

Syndrome frontal d'apparition tardive : neurologie ou psychiatrie? Protocole Front-iere

Dr Alexandre MORIN (CHU Rouen, CH Rouvray)

Maladies neurologiques Comportementales

Troubles psychiatriques



Dégénérescence lobaire fronto-temporale
Maladie à Corps de Lewy
Maladie d'Alzheimer
TNC Vasculaire
Encéphalite limbique

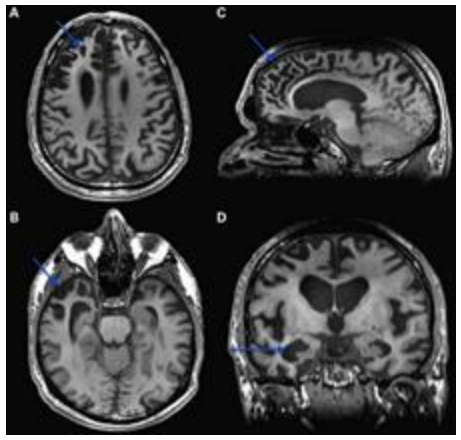
→

- Désinhibition comportementale
- Apathie/inertie
- Perte d'empathie, retrait social,
- Comportement compulsif, stéréotypé
- Modification des préférences alimentaires
- Syndrome dysexécutif

←

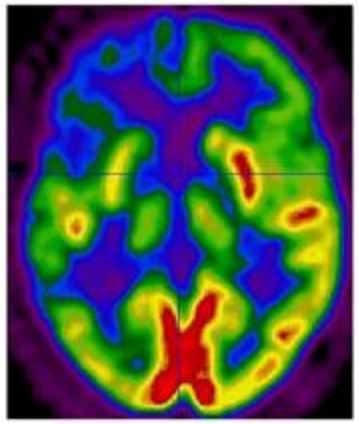
Troubles de l'humeur
Troubles psychotiques
Troubles anxieux











- 28.2% des maladies neurodégénératives : diagnostic initial psychiatrique
  60% pour la Dégénérescence lobaire fronto-temporale

60% dépression

Diagnostic différentiel ?

- Diagnostic devant un « Late-Onset Frontal Lobe Syndrome »

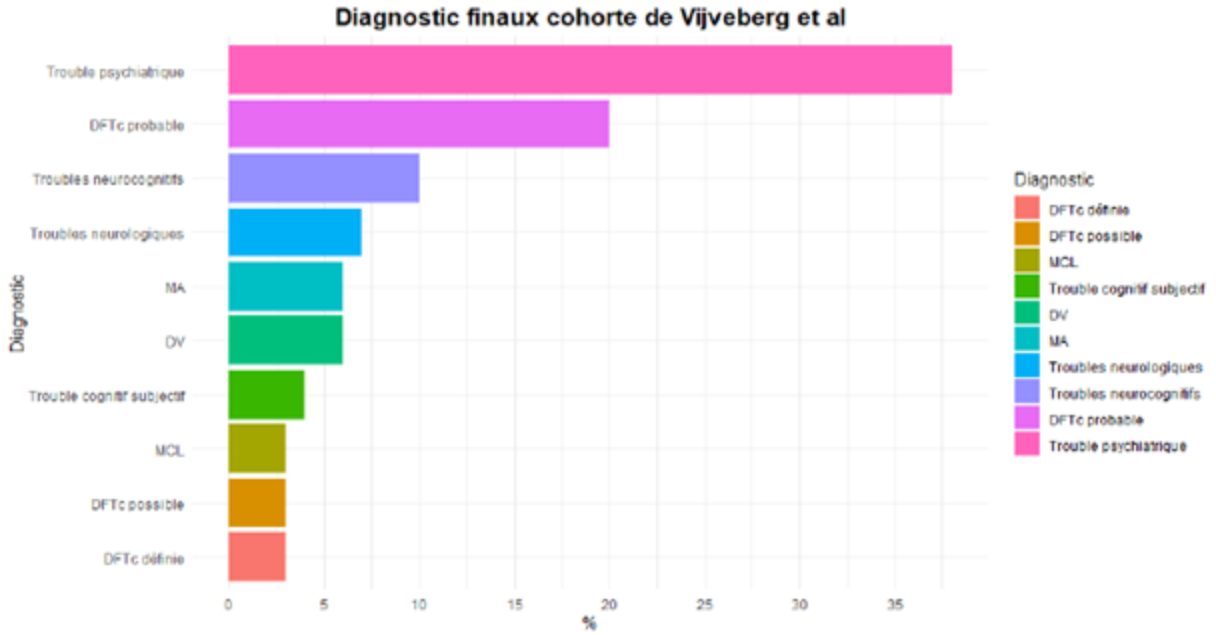


Figure 10 : Distribution des diagnostics finaux dans la cohorte de Vijverberg et al [222].

Woolley et al. 2011, Vijverberg et al. 2016

Objectifs

- → Quels diagnostics devant un syndrome frontal comportemental d'apparition tardive ?
- → Quels patterns cliniques, neuropsychologiques et d'imagerie ?
- → Quels éléments discriminants pour le diagnostic différentiel neurologique vs. psychiatrique?
- → Algorithme décisionnel ?





Neurologue

Psychiatre

Activité de liaison Neuropsychiatrique
au CHR par le Dr A Morin

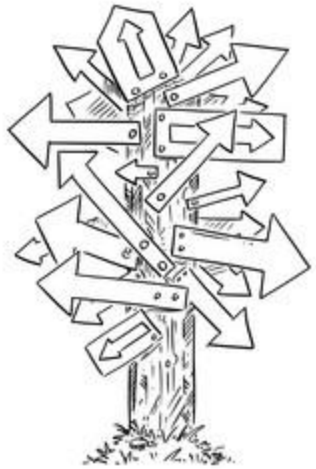
Consultation Binôme Neuropsychiatrique
: Dr A. Morin/Dr V. Boyer

Protocole Frontières : recherche clinique : Dr A. Morin/Dr C. Queinnec

Staff Neuropsychiatrique : Dr A.Morin/Dr C. Berjamin/Dr V. Boyer

Participants

Critères d'inclusion



Âge > 40 ans
Plainte principale – 1/6 critère de Rascovksy
- Apathie
- Comportements répétitifs, stéréotypés
- Désinhibition
- Modifications des préférences alimentaires
- Perte d'empathie, retrait social
- Syndrome dysexécutif

MMSE ≥ 20
Présence d'un proche
Incertitude diagnostique neurologique versus psychiatrique

Critères d'exclusion

Contre-indication à l'imagerie
Diagnostic neurologique antérieur bien établi
Diagnostic psychiatrique expliquant l'ensemble de la symptomatologie

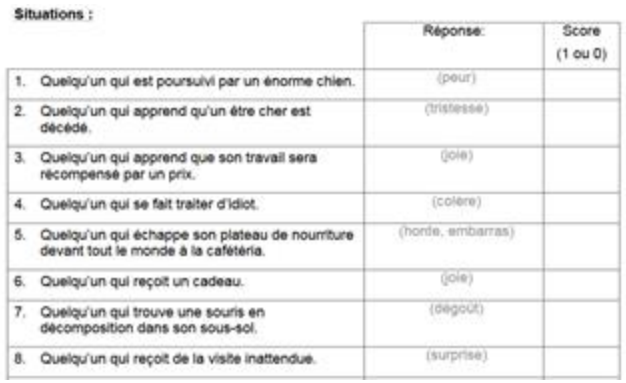
Parcours diagnostique

1. Consultation neuropsychiatrique — *Premier ressenti : Certitude diagnostique psychiatre vs neurologue*

2. Bilan neuropsychologique et orthophonique — *Mémoire, langage, visuo-spatial… Fonctions exécutives Cognition sociale*



Traitement émotionnel (mini-SEA)



Situations :

	Réponse:	Score (1 ou 0)
1. Quelqu'un qui est poursuivi par un énorme chien.	(peur)	
2. Quelqu'un qui apprend qu'un être cher est décédé.	(tristesse)	
3. Quelqu'un qui apprend que son travail sera récompensé par un prix.	(joie)	
4. Quelqu'un qui se fait traiter d'idiot.	(colère)	
5. Quelqu'un qui échappe son plateau de nourriture devant tout le monde à la cafétéria.	(honte, embarras)	
6. Quelqu'un qui reçoit un cadeau.	(joie)	
7. Quelqu'un qui trouve une souris en décomposition dans son sous-sol.	(dégoût)	
8. Quelqu'un qui reçoit de la visite inattendue.	(surprise)	

Connaissances sociales (test des situations)

