Royaume-Uni, Suisse, USA. La carte que vous voyez derrière nous est une carte interactive. Les pays participants à cette information apparaissent au fur et à mesure que des témoignages de familles sont enregistrés. Vous pouvez la consulter et participer durant 2018/2019 en vous connectant sur le site : https://www.theaftd.org/world-ftd-awareness2018/2019

Bien que les DLFT soient la forme de dégénérescence cérébrale la plus répandue chez les moins de 60 ans, encore trop peu de personnes ont une idée des énormes défis que ces pathologies posent aux familles. Nous sommes là pour faire en sorte que cela change.

Cette année est aussi celle de la conférence biennale des DLFT. Elle aura lieu en novembre à Sydney. Nous serons présents comme les autres associations réunies dans World United FTD Cette conférence qui dure 3 jours est avant tout une grande réunion d'échanges et d'informations scientifiques sur tous les progrès des deux années passées. Certains des scientifiques présents aujourd'hui y présenteront les résultats de leurs recherches.

Cette année le programme de notre journée n'est pas tout à fait celui que nous avions préparé avec le CNR-DR, plusieurs orateurs ayant malheureusement eu des empêchements de dernière minute. Nous sommes certains néanmoins que les thèmes abordés seront intéressants et que vous aurez beaucoup de questions à poser. Les intervenants, personnels médicaux, paramédicaux ainsi que les bénévoles de l'Association sont là pour vous.

Le Pr Dubois indique que la France qui est parmi les leaders de la recherche postule pour organiser en 2022 la Conférence Internationale Biennale (ICFTD). Le soutien de tous sera le bienvenu.

L' ASSOCIATION FRANCE DFT

PAR YVES PÉLISSIER



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 personnes malades jeunes
  - La promotion de programmes adaptés aux soins de longue durée
- Participer dans la mesure de ses moyens aux progrès des recherches médicales

Le Fonctionnement :

Une association 100% bénévole
Ressources financières uniquement des dons et adhésions (30/40k€ par an)
Ressources humaines uniquement des bonnes volontés généreuses
Un réseau France-DFT actif et dynamique

Le Développement :

- 2011 : lancement de la plateforme téléphonique d'écoute
- 2011 : ouverture du site internet France-dft.org totalement relooké en 2018
- Depuis 2011 : une ouverture sur l'international
- 2013: lancement des rencontres « Parlons DFT »
- 2014: démarrage et développement du maillage de réseaux sociaux
- 2015: Réalisation du webdoc « dialogues autour de DLFT » film à voir
- 2016: La cartographie des compétences médicales nationales beaucoup plus affutée associée à «France DFT en région »
- 2018 : Ouverture d' une permanence physique à la Salpétrière (2eme Lundi du mois de 12h00 à 14h00)
- 2018 : aujourd'hui l'association F-DFT un réseau de plus de 1000 personnes dont 80% issues des familles

Tout cela au service des malades, des aidants, des familles…
…à propos d'une maladie toujours rare mais de moins en moins méconnue…

France-DFT avec le monde scientifique

- Une expertise médicale partie prenante dans l'association (les membres du conseil scientifique)
- Un Centre de Référence :
  Centre National de Référence des Démences Rares ou Précoces : **www.cref-demrares.fr**
- En région : 17 centres de compétence -11 CMRR (Mémoire/ressource Recherche)
- 2018 : l'association F-DFT approche plus de 2000 neurologues

5 ans d'aide à la recherche:

- 2014 : accompagnement participation 2 médecins chercheurs 4 600€
  9ème congrès international sur la DFT à Vancouver
- 2016: 1ere appel à projet avec une dotation de 15 000€
  Développement d'un nouvel outil pour le diagnostic précoce des patients atteints de DFT
- 2018: accompagnement participation 1 médecin chercheur 1 900€
  11 ème congrès international sur la DFT à Sydney

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 équipé dédiée à votre écoute

au **07 61 32 16 77**

avec Brigitte Fromont, Joëlle Swartvagher, et Nicole Millot

IDENTIFIER LES GÈNES MODIFICATEURS DANS LES DFT

par Mathieu Barbier | Chercheur à l'institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Mathieu Barbier travaille de longue date sur la génétique des maladies rares, et il a rejoint l'équipe de recherche d'Isabelle Le Ber à l'ICM il y a trois ans pour travailler sur les aspects génétiques des DLFT dans le cadre de deux projets :

-travailler sur les familles avec des formes héréditaires mais dans lesquelles le diagnostic moléculaire n'est pas posé ;

-expliquer la variabilité de l'atteinte, notamment celle de l'âge de début des symptômes.

Un nombre très important de gènes ont été identifiés au cours des dernières années. Mais, pour beaucoup d'entre eux, seules quelques familles sont concernées dans le monde. D'où les difficultés méthodologiques que nous rencontrons.

Les variations génétiques

Comme vous le savez, l'ADN est codé par une combinaison de 4 lettres et la variation d'une lettre suffit à rendre une séquence totalement illisible. On parle alors de mutation. Dans 30 à 40 % des cas, les causes connues des DLFT sont génétiques. Ces formes se caractérisent par des antécédents familiaux, et la vingtaine de gènes connus aujourd'hui en explique la majorité.Le fond génétique varie d'un individu à un autre, ce qui explique que chaque être humain soit différent.

Parmi les 3 milliards de lettres de base, 10 millions de variations fréquentes sont répertoriées à ce jour. Ces différences n'affectent pas, ou très peu, les séquences importantes pour la vie et la biologie. En revanche, dans le cas d'une pathologie existante ou d'une mutation pré-existante, elles peuvent avoir un effet. L'objectif de notre projet consiste à identifier l'effet des variations fréquentes dans la population générale sur le développement ou l'évolution de la pathologie



Identifier les gènes modificateurs d'une pathologie

Dans nombre de pathologies, le niveau d'atteinte est souvent très variable d'un individu à l'autre. Il dépend d'une part de notre fond génétique, donc de prédisposition, et d'autre part de facteurs environnementaux. Dans les pathologies causées par des mutations génétiques, une mutation suffit à expliquer l'apparition de la maladie, mais elle ne suffit pas à expliquer la variabilité de l'atteinte. Nos projets poursuivent deux objectifs :

- mieux prédire l'évolution d'une maladie ;
- mieux comprendre les voies biologiques qui dysfonctionnent.

Dans les DLFT en particulier, la variabilité est très importante, tant dans la présentation clinique (formes comportementales, langage, etc.) que dans l'âge de début. Si l'âge moyen est de 60 ans, il existe des atteintes plus précoces et d'autres beaucoup plus tardives. Il existe même quelques cas dits de pénétrance quasi incomplète de la maladie, avec des individus extrêmement âgés porteurs de la mutation qui ne développent pas la maladie. C'est assez encourageant. Cela signifie que des facteurs indépendants de la mutation font varier l'âge de début.

Pour les étudier, nous avons initié une approche statistique dite familiale. Cette approche est plus puissante et nécessite moins d'individus, mais requiert d'avoir accès aux données cliniques des patients index et apparentés.

En l'occurrence, les données cliniques provenant de 504 individus de 133 familles c9orf72, fournies par le CNR-DR nous ont notamment permis d'estimer l'héritabilité de la maladie (variabilité due à la génétique/variabilité totale de l'âge de début). Elles montrent :

- une héritabilité importante, puisque plus de la moitié de la variabilité de l'âge de début peut être expliquée par la génétique ;
- que les paires d'apparentés proches semblent plus concordantes que les apparentés distants
- que les facteurs environnementaux partagés ne sont pas en cause.

En outre, grâce aux prélèvements des patients index et apparentés, nous avons cherché à étudier les facteurs génétiques expliquant la variabilité de l'atteinte. Nous avons mis en évidence une région sur le chromosome X qui semble être impliquée, et influencer l'âge de début des symptômes dans les familles c9orf72, à proximité du gène impliqué dans le fonctionnement de la synapse SLITRK2. Dans le même temps, plusieurs publications récentes ont montré que cette protéine c9orf72, dont on ne connaît pas véritablement la fonction, est localisée au niveau de la synapse.

Dans le même temps, plusieurs publications récentes ont montré que cette protéine c9orf72, dont on ne connaît pas véritablement la fonction, est localisée au niveau de la synapse. Nos résultats sont donc à la fois encourageants et cohérents avec ce qui commence à être publié. Qui plus est, ils ont été répliqués dans une cohorte indépendante de 124 patients non-apparentés, via les données d'un consortium international.

