Unité de Neuropsychiatrie Comportementale

GH Pitié-Salpêtrière

Institut du Cerveau et de la Moelle

FrontLAB

TROUBLES PSYCHIATRIQUES DANS LA DEMENCE FRONTOTEMPORALE

Guilhem CARLE
Psychiatre

IM2A, GHPS, juin 2018

POURQUOI S'INTERESSER À CE SUJET ?

- Exemple des symptômes psychotiques et troubles du comportement :
  - Comorbides ++ dans la DFTc, MA, DCL…
  - marqueur de la sévérité de la pathologie
  - Résistance ++ au traitement

- Utilité d'une description quantitative et qualitative

→ mieux orienter le diagnostic différentiel pour psychiatres et neurologues

→ Limiter l'errance diagnostique

Bhat et al., Can J Psych 2011, Matsumoto et al. Dement Geriatr Cogn Dis, 2007
Ihl et al., Int J of Psych in Clin Pract, 2015, Wooley et al. J Clin Psych 2011

PLAN

1/ TROUBLES PSYCHIATRIQUES ET DFT :
DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ?

2/ TROUBLES PSYCHIATRIQUES ET DFT :
COMORBIDITÉ OU CONTINUUM ?

3/ COMMENT DÉCIDER ?

1

TROUBLES PSYCHIATRIQUES ET DFT : DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL ?

IM2A, GHPS, juin 2018

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :
Une histoire de dimension ou de catégorie ?

Symptômes chroniques	Psychiatrie	Neurologie
Apathie	Trouble dépressif récurrent Schizophrénie Trouble anxieux	Syndrome frontal cortical/sous-cortical
Désinhibition	Episode hypomaniaque/mixte “Hystérie” Addiction	Syndrome frontal (ou lésion temporale)
Perte d’empathie Indifférence affective	Schizophrénie / schizo-affectif Trouble dissociatif Psychopathie	Atteinte frontale
Troubles alimentaires	Boulimie/Binge Eating	Hyperoralité frontale
Troubles dysattentionnels/dysexécutifs	Trouble dépressif Schizophrénie Trouble anxieux TDAH / TSA	Syndrome frontal cognitif
Comportements répétitifs	TOCs, Tics, polytoxicomanie	Stéréotypies frontales Persévérations
Symptômes psychotiques	Schizophrénie Trouble schizo-affectif Trouble bipolaire	Atteinte des voies limbiques

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :
Etude de l'Apathie : DFT vs Dépression

PREFERENCES

COTATION

une place de cinéma

ça me plait

pas du tout *beaucoup*

auto-initié

Récompense

courir 100 m.

C'est pénible

pas du tout *beaucoup*

auto-initié

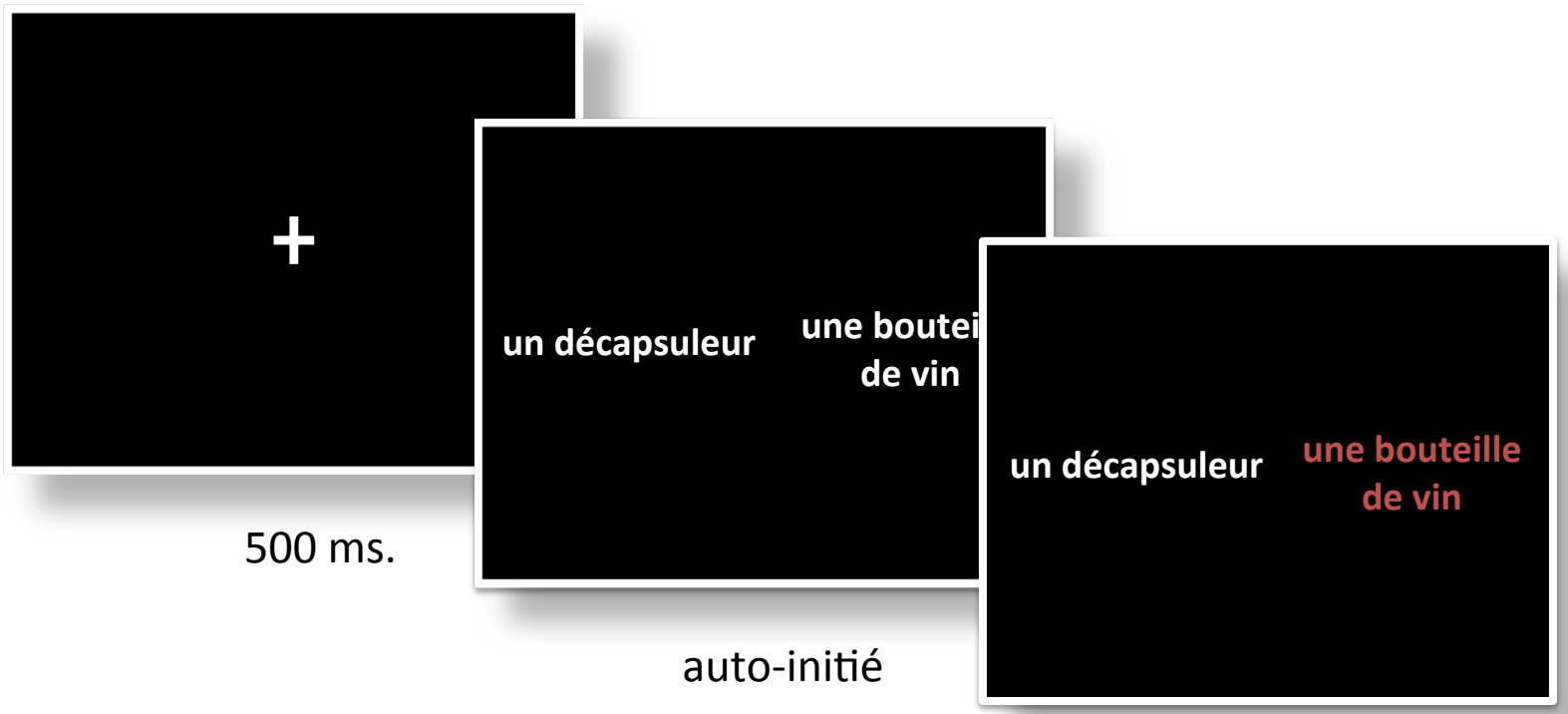
Efforts

Carle et al. in prep

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :
Etude de l'Apathie : DFT vs Dépression

PREFERENCES

CHOIX UNI-DIMENSIONNELS



500 ms.

auto-initié

1000 ms.

