

---

# Une revue des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence frontotemporale

La démence frontotemporale (DFT) est fréquemment diagnostiquée chez des personnes âgées de moins de 65 ans et elle se manifeste par divers comportements qui mettent le bien-être du patient et de ses aidants en danger. De nombreuses études ont été menées pour découvrir la cause de ces comportements et pour rechercher des traitements pour maîtriser les divers symptômes psychologiques allant de l'agitation et de l'agressivité aux troubles de l'alimentation.

*Par Ryan D. Rajaram, M.Sc., Nathan Herrmann, M.D., FRCPC et Krista L. Lanctôt, Ph.D.*

On croyait autrefois que la démence frontotemporale (DFT) était une forme rare de la démence, mais on estime aujourd'hui qu'elle s'observe chez 4 % des personnes souffrant de démence<sup>1</sup> et chez 20 à 30 % des personnes atteintes de démence ayant moins de 65 ans<sup>2,3</sup>. Cette démence de début précoce peut, dans un premier temps, se manifester par divers

phénotypes, le plus souvent par un changement graduel des comportements, de la personnalité ou du langage<sup>4</sup>. Les symptômes peuvent s'aggraver au point de causer la perte d'autonomie<sup>5</sup> et des conduites sociales inappropriées<sup>6</sup>. On a tenté à de multiples reprises de définir clairement les principales caractéristiques diagnostiques des variantes cliniques de la DFT<sup>7-9</sup>. Trois variantes cliniques ont été retenues : la variante comportementale (DFT-vc), l'aphasie progressive primaire (APP) avec trouble du langage et la démence sémantique (DS).

La DFT-vc est caractérisée par un trouble des conduites sociales et par un émoussement affectif, mais les manifestations peuvent aussi comprendre la négligence de l'hygiène personnelle, la rigidité mentale et la distractibilité<sup>7,9</sup>. Les patients atteints d'APP manifestent d'abord une perte progressive du langage en l'absence de troubles cognitifs ou comportementaux, alors que chez les patients atteints de DS, le langage reste fluent (bien que la qualité du langage soit compromise et que des symptômes comportementaux soient parfois présents au début de la maladie)<sup>7,10</sup>.

Même si le diagnostic de la DFT a connu des progrès, les options thérapeutiques restent limitées et sont axées sur le traitement des symptômes neuropsychiatriques. Quelques essais thérapeutiques

seulement ont été menés auprès de patients atteints de DFT pour évaluer des interventions comprenant le traitement par des antidépresseurs<sup>11-14</sup>, des antipsychotiques<sup>15</sup> et des nootropes<sup>16-18</sup>.

De nombreux énoncés consensuels ont décrit les symptômes neuropsychiatriques caractéristiques de la DFT<sup>7,9</sup>. Au début de la maladie, plusieurs des symptômes comportementaux s'observent dans la DFT-vc et à un degré moindre, dans la DS et l'APP<sup>19,20</sup>. Nous décrivons ci-dessous les symptômes neuropsychiatriques les plus fréquents de la DFT, leurs corrélats neurobiologiques et les options thérapeutiques existantes.

## Symptômes neuropsychiatriques de la DFT

**Apathie.** Ce comportement est souvent mépris pour la dépression, mais l'apathie est considérée comme un signe cardinal de la DFT, car elle s'observe chez 95 à 100 % des patients atteints de DFT<sup>21,22</sup>. En règle générale, les sujets apathiques ne font aucun effort pour accomplir leurs tâches habituelles ou entreprendre de nouvelles activités, ils se montrent indifférents face à leurs problèmes personnels et ils manifestent un affect aplati, symptôme qui traduit l'absence de réactions émotionnelles<sup>23</sup>. Bien qu'elle ne menace pas immédiatement le bien-être du patient, l'apathie peut

---

Ryan D. Rajaram, M.Sc.  
Département de psychiatrie  
Centre des sciences de la santé  
Sunnybrook  
Toronto, Ontario

---

Nathan Herrmann, M.D., FRCPC  
Professeur, Université de Toronto  
Chef, Département de psychiatrie  
gériatrique  
Centre des sciences de la santé  
Sunnybrook  
Toronto, Ontario

---

Krista L. Lanctôt, Ph.D.  
Professeur agrégé de psychiatrie et de  
pharmacologie/toxicologie  
Université de Toronto  
Département de psychiatrie  
Centre des sciences de la santé  
Sunnybrook  
Toronto, Ontario