Nous sommes tentés de conclure de nos recherches que les variations qui peuvent avoir un effet sur SLITRK2 pourraient permettre de limiter l'effet de la mutation c9orf72. Les personnes porteuses de cette variation ayant un âge de début de la maladie un peu plus précoce, le fait de porter cette variation pourrait être un facteur de risque, mais le fait de ne pas la porter pourrait être un facteur protecteur. Et en jouant sur le gène SLITRK2, l'on pourrait limiter les effets de la mutation pathologique dans c9orf72. Cela reste à valider dans une cohorte plus large.

Nous entendons aussi nous intéresser aux autres DLFT – même si les premiers résultats laissent penser que l'association de la variation avec l'âge de début des symptômes semble être relativement spécifique aux mutations c9orf72.

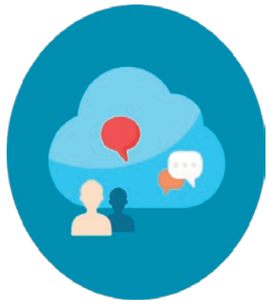
Par ailleurs, il convient de noter que ces variations sont des facteurs de risque, pas de prédiction exacte de l'âge de début. On ne peut donc absolument pas l'utiliser en conseil génétique. L'intérêt est de mieux comprendre ce qui se passe dans les DLFT et de pointer le fonctionnement de la synapse, pour identifier de potentielles cibles thérapeutiques permettant de repousser au maximum l'âge de début des symptômes.

Ce projet illustre :

- l'intérêt des informations que vous fournissez lors des consultations ;
- l'intérêt des prélèvements effectués sur les patients ;
- l'intérêt d'identifier des facteurs génétiques influençant l'âge de début des symptômes.

Ce travail sera présenté en session plénière du congrès mondial de Sydney. C'est une forte reconnaissance de nos travaux et du nouveau type de méthodologie que nous proposons. Or se faire connaître permet aussi d'établir des collaborations, pour convertir les données de recherche fondamentale en recherche plus appliquée. Je remercie l'association France-DFT de participer au financement de mon voyage.

ECHANGES AVEC LA SALLE



Avez-vous pu dégager un invariant dans l'histoire des familles des patients pour lesquels vous avez mis en évidence des mutations génétiques ? D'autres éléments déclencheurs d'un âge précoce ou tardif ont-ils déjà été repérés dans la clinique ?

En dehors des facteurs environnementaux de risque connus dans les DLFT, nous n'avons pas identifié d'invariant. Notre seul critère était de travailler sur une cohorte la plus homogène possible, afin que la cause génétique soit homogène, et de sélectionner les âges de début pour lesquels les informations étaient les plus fiables.

De la même façon, nous n'avons pas observé d'éléments répétés dans les dossiers des familles.



L'EDUCATION THERAPEUTIQUE DE S PATIENTS

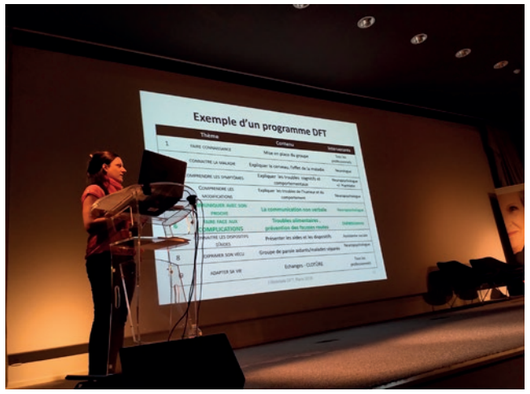
par Cécile Diebolt, Neuropsychologue, CMRR CHU de Limoges

En 2009, nous avions créé un groupe de parole et d'information pour les patients atteints d'atrophie corticale postérieure et leurs proches. Cela nous avait permis de constater que la parole des patients est très riche et pertinente, alors qu'elle est souvent discréditée. Nous avions également observé de véritables tentatives de s'adapter à leurs déficits. C'est ainsi que nous avons décidé de proposer une éducation thérapeutique des patients (ETP) pour des patients atteints de maladies neurodégénératives. C'est le cas depuis 2011.

L'ETP vise à rendre autonome le patient atteint d'une maladie chronique – ce que sont les maladies neurodégénératives – en lui permettant d'acquérir des compétences de savoir, de savoir être et de savoir-faire. Cette démarche est d'autant plus appropriée que le diagnostic est précoce. En effet, les symptômes sont faibles et les capacités pleinement préservées. En outre, dans ces pathologies, il est difficile de mettre en œuvre des programmes adressés aux seuls patients – qui ont parfois peu conscience de leur maladie, voire pas du tout. Aussi avons-nous fait le choix d'inclure l'aidant familial dans cette prise en charge. C'est bénéfique pour le patient comme pour l'aidant. Pour le patient, la participation de l'aidant rend l'environnement rassurant. Pour l'aidant, l'ETP permet de mieux comprendre la maladie et d'adapter son quotidien mais aussi son regard.

Notre programme a été validé par l'ARS Limousin pour trois ans en 2011, puis renouvelé en 2014 et en 2017. Il est ajusté et actualisé au fil de l'eau. L'équipe est constituée d'une neurologue, d'une infirmière et de trois neuropsychologues. Parmi ces dernières, je suis référente pour les DFT. Nous sommes également assistés de différents partenaires : une équipe psychiatrique, une assistante sociale, une diététicienne, une orthophoniste et une conseillère en génétique. En général, un groupe ETP compte quatre à cinq binômes aidant/aidé. Les groupes sont fermés et les quatre à cinq binômes restent les mêmes tout du long.

Le programme est proposé après l'annonce diagnostique. S'il est accepté, un diagnostic éducatif est établi pour identifier les attentes et les ressources du binôme. En cas de refus, de déni ou d'anosognosie trop importante, l'aidant est dirigé vers un programme de formation.



Nous organisons une réunion par mois durant l'année scolaire,
D'une durée de deux à trois heures. Le binôme est ensemble ou séparé selon le thème abordé.
Le programme se déroule globalement de la façon suivante :

- faire connaissance ;
- connaître la maladie ;
- comprendre les symptômes
- comprendre les modifications ;
- communiquer avec son proche ;
- faire face aux complications ;
- exprimer son vécu ;
- connaître les dispositifs d'aide ;
- adapter sa vie.

Les thèmes spécifiques aux DFT sont la communication non-verbale, les troubles alimentaires et, selon les patients présents dans le groupe, les risques génétiques. L'an dernier, des aidants ont également souhaité faire un point sur la prise en charge non-médicamenteuse dans les autres pays.

Nous proposons également un ETP de suivi, avec deux à trois réunions par an.

Entre 2011 et 2016, 10 programmes ont été mis en œuvre, dont trois groupes sur les DFT comportementales et un groupe sur l'aphasie sémantique. 16 patients et 16 aidants DFT y ont participé.

Le diagnostic éducatif fait ressortir la prévalence des hommes dans les groupes DFT. Il montre aussi que les patients DFT sont intéressés par tous les thèmes proposés, tandis que les malades d'Alzheimer formulent des demandes plus ciblées. Chez les aidants, la situation inverse s'observe : les demandes sont plus ciblées en cas de DFT (comprendre la maladie et gérer le quotidien)L'étude sur l'efficacité des programmes proposés à Limoges est encore en cours. Toutefois, une méta-analyse effectuée à partir de 45 articles parus entre 1988 et 2014 sur toutes les prises en charge psychosociales met en lumière les critères d'efficacité chez l'aidant :

- amélioration du bien-être psychique ;
- meilleure connaissance de la maladie ;
- meilleures stratégies de copying (ajustement et adaptation).

Chez le patient, l'effet est moindre mais existe quand même :

- institutionnalisation retardée ;
- meilleure adaptation ;
- comportement légèrement amélioré.

QUELLES SONT LES CONNAISSANCES SUR LA MALADIE ? OÙ EN EST LA RECHERCHE ?

Dr Isabelle Le Ber
Neurologue, CNR-DR, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Les DLFT sont apparentées à la maladie d'Alzheimer. Elles sont rares, puisqu'elles touchent environ 10 000 patients en France, contre 850 000 pour Alzheimer. Les régions cérébrales touchées sont frontales et temporales. Ce sont celles qui contrôlent le comportement, les émotions et le langage. Les causes sont encore souvent méconnues, même si l'on commence à en identifier certaines, en particulier génétiques.

