

APPORT DE DAPHNE, ECHELLE COMPORTEMENTALE, A LA CARACTÉRISATION DES FORMES FRONTALES DE MALADIES D'ALZHEIMER

Claire Boutoleau-Brettonnière, CMRR, CHU de Nantes

*Elsa Lehingue, CHU de Lyon
Julien Gueniat, CHU de Dijon
Sandra Jourdaa, CH de Dax*



Forme frontale de MA

Entité mal connue, peu explorée, pas de consensus

- Johnson, 1999 dans un article d'Archives of Neurology.
 - A propos de 3 patients avec un syndrome **dyséxécutif** prédominant
 - à charge amyloïde égale, plus de **dégénérescence neurofibrillaire en frontal** chez les 3 patients dyséxécutifs.
- Blennerhassett, 2014
 - A propos de 6 patients répondant aux critères révisés de vfDFT (Rascovsky, 2011) comparés à 6 MA typiques et 6 DFT
 - Plus de plaques amyloïdes en frontal /DNF

Apport de l'imagerie

Woodward et al., 2014

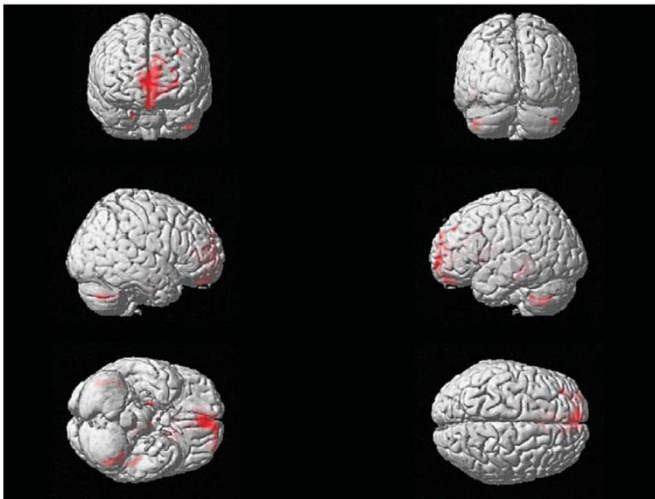
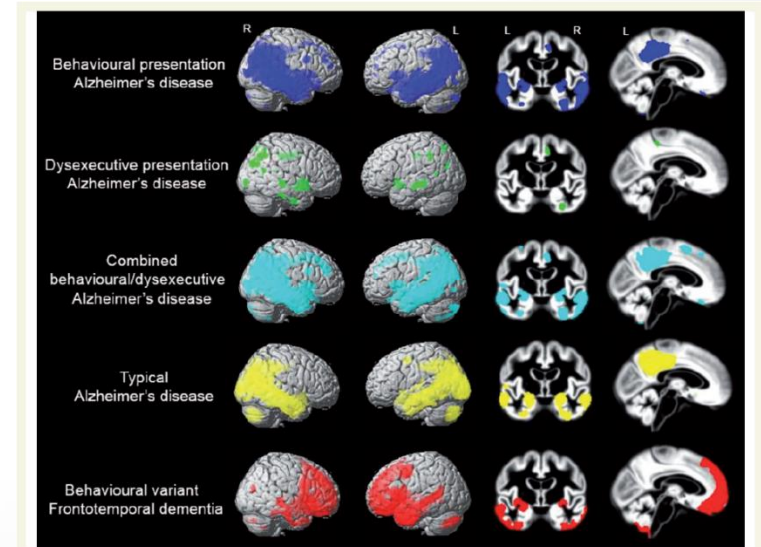


Fig. 2. Statistical parametric mapping of FvAD versus AD patients.

Hypométabolisme
orbitofrontal et frontal médial
en PET FDG chez 13 patients

Ossenkoppele et al, 2015

Pattern MAf assez proche des MA
en IRM VBM



Apport de la génétique

Larner *et al*, 2006. **Frontal variant Alzheimer's disease: a reappraisal**; Larner, 2013. **Presenilin-1 mutations in Alzheimer's disease: an update on genotype-phenotype relationships**

- ❑ Définition par le phénotype clinique et le génotype
- ❑ Pas de corrélation, ni avec atrophie frontale, ni avec anatomopathologie etc.

