

## La dégénérescence lobaire frontotemporale, sa clinique et sa neuropathologie

Hélène Ollat

### A. Introduction

La dégénérescence lobaire frontotemporale (DLFT) conduit à une démence frontotemporale (DFT), parfois associée à un parkinsonisme ou à une maladie des neurones moteurs (DFT-MNM).

La DFT est la deuxième cause de démences débutant avant 65 ans (10 – 20 % des cas) et elle est souvent héréditaire (20 – 40 % des cas) (1). A ce jour on a identifié des mutations de cinq gènes associées à une DLFT.

Les études neuropathologiques récentes ont distingué des sous-types de la DLFT, différents quant à la nature et à la localisation d'inclusions intraneuronales.

### B. Les syndromes cliniques

Lors d'une conférence de consensus *Neary et coll.* (2) ont distingué trois syndromes, différents aussi quant aux régions cérébrales affectées

- la variante comportementale de la DFT (vc-DFT). Elle se caractérise par des troubles du comportement, de la personnalité et des fonctions exécutives. Ces symptômes sont associés à une atrophie fronto-temporale antérieure, bilatérale et symétrique (annexe 1)
- l'aphasie non fluente progressive (ANFP). Elle est caractérisée par un discours réduit et haché, associé à un manque de mots et à des erreurs phonémiques et syntaxiques, tandis que la compréhension des mots est préservée. Parallèlement il existe une atrophie fronto-temporale périsylvienne gauche (annexe 2).
- la démence sémantique (DS) regroupant une aphasie sémantique et une agnosie associative. Elle se caractérise par un discours fluent associé à une perte du sens des mots et des concepts non verbaux. Et elle s'accompagne d'une atteinte temporo-frontale bilatérale, plus importante dans les régions temporales antérieures et inféro-latérales (annexe 3).

Cependant de nombreux patients présentent des symptômes de ces trois syndromes, et *M.M. Mesulam* (3) a associé l'ANFP et la DS sous le terme d'aphasie primaire progressive (annexe 4).

Ensuite un autre groupe de travail (4) a proposé d'autres critères cliniques, plus simples, permettant aux généralistes de reconnaître plus facilement ces troubles afin d'adresser ces patients à une consultation spécialisée (tableau 1).

1. Développement de troubles comportementaux ou cognitifs se manifestant
  - a) soit par un changement précoce et progressif de la personnalité, caractérisé par une difficulté à réguler le comportement, se manifestant souvent par des réactions ou des activités inappropriées
  - b) soit par un changement précoce et progressif du langage caractérisé par des troubles de son expression, ou par des difficultés importantes dans la dénomination et la signification des mots
2. Les déficits décrits en 1a ou en 1b sont responsables d'une atteinte du fonctionnement social ou occupationnel, et ils témoignent d'un déclin de ces fonctions.
3. L'évolution est caractérisée par un début progressif, et par un déclin fonctionnel continu.
4. Les déficits décrits en 1a ou 1b ne sont pas dus à d'autres maladies neurologiques (par exemple une maladie cérébro-vasculaire), à des maladies systémiques (par exemple une hypothyroïdie) ou à l'abus de substances.
5. Les déficits ne se manifestent pas exclusivement durant un délire.
6. Le trouble n'est pas mieux expliqué par une maladie psychiatrique (par exemple une dépression).

**Tableau 1.**

*Critères cliniques de la DLFT selon McKhann et coll. (4).*

### C. Les critères neuropathologiques de la DFT selon McKhann et coll.

*McKhann et coll.* (4) ont aussi décrit cinq catégories neuropathologiques de la DLFT, fondées sur la présence ou l'absence d'inclusions neuronales tau-positives ou ubiquitine-positives (tableau 2). En outre ils ont aussi observé que les neuropathologies de certaines DFT sont celles d'autres maladies neurodégénératives.

#### 1. La protéine tau

La protéine tau appartient à la superfamille des protéines associées aux microtubules (PAMs). Ces derniers sont constitués par un assemblage de monomères de tubuline en équilibre dynamique, c'est-à-dire que ces monomères s'associent ou se dissocient librement à l'extrémité des microtubules ; le rôle des PAMs est de stabiliser les polymères de tubuline et d'empêcher leur dissociation. La protéine tau est la principale PAM axonale et elle a un rôle crucial dans la croissance axonale au cours du

développement, puis ensuite dans la stabilité du cytosquelette, le transport des constituants le long des axones et la plasticité neuronale (5).

Le gène de la protéine tau (*microtubule associated protein/MAPT*) est situé sur le chromosome 17 en position q21 (6). Chez l'homme il existe six isoformes de la protéine tau, issues d'un épissage alternatif des exons 2, 3 et 10. L'épissage de l'exon 10 a des conséquences fonctionnelles importantes, parce qu'il code pour des domaines conservés dits de "liaison aux microtubules". Ainsi les trois isoformes de la protéine tau dépourvues de la séquence codée par l'exon 10 possèdent trois domaines de liaison aux microtubules (3R) et les trois isoformes comportant cette séquence possèdent quatre domaines de liaison aux microtubules (4R) (5).