C'est en 1892 qu'Arnold Pick décrit pour la première fois les atrophies lobaires. Il a ensuite fallu attendre le début du XXe siècle pour qu'Alois Alzheimer décrive des lésions d'une certaine forme de DLFT, qu'il a appelé les corps de Pick – raison pour laquelle durant des années, l'on a parlé de « maladie de Pick ». Par la suite, les connaissances ont avancé de façon relativement modeste. Ce n'est qu'à partir de 2005-2006 qu'elles ont véritablement explosé. C'est à cette époque, en effet, que l'on a redéfini les formes cliniques de la maladie et que l'on a identifié à la fois les lésions neuronales qui provoquent les symptômes et un certain nombre de causes.

Les DLFT incluent six variants :

- la forme la plus fréquente est la DFT comportementale ;
- deux autres formes commencent par des troubles langagiers : les aphasies primaires progressives sémantiques ou non-fluentes ;
- dans certains cas, les troubles peuvent être associés à des troubles moteurs – on parle alors de SLA (sclérose latérale amyotrophique) ;
- deux formes particulières associent des troubles cognitifs et de nature frontale à un syndrome parkinsonien (syndrôme corticobasal, paralysie supranucléaire progressive).

Les DLFT sont dues à l'accumulation de protéines anormales dans les neurones, en l'occurrence ceux des lobes frontaux et temporaux (« inclusions protéiques »). Cette agréation entraîne une destruction des cellules du cerveau qui, lorsqu'elle est suffisamment avancée, provoque les symptômes cliniques de la maladie.

Des lésions multiples

Jusqu'en 2006, les légions responsables n'étaient identifiées que dans 30 % des cas. Il s'agissait des lésions de la protéine TAU (DLFT-TAU).
Ce n'est qu'en 2006 puis 2009 que des découvertes majeures ont été faites, avec l'observation des lésions de la protéine TDP-43 (60 % des cas) et de la protéine FUS (10 % des cas). Ces protéines ont des fonctions différentes. TAU intervient dans la structure de la cellule et sert au transport des vésicules et des molécules. TDP43 et FUS, quant à elles, sont impliquées dans le métabolisme de l'ARN, c'est-à-dire dans la régulation de l'expression des gènes.

Depuis, nous avons observé qu'il existait

- au moins 12 formes lésionnelles différentes
- au moins 5 dans les formes TAU ;
- au moins 4 dans les formes TDP-43 ;
- au moins 3 dans les formes FUS.

Cela montre à quel point ces maladies sont complexes, tant au niveau clinique (variants) qu'au niveau lésionnel (formes lésionnelles).
Il semble qu'il existe des corrélations entre certaines présentations cliniques et certaines formes lésionnelles. Ainsi, dans la majorité des cas, le syndrome corticobasal ou la PSP sont associés à des lésions TAU. C'est aussi le cas des SLA qui sont le plus souvent associées à des lésions TDP-43. Mais dans d'autres formes cliniques, comme les formes non-fluentes d'aphasie primaire progressive ou la forme comportementale de DFT (qui est la plus fréquente », il peut y avoir soit des lésions TAU, soit des lésions TDP-43, soit des lésions FUS – ce qui s'avère problématique dans l'optique d'éventuelles thérapeutiques à venir, puisque lorsqu'un de ces patients vient en consultation, il n'est pas possible de savoir à quel type de lésions est liée sa maladie.

Aujourd'hui, le diagnostic de la protéine apathique ne peut se faire qu'après le décès des patients, lorsque ceux-ci ont fait don de leur cerveau. D'où un fort besoin de marqueurs lésionnels, notamment dans la perspective des traitements anti-TAU en cours de développement dans la maladie Alzheimer et qui pourraient un jour être éventuellement applicables à certains patients DLFT.

Des avancées sont déjà à noter dans le domaine de l'imagerie cérébrale, qui permet ainsi de mesurer la consommation de glucose par le cerveau. Certains marqueurs spécifiques de certaines protéines. Dans la maladie d'Alzheimer, par exemple, le traceur TEP-TAU permet d'authentifier des lésions amyloïdes du vivant du patient. Il en existe quelques autres, développés depuis cinq ans. Ils sont encore en cours d'évaluation, mais laissent envisager une potentielle ouverture vers un nouvel outil de diagnostic mais aussi de suivi de la maladie. Pour l'instant, le TEP-TAU n'est utilisé qu'en examen de recherche, pas en pratique clinique. Mais nous avançons.

Les causes des liaisons

Chez 70 % des patients, les causes ne sont pas identifiées. Il existe des facteurs favorisants, comme les apnées du sommeil, l'alcoolisme chronique ou certains médicaments, mais la cause elle-même n'est pas connue.

ECHANGES AVEC LA SALLE



Le terme d'éducation peut faire peur à des adultes qui s'estiment déjà éduqués. Peut-être vaudrait-il mieux employer « formation » ?

Le plus souvent, je présente notre dispositif comme un groupe de parole, d'échange et d'information sur la maladie. Mais sur le plan administratif, la formule consacrée est « ETP ».

Quel est l'effet à plus long terme ? Certaines études montrent que parallèlement aux groupes, un suivi individuel aurait un effet bénéfique et peut-être plus durable.

L'efficacité de l'ETP, en complément de toutes les autres formes d'accompagnement, ne fait aucun doute. Il ne faut pas hésiter à multiplier les approches pour répondre aux besoins spécifiques de chacun, mais aussi parce que ce type de programme ne convient pas à tous.

L'écart entre le message de l'aidant et celui du patient est souvent significatif, et il me semble important de recueillir systématiquement celui du patient, même si c'est difficile.

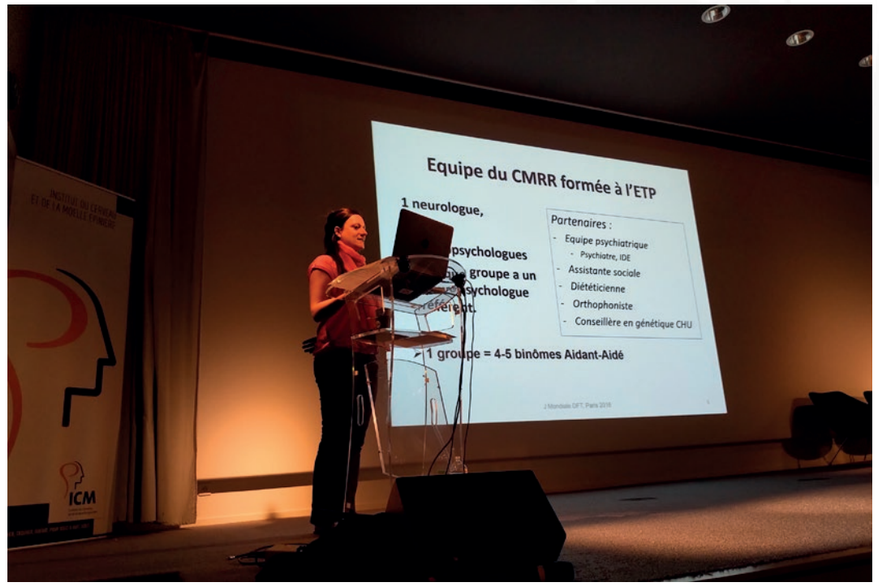
À Limoges, je l'ai dit, nous favorisons une approche globale incluant le patient et l'aidant. La parole du patient est primordiale. Nous proposons d'ailleurs souvent des séances exclusivement constituées de patients, afin que leur parole soit davantage libre qu'en présence des aidants.

Dominique de Blanchard

L'association France-DFT a été créée par des aidants constitués en « groupe de parole » à la Pitié-Salpêtrière. Ce groupe était ouvert aux aidants et aux patients, ensemble ou séparément. Pour les aidants, le passage de « groupe de parole » en « ETP » a été assez incompréhensible – jusqu'au jour où nous avons compris que les subventions dépendaient de l'appellation ! En tout état de cause, il importe de préciser que ces deux dispositifs suivent la même démarche.

Comment inciter un patient qui nie sa maladie à participer à un groupe ETP ?

Si l'anosognosie est trop importante et si la maladie n'est pas du tout acceptée, c'est compliqué. Nous évoquons malgré tout l'ETP, en proposant de démarrer le programme ultérieurement. Nous recevons le binôme, puis le patient seul puis l'aidant seul, pour expliquer la démarche.
Par ailleurs, la désinhibition, souvent présente dans une DFT, permet d'aborder tous les sujets avec humour – ce qui rend les choses plus acceptables pour le patient. Mais cela impose un travail en amont. Si l'anosognosie est trop forte, le patient ne s'y retrouvera pas – et le reste du groupe non plus.