Wallon *et al.*, 2012 **Definite Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia with C9ORF72 Expansions Despite Positive Alzheimer's Disease Cerebrospinal Fluid Biomarkers.**

A Début progressif

B Histoire claire d'aggravation de la cognition

Critères de MacKahn, 2011

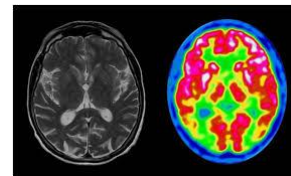
C Déficit prédominant évident à l'interrogatoire et l'examen

C1 Syndrome amnésique



C2 Présentations non mnésiques

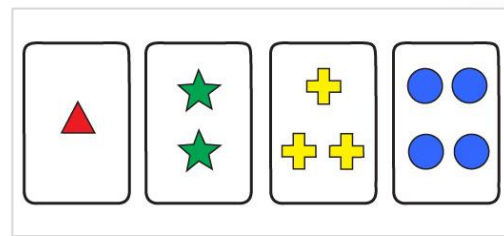
- Troubles du langage
- Troubles visuels inauguraux
- Syndrome dyséxécutif et/ou comportemental



Variant frontal de MA

Critères de Dubois, 2014

Troubles du comportement précoces et progressifs
incluant apathie ou désinhibition
ou Syndrome dyséxecutif



Marqueurs Alzheimer positif

- Biomarqueurs du LCS
- PET amyloïde
- Mutation autosomale dominante

The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features

Rik Ossenkoppele,^{1,2,3,4} Yolande A. L. Pijnenburg,³ David C. Perry,¹
Brendan I. Cohn-Sheehy,¹ Nienke M. E. Scheltens,³ Jacob W. Vogel,² Joel H. Kramer,¹
Annelies E. van der Vlies,³ Renaud La Joie,² Howard J. Rosen,¹ Wiesje M. van der Flier,^{3,5}
Lea T. Grinberg,^{1,6} Annemieke J. Rozemuller,³ Eric J. Huang,⁶ Bart N. M. van Berckel,⁴
Bruce L. Miller,¹ Frederik Barkhof,⁴ William J. Jagust,² Philip Scheltens,³
William W. Seeley^{1,6} and Gil D. Rabinovici^{1,2}

Proposition de critères opérationnels

- Groupe de patients **MA comportementaux** définis par:
 - Pathologie amyloïde (PET amyloïde ou LCS ou neuropathologie)
 - 1) Diagnostic clinique de vfDFT possible
 - ou 2) Diagnostic différentiel possible entre vfDFT possible ou MA
 - ou 3) Diagnostic clinique de “variant frontal de MA” pendant leur vie

Apport de DAPHNE au diagnostic de MA frontale?

▪ DAPHNE :

Désinhibition, **A**pathie, **P**ersévérations, **H**yperoralité, **N**égligence & perte d'**E**mpathie :

→ outil simple

→ validé pour le screening et le diagnostic vfDFT vs MA , PSP et bipolarité (Boutoleau-Bretonnière, 2015)

- DAPHNE- 6 : cut off à **4/6 (92% sensibilité)**
- DAPHNE-40 (sum of the boxes) cut off à **15/40 (92% spécificité)**