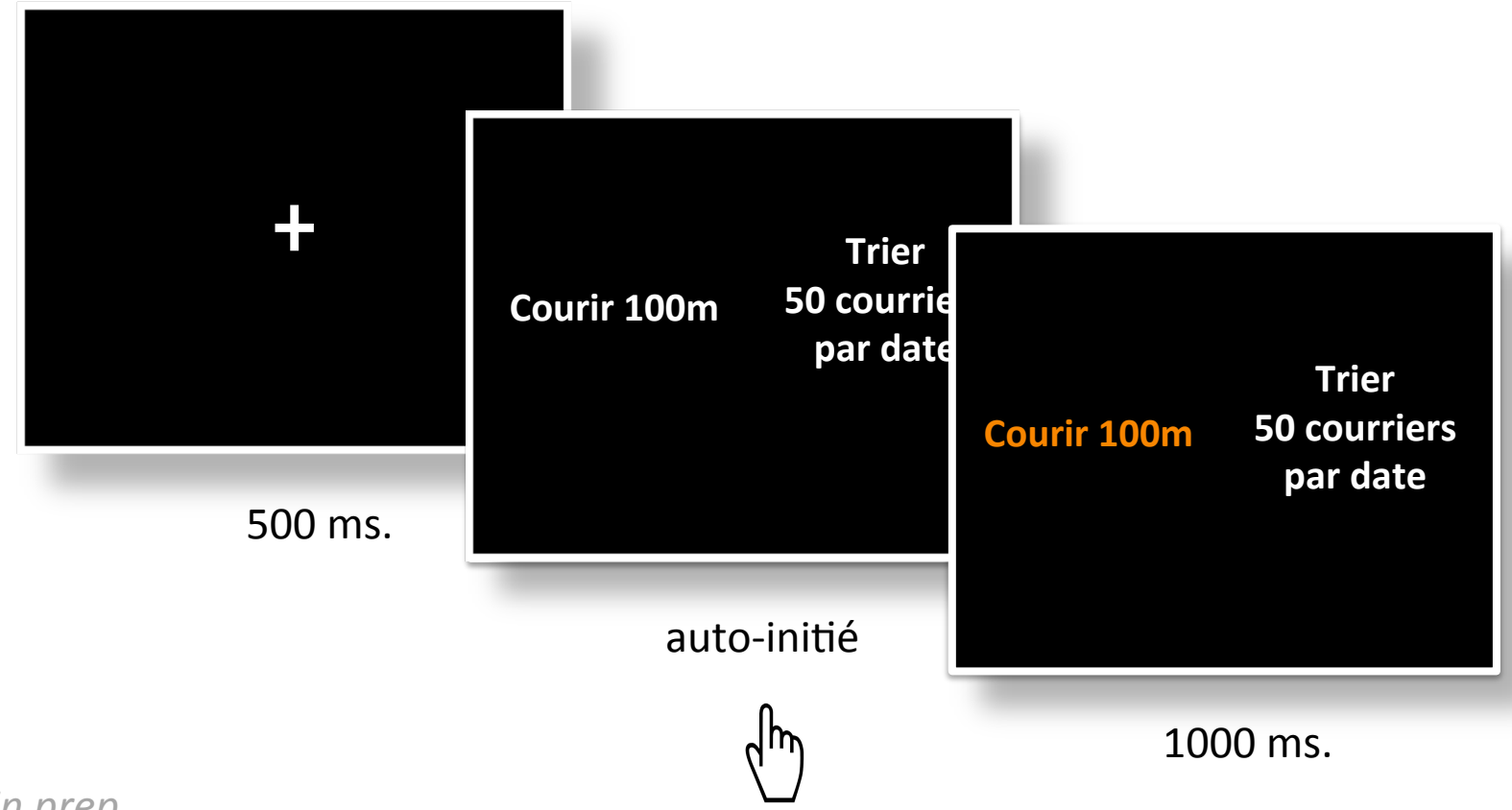
Récompense

Carle et al. in prep

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :
Etude de l'Apathie : DFT vs Dépression

PREFERENCES

CHOIX UNI-DIMENSIONNELS



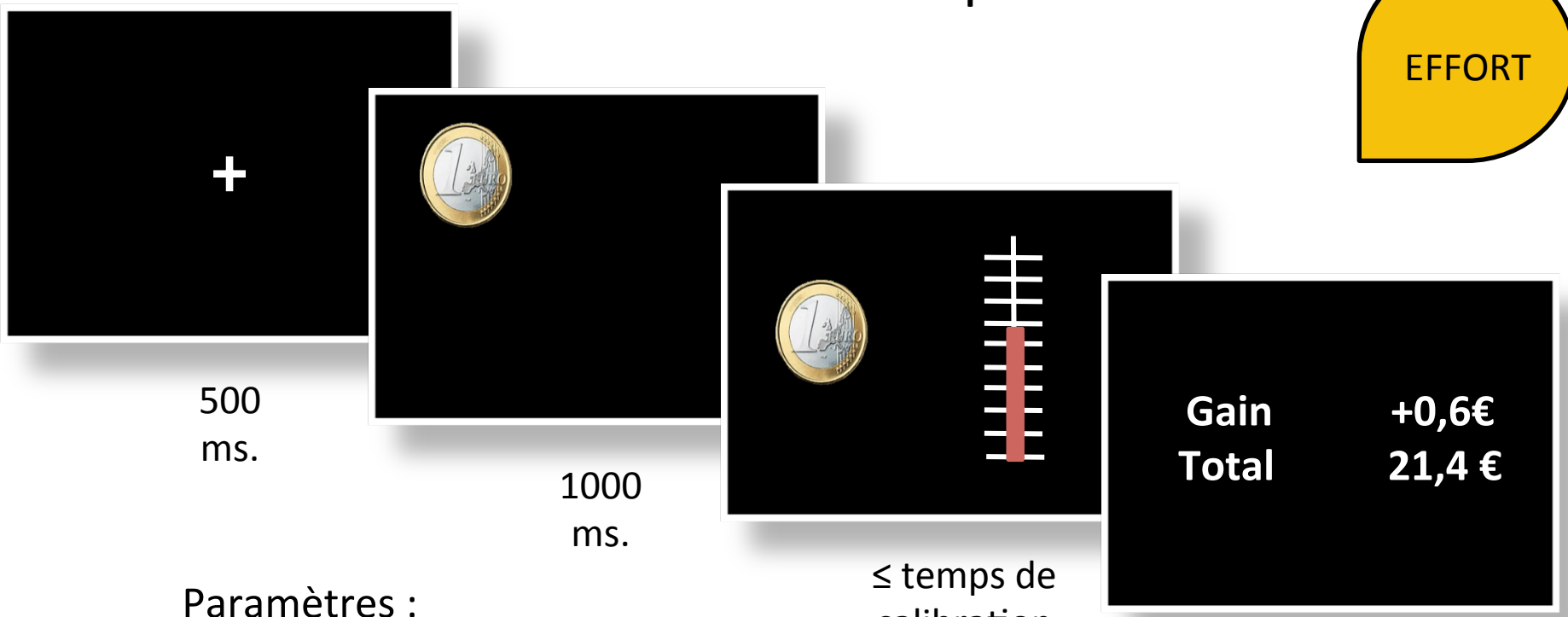
Effort

Carle et al. in prep

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :
Etude de l'Apathie : DFT vs Dépression

Récompense

EFFORT



500 ms.

1000 ms.

≤ temps de calibration

2000 ms.