Les récentes avancées concernent surtout les causes génétiques, impliquées dans 30 % des cas. Elles sont évoquées en cas d'histoire familiale de la maladie. Lorsque plusieurs membres d'une même famille sont atteints d'une DLFT ou d'une pathologie du spectre des DLFT, nous pouvons alors proposer la réalisation d'un test génétique.

Entre 1995 et 2005, 4 gènes avaient été identifiés, responsables de formes assez rares de la maladie. Depuis 2005, 15 nouveaux gènes l'ont été, notamment GRN et c9orf72, grâce à l'amélioration des techniques de séquençage et à l'apparition du séquençage nouvelle génération.

Le gène c9orf72 (identifié fin 2011) est un motif de six molécules (GGGGCC). Chez les individus non porteurs de la maladie, le nombre de répétitions de ce motif est inférieur à 23. Au-delà, cette répétition devient pathologique. En l'occurrence, chez les patients porteurs de la mutation, l'on observe entre plusieurs centaines et plusieurs milliers de motifs GGGGCC. La mutation est aussi présente dans l'ARN, qui est la copie du gène. Elle entraîne trois conséquences :

- la structure du gène étant modifiée, il est plus difficile de fabriquer la protéine ;
- l'ARN étant lui-même porteur de la mutation, il s'accumule dans le noyau des cellules pour constituer des agrégats (ou foci) d'ARN ;
- l'expansion de GGGGCC fabrique de petites protéines (dipeptides) qui n'existent normalement pas dans l'ARN, et qui s'accumulent dans le reste de la cellule.

Les chercheurs ont élaboré des modèles cellulaires pour tenter de reproduire ces trois mécanismes dans des cellules génétiquement modifiées et dans des modèles souris pour évaluer lequel est délétère et produit la maladie, ou s'il faut la combinaison de deux d'entre eux ou des trois pour entraîner une neurodégénérescence.

Il en ressort que la diminution de la protéine c9orf72 semble avoir assez peu d'impact. Par ailleurs, certains dipeptides seraient protecteurs et d'autres seraient délétères. En revanche, les foci d'ARN sont très toxiques pour les neurones.

Une perspective thérapeutique prometteuse a émané de ces recherches : la thérapie antisens, qui vise à produire des oligonucléotides antisens capable de cibler l'ARN c9orf72 mutant pour l'inhiber ou le détruire. Les premiers résultats sont prometteurs.

Ainsi, en sept ans, nous sommes passés de l'identification d'une mutation particulière à la compréhension des mécanismes délétères associés à cette mutation et à des perspectives intéressantes – qui ne sont pas au stade de l'essai thérapeutique, car elles sont en cours de validation sur des modèles animaux.

Traiter le plus précocement possible : l'étude de la phase pré-symptomatique

Il est probable que les traitements, comme dans les autres maladies neurodégénératives, sont plus efficaces s'ils sont délivrés le plus précocement possible.

On sait que les patients développent les symptômes à un stade donné de constitution des lésions, lesquelles se constituent dans le cerveau ou dans le système nerveux central de façon très progressive plusieurs années voire plusieurs dizaines d'années avant l'apparition des symptômes cliniques. Ce n'est qu'à un certain stade de sévérité qu'elles entraînent un dysfonctionnement des régions du cerveau et produisent des symptômes cliniques. C'est à ce moment-là que nous voyons la maladie.

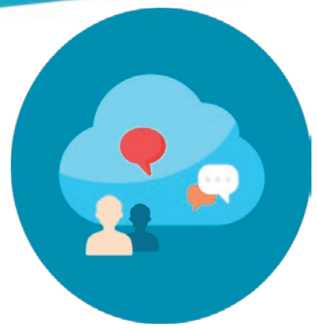
La phase pré-symptomatique, dite silencieuse, représente probablement l'intervalle idéal pour traiter les personnes. L'objectif vise donc à initier les traitements très précocement. C'est difficile dans les formes non-génétiques de la maladie. Mais dans les formes génétiques, nous savons que les apparentés sont à risque et il est possible d'anticiper ce type d'approche. Cela impose de disposer de marqueurs (via l'imagerie fonctionnelle, biologique ou structurelle) du début des lésions, et qui permettent de suivre l'évolution de celles-ci durant la phase pré-symptomatique, pour évaluer si les thérapeutiques sont efficaces ou non.

Nous avons développé deux projets en ce sens : Predict-PGRN et PrevDemALS. Les participants sont évalués à trois reprises, tous les 18 mois, avec des examens d'IRM, de métabolisme cérébral et de prélèvement sanguin, ainsi que des tests neurologiques, comportementaux et cognitifs. Les résultats très préliminaires mettent en évidence une modification du noyau thalamique 10 ans avant le début des symptômes. C'est observé en IRM cérébrale et en TEP-FDG métabolisme cérébral. Cela permet de cibler les régions à surveiller pour initier des traitements chez les personnes à risque en phase pré-symptomatique. Ces résultats sont importants parce qu'ils montrent que l'on peut probablement identifier des marqueurs précoces. J'insiste quant au fait qu'il s'agit de résultats très préliminaires, qui méritent d'être confirmés. Mais ils montrent que parallèlement à l'avancée sur les traitements, nous arrivons à avancer sur les marqueurs.

Ainsi, 2018 marque le début de l'ère des premières perspectives de thérapeutique ciblée.



ECHANGES AVEC LA SALLE



Quand un nouveau gène causant la DLFT est découvert, le recherchez-vous chez des patients pour lesquels vous avez déjà fait un prélèvement génétique de diagnostic ?

Il faut attendre un certain délai avant qu'une découverte effectuée dans un cadre de recherche passe au laboratoire de diagnostic. Toutefois, si le tableau clinique (âge de début, histoire familiale) peut correspondre à un nouveau gène, les prélèvements peuvent être analysés pour rechercher le nouveau gène même s'ils ont été effectués plusieurs années auparavant.
L'analyse génétique de diagnostic commence toujours par les deux gènes les plus fréquents – en l'occurrence, dans les DLFT, c9orf72 et GNR. Si l'analyse est négative, nous passons aux autres gènes, beaucoup plus rares.

Quel serait le mode d'administration des nouvelles thérapeutiques que vous avez évoquées ?

J'insiste sur le fait que ces perspectives restent très préliminaires. Il pourrait s'agir d'une injection en intrathécale, à l'instar d'une ponction lombaire.

Quand le résultat obtenu suite à un don de cerveau est connu, que se passe-t-il ? Sommes-nous contactés ?

Si vous souhaitez qu'un médecin particulier vous contacte pour vous transmettre le résultat, il faut le mentionner à Marie-Claire Artaud, coordinatrice au GIE Neuro-CEB, afin qu'elle lui transmette le compte rendu. Ces résultats sont très techniques et compliqués à lire.

Marie-Claire Artaud

Légalement, il n'est pas possible de demander les résultats médicaux d'un proche. Toutefois, lorsque vous signez l'autorisation de prélèvements post-mortem, vous devez préciser qui pourra avoir connaissance des résultats. Dans le cas du don de cerveau, ils ne peuvent être transmis que par le médecin traitant du donneur, si la famille les demande et si le donneur avait donné son accord. Le cas échéant, je peux aussi les transmettre au Dr Le Ber pour les patients qu'elle suivait.
*Je vous invite à consulter le site **www.neuroceb.org**. Vous y trouverez mes coordonnées. N'hésitez pas à me contacter !*

Si un patient refuse de faire un test génétique, ses enfants peuvent-ils demander à le faire ?

Non. Le test doit initialement être effectué chez un patient. En effet, si l'on ne trouvait pas de mutation à l'issue d'un test chez l'enfant, on ne pourrait pas savoir si c'est parceque le patient lui-même n'est pas porteur de la mutation, ou s'il y a bien une cause génétique mais que l'enfant n'en est pas porteur.

Mon mari est décédé en 2009. Les résultats de son analyse post-mortem ont mis en avant TAU, TDP43 et SLA. Si on faisait l'analyse aujourd'hui, trouverait-on d'autres protéines qui soient la cause de sa maladie ?

Non, car les lésions spécifiques de certaines formes génétiques (foci d'ARN, dipeptides) ne sont pas recherchées en diagnostic. Dans cette maladie, pour l'instant, le marquage pour le diagnostic des DLFT est toujours TAU, TDP43 et FUS.

Deux de mes enfants sur trois ont accepté d'être sujets de recherche. Les injections qui leur sont faites dans le cerveau dans ce cadre présentent-elles des risques ?

Nous n'injectons que du glucose, qui est utilisé comme un traceur et qui n'est pas toxique. Il existe des contre-indications à cet examen, mais nous les vérifions avant.

