

Prodromes de la DFT

Freins au diagnostic précoce

Pr Thibaud LEBOUVIER

Neurologue

Centre Mémoire de Ressources et de Recherche du CHU de Lille



- Investigateur dans de nombreux essais thérapeutiques industriels
Pas de rémunération personnelle
- Missions d'expertise pour Biogen, Roche, Lilly, Eisai
Pas de rémunération personnelle

- Groupe de pathologies hétérogène du point de vue clinique, génétique et pathologique caractérisé par l'atteinte préférentielle des lobes frontaux et temporaux
- Deuxième cause de démence du sujet jeune après la maladie d'Alzheimer
- **Incidence et prévalence notablement sous-estimées** (40%?)
 - Incidence 1,61/100 000/an
 - Prévalence 10,8/100 000

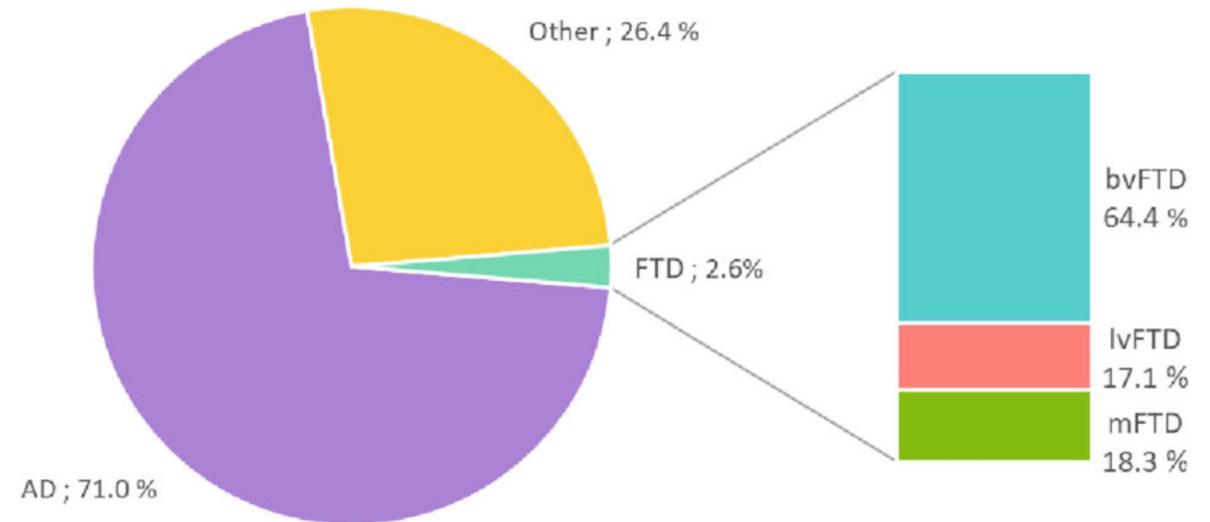
Coyle-Gilchrist, Neurology 2016

 - Incidence 2,42/100 000 personnes /an dans le Nord et le Pas de Calais
 - Pic d'incidence à 75 ans

Leroy, Alzheimer's Research & Therapy 2021
- **Retard diagnostique** démences (1 à 5 ans)
 - Délais les plus longs : DLFT

Rosso 2016

Patients adressés au réseau Méotis entre 2010 et 2016 inclus
(690 diagnostics de DFT et 18 831 diagnostics de MA)



Leroy, Alzheimer's Research & Therapy 2021

1. Meilleure reconnaissance des phases précoces des DLFT
 - APP
 - PSP-DCB
 - **DFTc**
2. Freins et leviers du diagnostic précoce

Prodromes de la dégénérescence frontotemporale (variant comportemental)