1 DESINHIBITION	NA	Normal (0)	Trouble très léger (1)	Trouble léger (2)	Trouble modéré (3)	Trouble sévère (4)
Perte des convenances sociales		Pas de trouble	Le sujet fait des remarques désagréables, blessantes à ses proches ; le sujet recherche des contacts avec des gens qu' il ne connaît pas	Le sujet fait des remarques désagréables, gênantes, blessantes aux gens qu' il ne connaît pas	Le sujet n' est plus capable de participer à une activité sociale du fait de conduites inappropriées (impatience aux caisses de supermarché etc.).	Le sujet interrompt les activités des gens qu' il ne connaît pas, a des actions inappropriées telles, qu' il trouble l' ordre social (propos obscènes, déambulation, urination...)
Jovialité inappropriée		Pas de trouble	Le sujet est jovial et rit excessivement mais dans des situations appropriées et peut se taire si on lui dit	Le sujet est jovial et rit excessivement dans des situations appropriées mais sans pouvoir s' arrêter	Le sujet est jovial dans des situations gênantes socialement (en abordant des inconnus...)	Le sujet est jovial et dit des choses inconvenantes et très gênantes (blagues, ricanement) dans des situations inappropriées (lors de funérailles, devant de jeunes enfants...)
Dépenses inconsidérées		Pas de trouble	Le sujet achète beaucoup par correspondance, par internet ou plusieurs fois un même objet de faible valeur mais peut être en partie raisonné	Le sujet achète beaucoup par correspondance, par internet ou plusieurs fois un même objet de faible valeur sans pouvoir être raisonné	Le sujet achète à de multiples reprises des objets qui ne lui servent à rien, des objets onéreux et ne comprend pas que c' est excessif	Le sujet s' est endetté du fait de ses achats multiples, ou du fait de jeux d' argent (casino, grattage etc.)
Desinhibition sexuelle		Pas de trouble	Le sujet fait des blagues, tient des propos à caractère sexuel, non appropriés à la situation mais peut s' arrêter	le sujet fait des blagues, tient des propos à caractère sexuel, non appropriés à la situation et incontrôlés . Il peut joindre le geste à la parole.	Le sujet fait des blagues, tient des propos à caractère sexuel, non appropriés à la situation et incontrôlés . Il joint le geste à la parole et est indécent (se deshabille dans des endroits inappropriés...).	Le sujet a des conduites sexuelles inappropriées (masturbation en public, zoophilie, attouchement sur mineurs...)
2 APATHIE						
Perte d' initiative, d' intérêt social		Pas de trouble	Le sujet doit être stimulé pour faire des activités inhabituelles mais réussit à les faire.	Le sujet peut faire ses activités habituelles mais s' interrompt dans la réalisation d' une tâche habituelle. Il peut la reprendre si on le stimule	Le sujet s' interrompt dans la réalisation d' une tâche et ne reprend pas quand on le stimule ou n' a plus envie de faire ses activités habituelles	Le sujet n' est intéressé par rien, ne fait rien de la journée malgré les stimulations, il reste assis dans son fauteuil ou couché toute la journée
3 PERTE D' EMPATHIE						
Emoussement affectif, indifférence		Pas de trouble	Le sujet se plaint d' avoir moins d' affects envers ses proches	Le sujet s' intéresse moins aux récits de ses proches ou aux faits d' actualité connotés émotionnellement. Il exprime moins ses émotions	Le sujet est indifférent vis-à-vis de ses proches au point de ne pas être attentionné ou n' est plus concerné lorsque l' on parle de lui	Le sujet n' exprime ou ne décode plus aucune émotion ; il peut avoir des réactions émotionnelles inappropriées
4 PERSEVERATIONS						
Idées fixes, comportements stéréotypés (tics, collectionnisme, bruxisme...)		Pas de trouble	Le sujet amasse des objets ou a du mal à jeter ou a une activité de plus en plus routinière	Le sujet collectionne des objets inhabituels, ou ne jette plus rien ou a des activités ritualisées (même trajet...) ou des obsessions (heure...) Mais cela est compatible avec une vie sociale.	Le sujet accumule quantité d' objets ou a très souvent du mal à rester assis ... Il a des rituels très fréquents au point de nuire à son entourage	Le sujet à des rituels incessants : grincement de dents, frottement sur corps, (voire blessure par grattage), manipulation de vêtements, agrippement d' objets à sa portée, répétition de mots ou de phrases. Ne tient pas en place
5 HYPERORALITE						
Troubles du comportement alimentaire -préférence nouvelle pour les sucreries		Pas de trouble	Le sujet a une préférence nouvelle pour les sucreries alors qu' il n' en mangeait pas avant.	Le sujet a des préférences ou bizarreries alimentaires que l' on peut en partie raisonner.	Le sujet mange ou boit de manière excessive sans que l' on puisse le raisonner (cadenas sur les placards...)	Le sujet mange ou boit tout ce qui est à sa portée, y compris dans les assiettes et les verres des autres ou mange des choses non comestibles.
Boulimie, glotonnerie		Pas de troubles	Le sujet mange plus qu' avant, a pris du poids	Le sujet mange de manière glotonne, voracement, sans cependant se salir	Le sujet mange vite, salement, mange de grosses bouchées au risque de s' étouffer	Le sujet mange salement, avec les mains, ne coupe plus ses aliments, garde les aliments dans la bouche. A pris beaucoup de poids.
6 NEGLIGENCE						
Négligence de l' hygiène personnelle Négligence vestimentaire		Pas de trouble	Le sujet est moins coquet, moins soigné dans sa tenue.	Le sujet doit être stimulé pour aller se laver ou pour changer de vêtements	Le sujet peut se laver ou changer de vêtements uniquement sous la menace ou par ruse de ses proches	Incurie majeure (ongles sales, cheveux sales, vêtements tachés etc.)

6 NEGLIGENCE	NA	Normal (0)	Trouble très léger (1)	Trouble léger (2)	Trouble modéré (3)	Trouble sévère (4)
<p>Négligence de l'hygiène personnelle- Négligence vestimentaire</p>		Pas de trouble	Le sujet est moins coquet, moins soigné dans sa tenue.	Le sujet doit être stimulé pour aller se laver ou pour changer de vêtements	Le sujet peut se laver ou changer de vêtements uniquement sous la menace ou par ruse de ses proches	Incurie majeure (ongles sales, cheveux sales, vêtements tachés etc.)