Daisy Rinaldi

S'il y avait un quelconque danger, nous n'aurions pas le droit de le faire. Nous passons devant des comités d'éthique qui nous donnent l'autorisation de faire des protocoles de recherche clinique.

Qu'advient-il des cerveaux une fois qu'ils ont été donnés ? Comment sont-ils conservés ?

Marie-Claire Artaud

Nous les conservons à -80 degrés durant 10 ans. Au-delà, en effet, le cerveau commence à se dégrader. Par ailleurs, nous privilégions les cerveaux prélevés plus récemment, qui seront plus utiles pour la recherche.
Ensuite, ils sont partiellement incinérés selon un protocole particulier. Nous en conservons toujours un morceau qui permettra d'effectuer des études génétiques pour chercher un nouveau gène, le cas échéant.

Si la personne n'est plus en capacité de décider de donner son cerveau, comment procéder ?

La loi française encadre la procédure : les proches peuvent porter témoignage que le don était le souhait du défunt, même s'il n'avait été exprimé qu'oralement.

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

Présentation de l'accueil de jour Les Portes du Sud

Marie-Laure Martin Directrice des accueils de jour thérapeutiques de l'association ISATIS Présidente de l'ADAJ, Paris

Les accueils de jour se sont développés avec les premiers plans Alzheimer, au début des années 2000. Ils sont définis comme des dispositifs favorisant le maintien à domicile et le répit des aidants. La mesure n°29 du Plan maladies neurodégénératives 2014-2019 indique qu'il s'agit de proposer aux malades et à leurs proches une palette de solutions plus large.

Paris compte 19 structures autonomes (non-rattachées à un Ehpad), de 12 à 25 places, dans 14 arrondissements, gérés par 9 associations et le CASVP. Tous bénéficient d'une aide extralégale de la ville de Paris, ce qui permet d'appliquer un prix de journée unique défini en fonction du revenu. Trois d'entre eux sont à destination des jeunes malades.

Ces accueils de jour s'adressent à des personnes ayant une maladie neuro-évolutive et à leurs proches aidants, vivant à domicile, dans une logique de territoire afin de favoriser la proximité. Il est intéressant de noter que 50 % des personnes accueillies dans les centres parisiens vivent seules.

Leurs missions sont les suivantes :
- préserver l'autonomie des personnes accueillies (freiner l'évolution) ;
- prévenir les situations de crise (alerter quand les clignotants sont au rouge) ;
- conforter les liens sociaux (lutter contre l'isolement) ;
- offrir des moments de répit et de pause (soutien, conseil) ;
- revaloriser les personnes accueillies (changer le regard).

Les personnes accueillies nous sont adressées par le réseau hospitalier ou libéral, ainsi que par la filière médico-sociale. Ce partenariat conforte notre capacité à répondre de manière adaptée aux besoins.

L'accueil se fait en semaine, en général durant une journée entière, une ou deux fois par semaine selon le projet d'accompagnement personnalisé construit et proposé au patient et à sa famille au terme d'un bilan dressé après un mois. Les locaux sont plutôt chaleureux, clairs et conçus pour assurer la sécurité et favoriser l'autonomie. Les équipes sont pluridisciplinaires.

Nous proposons des activités autour de la vie quotidienne (atelier cuisine, atelier jardinage), mais aussi des ateliers manuels, des ateliers cognitifs, des ateliers bien-être et relaxation, des ateliers motricité et des projets associant les proches. Nous avons monté une chorale, qui se produira le 13 octobre un spectacle à la mairie du 13e arrondissement.

Les chansons ont été écrites par les personnes accueillies et par leurs proches. Depuis cinq ans, nous organisons également des Olympiades inter-accueils de jour. Les prochaines se tiendront le 6 octobre. Elles réuniront 14 structures parisiennes et 200 personnes, avec les familles.

Les conditions de réussite sont :

- le consentement et l'envie de la personne (évalués régulièrement) ;
- l'inscription dans un collectif ;
- la capacité à ressentir les bénéfices (ambiance, absence d'enjeu de performance, contacts…) ;
- la mobilisation et l'adhésion de l'entourage ;
- l'organisation du transport ;
- la stabilisation de la situation au domicile.

Trois bénéfices majeurs sont identifiés :

- amélioration de la qualité de vie des patients (préservation de l'autonomie, retissage de liens sociaux, reconquête de la confiance en soi et de son identité) ;
- rupture de la spirale de l'isolement des proches (du temps libéré pour soi, soin du lien familial, orientation vers des dispositifs de répit personnalisés) ;
- prévention des situations de crise (regard pluridisciplinaire et présence d'un médecin, aide à la décision et/ou à la mise en place de solutions alternatives).

Lorsque les troubles du comportement se majorent, la prise en charge cesse progressivement et un relais est envisagé en concertation avec les familles.

ECHANGES AVEC LA SALLE



Dominique de Blanchard

À Paris, seuls trois centres sont spécialisés pour les malades jeunes atteints de DLFT. Par ailleurs, dans ces pathologies, les risques du comportement oblitèrent souvent les possibilités d'accueil dans un accueil de jour.

Cécile Diebolt

La proportion de patients DLFT est en effet plus faible que celles atteintes d'Alzheimer. Je l'évalue à 10 %. Peut-être aussi parce que ces patients sont moins orientés vers nous. Par ailleurs, nous proposons toujours un essai aux familles ou aux médecins qui nous contactent. Nous avons observé que l'effet de groupe permettait parfois de réduire certains symptômes. Enfin, même si j'oriente en général les patients de moins de 60 ans vers les centres spécialisés, il existe de belles réussites quand des patients jeunes et des patients plus agès se sont mélangés.

Existe-t-il un référencement national pour les accueils de jour et les hôpitaux de jour thérapeutiques ?

Non. Mais vous pouvez vous adresser aux départements, car nos structures médico-sociales sont financées par les départements et les ARS, ainsi qu'aux CLIC ou aux plateformes de répit.

Les aphasies primaires progressives : pistes thérapeutiques

Dr Marc Teichmann, Neurolinguiste, praticien hospitalier, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

Les critères qui permettent de poser le diagnostic d'une aphasie primaire progressive sont les suivants :

- des troubles du langage d'évolution progressive, qui renvoient à un processus dégénératif ;

- un trouble cognitif limité ou principalement lié au langage pendant au moins deux ans et une absence de limitation de l'autonomie autre que celle liée aux troubles du langage – à la différence de ce qui s'observe dans la maladie d'Alzheimer.

Il existe trois formes d'aphasie primaire progressive.

- Aphasie primaire progressive non-fluente (ou agramatique) : le discours est laborieux car les patients substituent ou inversent les phonèmes et les syllabes. Les mots sont donc phonologiquement mal formés. Les sons du langage sont en quelque sorte mixés. Peut s'y ajouter un agramatisme, c'est-à-dire des erreurs de syntaxe (phrases mal formées, verbes mal conjugués).

- Aphasie primaire progressive sémantique : le discours est fluide mais creux, car il n'a pas de sens. Le concept ne trouve pas la forme du mot approprié. Par ailleurs, si des mots sont proposés de façon isolée, le patient ne les comprend pas– même lorsqu'il s'agit de mots très fréquemment utilisés.

- Aphasie primaire progressive logopénique : le discours est fluide, mais le patient manque de mots. Il n'accède plus à leur forme, ni sonore ni écrite. C'est le phénomène du « mot sur le bout de la langue ». En outre, ces patients n'ayant plus de mémoire ultra courte (« mémoire de travail oral »), ils peinent aussi à comprendre les phrases qu'on leur adresse.

Pour agir thérapeutiquement et cibler la rééducation, il est indispensable de savoir où se situent les déficits des patients, tant sur le plan du système linguistique que sur le plan anatomique et sur le plan biologique. C'est globalement le cas aujourd'hui. Grâce à cela :

- la caractérisation de l'atteinte au sein du système linguistique permet d'élaborer des modèles psycholinguistiques et d'envisager des rééducations spécifiques pour les trois formes d'aphasie primaire progressive .

- la caractérisation des réseaux neuronaux impliqués permet d'élaborer des modèles neurolinguistiques et d'envisager des stimulations transcrâniennes .

- la caractérisation biologique permet d'élaborer des modèles neurobiologiques et d'envisager des essais pharmacologiques. Ce volet intéresse particulièrement l'industrie.