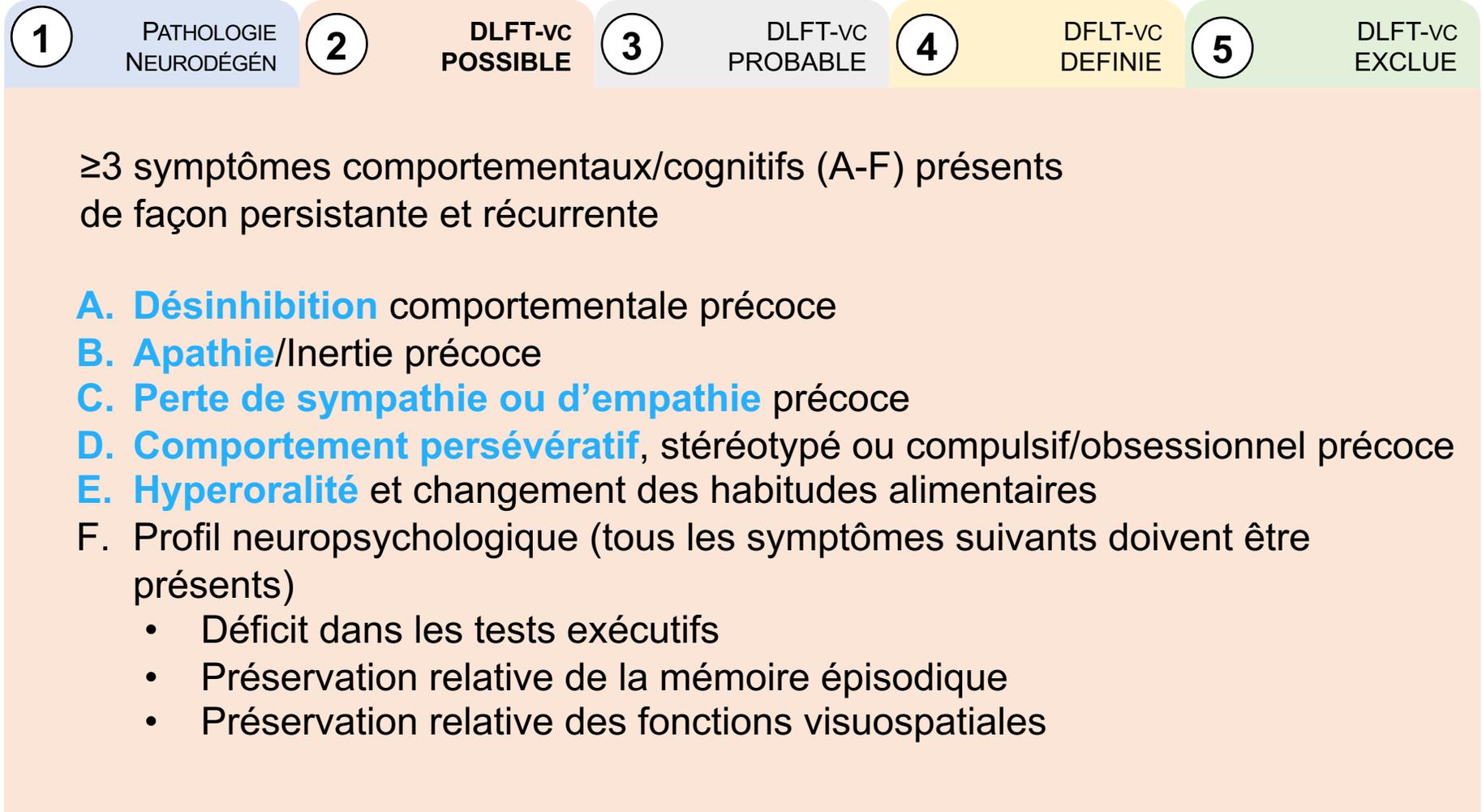
L'expérience lilloise

Simon Lecerf

Thibaud Lebouvier

Critères du FrontoTemporal Dementia Consortium FTDC

Diagnostic au stade déméntiel



Critères du FrontoTemporal Dementia Consortium FTDC



Tous les critères présents:

- A. Remplit les critères de variant comportemental de DFT possible
- B. Présence **d'un déclin fonctionnel significatif** (rapport de l'informant ou sur la base d'échelles cliniques de syndrome démentiel ou d'activités de vie quotidienne)
- C. Résultats d'imagerie compatibles avec le diagnostic de variant comportemental de DFT (un des critères suivants soit être présent)
 - Atrophie frontale et/ou temporale antérieure en IRM ou Scanner
 - Hypoperfusion ou hypométabolisme frontal et/ou temporal antérieur en SPECT ou TEP

Critères du Frontotemporal Dementia Consortium FTDC



≥1 critère parmi:

- A. Remplit les critères de variant comportemental de DFT possible ou probable
- B. Preuve histopathologique de DLFT par biopsie cérébrale ou examen post mortem
- C. Présence d'une mutation génétique pathogène.

BRAIN 2022; 145; 1079–1097 | 1079

<https://doi.org/10.1093/brain/awab365>

BRAIN
ORIGINAL ARTICLE



Proposed research criteria for prodromal behavioural variant frontotemporal dementia

© Megan S. Barker,¹ Reena T. Gottesman,² Masood Manoochchri,¹ Silvia Chapman,¹ Brian S. Appleby,³ Danielle Brushaber,⁴ © Katrina L. Devick,⁴ Bradford C. Dickerson,⁵ Kimiko Domoto-Reilly,⁶ Julie A. Fields,⁷ Leah K. Forsberg,⁸ Douglas R. Galasko,⁹ Nupur Ghoshal,¹⁰ Jill Goldman,^{1,2} Neill R. Graff-Radford,¹¹ Murray Grossman,¹² Hilary W. Heuer,¹³ Ging-Yuek Hsiung,¹⁴ David S. Knopman,⁸ John Kornak,¹⁵ Irene Litvan,⁹ Ian R. Mackenzie,¹⁶ © Joseph C. Masdeu,¹⁷ Mario F. Mendez,^{18,19} © Belen Pascual,¹⁷ Adam M. Staffaroni,¹³ Maria Carmela Tartaglia,²⁰ © Bradley F. Boeve,⁸ Adam L. Boxer,¹³ Howard J. Rosen,¹³ Katherine P. Rankin,¹³ Stephanie Cosentino,^{1,2,21} Katya Rascovsky¹² and Edward D. Huey^{1,2,22} on behalf of the ALLFTD Consortium

Critères de DLFT-vc prodromale

(consortium ALL-FTD)



Tous les critères suivants

- A. Détérioration progressive du comportement et/ou de la cognition >6 mois sur la base du suivi ou de l'interrogatoire (informant fiable ou patient)
- B. Absence de perte d'autonomie**
- C. Âge ≥ 18 ans

Critères de DLFT-vc prodromale

(consortium ALL-FTD)



