

ISFTD 2024

14th International Conference on Frontotemporal Dementias

Xavier Delbeuck

Neuropsychologue et chargé de mission
au Centre de Référence Démences Rares ou Précoces de Lille

Thibaud Lebouvier

Neurologue, coordonnateur
du Centre de Référence Démences Rares ou Précoces de Lille

Dominique De Blanchard

Présidente de l'association France DFT





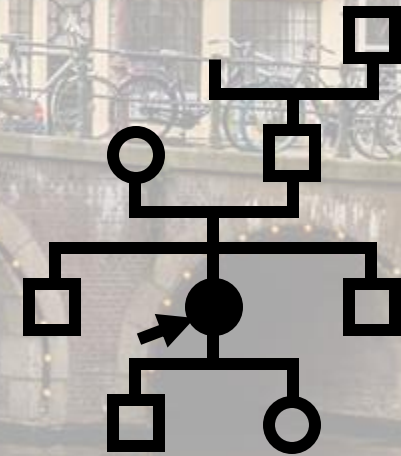
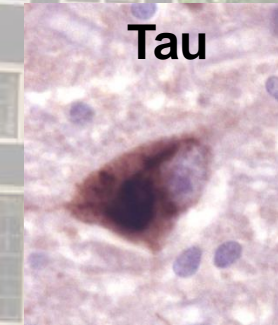
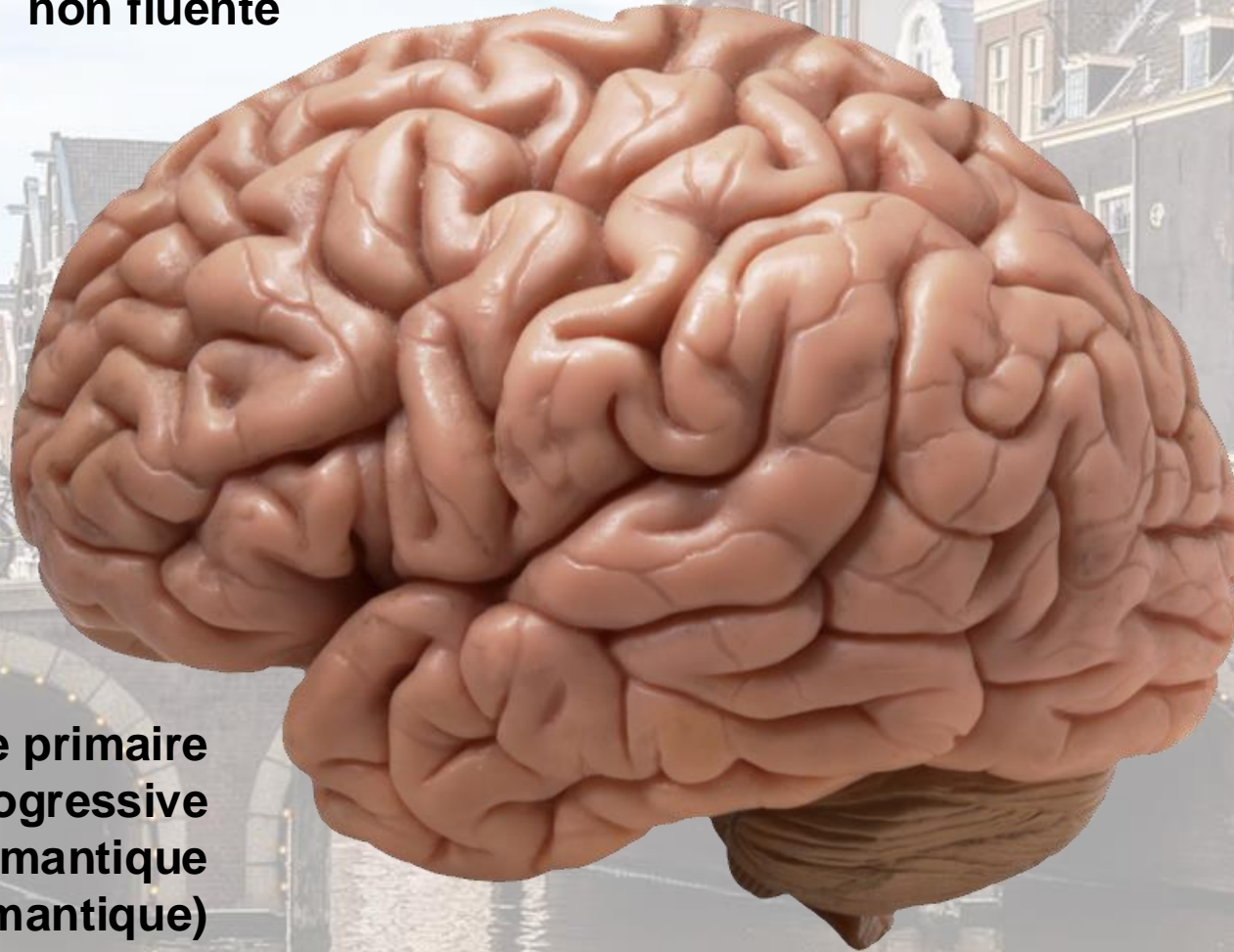
**Aphasie primaire
progressive
agrammatique
non fluente**

**Dégénérescence
frontotemporale
associée à la SLA**

**Paralyse supranucléaire
progressive (PSP)
et dégénérescence
cortico-basale (DCB)**

**Dégénérescence
frontotemporale
(variant
comportemental)**

**Aphasie primaire
progressive
asémantique
(démence sémantique)**



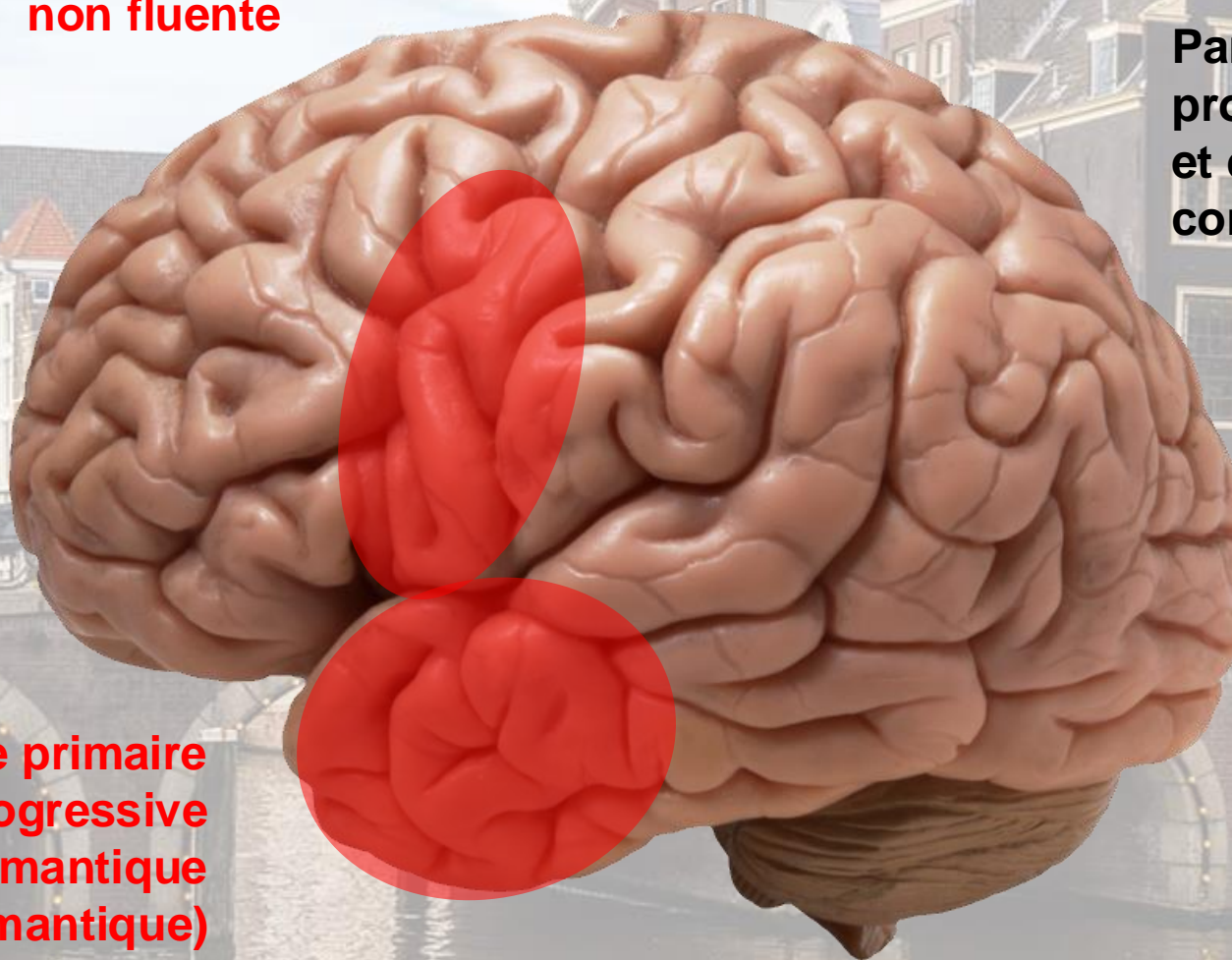
**Aphasie primaire
progressive
agrammatique
non fluente**

