

INTERVENTION DU DOCTEUR VERCELLETTO

(NANTES, le 24 septembre 2004)

Je vous remercie d'être venus aussi nombreux pour parler d'une maladie qui est relativement nouvelle et qui n'a rien à voir avec la maladie d'ALZHEIMER que vous connaissez bien.

Le sujet d'aujourd'hui s'intitule "DEMENCE FRONTO-TEMPORALE". Entre médecins, nous utilisons le terme d'atrophie fronto-temporale. C'est une maladie qui a été décrite au siècle dernier par PICK et, de ce fait, peut-être la connaissez-vous mieux sous le nom de Maladie de PICK car c'est ainsi qu'elle était connue il y a quelques années.

C'est une maladie dégénérative du cerveau qui atteint des sujets assez jeunes et qui est très différente de la maladie d'ALZHEIMER. Quand je dis "dégénérative", cela veut dire qu'il y a mort des cellules cérébrales qui, dans ce cas, sont situées dans les parties antérieures du cerveau, c'est-à-dire dans les lobes frontaux, mais également dans les parties inférieures du cerveau et qu'on appelle les lobes temporaux. Les localisations ne sont pas du tout les mêmes que dans la maladie d'ALZHEIMER.

COMMENT SE CARACTERISE CETTE MALADIE ?

Le terme "démence fronto-temporale" est relativement nouveau. Il remonte à 1994, date où s'est tenue une conférence de consensus qui nous a permis d'avoir des critères très précis de diagnostic. C'est donc une maladie qui est en pleine évolution et dont les critères diagnostiques sont très récents. En 1998, il y a eu une révision de ces derniers.

QUELLE EST LA FREQUENCE DE CETTE MALADIE ?

Vous connaissez la maladie d'ALZHEIMER et vous savez que c'est une maladie très fréquente étant donné que 800 000 personnes en sont atteintes en FRANCE et cependant, elles ne sont pas toutes diagnostiquées. Or, cela n'a rien à voir avec la fréquence de la démence fronto-temporale qui est une maladie rare. Elle touche, en moyenne, 15 personnes sur 100 000 habitants. Elle est donc extrêmement rare et il est très difficile de connaître le nombre exact de personnes qui en seraient atteintes.

En FRANCE, on annonce, par déduction, des chiffres qui n'ont rien à voir avec ceux de la maladie d'ALZHEIMER. Il y en aurait, peut-être, 7 000 personnes par rapport aux 800 000 atteintes de maladie d'ALZHEIMER. Elle fait donc partie des maladies rares, des maladies orphelines, ce qui

explique que sa prise en charge n'est pas vraiment codifiée et qu'il n'y ait pas de traitement bien clair. Tout cela est très pénible pour le malade mais aussi pour son entourage.

C'est une maladie du sujet jeune. La moyenne d'âge pour la démence fronto-temporale est de 59 ans, donc des sujets qui ont 20 ans de moins (c'est une moyenne) que ceux atteints de la maladie d'ALZHEIMER Cette maladie peut toucher des personnes très jeunes qui ont entre 45 et 50 ans. A l'inverse de la maladie d'ALZHEIMER, il est très rare de voir une maladie de ce type se développer après 70 ans. Certes, cela peut se rencontrer mais, d'ordinaire, c'est une maladie qui touche des sujets jeunes et qui, par conséquent, va être d'autant plus pénible pour l'entourage. Quand une personne jeune présente les troubles que nous allons voir c'est encore plus pénible que si elle était très âgée.

QUELLES SONT LES DIFFERENCES ENTRE LA MALADIE DE PICK ET LA MALADIE D'ALZHEIMER ?

Dans la maladie de PICK, ce sont, tout d'abord, des troubles du comportement, alors que dans la maladie d'ALZHEIMER, ce sont des troubles cognitifs ou encore des troubles de la mémoire. Avec ALZHEIMER, ce sont les troubles de la mémoire qui sont au premier plan, alors que dans le cas de démence fronto-temporale, il y a très peu de troubles de la mémoire. Il y a des troubles du jugement et de l'orientation dans l'espace pour circuler dans des lieux familiers ou non.

