
Questions d'ordre pratique sur la dégénérescence lobaire fronto-temporale

La dégénérescence lobaire fronto-temporale regroupe plusieurs pathologies neurodégénératives dont les manifestations cliniques et les caractéristiques neuropathologiques sont hétérogènes. Il y a trois sous-types de dégénérescence lobaire fronto-temporale ; la démence fronto-temporale, l'aphasie progressive non fluente (aphasie progressive primaire) et la démence sémantique. Des auteurs croient que ces trois sous-types seraient des entités distinctes. Plusieurs mutations génétiques, plus particulièrement celle de la protéine tau sur le chromosome 17, ont été reliées à cette affection.

par Sultan Darvesh, B.Sc., M.Sc., Ph.D., FRCPC



Dr Darvesh est neurologue aux départements de médecine (neurologie et gériatrie), d'anatomie et de neurobiologie. Il est professeur agrégé à l'Université Dalhousie à Halifax, en Nouvelle-Écosse.

La dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT) regroupe des pathologies qui se manifestent par des troubles du comportement et/ou du langage. Arnold Pick a été le premier à décrire le cas d'un patient qui souffrait de trouble du langage. L'examen macroscopique du cerveau a mis en évidence une atrophie des lobes frontaux et temporaux¹. L'examen au microscope a révélé la présence d'inclusions intracytoplasmiques (« corps de Pick ») et de neurones sphériques (nommés « cellules de Pick »)^{2,3}. Onari et Spatz ont appelé ce trouble « maladie de Pick » (en faisant référence au nom allemand : *Picksche Krankheit*)⁴. On croyait que cette entité était rare. Manchester et Lund ont toutefois proposé une description clinique et pathologique d'un groupe de troubles neurodégénératifs qu'ils ont désigné par le terme suivant : la « démence fronto-temporale »⁵. Ils étaient d'avis que cette pathologie était plutôt répandue, surtout chez les sujets âgés de moins de 65 ans. Neary et ses collaborateurs ont établi des critères

consensuels pour diagnostiquer la DLFT⁶. De plus, ils ont défini trois sous-types de la DLFT : la démence fronto-temporale (DFT), l'aphasie progressive non fluente et la démence sémantique. La DFT est, selon ces auteurs, caractérisée sur le plan clinique par une altération du comportement. L'aphasie progressive non fluente était auparavant appelée « aphasie progressive primaire »⁷. Autrefois, la démence sémantique était décrite comme un trouble caractérisé par la perte de la connaissance sémantique⁸. Cependant, il faudrait préciser davantage la nosologie, les critères cliniques et neuropathologiques de ces entités. Par exemple, on a suggéré que tous ces troubles, y compris la DFT, l'aphasie progressive non fluente, la démence sémantique, la dégénérescence cortico-basale et d'autres pathologies, présentent des caractéristiques cliniques, neuropathologiques et génétiques ayant un domaine commun. Il faudrait, par conséquent, regrouper ces entités sous le terme de « complexe de Pick »^{9,10}. En outre, on a suggéré que le terme de la

« démence fronto-temporale », désignant à la fois la démence frontale et l'aphasie progressive primaire, serait trop confondu, et qu'une distinction devrait être apportée à cause de certains signes et symptômes distincts¹¹. Néanmoins, les critères consensuels actuels présentent un cadre de référence raisonnable pour l'évaluation et la prise en charge de ces patients.

Caractéristiques de la dégénérescence lobaire fronto-temporale considérées comme un groupe

On estime qu'environ 25 % des personnes atteintes de démence avant l'âge de 65 ans souffrent de DLFT¹². La DLFT survient à une fréquence semblable chez les hommes et les femmes, et la durée moyenne de la maladie est d'environ huit ans. Il est estimé que, dans près de la moitié de ces cas, ces patients auraient un parent atteint de ce trouble de premier degré¹³.