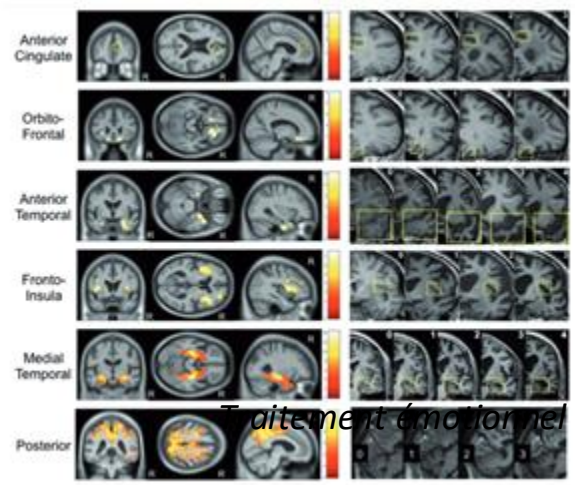


Théorie de l'esprit (ici, TOM-15), mini-SEA faux pas, LEAS…

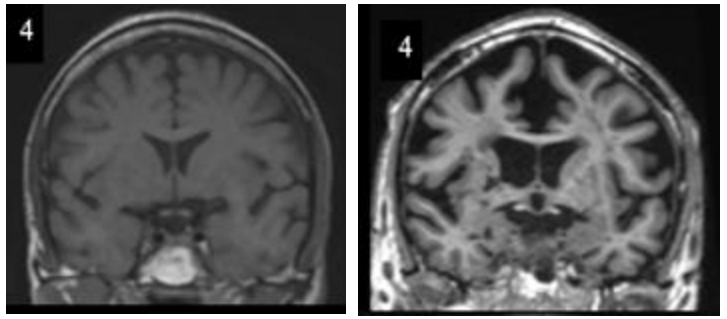
Parcours diagnostique

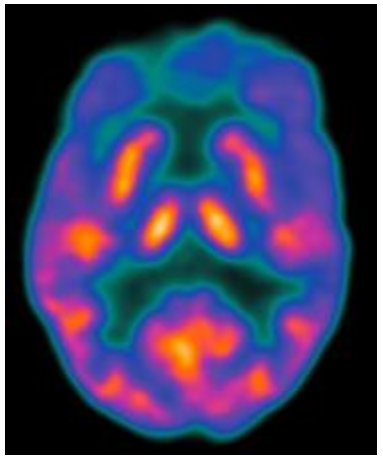
1. Consultation neuropsychiatrique	*Premier ressenti diagnostique*
2. Bilan neuropsychologique et orthophonique	*Mémoire, langage, visuo-spatial…* *Fonctions exécutives* *Cognition sociale*
3. Bilan paraclinique	*IRM cérébrale* *PET-FDG cérébral* *± ponction lombaire*

Harper et al. 2016



Traitement émotionnel

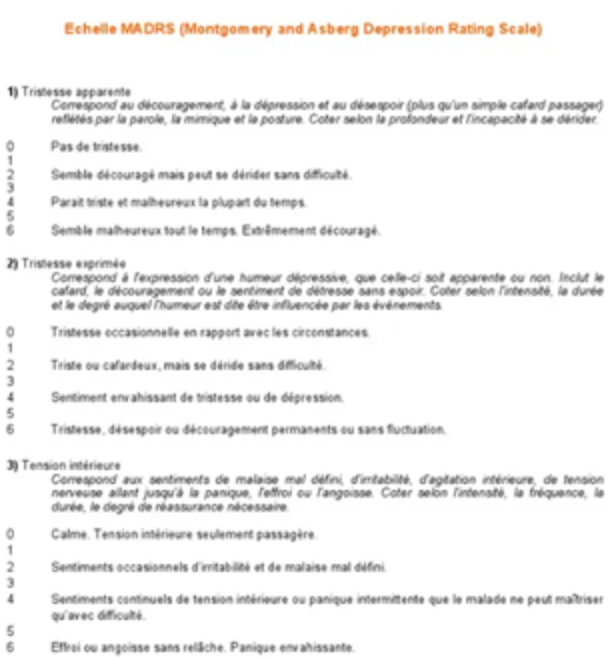




Parcours diagnostique

4. Tests supplémentaires

Échelles (MADRS, YMRS, Brief PANSS, checklist de Ducharme)
Abstraction (Simi-CAT-10)



Echelle MADRS (Montgomery and Asberg Depression Rating Scale)

1) Tristesse apparente
Correspond au découragement, à la dépression et au désespoir (plus qu'un simple cafard passager) reflétés par la parole, la mimique et la posture. Coter selon la profondeur et l'incapacité à se dérider.

0 Pas de tristesse.
1
2 Semble découragé mais peut se dérider sans difficulté.
3
4 Paraît triste et malheureux la plupart du temps.
5
6 Semble malheureux tout le temps. Extrêmement découragé.

2) Tristesse exprimée
Correspond à l'expression d'une humeur dépressive, que celle-ci soit apparente ou non. Inclut le cafard, le découragement ou le sentiment de détresse sans espoir. Coter selon l'intensité, la durée et le degré auquel l'humeur est dite être influencée par les événements.

0 Tristesse occasionnelle en rapport avec les circonstances.
1
2 Triste ou cafardeux, mais se déride sans difficulté.
3
4 Sentiment envahissant de tristesse ou de dépression.
5
6 Tristesse, désespoir ou découragement permanents ou sans fluctuation.

3) Tension intérieure
Correspond aux sentiments de malaise mal défini, d'irritabilité, d'agitation intérieure, de tension nerveuse allant jusqu'à la panique, l'effroi ou l'angoisse. Coter selon l'intensité, la fréquence, la durée, le degré de réassurance nécessaire.

0 Calme. Tension intérieure seulement passagère.
1
2 Sentiments occasionnels d'irritabilité et de malaise mal défini.
3
4 Sentiments continuels de tension intérieure ou panique intermittente que le malade ne peut maîtriser qu'avec difficulté.
5
6 Effroi ou angoisse sans relâche. Panique envahissante.

Items	Oui	Non
Partie A		
1. Le patient consulte-t-il de sa propre initiative (contrairement à une démarche initiée par sa famille, ses amis ou collègues) ?		
2. Existe-t-il un antécédent de trouble de l'humeur ou anxieux, de trouble psychotique ou de la personnalité ?		
3. Le patient est-il affecté émotionnellement (tristesse, anxiété) par la situation actuelle ?		
4. Le patient a-t-il des idées de culpabilité, de dévalorisation et/ou de suicide ?		
5. La plainte principale émanant de la famille concerne-t-elle une agressivité ou une irritabilité ?[1]		
6. Le patient est-il inquiet et/ou conscient des changements cognitifs ou comportementaux qu'il présente ?		
7. Les symptômes cognitifs et comportementaux sont-ils fluctuants ?		
8. Le patient montre-t-il un intérêt pour le diagnostic de DFT évoqué chez lui ?[2]		
9. Le patient comprend-il ce qu'est la DFT après avoir reçu des explications (dans une mesure attendue pour une personne saine de son niveau d'éducation) ?[3]		
10. Le patient rapporte-t-il un handicap plus important que ce que suggèrent l'examen clinique et cognitif ?		
11. La demande de soin est-elle motivée par des compensations légales ou financières pour le patient ?[4]		
12. Le patient et/ou ses proches sont-ils contrariés ou dubitatifs de savoir qu'il ne s'agit peut-être pas d'une DFT (à l'inverse d'exprimer du soulagement ou de la joie) ?[5]		
Partie B		
13. Y a-t-il un antécédent de DFT ou de SLA chez un apparenté du 1e degré ?		
14. Y a-t-il une plainte de langage associée ?		
15. Le patient présente-t-il des comportements stéréotypés et/ou répétitifs simples ?		
16. Le patient a-t-il changé de préférences alimentaires ?		
17. L'examen neurologique est-il anormal (incluant les troubles oculomoteurs et syndrome extra-pyramidal) ?		

« Quel est le point commun entre…
… un cheval et une tortue ?
… un siècle et 3 secondes? »

Parcours diagnostique

4. Tests supplémentaires

Échelles (MADRS, YMRS, Brief PANSS, checklist de Ducharme)
Abstraction (Simi-CAT-10)