**Dégénérescence
frontotemporale
associée à la SLA**

**Paralyse supranucléaire
progressive (PSP)
et dégénérescence
cortico-basale (DCB)**

**Dégénérescence
frontotemporale
(variant
comportemental)**

**Aphasie primaire
progressive
asémantique
(démence sémantique)**

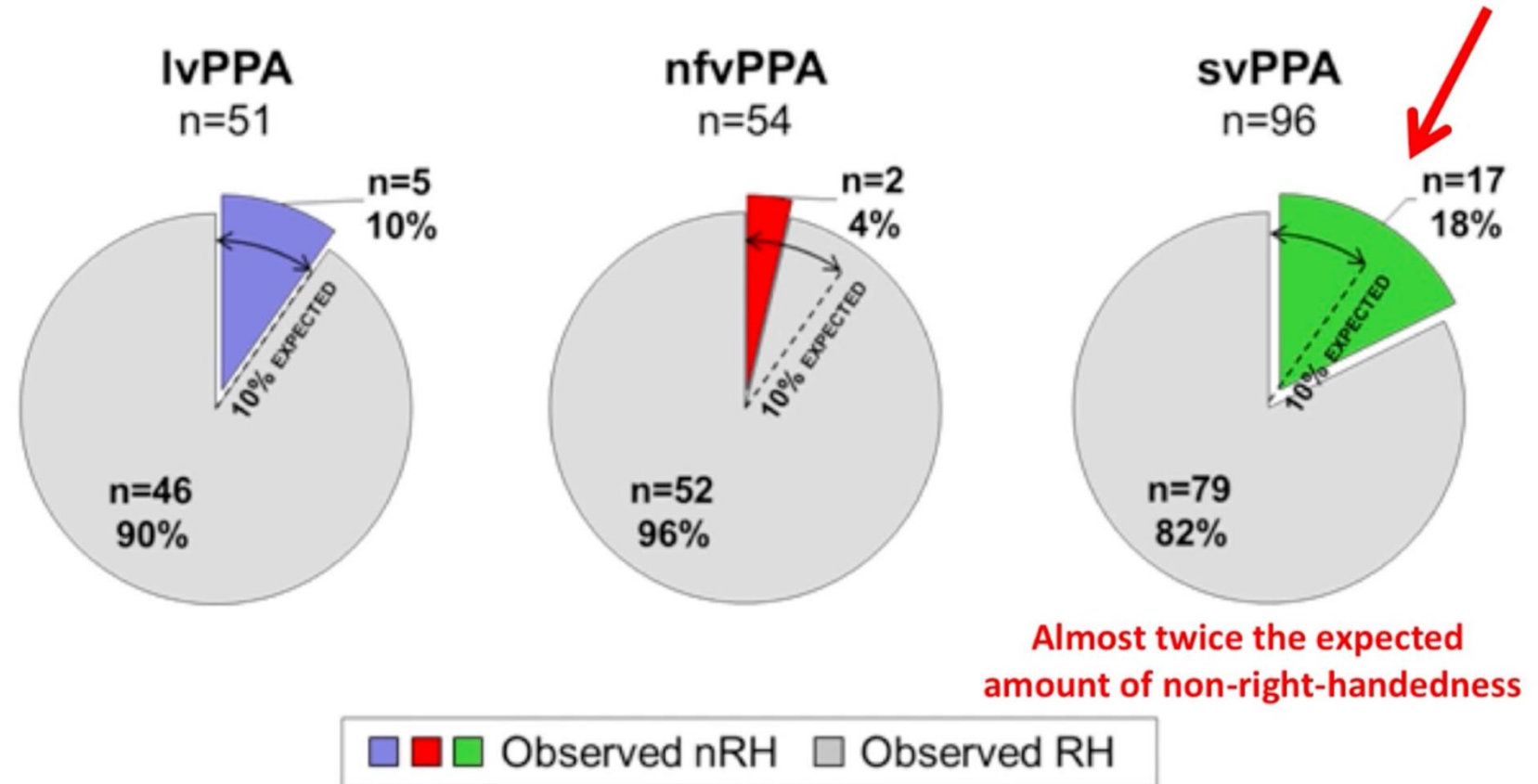


Pourquoi ces syndromes focaux?

Survenue du processus neurodégénératif sur une région fragilisée par des anomalies du développement?

Proportion supérieure qu'attendue...

- de non-droitiers dans les APP asémantiques

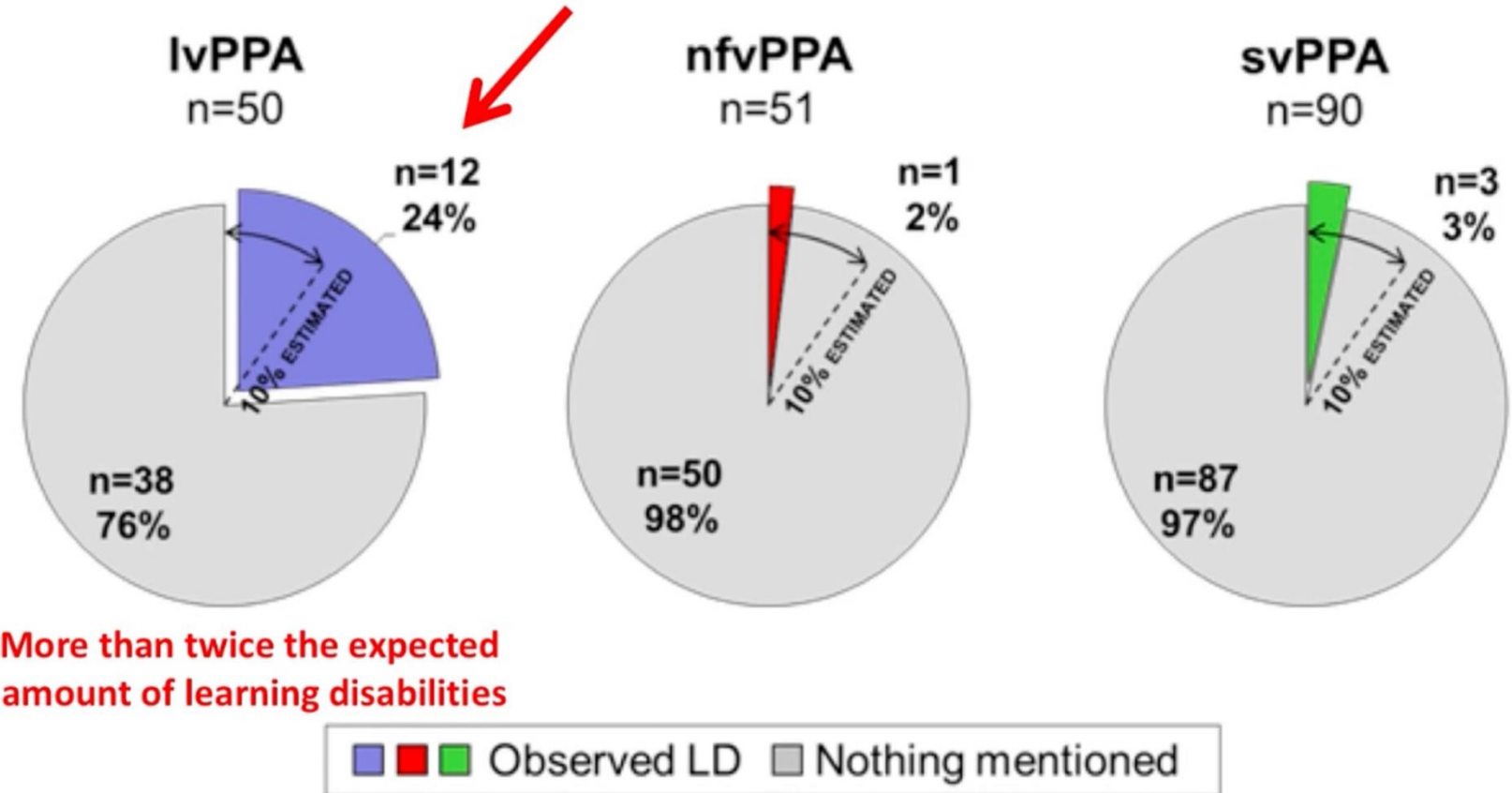


Pourquoi ces syndromes focaux?

Survenue du processus neurodégénératif sur une région fragilisée par des anomalies du développement?

Proportion supérieure qu'attendue...

- de non-droitiers dans les APP asémantiques
- De dyslexie dans les APP logopéniques

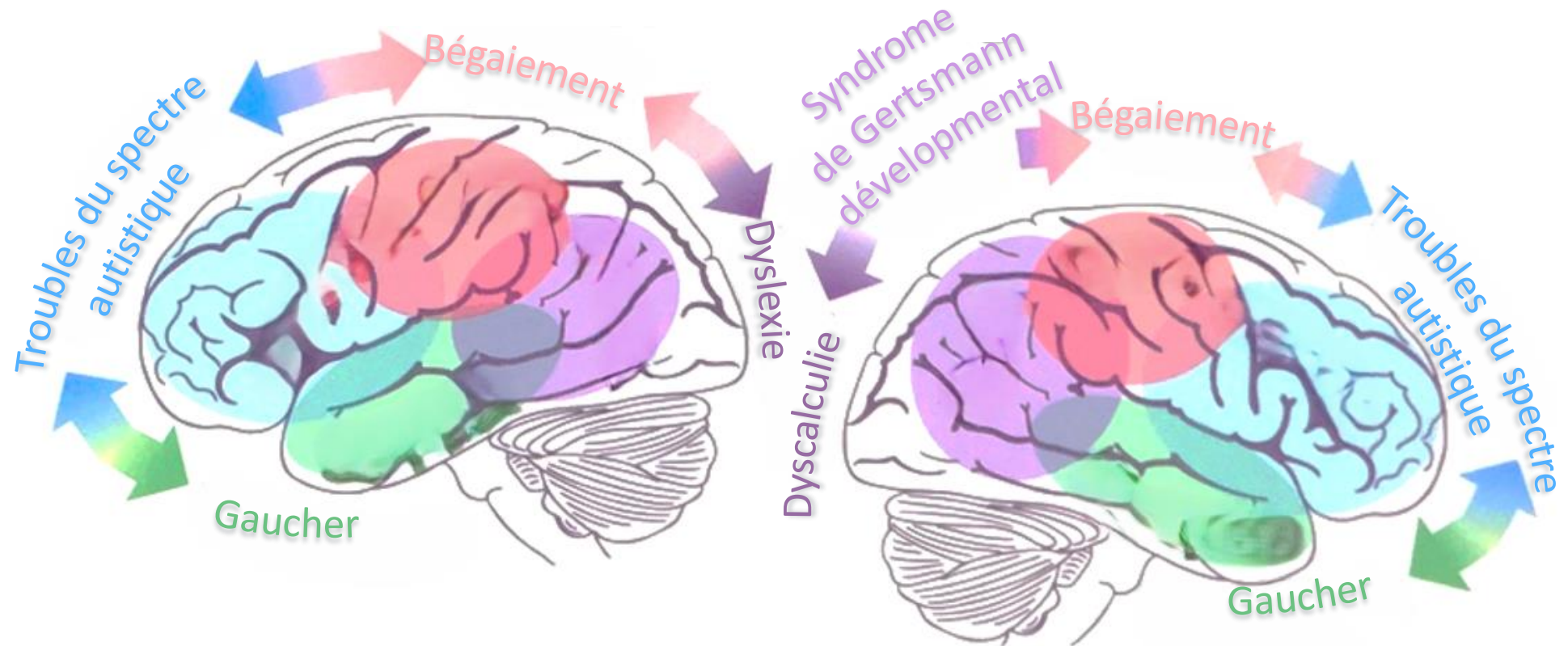


Pourquoi ces syndromes focaux?

Survenue du processus neurodégénératif sur une région fragilisée par des anomalies du développement?