Caractéristiques de la démence fronto-temporale

Les patients atteints de démence fronto-temporale (DFT) peuvent être classés en trois sous-groupes. Dans le premier sous-groupe, on inclut les sujets qui manifestent d'une manière prédominante la désinhibition, l'inattention et l'hyperactivité. Dans le second, les sujets manifestent surtout de l'apathie et un retrait social, alors que dans le troisième, on observe un comportement ritualisé et stéréotypé. On observe aussi parfois que les habitudes alimentaires

de ces patients sont modifiées. Par exemple, ils démontrent une hyperoralité et une préférence pour certains aliments dont les sucreries. Ces patients peuvent également négliger leur hygiène personnelle, être agités, impulsifs, irritables, agressifs, avoir un comportement hypersexuel et afficher une désinhibition sexuelle. Un faible pour-

centage de ces patients est également atteint de la maladie du neurone moteur.

Sur le plan de la neuro-imagerie, on observe parfois une atrophie du lobe frontal et/ou du lobe temporal à l'IRM. On a également décrit une hypoperfusion des régions frontale et/ou temporale à l'imagerie SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) : tomographie d'émission monophotonique¹⁴.

À l'examen neuropathologique, les patients qui manifestent un comportement désinhibé, impulsif, antisocial et stéréotypé présentent en général une atteinte du cortex orbito-frontal. En présence de déficits de la planification et de l'organisation, on note surtout une atteinte du cortex préfrontal dorsolatéral, tandis que les sujets qui manifestent de l'apathie présentent une atteinte des régions

médiane, frontale et antérieure de la circonvolution cingulaire¹⁵.

Caractéristiques de l'aphasie progressive non fluente (Aphasie progressive primaire)

Bien que l'aphasie progressive soit connue depuis environ 100 ans^{16,17}, Mesulam a décrit ce trouble de façon

On estime qu'environ 25 % des personnes atteintes de démence avant l'âge de 65 ans souffrent de DLFT¹². La DLFT survient à une fréquence semblable chez les hommes et les femmes, et la durée moyenne de la maladie est d'environ huit ans.

plus détaillée sous le nom « aphasie progressive primaire » et il a aussi élaboré d'autres critères diagnostiques^{7,11,18}. Au cours des deux premières années, on note chez ces patients un trouble de début insidieux et une aphasie progressive, fluente ou non fluente, une anomie, un agrammatisme, des distorsions paraphasiques et phonémiques, et parfois un déficit de compréhension. Au cours de l'évolution de la maladie, ces sujets ont de la difficulté à répéter, à lire et/ou écrire. En revanche, ils ne manifestent pas d'apathie ni de désinhibition pertinentes. La mémoire récente et la fonction visuospatiale sont préservées. On observe parfois une acalculie, une apraxie idéomotrice et de la persévération. Après deux ans, tous les domaines cognitifs peuvent être altérés, mais le trouble du langage demeure prédominant et s'ag-

grave plus rapidement. Chez la plupart de ces patients, on découvre une atteinte focalisée du lobe frontal gauche.

Les caractéristiques neuropathologiques les plus fréquentes de ce trouble sont une perte neuronale, une gliose et une spongieuse des couches superficielles du cortex, bien que des auteurs aient décrit la présence de corps de Pick et de cellules de Pick dans certains cas¹⁹. Dans de très rares cas, on a signalé les caractéristiques pathologiques de la maladie d'Alzheimer (MA)²⁰.

Les caractéristiques neuropathologiques les plus fréquentes de ce trouble sont une perte neuronale, une gliose et une spongieuse des couches superficielles du cortex, bien que des auteurs aient décrit la présence de corps de Pick et de cellules de Pick dans certains cas.