Tableau 1

## Traitement des symptômes comportementaux dans la DFT

Étude	Intervention(s)	Critères	Commentaires
<i>Antidépresseurs</i>			
Swartz et coll., 1997 Étude ouverte, 3 mois (n = 11)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fluoxétine (20 mg/j)</li> <li>Sertraline (50-125 mg/j)</li> <li>Paroxétine (20 mg/j)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NPI : « amélioration » non statistiquement significative chez 9 patients sur 11</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EI : 2 abandons (un attribuable à la diarrhée causée par la sertraline, l'autre à l'agitation et à l'agitation psychomotrice causées par la paroxétine)</li> </ul>
Morreti et coll., 2003 Étude ouverte, 14 mois (n = 8)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Paroxétine (20 mg/j) vs piracétam (1 200 mg/j)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Améliorations des comportements</li> <li>Réduction du stress des aidants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EI : aucun abandon</li> </ul>
Lebert et coll., 2004 6 semaines, témoin placebo (n = 26)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trazodone (majorée à la dose maximale de 300 mg/j)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NPI : 10 « répondeurs au médicament » sur 26 sujets</li> <li>Améliorations : irritabilité, agitation, dépression et troubles de l'alimentation</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Score MMSE inchangé après le traitement</li> <li>EI : 5 abandons (significativement plus nombreux dans le groupe traité vs groupe placebo)</li> <li>EI : 11 sujets (fatigue, étourdissements, hypotension)</li> </ul>
Lebert et coll., 1999 Étude ouverte, 6 semaines (n = 14), DFT-vc	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trazodone (majorée à la dose maximale de 300 mg/j)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NPI : réduction significative (vs scores initiaux) : délires, agressivité, anxiété et irritabilité chez les sujets recevant 150 mg/j</li> <li>Réduction significative : dépression, désinhibition et comportements moteurs aberrants</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Score MMSE inchangé</li> <li>Un EI signalé : évanouissement passager (300 mg/j)</li> </ul>
<i>Antipsychotiques</i>			
Huey et coll., 2008 Étude ouverte, 3 semaines (n = 8), DFT-vc	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quétiapine (150 mg/j) vs dextroamphétamine (20 mg/j)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NPI : réduction significative du score initial seulement dans le traitement par la dextroamphétamine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EI : 1 patient a signalé de la sédation sous quétiapine. Trouble du sommeil avec les autres agents</li> </ul>
Gafoor et coll., 2003 2 études de cas de DFT + manie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Olanzapine (27,5 mg/j) + clonazépam (0,5 mg/j)</li> <li>Halopéridol (5 mg/j)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atténuation des symptômes de manie dans tous les traitements</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Manie secondaire, rare</li> <li>Atteinte du lobe frontal droit?</li> </ul>
Curtis et coll., 2000 Étude de cas, 1 semaine (n = 1) la maladie de Pick + psychose	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rispéridone (6 mg/j)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Symptômes psychotiques atténués après une semaine de traitement</li> <li>Après trois mois, aucun délire ou hallucination</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EI : akathisie et parkinsonisme léger</li> </ul>
<i>Nootropes</i>			
Mendez et coll., 2007 Étude cas témoin, 6 mois (n = 12), DFT-vc	<ul style="list-style-type: none"> <li>Donépézil (10 mg/j)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aucune amélioration significative des critères : MMSE, CDR, critères reliés à la DFT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EI : les aidants ont signalé une aggravation de la désinhibition, des compulsions</li> </ul>
Moretti et coll., 2004 Étude ouverte, 12 mois (n = 20), DFT-vc	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rivastigmine (3-9 mg/j) vs témoin (patients DFT appariés sous antipsychotiques, benzodiazépine, sélégiline)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>NPI : amélioration significative des scores totaux (vs scores initiaux et vs témoin pour la plupart des items du NPI)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EI : nausées, crampes musculaires, changements de la tension artérielle</li> <li>Réduction du fardeau des aidants</li> </ul>
Lampl et coll., 2004 Étude ouverte, 3 mois (n = 9)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Donépézil (10 mg/j)</li> <li>Rivastigmine (6-12 mg/j)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 patients sur 9 ont manifesté une amélioration significative sur le plan clinique ainsi que des améliorations des résultats SPECT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EI : aucun signalé</li> </ul>