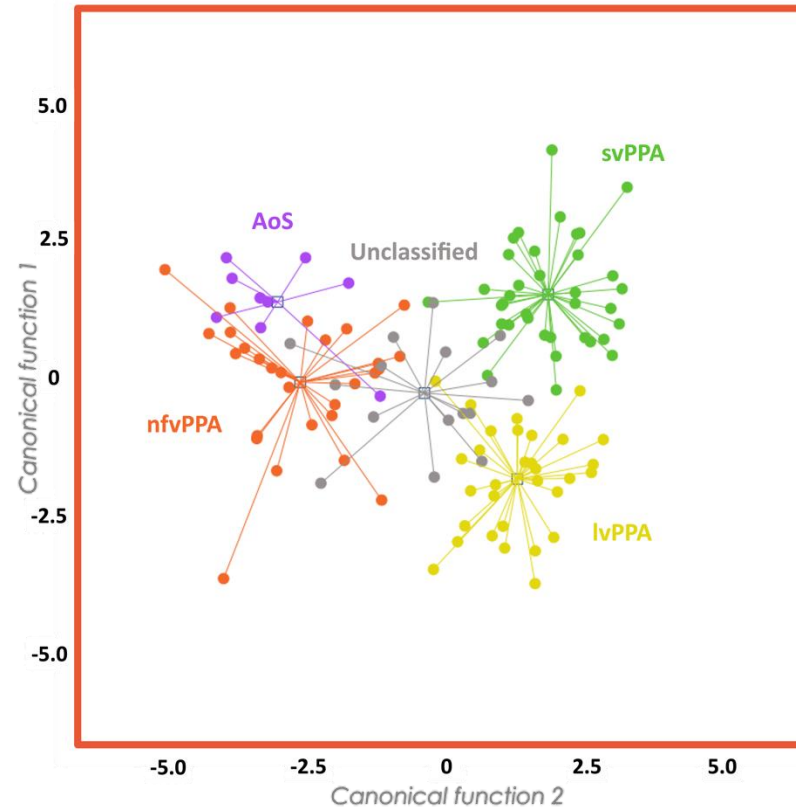
Proportion supérieure qu'attendue...

- de non-droitiers dans les APP asémantiques
- De dyslexie dans les APP logopéniques
- De bégaiement dans les dégénérescences corticobasales et les APP non-fluents



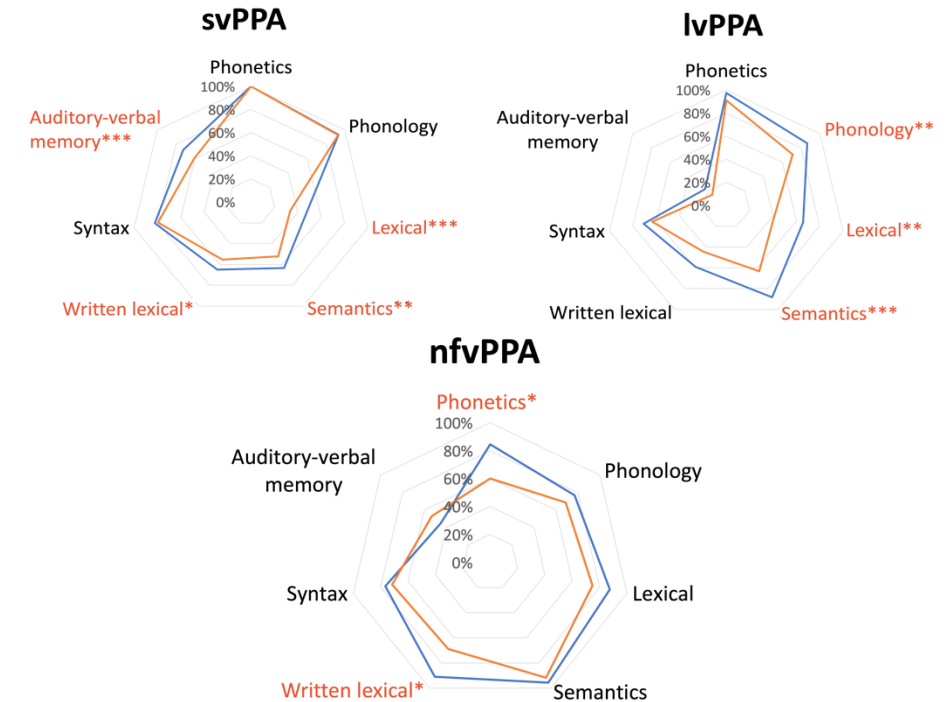
- Cohorte rétrospective de 122 patients souffrant d'APP à un stade débutant au CHU de Lille ou de Toulouse
- Evalués par le Grémots (Bézy, Renard, Pariente, 2016)
- **Diagnostic:** analyse discriminante basée sur un nombre optimal de fonctions canoniques
- **Pronostic:** analyse longitudinale

Spatial representation of discriminant analysis based on 4 canonical functions (4D space represented in 2D)



Linguistic profiles

— Initial assessment — Follow-up assessment



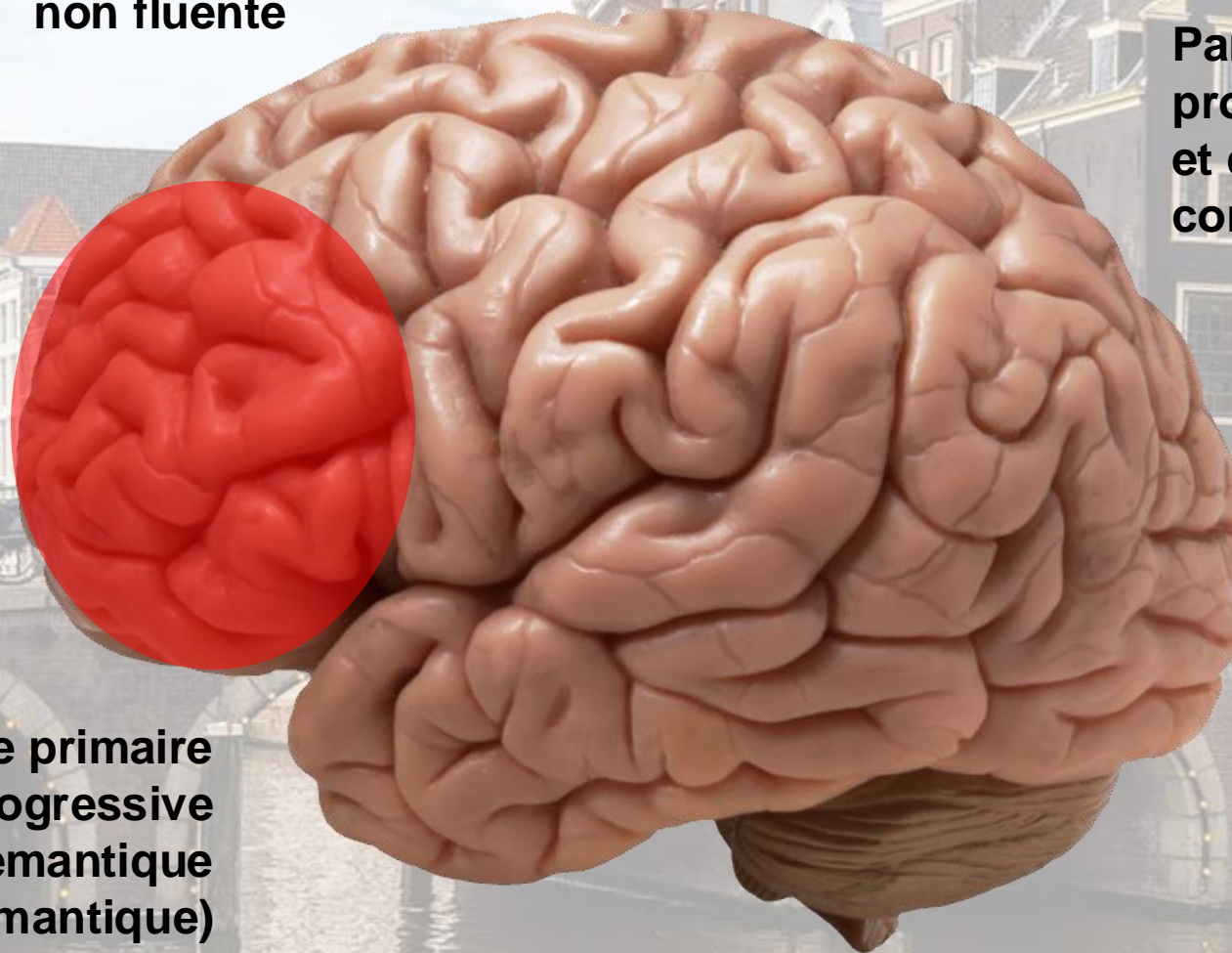
**Aphasie primaire
progressive
agrammatique
non fluente**