La principale modification post-traductionnelle de la protéine tau est sa phosphorylation. Et si elle est hyperphosphorylée, elle ne se fixe plus aux microtubules et peut former des agrégats : des corps de Pick ou des dégénérescences neurofibrillaires (DNFs) (5). La revue des études neuropathologiques menée par *McKhann et coll.* (4) a conclu que

- i) la protéine tau-3R est prédominante dans la maladie de Pick et certaines DLFT avec parkinsonisme liées au chromosome 17
- ii) la protéine tau 4R est prédominante dans la dégénérescence corticobasale, la paralysie supranucléaire et certaines DLFT avec parkinsonisme liées au chromosome 17
- iii) les protéines tau-3R et tau-4R sont présentes dans la "démence de type dégénérescence neurofibrillaire"<sup>(a)</sup> et certaines DLFT avec parkinsonisme liées au chromosome 17.

Des mutations du gène *MAPT* ont d'abord été observées dans des familles présentant une DFT associée à un parkinsonisme (8). Aujourd'hui on a identifié, qu'il existe ou non un parkinsonisme, 41 mutations du *MAPT* rendant compte de 2 à 14 % des DFT familiales (9). Toutes ces mutations conduisent à une tauopathie, et celle-ci est hétérogène : agrégats de la protéine tau 4R hyperphosphorylée lors de mutations dans l'exon 9 du *MAPT* ; et agrégats des protéines tau 3R et 4R lors de mutations en dehors de cet exon (9).

## 2. L'ubiquitine

Normalement l'ubiquitine se fixe aux protéines anormales (mal repliées, endommagées ou mutées) pour que celles-ci soient dégradées par les protéasomes (10).

Des inclusions ubiquitine-positives ont été observées dans des DLFT, dites depuis DLFT-U, associées à une

maladie des neurones moteurs (MNM) ou à des inclusions de type MNM sans MNM (4).

3. Cependant la présence d'inclusions tau-positives ou ubiquitine-positives ne rend pas compte de toutes les DLFT, et celles sans ces inclusions ont été dénommées "démence sans histologie particulière" (4).

<p>1. Lorsque les neuropathologies prédominantes sont des inclusions tau-positives (associées à une perte neuronale et une gliose) et que la protéine tau insoluble est principalement celle avec trois sites de fixation aux microtubules, les diagnostics les plus probables sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une maladie de Pick</li> <li>• une DLFT avec parkinsonisme liée au chromosome-17</li> <li>• autres désordres frontotemporaux, familiaux ou sporadiques, non encore identifiés</li> </ul> <p>2. Lorsque les neuropathologies prédominantes sont des inclusions tau-positives (associées à une perte neuronale et une gliose) et que la protéine tau insoluble est principalement celle avec quatre sites de fixation aux microtubules, les diagnostics les plus probables sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une dégénérescence corticobasale</li> <li>• une paralysie supranucléaire progressive</li> <li>• une DLFT avec parkinsonisme liée au chromosome-17</li> <li>• autres désordres frontotemporaux, familiaux ou sporadiques, non encore identifiés</li> </ul> <p>3. Lorsque les neuropathologies prédominantes sont des inclusions tau-positives (associées à une perte neuronale et une gliose) et que les protéines tau insolubles sont celles avec trois et quatre sites de fixation, les diagnostics les plus probables sont</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une démence "dégénérescence neurofibrillaire"<sup>(a)</sup></li> <li>• une DLFT avec parkinsonisme liée au chromosome-17</li> <li>• autres désordres frontotemporaux, familiaux ou sporadiques, non encore identifiés</li> </ul> <p>4. Lorsque les neuropathologies prédominantes sont une perte neuronale et une gliose, sans inclusions tau-ou ubiquitine positives, et sans protéine tau insoluble, les diagnostics les plus probables sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une DLFT, également dénommée "démence sans histopathologie particulière"</li> <li>• autres désordres frontotemporaux, familiaux ou sporadiques, non encore identifiés</li> </ul> <p>5. Lorsque les neuropathologies prédominantes sont une perte neuronale et une gliose, associée à des inclusions ubiquitine-positives / tau-négatives, et sans taux détectables de la protéine tau insoluble, avec ou sans maladie des neurones moteurs, mais avec des inclusions du type maladie des neurones moteurs, les diagnostics les plus probables sont</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• une DLFT avec maladie des neurones moteurs (MNM)<sup>(b)</sup></li> <li>• une DLFT avec des inclusions de type MNM, mais sans MNM</li> <li>• autres désordres frontotemporaux, familiaux ou sporadiques, non encore identifiés</li> </ul>
---

**Tableau 2.**

*Classification neuropathologique de la DLFT d'après McKhann et coll. (4).*

(a) La démence de type dégénérescence neurofibrillaire se caractérise par : i) des DNFs, présentes dans le cortex entorhinal, le subiculum, le secteur CA1 de l'hippocampe et l'amygdale ; mais absentes ou très rares dans le néocortex, ce qui correspond aux stades III-IV de Braak et Braak ii) de fréquentes *neuropil threads* iii) mais sans ou très peu de plaques séniles diffuses dans le cortex, et sans ou rarement d'une angiopathie amyloïde cérébrale (ce qui la distingue de la maladie d'Alzheimer) (7).

(b) MNM : c'est-à-dire la sclérose latérale amyotrophique.

## D. Les données récentes

Après la publication des critères neuropathologiques de *McKhann et coll.* on a identifié des sous-types de la DLFT-U, des mutations de quatre autres gènes responsables d'une DLFT héréditaire et d'autres inclusions neuronales.