Paramètres :

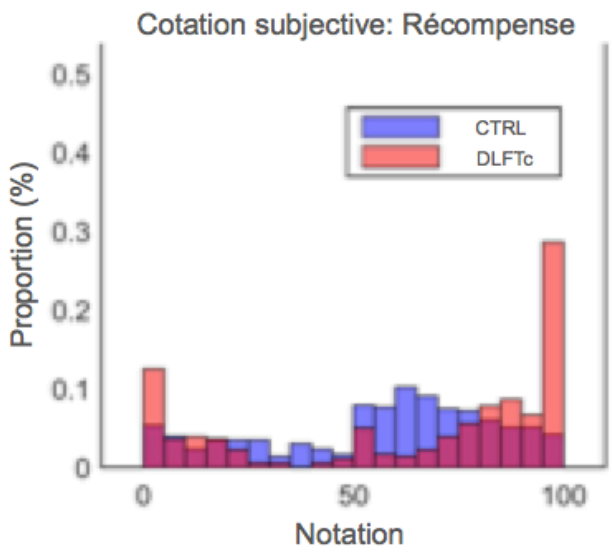
- K_R : Sensibilité à la récompense
- K_C :Sensibilité au coût physique à l'effort
- K_F : Fatigabilité

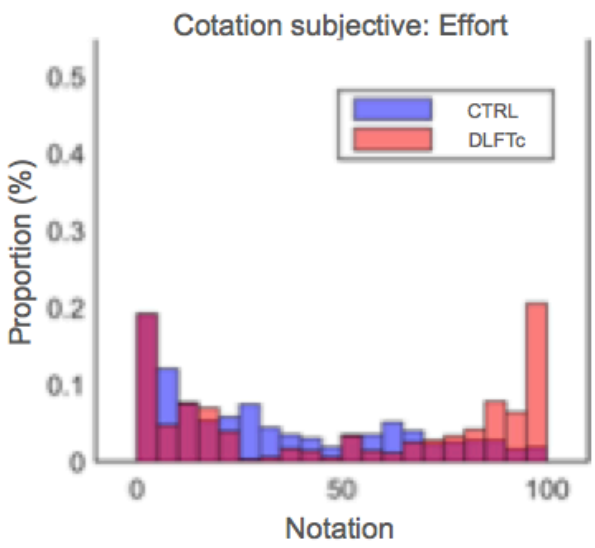
Carle et al. in prep

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :
Etude de l'Apathie : résultats pour les patients DFTc

PREFERENCES

COTATION





- **Récompense :**

++ items alimentaires
Variance plus grande

- **Efforts :**

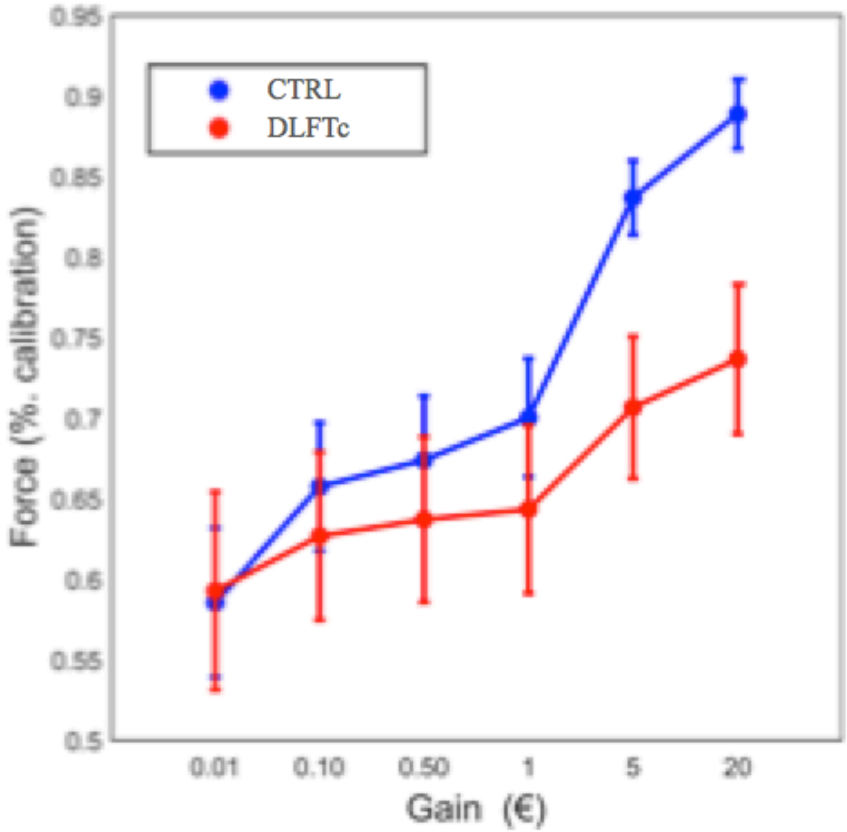
++ items moteurs et cognitifs
Variance plus grande
SAS : r=0.77, p=0.002

Cotation globale en **"tout-ou-rien"**

Carle et al. in prep

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :
Etude de l'Apathie : résultats pour les patients DFTc

Tâche d'effort moteur



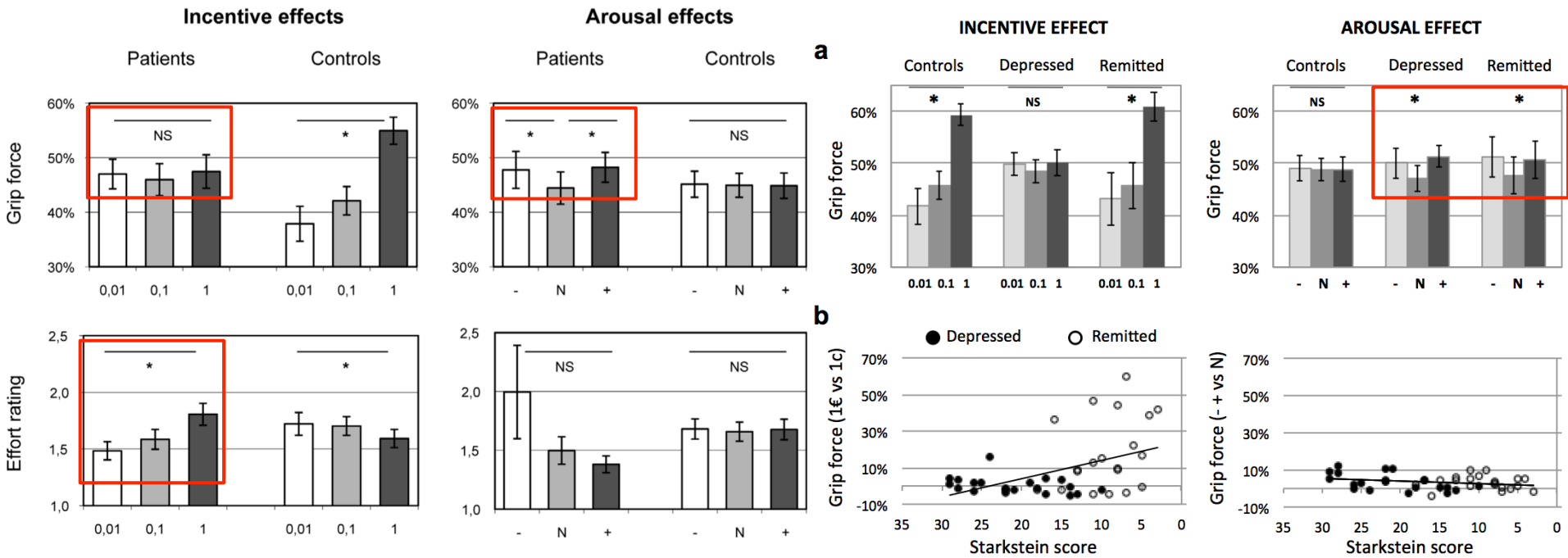
EFFORT

	CTRL	DLFTc
K_R	**19.5** *	**12**
K_C	3.1	3.8
K_F	0.7	0.4

K_R : sensibilité à la récompense
K_C : sensibilité du coût physique à l'effort
K_F : fatigabilité

Carle et al. in prep

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :
Etude de l'Apathie : résultats pour les patients déprimés



Cléry-Melin et al. 2011
Mauras et al. 2016

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :
La question de la schizophrénie