**Dégénérescence
frontotemporale
associée à la SLA**

**Paralyse supranucléaire
progressive (PSP)
et dégénérescence
cortico-basale (DCB)**

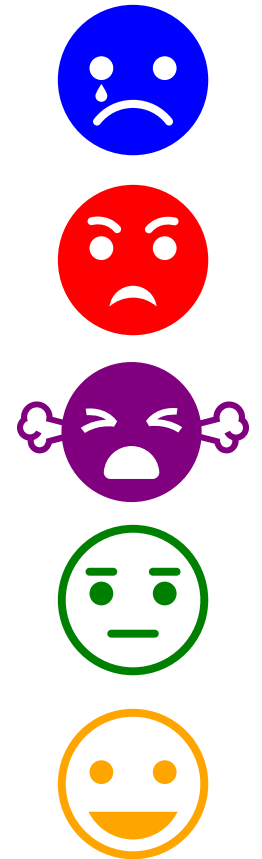
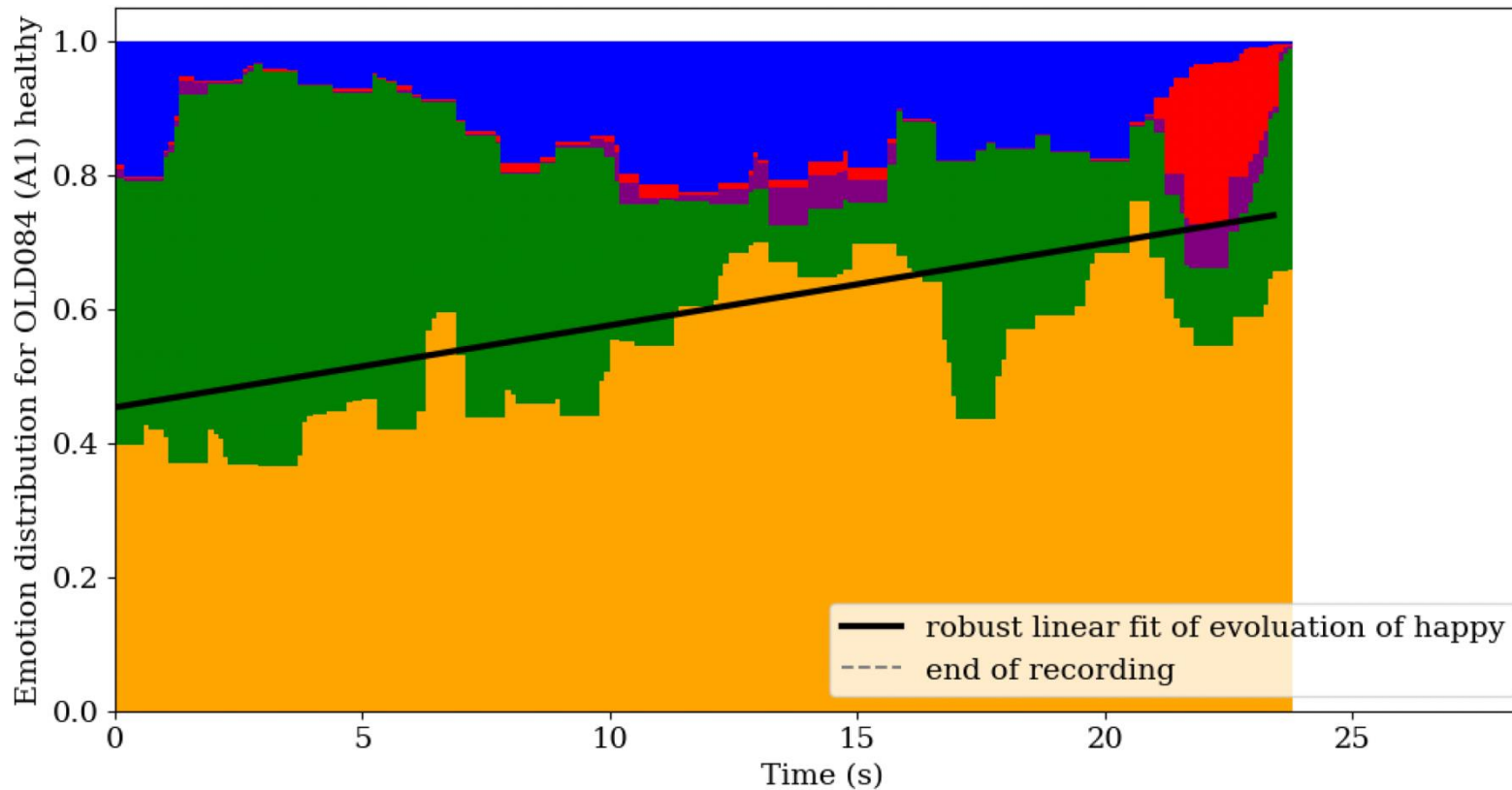
**Dégénérescence
frontotemporale
(variant
comportemental)**

**Aphasie primaire
progressive
asémantique
(démence sémantique)**



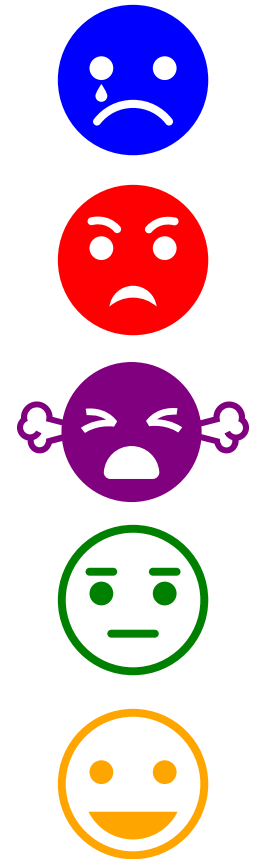
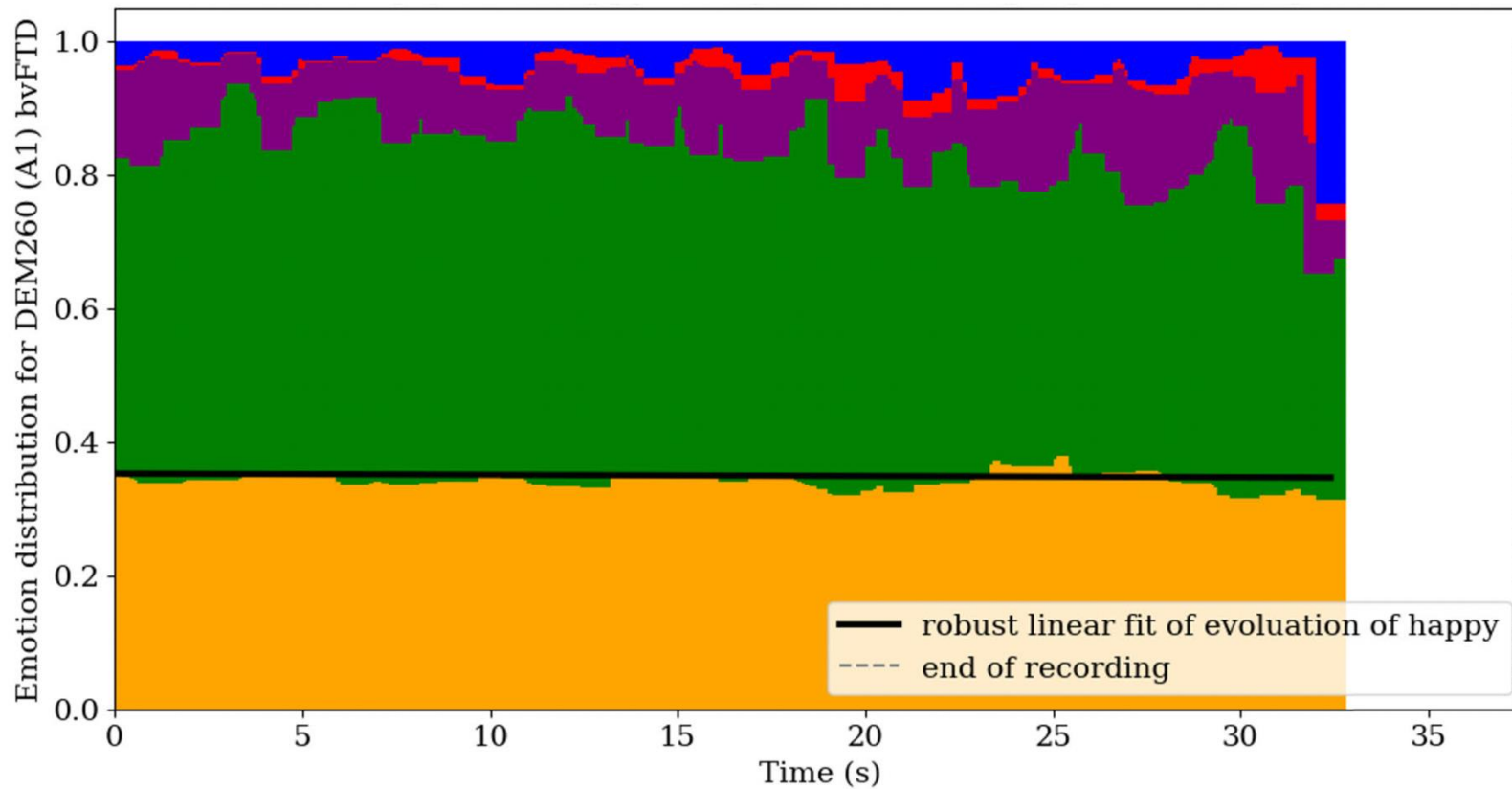
« Racontez-moi un événement heureux de votre vie. »

Témoin

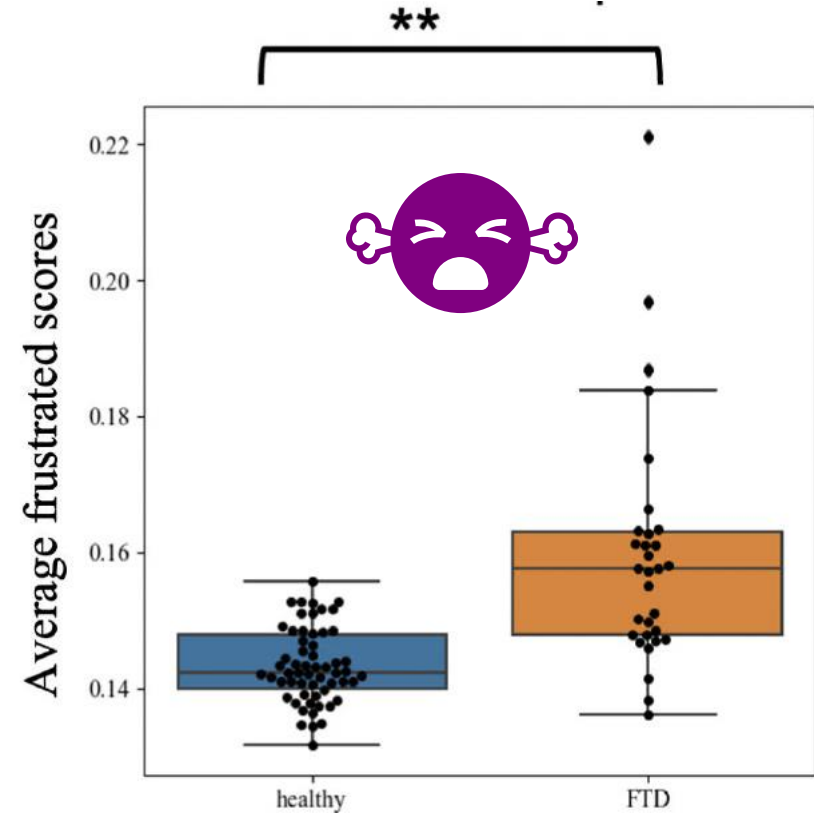
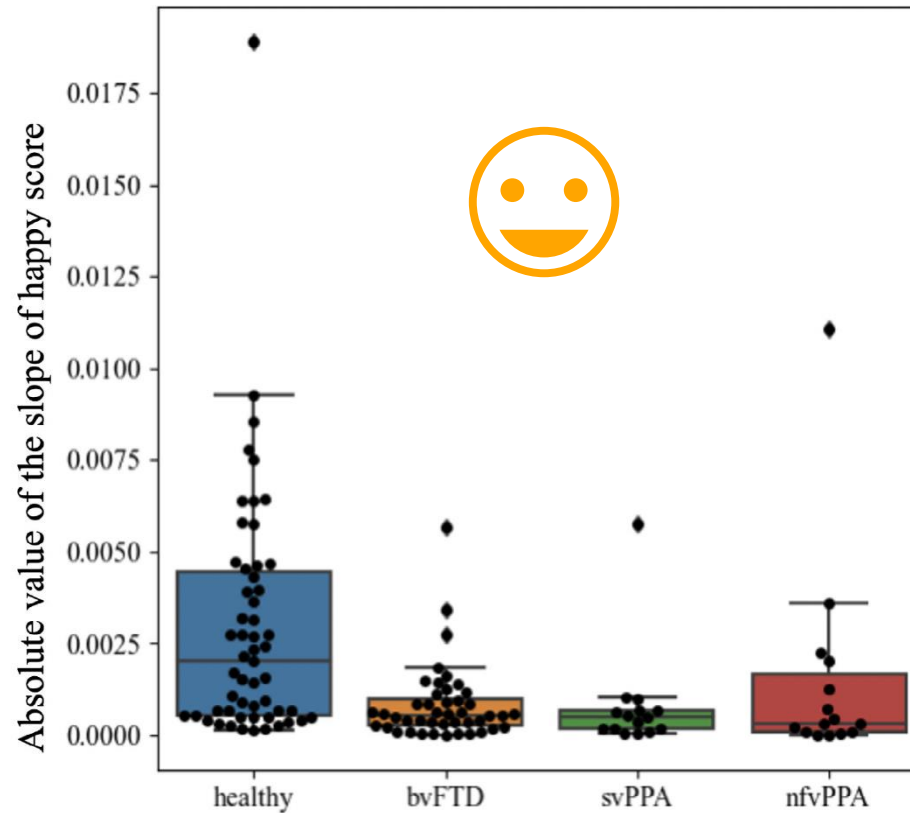