5. Staff multidisciplinaire

2 psychiatres/2 neurologues
2 neuropsychologues/2 orthophonistes

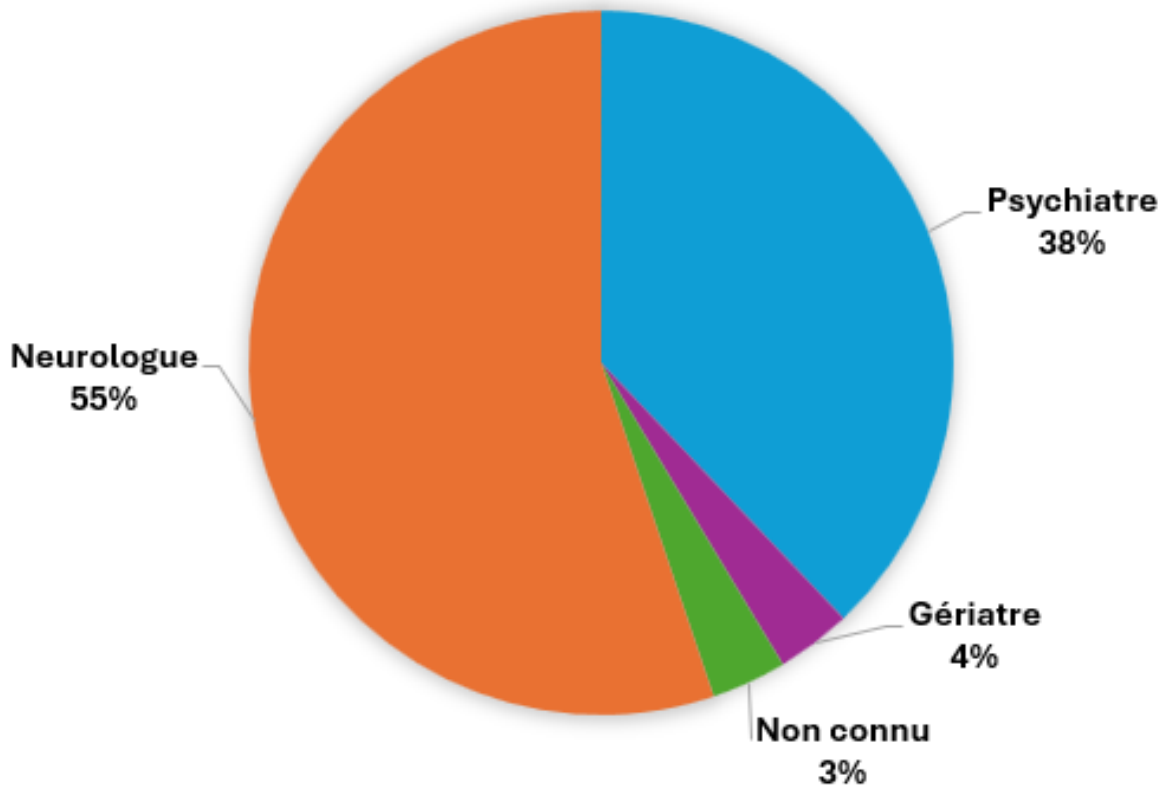
Neurologiques

Psychiatriques

Indéterminé

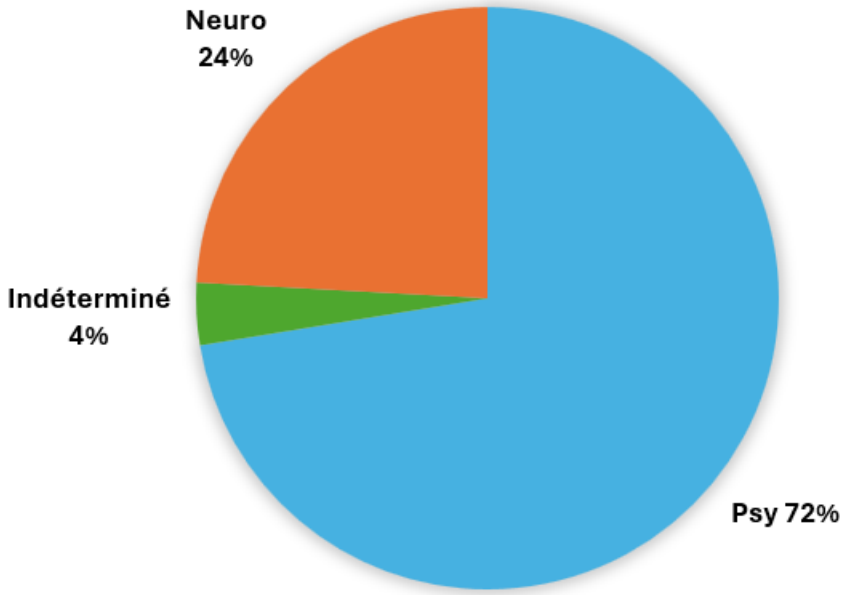
N=29

Spécialité d'adressage

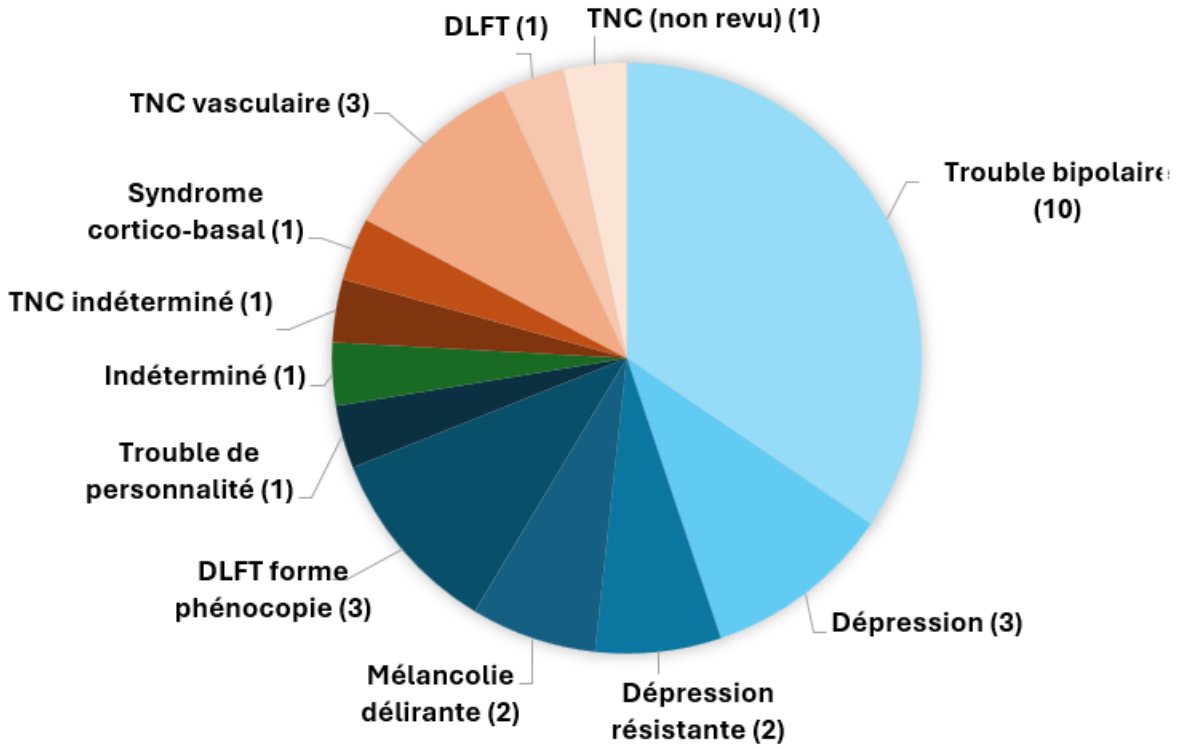


Répartition des diagnostics

Répartition des catégories actuelles



Répartition des diagnostics actuels

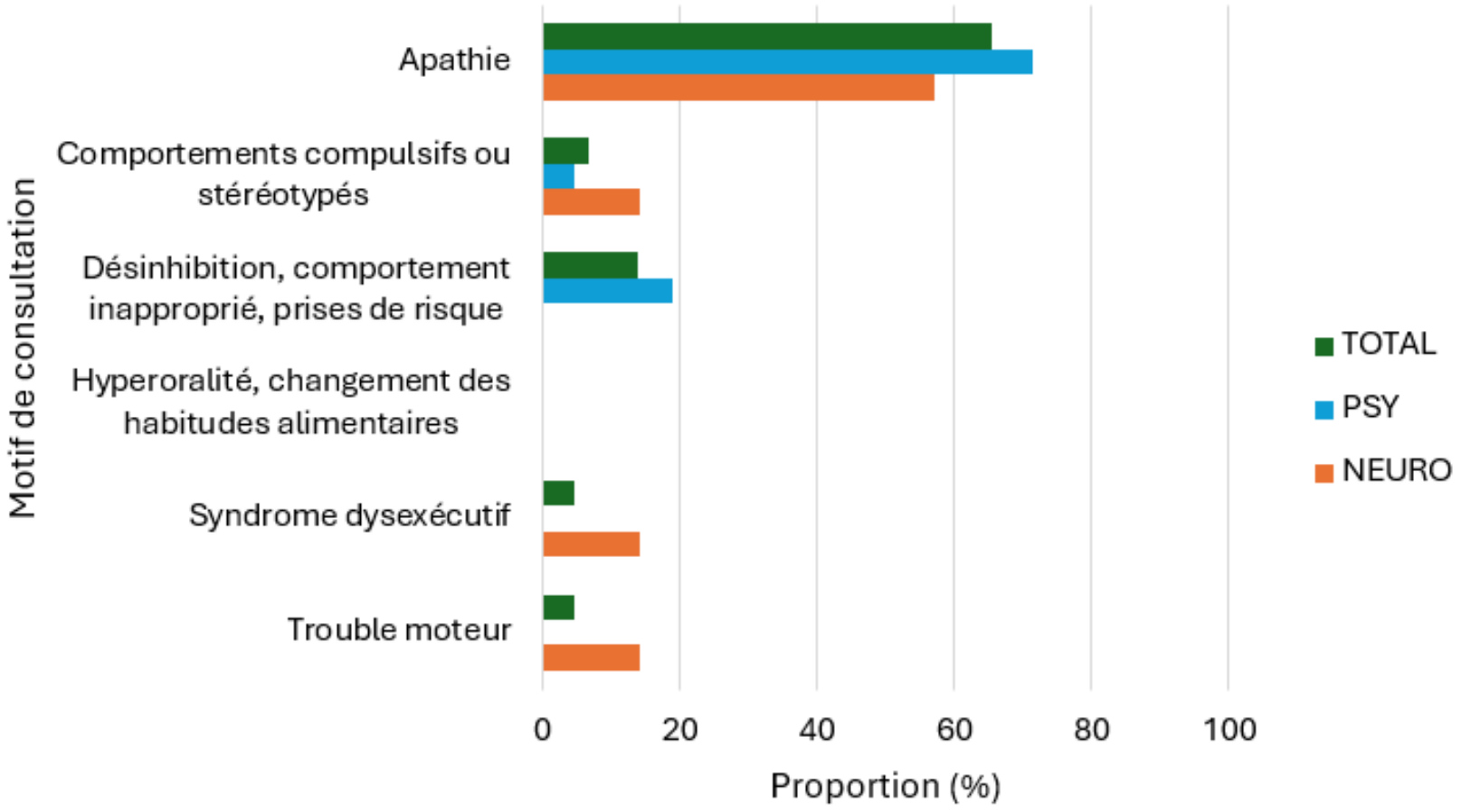


Caractéristiques générales de la cohorte

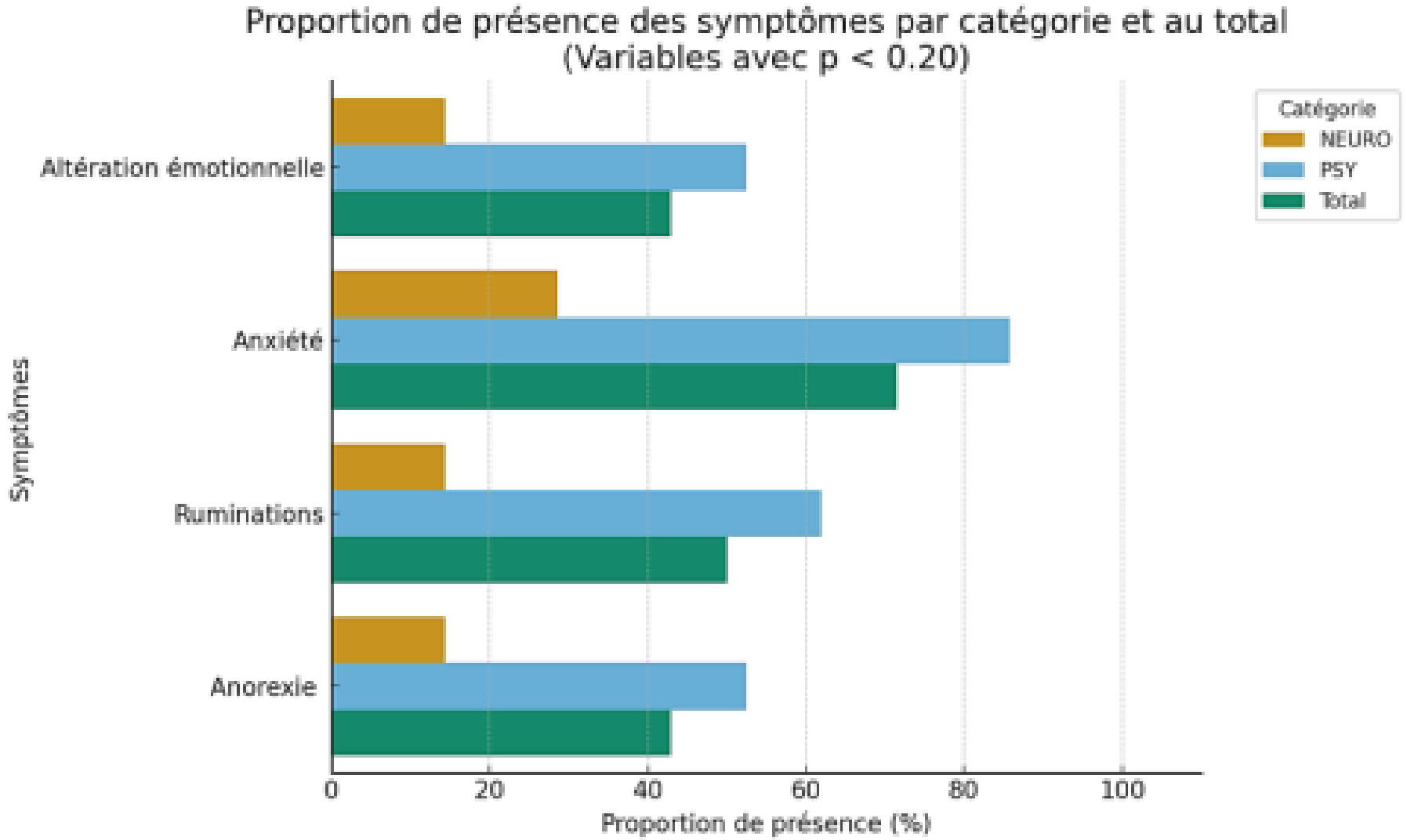
	PSY (N=21) 72.4%	NEURO (N=7) 24.1%	INDÉTERMINÉ (N=1) 3.4%	TOTAL 100%	p-value (NEURO/PSY)
Sex-ratio (H/F)	11H/10F	4H/3F	1H	16H/13F	p = 0.827
Latéralité (% de droitiers)	90.4% (N=19)	71.4% (N=5)	100% (N=1)	86.2% (N=29)	p = 0212
Âge moyen à l'inclusion (min -max)	66.4 (47-83)	68.1 (55-77)	77	67.1 (47-83)	p = 0.626
Âge de début moyen (min-max)	61.5 (27-82)	62.6 (51.5-73)	76 (76)	62.2 (27-83)	p = 0.968
Niveau d'éducation	CEP ou moins : 8 (38.1%)	CEP ou moins : 4 (57.1%)	CEP ou moins : 0	CEP ou moins : 12 (41.4%)	p = 0.432
	CAP/BEP : 8 (38.1%)	CAP/BEP : 2 (28.5%)	CAP/BEP : 1 (100%)	CAP/BEP : 11 (37.9%)	p = 0.59