Caractéristiques de la démence sémantique

Warrington a été le premier à décrire la démence sémantique⁸. Les patients atteints de ce trouble ne comprennent plus le sens des mots et ils ont des difficultés dans les tests d'appellation et de compréhension. Ils ont également de la difficulté à reconnaître les objets. Parfois, la fonction de répétition est préservée, surtout pour trouver les mots justes. De même, certains patients continuent de pouvoir lire et écrire, sous dictée toutefois. Ils emploient parfois des mots de manière idiosyncratique. On note par ailleurs l'absence de distorsions paraphasiques et phonémiques (p. ex. « mentir » au lieu de « manteau »), mais la présence de paraphasies sémantiques (p. ex. « crayon » au lieu

de « craie »). Ces patients sont en général conscients de leur trouble. On croit que cette forme d'aphasie est causée par une perte de la mémoire sémantique. Chez ces patients, on peut aussi observer de la difficulté à reconnaître les visages (la prosopagnosie) parfois accompagnée d'une agnosie associative, c'est-à-dire qu'ils ont de la difficulté à reconnaître les objets. Les sujets, qui souffrent de démence sémantique, ont préservé la mémoire épisodique, contrairement aux patients atteints de MA. En

général, ils ne manifestent pas de trouble de l'orientation et ils peuvent référer les événements récents, tout en ayant parfois de la difficulté à se rappeler d'événements antérieurs.

Les examens de neuro-imagerie mettent parfois en évidence une hypoperfusion dans un lobe temporal ou dans les deux à la tomographie d'émission monophotonique (SPECT)²¹. L'atrophie du lobe temporal est beaucoup plus marquée et on observe en général une atteinte asymétrique; le lobe temporal gauche étant le plus atteint.

Aspects génétiques de la dégénérescence lobaire fronto-temporale

On estime que 38 % à 45 % de tous les cas de DLFT sont héréditaires¹³, et

dans 80 % à 90 % de ces cas, il peut y avoir une transmission autosomique dominante. Des auteurs ont décrit des mutations du gène codant pour la protéine tau sur le chromosome 17²². La protéine tau est présente dans le cerveau sain, et on croit qu'elle joue un rôle important dans la préservation du cytosquelette du neurone et dans le transport axonal. Dans les familles porteuses d'une mutation tau, l'expression du phénotype de la maladie variait selon les membres de la famille. Par exemple, différents membres de la famille souffraient de troubles psychiatriques, de troubles de comportement (retrait social, alcoolisme, hyperreligiosité et hypersexualité), de démence, de parkinsonisme et d'amyotrophie^{23,24}. En outre, les membres de la famille pouvaient présenter un trouble du langage prédominant, tandis que d'autres souffraient de parkinsonisme²⁵.

Aspects neuropathologiques de la dégénérescence lobaire fronto-temporale

Les anomalies neuropathologiques sont découvertes surtout dans les lobes frontal et temporal, et elles peuvent être symétriques ou asymétriques. On note parfois une perte de neurones, une gliose et une spongieuse dans les couches superficielles du cortex cérébral²⁶⁻²⁸. Chez des sujets atteints de la maladie Pick, on note des neurones sphériques (cellules de Pick) et des inclusions intraneuronales, argyrophiles, ubiquitine-positives et tau-positives (corps de Pick). Sur le plan neurochimique, on a décrit une atteinte à la fois des voies sérotoninergiques et des voies catécholinergiques²⁹.

Traitement pharmacologique de la dégénérescence lobaire fronto-temporale

Les voies sérotoninergiques interviennent dans certains syndromes comportementaux, par exemple l'apathie, la dépression et l'impulsivité. Par conséquent, des médicaments comme la fluvoxamine, la fluoxétine, la paroxétine et la sertraline, qui augmentent le tonus sérotoninergique, ont été employés chez ces patients. Ces agents ont eu des effets variables sur ces symptômes³⁰⁻³². Du fait qu'on avait suggéré de réduire le tonus dopaminergique, on a tenté de traiter ces patients par la bromocriptine, un agoniste des récepteurs dopaminergiques D-1 et D-2. Le rôle des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et des agonistes dopaminergiques doit toutefois être évalué de façon plus approfondie.

En raison du déficit cholinergique qui caractérise la MA, on emploie les inhibiteurs de la cholinestérase pour traiter les symptômes de cette maladie³³. Il n'existe pas de données probantes à l'appui de l'utilité des inhibiteurs de la cholinestérase dans le traitement de ce trouble, même si l'on a décrit des déficits des marqueurs cholinergiques chez des sujets atteints de DLFT³⁴.