### Traitement des symptômes comportementaux dans la DFT

Étude	Intervention(s)	Critères	Commentaires
<i>Tous les types de DFT</i>			
Kertesz et coll., 2008 Étude ouverte, 18 semaines (n = 36) DFT-vc + APP	• Galantamine (dose moyenne de 21,5 ± 4,9 mg/j)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NPI : aucune amélioration significative des scores pour les comportements ou le langage (tendance chez les patients atteints d'APP)</li> <li>• Pendant le sevrage, les sujets ont manifesté une amélioration vs placebo des résultats CGI-S, non significative après ajustement des données</li> </ul>	• EI : nausées, diarrhée, céphalée (5 abandons)
Diehl-Schmid et coll., 2008 Étude ouverte, 6 mois (n = 16), DFT-vc + DS	• Mémantine (20 mg/j)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NPI : aucune amélioration significative des scores (vs scores initiaux)</li> <li>• Sous-groupe de DS : amélioration significative du score FBI (vs score initial)</li> </ul>	• EI : dépression, autre EI signalé mais considéré comme non relié au médicament
Swanberg M. et coll., 2007 Étude ouverte, 3 mois (n = 3), DFT-vc	• Mémantine (20 mg/j)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NPI : amélioration de l'apathie, de l'agitation et de l'anxiété</li> <li>• Aucune amélioration de la fonction cognitive</li> </ul>	• EI : aucun signalé

avoir des répercussions défavorables importantes. En plus du déclin de la capacité d'exécuter les activités de la vie quotidienne (AVQ), de la piètre qualité de vie et du risque accru d'apparition de symptômes de type parkinsonien<sup>24-26</sup>, les patients cessent parfois toute interaction sociale et ils négligent leur hygiène personnelle<sup>27,28</sup>.

Les comportements apathiques ont été le plus souvent reliés à la DFT-vc, mais une proportion importante des patients atteints initialement d'APP risque de manifester ce symptôme à un moment ou l'autre de l'évolution de la maladie<sup>29,30</sup>. Des rapports permettent de croire que les patients atteints de DS sont également susceptibles de manifester initialement de l'apathie, qu'on croit attribuable à l'atrophie bilatérale de l'amygdale<sup>31</sup>. Une étude IRM récente menée auprès de 62 patients atteints de DFT a établi une relation entre la gravité de l'apathie et une atteinte du cortex préfrontal dorsolatéral<sup>32</sup>.

**Désinhibition.** Bien qu'elle soit moins fréquente que l'apathie au début de la DFT, la désinhibition demeure un symptôme prévalent chez 52 % des patients atteints de DFT<sup>21</sup>. Plus marquée dans la DFT-vc,

la désinhibition est également présente dans la DS et elle traduit l'incapacité d'avoir des conduites socialement acceptables<sup>33</sup>.

Les comportements qui témoignent d'une perte de l'inhibition sont nombreux et variés; les auteurs d'une étude ont décrit notamment le vol à l'étalage, l'exhibitionnisme, le contact inapproprié avec des étrangers et les relations extraconjugales,

entre autres. Soulignons que les sujets qui manifestaient une désinhibition de modérée à grave présentaient une hypoperfusion du lobe temporal droit<sup>34</sup>. Les résultats de neuroimagerie montrent que le lobe temporal droit est un siège important de la dégénérescence qui aboutit à une perte de l'inhibition. Une étude IRM a établi une relation entre une désinhibition importante et la destruction de matière grise dans le noyau accumbens et dans l'aire médiotemporale droite

du cerveau<sup>32</sup>. Une étude d'imagerie récente par TEP menée auprès de 29 sujets atteints de DFT et manifestant un dysfonctionnement social (les trois variantes de la maladie) a montré une réduction du métabolisme du glucose dans le lobe temporal antérieur droit, ce qui concorde avec les observations antérieures à l'effet que cette aire cérébrale participe à la cognition « sociale », tandis qu'une autre étude par TEP a mis en

***Bien qu'elle ne menace pas immédiatement le bien-être du patient, l'apathie peut avoir des répercussions défavorables importantes.***

évidence le cortex orbitofrontal comme source du problème<sup>35-37</sup>.

**Agitation et agressivité.** On avait signalé de l'agitation et de l'agressivité chez des patients atteints de DFT, des comportements qui constituent une menace grave non seulement pour les patients, mais aussi pour leurs aidants<sup>38,39</sup>. Il n'est pas rare d'observer des comportements plus dangereux, par exemple des gestes d'agression, dans des cas graves, ce qui risque d'aboutir

à l'incarcération ou au placement en établissement<sup>20,40</sup>. Selon une étude comparative, une proportion plus grande de patients atteints de DFT (45 %) que de patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) (5 %) manifestent des comportements antisociaux, par exemple des voies de fait et des menaces de mort, qui pourraient s'expliquer par l'hypoperfusion des aires frontales et temporales antérieures du cerveau<sup>41</sup>. Une étude génétique a démontré une relation entre l'allèle codant pour l'apolipoprotéine E4 et l'agressivité dans la DFT, c'est à dire que les patients homozygotes pour l'allèle ont obtenu des scores significativement plus élevés pour les critères d'évaluation de l'agressivité<sup>42</sup>. Les auteurs ont récemment posé l'hypothèse d'une augmentation de la neurotransmission dopaminergique et de la perturbation de la voie sérotoninergique comme facteurs contributifs à l'agressivité et à l'agitation chez les patients atteints de DFT<sup>43</sup>.