« Racontez-moi un événement heureux de votre vie. »

DFTc

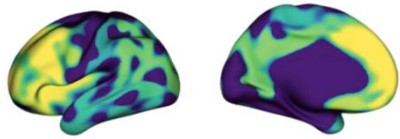


« Racontez-moi un événement heureux de votre vie. »

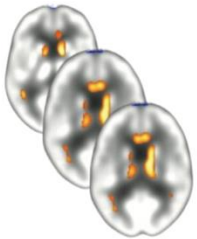


NeuroImagerie

IRM – Surface corticale



PET – Hypométabolisme

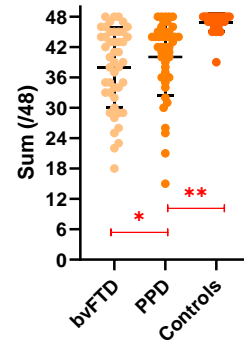


Sillons corticaux

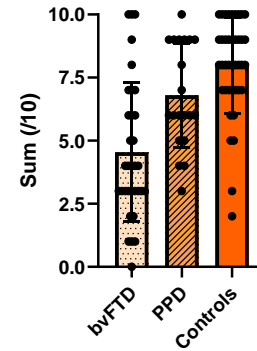


Fonctionnement cognitif

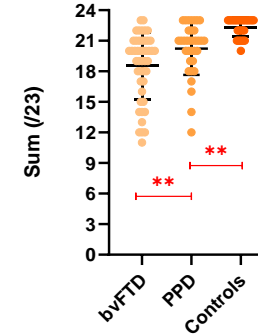
Mémoire
Episodique



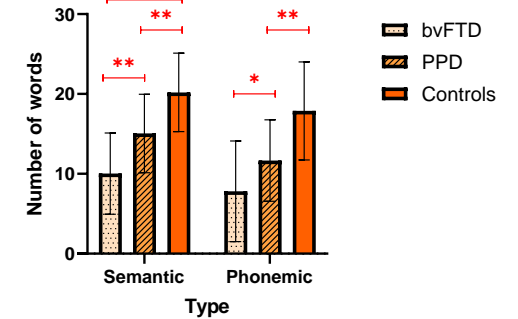
Mémoire Sémantique



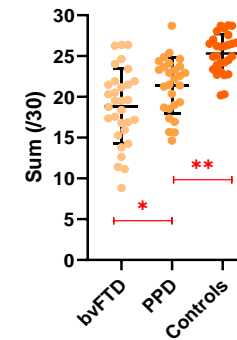
Praxies



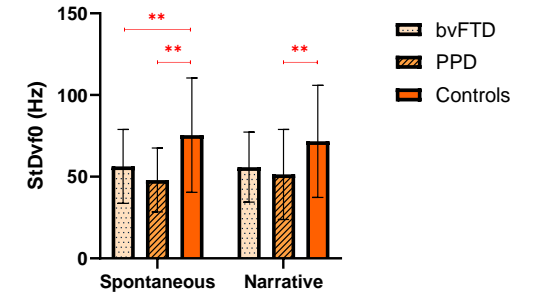
Fluences
verbales



Cognition
sociale



Prosodie
affective



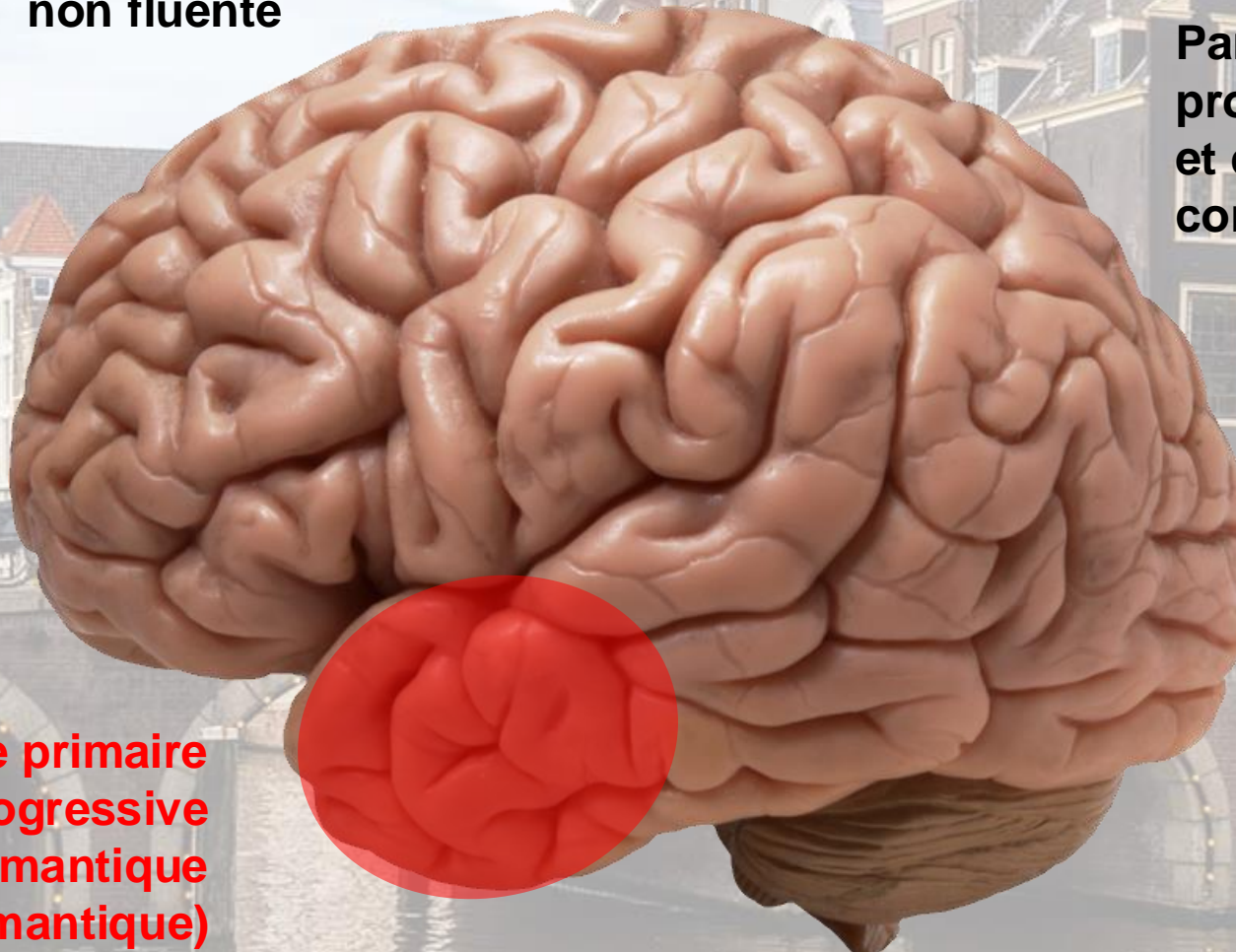
**Aphasie primaire
progressive
agrammatique
non fluente**

**Dégénérescence
frontotemporale
associée à la SLA**

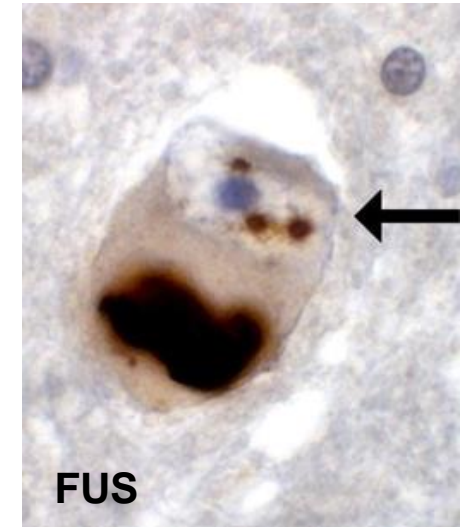
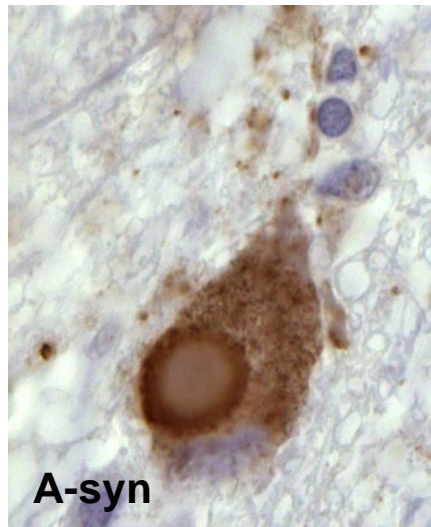
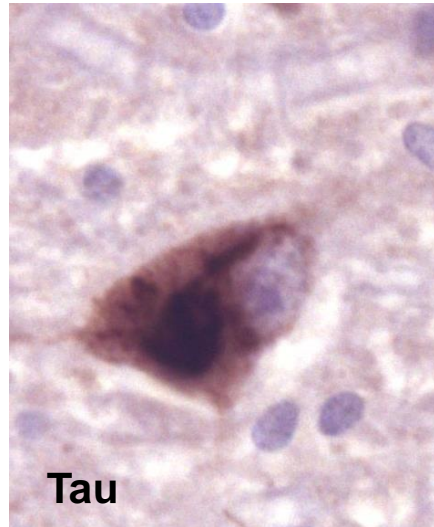
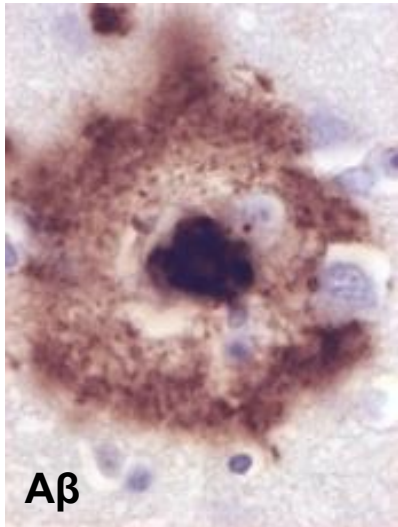
**Paralyse supranucléaire
progressive (PSP)
et dégénérescence
cortico-basale (DCB)**

