

Retour de l'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





Retour de l'ISFTD 2024

Le point de vue du neuropsychologue

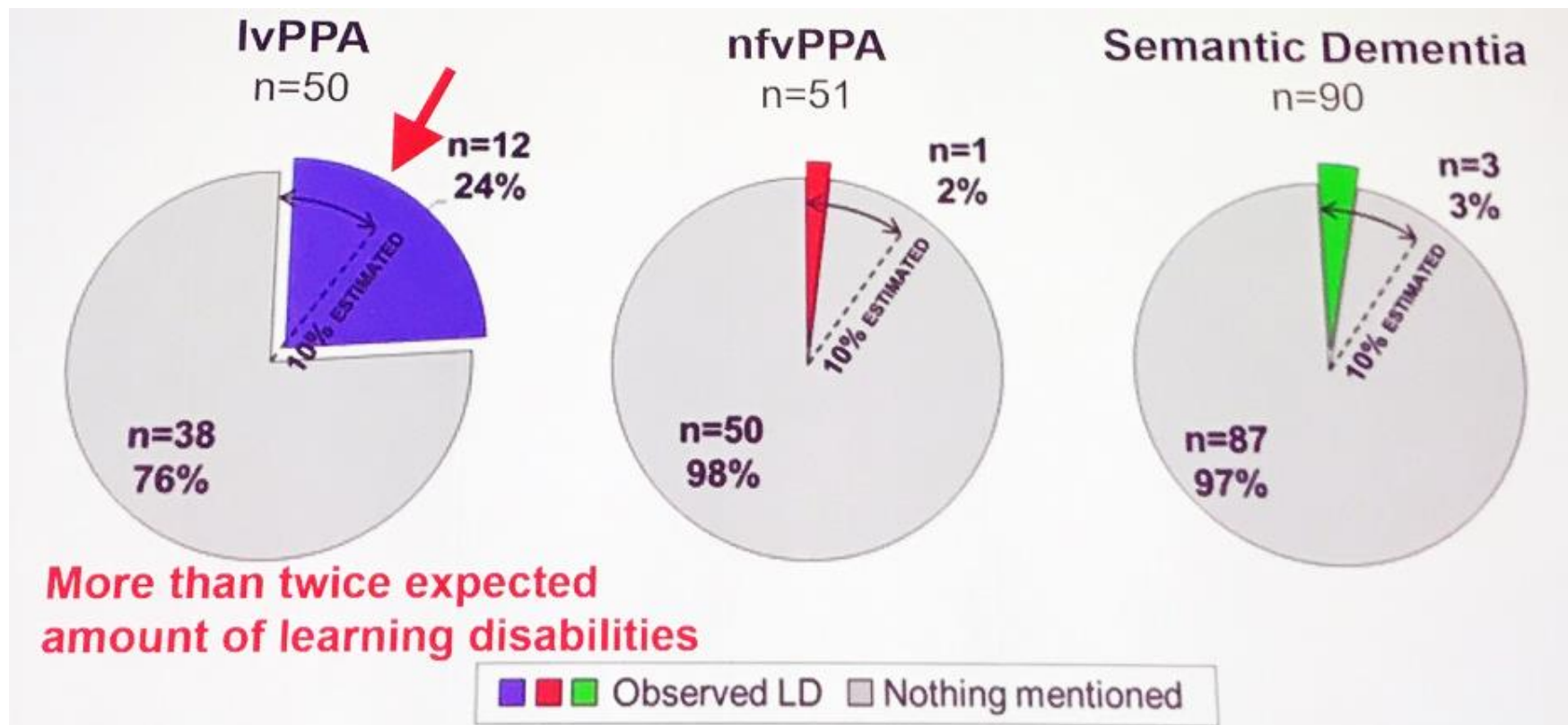
➤ **Outils cliniques et cognitifs dans les DLFT**

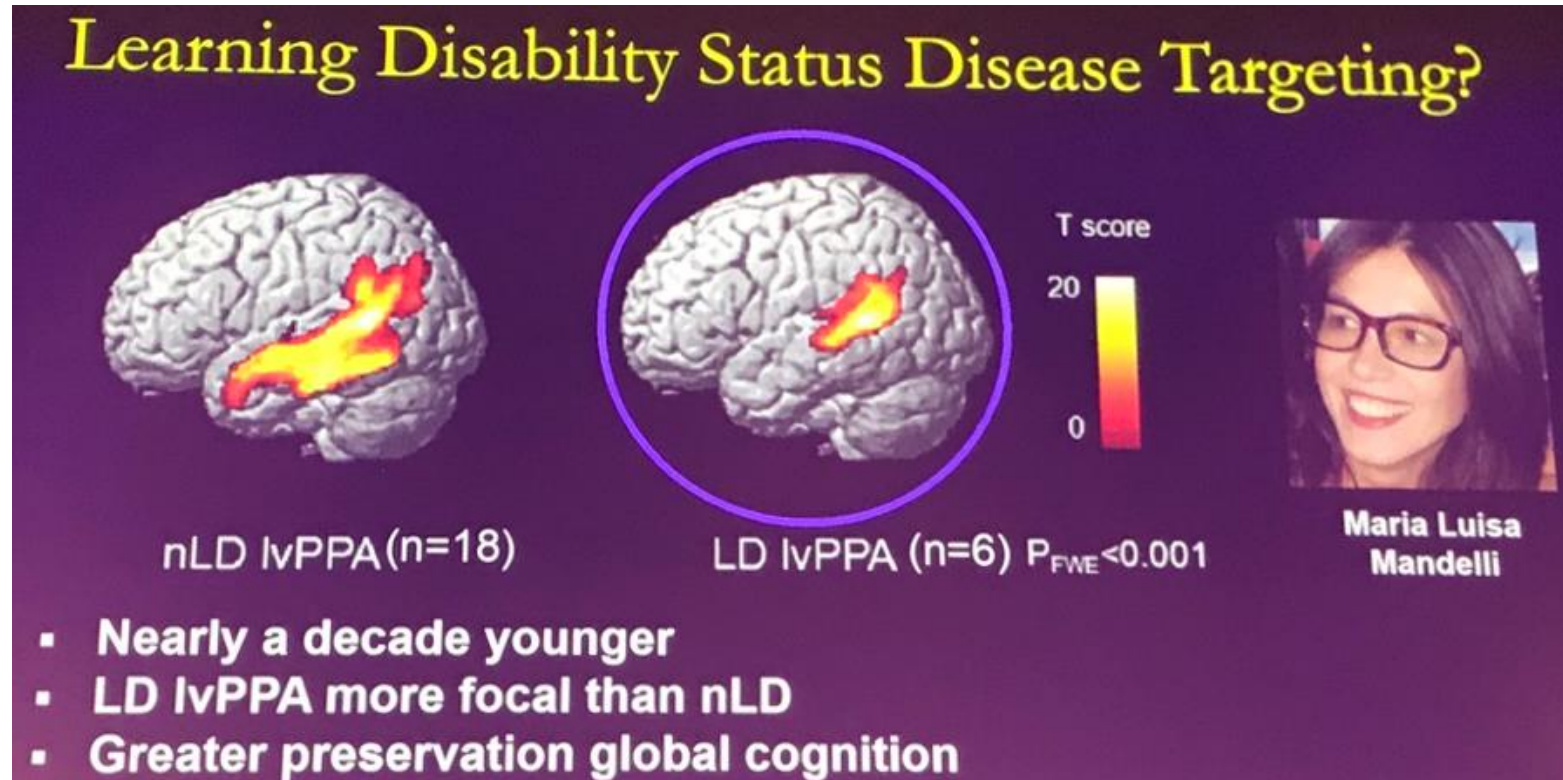
➤ **Prise en charge des DLFT**

➤ **Les consortiums DLFT**

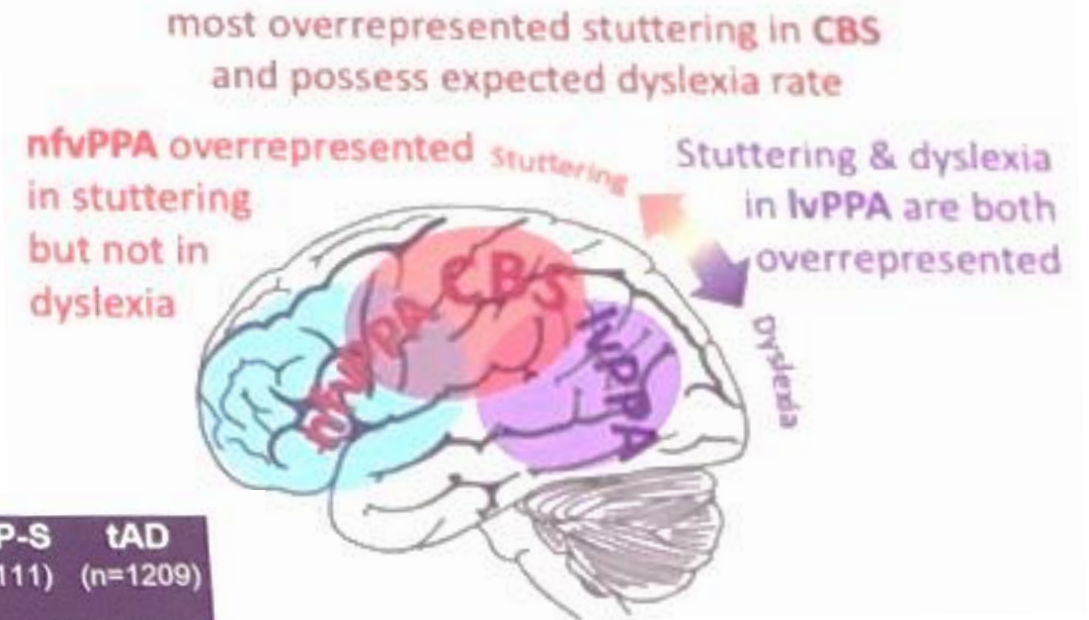


- Dyslexie plus fréquemment retrouvée dans les profils de patients avec APP logopénique



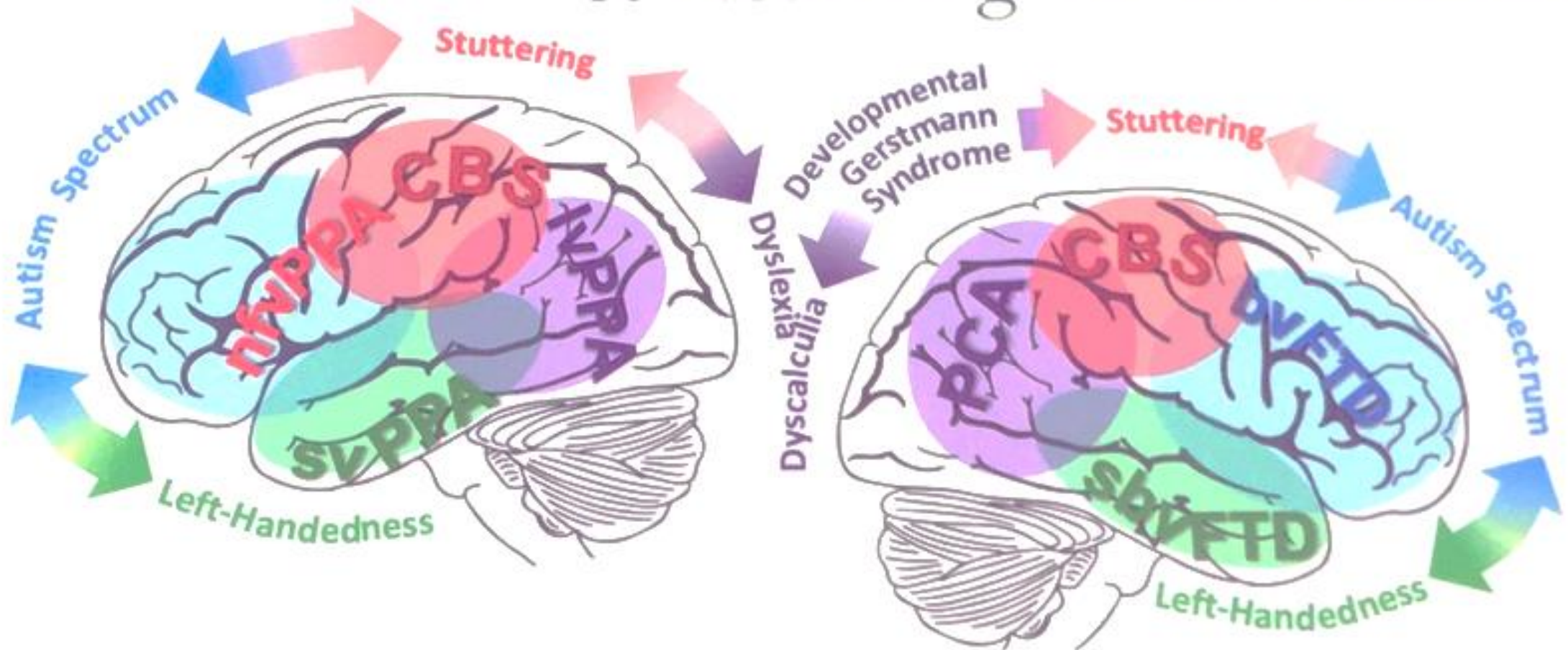


+ mise en évidence d'anomalies de migration neuronale en histologie pour 3 cas de patients avec aphasie logopénique et antécédents de dyslexie (Miller ZA, Spina S, et al.. Brain Commun. 2019)



DIAGNOSTIC GROUP	lvPPA (n=223)	CBS (n=110)	nvPPA (n=169)	PCA (n=115)	bvFTD (n=331)	SD (n=225)	PSP-S (n=111)	tAD (n=1209)
SPEECH & LANGUAGE Developmental Differences % (n)	25.1% (56/223)	21.8% (24/110)	13.0% (22/169)	9.6% (11/115)	6.9% (23/331)	6.3% (14/221)	5.4% (6/111)	2.4% (29/1209)
DEVELOPMENTAL DYSLEXIA % (n)	17.9% (40**/223)	9.1% (10*/110)	7.1% (12/169)	6.1% (7/115)	5.4% (18*/331)	4.5% (10*/221)	5.4% (6*/111)	1.8% (22/1209)
STUTTERING % (n)	3.6% (8***/223)	8.2% (9*/110)	3.0% (5/169)	0.9% (1/115)	1.8% (6*/331)	0.5% (1/221)	0.9% (1*/111)	0.2% (2/1209)
MATHEMATICAL-BASED LD % (n)	2.7% (6/223)	0.9% (1/110)	1.2% (2/169)	19.1% (22/115)	1.8% (6/331)	1.4% (3/221)	1.8% (2/111)	1.2% (14/1209)

Topographical Associations Btwn Development & Neurodegenerative Disease



→ ces données soulignent l'importance de rechercher de tels antécédents

Ex.: questionnaire développé par l'UCSF MAC pour recueillir l'histoire développementale (durée 10 minutes: passe en revue la possibilité de troubles des apprentissages à travers différents domaines).

Parent: _____ Interviewer: _____ Date: ____/____/____ Interviewer: _____ DE Q DE Q

UCSF Medical and Allied Centers
EARLY DEVELOPMENTAL HISTORY FORM

Directions: An appropriate individual - To be filled out by the informant (parent) or by teacher who has information.
An appropriate individual - Can be filled out alone.