≥3 symptômes parmi

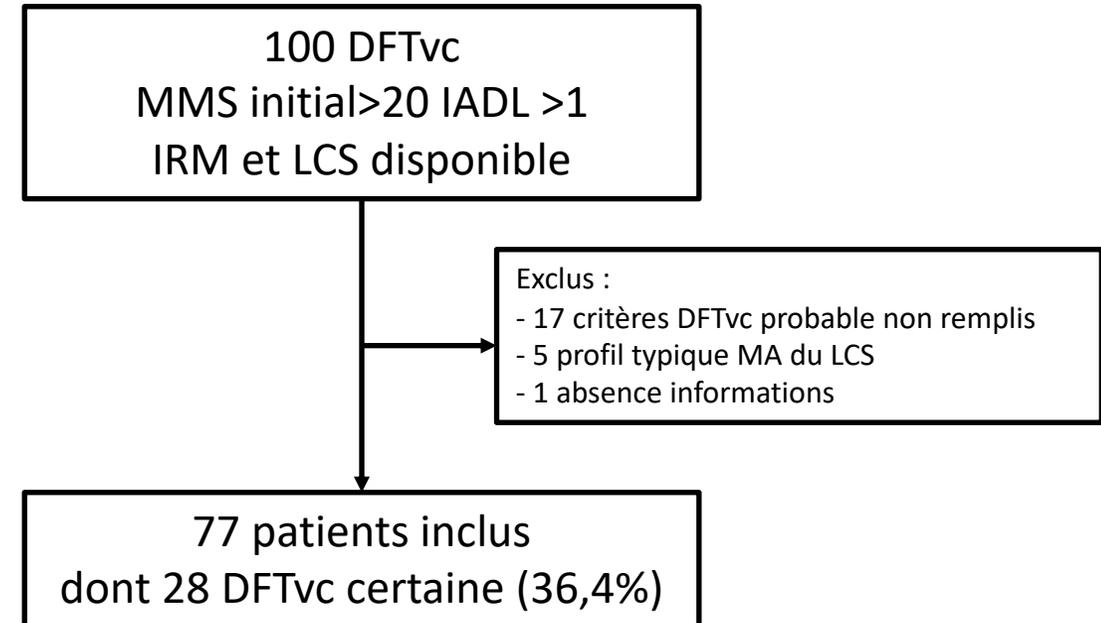
- A. Apathie sans dysphorie
- B. Désinhibition comportementale
- C. Irritabilité ou agitation**
- D. Perte d'empathie ou de sympathie
- E. Comportements répétitifs simples (piétinement, gigotement, tapotement) ou complexes (rigidité comportementale, rituels, accumulation)
- F. Jovialité, caractère grégaire**
- G. Modifications de l'appétit, hyperoralité

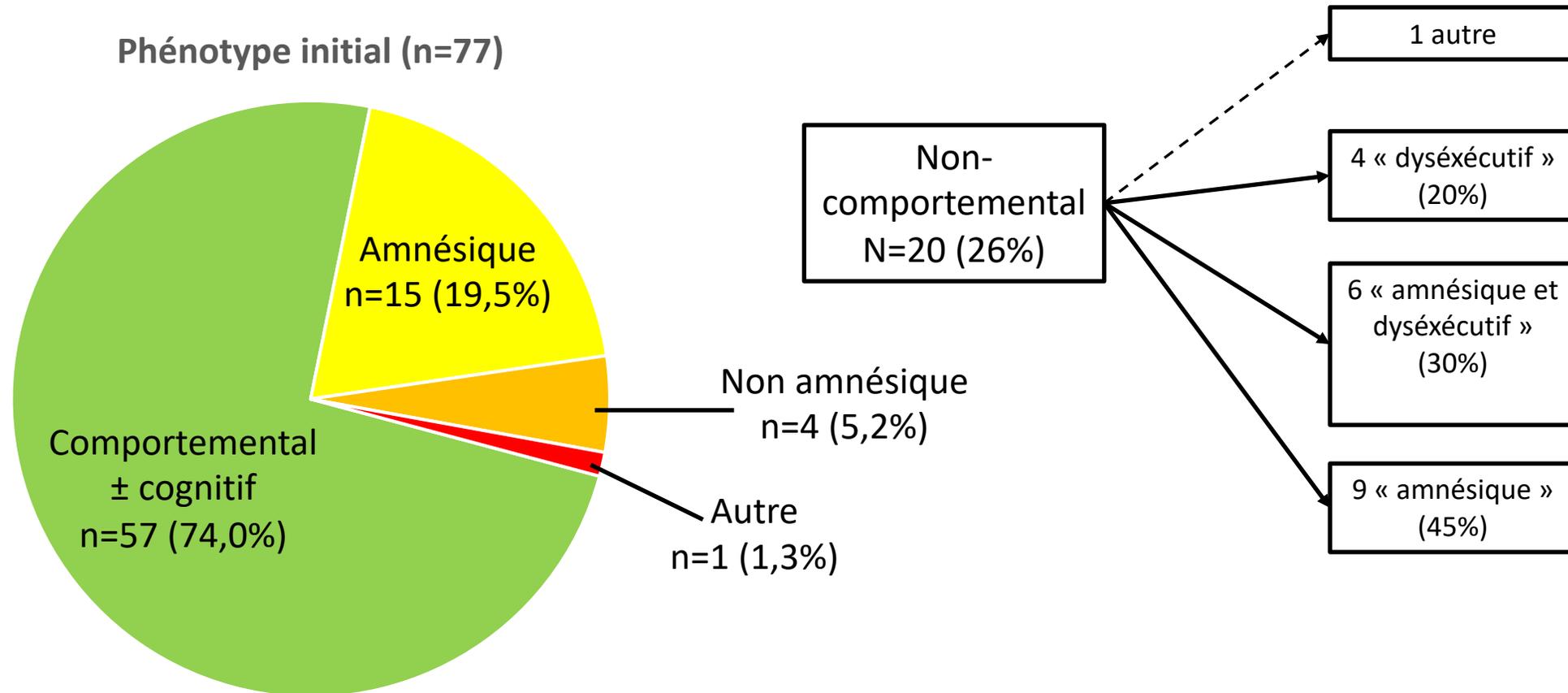
+ si 2 symptômes seulement 1 atteinte parmi:

- H. Atteinte exécutive ou langagière (dénomination) contrastant avec orientation et fonctions visuospatiales préservées
- I. Anosognosie, perte de l'insight**
- J. Atteinte de la cognition sociale**

Critères d'inclusion

- Diagnostic de DFTvc retenu au décours du suivi au CMRR de Lille
- entre 2010 et 2021
- avec une durée minimale de suivi de 2ans
- MMS initial >20/30
- Autonomie relativement préservée (IADL détection >1) à la consultation initiale
- présentation clinique initiale ne correspondant pas à une APP, PSP, SCB
- IRM cérébrale disponible, PL réalisée (absence de LCS disponible autorisée si diagnostic certain anapath ou génétique)





Diagnostic
final

77 DFTvc

Phénotype
initial

57 « comportemental » (74,0%)

20 « non-comportemental » (26,0%)

	Groupe « comportemental »	Groupe « non-comportemental »	p-value
Sexe masculin (%)	37 (64,9%)	15 (75,0%)	0,4
MMS 1 ^{ère} consultation (+-ET)	25,3 (±2,8)	24,6 (±2,8)	0,29
Age des premiers symptômes (+-ET)	61,8 (±8,9)	65,8 (±8,7)	0,09
Délai de consultation en années (+-ET)	3,1 (±1,9)	3,8 (±2,0)	0,18
Délai diagnostique en années (+-ET)	3,9 (±2,1)	5,7 (±2,7)	0,002*
Mutation	18 (31,6%)	6 (30%)	ns