### 1. Des sous-types de la DLFT-U

- *Sampathu et coll.* (11) ont d'abord identifié trois sous-types de la DLFT-U<sup>(c)</sup>

i) le sous-type 1 est caractérisé par une abondance de longues neurites dystrophiques (ND) ubiquitine-positives dans les couches superficielles du cortex frontotemporal et par l'absence ou la rareté d'inclusions ubiquitine-positives cytoplasmiques (INC) et intra-nucléaires (INI). Les phénotypes cliniques de ce sous-type sont principalement une vc-DFT avec ou sans MNM (12)

ii) le sous-type 2 se caractérise par la présence de nombreuses INC dans les couches superficielles et profondes du cortex frontotemporal, tandis que les ND sont courtes et rares et que les INI sont rares ou absentes. Les phénotypes cliniques de ce sous-type sont essentiellement une vc-DFT ou une ANFP (12)

iii) enfin le sous-type 3 est associé à de nombreuses INC et ND courtes dans les couches superficielles du cortex frontotemporal, alors que le nombre des INI y est variable. Son phénotype clinique est presque toujours une DS (12)

- Parallèlement on a montré que, le plus souvent, ces inclusions neuronales contiennent non seulement de l'ubiquitine mais aussi de la *TAR-DNA-binding protein 43* (TDP-43), qui est d'ailleurs la plus importante (par ex. 13-16)

La TDP-43 est une protéine de 414 acides aminés, synthétisée dans le cytoplasme des neurones. Puis, normalement, elle gagne leurs noyaux où elle participe à la régulation de la transcription et de l'épissage alternatif (17).

### 2. La génétique

Alors que les mutations du *MAPT* sont responsables d'inclusions tau-positives, des mutations de quatre autres gènes sont associées à des inclusions ubiquitine-positives : le *PGRN*, le *CHMP2B*, le *VCB* et l'*IFT74*.

2.1. Le *PGRN* est situé sur le chromosome 17q21, comme le *MAPT*. Il code pour la progranuline, une protéine exprimée dans des cellules immunitaires et dans certains neurones, dont principalement les neurones pyramidaux corticaux et hippocampiques et les cellules de Purkinje du cervelet. La fonction de la progranuline dans le système nerveux central reste mal connue, mais on a suggéré qu'elle peut agir comme un facteur de croissance (18).

En 2006 trois études ont identifié des mutations du *PGRN*, associées cliniquement à une DFT et pathologiquement à une DLFT-U (19-21). Ces cas s'accompagnent de courtes ND ainsi que des inclusions ubiquitine et TDP-43 positives, présentes non seulement dans le cytoplasme des neurones frontotemporaux mais aussi dans leurs noyaux, ce qui correspond au sous-type 3 décrit ci-avant.

A ce jour on a identifié 63 mutations du *PGRN* (22) associées à différents phénotypes cliniques : i) une vc-DFT (par ex. 23, 24) ii) une aphasie primaire progressive (par ex. 24, 25) iii) un syndrome corticobasal<sup>(d)</sup> (par ex. 26, 27) iv) et une démence héréditaire de type "dysphasie-désinhibition"<sup>(e)</sup>, qui est exclusivement induite par des mutations du *PGRN* (28, 29)

2.2. En 2002 *Gydesen et coll.* (30) ont observé un lien entre une DFT familiale et une région du chromosome 3. Cette DFT débute par troubles de la personnalité et du comportement, comme une apathie, une nervosité, une hyperoralité et une désinhibition comportementale. Puis se développent des comportements stéréotypés et une aphasie non fluente conduisant à un mutisme. Et finalement il apparaît des troubles pyramidaux et/ou extrapyramidaux. Parallèlement les cortex frontaux, temporaux et pariétaux sont atrophiés, les derniers étant moins atteints.

Puis la même équipe (31) a identifié le gène muté, à savoir le *CHMP 2B* (*changed multivesicular body protein 2B*) qui code pour une composante du complexe ESCRT III<sup>(f)</sup>. Ce dernier joue un rôle essentiel dans la formation des endosomes (32).

Plus récemment *Holm et coll.* (33) ont étudié la neuropathologie de quatre patients. Ils ont observé principalement une perte neuronale dans les cortex frontaux et temporaux, associée à des ND et à des inclusions cytoplasmiques ubiquitine-positives mais TDP-43 négatives.

2.3. *Kovach et coll.* (34) ont d'abord identifié une DFT héréditaire associée à une *inclusion body myopathy* et à une maladie des os de Paget. Puis *Watts et coll.* (35) ont montré que ceci résulte de mutations du gène *VCB*

(c) *Mackenzie et coll.* (12) ont aussi identifié ces trois sous-types, mais ils les ont numérotés différemment : 1, 2, 3 pour respectivement 2, 3, et 1 selon *Sampathu et coll.* (11)

(d) voir annexe 5

(e) voir annexe 6

(f) ESCRT : endosomal secretory complex required transport

(*valosin containing protein*). Celui-ci est situé sur le chromosome 9p, et il code pour une protéine appartenant à la super famille des AAA-ATPases qui jouent un rôle important dans la dégradation des protéines.

Ensuite on a observé que les mutations du *VCP* sont associées à des neurites dystrophiques et à des inclusions ubiquitine et TDP-43 positives dans le cortex frontotemporal. Le point important est que ces inclusions sont essentiellement intranucléaires (36, 37).