Name of individual filled out this form: _____ Clinician: _____ Clinician: _____ Clinician: _____

AS A CHILD (PRIOR TO AGE 18):

Speech & Language

1.	Did you have difficulties reading? e.g. Were you slower at reading than your peers? Would you need to sound out words to read them? Did school teachers comment on problems with reading or distress?	never	sometimes	often	always	not
2.	Did you have difficulties with spelling? e.g. Did school teachers comment on problems with spelling?	never	sometimes	often	always	not
3.	Did you stutter or stammer?	never	sometimes	often	always	not
4.	Did you have problems comprehending verbal instructions in school? e.g. Did you have difficulty related specifically to verbal instructions as opposed to written?	never	sometimes	often	always	not

AS A CHILD (PRIOR TO AGE 18):

Motor

5.	Did you have difficulty with your handwriting and/or difficulties with tying shoelaces? e.g. Did parents or school teachers comment on these problems?	never	sometimes	often	always	not
6.	Did you think you were clumsy? e.g. Did you break items frequently? Bump into things or other people? Would people comment on you being clumsy?	never	sometimes	often	always	not
7.	Did you display motor tics? e.g. Would you frequently clear your throat, or exhibit excessive blinking, and/or head jerking?	never	sometimes	often	always	not

AS A CHILD (PRIOR TO AGE 18):

Motoricall & Perceptual

8.	Did you have difficulties with math/arithmetic? e.g. Did you require greater assistance mastering mathematical concepts? Did teachers comment on problems with math?	never	sometimes	often	always	not
9.	Did you have difficulties with geometry? e.g. Did you have difficulties with relating numerical values to visual concepts?	never	sometimes	often	always	not
10.	Did you have Left/Right confusion? e.g. Did you have difficulties telling your left from right?	never	sometimes	often	always	not
11.	Did you have difficulties with navigation/direction? e.g. Would you get lost without someone guiding you?	never	sometimes	often	always	not

UCSF Medical and Allied Centers
1 OF 3

Clinical Dementia Rating® (CDR®)

Domain	Score
Memory	
Orientation	
Judgement/Problem Solving	
Community Affairs	
Home and Hobbies	
Personal Care	
Sum of boxes (CDR-sb)	
Global score (CDR-g)	

CDR® + NACC FTLD (FTLD-CDR)

Domain	Score
Memory	
Orientation	
Judgement/Problem Solving	
Community Affairs	
Home and Hobbies	
Personal Care	
Behavior, Compartment and Personality	
Language	
Sum of boxes (CDR+NACC FTLD-sb)	
Global score (CDR+NACC FTLD-g)	

NACC=National Alzheimer's Coordinating Center
 FTLD=Frontotemporal Lobar Degeneration Module

- Objectif=capter l'ensemble de la symptomatologie des pathologies du spectre des DLFT
 - Ajout de 4 domaines par rapport à la CDR + NAAC FTLD:
 - Concentration/Multi-tâche
 - Fonctionnement visuo-spatial
 - Caractéristiques psychiatriques → 12 domaines
 - Caractéristiques motrices/autres
- + pour les 3 domaines fonctionnels (vie en communauté, vie à la maison et ADL), les répercussions cognitives mais également comportementales, motrices et psychiatriques sont considérées

Features Considered in the 4 Added Domains

Concentration/Multitasking

- Concentration/focus
- Multitasking

Visuospatial Functioning

- Seeing items properly
- Peripheral vision
- Reading
- Recognizing people
- Navigating in familiar environments

Psychiatric

- Obsessions
- Mood
- Irritability
- Anxiety
- Delusions/Hallucinations

Motor/Other

- Bradykinesia
- Rigidity
- Tremor
- Postural instability

- Limb weakness
- Muscle atrophy
- Fasciculations
- Dysarthria
- Dysphagia

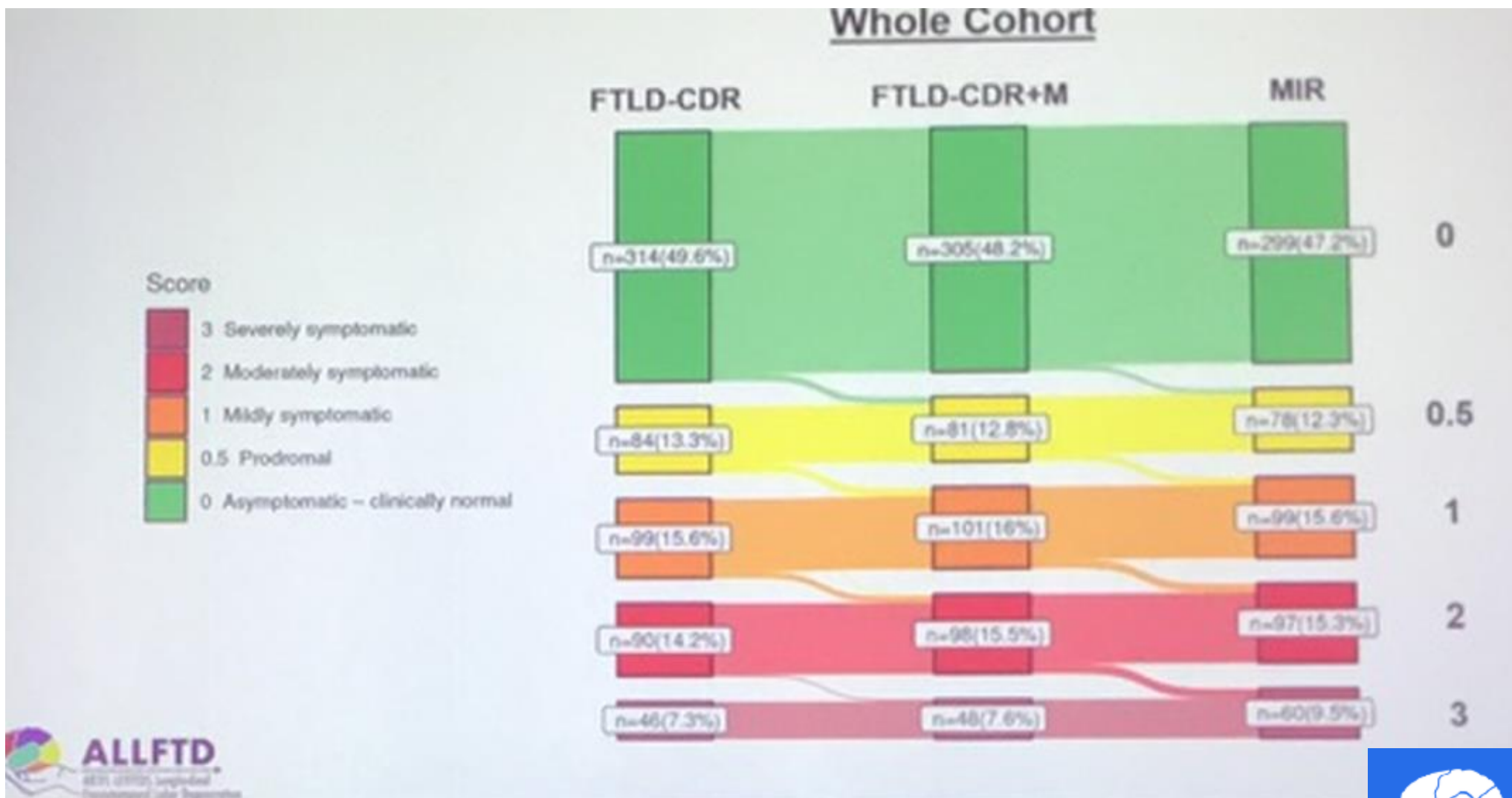
- Unexplained and repeated falls
- Supranuclear gaze palsy
- Alien limb phenomenon
- Limb apraxia
- Dystonia
- Myoclonus
- Apraxia of eyelid opening or closure



ALLFTD

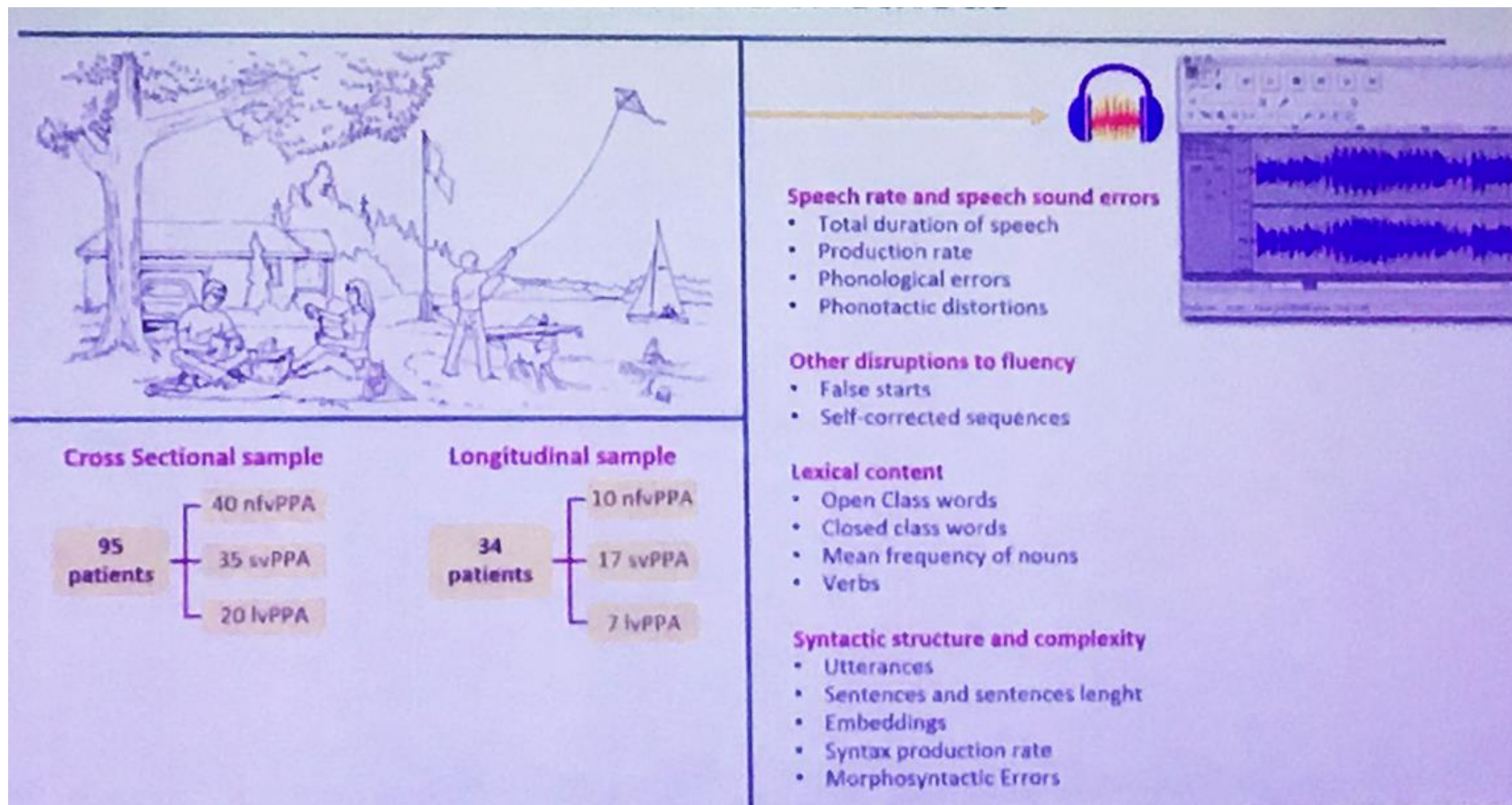
ARTFL LEFFTDS Longitudinal
Frontotemporal Lobar Degeneration

Multidomain Impairment Rating (MIR) scale



Domain	CDR	FTLD- CDR	FTLD- CDR+NM	MIR
Memory				
Orientation				
Judgement/Problem Solving				
Concentration/Multitasking				
Visuospatial				
Community Affairs/ <i>Community Life</i>	(C)	(C+B)	(C+B+P)	(C+B+P+M)
Home & Hobbies/ <i>Home Life</i>	(C)	(C+B)	(C+B+P)	(C+B+P+M)
Personal Care/ <i>Basic ADLs</i>	(C)	(C+B)	(C+B+P)	(C+B+P+M)
Behavior, Compartment and Personality				
Language				
Psychiatric				
Motor/Other				
Sum of boxes	0-18	0-24	0-30	0-36
Global score	0-3	0-3	0-3	0-3

C=cognitive; B=behavior; P=Psychiatric; M=Motor



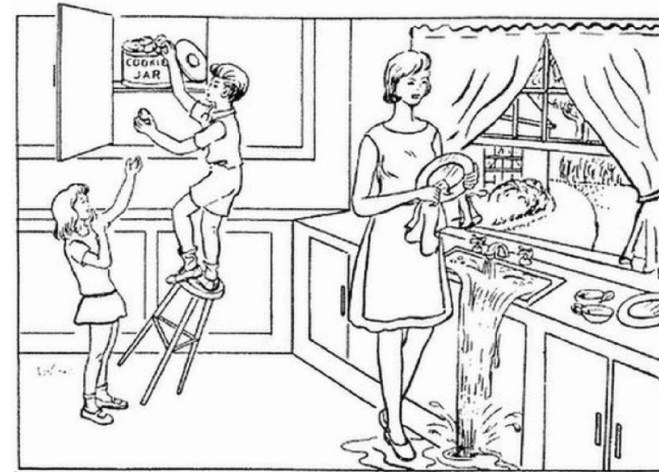
95 patients APP (40 APP non fluente, 35 APP sémantique, 20 APP logopénique)

enregistrement lors de la description de la scène du pique-nique + tests de langage + IRM

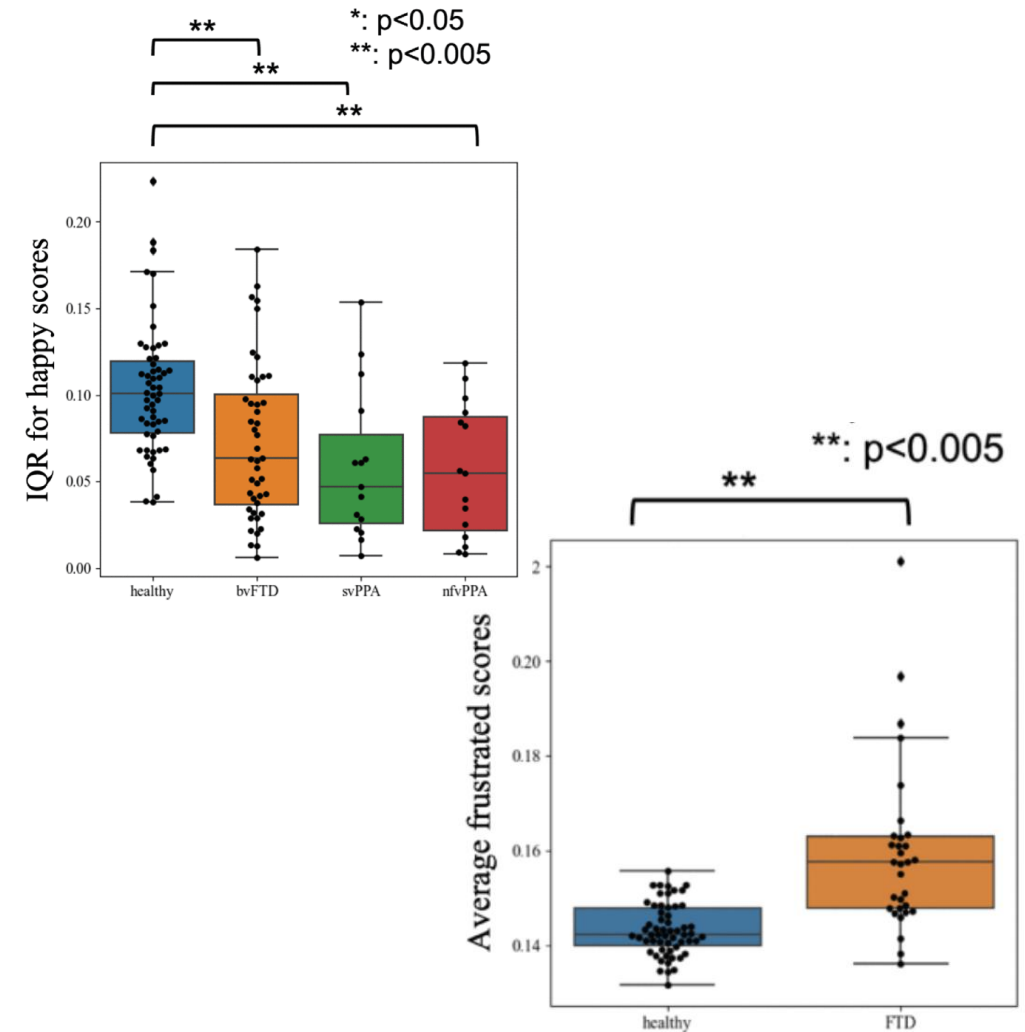
- Pour variant sémantique, tests langagiers sont suffisants pour permettre discrimination des autres variants
- Analyse de la parole améliore discrimination entre variant non fluent et logopénique. Cette discrimination est améliorée avec la prise en compte des données IRM.
- Éléments de la parole à la baseline peuvent permettre de prédire l'évolution des difficultés du patient