Schizophrénie		DFTc
15-35 ans	Âge de début	> 40 ans (2% < 40 ans)
Stable si traitement	Evolution	Déclin progressif < 10 ans
environ 100%	Symptômes positifs	0-40%
Inconstant voire 0	Hyperoralité	++ Spe et Se
Parfois (ttt induit)	Stéréotypies	80-100%
Bonne	Réponse au traitement	Résistance ++

Schoder et al. 2010

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :
Le syndrome de phénocopie DFT bénigne

Demographics	bvFTD phenocopy syndrome n=33	Probable bvFTD n=19	p Value
Gender % male	94	68	0.014 (χ^2 test)
Mean age at presentation (years) (SD)	59.9 (6.6)	65.0 (9.4)	0.047 (t test)
Mean symptom duration (years) (SD)	3.8 (2.7)	2.6 (3.2)	0.704 (t test)

Psychiatric or psychological condition, n (% of group)	bvFTD phenocopy n=33	Probable bvFTD n=19	p Value
Bipolar disorder	4 (12.1)	0 (0)	0.284 (F)
Major depressive disorder	7 (21.2)	6 (31.6)	0.305 (F)
Anxiety disorder	2 (6.1)	1 (5.3)	1.000 (F)
Alcohol abuse	2 (6.1)	2 (10.5)	0.617 (F)
Recent intense life event	12 (36.4)	1 (5.3)	0.018 (F)
Cluster C personality traits	8 (24.2)	0 (0)	0.021 (F)
Autism spectrum disorder	1 (3.0)	0 (0)	1.000 (F)
Intellectual disability	3 (9.1)	0 (0)	0.291 (F)
Relationship problems	10 (30.3)	2 (10.5)	0.172 (F)
With psychiatric and psychological conditions	28 (84.8)	9 (47.4)	0.004 (χ^2) 0.009 (F)

Deux cas de DFTc sans anomalies post-mortem (2005, 2007)

Plus de diagnostics psychiatriques et troubles psychiques chez phénocopies :

- Evenements récents de vie
- Conflits interpersonnels
- Traits de perso Cluster C (évitant, dépendant, obsessionnel)

Moins de déclin cognitif et de perte d'autonomie

Limite : pas de screening C9ORF72

Gossink et al. 2016

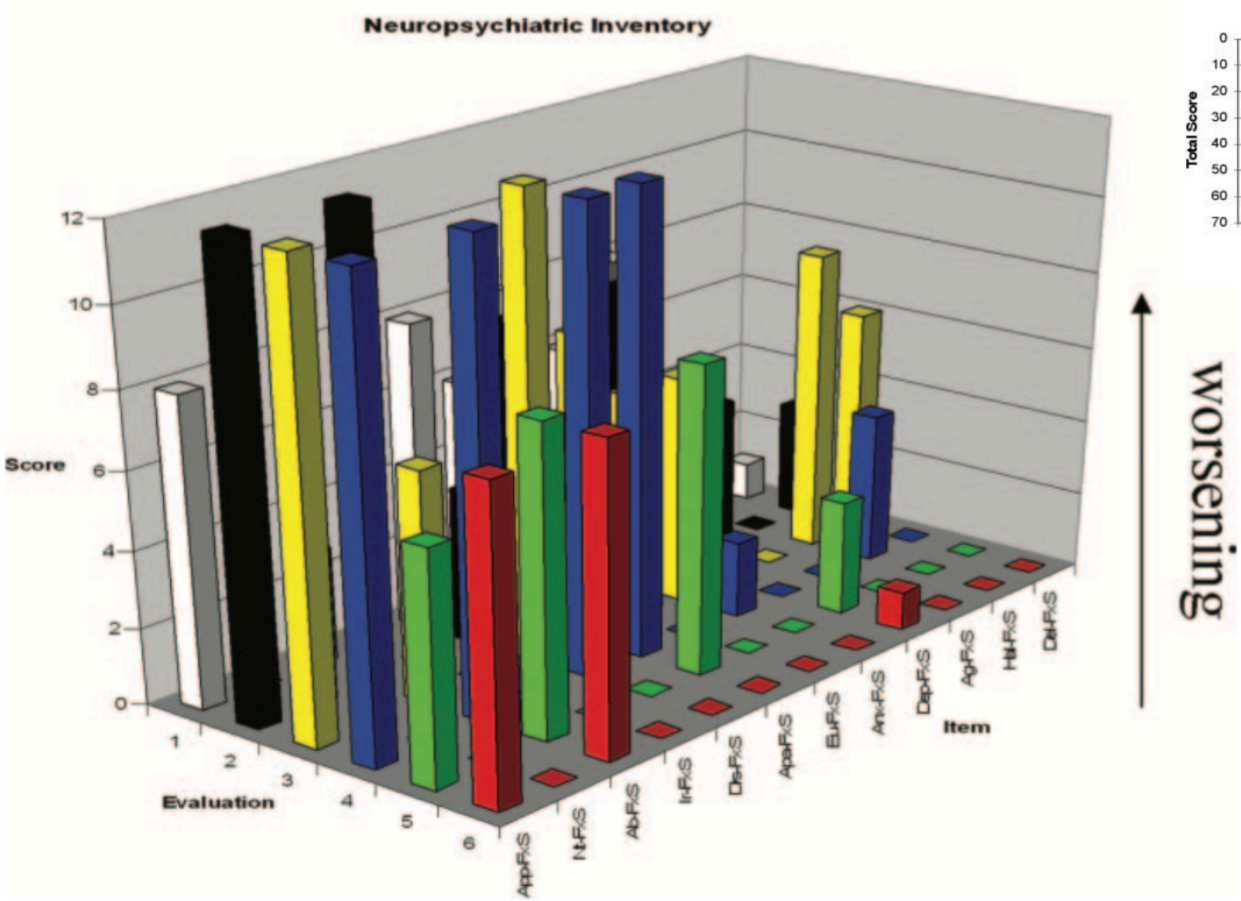
2

TROUBLES PSYCHIATRIQUES ET DFT : COMORBIDITÉ OU CONTINUUM ?

CONTINUUM OU COMORBIDITÉ :
DFT Progranuline et symptômes psychotiques

- ***Boeve et al. Brain 2006 :***

  3 patients DFTc avec mutation PGRN, hallucinations visuelles (NPI)



CONTINUUM OU COMORBIDITÉ :
DFT Progranuline et symptômes psychotiques

- *Rademakers et al., Lancet Neurol 2007*

Phenotypic variability associated with progranulin haploinsufficiency in patients with the common 1477C→T (Arg493X) mutation: an international initiative

Rosa Rademakers, Matt Baker, Jennifer Gass, Jennifer Adamson, Edward D Huey, Parastoo Momeni, Salvatore Spina, Giovanni Coppola, Anna M Karydas, Heather Stewart, Nancy Johnson, Ging-Yuek Hsiung, Brendan Kelley, Karen Kuntz, Ellen Steinbart, Elisabeth McCarty Wood, Chang-En Yu, Keith Josephs, Eric Sorenson, Kyle B Womack, Sandra Weintraub, Stuart M Pickering-Brown, Peter R Schofield, William S Brooks, Vivianna M Van Deerlin, Julie Snowden, Christopher M Clark, Andrew Kertesz, Kevin Boylan, Bernardino Ghetti, David Neary, Gerard D Schellenberg, Thomas G Beach, Marsel Mesulam, David Mann, Jordan Grafman, Ian R Mackenzie, Howard Feldman, Thomas Bird, Ron Petersen, David Knopman, Bradley Boeve, Dan H Geschwind, Bruce Miller, Zbigniew Wszolek, Carol Lippa, Eileen H Bigio, Dennis Dickson, Neill Graff-Radford, Mike Hutton