L'*IFT74* (*intraflagellar transport protein 74*) est également situé sur le chromosome 9p. Il code pour une protéine participant au transport vésiculaire des molécules synthétisées dans les neurones le long des dendrites et des axones. Sa mutation est liée à une DFT associée à une sclérose latérale amyotrophique (38).

A ce jour seul un de ces patients a été autopsié. On a observé des inclusions ubiquitine et TDP-43 positives, prédominantes dans le cytoplasme, ainsi que des neurites non seulement dystrophiques mais aussi anormalement courtes (39). Ce qui correspond au sous-type 2 décrit ci-avant.

D'autres DFT héréditaires associées à une sclérose latérale amyotrophique sont aussi liées au chromosome 9, mais le ou les gènes mutés ne sont pas encore connus (par ex. 40-42).

### 3. D'autres inclusions neuronales

#### 3.1. Celles de la *maladie des grains argyrophiles*.

Cette maladie est définie par deux types d'inclusions contenant de la protéine-tau phosphorylée (43-44), dont on sait maintenant qu'il s'agit de la protéine tau-4R (45) :

i) des grains argyrophiles, contenant souvent aussi de l'ubiquitine. Ils sont particulièrement nombreux dans le champ CA1 de l'hippocampe, les cortex entorhinal et transentorhinal, l'amygdale et l'hypothalamus. On peut aussi les observer dans l'isocortex temporal adjacent à la formation hippocampique

ii) et des "corps bobinés" (*coiled bodies*) dans les oligodendrocytes, et ce essentiellement dans la substance blanche sous-jacente aux régions corticales riches en grains argyrophiles.

Ces inclusions ont été observées chez quelques patients présentant une maladie de Pick ou une démence frontotemporale (par ex. 46, 47).

#### 3.2. Celles de la *maladie à inclusions neuronales de filaments intermédiaires*.

Cette démence, très rare, a été identifiée par Cairns et coll. (48). Ses premiers troubles sont précoces (en moyenne à 40 ans) et la mort est rapide (en moyenne 3.4 ans après le début de la maladie). Les symptômes cliniques les plus fréquents sont des troubles du comportement et de la personnalité, ainsi que des troubles de la mémoire, des fonctions exécutives, du langage et des signes pyramidaux et extrapyramidaux (48-51).

Parallèlement le cortex frontotemporal mais aussi la convexité fronto-pariétale, les ganglions de la base et le tractus pyramidal sont atrophiés. La neuropathologie se caractérise par des inclusions neuronales contenant des neurofilaments, de l' $\alpha$ -internexine (qui interagit avec ces derniers) et de l'ubiquitine (48-51).

#### 3.3. Celles de la *maladie à inclusions neuronales basophiliques*.

Cette maladie est aussi rare, précoce et s'aggravant rapidement. Ses symptômes et la distribution des inclusions basophiliques sont comparables à ceux de la maladie à inclusions neuronales de filaments intermédiaires (52-53).

### 4. Ces nouvelles données ont conduit à de *nouveaux critères neuropathologiques de la DLFT*, proposés par Cairns et coll. (54) (tableau 3)

1. Quand il existe des inclusions tau-positives (associées à une perte neuronale et une gliose) et que la protéine tau insoluble est principalement celle 3R, les diagnostics les plus probables sont
  - a) une DLFT avec corps de Pick
  - \* b) une DLFT avec mutation du *MAPT*
2. Quand il existe des inclusions tau-positives (associées à une perte neuronale et une gliose) et que la protéine tau insoluble est principalement celle 4R, les diagnostics les plus probables sont
  - a) une dégénérescence corticobasale
  - b) une paralysie supranucléaire progressive
  - \* c) une maladie des grains argyrophiles
  - \* d) une tauopathie multi-système sporadique avec démence
  - \* e) une DLFT avec mutation de *MAPT*
3. Quand il existe des inclusions tau-positives (associées à une perte neuronale et une gliose) et que les protéines tau 3R et 4R sont prédominantes, les diagnostics les plus probables sont
  - a) une démence avec dégénérescences neurofibrillaires
  - \* b) une DLFT avec une mutation du *MAPT*
4. Quand il existe une perte neuronale et une gliose, sans inclusions tau- ou ubiquitine-positives, le diagnostic le plus probable est une DLFT (aussi connue comme une démence sans histopathologie particulière).
5. Quand il existe une protéinopathie TDP-43, associée à une perte neuronale et à des inclusions ubiquitine-positives/tau-négatives, avec ou sans maladie des neurones moteurs mais avec des inclusions de type de cette maladie, les diagnostics les plus probables sont :
  - \* a) une DLFT-U avec MNM (types 1-3 de la DLFT-U)
  - \* b) une DLFT-U sans MNM (types 1-3 de la DLFT-U)
  - \* c) une DLFT-U avec mutation du *PGRN* (type 3 de la DLFT-U)
  - \* d) une DLFT-U avec mutation du *VCP* (type 4 de la DLFT-U)
  - \* e) une DLFT-U liée au chromosome 9p (type 2 de la DLFT-U)
  - \* f) protéinopathies TDP-43 non encore identifiées
6. Quand il existe une perte neuronale et une gliose frontotemporales associées à des inclusions ubiquitine-positives, tau et TDP-43 négatives, les diagnostics les plus probables sont
  - \* a) une DLFT-U avec mutation du *CHMP2B*
  - \* b) une maladie à inclusions basophiliques
  - \* c) autres DLFT-U sans protéinopathies TDP-43 non encore identifiées
7. Quand il existe une perte neuronale et une gliose frontotemporales associées à des inclusions ubiquitine et  $\alpha$ -internexine, le diagnostic le plus probable est :
  - \* une maladie à inclusions neuronales de filaments intermédiaires