J'insiste sur le fait que ce sont des sujets jeunes (59 ans au lieu de 79 en moyenne pour la maladie d'ALZHEIMER). D'autre part, les lésions cérébrales ne sont pas les mêmes. La question est souvent posée de savoir si l'on ne pourrait pas donner à ces malades jeunes les mêmes traitements que ceux donnés pour la maladie d'ALZHEIMER. Non, et c'est non parce que c'est une maladie qui est très différente. Nous avons des critères diagnostic et il faut que l'on puisse prouver, avec les tests utilisés en neurologie dans les "Centres Mémoire" que c'est bien une atrophie fronto-temporale et non une maladie d'ALZHEIMER.

On fait certains types de tests: on pose des questions à la personne malade mais surtout à son entourage, puis on fait des examens du cerveau:

- . un scanner cérébral, ensuite une I. R. M. encéphalique qui est un examen très performant permettant vraiment de voir l'ensemble du cerveau

- . un examen fonctionnel ou scintigraphie cérébrale qui permet de voir quelles sont les zones du cerveau qui sont actives ou inactives.

Ce que l'on attend de ces examens c'est qu'ils puissent nous prouver qu'il y a une dégénérescence dans les lobes frontaux alors que dans la

maladie d'ALZHEIMER, la dégénérescence se situe plutôt dans les lobes pariétaux et temporaux, c'est-à-dire au-dessus des oreilles.

Il y a 2 types de démence fronto-temporale :

1°) celle où il y a une prédominance des troubles du comportement qui est la plus fréquente

2°) celle où il y a une prédominance des troubles du langage (aphasie progressive et démence sémantique) qui est plus rare

Celle où il y a une prédominance des troubles du comportement est une variante frontale. Celle, beaucoup plus rare, où les personnes vont perdre le sens des mots ou avoir du mal à articuler les mots est une variante temporale ou linguistique.

A l'intérieur de ces sous-groupes, il y a une forme de démence très rare et c'est la démence sémantique qui fait partie des démences fronto-temporales et qui touche des sujets de 60 à 65 ans. Elle se caractérise par l'apparition progressive de la perte du sens des mots. C'est-à-dire que si l'on dit à un malade : "va chercher ton manteau" ou autre chose de très simple, les personnes atteintes de cette affection vont répondre : « un manteau, c'est quoi » ?

Cette perte du sens des mots ne va pas faciliter les rapports dans la vie quotidienne. Au départ, elle touche des choses assez simples (les légumes ou les animaux). Ainsi, quand on demande aux patients de décrire un chat au moyen de la technique de l'imagerie mentale, ils ne verront plus, à l'intérieur de la catégorie des animaux, si c'est une bête à deux ou quatre pattes, couverte de poils ou de plumes. Ils ont perdu la conception du mot.

C'est une dégénérescence extrêmement rare mais qui fait partie des démences fronto-temporales.. Il faut connaître ce genre d'affection et l'entourage tout particulièrement. En consultation, j'explique ce que c'est afin de dédramatiser le problème et savoir exactement ce qui se passe.

Le dernier trouble qui fait partie des dégénérescences fronto-temporales c'est l'aphasie progressive qui atteint des sujets jeunes entre 60 et 65 ans et qui vont progressivement avoir du mal à trouver le mot exact. Dans certains cas, ils ont du mal à articuler, ont des difficultés à trouver le nom précis de l'objet qu'on leur montre alors qu'ils savent ce que c'est. C'est différent, pour nous, dans l'analyse mais, dans la vie quotidienne, ce n'est pas très agréable. Les patients peuvent écrire pendant assez longtemps et n'ont aucun trouble de l'autonomie. Ils peuvent faire tout ce qui relève de la vie quotidienne sauf ce qui concerne le langage.