DFT forme comportementale = 60%

→ 47% avec syndrome parkinsonien

→ 8% avec hallucinations visuelles (3 patients)

- *Le Ber et al., Brain 2008*

Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study

Isabelle Le Ber,[1,2,3,*] Agnès Camuzat,[1,*] Didier Hannequin,[4] Florence Pasquier,[5] Eric Guedj,[6,7] Anne Rovelet-Lecrux,[4] Valérie Hahn-Barma,[3] Julie van der Zee,[8,9] Fabienne Clot,[1] Serge Bakchine,[10] Michèle Puel,[11] Mustapha Ghanim,[1,2] Lucette Lacomblez,[2,12,13] Jacqueline Mikol,[14] Vincent Deramecourt,[5] Pascal Lejeune,[15] Vincent de la Sayette,[16] Serge Belliard,[17] Martine Vercelletto,[18] Christian Meyrignac,[19] Christine Van Broeckhoven,[8,9] Jean-Charles Lambert,[20] Patrice Verpillat,[1] Dominique Campion,[4] Marie-Odile Habert,[21] Bruno Dubois,[2,3,12,22] Alexis Brice[1,2,12] and the French research network on FTD/FTD-MND[†]

8 patients/32 DFTc PGRN :

→ 2 avec délire de persécution/jalousie

→ 8 (25%) avec hallu visuelles associées
Dont 1 avec hallu visuelles + auditives

CONTINUUM OU COMORBIDITÉ : DFT C9ORF72 et symptômes psychotiques

Distinct clinical and pathological characteristics of frontotemporal dementia associated with *C9ORF72* mutations

Brain 2012: 135; 693–708

Julie S. Snowden,[1,2] Sara Rollinson,[2] Jennifer C. Thompson,[1,2] Jennifer M. Harris,[1,2] Cheryl L. Stopford,[1,2] Anna M. T. Richardson,[1,2] Matthew Jones,[1,2] Alex Gerhard,[1,2] Yvonne S. Davidson,[2] Andrew Robinson,[2] Linda Gibbons,[2] Quan Hu,[2] Daniel DuPlessis,[3] David Neary,[1,2] David M. A. Mann[2] and Stuart M. Pickering-Brown[2]

38% présentaient des symptômes psychotiques inauguraux

than a third of patients presented with florid psychosis and were initially classified by their psychiatrist using conventional psychiatric diagnostic labels: delusional psychosis, mono-delusional psychosis, somatoform psychosis, paranoid schizophrenia. Other

ID	Sex	Age at onset (years)	Years onset to referral	death	Family history FTD	Family history MND	Family members affected	Clinical classification at presentation	Dominant presenting problem
1	F	54	<1	?	–	+	Two brothers	FTD/MND	Speech production
2	F	54	1	1	+	–	Sister	FTD/MND	Speech production
3	F	72	1	2	–	–	–	FTD/MND	Speech production
4	M	58	<1	?	?	?	?	FTD/MND	Speech production
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	?	+	–	Father	FTD/MND	Psychosis
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	5	+	+	Brother FTD, sister MND	FTD/MND	Psychosis
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	?	+	+	Two sisters FTD-MND; mother, son and daughter MND	FTD/MND	Behaviour
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	2	–	–		FTD/MND	Behaviour
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	2	+	–	Mother, uncle	FTD/MND	Behaviour
[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	9	+	–	Four sibs	FTD	Psychosis
11	M	55	1	?	+	+	Mother (FTD-MND)	FTD	Psychosis
12	M	64	1	?	+	–	Father, brother, three aunts	FTD	Psychosis
13	M	65	2	?	+	–	Father	FTD	Psychosis
14	F	53	<1	?	–	–	–	FTD	Psychosis
15	M	58	3	?	–	–	–	FTD	Behaviour
16	M	62	10	?	+	–	Brother-dementia, father- parkinsonian	FTD	Behaviour
17	M	68	5	?	–	–	–	FTD	Behaviour
18	M	39	1	?	+	–	Mother[a], grandfather	FTD	Behaviour
19	M	70	2	?	–	–	–	FTD	Behaviour
20	F	52	10	?	+	–	Mother, sister	FTD	Behaviour/psychosis
21	M	55	4	?	+	–	Father, uncle	FTD	Behaviour
22	F	62		?	+	+	Mother, uncle, grandmother (dementia), brother (MND)	FTD	Behaviour/psychosis
23	M	46	2	?	+	–	Mother	FTD	Behaviour/psychosis
24	M	59	4	11	–[b]	–	–	FTD	Behaviour/psychosis
25	M	55	2	?	–	–	–	FTD	Behaviour
26	F	72	1	?	–	–	–	FTD	Behaviour
27	M	56	4	?	+	–	Mother, grandparent	FTD	Psychosis
28	F	60	1	6	+	–	Father, son[c]	FTD	Behaviour
29	F	47	3	?	+	–	Mother	SD/FTD	Language/behaviour
30	F	52	1	4	–	–	–	PNFA	Expressive language
31	F	62	2	4	+	–	Mother	PNFA	Expressive language
32	F	58	4	?	–	–	–	PNFA	Expressive language

CONTINUUM OU COMORBIDITÉ :
DFT C9ORF72 et symptômes psychotiques

Psychosis and Hallucinations in FTD with C9ORF72 mutation: A detailed clinical cohort

Andrew Kertesz, MD[a], **Lee Cyn Ang, MD**[c], **Sarah Jesso, BA**[a], **Julia MacKinley, BA**[a], **Matt Baker, BA**[b], **Patricia Brown, BA**[b], **Christen Shoesmith, MD**[a], **Rosa Rademakers, PhD**[b], and **Elizabeth C. Finger, MD**[a]

Clinicopathological Study of Patients With *C9ORF72*-Associated Frontotemporal Dementia Presenting With Delusions

Shunichiro Shinagawa, MD[1,2], **Georges Naasan, MD**[1], **Anna M. Karydas, PhD**[1], **Giovanni Coppola, MD**[3,4], **Mochtar Pribadi, PhD**[3,4], **William W. Seeley, MD**[1,5], **John Q. Trojanowski, MD, PhD**[6], **Bruce L. Miller, MD**[1], and **Lea T. Grinberg, MD, PhD**[1,5]

The neural correlates and clinical characteristics of psychosis in the frontotemporal dementia continuum and the *C9orf72* expansion

Emma M Devenney[a,b,c,d,*], Ramon Landin-Romero[a,b,d], Muireann Irish[a,b,d], Michael Hornberger[e], Eneida Mioshi[e], Glenda M. Halliday[a,b], Matthew C. Kiernan[a,b,c], John R. Hodges[a,b,d]

CONTINUUM OU COMORBIDITÉ :
DFT C9ORF72 et symptômes psychotiques

- ***Snowden at al., 2012***
  398 patients DFT, dont 32 patients DFT c9orf72 (9 DFTc-SLA, 19 DFTc, 4 APP)
  38% (12 patients) avec symptômes psychiatriques inauguraux

- ***Kertesz et al., 2013***
  61 patients DFTc :
  → 44 patients DFTc non génétique : **23%** (2 avec hallu, 8 avec délire)
  → 8 patients porteurs c9orf72 : **87.5%** (4 avec hallu et 3 avec délire)