La prise en charge non pharmacologique de la dégénérescence lobaire fronto-temporale

La prise en charge de ces patients doit inclure des stratégies axées sur le comportement et il importe d'en-

seigner aux aidants naturels les mesures à prendre pour atténuer les troubles du comportement observés dans ces formes de démence (le comportement exploratoire de l'environnement, la désinhibition, l'agressivité, l'hyperorativité, la négligence de l'hygiène personnelle, et le piètre jugement). Au niveau de la prise en charge comportementale, l'aidant doit tenir un journal relatant les troubles de comportement en y décrivant le type de trouble, la gravité et les circonstances qui pourraient déclencher ce trouble. Ce journal facilite l'indivi-

dualité des interventions et la création d'objectifs réalistes; une condition essentielle à une prise en charge non pharmacologique et efficace^{35,36}. La création d'un environnement structuré ou l'élimination des facteurs déclencheurs sont des exemples de stratégies appropriées. Il importe aussi de voir à la sécurité du patient. Par exemple, il pourrait être nécessaire d'empêcher le patient de conduire un véhicule, de prendre des décisions financières importantes, car ces situations se présentent comme un fardeau pour l'aidant. À cet égard, les mesures d'enseignement à l'intention des aidants et les groupes d'entraide ont une importance vitale. La prise en charge la plus efficace, à l'instar des autres maladies chroniques, dans la DLFT, est l'approche multidisciplinaire. Elle est dirigée par une

équipe de médecins, d'infirmières, d'ergothérapeutes, de physiothérapeutes, de travailleurs sociaux, d'orthothérapeutes et d'autres professionnels paramédicaux.

Conclusion

Le terme « dégénérescence lobaire fronto-temporale » regroupe des troubles hétérogènes qui se manifestent par une gamme d'anomalies, allant d'un syndrome dysexécutif, au trouble sémantique et au trouble du langage. Les signes cliniques et neuropathologiques de

On estime que 38 % à 45 % de tous les cas de DLFT sont héréditaires¹³, et dans 80 % à 90 % de ces cas, il peut y avoir une transmission autosomique dominante.

la DLFT peuvent chevaucher les signes de d'autres affections (par exemple, ceux de la maladie du neurone moteur). Les facteurs génétiques comme les mutations du gène codant pour la protéine tau, sur le chromosome 17, semblent expliquer en partie le fondement biologique de ces troubles. Il semble par ailleurs difficile d'attribuer à la mutation d'un seul gène les diverses manifestations cliniques observées chez ces patients. Des recherches plus poussées devront être menées pour décrire plus précisément les caractéristiques cliniques, neuropathologiques et génétiques pour faire progresser la connaissance de cette maladie et pour établir des critères diagnostiques satisfaisants en vue d'améliorer la prise en charge de ces patients.