Apport de DAPHNE au diagnostic de MA frontale?

- **DAPHNE 2:**

Objectif principal : étudier l'apport de DAPHNE au diagnostic différentiel et à la caractérisation des formes frontales de MA

Objectifs secondaires : étudier les caractéristiques en prospectif de la MAf au plan neurologique, neuropsychologique, en imagerie et sur les biomarqueurs du LCS

PATIENTS ET METHODES

...

Apport de DAPHNE au diagnostic de MA frontale

- **Design :**
 - Prospective
 - Multicentrique nationale : 5 centres (Angers, Bordeaux/Dax, Dijon, Lyon, Nantes)
- **3 groupes étudiés :**
 - Groupe MAf de DAPHNE 2 (N souhaité 15 à 20)
 - Comparé aux groupes vfDFT et MA (DAPHNE 1)
- **Critères d'inclusion :**
 - Troubles du comportement ayant fait évoquer le diagnostic de vfDFT
 - MMSE ≥ 18
 - **Biomarqueurs LCS ou PET amyloïde en faveur d'une MA**
 - IRM morphologique avec score Fazekas < 2
 - Accord oral de non opposition
 - Présence d'un aidant

Apport de DAPHNE au diagnostic de MA frontale

- **Critère d'évaluation principal :**
 - Validité discriminante de l'échelle DAPHNE
- **Analyse statistique :**
 - Degré de significativité retenu : 5%
 - Validité discriminante de DAPHNE : étude des scores moyens des différents groupes, avec ANOVA, courbes ROC...
- **Considérations éthiques :**
 - Autorisation de la CNIL
 - Validation par le Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)

Apport de DAPHNE au diagnostic de MA frontale

- **Visite d'inclusion : 1/2 journée en consultation mémoire**
 - Recueil données cliniques et paracliniques
 - Evaluation neuropsychologique dont cognition sociale :
MMSE, RLRI 16, BREF, figure de Rey, TMTA/B, fluences verbales, WSCT, DO80, test du zoo de la BADS, faux pas, visages d'Ekman, Reading Mind in the Eyes
 - Evaluation comportementale et évaluation du fardeau:
 - DAPHNE
 - Zarit