	Bac ou + : 4 (19%)	Bac ou + : 1 (14.3%)	Bac ou + : 0	Bac ou + : 5 (17.2%)	p = 0.738
	Inconnu : 1 (4.76%)				
Facteurs de risque vasculaires	10 (47.6%)	4 (57.1%)	1 (100%)	15 (51.7%)	p = 0.663
Antécédents psychiatriques personnels	15 (71.4%)	5 (71.4%)	1 (100%)	21 (72.4%)	p = 1
Antécédents psychiatriques familiaux	11 (52.3%)	2 (28.5%)	1 (100%)	14 (48.3%)	p = 0.274
Antécédents psychiatriques personnels et/ou familiaux	19 (90.5%)	6 (85.7%)	1 (100%)	26 (89.6%)	p = 0.724
Antécédents familiaux de maladie neuro-dégénérative	4 (19%)	2 (28.5%)	0	6 (20.6%)	p = 0.595
Traitements psychotropes	Antidépresseurs : 11 (52.3%) **Anxiolytiques : 6 (28.6%)** Thymorégulateurs : 6 (28.6%) Antipsychotiques : 5 (23.8%) **Total : 11 (52.3%)**	Antidépresseurs : 6 (85.7%) **Anxiolytiques : 5 (71.4%)** Thymorégulateurs : 3 (42.8%) Antipsychotiques : 1 (14.3%) **Total : 6 (85.7%)**	Antidépresseurs : 1 (100%) Anxiolytiques : 1 (100%) Thymorégulateurs : 1 (100%) Antipsychotiques : 1 (100%) Total : 1 (100%)	Antidépresseurs : 18 (62%) Anxiolytiques : 12 (41.4%) Thymorégulateurs : 10 (34.4%) Antipsychotiques : 7 (24.1%) Total : 18 (62%)	p = 0.118 **p = 0.044** p = 0.483 p = 0.595 **p = 0.013**