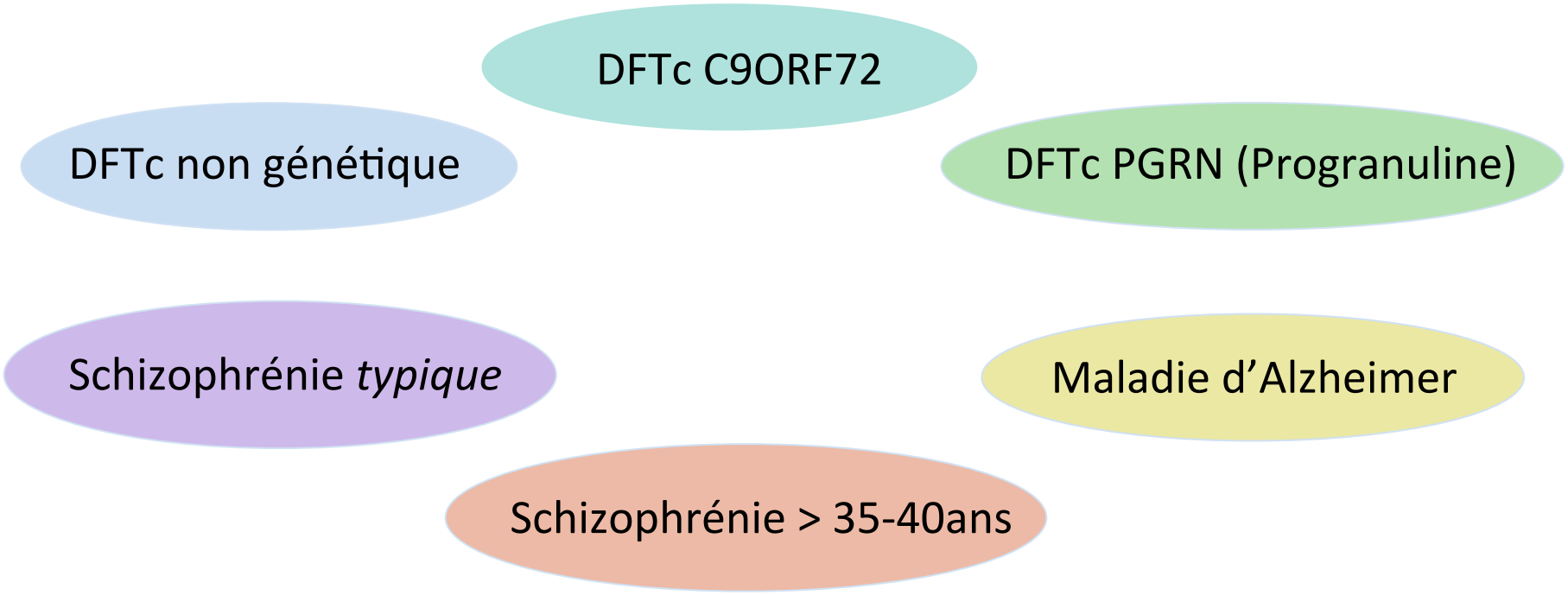
- ***Shinagawa et al., 2015***
  17 porteurs c9orf72
  → **24%** (4 c9orf72) avec une symptomatologie délirante (DSM4), hallucinations non étudiées

- ***Devenney et al., 2016***
  56 patients DFTc: 14 c9orf72 (25%), 42 non genetiques
  Index de Psychose basé sur le NPI pour les délires & hallucinations
  Symptômes psychotiques :
  → **64%** des porteurs d'expansions C9orf72
  → **26%** de non-porteurs

CONTINUUM OU COMORBIDITÉ :
DFT C9ORF72/PGRN, MA, SCZ et symptômes psychotiques

- Caractériser *quantitativement* et *qualitativement* :

→ symptômes psychotiques et stéréotypies comportementales



CONTINUUM OU COMORBIDITÉ :
DFT C9ORF72/PGRN, MA, SCZ et symptômes psychotiques

	DFTc non génétique (N=20)	**DFTc C9 + (N=16)**	**DFTc PGRN + (N=8)**	**MA (N=8)**
Délire	35%	40%	35%	12.5%
Hallucinations	5%	45%	50%	25%
Stéréotypies	84%	100%	80%	25%
Score SAPS (moy ± ET)	14.7 ± 14.8	11.6 ± 7.6	22.5 ± 33.4	2.5 ± 3.7
Score SANS (moy ± ET)	61.1 ± 21.8	49.6 ± 24.8	47.3 ± 47	16.8 ± 11.5
Score Y-BOCS si TOCs (moy ± ET)	0	0	0	9 ± 7.1

CONTINUUM OU COMORBIDITÉ :
DFT C9ORF72/PGRN, MA, SCZ et symptômes psychotiques

	DFTc non génétique (N=20)	**DFTc C9 + (N=16)**	**DFTc PGRN + (N=8)**	**MA (N=8)**
Délire	Types : - Persécution - Préjudice - Impression mort Pas de critique Pharmacorésistant Inconstant (min)	Types : - Persécution - Préjudice - Jalousie - Ruine/Abandon Pas de critique Pharmacorésistant Inconstant (min/heures) ou chronique	Types : - Persécution - Préjudice - Jalousie Pas de critique Pharmacorésistant Inconstant (min/ heures)	Types : - Persécution Partiellement critiqué Isolées (quelques min)
Hallucinations	Type : auditives Contenu neutre Pas de critique Pharmacorésistantes Inconstant (min)	Types : auditives et visuelles Délire associé, pas de critique Pharmacorésistantes	Types : visuelles uniquement Pas de critique Pharmacorésistantes ou non traitées	Types : visuelles, floride Partiellement critiquées

CONTINUUM OU COMORBIDITÉ :
Comportement prémorbide ?

- **<u>"Trouble bipolaire d'apparition tardive" et PGRN :</u>**
  - Homme, 57 ans, "personnalité bizarre depuis toujours", "grognon", dépression chronique avec "cycles rapides", TBP-like
  - Homme, 58 ans, épisodes d'hypomanie dysphorique vers 40 ans, puis dépression sévère à 42 ans, TBP II, traité par Lithium
  - Homme, 70 ans, diagnostic TBP I à 55 ans, épisodes dépressifs récurrents dès 30 ans

Cerami et al. J of Alzh Dis 2011
Rubino et al. ALS & FTD 2017

- Autres :
  - Suivi sur 6 ans de 13 patients bipolaires (depuis 29 ans en moy.) avec troubles cognitifs, 70 ans en moy., perte MMSE = 0.5pts/an, BREF=10.6, Pas de patients remplissant les critères de démences