\* Les astérisques signalent les avancées après les critères de McKhann et coll. (4)

**Tableau 3.** Les critères neuropathologiques de Cairns et coll. (54).

## Annexe 1. Critères diagnostiques de la vc-DFT selon Neary et coll. (3)

### 1. Critères diagnostiques principaux

- début insidieux et évolution progressive
- déclin dans les conduites sociales et interpersonnelles
- trouble de l'autorégulation et du contrôle dans les conduites personnelles
- émoussement émotionnel
- perte des capacités d'introspection (perte de conscience des symptômes mentaux)

### 2. Critères diagnostiques complémentaires

- *Trouble du comportement*
  - déclin de l'hygiène corporelle et de la tenue vestimentaire
  - rigidité mentale et difficultés à s'adapter
  - distractibilité et manque de ténacité
  - hyperoralité, changement des habitudes alimentaires
  - persévérations et stéréotypies comportementales
  - comportement d'utilisation
- *Discours et langage*
  - altération de l'expression orale : aspontanéité, réduction du discours, logorrhée
  - discours stéréotypé
  - echolalie
  - persévérations
  - mutisme
- *Symptômes physiques*
  - réflexes archaïques
  - négligence du contrôle des sphincters
  - akinésie, rigidité, tremblements
  - pression artérielle basse et labile
- *Examens complémentaires*
  - neuropsychologie : altération significative des "tests frontaux" en l'absence d'une amnésie sévère, d'une aphasie ou de troubles perceptifs et spatiaux
  - EEG : normal malgré des signes cliniques évidents de démence
  - imagerie cérébrale (structurale ou fonctionnelle) : anomalies prédominant dans les régions antérieures frontales et/ou temporales

## **Annexe 2. Critères diagnostiques de l'aphasie non fluente progressive selon Neary et coll. (3)**

### **1. Critères diagnostiques principaux**

- début insidieux et évolution progressive
- discours spontané non fluent avec au moins l'une des caractéristiques suivantes : agrammatisme, paraphasies phonémiques, anomie

### **2. Critères diagnostiques complémentaires**

- *Discours et langage*
  - bégaiement ou apraxie bucco-faciale
  - répétition altérée
  - alexie, agraphie
  - précocement : préservation du sens des mots
  - tardivement : mutisme
- *Comportement*
  - précocement : préservation des habiletés sociales
  - tardivement : changements comportementaux similaires à ceux de la démence fronto-temporale
- *Symptômes physiques*
  - tardivement : atteinte des réflexes archaïques controlatéraux, akinésie, rigidité, tremblements
- *Examens complémentaires*
  - neuropsychologie : aphasie non fluente en l'absence d'amnésie sévère ou de désordres perceptifs et spatiaux
  - E.E.G. : normal ou ralentissement asymétrique mineur
  - imagerie cérébrale (structurale et/ou fonctionnelle) : anomalies asymétriques prédominant sur l'hémisphère dominant (habituellement gauche)

### **Annexe 3. Critères diagnostiques de la démence sémantique (aphasie sémantique et agnosie associative) selon Neary et coll. (3)**

#### **1. Critères diagnostiques principaux**

- début insidieux et évolution progressive
- trouble du langage caractérisé par :
  - \* discours spontané fluent mais peu informatif
  - \* troubles sémantiques se manifestant par une altération de l'évocation et de la compréhension des mots
  - \* paraphasies sémantiques
- et/ou des troubles de la perception caractérisés par :
  - \* prosopagnosie (altération de l'identification des visages familiers)
  - \* et/ou agnosie associative (altération de l'identification de la fonction des objets)
- préservation des capacités perceptives d'appariement et de reproduction de dessins
- préservation de la répétition de mots isolés
- préservation de la lecture à haute voix et de l'écriture sous dictée de mots réguliers

#### **2. Critères diagnostiques complémentaires**

- *Discours et langage*
  - logorrhée
  - usage idiosyncratique des mots
  - absence de paraphasies phonémiques
  - dyslexie/dysorthographe de surface
  - préservation des capacités de calcul
- *Comportement*
  - perte des capacités d'empathie et de sympathie dans la relation avec les autres
  - limitation des intérêts
  - avarice
- *Symptômes physiques*
  - réflexes archaïques absents ou présents tardivement
  - akinésie, rigidité, tremblements
- *Examens complémentaires*
  - neuropsychologie :
    - \* atteinte sémantique profonde qui se manifeste par l'impossibilité de compréhension et d'évocation de mots et/ou de l'identification d'objets et de visages connus
    - \* phonologie et syntaxe préservées, traitement de l'information perceptive correct, habiletés spatiales et mémoire du quotidien non altérées
  - E.E.G : normal
  - imagerie cérébrale (structurale et/ou fonctionnelle) : anomalies prédominant au niveau du lobe temporal antérieur (symétrique ou asymétrique)

#### **Annexe 4. Critères cliniques de l'aphasie primaire progressive selon Mesulam<sup>(a)</sup>**

- 1.** Début insidieux et évolution progressive de troubles de l'évocation des mots, de la dénomination des objets, de la syntaxe ou de la compréhension des mots se manifestant pendant une conversation spontanée, ou lors de tests neuropsychologiques du langage.
  