- Possibilité également d'analyser au niveau de la voix, l'émotion, en considérant la prosodie et d'autres indices acoustiques

Racontez nous un événement de vie
joyeux



- Patients DLFT montrent une réduction de leur changement émotionnel au cours du monologue sur une expérience heureuse
- Patients DLFT expriment plus de frustration lors de la description de l'image



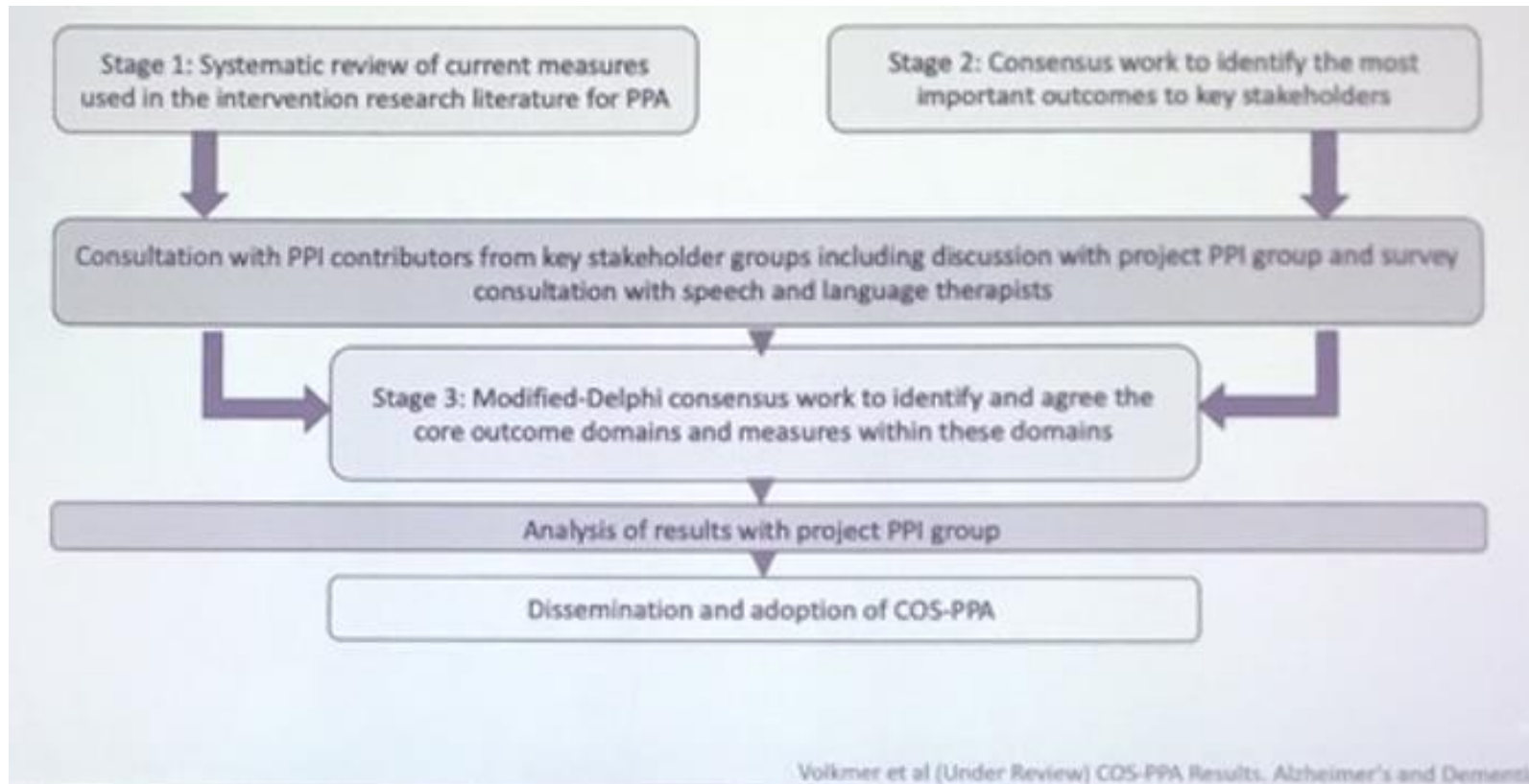
➤ Outils cliniques et cognitifs dans les DLFT

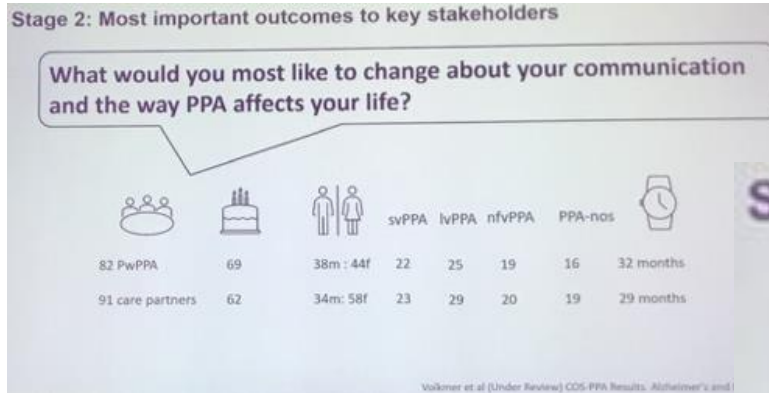
➤ **Prise en charge des DLFT**

➤ Les consortiums DLFT



- Réflexion sur les outils pour mesurer les bénéfices d'une intervention auprès des patients atteints d'une APP car actuellement hétérogène





Stage 2 Results

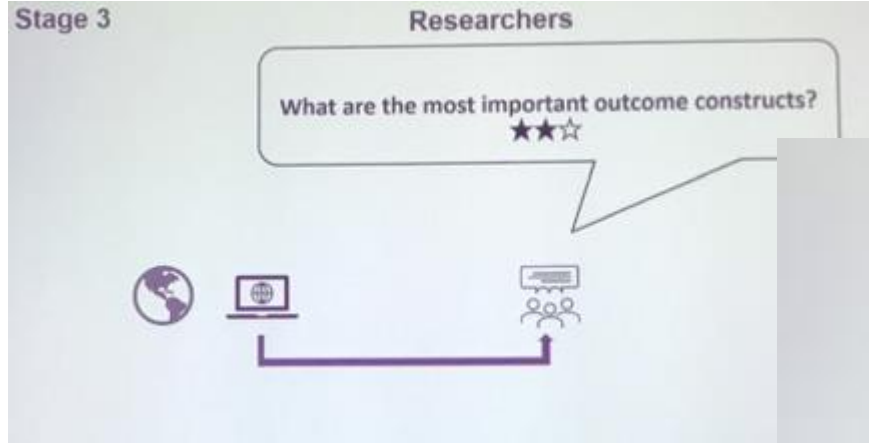
What would you most like to change about your communication and the way PPA affects your life?




1. Get the words out
2. Talk with people
3. Be more fluent
4. To understand & follow conversation
5. Convey a message by any means



1. Get the words out
2. Have conversations with family
3. Speak fluently
- Convey a message by any means



Final outcome constructs



Construct	Outcomes
To be able to participate in conversations with family and friends	24
To be able to get the words out	24
To be more fluent	20
To be able to convey a message by any means	19
To understand what others are saying in conversation	16
To talk about sensitive issues	13
For family members to understand how to deal with changes in behaviour	12
To increase awareness and understanding of PPA amongst the public	12
To have more speech and language therapy	12

→ Recommandations pour la recherche sur les interventions auprès de personnes APP et de leurs proches

Stage 3 Results

Constructs	Outcome measurement instruments, or alternative options (cannot identify any measure / construct needs to be split)
<i>To be able to participate in conversations with family and friends</i>	American Speech-Language-Hearing Association Functional Assessment of Communication Skills for Adults – ASHA FACS (n=20)
<i>To be able to get words out</i>	This construct needs to be split into confrontation naming and connected speech (n=19)
<i>To be more fluent</i>	This construct needs to be split into motor speech and connected speech (n=31)
<i>To convey a message by any means</i>	American Speech-Language-Hearing Association Functional Assessment of Communication Skills for Adults – ASHA FACS (24)
<i>To understand what others are saying</i>	Sentence comprehension subtest on the Comprehensive Aphasia Test (27)

Volkmer et al (In Press) COS-PRA Results. Alzheimer's and Dementia

Psychoeducational program in Primary Progressive Aphasia (PPA): An innovative collaboration between the community and academic environments



Lavoie, M^{1,2}, Duchesne, J.³, Laforce Jr, R.^{1,2}, & Monetta, L.^{4,5}

¹ Clinique Interdisciplinaire de Mémoire, Département des Sciences Neurologiques du CHU de Québec, Québec (QC), Canada
² Chaire de recherche sur les aphasies primaires progressives - Fondation de la famille Lemaire, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec (QC), Canada
³ ARTÈRE, Québec (QC), Canada
⁴ Département de réadaptation, Faculté de Médecine, Université Laval, Québec (QC), Canada
⁵ Centre interdisciplinaire de recherche en réadaptation et intégration sociale - CIRRIIS, Québec (QC), Canada



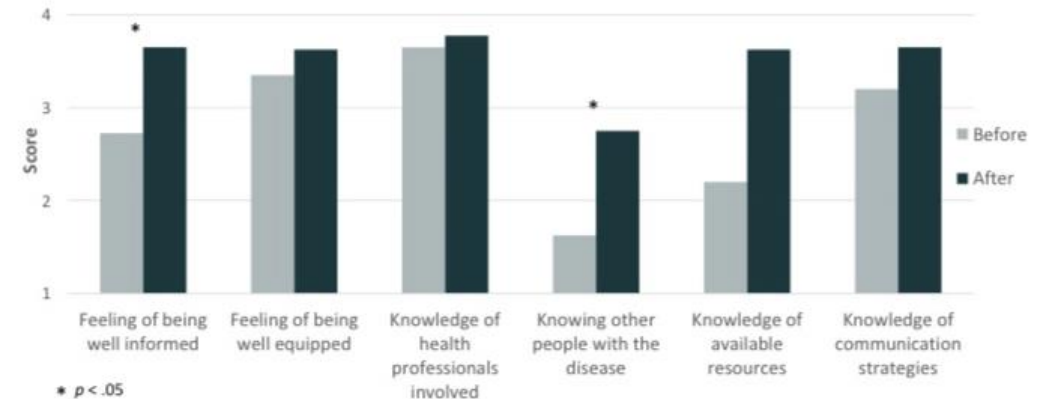
Centralize information from experts in the field and make it available through community organizations throughout the province of Quebec to **decentralize resources**.

➔ **Apprivoiser l'APP**

- 1 Basic knowledge on PPA: Diagnosis, management and evolution
- 2 Optimizing communication in PPA: Strategies and tools
- 3 Living with PPA: Impacts on nutrition, mobility and cognition
- 4 Living with PPA: Impacts on independence and social participation
- 5 Challenges faced when a relative has PPA (for caregivers only)



Figure 1. Knowledge of PPA before and after the program



- **Outils cliniques et cognitifs dans les DLFT**
- **Prise en charge des DLFT**
- **Les consortiums DLFT**





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.