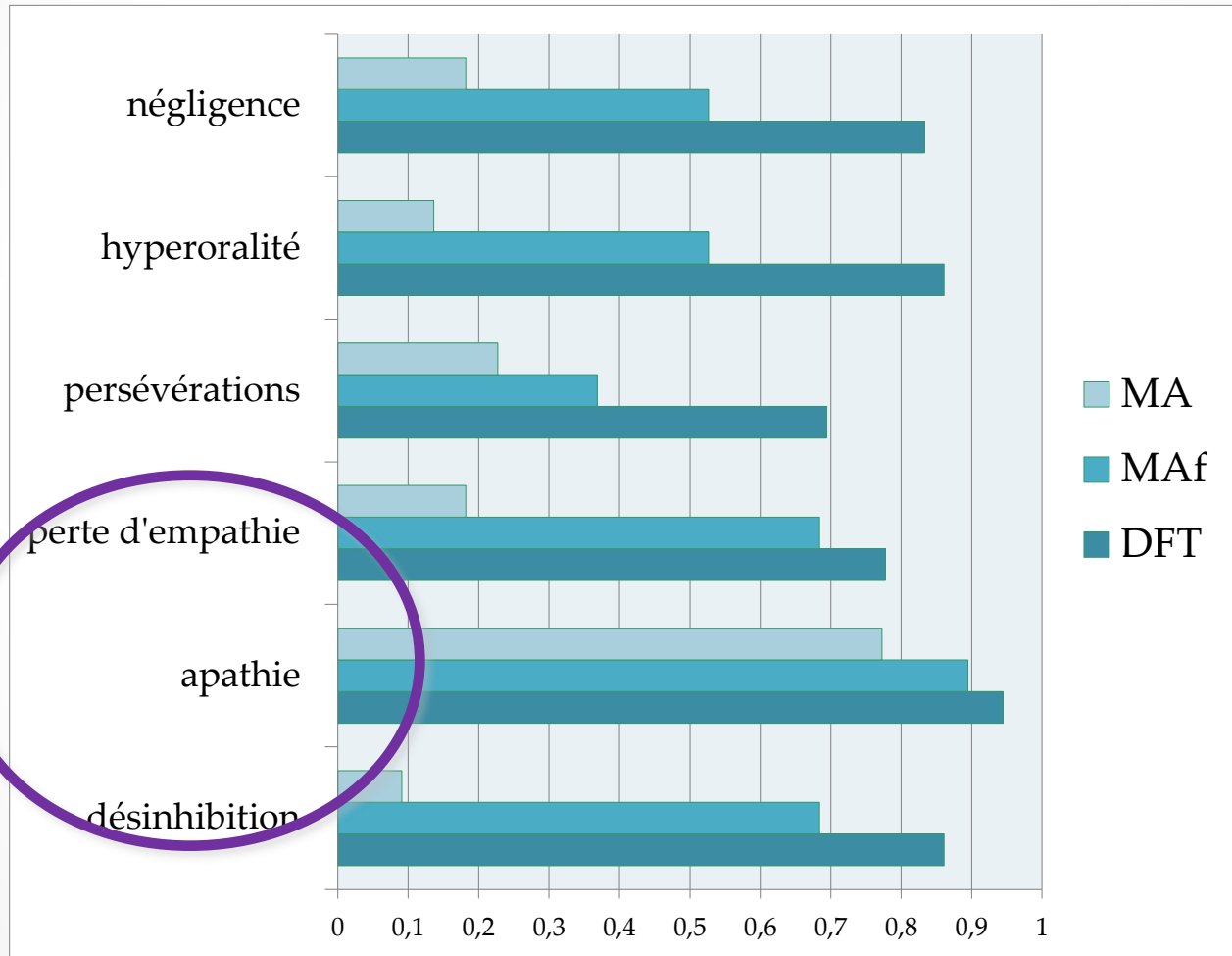
RESULTATS

...