### *Des changements spectaculaires des comportements alimentaires surviennent très souvent au début de la DFT et ils peuvent s'aggraver de manière constante avec l'évolution de la maladie.*

**Troubles de l'alimentation.** Des changements spectaculaires des comportements alimentaires surviennent très souvent au début de la DFT et ils peuvent s'aggraver de manière constante avec l'évolution de la maladie. La présence de tels changements dans le tableau clinique initial peut aider à différencier la DFT des autres maladies neurodégénératives comme la MA<sup>44</sup>.

Les résultats d'une étude comparative auprès de sujets atteints de DFT et de patients atteints de MA montrent que 79 % des patients atteints de DFT avaient signalé un besoin maladif de consommer des glucides, mais aucun patient atteint de MA n'avait manifesté ce comportement<sup>45</sup>. Une autre étude a examiné les habitudes alimentaires de patients atteints de DFT-vc et de patients atteints de DS; ces deux sous-groupes avaient des comportements alimentaires semblables, les deux ayant manifesté des changements dans leurs préférences alimentaires et leur appétit au début de l'étude, et des difficultés croissantes de déglutition à mesure que la maladie évoluait<sup>46</sup>. Au cours d'une étude

épidémiologique portant sur des patients atteints de DFT-vc, les troubles de l'alimentation, y compris l'hyperphagie, la boulimie et des lubies en matière de nourriture, étaient les symptômes les plus courants qui se sont aggravés sur les quatre ans de l'étude<sup>47</sup>. Une étude récente sur les crises d'excès alimentaires dans la DFT-vc a montré que ce comportement était lié à l'atrophie du cortex insulaire ventral droit, du néostriatum et du cortex orbitofrontal<sup>48</sup>.

**Autres symptômes comportementaux.** Plusieurs autres symptômes neuropsychiatriques peuvent faire partie du tableau clinique, mais ils ne feront pas nécessairement partie des caractéristiques clés réelles de la DFT. Des comportements répétitifs ou des symptômes obsessionnels compulsifs ont été souvent signalés dans la population atteinte de DFT<sup>49</sup>. Une étude menée pour examiner ces comportements a montré que dans une population de 90 sujets atteints de DFT, 21 % manifestaient un comportement

compulsif complexe et que ce dernier était associé à une atrophie du lobe temporal, une caractéristique dégénérative courante dans la DS<sup>50</sup>. Une autre étude a montré que les variantes frontale et temporale de la DFT comprenaient un nombre important de comportements stéréotypés ou répétitifs, comme la persévération verbale, l'accumulation d'objets et les rituels<sup>51</sup>. Des symptômes psychotiques, quoique rares, ont aussi été décrits dans la DFT. Au cours d'une étude visant à comparer la prévalence des symptômes psychotiques dans la DFT et dans la MA, les chercheurs ont constaté qu'un moins grand nombre de patients atteints de DFT ont signalé des symptômes (2 % vs 17,4 %), mais les deux groupes de patients ont signalé des délires et de la paranoïa<sup>52</sup>. Plusieurs études de cas mentionnent la présence d'une psychose chez des patients atteints de DFT<sup>53-55</sup>.

### **Options thérapeutiques dans la DFT**

Il existe peu de modalités thérapeutiques efficaces dans la DFT, et la plupart des

essais cliniques avaient pour but de traiter les symptômes associés à la maladie plutôt que d'influer sur son évolution. Plusieurs interventions pharmacologiques ont été mises à l'épreuve au cours d'essais cliniques, avec des résultats variables. Ces données sont résumées ci-dessous et au Tableau 1.

**Antidépresseurs.** Parmi les pharmacothérapies, c'est la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) qui a été la plus étudiée. Le recours aux ISRS dans la DFT s'appuie sur un bon raisonnement, car les études ont mis en évidence une perturbation du système sérotoninergique, notamment des pertes des récepteurs 5HT-1A et 5HT-2A<sup>56,57</sup>. Des pertes importantes de ces récepteurs dans les aires cérébrales clés pourraient diminuer la réponse à la sérotonine, ce qui crée le besoin de remplacement et nuit à l'efficacité des ISRS<sup>58</sup>.