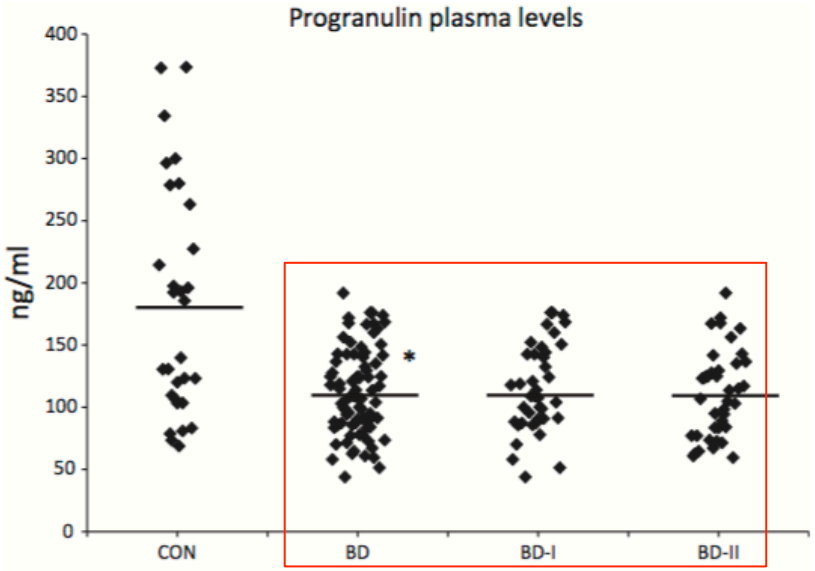
Lebert et al. 2008

- 19.4% des patients avec TBP présentent une évolution démentielle

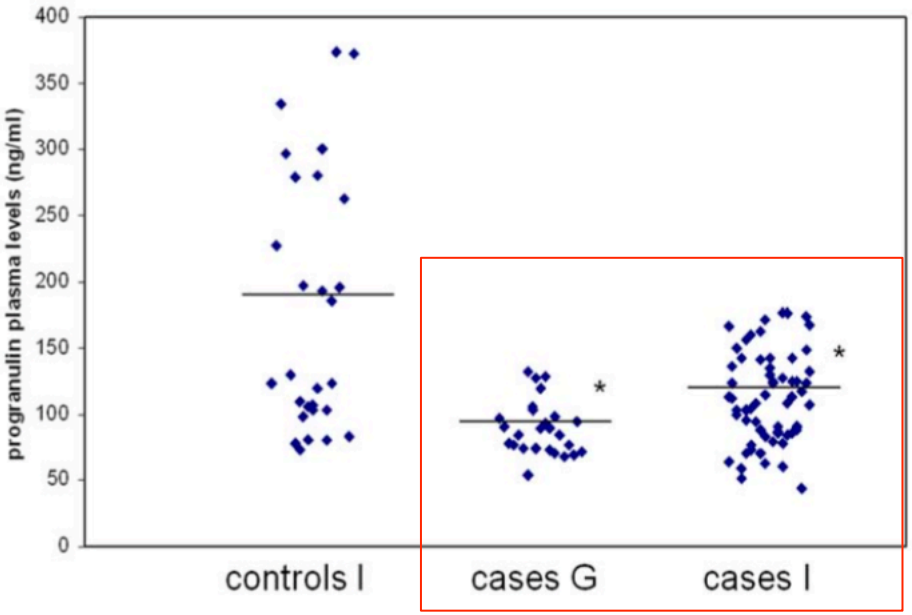
Nunes et al. Br J Psych 2007

CONTINUUM OU COMORBIDITÉ :
Comportement prémorbide ?

Galimberti et al. Bip Dis 2014



Galimberti et al. PloS ONE 2012



Scores progranuline plasmatique :
Rarement <60 mcg/L

SNP GRN rs5848 :
→ Effet protecteur BP-I
→ Non protecteur BP-II

Progranuline
= anti-inflammatoire ?

CONTINUUM OU COMORBIDITÉ :
Comportement prémorbide : Schizophrénie

Table 1 Clinical data of participants with schizophrenia or schizoaffective disorder ($n=20$) in mixed families

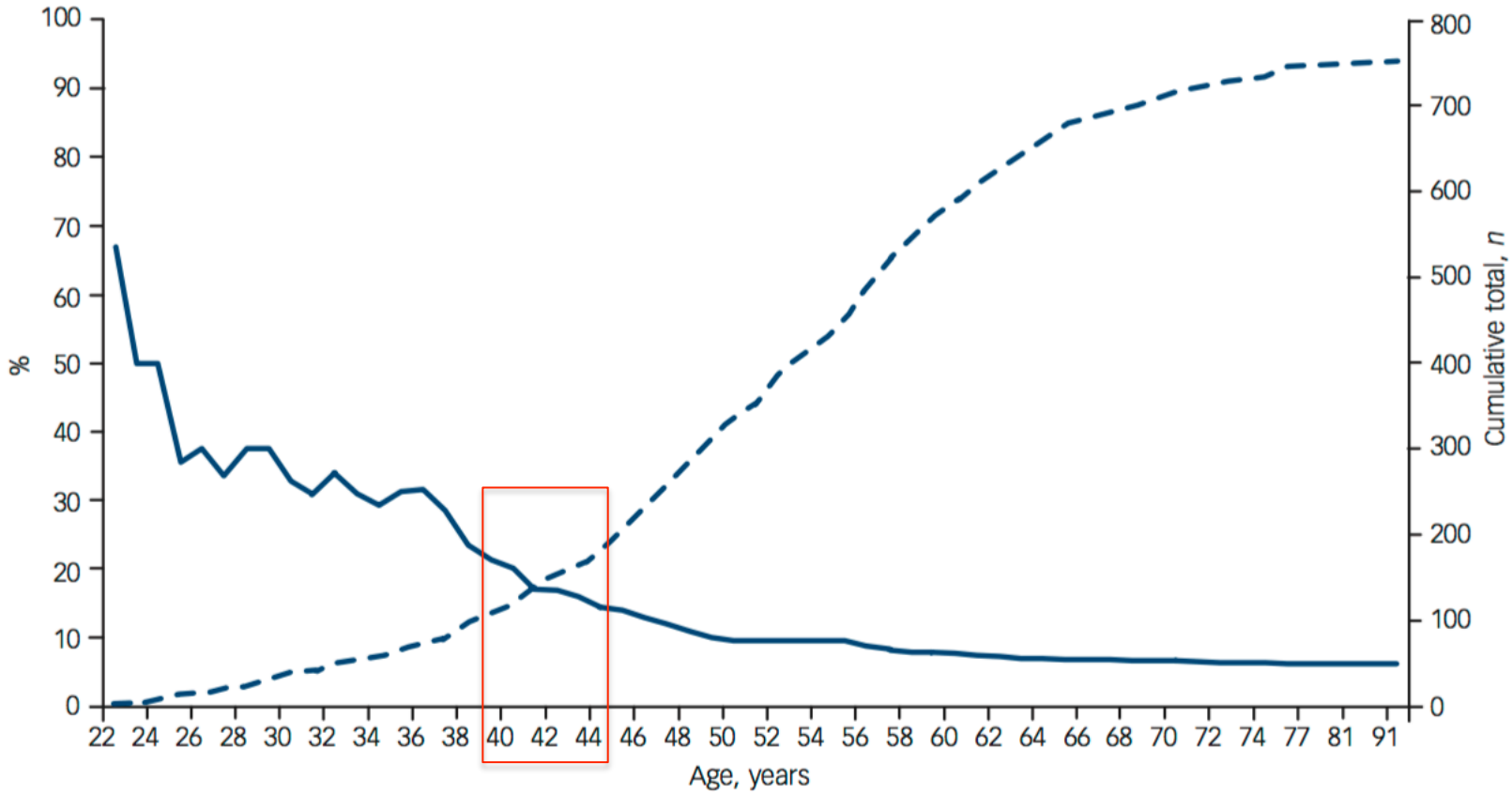
Participant	Age, years	Age at onset, years	Disease duration, years	Clinical assessment: Clinical interview ($n=11$)	Clinical assessment: Medical records ($n=20$)	Diagnosis, DSM–III–R criteria
F1. III–1	60	31	29	Yes	Yes	Undifferentiated schizophrenia
F1. III–2	59	15	44	Yes	Yes	Disorganised schizophrenia
F1. IV–6	28	24	4	Yes	Yes	Undifferentiated schizophrenia
F2. III–1[a]	47	39	8	No (refusal)	Yes	Paranoid schizophrenia
F2. III–2[a]	46	37	9	No (refusal)	Yes	Undifferentiated schizophrenia
F3. II–4[a]	61[b]	34	27	No (deceased)	Yes	Undifferentiated schizophrenia
F4. II–2[a]	56	16	40	Yes	Yes	Schizoaffective disorder
F4. III–3[a]	31	24	7	Yes	Yes	Paranoid schizophrenia
F4. III–4	22[b]	19	3	No (deceased)	Yes	Paranoid schizophrenia
F4. III–5	22	19	3	Yes	Yes	Paranoid schizophrenia
F5. III–3[a]	48[b]	30	18	No (deceased)	Yes	Schizoaffective disorder
F5. III–4	77	38	39	Yes	Yes	Paranoid schizophrenia
F5. IV–4	42	20	22	No (refusal)	Yes	Schizoaffective disorder
F6. III–12[a]	38	23	15	Yes	Yes	Paranoid schizophrenia
F7. IV–2[a]	44	28	16	Yes	Yes	Undifferentiated schizophrenia
F7. IV–5	59	20	39	Yes	Yes	Disorganised schizophrenia
F8. III–1	50	23	27	Yes	Yes	Disorganised schizophrenia
F8. IV–2	27[b]	19	8	No (deceased)	Yes	Paranoid schizophrenia
F9. III–22	35	25	10	No (refusal)	Yes	Paranoid schizophrenia
F10. III–9[a]	48[b]	35	13	No (deceased)	Yes	Undifferentiated schizophrenia