Retour de l'ISFTD 2024

Le point de vue du neurologue

➤ **Avancées en neuropathologie et physiopathologie**

➤ **Le variant temporel droit des DLFT**

➤ **Essais thérapeutiques**



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

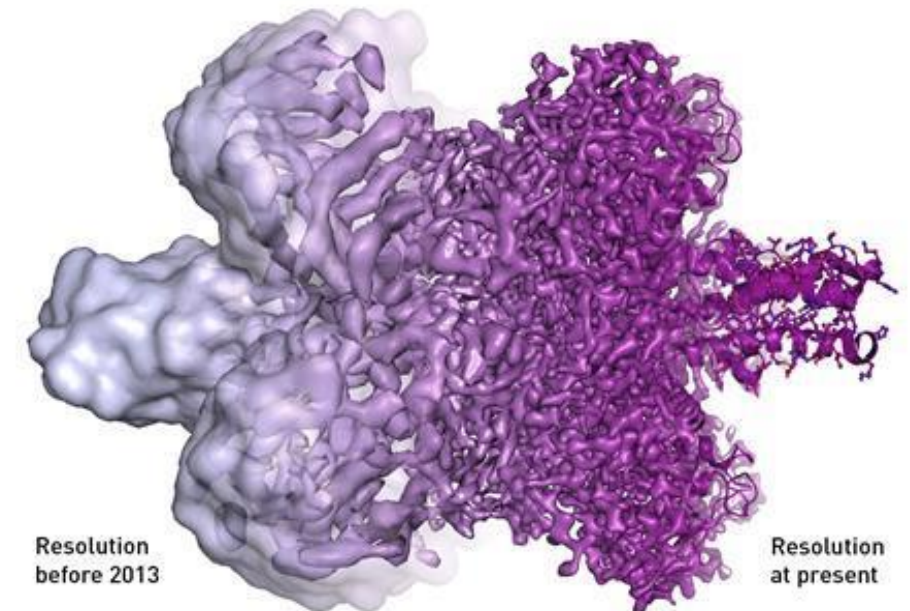
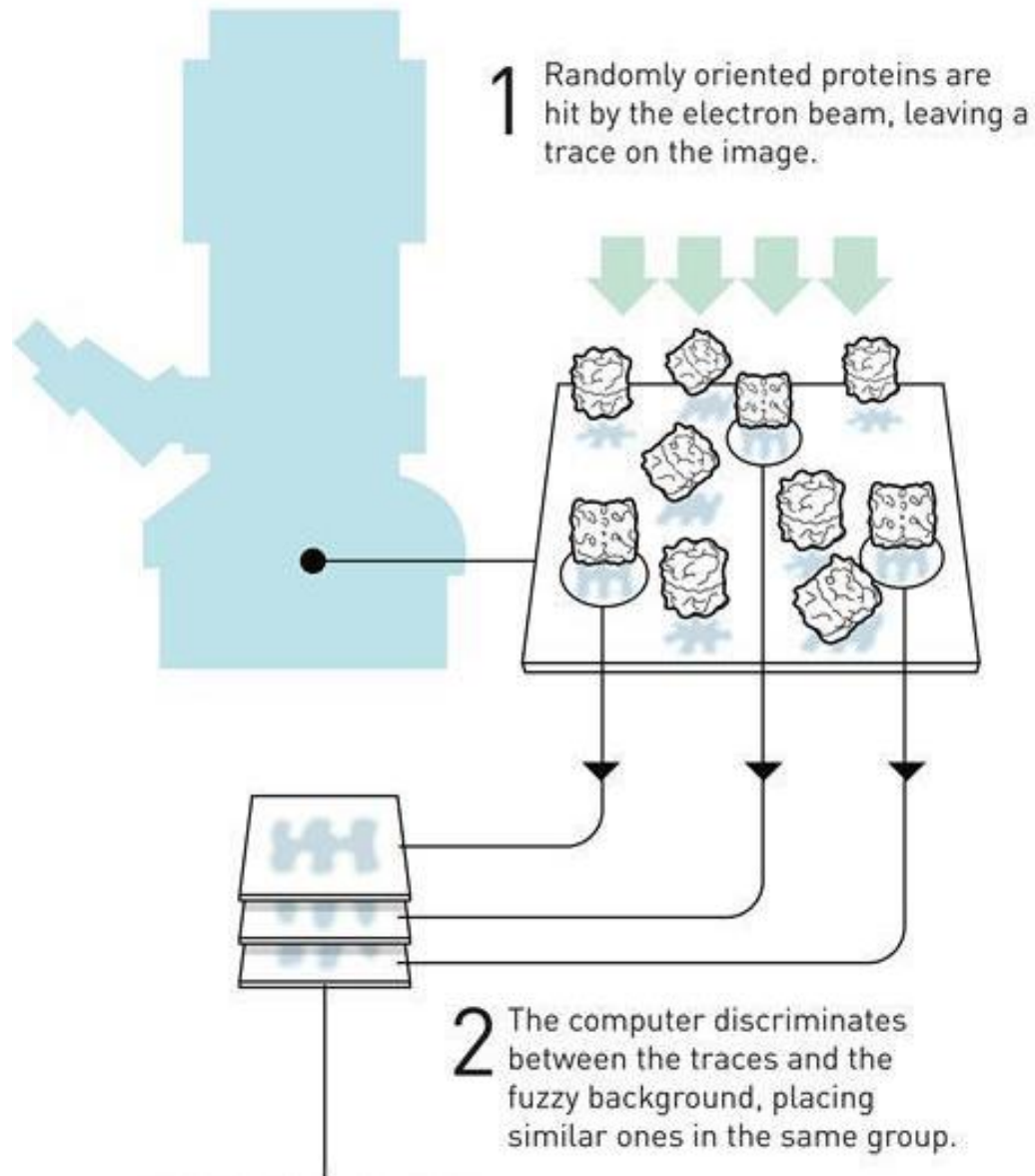


Illustration: ©Martin Högborn/The Royal Swedish Academy of Sciences

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

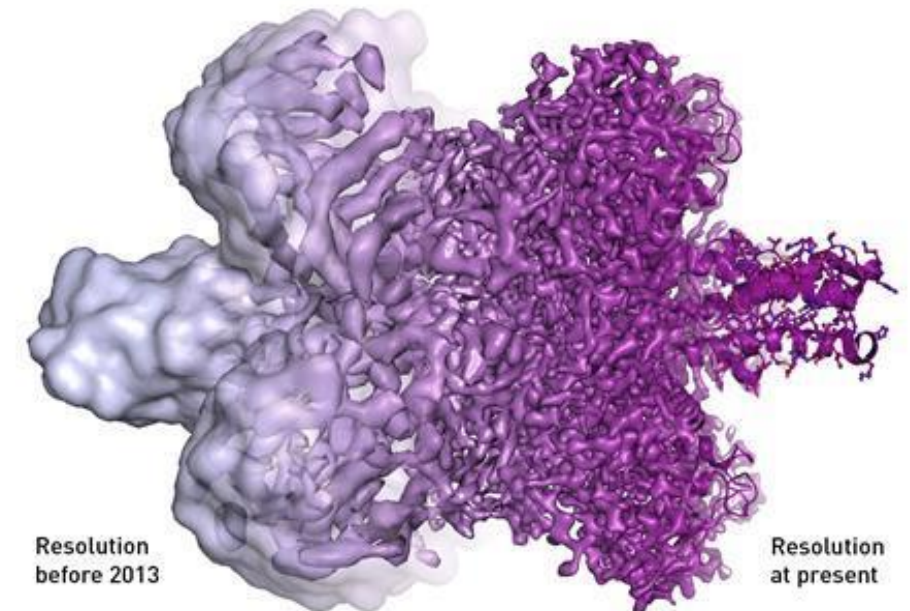
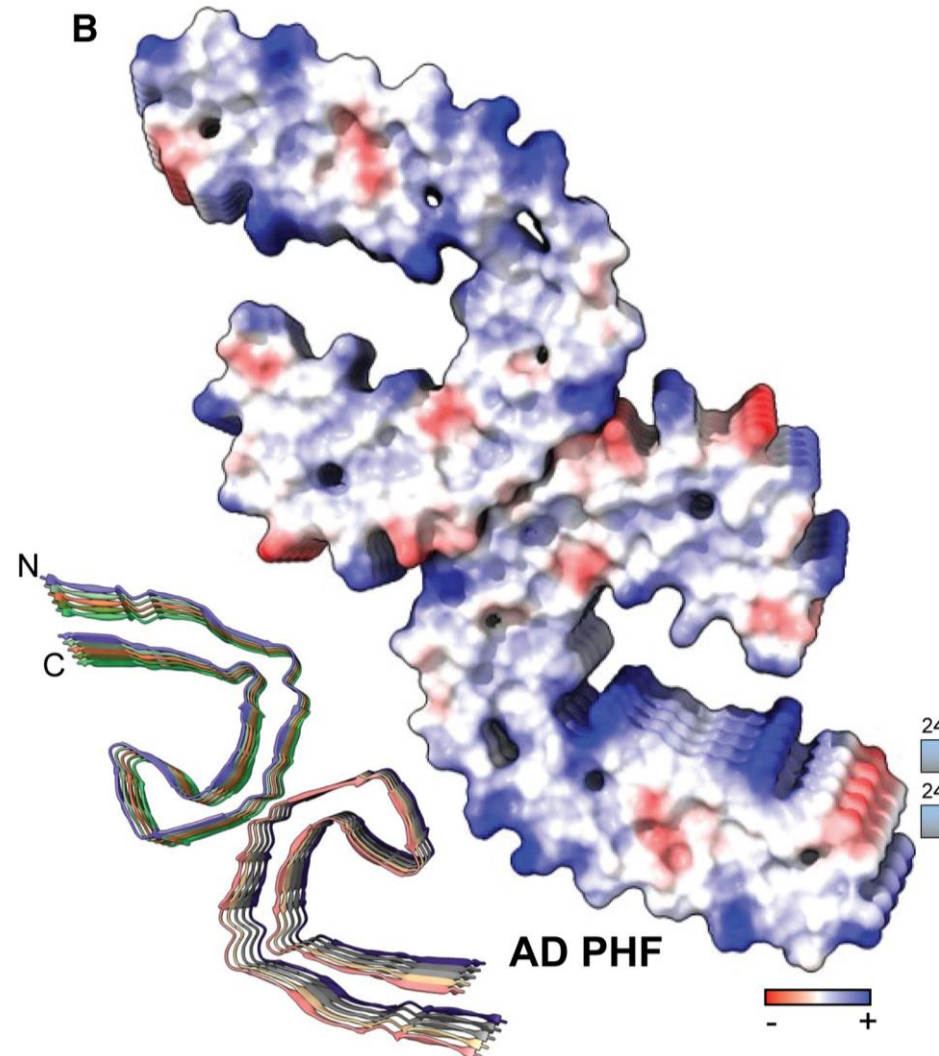
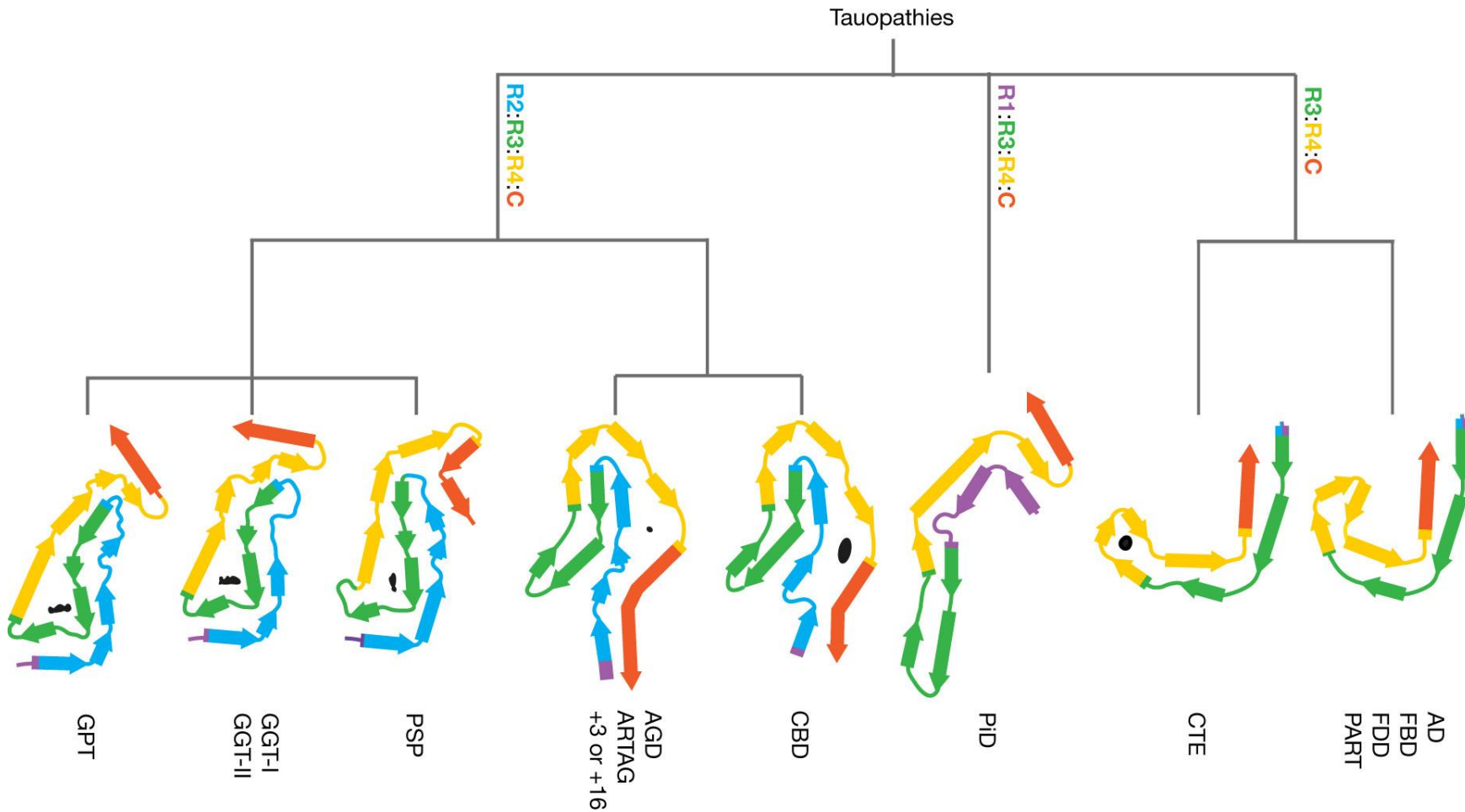


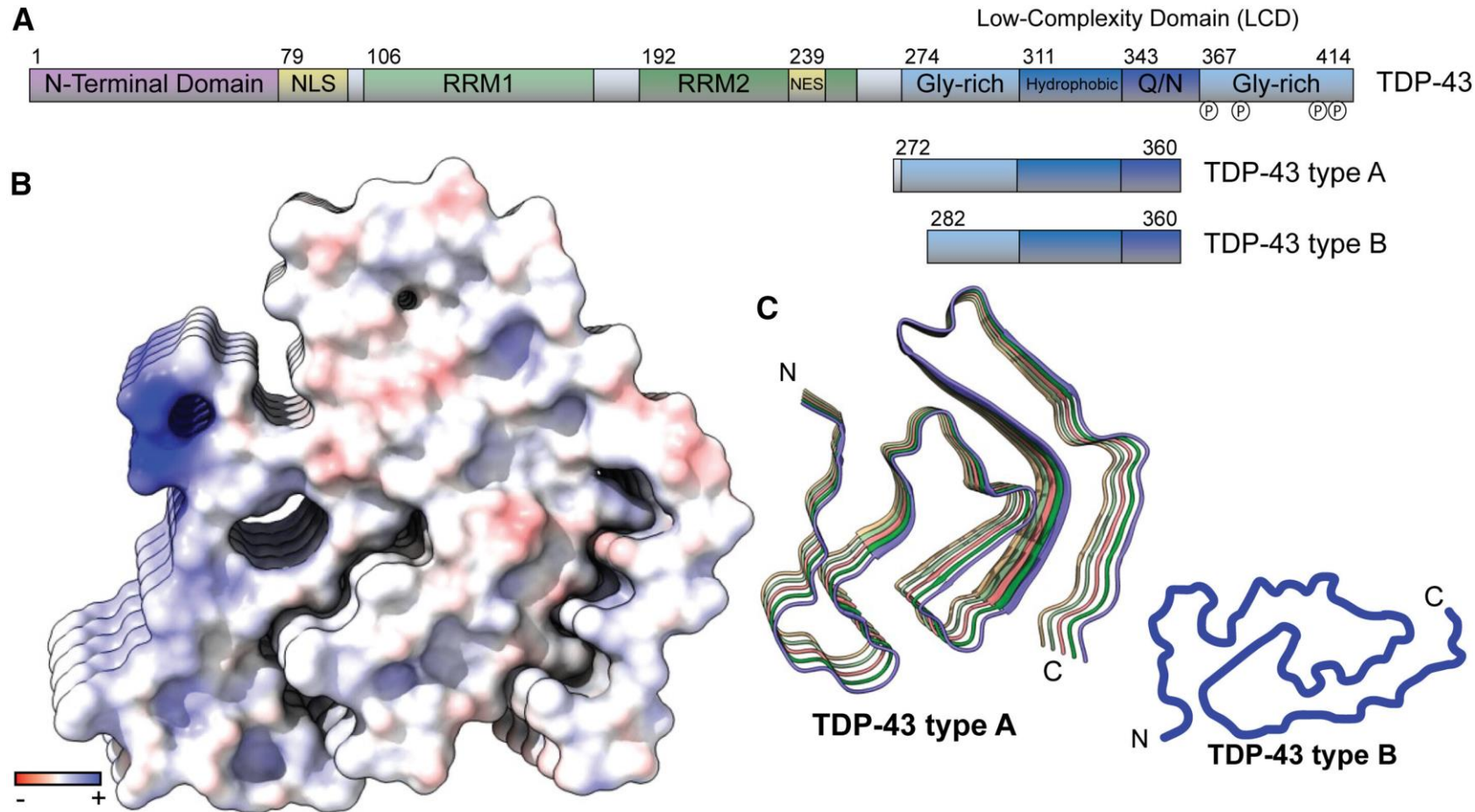
Illustration: ©Martin Högborn/The Royal Swedish Academy of Sciences



- 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
 - Replievements 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”

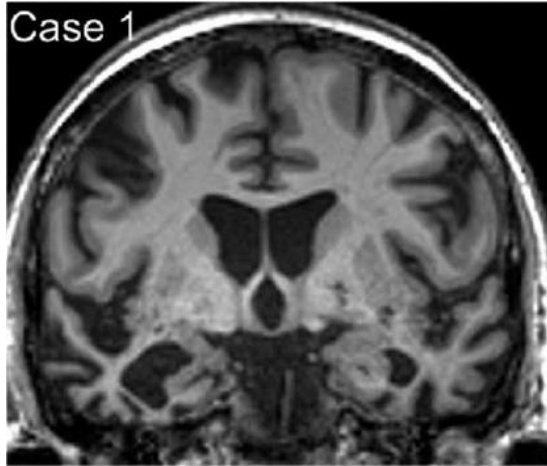
“Toutes les maladies neurodégénératives analysées en cryo-EM se caractérisent par la formation de filaments amyloïdes **homomériques**”

DLFT TDP type C?