Freins au diagnostic

L'expérience lilloise

Laura Gaubert

Florence Pasquier

Retard diagnostique

Délai de consultation

Délai diagnostique

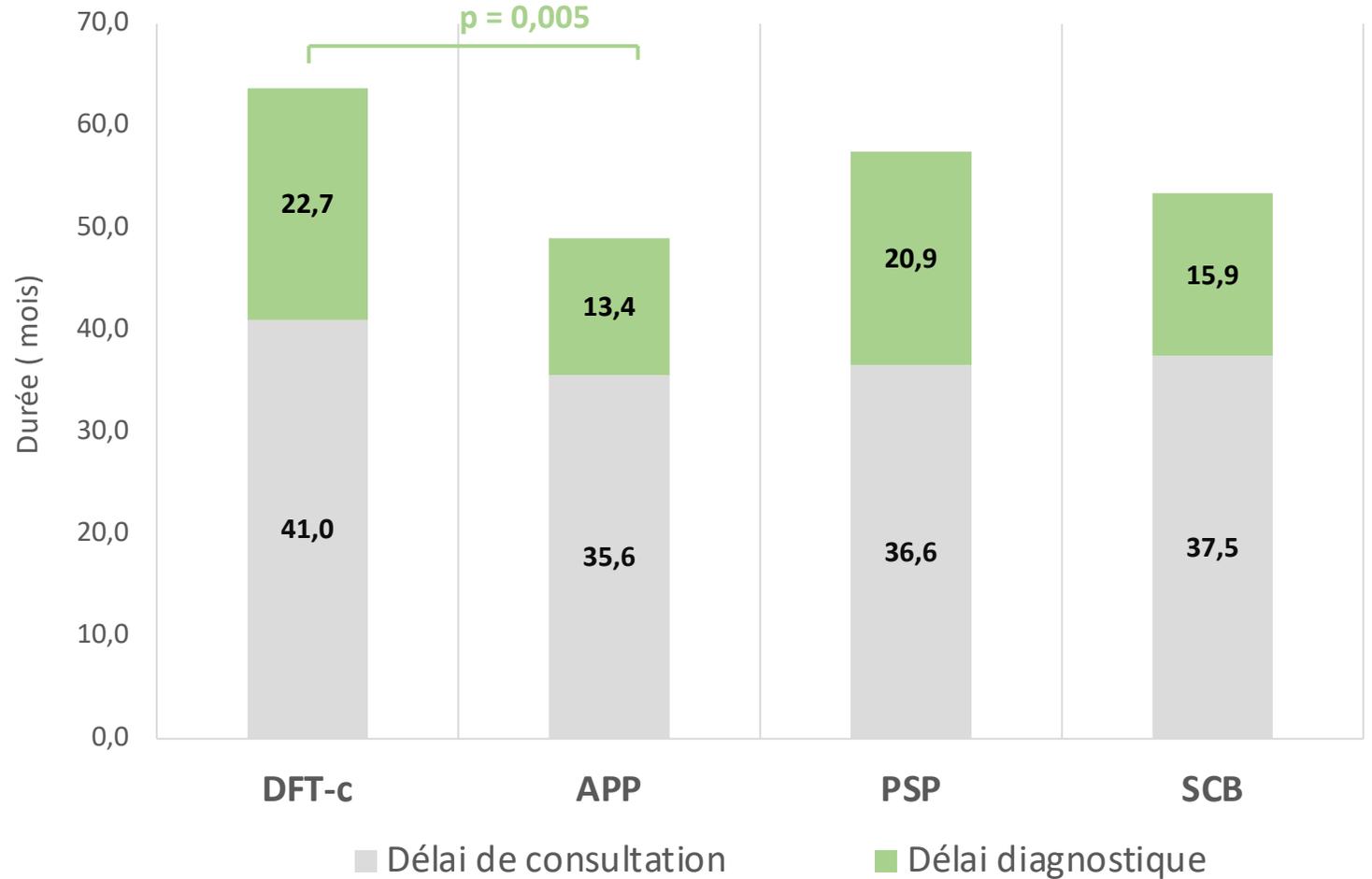
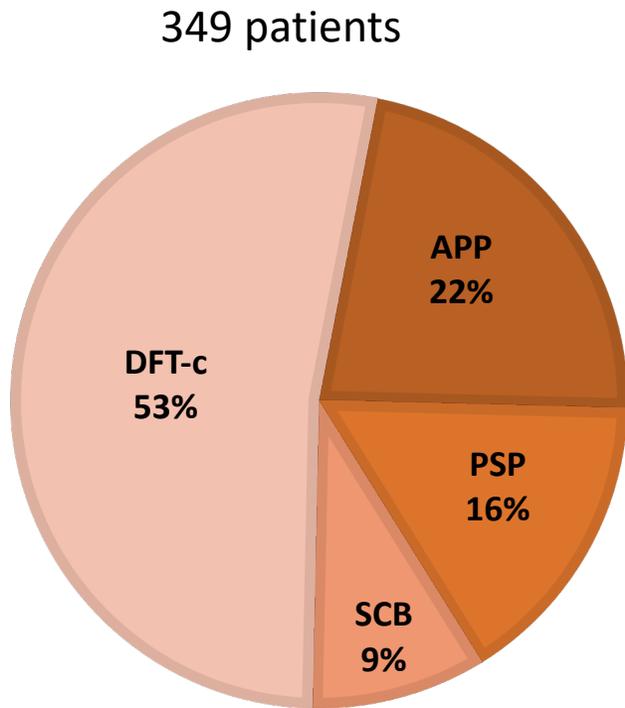