Je souhaite vous parler aujourd'hui de la piste de l'interaction avec les zones corticales et sous-corticales par la stimulation transcrânienne, qui donne déjà lieu à de premiers résultats. Il existe trois grandes formes de stimulations :

- La TMS (stimulation magnétique) ;

- Le courant direct ;

- La tDCS (à courant continu). Cette alternative, moins focale, entraîne des effets somato-sensoriels facilement contrôlables et avec des effets secondaires purement locaux, sans risque épileptique.

Pour interagir avec les réseaux du langage, on peut opter pour une méthode incitatrice, qui vise à booster le système (TMS à haute fréquence ou tDCS anodal), ou pour une méthode inhibitrice de certaines zones (TMS ou tDCS cathodal).



La stimulation transcrânienne est très à la mode, surtout dans le cas de dépressions. Bien que les méta-analyses ne soient pas encore très concluantes, elle est appliquée par un certain nombre de psychiatres en pratique clinique.

Dans le domaine du langage, cette piste a d'abord été explorée pour les AVC. Des centaines d'études ont été conduites, avec des effets prometteurs mais surtout des limites – par exemple parce que les cohortes sont trop petites et les cas sont isolés, ou encore parce que les études sont rarement conduites en double aveugle. Deux types de simulation semblent être les plus efficaces pour accélérer la récupération du langage :

- une stimulation excitatrice, qui vise à booster la zone langagière à gauche ;
- une simulation inhibitrice des zones du langage à droite (pour booster indirectement à gauche).

Quelques études ont également été conduites dans les maladies neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer. Les résultats transitoires sont encourageants mais restent très mitigés. Seules trois mini-études ont été menées dans les DLFT, sans aucun résultat concluant.

Dans les aphasies primaires progressives, on dénombre un peu plus d'une quinzaine d'études.

Toutes présentent des limites méthodologiques qui ne permettent pas d'interpréter les données avec certitude : grande majorité de single case reports, quelques cohortes de très petite taille, pas de double aveugle et/ou pas de placébo et/ou pas de contrebalancement des modalités de stimulation, pas de stimulation des régions du langage. Pourtant, le modèle est assez homogène. En effet, au stade débutant, tous les patients présentent le même profil d'atrophie.

Pour aller plus loin, une étude mono-centrique a été organisée il y a deux ans en double aveugle contre placebo, avec une cohorte assez conséquente (60 patients répartis en groupes de 12) permettant de contrebalancer les stimulations. Le type de stimulation a été adapté à la pathologie. Les objectifs étaient les suivants :

- générer une preuve de concept de la modulation efficace du système sémantique, lexical ou langagier chez ces patients ;
- déterminer la meilleure façon de stimuler (exciter à gauche ou inhiber à droite) ;
- mieux comprendre les réseaux du langage.

L'un des groupes était constitué de 12 patients souffrant d'une aphasie primaire progressive sémantique. Chaque patient suivait trois séances de stimulation de vingt minutes, précédées et suivies d'un test linguistique.

Les conclusions de cette étude, publiés il y a deux ans, montrent l'efficacité de la stimulation dans l'aphasie primaire progressive sémantique, avec un gain de fonction sur la modalité verbale tant avec la stimulation droite qu'avec la stimulation gauche ;

- des temps de réaction réduits.
- une efficacité de la modulation immédiate d'un secteur particulier de la sémantique.
- l'effet plus efficace de la stimulation droite inhibitrice que la stimulation gauche excitatrice.

Cette étude pré-thérapeutique ouvre la voie vers des protocoles thérapeutiques. Peut-être que plusieurs séances auront un résultat de plus longue durée, grâce à un effet de neuroplasticité ? Pour répondre à cette question, nous avons envisagé de monter un protocole de 10 séances pour une cohorte de 60 patients, pour lequel nous avons obtenu le soutien de l'AP-HP au travers d'un programme hospitalier de recherche clinique (PHRC).
Nous avons une fois de plus obtenu la preuve préliminaire que la stimulation fonctionne et module le système linguistique des patients atteints de démence sémantique.

FRANCE dft
DÉGÉNÉRESCENCES LOBAIRES FRONTO-TEMPORALES



Mon épouse a une DLFT et est bipolaire. Il y a quelques années, elle a subi une stimulation par TMS qui a bien fonctionné. Quels sont les centres qui proposent ce traitement en région parisienne ?

Comme avec les médicaments, la plus grande rigueur est de mise dans cette démarche. Le boom des stimulations transcrâniennes a surtout bénéficié à ceux qui ont développé les systèmes,plus qu'aux patients eux-mêmes. Il faut donc se montrer très prudent. Il est très compliqué d'interagir avec les zones du langage avec un courant. Sans système de neuro-navigation, le risque existe d'aggraver la situation.

À ce jour, il n'existe aucun protocole validé de stimulation transcrânienne. Je sais que ces activités sont proposées en de nombreux endroits dans le secteur privé, mais je les qualifie de charlatanisme. La priorité est de cibler le diagnostic et d'identifier très clairement la zone dans laquelle se situe l'atrophie ou les lésions cérébrales, avant d'envisager d'interagir par stimulation transcrânienne. Dans cette perspective, le CRN-DR est là pour vous !

Avez-vous des informations sur l'utilisation de la sismothérapie pour ce type de pathologie ?

J'ai effectué une vaste recherche bibliographique sur les différentes méthodes de stimulation. En l'occurrence, à l'époque, en croisant les termes « sismothérapie », « DLFT » et « aphasie primaire progressive », je n'ai trouvé aucune étude.

Pouvez-vous recommander des exercices qu'un aidant pourrait faire pratiquer au malade ?

Pour le moment, il n'existe pas de protocole. Tout est intuition. Mais c'est une bonne chose que l'intuition ! En l'occurrence, la mienne est qu'il est possible de stimuler le patient sur le plan langagier et comportemental, ce qui est important pour le cerveau. Dans le même temps, j'ai aussi l'intuition qu'il ne faut pas sur-stimuler les patients.

Il faut se laisser guider par le bon sens. L'orthophonie a toute son importance également, même si dans cette activité il n'existe pas non plus de protocole validé.

Un contrôle par IRM permet-il de suivre l'évolution des zones atteintes ? Mon neurologue considère que cela ne sert à rien. Qu'en pensez-vous ?

L'abandon médical n'est jamais bénéfique – ni pour le patient, ni pour sa famille. Pour autant, des IRM itératives ne permettent pas nécessairement de comprendre l'évolution de la maladie. Elles montrent tout au plus l'érosion et l'atrophie. Mais il existe un marqueur à la fois plus sensible et plus humain : l'analyse de l'évolution au quotidien par les aidants.

Encore une fois, n'hésitez pas à venir nous voir au CNR-DR, ou à aller voir les centres de compétence en région. Nous sommes vraiment là pour vous.

Avancement des recherches menées grâce au soutien de l'association France-DFT

par leDr Carole Azuar Neurologue, CNR-DR, Hôpital Pitié-Salpétrière, Paris

Je suis heureuse de participer pour la troisième fois à cette journée de l'association France DFT, avec une reconnaissance toute particulière puisque j'ai eu l'immense chance de recevoir l'année dernière une dotation de soutien aux travaux de recherche clinique. Bien qu'elle soit souvent le « parent pauvre » de la recherche, la recherche clinique a toute son importance puisqu'elle se fait avec et pour les patients et leurs familles.

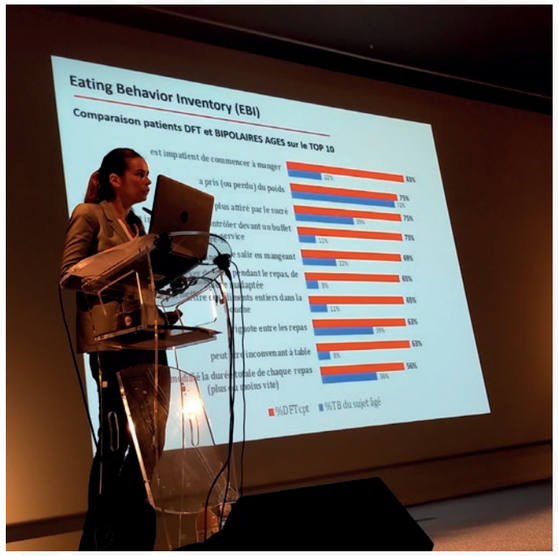
Je souhaite aujourd'hui vous présenter l'aboutissement de deux projets concernant des outils de diagnostic précoce de la pathologie fronto-temporale. L'enjeu du diagnostic est réel, dans la mesure où il n'existe pas de marqueur spécifique de cette pathologie – cette absence de marqueur étant responsable d'une errance diagnostique d'environ quatre ans. Or un diagnostic précoce est nécessaire pour permettre une prise en charge spécifique, pour reconnaître le handicap et pour accéder aux informations génétiques, primordiales dans cette pathologie. D'où l'idée de développer des outils de diagnostic précoce à la fois sensibles, spécifiques et utilisables même en consultation : un questionnaire alimentaire et un questionnaire des émotions morales.