Marqueurs cliniques

Motif de consultation principal



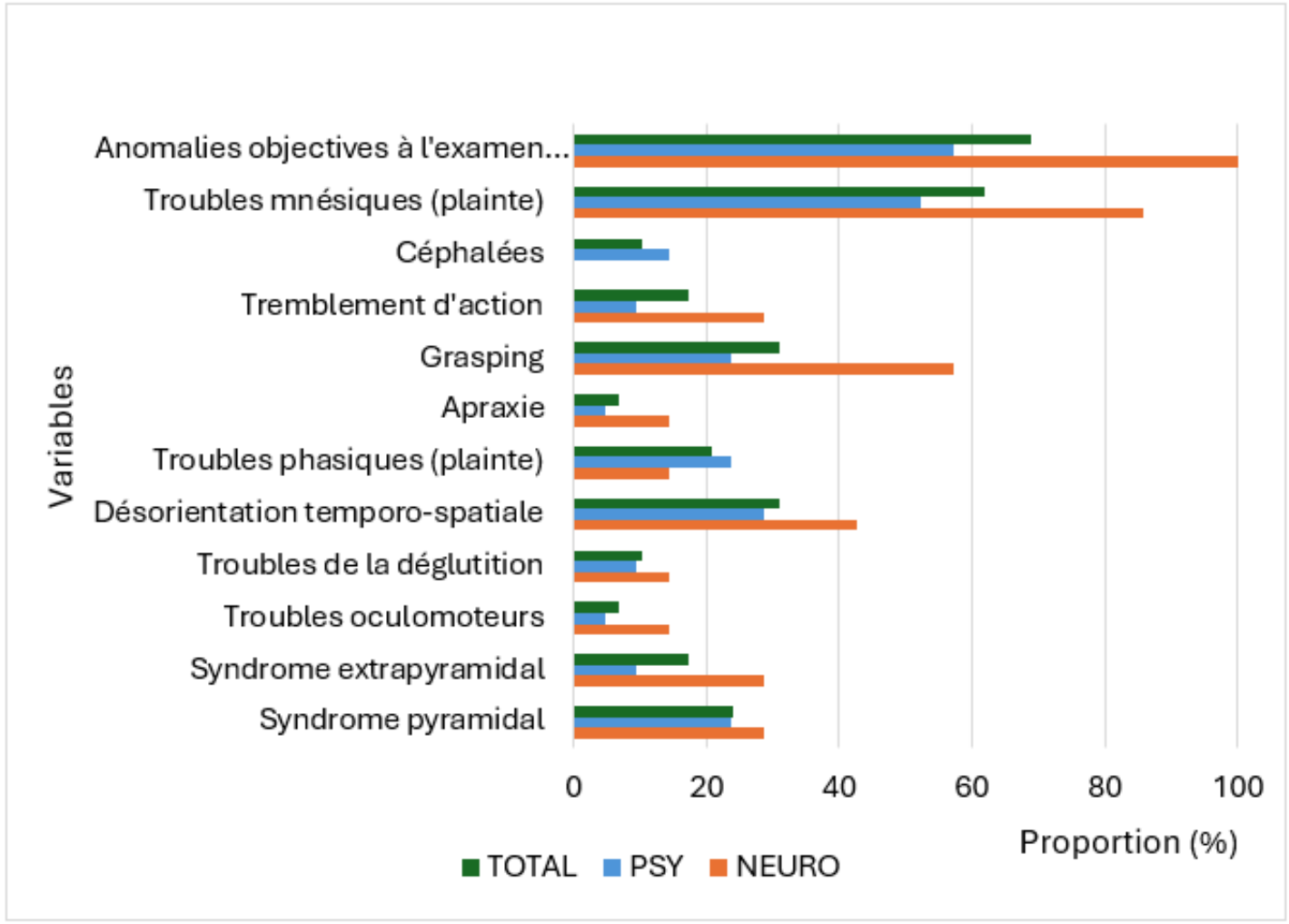
Marqueurs cliniques



Marqueurs cliniques

Proportion de présence d'anomalies de l'examen neurologique en fonction de la catégorie actuelle





p-value :

p = 0.035

p = 0.118

p = 0212

p = 0.102

p = 0.397

p = 0.595

p = 0.483

p = 0.724

p = 0.397

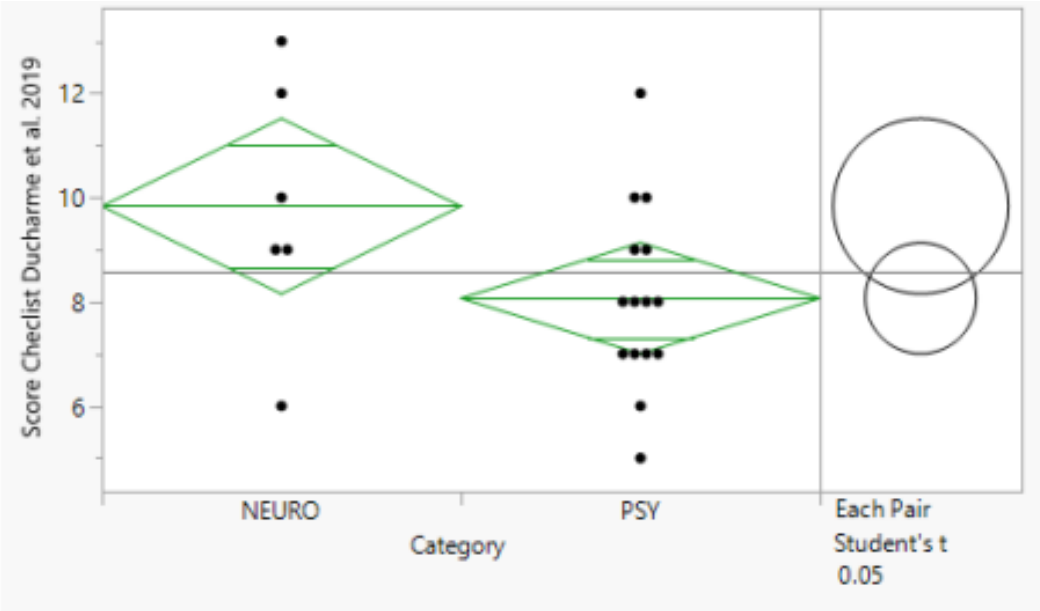
p = 0.212

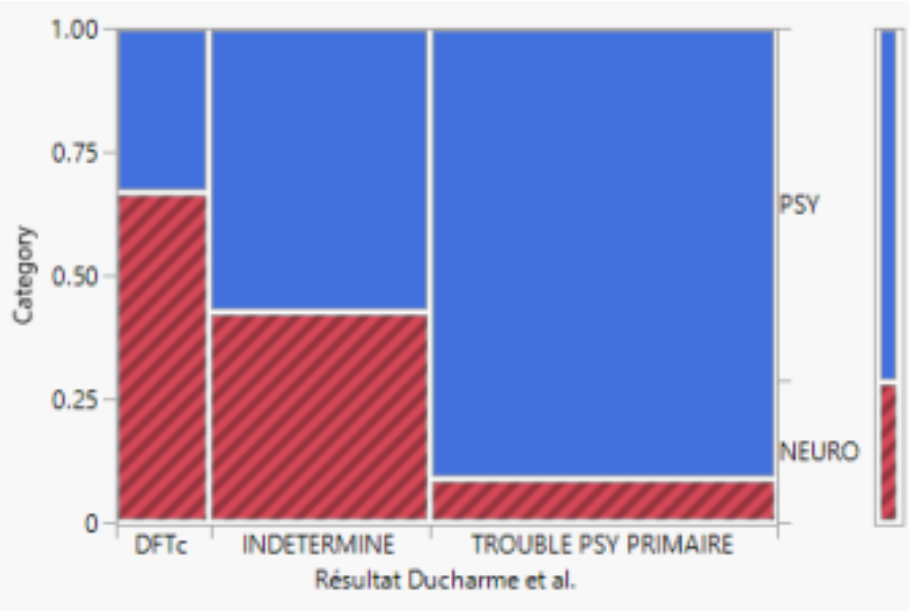
p = 0.801



Échelles cliniques

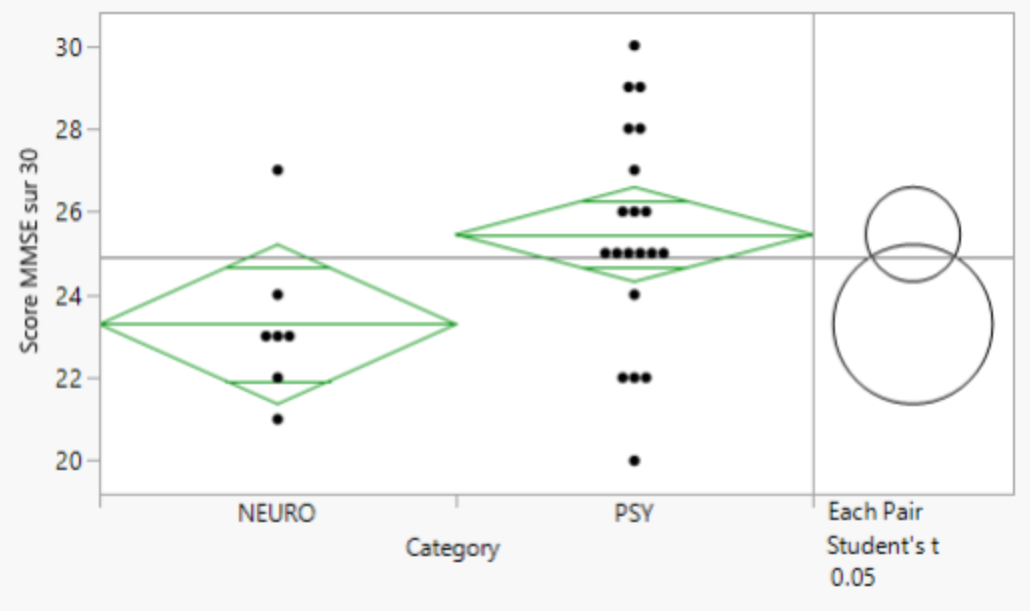
Check-list de Ducharme et al.