- 2.** Tous les troubles majeurs des activités quotidiennes peuvent être attribués au trouble du langage pendant au moins deux ans après son début.
  
- 3.** Le langage prémorbide est normal (à l'exception d'une dyslexie développementale).
  
- 4.** Une apathie, une désinhibition, une perte de la mémoire des événements, des troubles visuo-spatiaux et de la reconnaissance visuelle, et des troubles sensori-moteurs ne prédominent pas pendant les deux premières années de la maladie, comme le montrent les antécédents, l'évolution des activités de la vie quotidienne ou les tests neuropsychologiques ; ainsi le patient ne remplit pas les critères diagnostiques d'autres syndromes de démence.
  
- 5.** Une acalculie (incapacité à faire des calculs mathématiques simples) et une apraxie idéomotrice (incapacité à mimer un mouvement) peuvent être présentes dans les deux premières années de la maladie ; de même on peut observer des déficits dans la copie de dessins simples ainsi que des persévérations. Mais les activités de la vie quotidienne ne sont pas altérées par des déficits visuospatiaux ou par une désinhibition comportementale.
  
- 6.** D'autres fonctions cognitives peuvent être affectées après les deux premières années, mais le langage reste le plus affecté et se détériore plus rapidement que d'autres fonctions cognitives.
  
- 7.** Des causes spécifiques d'une aphasie, comme un accident vasculaire ou une tumeur cérébraux, sont absentes comme le montrent la neuroimagerie.

(a) Mesulam M.M. Primary progressive aphasia. Ann Neurol 2001 ; 49 : 425-432

## **Annexe 5. Les critères diagnostiques cliniques du syndrome corticobasal<sup>(a)</sup>**

### **A. Critères principaux**

1. Début insidieux et évolution progressive
2. Absence de causes identifiables (par ex. une tumeur ou un infarctus)
3. Dysfonction corticale se traduisant par
  - une apraxie idéomotrice focale ou asymétrique
  - un phénomène de "membre étranger"
  - troubles sensoriels de type cortical
  - héli-négligence visuelle ou sensorielle
  - apraxie constructive
  - myoclonies focales ou asymétriques
  - apraxie du discours / aphasie non fluente
4. Troubles extrapyramidaux se manifestant par
  - une rigidité segmentaire, focale ou asymétrique, peu modifiée ou non par la L-Dopa
  - une dystonie segmentaire, focale ou asymétrique

### **B. Critères secondaires**

1. Troubles cognitifs, l'apprentissage et la mémoire étant relativement préservés.
2. Atrophie corticale focale ou asymétrique, typiquement plus importante dans le cortex pariéto-frontal.
3. Hypoperfusion corticale focale ou symétrique, typiquement plus importante dans le cortex pariéto-frontal et associée ou non à une hypoperfusion des ganglions de la base et/ou du thalamus.

(a) Boeve B.F., Lang A.E., Livan I. Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2003 ; 54 (suppl 5) : S15-S19.

## **Annexe 6. Caractéristiques cliniques de la démence héréditaire de type "dysphasie-désinhibition" (DHDD) et critères de recherche selon Mukherjee et coll. (28)**

### **Signes et symptômes**

**A.** Troubles cognitifs débutant graduellement et continuant à s'aggraver

**B.** Histoire familiale d'une démence de type frontal

**C.** Trouble précoce de la personnalité ou du comportement : n'importe a, b, c ou d sont présents et prédominent pendant les trois premières années suivantes de l'observation de troubles cognitifs

- a) changement de la personnalité
- b) troubles des fonctions exécutives
- c) apathie
- d) comportement répétitif/compulsif

**D.** Atteinte précoce du langage : a ou b est présent et prédomine pendant les trois premières années suivantes de l'observation de troubles cognitifs

- a) réduction de la production du langage : discours moins spontané, incapacité à finir des phrases (dans 3 ans) ou mutisme
- b) persévération verbale, bégaiement, écholalie, dysphasies

### **E. Critères secondaires**

Signes pyramidaux / extrapyramidaux

- a) exagération focale des réflexes ostéotendineux ou hypertonie focale, hémiparésie, signe de Babinski sans preuves d'un accident vasculaire cérébral
- b) réflexes frontaux "primitifs"
- c) bradykinésie/hypokinésie, tremblement de repos, marche de type parkinsonien, négligence des extrémités unilatérales

### **Critères de recherche pour la classification de la maladie**

#### **I. DHDD certaine**

- a) Pathologie i) macroscopiquement : atrophie du lobe frontal, augmentation du volume des ventricules latéraux et diminution de la substance grise corticale, substance blanche pale et gliotique ii) microscopiquement : perte neuronale, gliose et spongieuse superficielle dans le lobe frontal ; perte neuronale dans l'hippocampe iii) présence d'inclusions ubiquitine-positives intraneuronales
- b) *plus* des critères d'une HDDD possible/probable, ou d'une démence alzheimerienne (selon le DSM-IV)

#### **II. DHDD probable**

A, B, C et D sont requis ; un trouble de la mémoire n'est pas le symptôme prédominant au début de la maladie.