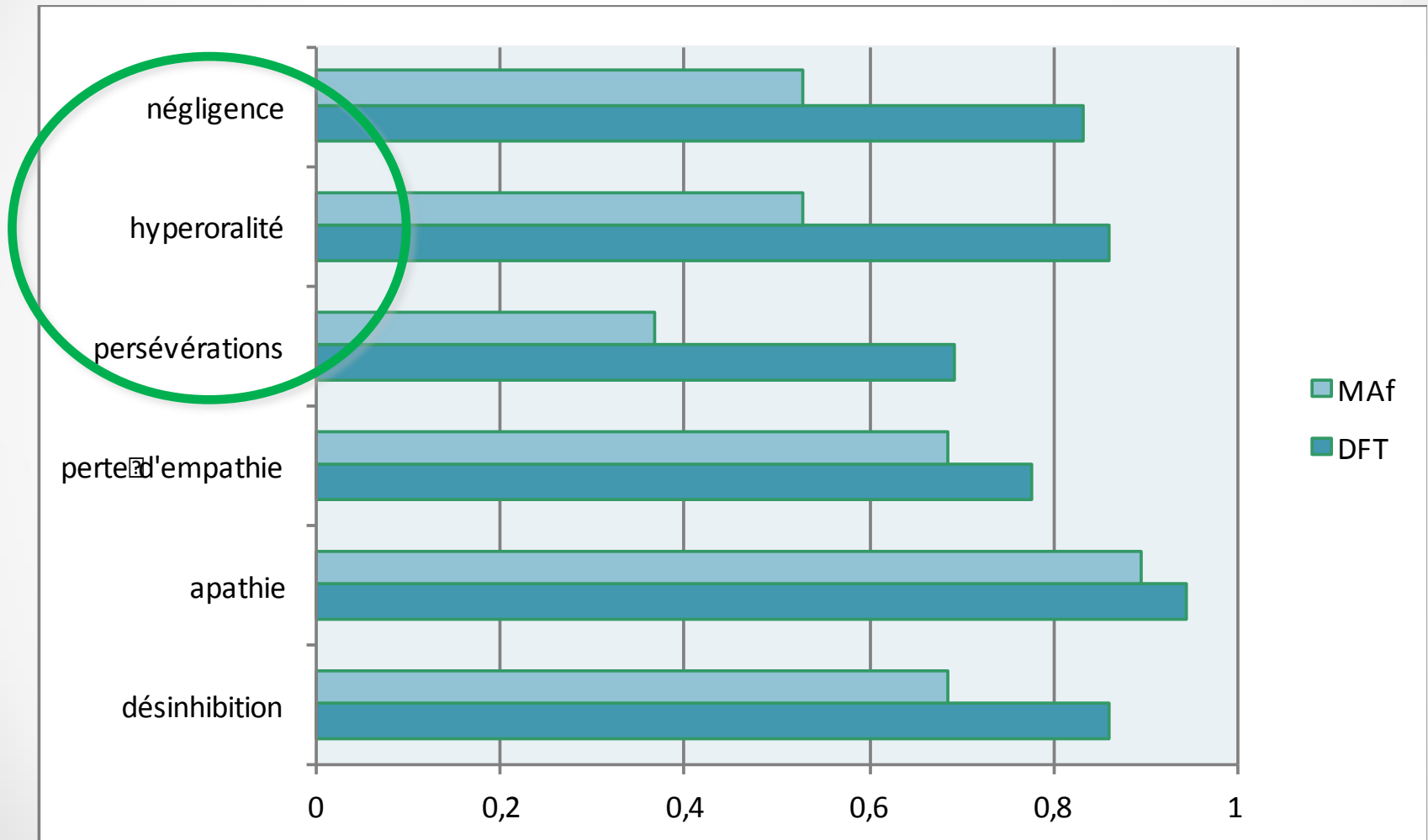
Caractéristiques des populations

	vfDFT (n=36)	MA (n=22)	MAf (n=20)
Age, années	66,0 ± 8,3	65,4 ± 7,3	70,8 ± 6,58
Age des aidants	59,1 ± 13,5	64,2 ± 6,6	63,2 ± 12,9
Sexe féminin	42% (n = 15)	45% (n = 10)	36,8% (n = 7)
Durée d'évolution de la maladie, années	4,5 ± 2,7	3,8 ± 1,3	5,0 ± 2,9
MMSE / 30	23,6 ± 3,6	23,5 ± 2,5	23,68 ± 3,8