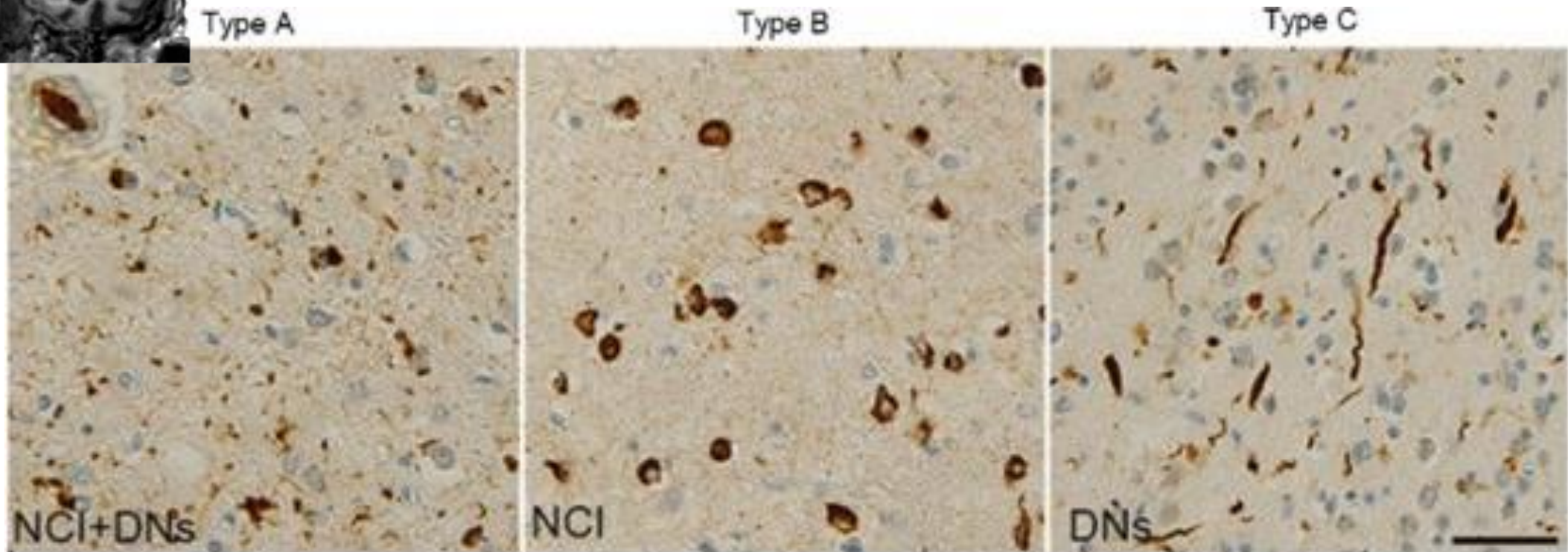
Fitzpatrick, Nature 2017

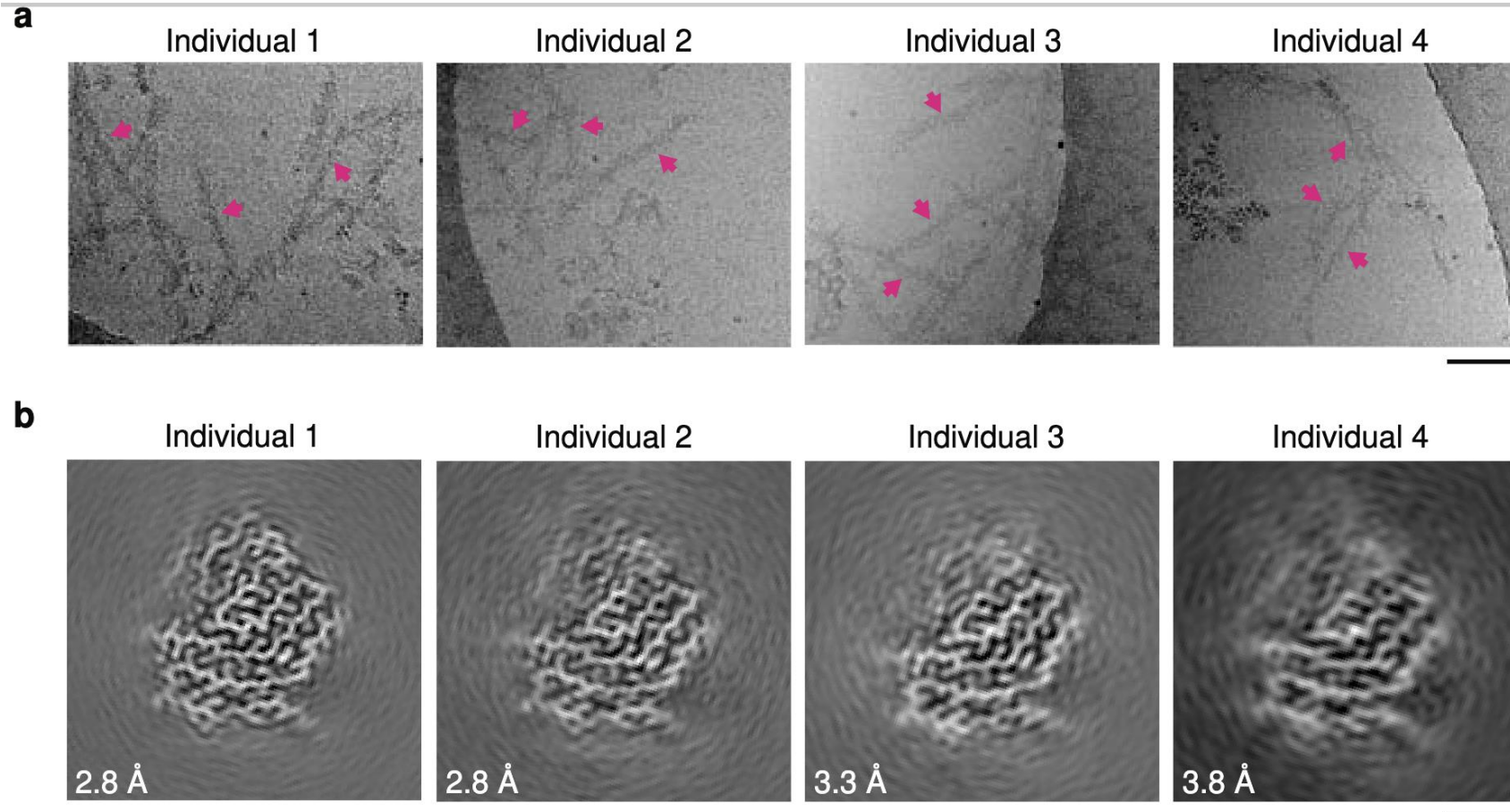
Shi, Y. et al. Nature 2021

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

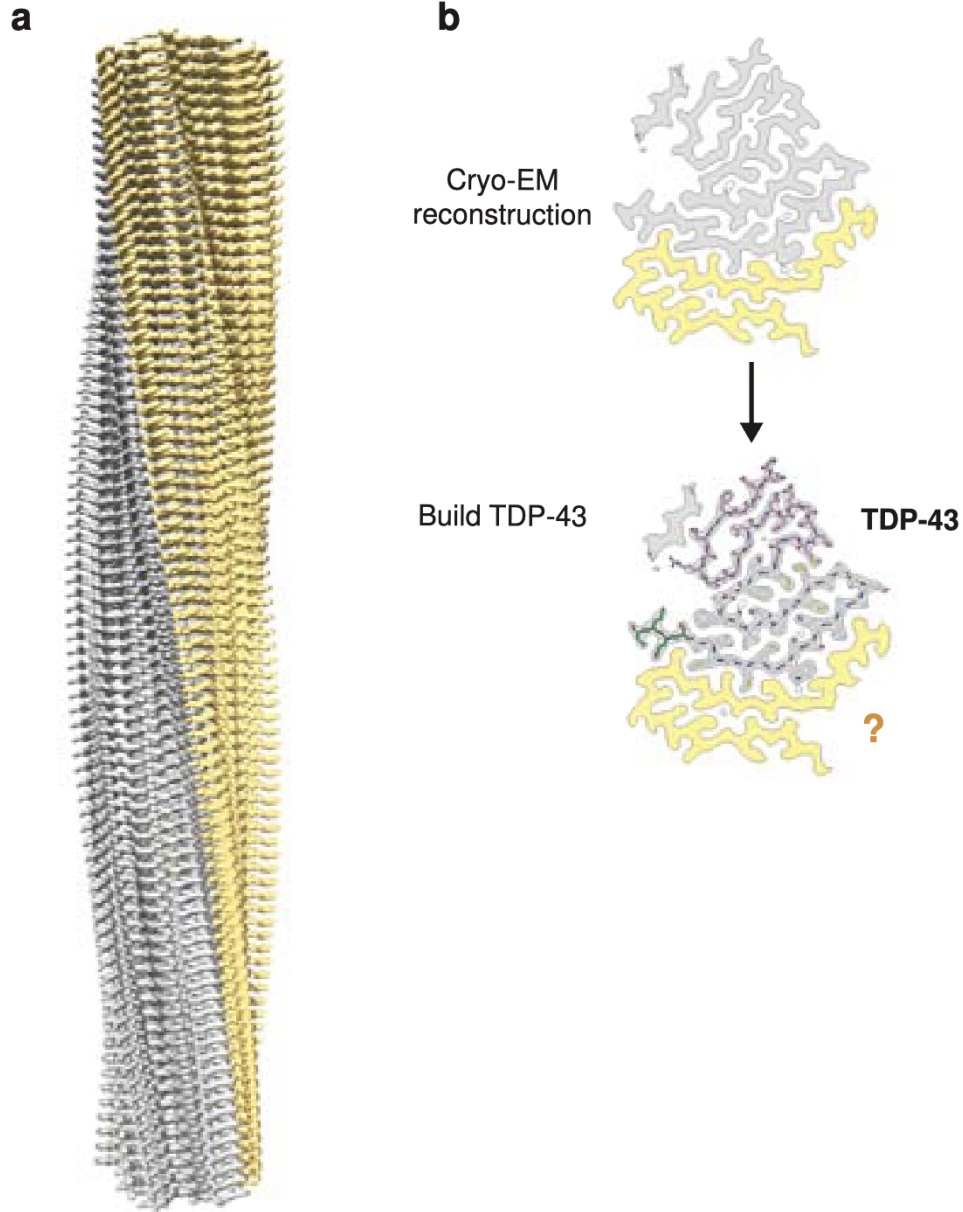


- Variants temporaux
- Neurites dystrophiques longs et tortueux TDP43+
 - ≠ inclusions cytoplasmiques neuronales des type A et B
 - ≠ inclusions intranucléaires neuronales du type A





- 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

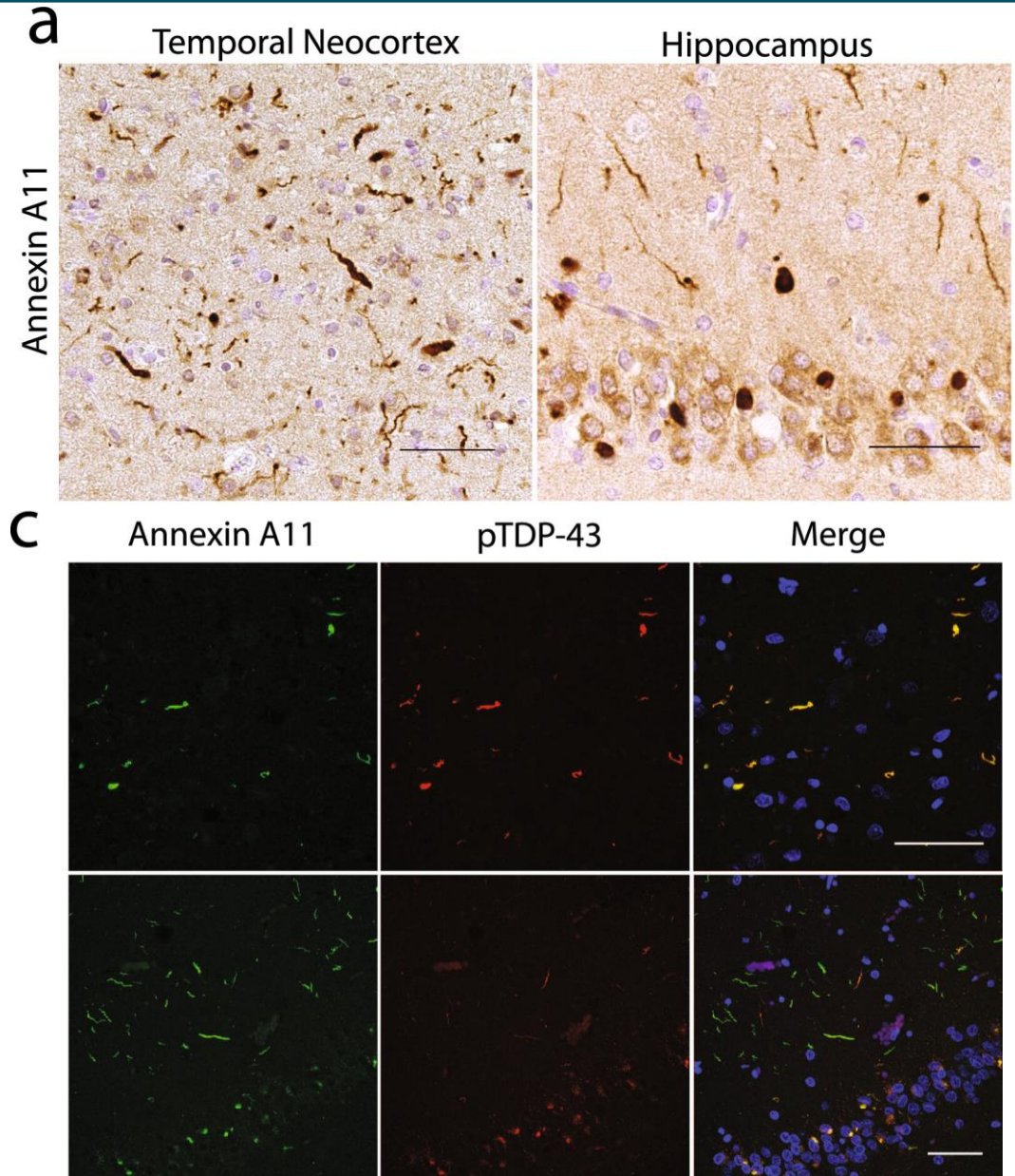


- Caractérisation du filament en cryo-EM
 - 2 chaînes protéiques complémentaires de différentes longueur et conformation
 - Aspect de “cerf-volant” très différent de la “double spirale” des DLFT TDP type B ou de l’aspect de “chevron” des DLFT TDP type A
- La plus longue chaîne correspond aux a.a. G282-N345 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