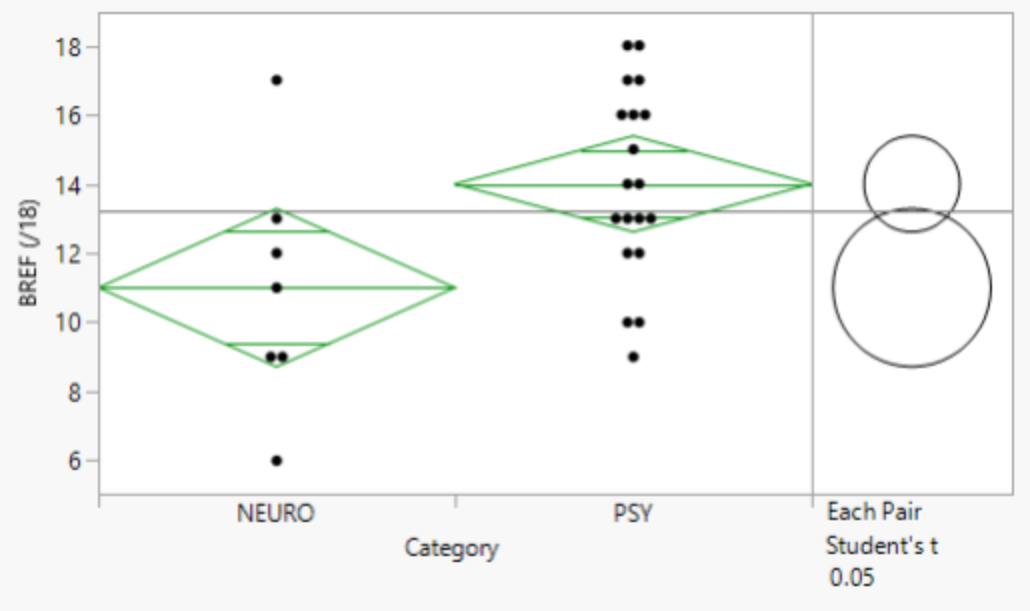




Checklist PPD vs FTD : Bien corrélées aux catégories diagnostiques mais beaucoup d'indéterminés

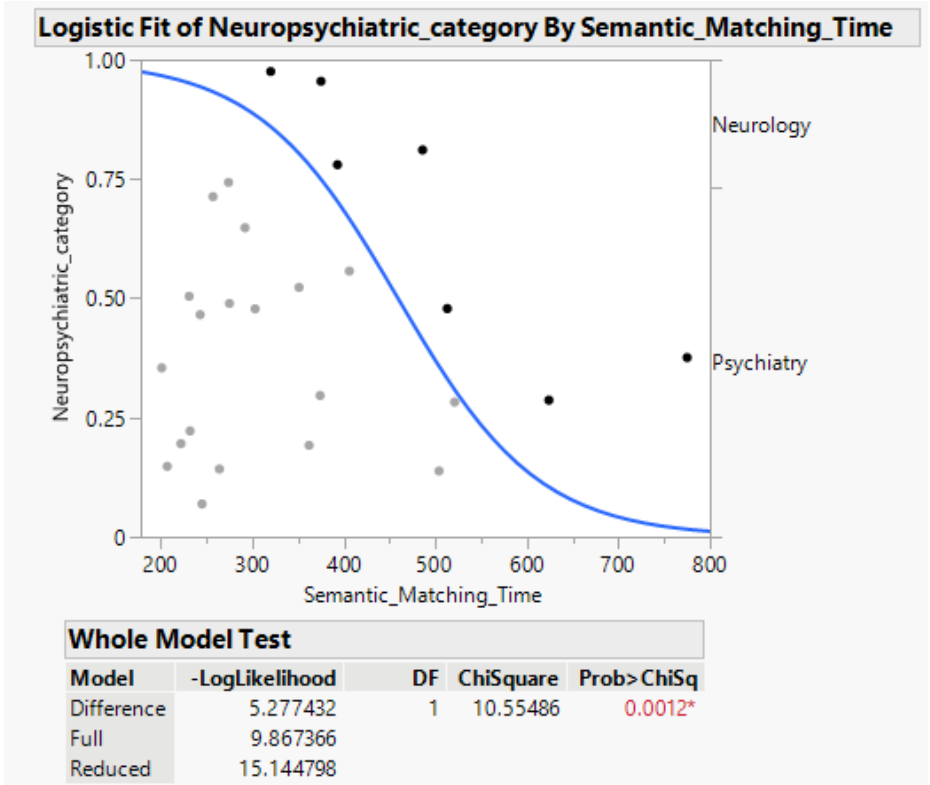
Bilans neuropsychologiques





Les échelles cognitives de dépistages restent utiles

Bilans neuropsychologiques

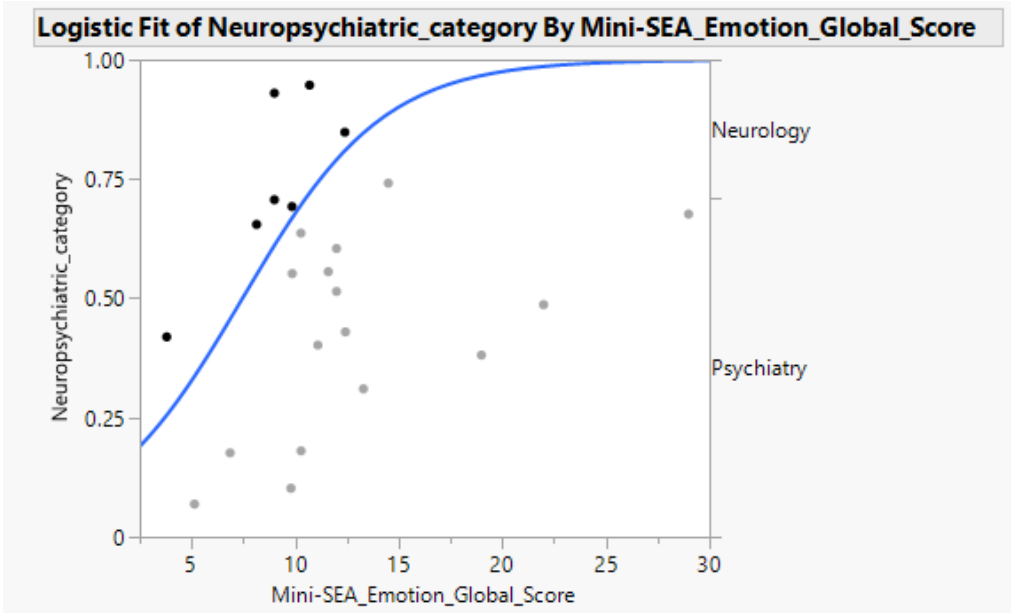


Whole Model Test

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	5.277432	1	10.55486	0.0012*
Full	9.867366			
Reduced	15.144798			







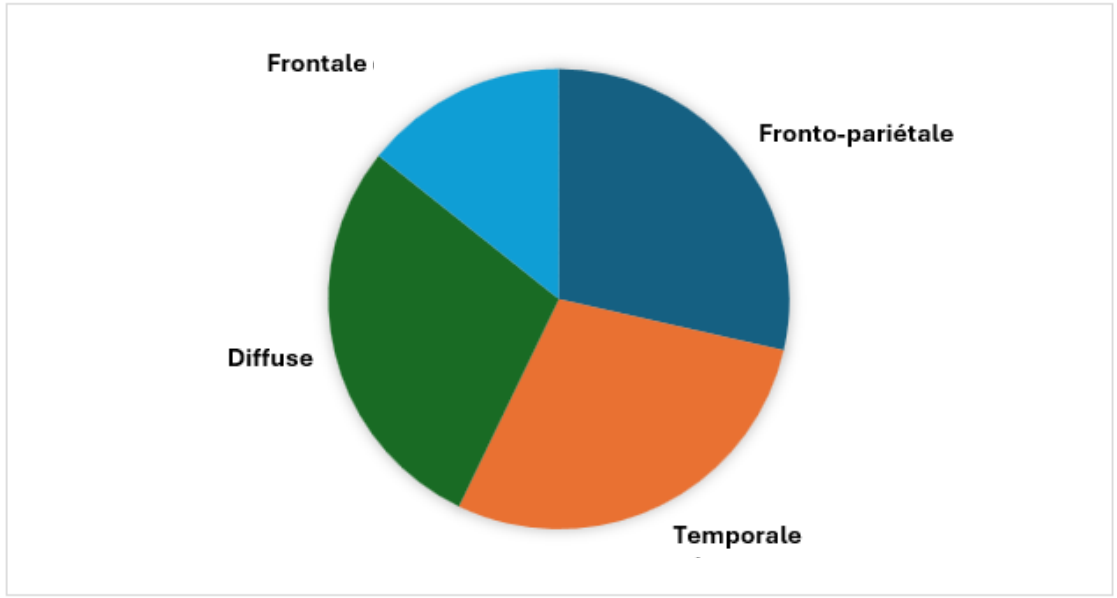
Whole Model Test

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	2.081077	1	4.162155	0.0413*
Full	12.406217			
Reduced	14.487294			