Dans la variante frontale ou comportementale de la dégénérescence fronto-temporale, on peut différencier:

1°) la forme apathique (on a le même problème avec la maladie d'ALZHEIMER). Il n'y a pas de problème de dépression mais une perte de motivation pour faire des choses relativement simples comme des activités de loisirs, sortir, voir des amis etc. Il faut vraiment dire aux personnes concernées : "on va sortir, faire ceci, faire cela". Il faut les stimuler sinon elles restent tranquillement à ne rien faire. C'est cette apathie qui est très fréquente dans les démences fronto-temporales, environ 3 cas sur 4.

2°) la forme désinhibée, la plus connue car la plus caractéristique. Ce sont des patients qui vont devenir familiers, qui vont avoir une perte des convenances sociales. Ils deviennent mal polis, grossiers. Dans ce cas là, ce sont des troubles du comportement donc cela pourrait ressembler à des maladies psychiatriques.

Les troubles cognitifs sont au second plan et l'on sait peu de choses à ce sujet. Il n'y a pas de troubles de la mémoire ni de difficulté à se diriger dans l'espace.

En dehors de l'apathie et de la désinhibition, il est très fréquent que ces patients aient des troubles du comportement alimentaire par rapport à leur comportement antérieur. Ils vont vouloir toujours manger la même chose: cela pourra être du salé ou du sucré. Si c'est plutôt du sucré, ils se mettent à grignoter des bonbons ou du chocolat, alors que si c'est plutôt du salé, ils ne mangeront que du jambon blanc ou des langoustines si l'on a affaire à quelqu'un qui a les moyens. Ce sont des lubies alimentaires.

Il y a également les troubles obsessionnels compulsifs (T.O.C.) Dans ce cas, ce sont des personnes qui vont faire toujours les mêmes gestes comme monter 3 marches et en redescendre 2, ou bien il y aura tout un cérémonial pour ouvrir les portes. Ce sont des troubles de ce type qui sont nouveaux chez une personne qui ne les avait pas auparavant. Cela ne s'installe pas du jour au lendemain mais arrive très doucement et quand on connaît bien la personne concernée, on ne sait pas quand cela a commencé.

Ensuite, c'est la perte des convenances ce sont des personnes qui manquent de tact, qui vont se mettre à rire alors que ce n'est pas du tout le moment, qui vont être impatientes. On le voit dans les salles d'attente; Elles disent: « j'avais rendez-vous à 15 H et il est 15 H 02, vous êtes en retard ! » Elles peuvent également devenir familières et ne peuvent plus se contrôler. Elles n'y peuvent rien et cela fait partie de la maladie. Il faut le savoir en particulier pour les personnes qui vivent avec ces patients. En effet, on accepte mieux la maladie quand on sait pourquoi le malade est ainsi.

Autres signes manger dans l'assiette du voisin, manquer de retenue,

dévoiler les secrets de famille. Ces patients ne peuvent plus se contrôler. Ce n'est pas de leur faute et c'est très pénible pour les proches. Bien sûr, cela n'arrive pas du jour au lendemain.

L'autre point est ce que l'on appelle un émoussement émotionnel. Ce sont des patients distants qui deviennent indifférents à tout, aussi bien aux événements heureux que malheureux. Tout ce qui peut arriver dans la vie où l'on a besoin de manifester soit sa joie soit sa tristesse, les laisse complètement indifférents. Ils ne veulent plus aller vers les autres. Rencontrer quelqu'un qu'ils connaissent les laissent également indifférents, ils sont froids, distants, ni heureux ni malheureux. .

Cela apparaît progressivement et ce n'est pas toujours facile à déterminer. Ils perdent leur perspicacité, ainsi face à une fuite d'eau chez eux, ils ne sauraient quelle conduite tenir. De façon progressive aussi, on constate une négligence vestimentaire et physique. Cela se rencontre davantage chez les hommes que chez les femmes. Ces malades ne veulent plus tellement faire attention à leur tenue. Ils gardent des vêtements tachés, ne veulent plus aller à la salle de bains sauf si on leur dit. Ils vont se laisser aller mais sans dépression.