- Confirmation en histologie et en WB :
 - forme tronquée N terminale de ANXA11,
 - **parfaite colocalisation** avec TDP43
- Pas de colocalisation dans les DLFT type A et B dans l'étude princeps
- Mais en reprenant les séries autopsiques des agrégats ANXA11 + sont retrouvés
 - dans 6% des LATE-NC
 - dans 6% des FLTD–TDP Type A
 - dans 3% des FTLD–TDP Type B
 - dans 3% des SLA

Robinson, J. L. *et al.* Annexin A11 aggregation in FTLD–TDP type C and related neurodegenerative disease proteinopathies. *Acta Neuropathologica* **147**, 104 (2024)

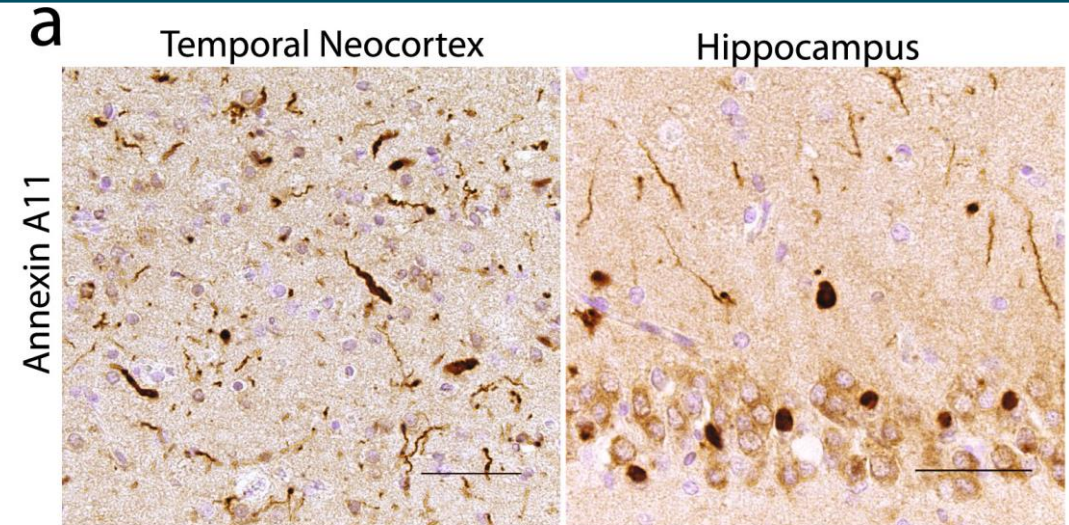
Arseni, D. *et al.* Heteromeric amyloid filaments of ANXA11 and TDP-43 in FTLD-TDP Type C. *Nature* 1–3 (2024)



- Confirmation en histologie et en WB :
 - forme tronquée N terminale de ANXA11,
 - **parfaite colocalisation** avec TDP43
- Pas de colocalisation dans les DLFT type A et B dans l'étude princeps
- Mais en reprenant les séries autopsiques des agrégats ANXA11 + sont retrouvés
 - dans 6% des LATE-NC
 - dans 6% des FLTD–TDP Type A
 - dans 3% des FTLD–TDP Type B
 - dans 3% des SLA

Robinson, J. L. *et al.* Annexin A11 aggregation in FTLD–TDP type C and related neurodegenerative disease proteinopathies. *Acta Neuropathologica* **147**, 104 (2024)

Arseni, D. *et al.* Heteromeric amyloid filaments of ANXA11 and TDP-43 in FTLD-TDP Type C. *Nature* 1–3 (2024)



- Des variants pathogènes du gène *ANXA11* avaient déjà été associés à la SLA, à la myosite à inclusion et à la démence sémantique

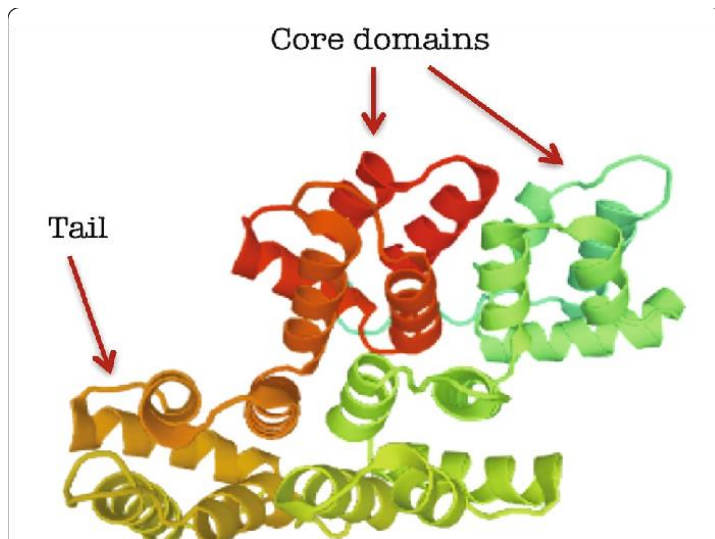
Zhang, Neurol Genet 2018

Leoni, Ann Neurol 2011

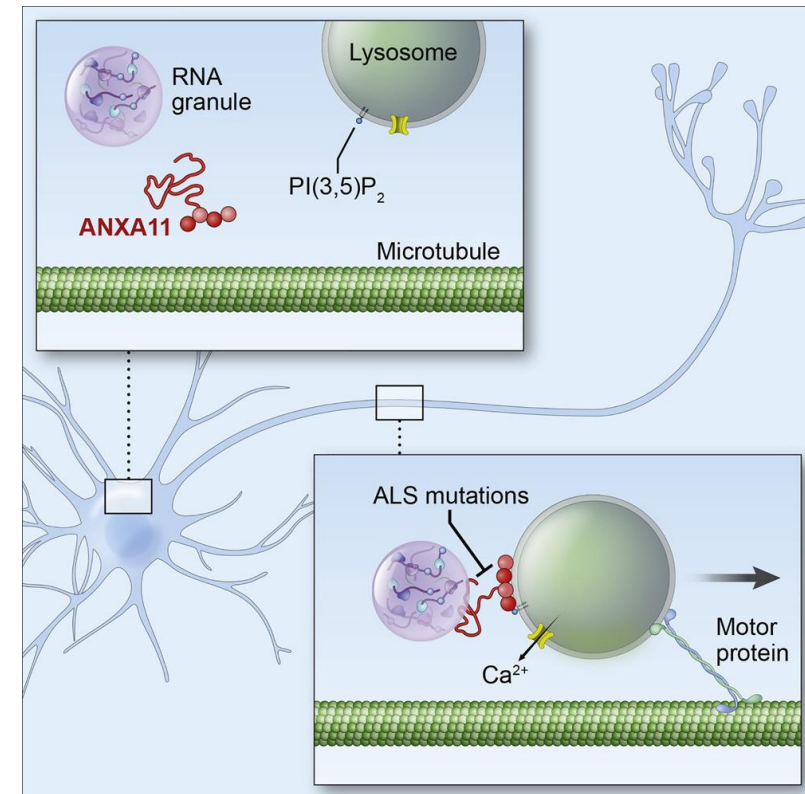
Kim, Eur J Neurol 2022

→ Variants promouvant l'agrégation avec TDP43 ?

- Qui est l'Annexine A11?
 - Protéine calcium dépendante se liant aux phospholipides et à l'ARN
 - Famille des annexines
 - 4 domaines conservés C terminaux fixant le calcium (domaines annexine)
 - 1 domaine N-terminal de basse complexité



- TDP 43 et ANXA11
 - coexistent dans les granules ribonucléoprotéiques
 - ANXA11 lie le granule au lysosome



- 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?

➤ Avancées en neuropathologie et physiopathologie

➤ Le variant temporel droit des DLFT

Remerciements Maxime Bertoux

➤ Essais thérapeutiques



- Left/**Right** asymmetry in **semantic dementia**

Thompson, Patterson, Hodges 2003 Neurology

Social awkwardness, job loss, loss of insight, and difficulty with person identification

- The clinical profile of **right temporal lobe atrophy**

Impairment of episodic memory, getting lost, pros

- A clinical-radiological framework for **temporal dementia**

Ulugut et al., 2020 Brain

Preservation of episodic memory, changes, naming difficulties,

Need for an international consensus

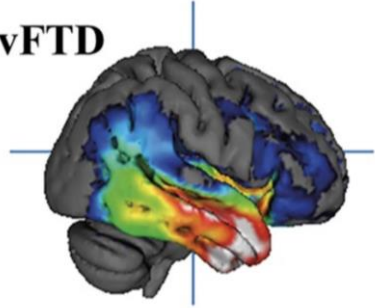
Impairment of episodic memory and socioemotional semantics: **Semantic behavioural variant**

Younes et al., 2022 Brain

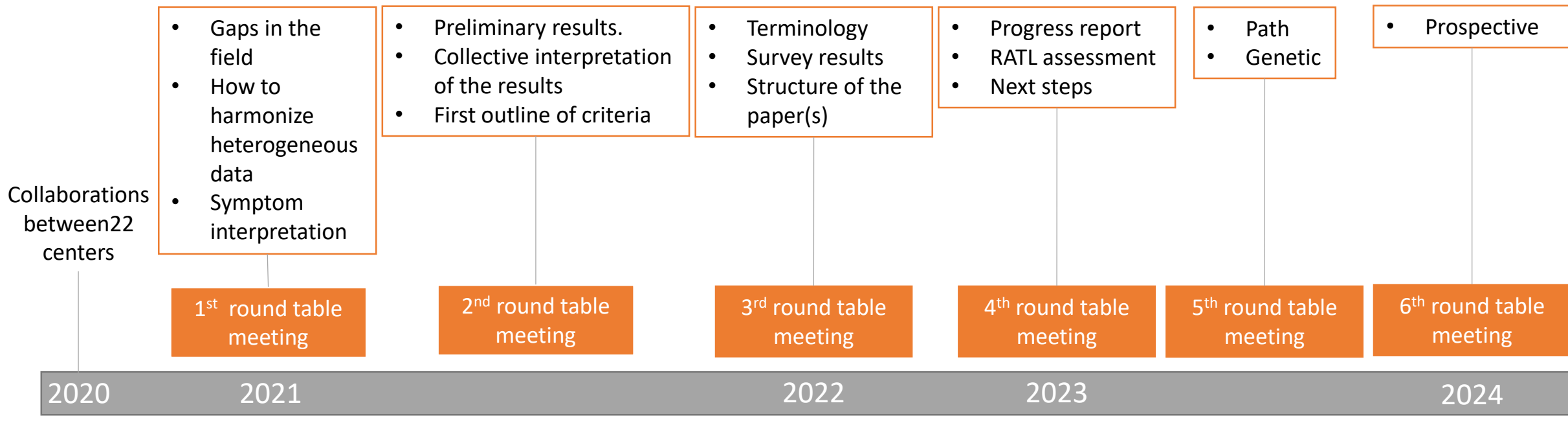
Loss of empathy, difficulty naming/identifying people, compulsions, rigid thought...

+ rATL atrophy > IATL / Frontal atrophy

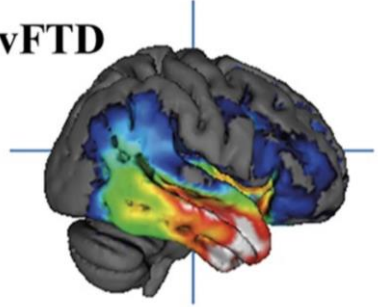
rtvFTD



rtvFTD International working group (NIC-FTD)



rtvFTD



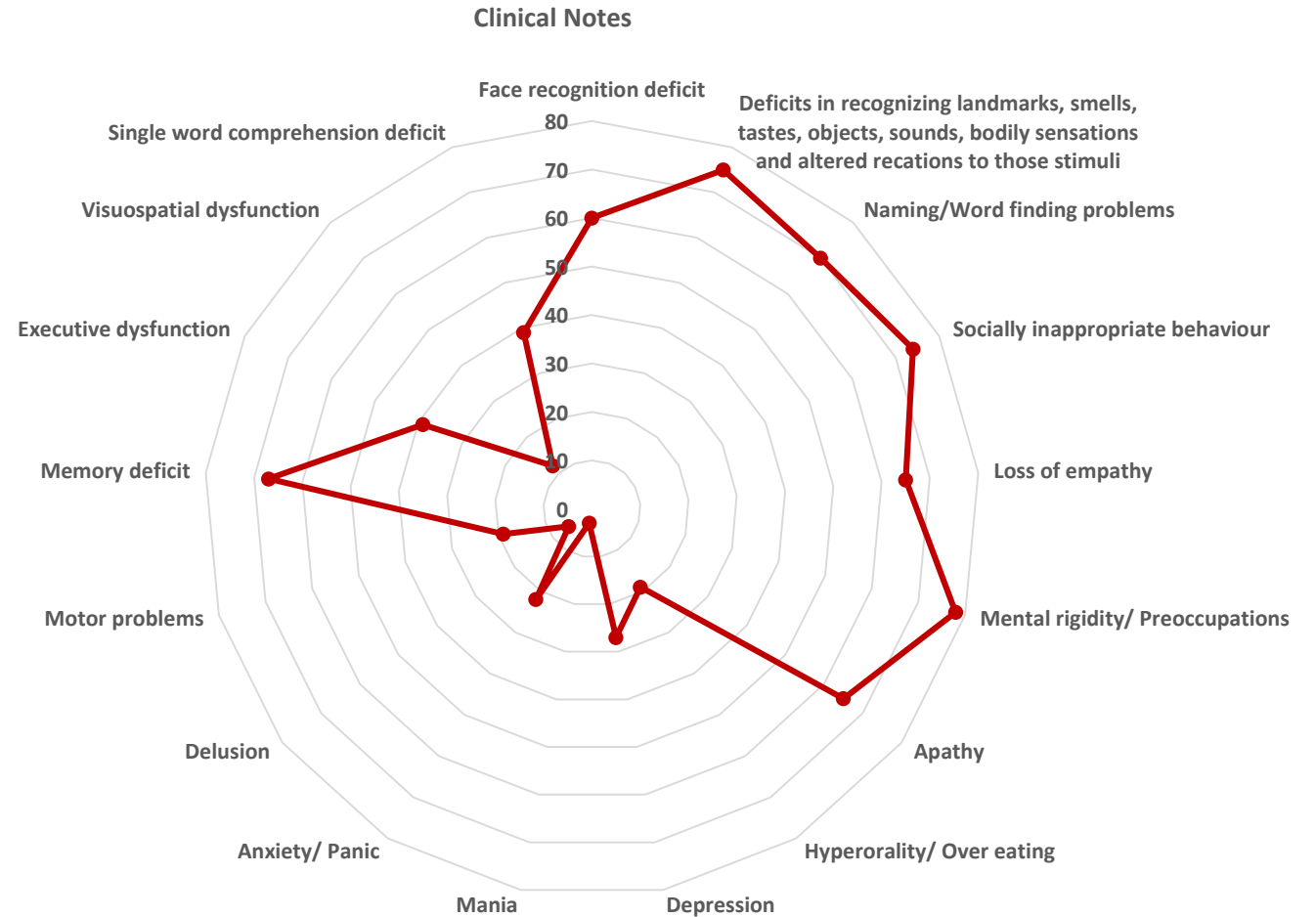
Received: 31 October 2023 | Revised: 15 April 2024 | Accepted: 26 May 2024
DOI: 10.1002/alz.14076