Une étude ouverte a été menée pendant trois mois pour comparer la fluoxétine, la sertraline et la paroxétine dans le traitement de 11 patients atteints de DFT; plus de la moitié des sujets ont manifesté une amélioration de leurs comportements, notamment de la désinhibition, de la dépression et des comportements compulsifs<sup>59</sup>. Une autre étude ouverte a évalué le traitement par la paroxétine à 20 mg par jour chez huit sujets atteints de DFT et montré un effet favorable significatif sur les comportements après 14 mois de traitement<sup>11</sup>.

À l'opposé, un essai comparatif randomisé (ECR) n'a pas démontré d'effets bénéfiques sur les symptômes comportementaux et a même révélé une détérioration de la performance cognitive chez huit sujets atteints de DFT-vc chez qui la dose de paroxétine avait été majorée à 40 mg/jour (dose maximale)<sup>14</sup>. Deux études ont évalué l'efficacité de la trazodone dans la DFT, une étude croisée avec témoin placebo et une étude ouverte. Pendant les six semaines de l'étude croisée comparant la trazodone au placebo, 26 patients atteints de DFT manifestant des symptômes neuropsychiatriques ont obtenu une amélioration significative des comportements d'irritabilité, d'agitation, de dépression et de troubles de l'alimentation<sup>12</sup>. L'étude ouverte avec la trazodone chez 14 sujets atteints de DFT a montré

une amélioration, reliée à la dose, des symptômes de délire, d'irritabilité, d'agressivité et de désinhibition<sup>60</sup>. Un article synthèse récent portait sur des essais sur la pharmacothérapie pour traiter les symptômes comportementaux dans la DFT. Ces auteurs ont conclu qu'il existe des preuves modestes à l'appui de l'efficacité de la paroxétine, de la fluvoxamine, de la séléline et de la trazodone, car les patients atteints de DFT étaient plus susceptibles de voir leur état s'améliorer pendant qu'ils prenaient ces médicaments<sup>61</sup>. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence parce que seulement deux de ces études étaient à répartition aléatoire.

**Antipsychotiques.** Plusieurs études de cas ont montré des résultats variables du traitement par les antipsychotiques. Les effets thérapeutiques potentiels de cette famille de médicaments pourraient être reliés à leur action antagoniste dopaminergique, car une étude a montré une relation entre la neurotransmission dopaminergique accrue et les comportements agités et agressifs chez 25 patients atteints de DFT<sup>43</sup>. Une petite étude a démontré une atténuation des symptômes de manie attribuable au traitement par l'olanzapine et l'halopéridol dans la DFT<sup>62</sup>. Selon une autre étude (n = 8), on a observé une amélioration importante des symptômes comportementaux chez les sujets traités par la dextroamphétamine, mais non chez ceux qui recevaient la quétiapine<sup>15</sup>. Une étude portant sur un seul cas décrit l'efficacité d'un traitement d'une semaine par la rispéridone à 3 mg, deux fois par jour, chez un patient atteint de DFT et manifestant des symptômes psychotiques<sup>63</sup>.

**Nootropes.** Ces agents ont été étudiés comme options thérapeutiques possibles. Le déficit de la transmission cholinergique est reconnu comme un signe cardinal de la MA, mais la relation avec la DFT est moins convaincante. Une seule étude a mis en évidence la perturbation de ce système, avec des diminutions des nombres des récepteurs acétylcholinergiques (muscariniques) dans le cortex temporal de cinq patients atteints de DS<sup>64</sup>. Quant à la classe des inhibiteurs de la cholinestérase (ICHe), les études ont mis à l'épreuve des traitements par le donépézil, la rivastigmine et la galantamine. Une petite étude ouverte (n = 9) auprès de patients

atteints de DFT récemment diagnostiquée a montré que quatre de ces sujets sous donépézil ou sous rivastigmine avaient manifesté des améliorations pertinentes sur le plan clinique après trois mois de traitement, et des améliorations des résultats des examens d'imagerie SPECT après six mois, bien que les critères de jugement de cette étude aient été définis de manière imprécise<sup>65</sup>. Une étude cas témoin de six mois portant sur le donépézil dans le traitement de la DFT (n = 24) a produit des résultats contradictoires, ce qui donne à penser qu'il n'y avait pas de différences significatives de la cognition entre le groupe traité et le groupe témoin, le groupe recevant le médicament à l'étude ayant présenté une aggravation significativement plus marquée des symptômes après le traitement<sup>66</sup>.