La rigidité mentale est un des signes de cette maladie. Les patients vont être très à cheval sur les horaires : 5 H c'est 5 H! Midi, il faut se mettre à table ! Ils sont très rigides, inflexibles et entêtés. La distraction apparaît plus tard. Ce sont des personnes qui ne font pas attention; on a l'impression qu'ils ont des troubles de mémoire mais, en fait, ils ne font pas attention à ce qu'on leur dit, ils ont l'esprit parasité. Plus tard ce sont des persévérations, des comportements stéréotypés (collectionnisme). Ceci rejoint les lubies alimentaires, ex: au supermarché acheter uniquement du dentifrice ou une accumulation d'objets inutiles. On rejoint les T. O. C., les malades veulent fermer les volets à telle heure, ils ont des espèces de rites nouveaux.

Voilà le descriptif de ces troubles du comportement qui sont difficiles à accepter par l'entourage et dont le patient ne se rend pas compte. En consultation, l'entourage va nous le confirmer avec beaucoup de détails. Si l'on pose la question au malade, comme il ne s'en rend pas compte, il dira qu'il y a peut-être un petit changement, mais ce n'est pas lui qui va expliquer tout ce que je viens de dire.

Ce sont des patients qui vont se mettre en retrait, parler de moins en moins, qui vont prendre part de moins en moins à la conversation. Ils vont vivre des phénomènes d'écholalie et vont répéter ce qu'ils entendent. Si vous leur dites "Comment allez-vous ? ils répèteront "allez-vous" Ils répètent un peu comme un perroquet. Cependant, ce ne sont pas des signes spécifiques et on voit cela dans d'autres maladies. On le voit dans les démences fronto-temporales au bout d'un certain temps d'évolution. Lors de l'examen neurologique, on ne trouve pas grand chose ; on compte sur les examens dont je vous ai déjà parlé pour

faire le diagnostic : le scanner cérébral, l'I. R. M.. encéphalique, la scintigraphie, les tests comportementaux et neurophysiologiques sur une population jeune.

Sur le plan génétique, c'est une question qui préoccupe beaucoup les familles. Cette affection est-elle transmissible ? C'est aussi une question posée avec la maladie d'ALZHEIMER qui n'est pas vraiment héréditaire sauf cas vraiment particulier. Avec la démence fronto-temporale c'est la même chose, il y a de rares cas de maladie génétique mais, dans l'ensemble, ce n'est pas une maladie héréditaire.

QUE FAIT-ON EN TANT QUE NEUROLOGUE ?

Il faut que nous fassions un diagnostic. On va donc utiliser des tests comportementaux concernant toutes ces anomalies du comportement. On va essayer de les mettre en évidence au moyen de tests de comportement étalonnés. Si on détecte plusieurs éléments, on va probablement suspecter cette maladie.

Au début, faire un diagnostic n'est pas très facile, en particulier dans la phase de début. En effet, cela peut être une maladie psychiatrique ou une dépression et en conséquence on peut dire que l'on ne sait pas trop ce que c'est. On préfère attendre 6 mois afin d'être sûr du diagnostic et ensuite prévoir une prise en charge. Dans certains cas, on est obligé d'attendre.

Ce sont les tests faits par le Docteur Florence PASQUIER et le Docteur Florence LEBERT qui ont un Centre de Mémoire à LILLE et qui sont les pionnières de la prise en charge de cette maladie. Elle travaillent sur cette dernière depuis 10 à 15 ans et elles ont créé un test spécial, l'échelle de dysfonctionnement frontal, que les psychologues et moi-même faisons passer aux patients. Si ce test est positif, on peut suspecter une démence fronto-temporale. On pose toutes les questions dont nous avons déjà parlé et ensuite on fait l'examen neuropsychologique. On demande aussi à un psychologue d'un Centre de Mémoire de faire passer des tests qui durent de 1 H et demie à 2 H.