#### **III. DHDD possible**

A et B sont requis ; C ou D est requis ; un trouble de la mémoire peut être le symptôme prédominant au début de la maladie

## REFERENCES

1. Snowden J.S., Neary D., Mann D.M. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry* 2002 ; 180 : 140-143.
2. Neary D., Snowden J.S., Gustafson L. et coll. Frontotemporal lobar degeneration : a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998 ; 51 : 1546-1554.
3. Mesulam M.M. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001 ; 49 : 425-432.
4. McKhann G.M., Albert M.S., Grossman M. et coll. Clinical and pathological diagnosis of fronto-temporal dementia. Report of the work group on fronto-temporal dementia and Pick's disease. *Arch Neurol* 2001 ; 58 : 1803-1809.
5. Lebouvier T., Damier P., Derkinderen P. Les tauopathies. *Lett Neurol* 2006 ; 10 : 14-18.
6. Andreadis A., Brown W.M., Kosik K.S. Structure and novel exons of the human tau gene. *Biochemistry* 1992 ; 31 : 10626-10633.
7. Jellinger K.A., Attems J. Neurofibrillary tangle-predominant dementia : comparison with classical Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2007 ; 113 : 107-117.
8. Hutton M., Lendon C.L., Rizzu P. et coll. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998 ; 393 : 702-705.
9. Rademakers R., Hutton M. The genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007 ; 7 : 434-442.
10. Alves-Rodrigues A., Gregory L., Figueirido-Pereira M. Ubiquitin, cellular inclusions and their role in neurodegeneration. *TINS* 1998 ; 21 : 516-520.
11. Sampathu D.M., Neumann M., Kwong L.K. et coll. Pathological heterogeneity of frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions delineated by ubiquitin immuno-histochemistry and novel monoclonal antibodies. *Am J Pathol* 2006 ; 169 : 1343-1352.
12. MacKenzie I.R., Barboric A., Pickering-Brown S. et coll. Heterogeneity of ubiquitin pathology in frontotemporal lobar degeneration : classification and relation to clinical phenotype. *Acta Neuropathol (Berl)* 2006 ; 112 : 539-549.
13. Neumann M., Sampathu D.M., Kwong L.K. et coll. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science* 2006 ; 314 : 130-133.
14. Davidson Y., Kelley T., MacKenzie I.R.A. et coll. Ubiquitinated pathological lesions in frontotemporal lobar degeneration contain the TAR DNA-binding protein, TDP-43. *Acta Neuropathol* 2007 ; 113 : 521-533.
15. Cairns N.J., Neuman M., Bigio E.H. et coll. TDP-43 in familial and sporadic frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin inclusions. *Am J Pathol* 2007 ; 171 : 227-240.
16. Hasegawa M., Arai T., Nonaka T. et coll. Phosphorylated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2008 ; 64 : 60-70.
17. Wan I.F., Wu I.S., Shen C.K.J. TDP-43 : an emerging new player in neurodegenerative diseases. *Trends in Molecular Medicine* 2008 ; 14 : 479-485.
18. Daniel R., He Z., Carmichael P. et coll. Cellular localization of gene expression for progranulin. *J Histochem Cytochem* 2000 ; 48 : 999-1009.
19. Baker M., Mackenzie I.R., Pickering-Brown S.M. et coll. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature* 2006 ; 442 : 916-919.
20. Cruts M., Gijssels J., van der See S. et coll. Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21. *Nature* 2006 ; 442 : 920-924.
21. Mackenzie I.R.A., Baker M., Pickering-Brown S. et coll. The neuropathology of frontotemporal lobar degeneration caused by mutations in the *progranulin* gene. *Brain* 2006 ; 129 : 3081-3090.
22. Gijssels I., van Broeckhoven C., Cruts M. Granulin mutations associated with frontotemporal lobar degeneration and related disorders : an update. *Hum Mut* 2008 ; 29 : 1373-1386.
23. Rademakers R., Baker M., Gass J. et coll. Phenotypic variability associated with progranulin haplo insufficiency in patients with the common 1477C → T (Arg 493X) mutation : an international initiative. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 857-868.
24. Le Ber I., Camuzat A., Hannequin D. et coll. Phenotypic variability in progranulin mutation carriers : a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain* 2008 ; 131 : 732-746.
25. Mesulam M., Johnson N., Krefft T.A. et coll. Progranulin mutations in primary progressive aphasia. *Arch Neurol* 2007 ; 64 : 43-47.
26. Masellis M., Momeni P., Meschino W. et coll. Novel splicing mutation in the progranulin gene causing familial corticobasal syndrome. *Brain* 2006 ; 129 : 3115-3123.
27. Spina S., Murrel J.R., Huey E.D. et coll. Corticobasal syndrome associated with the A9D progranulin mutation. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007 ; 66 : 892-900.
28. Mukherjee O., Pastor P., Cairns N.J. et coll. H4DD2 is a familial frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive, tau-negative inclusions caused by a missense mutation in the signal peptide of progranulin. *Ann Neurol* 2006 ; 60 : 314-322.