Patients adressés au réseau Méotis entre 2010 et 2016 inclus
(690 diagnostics de DLFT et 18 831 diagnostics de MA)

Variable	bvFTD N = 446			AD N = 18,831	
	Value	NA	p*	Value	NA
Women, n (%)	232 (52.2)	0	< 0.001	13,162 (69.9)	0
Age at first visit, m (sd)	69.4 (10.3)	0	< 0.001	80.6 (7.5)	0
Age at diagnosis, m (sd)	70.2 (10.3)	0	< 0.001	81.0 (7.3)	0
Delay referral (months), m (sd)	40.0 (41.2)	87	< 0.001	31.8 (32.0)	5370
Diagnosis wandering (months), m (sd)	9.9 (16.8)	0	< 0.001	5.8 (14.2)	0

Leroy, Alzheimer's Research & Therapy 2021

Délai de consultation et délai diagnostique en fonction des variantes de DLFT



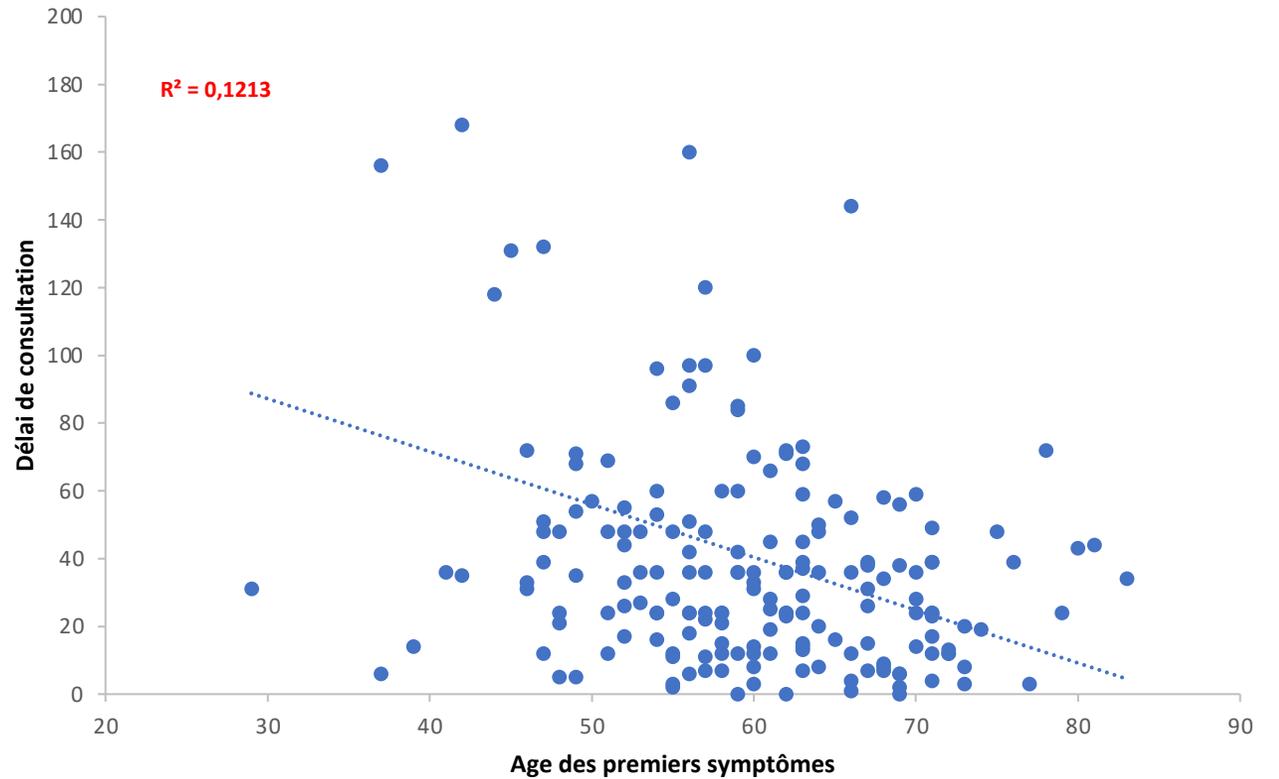
Facteurs influençant le délai de consultation