Au départ, cela peut surprendre les malades, mais c'est le seul moyen de savoir et de faire un diagnostic. Cela va nous permettre de tester les fonctions de mémoire telles que le langage, les gestes, le dessin. Les accompagnants peuvent parfois y assister, mais c'est toujours un peu perturbant. La personne qui passe les tests doit répondre rapidement aux questions. Elle ne doit pas être parasitée par la présence de son mari ou de sa fille. D'un autre côté, c'est aussi intéressant pour la personne qui accompagne et qui voit au quotidien comment son parent se débrouille. En fait, c'est à double tranchant.

On a aussi un test élaboré par le Docteur Bruno DUBOIS de PARIS qui

travaille sur la démence fronto-temporale, le test SENONE, Batterie Rapide d'Efficienc e Frontale (B. R E. F.)

Exemple test de similitude « En quoi se ressemblent un chat et un chien » Cela peut paraître simple il s'agit d'animaux, mais il y a des personnes qui, dans cette maladie, ont des difficultés que l'on appelle "conceptuelles" et de ce fait, ne peuvent plus faire le lien et répondre "animaux".

Ensuite, on fait un test de fluence verbale, c'est-à-dire que l'on va demander à la personne de donner le plus rapidement possible des noms qui commencent par telle lettre. Puis on va s'assurer qu'elle n'a pas un comportement de préhension. Il est vrai que, dans cette maladie, les patients, au bout d'un moment, s'accrochent à tout ce qui se présente, comme des nouveau-nés. Après, on va faire des séquences motrices que l'on appelle point paume tranche. Le sujet devra donc faire tous ces tests qui habituellement, sont altérés précocement dans cette maladie.

On fait également ce que l'on appelle des épreuves de "Go No Go" avec consignes conflictuelles qui sont du style "si je tape 2 fois, vous tapez 1 fois et ensuite l'inverse" Les malades qui ont une démence fronto-temporale vont adhérer à la consigne de l'examinateur, c'est-à-dire qu'ils vont faire comme lui.

Tous ces tests neuropsychologiques sont donc très importants afin de faire un diagnostic. On ne sait pas en quoi consiste cette maladie et c'est bien notre problème. Comme vous le savez dans la maladie d'ALZHEIMER sur laquelle il y a énormément de recherches car c'est une maladie très fréquente, on ne connaît toujours pas les causes. On a, bien sûr, des idées mais pas d'explications claires, nettes et précises.

La dégénérescence fronto-temporale est différente de la maladie d'ALZHEIMER dans laquelle on a un déficit d'un neuromédiateur appelé acétylcholine auquel on peut remédier avec des médicaments comme l'Aricept, l'Exelon etc. Ces derniers ne sont pas indiqués dans la dégénérescence fronto-temporale où il n'y a pas de déficit en acétylcholine. En revanche, il y a un déficit en sérotonine. On retrouve ce déficit chez les personnes ayant une dépression sévère ce qui explique que des traitements antidépresseurs soient prescrits. Bien sûr, il n'y a pas de dépression mais ces médicaments peuvent jouer un rôle positif sur le comportement des malades.

COMMENT VA EVOLUER CETTE MALADIE ?

Dans l'ensemble cela va s'aggraver; le problème étant de savoir en combien de temps. Cela est peut-être exagéré de dire "décès en moyenne 3 ans après le diagnostic" comme indiqué sur la diapositive.

Il faut savoir quand a été fait le diagnostic. Je vous ai dit que lorsque l'on voit un patient en tout début de maladie, en tant que neurologue, nous ne sommes pas sûrs de nous. Cependant, il nous arrive de voir des malades dont la maladie évolue depuis plusieurs années. Donc tout dépend également de la date où a été fait le diagnostic. En moyenne, le diagnostic de la dégénérescence fronto-temporale ainsi que celui de la maladie d'ALZHEIMER est fait environ 3 ans après le début présumé de la maladie.

Je reconnais qu'il n'est pas toujours facile de savoir s'il faut que la personne aille consulter. En effet et je le répète que ce soit dans la maladie d'ALZHEIMER ou dans la dégénérescence fronto-temporale, la personne atteinte ne se plaint pas. C'est l'entourage qui va progressivement constater des anomalies et cela explique le retard du diagnostic. C'est donc réellement une moyenne car on manque de grandes séries pour être certain de ce chiffre.