**Dégénérescence
frontotemporale
(variant
comportemental)**

**Aphasie primaire
progressive
asémantique
(démence sémantique)**



La plupart des maladies neurodégénératives sont caractérisées par la présence d'agrégats protéiques



L'essor de la cryo-EM (cryomicroscopie électronique)



- Utilisée pour déterminer la structure des protéines avec une résolution proche de la résolution atomique
- Utilise des électrons pour « imager » des molécules biologiques gelées afin de révéler leurs structures moléculaires

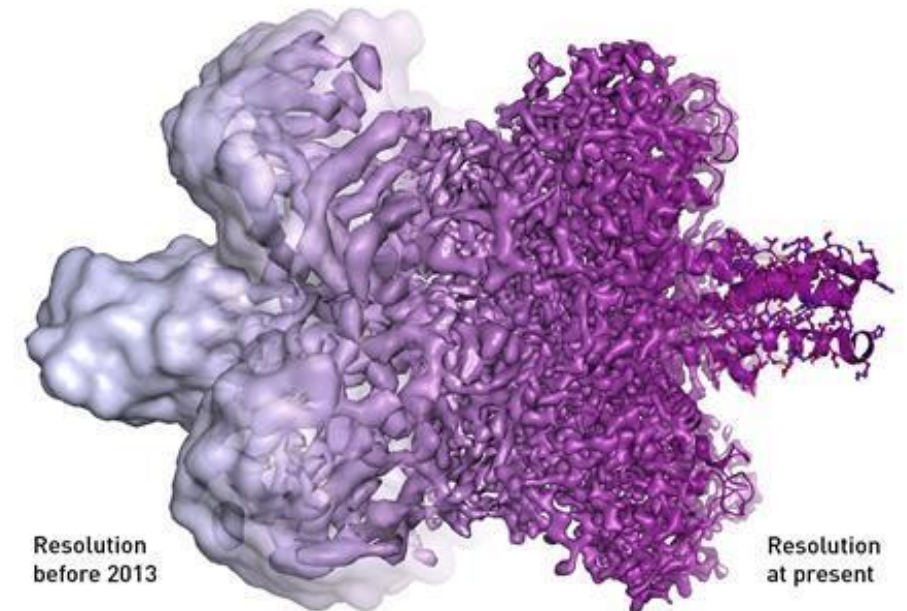
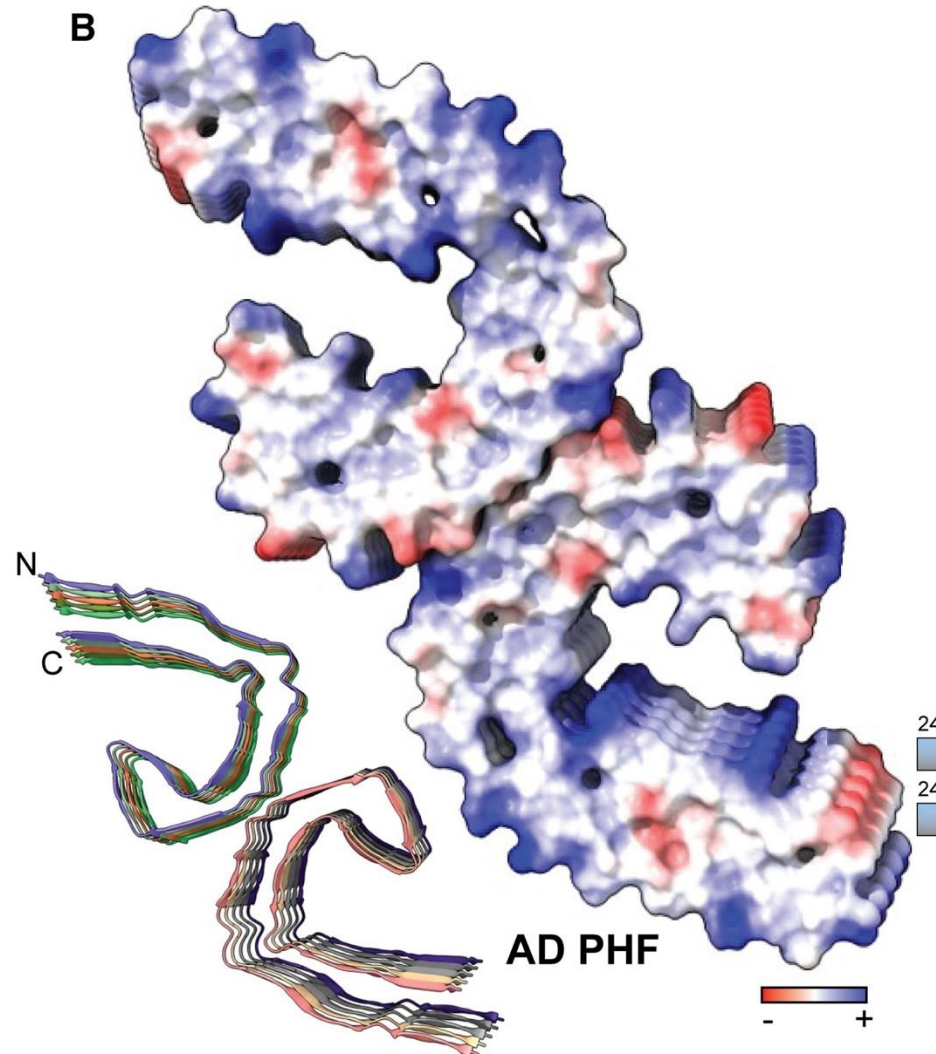
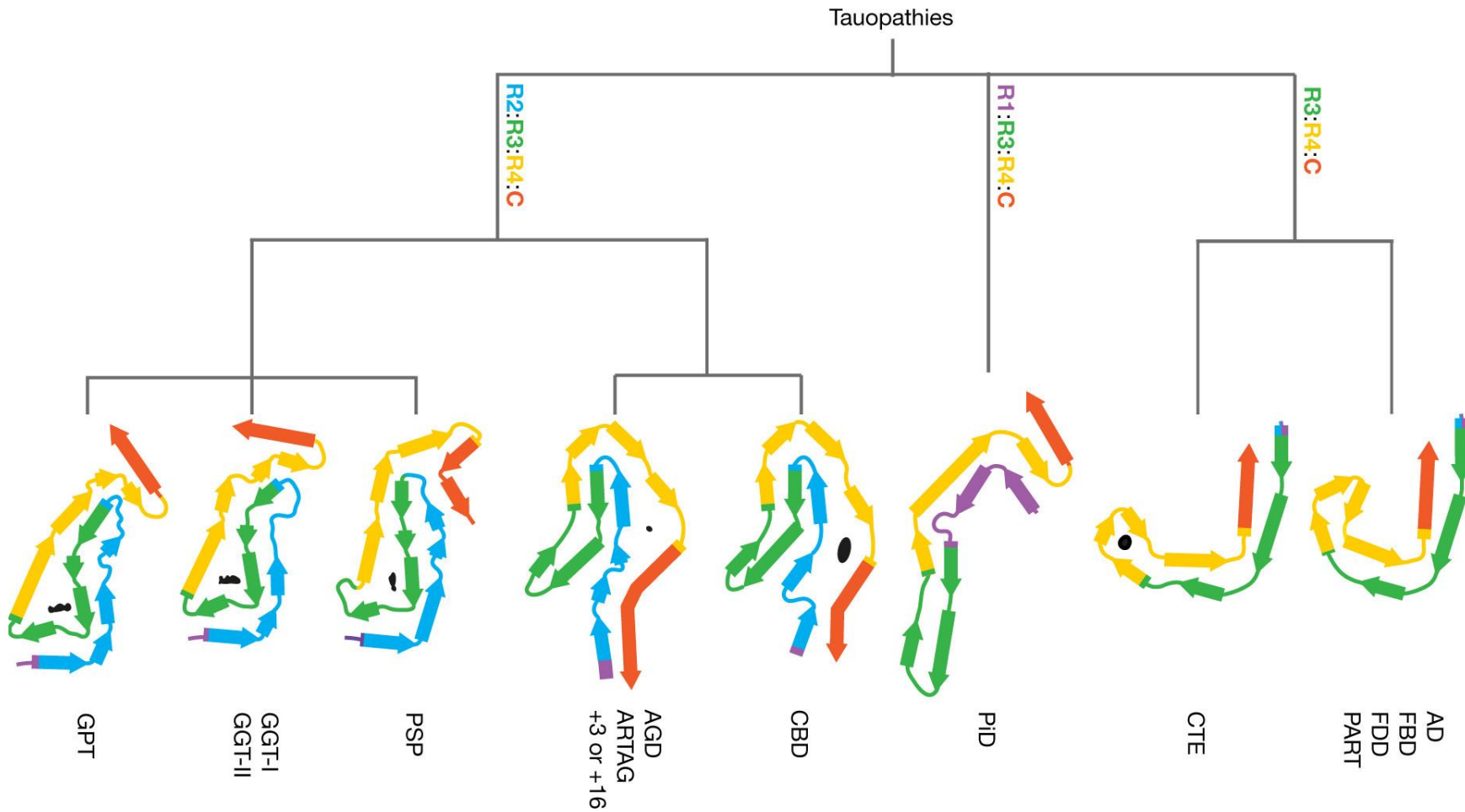