Orientation vers un psychiatre ($p=0,093$)



Age jeune au début des symptômes ($p<0,001$)



Facteurs influençant le délai diagnostique

	Population DFT-c n (%)	Délai de consultation Moyenne ± DS (mois)	p	Délai diagnostique Moyenne ± DS (mois)	p
Facteurs de risques vasculaires					
Oui	130 (70,7)	41,5 (47,0)	0,182	28,0 (35,4)	< 0,001
Non	52 (28,3)	40,3 (28,6)		10,4 (20,2)	
NC	2 (1,1)	–		–	
Antécédent neurologique					
Oui	24 (13,0)	39,1 (22,5)	0,293	32,0 (42,7)	0,175
Non	156 (84,8)	41,4 (44,9)		21,0 (30,3)	
NC	4 (2,2)	–		–	
Antécédent psychiatrique					
Oui	47 (25,5)	34,1 (31,4)	0,181	35,7 (42,8)	0,012
Non	132 (71,7)	43,7 (45,9)		18,1 (26,3)	
NC	5 (2,7)	–		–	
Plainte informant					
Comportement	102 (55,4)	46,5 (44,5)	0,028	15,5 (25,4)	0,005
Mémoire	37 (20,1)	32,9 (44,2)		40,1 (41,8)	
Psychiatrique	19 (10,3)	41,8 (41,4)		17,8 (28,3)	
Langage	7 (3,8)	17,6 (12,9)		17,1 (25,4)	
Autres	8 (4,3)	35,9 (24,7)		43,6 (53,8)	
NC	11 (6,0)	–		–	
Age lors des 1ers symptômes					
< 50 ans	28 (15,2)	71,3 (73,6)	0,021	20,7 (36,2)	0,068
50-69 ans	127 (69,0)	37,5 (33,3)		21,3 (31,5)	
70 ans et plus	29 (15,8)	27,1 (17,3)		30,9 (33,8)	



Présence de FDRV



Antécédent personnel
psychiatrique



Présentation amnésique
(selon informant)



Age > 70 ans 1ers symptômes

Délai de consultation : freins



Patients jeunes



Mauvaise reconnaissance des troubles
par l'informant / le médecin traitant



Orientation en psychiatrie



Anosognosie

Leviers



Sensibilisation des praticiens de
proximité



Collaboration étroite avec
la psychiatrie
Promotion des outils
diagnostiques

Délai diagnostique : freins



Patients âgés



FDR vasculaires



Antécédents psychiatriques



Mauvaise reconnaissance des troubles par l'informant



Atrophie temporale isolée

Leviers



Biomarqueurs MA dans le LCR



Imageries fonctionnelles et morphologiques



Recommandations d'experts



Echelles standardisées (EDF ...)



Relecture des imageries



Cognition sociale

Merci.