Références

- Pick A. Über die Beziehungen der senilen Hirnantropie zur aphasie. *Prager Medizinische Wochenschrift* 1892; 17:165-7.
 - Alzheimer A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1911; 4:356-85.
 - Altman E. Über die umschriebene Gehirnatrophie des späteren Alters. *Z Neurol Psychiatr* 1923; 83:610-43.
 - Onari K, Spatz H. Anatomische Beiträge zur Lehre von der Pickschen umschriebene-Grosshirnrinden-Atrophie ('Picksche Krankheit'). *Zeitschrift für die Gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1926; 101:470-511.
 - The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:416-8.
 - Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et coll. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51:1546-54.
 - Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982; 11:592-8.
 - Warrington EK. The selective impairment of semantic memory. *Q J Exp Psychol* 1975; 27:635-57.
 - Kertesz A, Munoz D. Pick's disease, frontotemporal dementia, and pick complex: emerging concepts. *Arch Neurol* 1998; 55:302-4.
 - Kertesz A. Pick's complex and FTDP-17. *Mov Disord.* 2003; Suppl 6:S57-62.
 - Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001; 49:425-32.
 - Mann DMA, Neary D, Snowden JS. Chromosome 17 and frontotemporal dementia. In: Gauthier S and Cummings JL (eds.): *Alzheimer's Disease and Related Disorders Annual*. Martin Dunitz Ltd, United Kingdom, 2000, pp. 27-55.
 - Chow TW, Miller BL, Hayashi VN, et coll. Inheritance of frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 1999; 56:817-22.
 - Miller BL, Ikonte C, Ponton M, et coll. A study of the Lund-Manchester research criteria for frontotemporal dementia: clinical and single-photon emission CT correlations. *Neurology* 1997; 48:937-42.
 - Cummings JL. Principles of neuropsychiatry: towards a neuropsychiatric epistemology. *Neurocase* 1999; 5:181-8.
 - Sérieux P. Sur un cas de surdit  verbale pure. *Rev Med* 1893; 13:733-50.
 - Rosenfield M. Die partielle Crosshirmatrophie. *J Psychol Neurol* 1909; 14:115-30.
 - Mesulam MM. Primary progressive aphasia—a language-based dementis. *N Engl J Med.* 2003; 349:1535-42.
 - Kertesz A, Hudson L, Mackenzie IR, et coll. The pathology and nosology of primary progressive aphasia. *Neurology* 1994; 44:2065-7202.
 - Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, et coll. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000; 123:484-98.
 - Garrard P, Hodges JR. Semantic dementia: clinical, radiological and pathological perspectives. *J Neurol* 2000; 247:409-22.
 - Wilhelmsen KC, Lynch T, Pavlou E, et coll. Localization of disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex to 17q21-22. *Am J Hum Genet* 1994; 55:1159-65.
 - Lynch T, Sano M, Marder KS, et coll. Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex. *Neurology* 1994; 44:1878-84.
 - Rosen HJ, Lengenfelder J, Miller B. Frontotemporal dementia. *Neurol Clin* 2000; 18:979-92.
 - Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AA, et coll. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus conference. *Ann Neurol* 1997; 41:706-15.
 - Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type: I. *Neuropathology. Arch Gerontol Geriatr* 1987; 6:193-208.
 - Brun A. Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type revisited. *Dementia* 1993; 4:126-31.
 - Mann DMA, South PW, Snowden JS, et coll. Dementia of frontal lobe type: Neuropathology and immunohistochemistry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56:605-14.
 - Anderson IM, Scott K, Harborne G. Serotonin and depression in frontal lobe dementia. *Am J Psychiatry* 1995; 152:645.
 - Hope RA, Allman P. Hyperphagia in dementia: fluvoxamine takes the biscuit. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54:88.
 - Hoehn-Saric R, Lipsey JR, McLeod DR. Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10:343-5.
 - Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, et coll. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1997; 58:212-6.
 - Rockwood K, Darvesh S. Cholinergic drugs for Alzheimer's disease. In: Gray J, (ed.): *Drug Advances*. Remedica Publishing, London UK, 2003, pp. 159-77.
 - Sparks DL, Markesbery WR. Altered serotonergic and cholinergic synaptic markers in Pick's disease. *Arch Neurol* 1991; 48:796-9.
 - Gordon J, Powell C, Rockwood K. Goal attainment scaling as a measure of clinically important change in nursing home patients. *Age Ageing* 1999; 28:275-81.
 - Talerico KA, Evans LK. Responding to safety issues in frontotemporal dementias. *Neurology* 2001; 56(11 Suppl 4):S52-55.
- Lectures sugg r es
- Constantinidis J, Richard J, Tissot R. Pick's disease. Histological and clinical correlations. *Eur Neurol* 1974; 11:208-17.
 - Edwards-Lee T, Miller BL, Benson DF, et coll. The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 1997; 120:1027-40.
 - Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, et coll. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992; 115:1783-1806.
 - Neary D, Snowden JS, Mann DM. The clinical pathological correlates of lobar atrophy. *Dementia* 1993; 4:154-9.
 - Rahman S, Sahakian BJ, Hodges JR, et coll. Specific cognitive deficits in mild frontal variant frontotemporal dementia. *Brain* 1999; 122:1469-93.