Appariement sémantique : les patients neurologiques sont plus lents

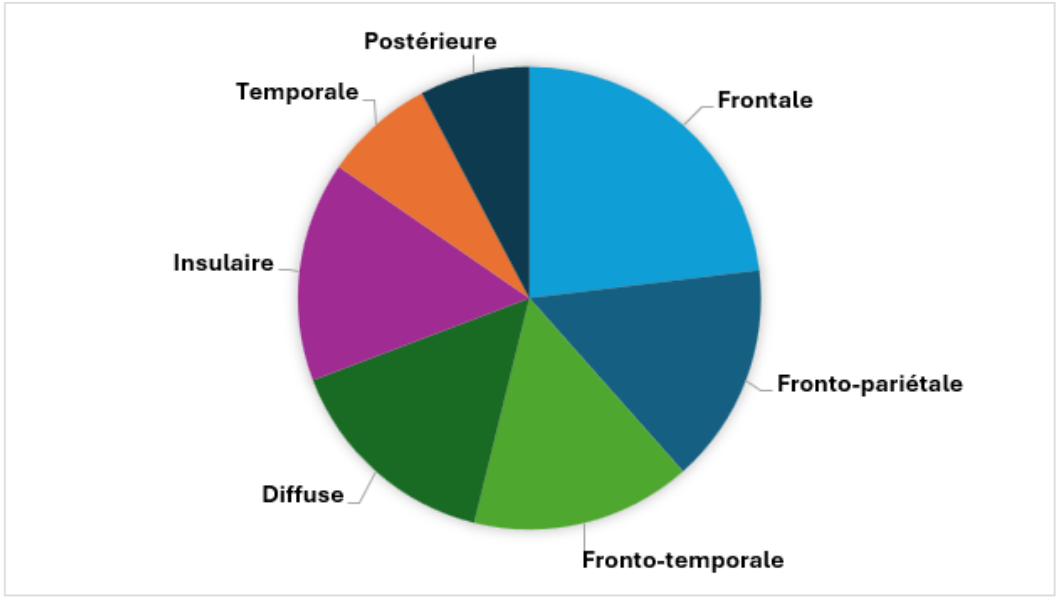
Reconnaissance des émotions faciales : les patients neurologiques ont de moins bons scores

Marqueurs d'imagerie (n=28) : atrophie à l'IRM cérébrale : Harper Scale



Topographie prédominante de l'atrophie des patients « NEURO »

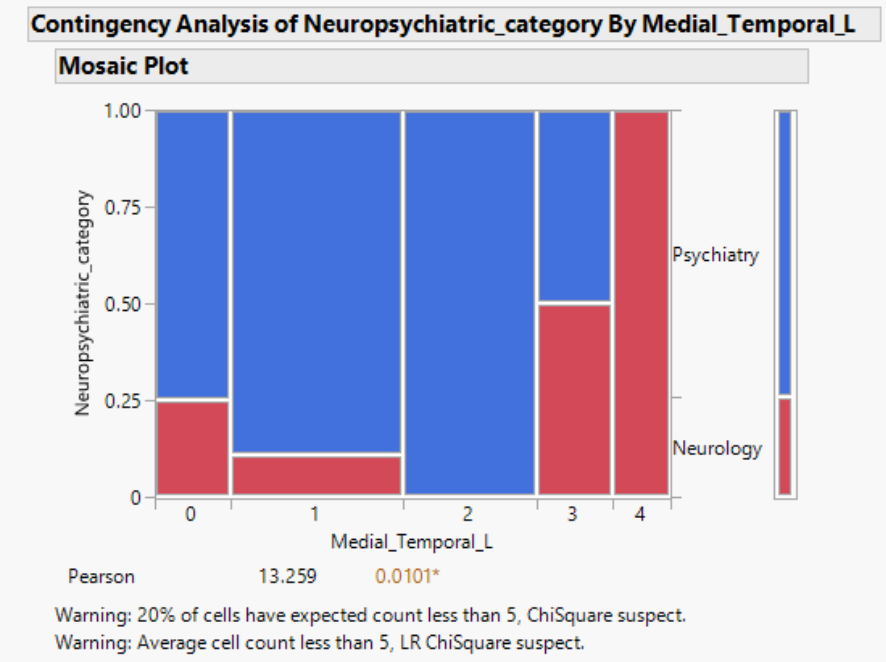
Atrophie dans 100% des cas



Topographie prédominante de l'atrophie des patients « PSY »

Atrophie dans 75% des cas

Marqueurs d'imagerie (n=28) : atrophie à l'IRM cérébrale : Harper Scale

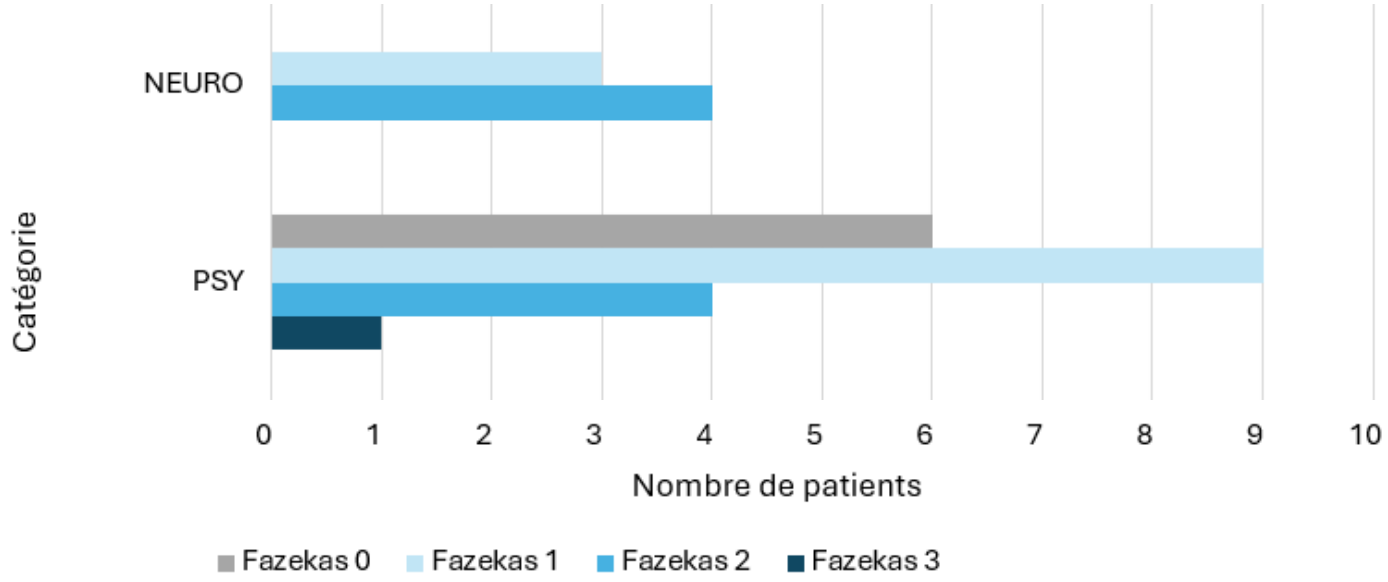




Marqueurs d'imagerie (n=28) : leucopathie à l'IRM cérébrale

NEURO
Leucopathie dans 100% des cas

PSY
Leucopathie dans 60% des cas



Leucopathie : facteur de risque de troubles comportementaux dans la dépression ?
TNC : pathologie neurodégénérative comportementale ?

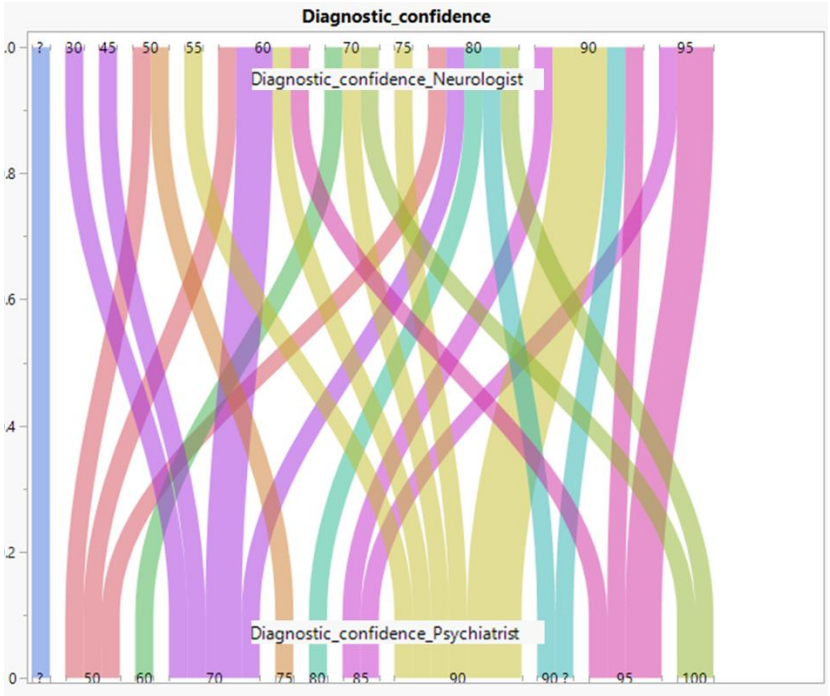
Marqueurs d'imagerie (n=25) : PET-TDM

	NEURO (N=7)	PSY (N=18)	TOTAL (N=25)	p-value
Présence d'un hypométabolisme	3 (42.8%)	5 (27.8%)	8 (32%)	0.468
Profil dégénératif	1 (14.3%)	1 (5.5%)	2 (8%)	0.470

Plus d'hypométabolisme chez les patients neurologiques mais non exclusif.
Prés d'1/3 des patients considérés comme psychiatrique avait des anomalies au PET FDG.
Zone grise ?