### *Il existe peu de modalités thérapeutiques efficaces dans la DFT, et la plupart des essais cliniques avaient pour but de traiter les symptômes associés à la maladie plutôt que d'influer sur son évolution.*

Une étude ouverte de 12 mois avec la rivastigmine indique que cette pharmacothérapie a amélioré les symptômes comportementaux et diminué le fardeau des aidants de manière significativement plus marquée chez les sujets traités, comparativement aux sujets témoins appariés selon l'âge<sup>16</sup>. De même, une étude ouverte de 18 semaines suivie d'un ECR de huit semaines (n = 36) pour mettre à l'épreuve la galantamine dans le traitement de la DFT-vc et de l'APP n'a pas montré d'amélioration significative des comportements ni du langage, mais la performance du langage est demeurée stable chez les sujets atteints d'APP qui recevaient le médicament, comparativement aux sujets recevant le placebo<sup>17</sup>. Les données touchant un autre nootrope, l'antagoniste des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), la mémantine, sont contradictoires quant à l'efficacité du médicament. Le raisonnement à l'appui de cet agent comme option thérapeutique n'est pas très rigoureux, car quelques études seulement donnent à penser que la perturbation du système glutamatergique, avec diminution du nombre de récepteurs NMDA et des neurones glutamatergiques dans les aires cérébrales frontales et temporales des patients atteints de DFT<sup>67,68</sup>. Dans une petite

série de cas, on a observé des bienfaits sur les plans des comportements et de la cognition<sup>69</sup>, mais une étude ouverte (n = 16) n'a pas révélé d'amélioration statistiquement significative des critères comportementaux et a démontré une détérioration de la performance cognitive<sup>18</sup>.

### **Quelle est la prochaine étape?**

Il appert que les symptômes comportementaux dans la DFT sont très variés et qu'ils chevauchent peut-être ceux d'autres maladies neurodégénératives. Ce phénomène peut contribuer à des erreurs diagnostiques et il peut empêcher les patients de recevoir un traitement avant que les symptômes comportementaux soient impossibles à maîtriser. Une étude récente menée en Norvège et en Suède a montré qu'il faut environ deux à

trois ans pour confirmer un diagnostic clinique de DFT après la première visite chez le médecin<sup>70</sup>. Il nous faut donc mener des recherches plus approfondies pour découvrir un traitement efficace au stade précoce de la maladie.

Plusieurs modalités se sont révélées efficaces dans le traitement des symptômes neuropsychiatriques de la DFT, mais nous devons faire plus. Selon une étude épidémiologique, il serait possible de réaliser des essais cliniques multicentriques de grande envergure, puisque tous les facteurs d'un essai réussi (importante population de sujets atteints de DFT, candidats à de tels essais et critères de jugement uniformisés pertinents) sont facilement disponibles<sup>71</sup>. Des recherches sont menées pour mettre à l'épreuve des traitements modificateurs de la maladie chez les patients atteints de MA et il faut espérer que ces recherches s'étendront à la DFT. En théorie, les médicaments qui ont pour cibles les tauopathies ou l'ubiquitinylation des protéines TDP-43 pourraient être bénéfiques s'ils corrigeaient l'atteinte localisée dans les lobes frontaux et temporaux. En attendant, nos patients ont un besoin urgent d'autres modalités thérapeutiques pour traiter ces symptômes neuropsychiatriques invalidants de la DFT.

## Remerciements :

Les docteurs Lanctôt et Herrmann aimeraient remercier le support de recherche fourni par la Société Alzheimer du Canada (Subvention #07-48).