a. First-degree relative with schizophrenia or schizoaffective disorder included in the morbid risk assessment ($n=9$).
b. Age at death.

Apparentés chez 100 DFT : Risque schizophrénie/schizo-aff = 1.35
Apparentés chez 100 MA : Risque schizophrénie/schizo-aff = 0.32
10 familles avec gènes mutés : 3 familles avec schizophrènes mutés

Schoder et al. Br J Psych 2010

CONTINUUM OU COMORBIDITÉ :
Comportement prémorbide : Schizophrénie

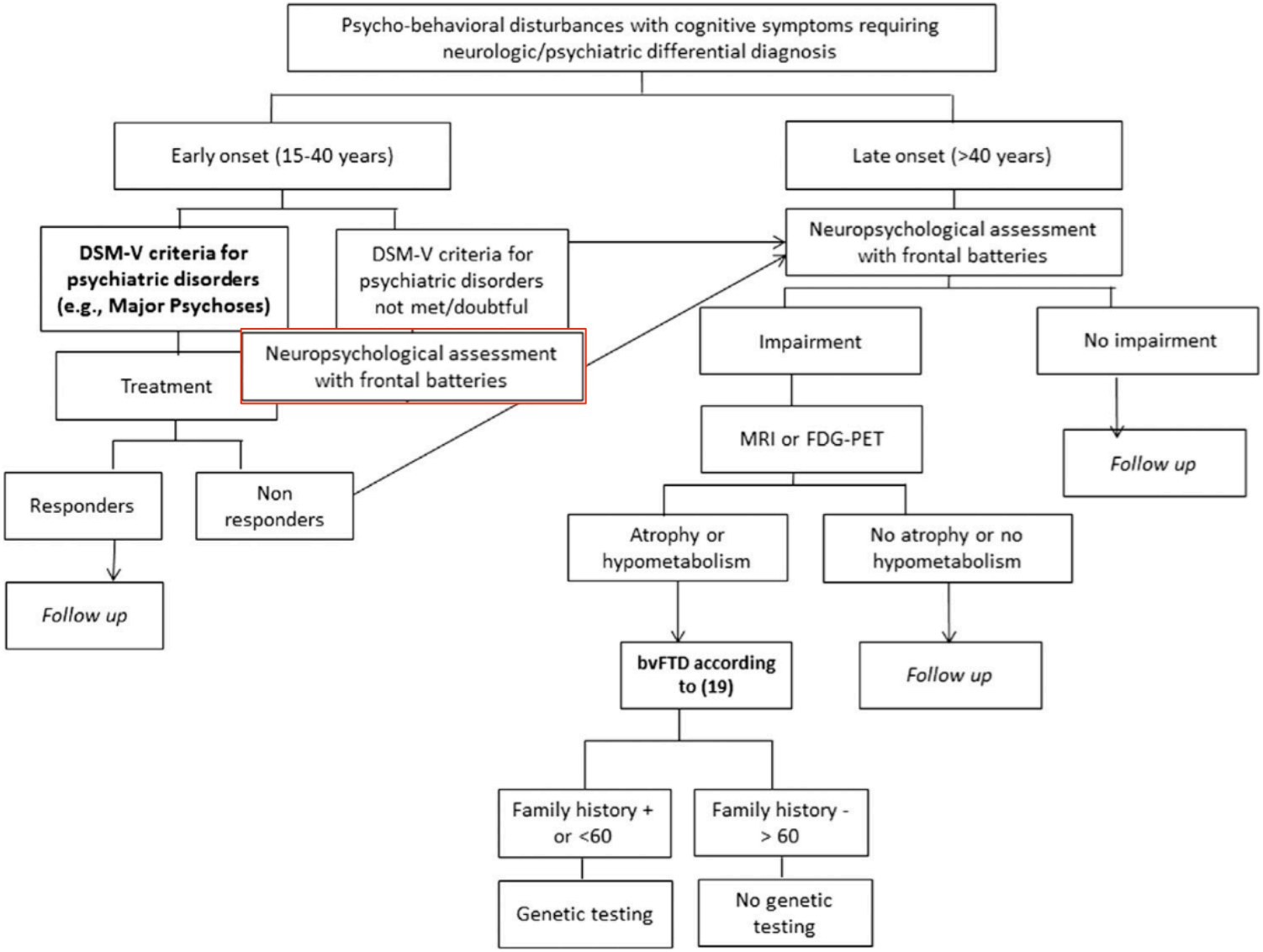


Revue de la littérature : 751 cas de DFTc, évolution du diagnostic en fonction de l'âge

Velakoulis et al. Br J Psych 2009

3 COMMENT DECIDER ?

DFT VS TROUBLE PSYCHIATRIQUE : ALGORITHME ?



Galimberti et al. Biol Psych 2015

TAKE HOME MESSAGE

- **Comorbidité :**

Importante chez les apparentés (SCZ)

- **Diagnostic différentiel :**

Attention aux étiquettes :

- “trouble bipolaire type VI”
- “trouble schizo-affectif”
- “etat mixte”
- “dépression à début tardif pharmaco-résistante”

Question des phénocopies DFT

- **Continuité :**

Pour trouble bipolaire et PGRN peut-être

Pas d’argument pour schizophrénie (bizarrerie de comportement ?)

Merci de votre attention !

FrontLAB

- **Dr Isabelle Le Ber**
- **Dr Carole Azuar**
- Dr Johannes Gfesser
- Dr Dario Saracino
- Pr Richard Levy
- Pr Laurent Cohen
- Pr Philippe Fossati
- Pr Bruno Dubois

HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PITIÉ SALPÊTRIÈRE
CHARLES FOIX

ICM
Institut du Cerveau
et de la Moelle épinière