RESEARCH ARTICLE

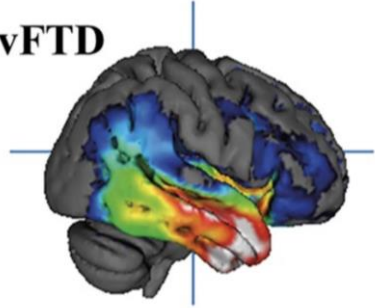
Alzheimer's & Dementia
THE JOURNAL OF THE ALZHEIMER'S ASSOCIATION

Clinical recognition of frontotemporal dementia with right anterior temporal predominance: A multicenter retrospective cohort study

Hulya Ulugut^{1,2} | Maxime Bertoux³ | Kyan Younes^{2,4} | Maxime Montembeault^{2,5} | Giorgio G. Fumagalli^{6,7} | Bedia Samanci⁸ | Ignacio Illán-Gala^{9,10} | Gregory Kuchcinski³ | Melanie Leroy³ | Jennifer C. Thompson^{11,12} | Christopher Kobylecki^{13,14} | Alexander F Santillo¹⁵ | Elisabet Englund¹⁶ | Maria Landqvist Waldö¹⁷ | Lina Riedl¹⁸ | Jan Van den Stock¹⁹ | Mathieu Vandenbulcke¹⁹ | Rik Vandenberghe²⁰ | Robert Laforce Jr²¹ | Simon Ducharme⁵ | Peter S. Pressman²² | Paulo Caramelli²³ | Leonardo Cruz de Souza²³ | Leonel T. Takada²⁴ | Hakan Gurvit⁸ | Oskar Hansson¹⁵ | Janine Diehl-Schmid^{18,25} | Daniela Galimberti^{26,27} | Florence Pasquier³ | Bruce L. Miller² | Philip Scheltens¹ | Rik Ossenkoppele^{1,28} | Wiesje M. van der Flier¹ | Frederik Barkhof^{28,29} | Nick C. Fox³⁰ | Virginia E. Sturm² | Toji Miyagawa³¹ | Jennifer L. Whitwell³² | Bradley Boeve³¹ | Jonathan D. Rohrer³⁰ | Maria Luisa Gorno-Tempini^{2,33} | Keith A. Josephs³¹ | Julie Snowden^{11,12} | Jason D. Warren³⁰ | Katherine P. Rankin² | Yolande A. L. Pijnenburg¹ | International rtvFTD Working Group



rtvFTD



Clinical Recognition of Frontotemporal Dementia with Right Anterior Temporal Predominance; Consensus Recommendations of the International Working Group

Hulya Ulugut^{1,2}, Kyan Younes^{2,3}, Maxime Montembeault^{2,4}, Maxime Bertoux⁵, Muireann Irish⁶, Fiona Kumfor⁶, Giorgio G. Fumagalli^{7,8}, Bedia Samanci⁹, Ignacio Illán-Gala¹⁰, Jennifer C. Thompson¹¹, Alexander F Santillo¹², Elisabet Englund¹³, Maria Landqvist Waldö¹⁴, Lina Riedl¹⁵, Jan Van den Stock¹⁶, Mathieu Vandenbulcke¹⁶, Rik Vandenberghe¹⁶, Robert Jr Laforce¹⁷, Simon Ducharme⁴, Peter S. Pressman¹⁸, Paulo Caramelli¹⁹, Leonardo Cruz de Souza¹⁹, Leonel T. Takada²⁰, Hakan Gurvit⁹, Janine Diehl-Schmid^{15,21}, Daniela Galimberti^{22,23}, Florence Pasquier⁵, Sandra Weintraub²⁴, Bruce L. Miller², Virginia E. Sturm², Jennifer L. Whitwell²⁵, Bradley Boeve²⁶, Jonathan D. Rohrer²⁷, Olivier Piguet⁶, Maria Luisa Gorno-Tempini^{2,28}, Keith A. Josephs²⁷, Julie Snowden¹¹, James Rowe²⁹, Jason D. Warren²⁷, Katherine P. Rankin², Yolande A.L. Pijnenburg¹, International rtvFTD working group*



91267 articles screened



105 FTD specialists across 40 centers

Symptoms checklist

1. MULTIMODAL KNOWLEDGE LOSS FOR NON-VERBAL INFORMATION**

- A. Knowledge loss for people and other living beings
- B. Knowledge loss for flavors, odors, sounds, landmarks, and bodily sensations
- C. Knowledge loss for emotions, social information and paralinguistic cues

**These deficits may be interpreted as memory, language, executive or behavioral problems by care givers.

2. ALTERED SOCIOEMOTIONAL BEHAVIOR

- A. Altered emotional expression
- B. Altered social reaction
- C. Altered motivation for social interactions

3. ALTERED PRIORITIZATION

- A. Hyperfocus on specific interests
- B. Altered hedonic valuation and personal preferences

4. SPARED FUNCTIONS

- A. Spared visuospatial functions compared to healthy controls
- B. Relatively spared attention and executive functions compared to bvFTD
- C. Relatively spared episodic memory performances compared to AD
- D. Relatively spared verbal semantic skills compared to svPPA

- **Avancées en neuropathologie et physiopathologie**
- **Le variant temporel droit des DLFT**
- **Essais thérapeutiques**

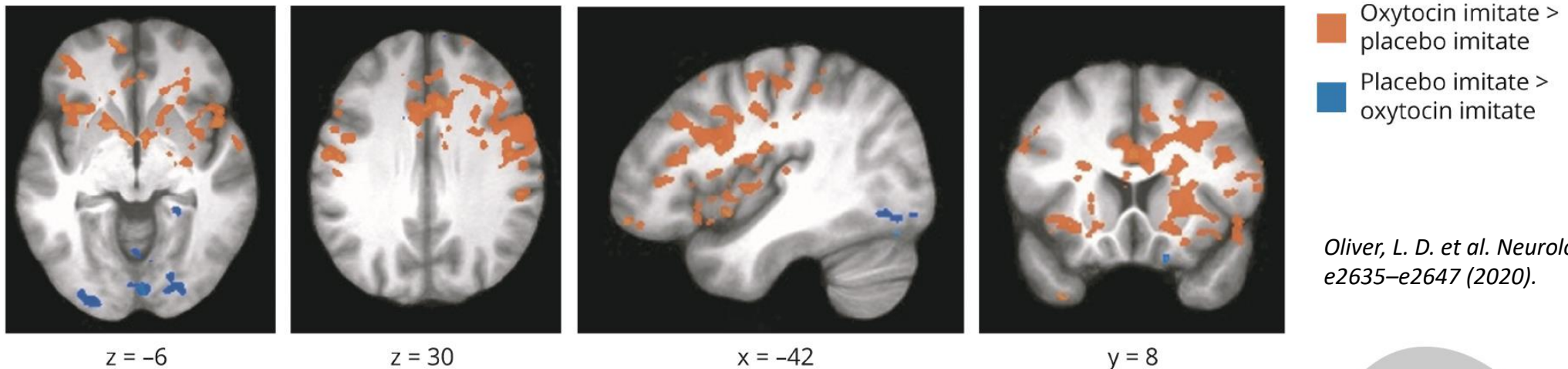


CIBLER L'HYPOTHALAMUS? OCYTOCINE

- Hormone et neuropeptide impliqué dans le comportement social et l'empathie
- Récepteurs exprimés dans l'amygdale, le cortex préfrontal médial, l'insula et le nucleus accumbens
- Bien tolérée par voie intranasale dans la DFT ([NCT01386333](#) *Finger, Neurology 2013*)

NCT01937013

- 28 DFTc et 23 témoins
- Oxytocine intranasale 72 UI
- Tâche IRMf de visionnage ou de mimétisme d'émotion faciales
- Augmentation de l'activité BOLD dans les régions limbiques associées à la réponse émotionnelle



CIBLER L'HYPOTHALAMUS? OCYTOCINE

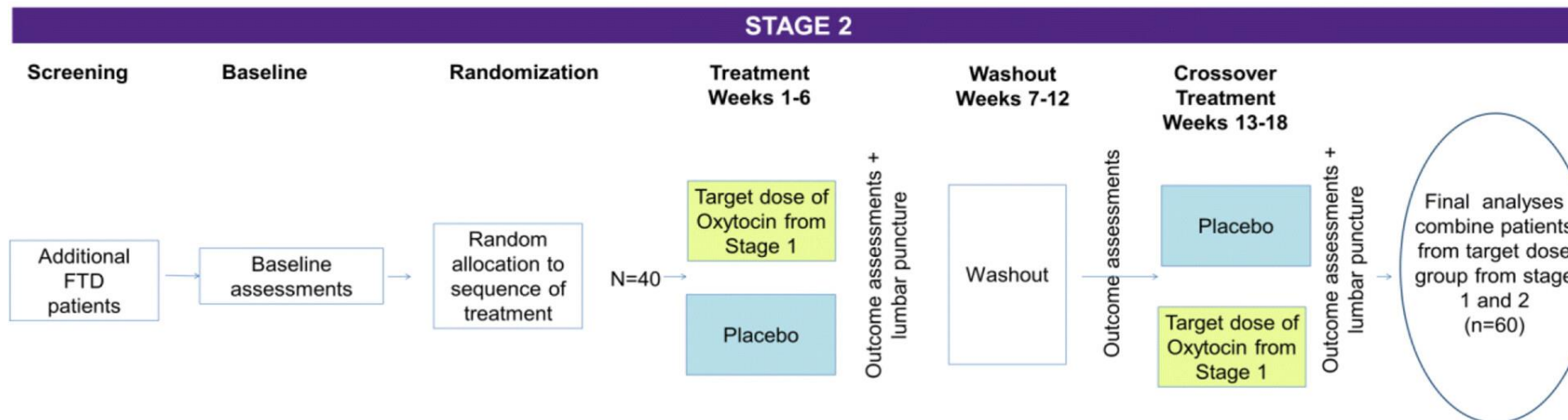
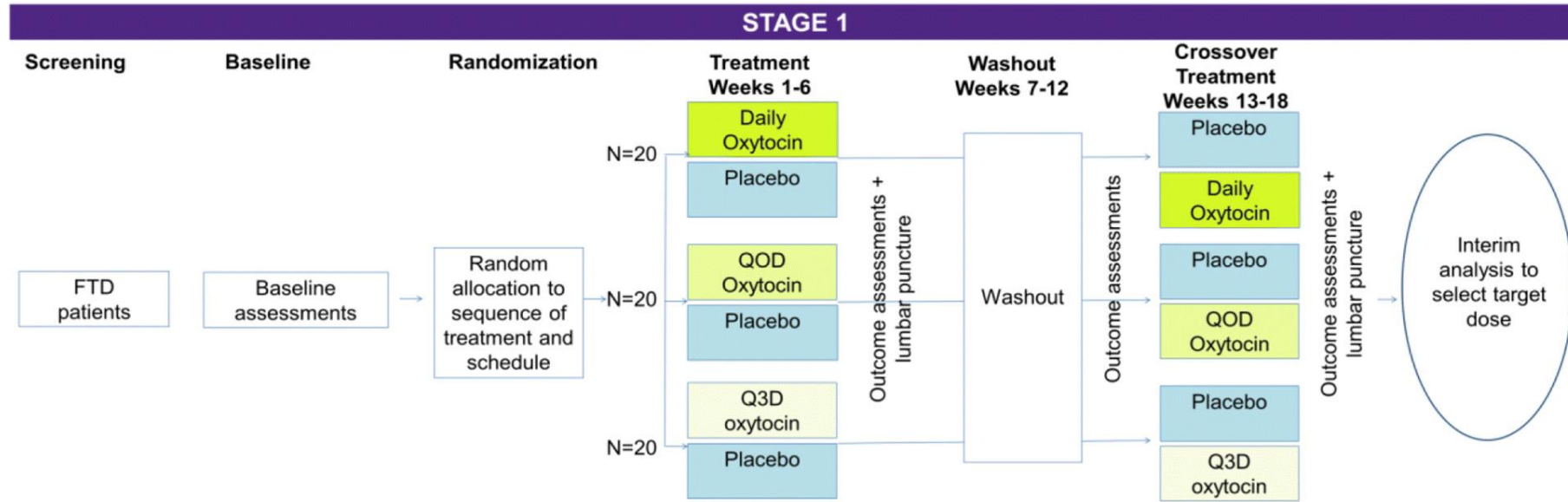
- Hormone et neuropeptide impliqué dans le comportement social et l'empathie
- Récepteurs exprimés dans l'amygdale, le cortex préfrontal médial, l'insula et le nucleus accumbens
- Bien tolérée par voie intranasale dans la DFT ([NCT01386333](#) *Finger, Neurology 2013*)

NCT01937013

- 28 DFTc et 23 témoins
- Oxytocine intranasale 72 UI
- Tâche IRMf de visionnage ou de mimétisme d'émotion faciales
- Augmentation de l'activité BOLD dans les régions limbiques associées à la réponse émotionnelle

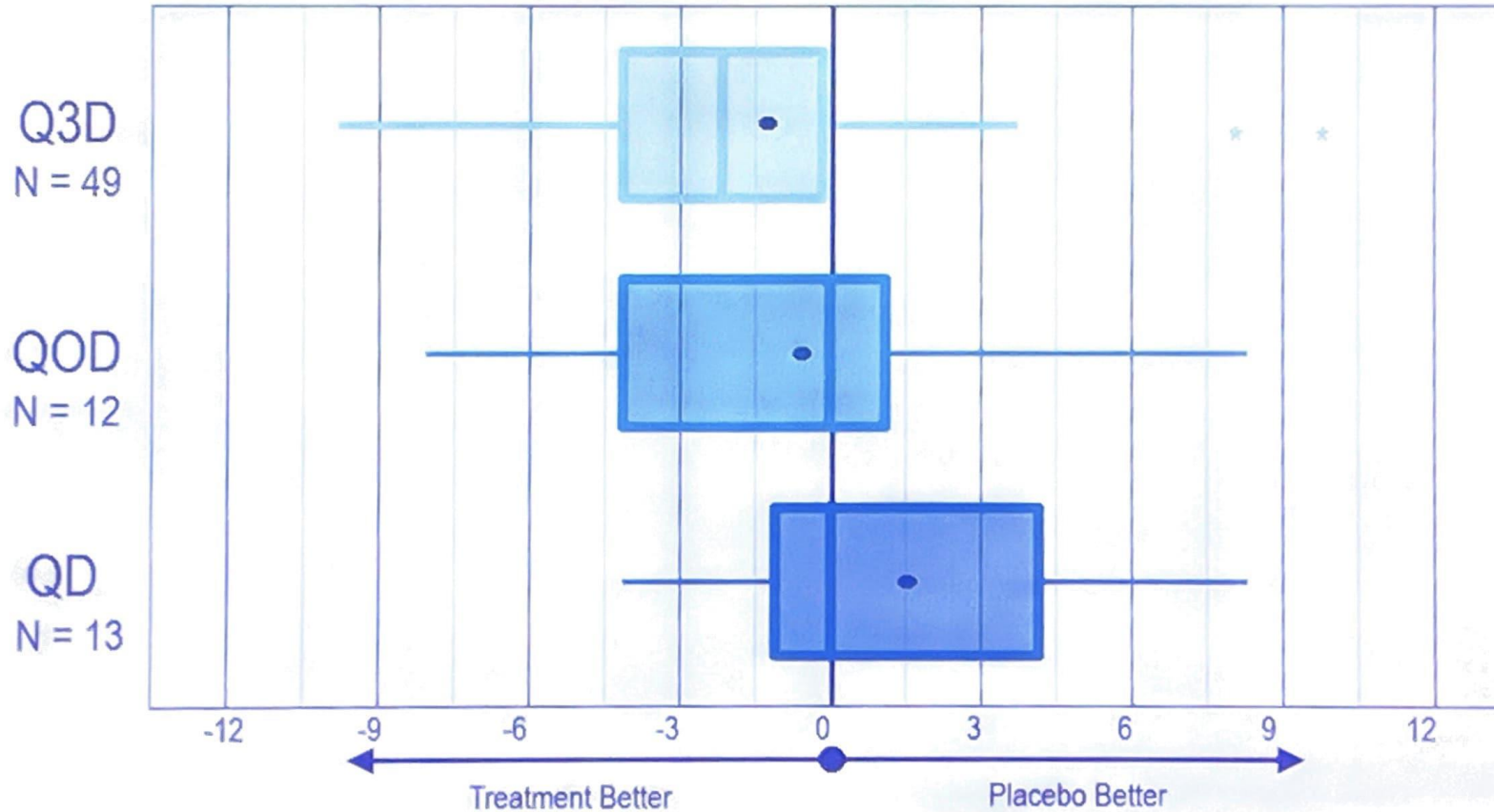
- Phase 2 en cours sur 112 patients DLFT ([NCT03260920](#)) avec un critère de jugement clinique (NPI)