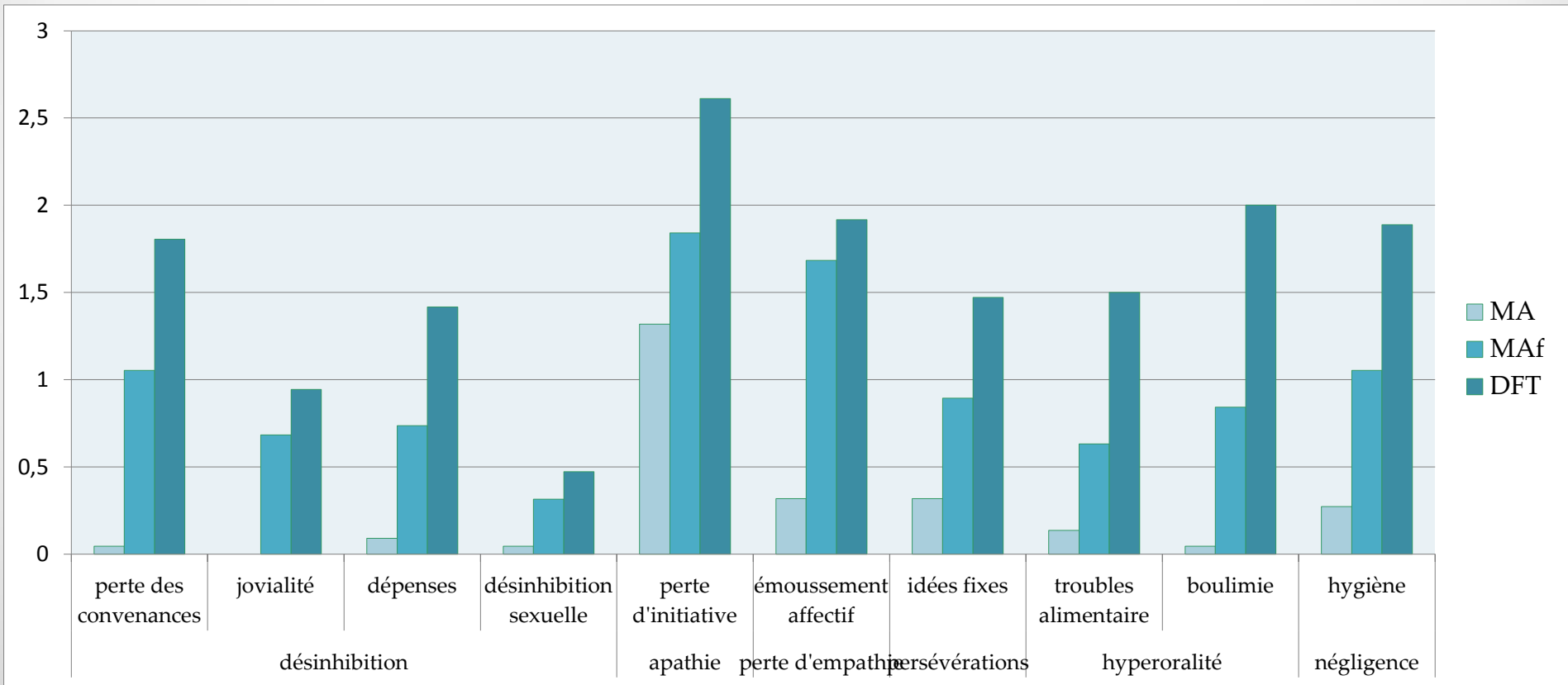
DAPHNE 6: 3 groupes



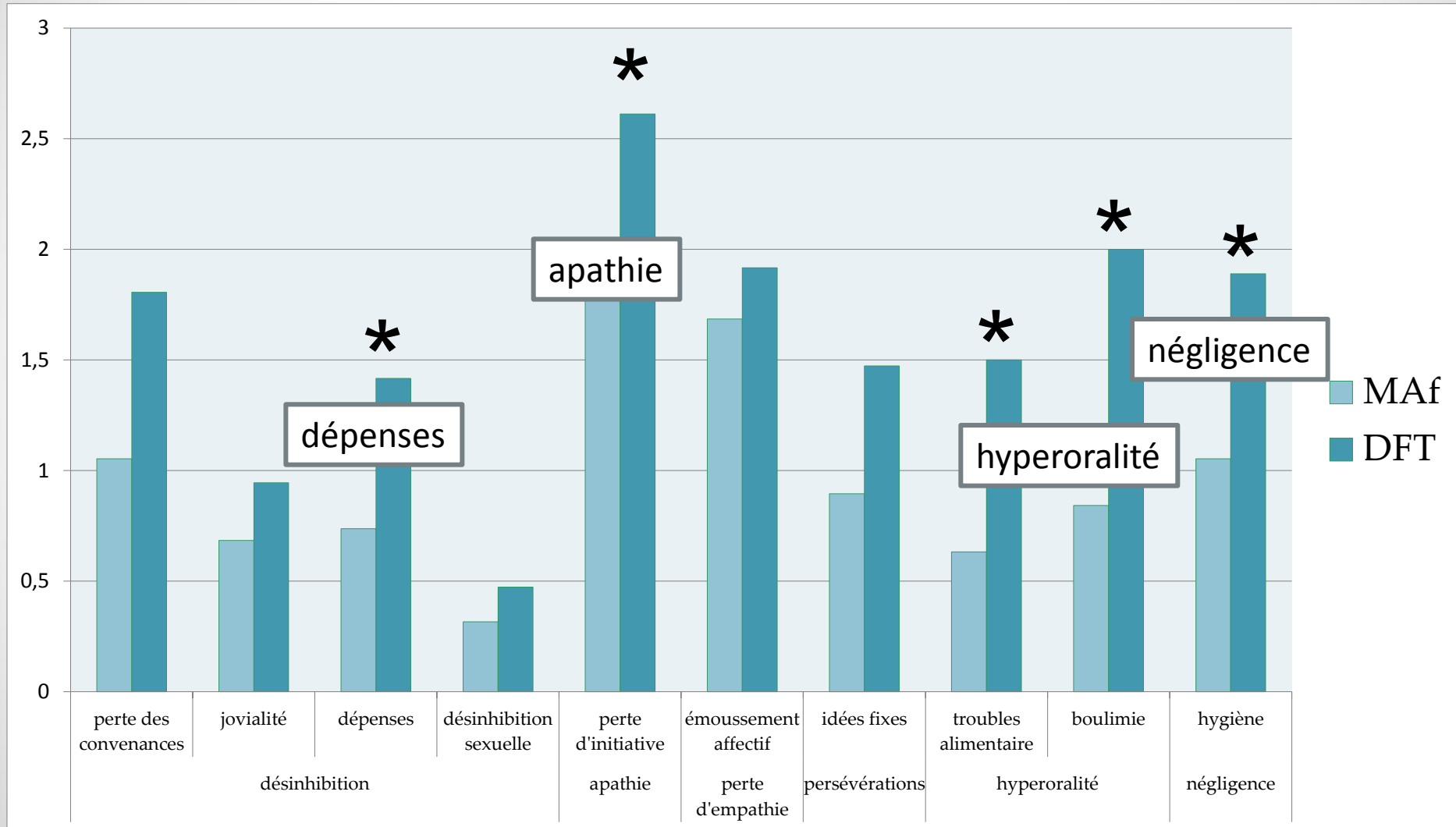
DAPHNE 6: *MAf vs DFT*



DAPHNE 40: 3 groupes

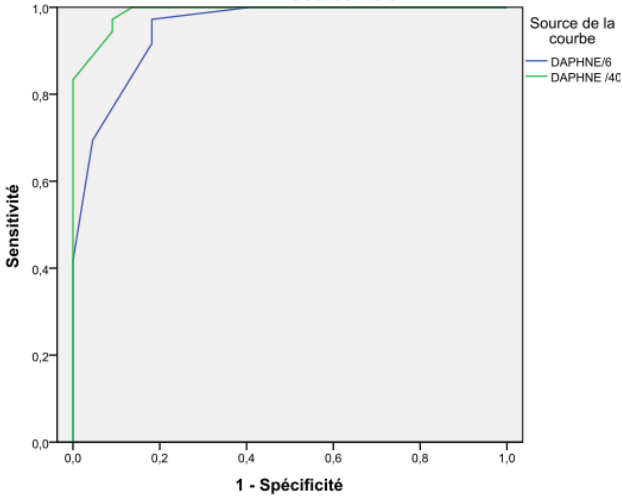


DAPHNE 40: *MAf vs DFT*



DFT vs MAf : **sensibilité** 92% pour DAPHNE 6 (≥ 4)
spécificité 84% pour DAPHNE 40 (≥ 16)

Courbe ROC



DFT vs MA

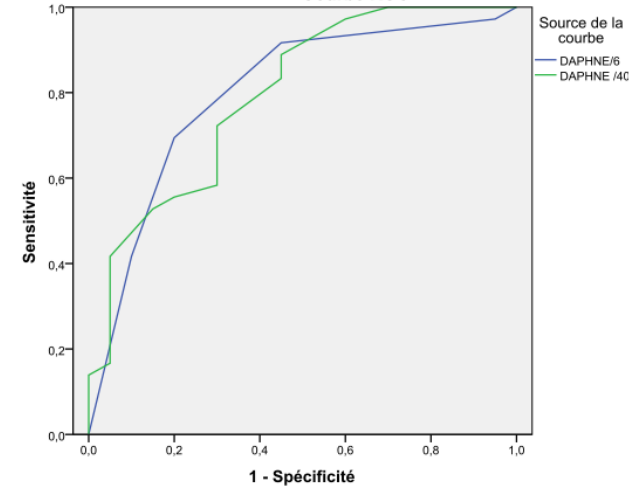