Les critères de diagnostic

Les critères diagnostics de la pathologie fronto-temporale sont essentiellement comportementaux, notamment la désinhibition et la perte de sympathie ou d'empathie. Et pour cause, la région touchée, qui est la région orbitaire du cortex frontal, sous-tend les émotions et la cognition sociale et morale. Aussi avons-nous cherché à savoir si les patients présentent, dès le début de leur pathologie, des problèmes de cognition morale – capacité à adapter son comportement à celui des autres, de même qu'à leurs émotions. Un autre critère est celui de l'hyper oralité, qui est une modification du comportement alimentaire. Les outils que nous avons développés visent à aller plus vite et plus précisément au diagnostic.

L'échelle « Moral Emotions Assessment »

Nous savons, depuis les années 2000, que les patients victimes d'une pathologie fronto-temporale présentent un trouble émotionnel très important, qui se traduit notamment par un déficit d'expression émotionnelle et un déficit de reconnaissance des émotions (ni sur le visage, ni dans les intonations vocales). Différentes études montrent aussi que les patients DFT souffrent d'un trouble de la cognition sociale.



Aussi avons-nous décidé de nous pencher sur la question des émotions morales, en considérant qu'elles sont fondées sur plusieurs types de traitement au niveau cérébral : le traitement des émotions primaires, celui de la gestion des conflits, celui de la prévision des conséquences ou encore ceux de l'empathie , de la connaissance des règles sociales et de la théorie de l'esprit. Nous nous sommes également demandé s'il n'y avait pas aussi une atteinte de la cognition morale. Pour répondre à ces questions, nous avons créé une batterie rapide d'évaluation des émotions morales aidant au diagnostic de DFT qui pourrait être utilisable en pratique clinique quotidienne, qui pourrait être remplie directement par le patient et qui ne présenterait pas de risque d'interférence avec d'autres déficits. Ainsi, les patients souffrant d'un trouble de mémoire à court terme ne seraient pas gênés pour remplir cette échelle.

Les objectifs sont les suivants :

- caractériser les troubles de cognition morale des patients DFT ;
- identifier un éventuel déficit spécifique ;
- lister les émotions morales les plus touchées ;
- évaluer si ce type d'outil permet un diagnostic précoce.

Ce questionnaire propose une mise en situation du patient, qui doit indiquer ce qu'il ressent parmi cinq émotions morales négatives (pitié, culpabilité, honte, dégoût, colère,) et deux émotions morales positives (admiration, reconnaissance).

Afin de nous assurer que le test était spécifique à la pathologie DFT, nous avons testé 22 patients DFT et 15 patients avec une maladie d'Alzheimer. Les résultats sont les suivants :

- dans les situations où les sujets sains et les patients Alzheimer ressentent tous la même émotion, les réponses sont plus diffuses chez les sujets DFT ;

- les sujets sains et les malades d'Alzheimer font le même type de réponse sur les items moraux, avec 92 % de réponse correcte en moyenne, tandis que les résultats des sujets DFT ont un score beaucoup plus bas (76 %) ;

- quand il y a une valeur morale, les patients DFT sont d'autant plus déficitaires ;
les émotions morales négatives sont significativement plus altérées que les émotions morales positives ;

- les émotions les moins bien reconnues par les patients DFT sont la culpabilité, la honte et la pitié – ce qui peut expliquer des interactions difficiles avec les autres au quotidien.

Par ailleurs, il apparaît que cette échelle permet de distinguer les patients DFT des patients Alzheimer. En effet, lorsque le score est inférieur à 37/42, le risque d'avoir une pathologie fronto-temporale est significativement plus élevé que celui d'avoir une pathologie d'Alzheimer.

Cette étude confirme donc l'atteinte de la cognition morale. C'est la première à comparer des émotions morales et non-morales. Qui plus est, cet outil semble simple, rapide et discriminant. Il pourrait donc être utilisé en complément d'autres tests pour aider au diagnostic précoce de DFT.

L'aboutissement de cette étude est la rédaction d'un article actuellement soumis à une grande revue internationale. L'objectif est de diffuser très largement le test et ses résultats.

L'échelle « Eating Behaviour Inventory » (EBI)

Cet outil autour du comportement alimentaire, que je vous avais déjà présenté, a été développé. En effet, nous savons que ce trouble est très fréquent et toucherait même 90 % des patients DFT. Il pourrait donc peut-être être un marqueur précoce et spécifique du diagnostic.
Ce questionnaire permet d'évaluer le comportement alimentaire en investiguant quatre domaines : le rythme alimentaire, les préférences alimentaires, les convenances à table et le comportement avec la nourriture. Il est rempli par l'aidant du patient.

La première phase de l'étude avait montré que 48 patients DFT avaient en moyenne plus de 12 modifications sur 30, tandis que les patients atteints d'Alzheimer n'en avaient que 3, le score le plus discriminant étant celui des convenances à table. Par ailleurs, quand un patient présente plus de 2 modifications sur 10, le risque d'avoir un diagnostic de DFT est très élevé.

Le développement que nous avons élaboré vise à différencier les patients DFT des patients bipolaires âgés. En effet, la pathologie bipolaire est chronique et comportementale, et présente de nombreux symptômes croisés avec la pathologie DFT. Le diagnostic est donc parfois très difficile à discriminer. Nous avons mené une étude avec l'équipe de psychiatrie de Saint-Antoine, et observé 5,6 modifications en moyenne chez les 36 patients bipolaires, contre 12,9 chez les patients DFT. Le questionnaire est donc très discriminant. Là encore, le score le plus discriminant est celui des convenances à tables.

Nous avons également montré que les troubles les plus fréquemment rencontrés chez les patients bipolaires sont ceux de chronobiologie. En revanche, ils ne rencontrent pas de difficulté avec les convenances à table. Même chez des patients bipolaires en état maniaque, c'est très discriminant d'une DFT.

Cette échelle sensible et spécifique est simple à utiliser en consultation et permet de discriminer les patients DFT, Alzheimer et bipolaires. Il a fait l'objet de posters lors de congrès internationaux et d'une thèse de médecine que j'ai dirigée et qui sera soutenue en octobre. Un article est également en cours de rédaction pour une publication internationale.

ECHANGES AVEC LA SALLE



Qu'entendez-vous exactement par « diagnostic précoce » ? L'EBI peut-il être effectué en cas de DFT héréditaire, avant que les symptômes ne se déclenchent ?

L'objectif est de diagnostiquer les patients le plus précocement possible. Nous avons testé cette batterie sur 48 patients DFT déjà diagnostiqués, et montré que le score n'était pas corrélé à la durée d'évolution de la maladie. Cela nous laisse donc penser que ces signes apparaissent probablement très tôt dans la maladie. Toutefois, nous n'avons pas inclus dans l'étude des sujets à risque sans symptôme.

Pr Bruno Dubois

Il faut en effet relativiser l'efficacité de cet outil pour des sujets asymptomatiques. D'autant que certains des signes sont présents chez les enfants (tout mettre dans la bouche en même temps, manger avec les doigts, etc.) – et, à titre personnel, je coche plusieurs des items !

Dr Carole Azuar

Il faut qu'il y ait eu une rupture dans le comportement, donc des signes nouveaux. En France, le moment du repas est très normé, avec de nombreux codes sociaux. C'est aussi un temps où l'on se rassemble, et où l'on peut donc s'observer. C'est très intéressant pour un diagnostic.

Mon épouse qui est à la fois DFT et bipolaire connaît des fringales, y compris la nuit, avec une obsession de régime lorsqu'elle est en période « up », qui disparaissent quand elle est en période basse. Le psychiatre a tenté de diminuer les antidépresseurs, et il semblerait que cela produise des effets.

Il semblerait que les modifications de comportement de votre épouse soient plutôt liées aux phases d'humeur et au traitement. Et de fait, nous avons montré que les patients bipolaires connaissent des modifications du comportement alimentaire, sous la forme d'une déstructuration du rythme des repas. Les marqueurs biologiques de la faim sont modifiés par les maladies bipolaires.