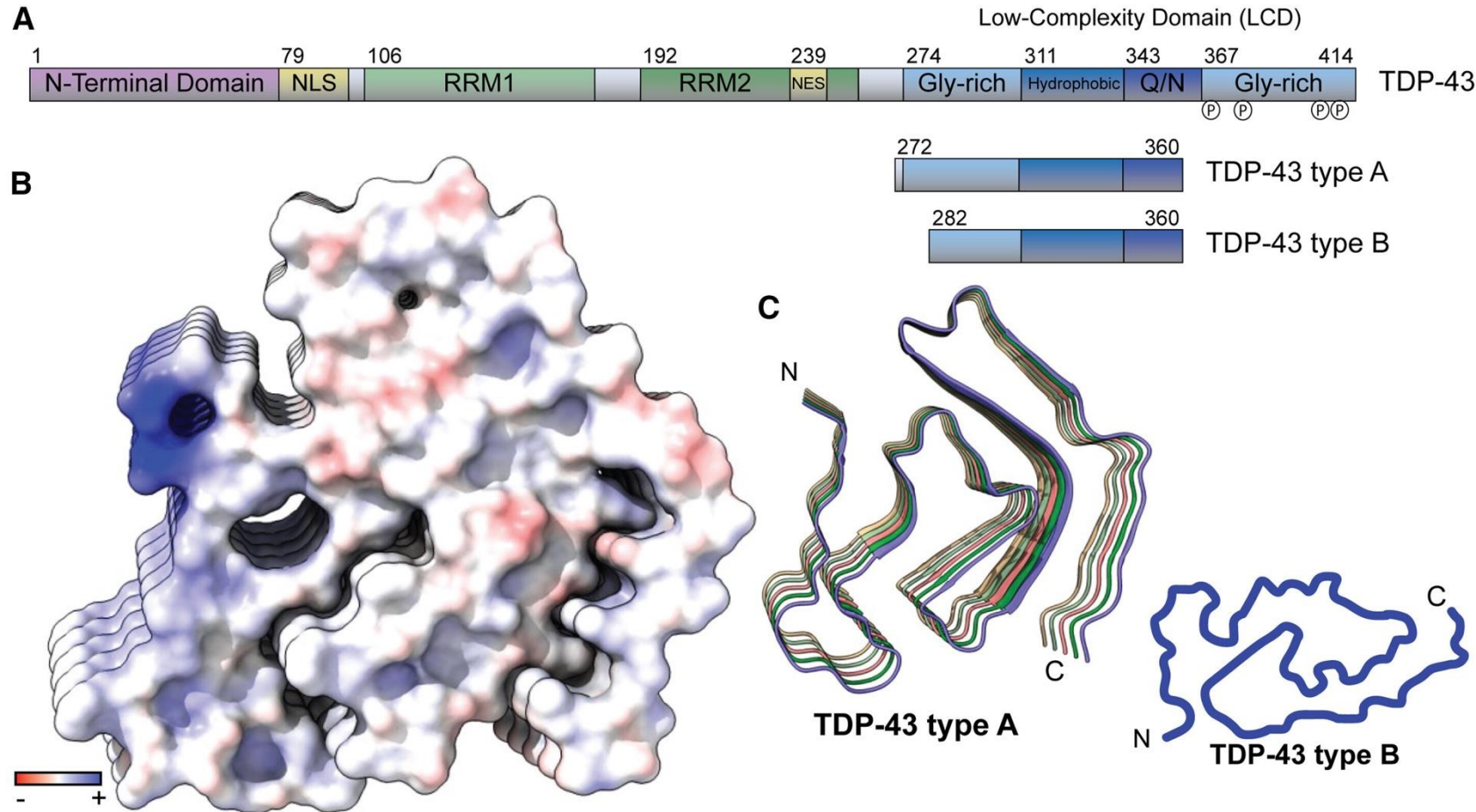
Illustration: ©Martin Högborn/The Royal Swedish Academy of Sciences



- Premières structures cryo-EM de tau obtenues en 2017 à partir de DNF de MA



- Premières structures cryo-EM de tau obtenues en 2017 à partir de DNF de MA
- 2021: un répertoire cryo-EM de tauopathies
 - Repléments différents dans la PSP et la DCB!
 - Vers une classification hiérarchique des tauopathies selon les repliements / la conformation des filaments



- Premières structures cryo-EM de tau obtenues en 2017 à partir de DNF de MA
- 2021: un répertoire cryo-EM de taupathies
- 2022-2023: premières structures cryo-EM de TDP type B (DFT-SLA) “double hélice” et TDP type A “chevron”

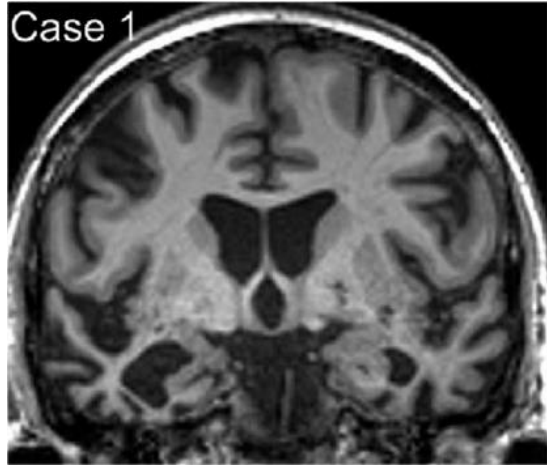
“Toutes les maladies neurodégénératives analysées en cryo-EM se caractérisent par la formation de filaments amyloïdes *homomériques*”

DLFT TDP type C?