## Références :

- Hou CE, Yaffe K, Perez-Stable EJ, et coll. Frequency of dementia etiologies in four ethnic groups. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22(1):42-7.
- Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 2002; 180:140-3.
- Mercy L, Hodges JR, Dawson K, et coll. Incidence of early-onset dementias in Cambridgeshire, United Kingdom. *Neurology* 2008; 71(19):1496-9.
- Weder ND, Aziz R, Wilkins K, et coll. Frontotemporal dementias: a review. *Ann Gen Psychiatry* 2007; 6:15.
- Mioshi E, Kipps CM, Dawson K, et coll. Activities of daily living in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 68(24):2077-84.
- Mendez MF, Anderson E, Shapira JS. An investigation of moral judgement in frontotemporal dementia. *Cogn Behav Neurol* 2005; 18(4):193-7.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et coll. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51(6):1546-54.
- Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57(4):416-8.
- McKhann GM, Albert MS, Grossman M, et coll. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol* 2001; 58(11):1803-1809.
- Hodges JR, Patterson K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol* 2007; 6(11):1004-14.
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, et coll. Frontotemporal dementia: paroxetine as a possible treatment of behavior symptoms. A randomized, controlled, open 14-month study. *Eur Neurol* 2003; 49(1):13-9.
- Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, et coll. Frontotemporal dementia: a randomized, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17(4):355-9.
- Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, et coll. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17(3):117-21.
- Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ, et coll. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology* (Berl) 2004; 172(4):400-8.
- Huey ED, Garcia C, Wassermann EM, et coll. Stimulant treatment of frontotemporal dementia in 8 patients. *J Clin Psychiatry* 2008; 69(12):1981-2.
- Moretti R, Torre P, Antonello RM, et coll. Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study. *Drugs Aging* 2004; 21(14):931-7.
- Kertesz A, Morlog D, Light M, et coll. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25(2):178-85.
- Diehl-Schmid J, Forstl H, Pernecky R, et coll. A 6-month, open-label study of memantine in patients with frontotemporal dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(7):754-9.
- Banks SJ, Weintraub S. Neuropsychiatric symptoms in behavioral variant frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2008; 21(2):133-41.
- Kertesz A. Frontotemporal dementia: a topical review. *Cogn Behav Neurol* 2008; 21(3):127-33.
- Mourik JC, Rosso SM, Niermeijer MF, et coll. Frontotemporal dementia: behavioral symptoms and caregiver distress. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18(3-4):299-306.
- Fernandez Martinez M, Castro Flores J, Perez de las Heras S, et coll. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in elderly patients with dementia in Mungialde County (Basque Country, Spain). *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25(2):103-8.
- Starkstein SE, Leentjens AF. The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79(10):1088-92.
- Kipps CM, Mioshi E, Hodges JR. Emotion, social functioning and activities of daily living in frontotemporal dementia. *Neurocase* 2009; 1-8.
- Tagariello P, Girardi P, Amore M. Depression and apathy in dementia: Same syndrome or different constructs? A critical review. *Arch Gerontol Geriatr* 2008.
- Yeager CA, Hyer L. Apathy in dementia: relations with depression, functional competence, and quality of life. *Psychol Rep* 2008; 102(3):718-22.
- Gregory CA. Frontal variant of frontotemporal dementia: a cross-sectional and longitudinal study of neuropsychiatric features. *Psychol Med* 1999; 29(5):1205-17.
- Pijnenburg YA, Gillissen F, Jonker C, et coll. Initial complaints in frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17(4):302-6.
- Kertesz A, McMonagle P, Blair M, et coll. The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain Sep* 2005; 128(Pt 9):1996-2005.
- Serrano C, Martelli M, Harris P, et coll. Primary progressive aphasia: its clinical variability: an analysis of 15 cases. *Rev Neurol* 2005; 41(9):527-33. [Article en espagnol]
- Rosen HJ, Perry RJ, Murphy J, et coll. Emotion comprehension in the temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2002; 125(Pt 10):2286-95.
- Zamboni G, Huey ED, Krueger F, et coll. Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia: Insights into their neural correlates. *Neurology* 2008; 71(10):736-42.
- Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, et coll. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia. *Neurology* 2006; 67(10):1752-6.
- Edwards-Lee T, Miller BL, Benson DF, et coll. The temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 1997; 120(Pt 6):1027-40.
- Zahn R, Moll J, Iyengar V, et coll. Social conceptual impairments in frontotemporal lobar degeneration with right anterior temporal hypometabolism. *Brain* 2009; 132 (Pt 3):604-16.
- Zahn R, Moll J, Krueger F, et coll. Social concepts are represented in the superior anterior temporal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(15):6430-5.
- Peters F, Perani D, Herholz K, et coll. Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 21(5-6):373-9.
- Talerico KA, Evans LK. Responding to safety issues in frontotemporal dementias. *Neurology* 2001; 56(11 Suppl 4):S52-5.
- de Vugt ME, Riedijk SR, Aalten P, et coll. Impact of behavioural problems on spousal caregivers: a comparison between Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22(1):35-41.
- Passant U, Elfgren C, Englund E, et coll. Psychiatric symptoms and their psychosocial consequences in frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19 Suppl 1:S15-8.
- Miller BL, Darby A, Benson DF, et coll. Aggressive, socially disruptive and antisocial behaviour associated with frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 1997; 170:150-4.
- Engelborghs S, Dermaut B, Marien P, et coll. Dose dependent effect of APOE