Vous évoquez aussi la question des médicaments. S'il en existe dont on sait qu'ils augmentent l'appétit et modifient ces paramètres, nous avons en revanche observé que la chronobiologie n'est pas directement modifiée par les médicaments. Le trouble semble donc intrinsèque à la maladie.

LES TROUBLES DU GESTE

Dr Frédérique Etcharry-Bouyx
Neurologue, Centre de Compétence CHU Angers

Les troubles du geste dans les DLFT restent encore méconnus, car assez mal investigués. Dans la terminologie médicale, on emploie le terme d'apraxie pour parler de trouble du geste. Mais ce terme renvoie au lobe pariétal du cerveau, pas au lobe frontal ou au lobe temporal. C'est la raison pour laquelle, dans le diagnostic d'Alzheimer, on parle de troubles de mémoire et du syndrome aphaso-apraxo-agnosique (trouble du langage, trouble du geste et trouble gnosique).

Il existe aussi d'authentiques troubles du geste dans les DLFT, qu'ils viennent de troubles du comportement ou de troubles de l'action.

Évaluer les troubles du comportement

Les troubles du comportement dans les DLFT sont très bien décrits dans la littérature :

- des comportements de persévération ;
- des troubles obsessionnels compulsifs ;
- du grasping (comme le bébé qui serre très fort le doigt que l'on place dans sa paume) ;
- des comportements d'imitation (le patient imite la personne en face de lui) ;
- des comportements d'utilisation (le patient utilise systématiquement – et à bon escient – tous les objets présents face à lui ou qui lui sont présentés par l'examinateur, y compris en l'absence de consigne).

À Angers, nous avons développé un capteur de pression pour évaluer le comportement de grasping. Chez un sujet sain, la courbe de pression du patient et celle de l'examinateur sont quasiment synchrones : à chaque fois que l'examinateur tire le capteur, le patient réagit en serrant plus fort. Chez les patients DFT, le grasp reste relativement tonique tout au long de l'action. Souvent, au quotidien, ces patients serrent très fort la main quand on les salue. Ils font de même avec des objets froids – comme une rampe – qu'il est très difficile de leur faire lâcher ensuite.

Par ailleurs, nous avons montré que le comportement d'imitation des patients DLFT (y compris lorsque l'examinateur demande expressément de ne pas l'imiter) ne provient ni d'un problème de mémoire, ni d'un problème de compréhension. Il témoigne d'une impossibilité à se contrôler.

Évaluer les troubles de l'action



À côté des comportements gestuels anormaux, s'ajoutent des perturbations de l'action – moins connues :

- des problèmes dans l'organisation et la planification de l'action ;
- des problèmes de connaissances.

Pour évaluer les problèmes dans l'organisation et la planification de l'action, nous avons développé un dispositif avec :

- des tâches de script : il est demandé au patient de remettre dans le bon ordre des images relatant une action (changer une roue, aller au restaurant, etc.) ;
- des tâches d'utilisation d'objets (isolés, en dispositif – une bouteille et un décapsuleur par exemple – ou dans les tâches de la vie quotidienne) ;
- des tâches de résolution de problèmes techniques (faire sortir une boule d'une boîte, par exemple).

Il est très important de faire passer cette batterie de tests dans son entier, même si cela prend du temps, car il apparaît que les patients DLFT peuvent éprouver des problèmes avec les objets mais pas avec la résolution de problèmes techniques, ou inversement.

En outre, adapter le dispositif aide significativement à l'action. Chez les patients avec un trouble sémantique, laisser le choix entre différents objets fait perdre leur sens aux objets, qui n'évoquent alors plus rien. Ainsi, certains patients ne savent pas que faire d'une brosse à dents inconnue, alors qu'ils savent très bien que faire de la leur. Chez ces patients, la notion de propriété de l'objet est très importante. Il est donc conseillé de ne pas changer les objets auxquels ils sont habitués, et de limiter leur environnement en ne laissant à leur disposition que les objets dont ils ont besoin.

Ces troubles sont extrêmement invalidants au quotidien. Il importe de les investiguer pour

ECHANGES AVEC LA SALLE



Les comportements de vol s'apparent-ils à du grasping ou des TOC ?

Ce sont plus des troubles du comportement, avec une perte des règles sociales. Les patients prennent un objet parce qu'il leur plaît. En effet, le grasping est une réaction du patient auquel on place un objet dans la main.

Mon mari a été diagnostiqué Pick. Depuis trois ans, il ne faisait que lire et relire des livres déjà lus, sans savoir dire quel livre il lisait ni pouvoir le résumer. Est-ce une manie ou un rituel quotidien caractéristique des DLFT ?

Ce type de comportement est observé assez fréquemment. Certains patients lisent en détail tout ce qui est affiché dans la pièce de consultation, y compris des notices techniques. On parle alors de comportement d'utilisation.

Lisent-ils vraiment ?

Ils ont des capacités de lecture, et sans doute parviendront-ils à lire à voix haute si on le leur demande. Mais cela semble être plutôt une activité automatique qui se lance. Par ailleurs, les patients ne comprennent pas nécessairement ce qu'ils lisent.

Les difficultés à se situer dans l'espace sont-elles aussi une caractéristique des DLFT ?

Généralement, non.

La démence sémantique peut-elle être l'évolution d'une démence frontale comportementale ?

Souvent, les troubles du comportement diffèrent d'une forme à l'autre de la pathologie. Ainsi, les patients atteints de la forme sémantique peuvent avoir des comportements d'égocentricité que l'on voit moins chez les patients DFT, qui affichent plutôt une indifférence.

Par ailleurs, avec l'évolution de la maladie, il peut y avoir une atteinte sémantique dans les DFT et une atteinte fronto-temporale dans la forme sémantique.
Souvent, les comportements d'imitation et d'utilisation apparaissent dans les stades assez tardifs et évolués de la maladie.

Les gestes brusques et désordonnés sont-ils une variante des troubles du comportement ?

Il s'agit plus souvent d'une réaction de frustration ou de mécontentement que d'un comportement gestuel anormal.

Questions générales et conclusion de la journée

En pratique quotidienne, que faut-il faire en cas de suspicion d'une DLFT ? Faut-il systématiquement orienter les patients en neurogénétique ?

Dr Isabelle Le Ber

Le diagnostic de DLFT est tout d'abord un diagnostic clinique, sur lesquels les neurologues s'appuient pour évoquer ce diagnostic. Il existe aussi des outils para-cliniques, comme des tests neuropsychologiques et des examens d'imagerie.
L'examen du liquide céphalo-rachidien (obtenu par ponction lombaire) peut aussi être utile pour éliminer une autre cause, en particulier une maladie d'Alzheimer par exemple.

L'analyse génétique n'est pas proposée pour faire le diagnostic de maladie, mais pour en identifier la cause, une fois que le diagnostic de DLFT est posé. Elle intervient donc dans un second temps, lorsque le diagnostic clinique est établi.

Est-il possible d'être diagnostiqué Alzheimer par une ponction lombaire et DLFT par une IRM ? Comment différencier les deux pathologies ?

Dr Isabelle Le Ber

Il existe des formes atypiques dites 'frontales' de la maladie d'Alzheimer, dans lesquelles la maladie ne s'exprime pas par des troubles de mémoire au premier plan mais par des troubles comportementaux, qui peuvent mimer une DLFT.
Dans ces formes particulières, les lésions de la maladie d'Alzheimer (qui sont différentes de celles de la DLFT) touchent les régions frontales.

L'une des façons de distinguer les DLFT et formes frontales de maladie d'Alzheimer est l'examen du liquide céphalo-rachidien (par poncytion lombaire) dans lequel on peut analyser certaines proteines anormales dans la maladie d'Alzheimer.

Une autre façon d'avoir une certitude diagnostique quant aux à la nature des lésions est l'examen du cerveau au décès du patient.

Dominique de Blanchard

Je vous remercie de votre présence. Je remercie également l'ensemble des intervenants. Nous espérons que cette journée vous aura été profitable et aura apporté des réponses aux questions que nous nous posons tous lorsque nous sommes confrontés à cette terrible maladie.

Dr Isabelle Le Ber

Je remercie pour ma part l'association France-DFT pour l'organisation de cette journée, qui est une véritable réussite depuis quatre ans et qui vous réunit de plus en plus nombreux. Je remercie également Daisy Rinaldi pour sa participation très efficace à l'organisation de cet événement.

Rendez-vous l'année prochaine !

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.

FRANCE dft
DÉGÉNÉRESCENCES LOBAIRES FRONTO-TEMPORALES

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

@FranceDFT

www.france-dft.org



- Oscar Wilde -