Instabilité diagnostique (n=29)

Variabilité notable entre évaluations initiales et conclusions ultérieures
Variation de la confiance diagnostique entre neurologue et psychiatre.



37,9 % des diagnostics révisés, soit 11 patients après staff multidisciplinaire

Variabilité des symptomes
Intérêt de l'ajout des biomarqueurs et de la multidisciplinarité

Classement « indéterminé » utilisé pour minimiser le risque d'erreur

Concordance avec les données antérieures

Devant un syndrome frontal d'apparition tardive :

→ 31.4 à 62.3% de diagnostics psychiatriques ⟶ **72.4% (N=21)**

→ 37.6 à 54.9% de diagnostics neurodégénératifs ⟶ **24.1% (N=7)**

Choix d'inclusion de patients avec antécédents psychiatriques
La zone grise tend le plus souvent vers la psychiatrie ?
Analogie avec les DFT Phénocopie
Time will tell !



Dols et al. 2016, Vijverberg et al. 2017, Krudop et al. 2017, Overbeek et al. 2020

Réserve cognitive et comportementale

- Problématique socio-éducative
  - 13,8% ont un diplôme supérieur, chiffre inférieur aux 27,7 % relevés par l'INSEE en 2023 pour les 55-64 ans
  - Nombreux patients avec une certaine fragilité neurodéveloppementale en cognition sociale.
- Concept de réserve comportementale ?

Insee 2023; Stern Y, 2012

Recommandations à l'issue du protocole

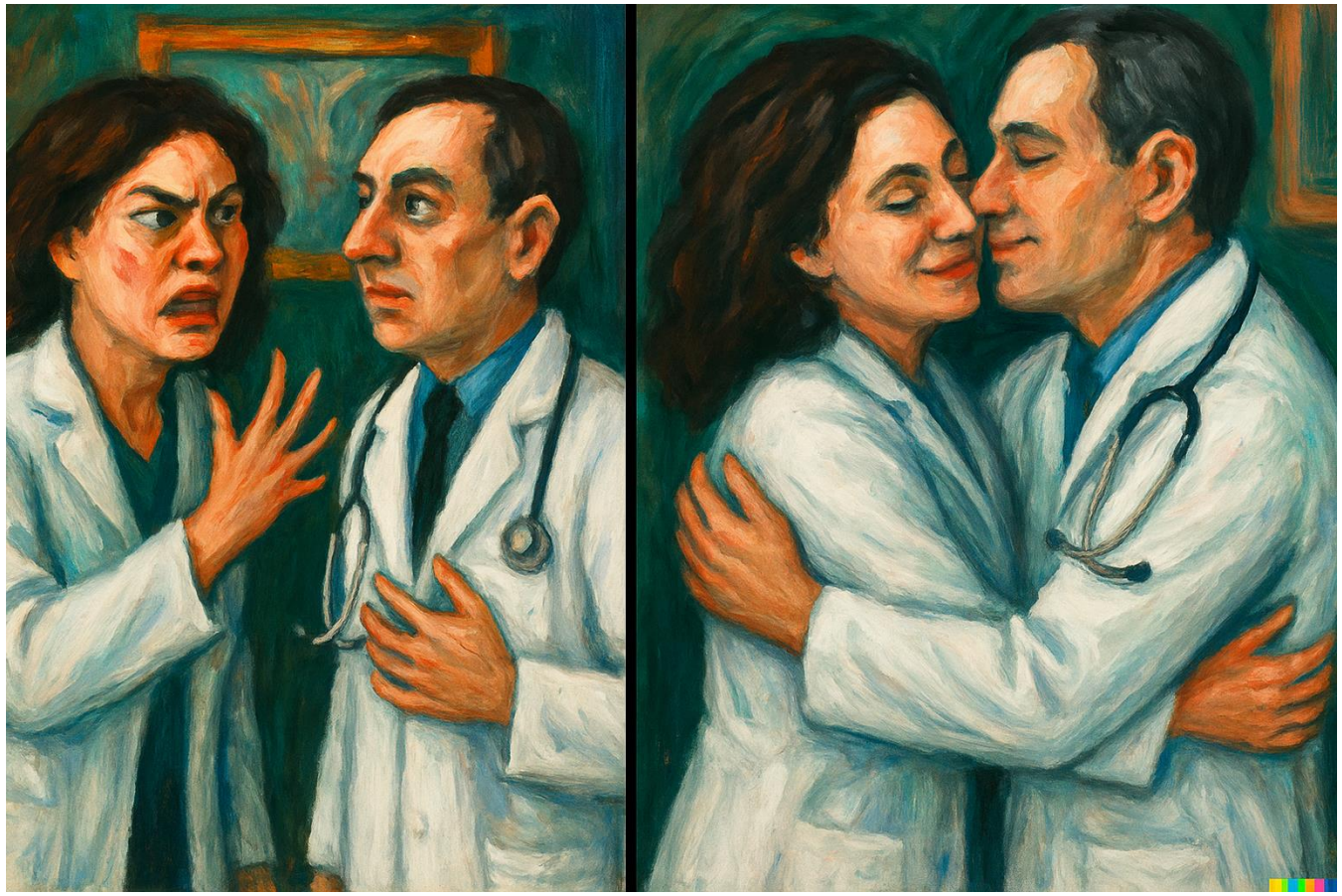
- Interrogatoire psychiatrique détaillé comprenant une évaluation de l'anxiété
- Examen neurologique détaillé, et anamnèse neurodéveloppementale
- Bilan neuropsychologique comprenant une évaluation de la mémoire du travail, du langage (appariement sémantique) et de la cognition sociale (reconnaissance des émotions)
- IRM cérébrale (T1 avec Harper Scale et FLAIR avec évaluation de la leucopathie)
- PET FDG (attention aux zones grises). C9, Nfl ?
- Réévaluation régulière des diagnostics, examens comparatifs et multidisciplinaires

Perspectives

- Nouveau bilan et décision diagnostique collégiale à 2 ans : le temps et l'interaction semblent les meilleurs alliés.
- Mieux évaluer le processus de décision diagnostique : poids de l'intuition, de la spécialité/expérience/personnalité du médecin, de l'examen clinique, des biomarqueurs : analyse de la confiance diagnostique dans d'autres cohortes : GENFI actuellement.
- Développer des outils de différenciation validés : algorithme basé sur les données du protocole, de Genfi et de DIPPA FTD (Amsterdam/Munich/Sidney/Montréal/Milan)
- Evaluation de la créativité et de la motivation
- IRM fonctionnelles, données de volumétrie, neurofilaments, analyses génétiques : Trop de marqueurs tuent les marqueurs ? Ralentissent le processus ?

Zone grise un jour, zone grise toujours ?

Faut-il encore créer des cases nosologiques avec le risque de séparer les spécialités ?



Un grand merci à toutes les personnes qui ont contribué à ce protocole

Neurologie
Pr David Wallon
Dr Alexandre Morin
Dr Aline Zarea

Neuropsychologie
Mme Dorothée Pouliquen
Mme Evangeline Bliaux
Mme Lauriane Boinet

Orthophonie
Mme Léopoldine Deheinzelin
Mme Aurore Brissard

CIC Neurosciences
Mme Véronique Hannier

Radiologie
Dr Pierre Guillem

Psychiatrie
Pr Olivier Guillin
Dr Caroline Queïnnec
Dr Pierre Quesada
Dr Victor Boyer
Dr Frédérique Terranova

Neuropsychologie
Mr Jordan Pochon
Mme Audrey Barré

Médecine nucléaire
Dr Pierre Decazes

Neurologie
Pr Olivier Martinaud

Neurologie
Pr Richard Levy
Pr Béatrice Garcin
Dr Théophile Bieth
Dr Emmanuelle Volle
et l'équipe du FrontLab

Neuropsychiatrie
Pr Simon Ducharme

Neurologie
Pr Yolande Pijnenburg

et les patients

Et merci à vous pour votre attention