Comme c'est une maladie rare, mal connue du fait qu'il n'y a pas de grandes études faites à son sujet. Ainsi, je rencontre des personnes qui sont encore bien au bout de 15 ans et d'autres qui évoluent rapidement. Résultat : ce que l'on sait, c'est, qu'en tout cas, la maladie s'aggrave progressivement en particulier sur le plan du comportement et que cela devient vraiment intolérable pour l'entourage

Cela pose donc le problème de savoir ce que l'on peut faire pour ces malades. Dans tous les cas, il y a une évolution vers un état de dépendance ce qui veut dire que le matin quelqu'un devra faire leur toilette ; si les patients présentent des problèmes de comportement, il faudra quelqu'un pour les garder malgré les traitements. L'évolution se fait vers un mutisme, c'est-à-dire que le malade ne pourra plus s'exprimer.

Alors que peut-on leur proposer?

Actuellement; on cible vers les traitements antidépresseurs car il existe dans cette maladie un déficit en sérotonine. Quelques études faites sur le plan international mais réalisées sur un nombre restreint de patients (20 à 50 cas) montrent que certains traitements antidépresseurs pourraient stabiliser les troubles du comportement.

En conséquence, nous nous orientons vers un traitement neuroprotecteur. Une molécule qui vient d'être commercialisée dans la maladie d'ALZHEIMER, la mémantine ou EBIXA, compte tenu de son mécanisme d'action serait susceptible de ralentir l'évolution de l'atrophie front-temporale. Cependant, ce traitement ne pourrait être utilisé dans la dégénérescence fronto-temporale uniquement dans le cadre d'un protocole de recherche et ce dans certains Centres Mémoire de Recherches et de Ressources (C. M. R R). Un protocole déposé par le

C. M. R. R. de NANTES a été accepté et devrait pouvoir débiter en FRANCE après accord du laboratoire qui fournit la molécule. Cette molécule ne peut être utilisée dans la dégénérescence front-temporale en dehors d'un protocole car on ne connaît ni la tolérance ni les résultats dans cette maladie

Donc en pratique:

a) pas de prise en charge codifiée

b) maladie rare

c) les antipsychotiques qui sont des neuroleptiques (traitements utilisés par les psychiatres en particulier en cas de schizophrénie) sont des traitement qui, bien sûr, vont contrôler les troubles du comportement importants mais avec des effets secondaires qui vont souvent aggraver l'état du malade sur le plan intellectuel, et qui, d'autre part, vont souvent entraîner une raideur qui ressemble un petit peu à la maladie de PARKINSON. On a remarqué que si ces traitements étaient administrés à des sujets souffrant de dégénérescence fronto-temporale cela risquait d'aggraver leur état; c'est donc très compliqué.

d) pour l'aidant, comme les D. F. T. ne sont pas aussi bien codifiées que pour la maladie d'ALZHEIMER, il faut déjà, dans un premier temps, qu'il connaisse, ainsi que la famille, les symptômes qui, en plus, sont variables d'un sujet à l'autre.

Je vous ai tracé un schéma général, mais chaque cas est particulier. En effet, le malade va réagir avec sa personnalité antérieure. Le rôle de l'aidant sera donc de le stimuler, de l'emmener faire un tour, de l'obliger à participer aux travaux ménagers (épluchage des légumes par exemple) ce qui est tout à fait faisable. Si le malade est déshinibé, c'est plus compliqué : en effet, il va aborder les gens, il sera familier, etc. C'est alors beaucoup plus difficile pour l'accompagnant de le contrôler; ce sera presque impossible dans certains cas.

Dans les aphasies progressives, il faudra s'adapter au fait que le malade va petit à petit perdre la parole et cela n'est pas très facile.

En conclusion, le Docteur VERCELLETTO répondit aux nombreuses questions qui lui furent posées par un public extrêmement intéressé.