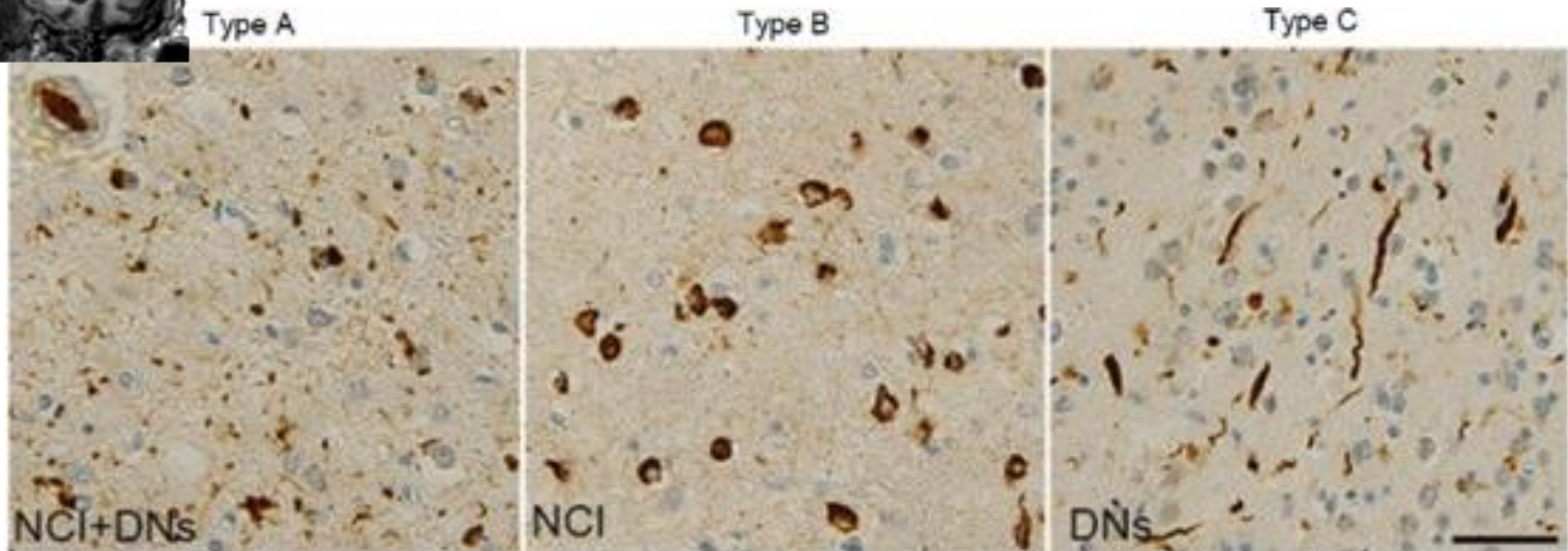
Fitzpatrick, Nature 2017

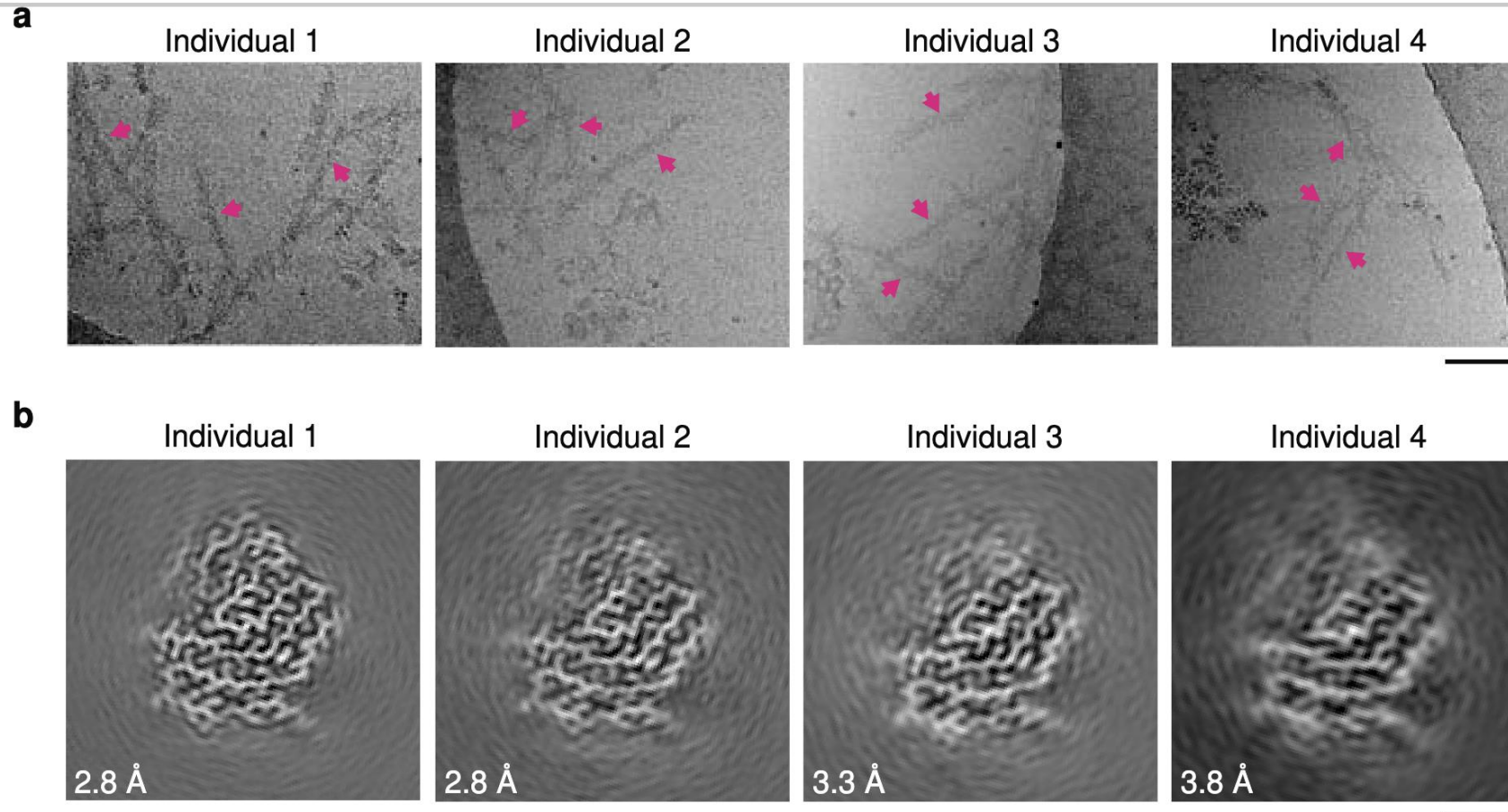
Shi, Y. et al. Nature 2021

Arseni et al. Nature 2022, Arseni et al. Nature 2023

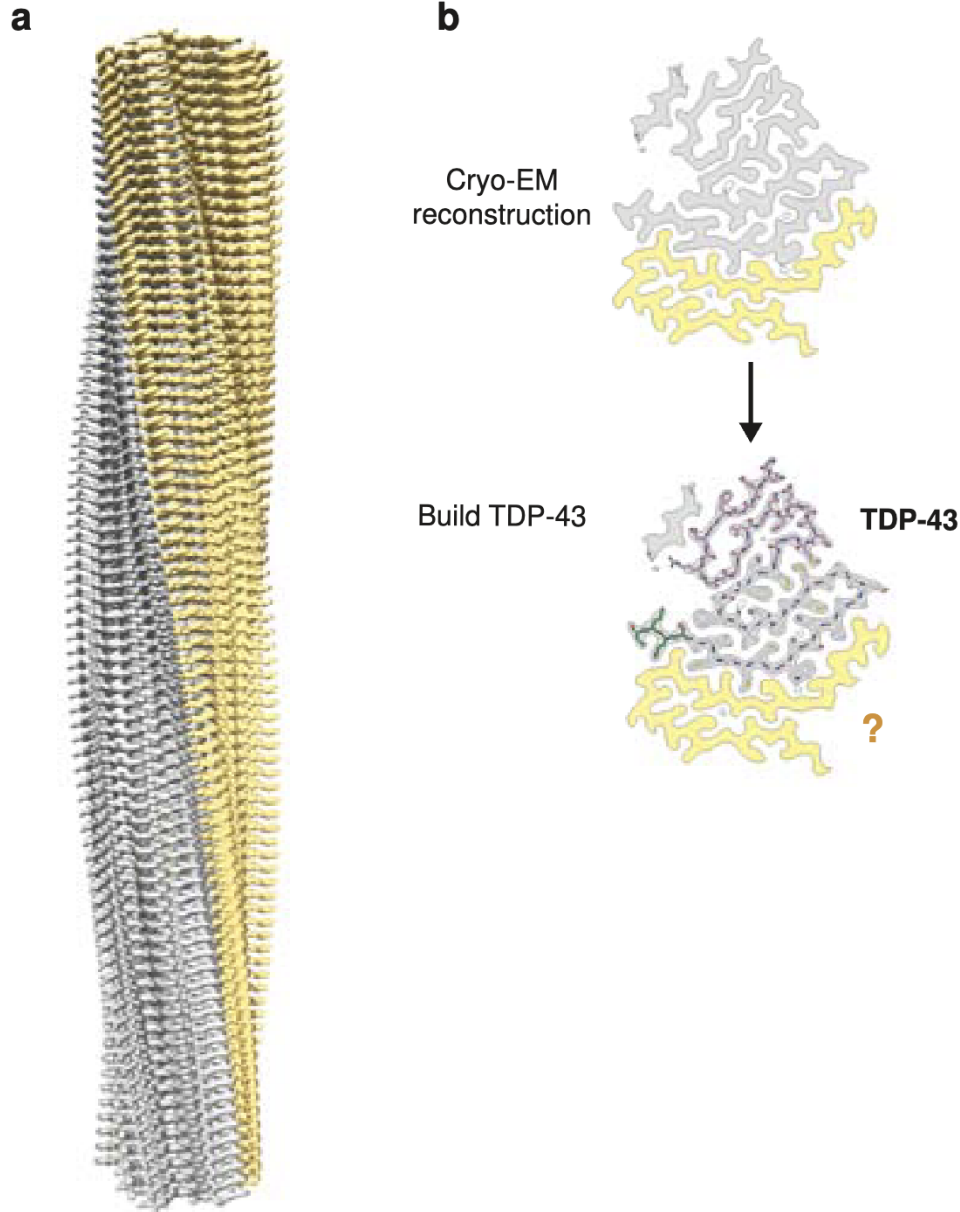


- Variants temporaux
- Neurites dystrophiques longs et tortueux TDP43+
 - ≠ inclusions cytoplasmiques neuronales des type A et B
 - ≠ inclusions intranucléaires neuronales du type A





- Extraction et isolement de neurites dystrophiques à partir du cortex frontal et temporal de 4 individus ayant souffert de DLFT TDP C (démence sémantique)
- Reconstitution de la structure 3D des filaments à partir de 300 000 images cryo-EM
 - Résolution ~ 3 Å !
 - **Un type unique** de filament chez les 4 patients



- Caractérisation du filament en cryo-EM
 - 2 chaînes protéiques complémentaires de différentes longueur et conformation
 - Aspect de “cerf-volant” très différent de la “double spirale” des DLFT TDP type B ou de l’aspect de “chevron” des DLFT TDP type A
- La plus longue chaîne correspond aux a.a. G282-N345 du domaine LCD de TDP 43
- La chaîne protéique courte ne correspond pas à une séquence de TDP-43 !
 - Séquençage “morphologique”
 - Correspond à **un fragment de l’Annexine A11 (ANXA11)** une protéine de liaison aux phospholipides dépendante du calcium

- Pourquoi est-ce une découverte majeure:
 - Premier cas de filament amyloïde hétéromérique en pathologie humaine !
 - Protéinopathie mixte ≠MA
 - ANXA11 = nouvelle protéine, joignant la liste de nos *usual suspects*
 - Annexinopathies
- Vers un biomarqueur de DLFT TDP 43 type C?

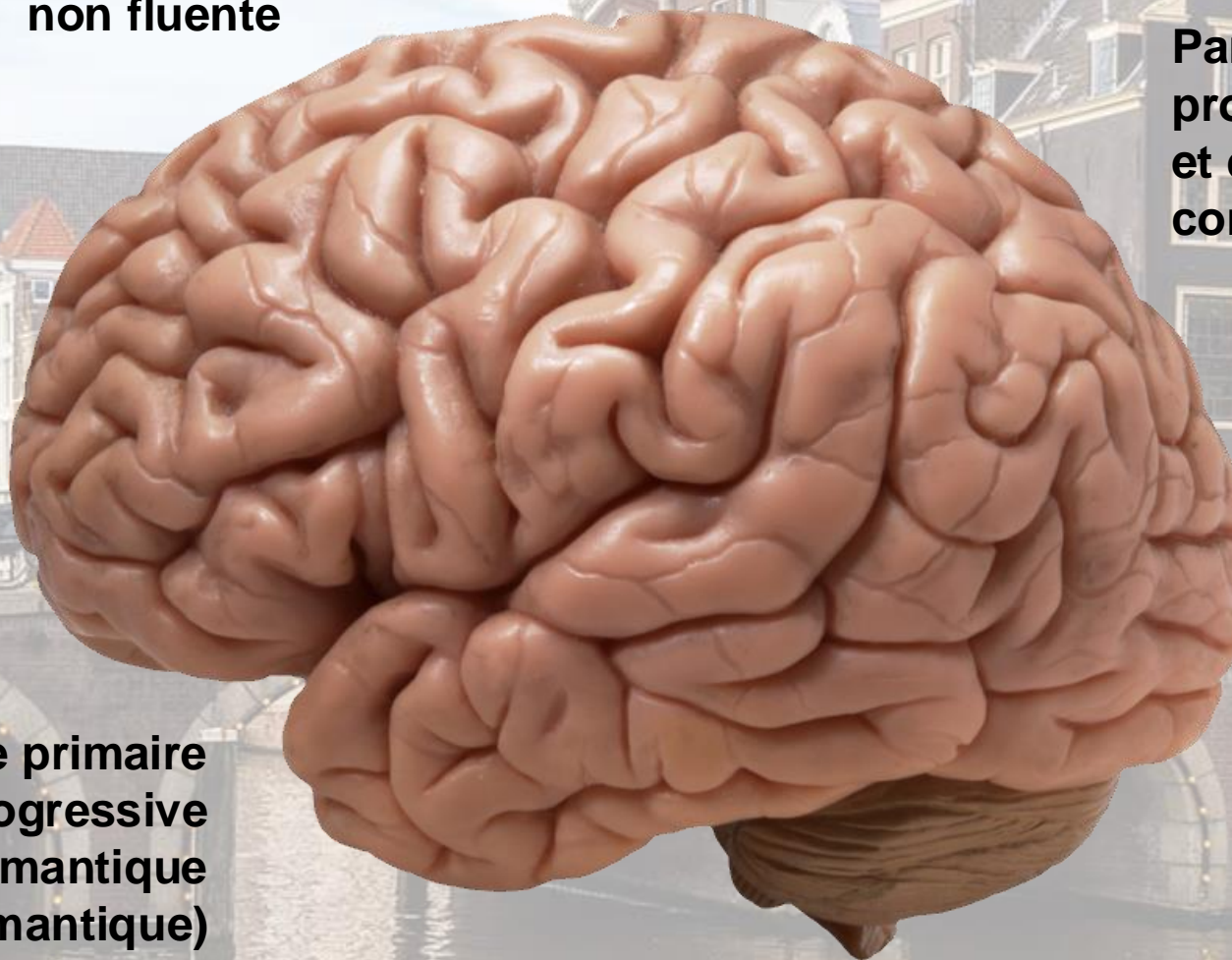
**Aphasie primaire
progressive
agrammatique
non fluente**

**Dégénérescence
frontotemporale
associée à la SLA**

**Paralyse supranucléaire
progressive (PSP)
et dégénérescence
cortico-basale (DCB)**

**Dégénérescence
frontotemporale
(variant
comportemental)**

**Aphasie primaire
progressive
asémantique
(démence sémantique)**





Genetic FTD initiative - GENFI (<https://www.genfi.org/>): Mieux connaître l'histoire naturelle des patients DLFT génétiques



The ARTFL-LEFFTDS Longitudinal Frontotemporal Lobar Degeneration (ALLFTD) study (<https://www.allftd.org/>): identifier des indices cliniques et biomarqueurs précoces de DLFT et des méthodes pour suivre leur évolution



Neuropsychiatric Consortium for Frontotemporal dementia - NIC-FTD (<https://www.nic-ftd.com>): regroupe des chercheurs dont l'intérêt et l'expertise portent sur les DFT et les troubles psychiatriques



FTD Disorders Registry (<https://www.theaftd.org/for-researchers/the-ftd-disorders-registry>): base de données électronique sécurisée qui collecte des infos auprès des personnes diagnostiquées avec une DLFT et auprès des membres de leur famille



Signature Initiative: Clinical Use of Social coGNition measures for the Assessment of neURocognitivE Disorders



International network for language assessment across neural disorders - INCLUDE (<https://include-network.com>): Favoriser la recherche interlinguistique sur les troubles cérébraux afin de révéler des marqueurs spécifiques à la langue et typologiquement généralisables.