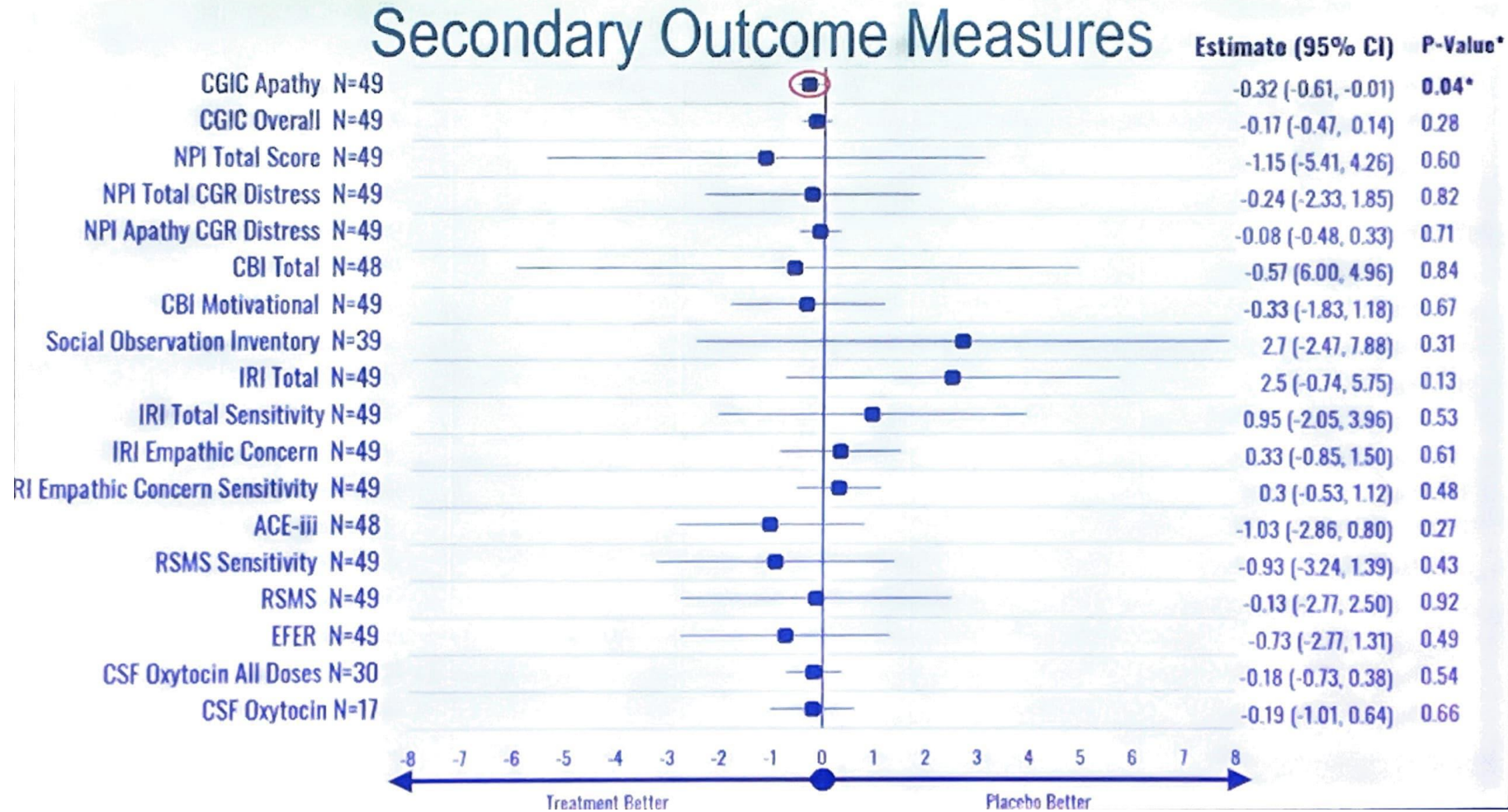
FOXY: oxytocine intranasale



Finger, E. et al. Adaptive crossover designs for assessment of symptomatic treatments targeting behaviour in neurodegenerative disease: a phase 2 clinical trial of intranasal oxytocin for frontotemporal dementia (FOXY). *Alzheimer's Res. Ther.* 10, 102 (2018)

Difference in change from baseline NPI-Apathy between Oxytocin and Placebo





- Premier essai contrôlé de phase 2, randomisé, de télémédecine orthophonique dans l'APP
- **Bras expérimental:** utilisation de l'application web personnalisée Communication Bridge™, une intervention dyadique basée sur des modèles de participation à la communication
- **Bras témoin:** utilisation d'une application web personnalisée non dyadique basée sur des modèles de déficience



Experimental Arm Framework:
Dyadic, multi-component, framed in participation-based models of care, personalized asynchronous web-application support.



Active Control Arm Framework:
Restorative-based, aligned with a psycholinguistic framework, fixed asynchronous web application support



Equivalent Dosing by Arm: Activities categorized and measured min-by-min in sessions



Fidelity: Assessed from 3 perspectives, Documentation, Procedural, Theoretical



Blinding:
Participants & Outcome Assessors



Clinically meaningful participant-reported and clinician-assessed outcomes:
Participation-based design allows for inclusion of all PPA subtypes

Communication Bridge 2: Results from a global randomized controlled trial (RCT) for primary progressive aphasia
Emily Rogalsky, USA

Roberts, A. C. et al. *Communication Bridge™-2 (CB2): an NIH Stage 2 randomized control trial of a speech-language intervention for communication impairments in individuals with mild to moderate primary progressive aphasia. Trials 23, 487 (2022)*

- Premier essai contrôlé de phase 2, randomisé, de télémédecine orthophonique dans l’APP
- **Bras expérimental**: utilisation de l’application web personnalisée Communication Bridge™, une intervention dyadique basée sur des modèles de participation à la communication
- **Bras témoin**: utilisation d’une application web personnalisée non dyadique basée sur des modèles de déficience

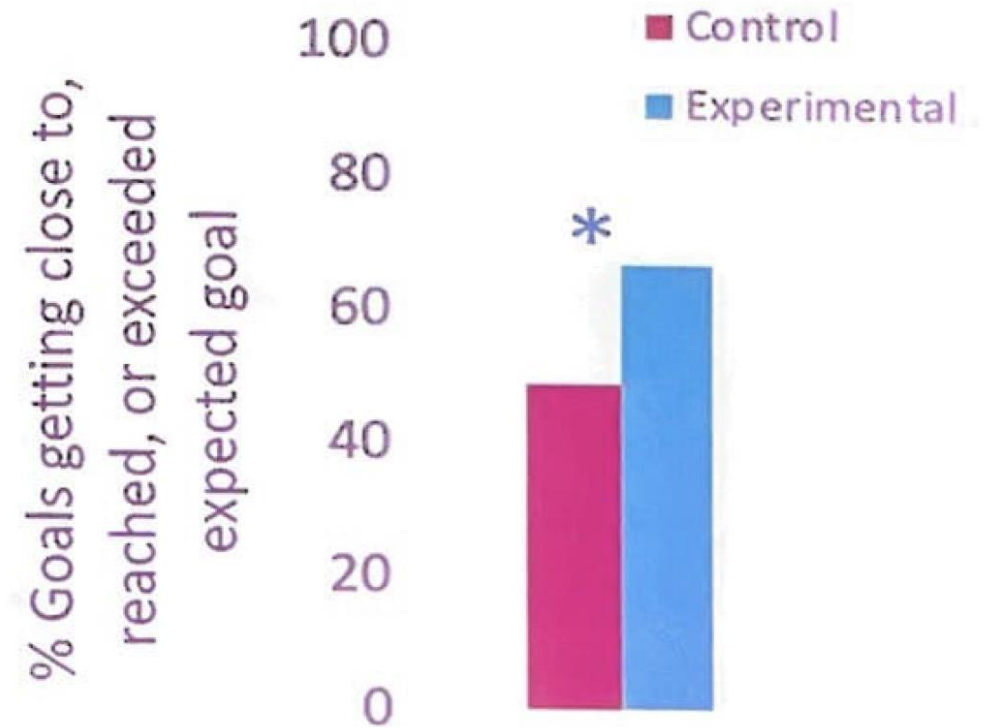
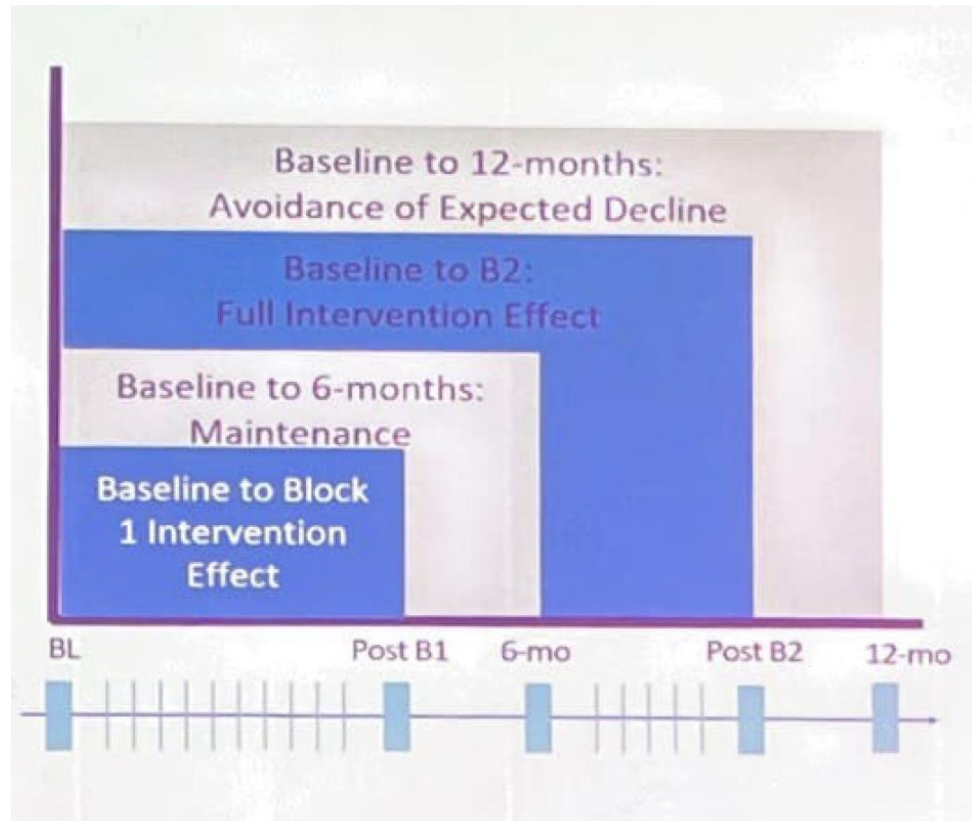
Intervention component	Control arm	Experimental arm
Script training	Required	Optional
Word retrieval cuing hierarchy	Required	Optional
PPA “basics” educational video	Required	Required
Personalized communication strategy education and training	Not allowed	Required
Communication Bridge™ web application home practice activities	Required. Self-paced.	Required. Self-paced.
Personalized training stimuli for both synchronous and home practice activities.	Not allowed	Required
Therapeutic activities tailored to participant GAS goals	Not allowed	Required
Collaborative problem solving/counseling around barriers to communication participation	Not allowed	Required

Optional components are incorporated based on participant preference and whether the prescribed intervention approach is aligned with the participants’ GAS goals

Communication Bridge 2: Results from a global randomized controlled trial (RCT) for primary progressive aphasia
Emily Rogalsky, USA

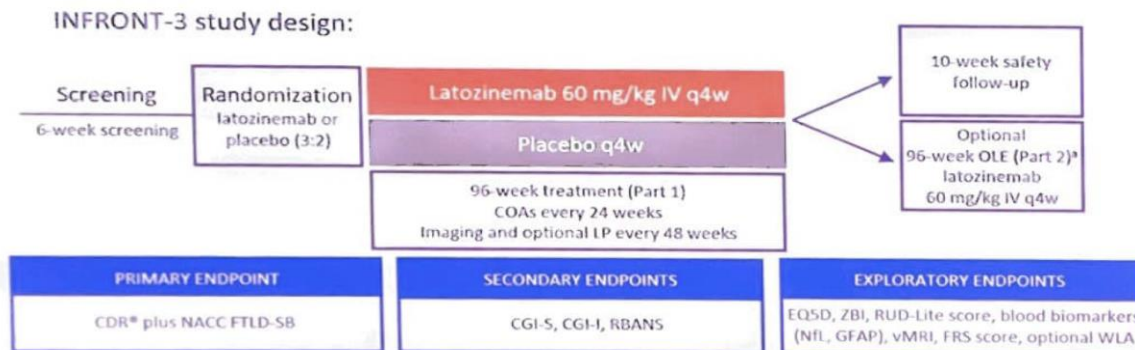
Roberts, A. C. et al. *Communication Bridge™-2 (CB2): an NIH Stage 2 randomized control trial of a speech-language intervention for communication impairments in individuals with mild to moderate primary progressive aphasia. Trials 23, 487 (2022)*

- 95 patients souffrant d'APP, 4 pays
- Séances exclusivement par video chat: excellente adhérence (6% dropout)



INFRONT-3

- Latozinemab: a recombinant human anti-human sortilin (SORT1) monoclonal IgG1 developed by Alector in partnership with Abbvie
- Phase 3 en cours depuis 2020; objectifs d'inclusion atteints à l'automne 2023
 - 16 asymptomatiques à risque
 - 103 symptomatiques CDR 0,5 à 2
- Population représentative
- Résultats attendus en 2025-6



UPLIFT trial

- PBFT02 is a non-replicating recombinant AAV1 vector, which carries a codon-optimized sequence of the human GRN gene