- epsilon4 on behavioral symptoms in frontal lobe dementia. *Neurobiol Aging* 2006; 27(2):285-92.
43. Engelborghs S, Vloebeghs E, Le Bastard N, et coll. The dopaminergic neurotransmitter system is associated with aggression and agitation in frontotemporal dementia. *Neurochem Int* 2008; 52(6):1052-60.
  44. Mendez MF, Licht EA, Shapira JS. Changes in dietary or eating behavior in frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008; 23(3):280-5.
  45. Miller BL, Darby AL, Swartz JR, et coll. Dietary changes, compulsions and sexual behavior in frontotemporal degeneration. *Dementia* 1995; 6(4):195-9.
  46. Ikeda M, Brown J, Holland AJ, et coll. Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73(4):371-6.
  47. Le Ber I, Guedj E, Gabelle A, et coll. Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2006; 129(Pt 11):3051-65.
  48. Woolley JD, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, et coll. Binge eating is associated with right orbitofrontal-insular-striatal atrophy in frontotemporal dementia. *Neurology* 2007; 69(14):1424-33.
  49. Mendez MF, Perryman KM, Miller BL, et coll. Compulsive behaviors as presenting symptoms of frontotemporal dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1997; 10(4):154-7.
  50. Rosso SM, Roks G, Stevens M, et coll. Complex compulsive behaviour in the temporal variant of frontotemporal dementia. *J Neurol* 2001; 248(11):965-70.
  51. Nyatsanza S, Shetty T, Gregory C, et coll. A study of stereotypic behaviours in Alzheimer's disease and frontal and temporal variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(10):1398-1402.
  52. Mendez MF, Shapira JS, Woods RJ, et coll. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: prevalence and review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25(3):206-11.
  53. Waddington JL, Youssef HA, Farrell MA, et coll. Initial "schizophrenia-like" psychosis in Pick's disease: case study with neuroimaging and neuropathology, and implications for frontotemporal dysfunction in schizophrenia. *Schizophr Res* 1995; 18(1):79-82.
  54. Larner AJ. Delusion of pregnancy in frontotemporal lobar degeneration with motor neurone disease (FTLD/MND). *Behav Neurol* 2008; 19(4):199-200.
  55. Tartaglia MC, Kertesz A, Ang LC. Delusions and hallucinations in frontotemporal dementia: a clinicopathologic case report. *Cogn Behav Neurol* 2008; 21(2):107-10.
  56. Lanctôt KL, Herrmann N, Ganjavi H, et coll. Serotonin-1A receptors in frontotemporal dementia compared with controls. *Psychiatry Res* 2007; 156(3):247-50.
  57. Franceschi M, Anchisi D, Pelati O, et coll. Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. *Ann Neurol* 2005; 57(2):216-25.
  58. Sparks DL, Markesbery WR. Altered serotonergic and cholinergic synaptic markers in Pick's disease. *Arch Neurol* 1991; 48(8):796-9.
  59. Swartz JR, Miller BL, Lesser IM, et coll. Frontotemporal dementia: treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1997; 58(5):212-6.
  60. Lebert F, Pasquier F, Petit H. Trazodone in the treatment of behavior in frontotemporal dementia. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 1999; 14:279-81.
  61. Huey ED, Putnam KT, Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology* 2006; 66(1):17-22.
  62. Gafoor R, O'Keane V. Three case reports of secondary mania: evidence supporting a right frontotemporal locus. *Eur Psychiatry* 2003; 18(1):32-3.
  63. Curtis RC, Resch DS. Case of pick's central lobar atrophy with apparent stabilization of cognitive decline after treatment with risperidone. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20(3):384-5.
  64. Odawara T, Shiozaki K, Iseki E, et coll. Alterations of muscarinic acetylcholine receptors in atypical Pick's disease without Pick bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(7):965-7.
  65. Lampl Y, Sadeh M, Lorberboym M. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in frontotemporal dementia. *Ann Pharmacother* 2004; 38(11):1967-8.
  66. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, et coll. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15(1):84-7.
  67. Procter AW, Qurne M, Francis PT. Neurochemical features of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10 Suppl 1:80-4.
  68. Ferrer I. Neurons and their dendrites in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10 Suppl 1:55-60.
  69. Swanberg MM. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007; 21(2):164-6.
  70. Rosness TA, Haugen PK, Passant U, et coll. Frontotemporal dementia: a clinically complex diagnosis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(8):837-42.
  71. Knopman DS, Kramer JH, Boeve BF, et coll. Development of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 2008; 131(Pt 11):2957-68.