29. Behrens M.I., Mukherjee O., Tu P.H. et coll. Neuropathologic heterogeneity in H4DD1 : a familial frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-positive inclusions and progranulin mutation. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007 ; 21 : 1-7.
30. Gydesen S., Brown J.M., Brun A. et coll. Chromosome3 linked frontotemporal dementia (FTD-3). *Neurology* 2002 ; 59 : 1585-1594.
31. Skibinski G., Parkinson N.J., Brown J.M. et coll. Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia. *Nature Genetics* 2005 ; 37 : 806-808.
32. Raiborg C., Ruster T.E., Stenmark H. Protein sorting into multivesicular endosomes. *Curr Op Cell Biol* 2003 ; 15 : 446-455.
33. Holm I.E., Englund E., Mackenzie I.R. et coll. A reassessment of the neuropathology of frontotemporal dementia linked to chromosome 3. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007 ; 10 : 884-891.
34. Kovach M.J., Waggoner B., Leal S.M. et coll. Clinical delineation and localization to chromosome 9p13.3-12 of a unique dominant disorder in four families : hereditary inclusion body myopathy, Page disease of bone, and frontotemporal dementia. *Mol Genet Metab* 2001 ; 74 : 458-475.
35. Watts G.D.J., Wymer J., Kovach M.J. et coll. Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein. *Nat Gen* 2004 ; 36 : 377-381.
36. Forman M.S., Mackenzie I.R., Cairns N.J. et coll. Novel ubiquitin neuropathology in frontotemporal dementia with valosin-containing protein gene mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006 ; 65 : 571-581.
37. Neumann M., Mackenzie I.R., Cairns N.J. et coll. TDP-43 in the ubiquitin pathology of frontotemporal dementia with VCP gene mutations. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007 ; 66 : 152-157.
38. Momeni P., Schymick J., Jain S. et coll. Analysis of IFT74 as a candidate gene for chromosome 9P-linked ALS-FTD. *BMC Neurology* 2006 ; 6 : 44.
39. Hattanpaa K.J., Bigio E.H., Cairns N.J. et coll. TAR DNA-binding protein 3 immunohistochemistry reveals extensive neuritic pathology in FTL-D-U : a mid-west-southwest consortium for FTL-D study. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008 ; 67 : 271-279.
40. Morita M., Al-Chalabi A., Andersen P.M. et coll. A locus on chromosome 9p confers susceptibility to ALS and frontotemporal dementia. *Neurology* 2006 ; 66 : 839-844.
41. Vance C., Al-Chalabi A., Ruddy D. et coll. Familial amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia is linked to a locus on chromosome 9p13.2-21.3. *Brain* 2006 ; 129 : 868-876.
42. Valdamanis P.N., Dapre N., Bouchard J.P. et al. Three families with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia with evidence of linkage to chromosome 9p. *Arch Neurol* 2007 ; 64 : 240-245.
43. Braak H., Braak E. Argyrophilic grains : characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett* 1987 ; 76 : 124-127.
44. Braak H., Braak E. Cortical and subcortical argyrophilic grains characterize a disease associated with adult onset dementia. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1989 ; 15 : 13-26.
45. Tolnay M., Clavaguera F. Argyrophilic grain disease : a late-onset dementia with distinctive features among tauopathies. *Neuropathology* 2004 ; 24 : 269-283.
46. Tsuchiya K., Mitani K., Arai T. et coll. Argyrophilic grain disease mimicking temporal Pick's disease : a clinical, radiological and pathological study of an autopsy case with a clinical course of 15 years. *Acta Neuropathol* 2001 ; 102 : 195-199.
47. Togo T., Isojima D., Akatso H. et coll. Clinical features of argyrophilic grain disease : a retrospective survey of cases with neuropsychiatric symptoms. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005 ; 13 : 1083-1091.
48. Cairns N.J., Perry R.H., Jaros E. et coll. Patients with a novel neurofilamentopathy : dementia with neurofilament inclusions. *Neurosci Lett* 2003 ; 341 : 177-180.
49. Cairns N.J., Uryu K., Bigio E. et coll.  $\alpha$ -internexin aggregates are abundant in neuronal intermediate filament inclusion disease (NIFID) but rare in other neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol* 2004 ; 108 : 213-223.
50. Cairns N.J., Grossman M., Arnold S.E. et coll. Clinical and neuropathologic variation in neuronal intermediate filament inclusion disease. *Neurology* 2004 ; 63 : 1376-1384.
51. Yokota O., Tsuchiya K., Terada S. et coll. Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease : a comparative clinicopathological study. *Acta Neuropathol (Berl)* 2008 ; 115 : 561-575.
52. Ishihara K., Araki S., Ihori N. et coll. An autopsy case of frontotemporal dementia with severe dysarthria and motor neuron disease showing numerous basophilic inclusions. *Neuropathology* 2006 ; 26 : 447-454.
53. Yokota O., Tsuchiya K., Terada S. et coll. Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease : a comparative clinicopathological study. *Acta Neuropathol* 2008 ; 115 : 531-575.
54. Cairns N.J., Bigio E.H., Mackenzie I.R.A. et coll. Neuropathologic diagnostic and nosology criteria for frontotemporal lobar degeneration : consensus of the consortium for frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol* 2007 ; 114 : 5-22.

**Mots clés :** *dégénérescence lobaire frontotemporale, démence frontotemporale, génétique, protéine tau, ubiquitine*