DAPHNE6 ASC= 0,95

IC_{95%} 0,896-1,000

DAPHNE40 ASC= 0,989

IC_{95%} 0,971-1,000

Courbe ROC



DFT vs MAf

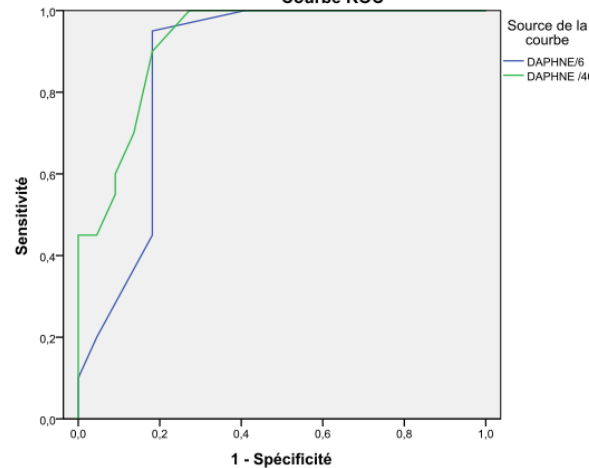
DAPHNE6 ASC= 0,799

IC_{95%} 0,692-0,926

DAPHNE40 ASC= 0,794

IC_{95%} 0,669-0,918

Courbe ROC



MA vs MAf

DAPHNE6 ASC= 0,864

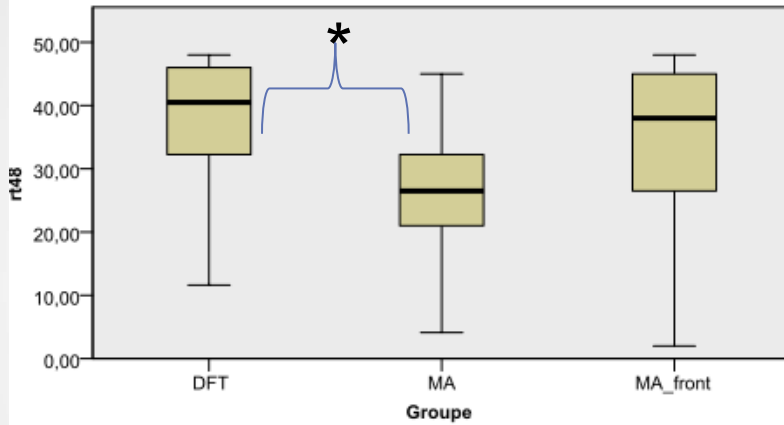
IC_{95%} 0,741-0,986

DAPHNE40 ASC= 0,923

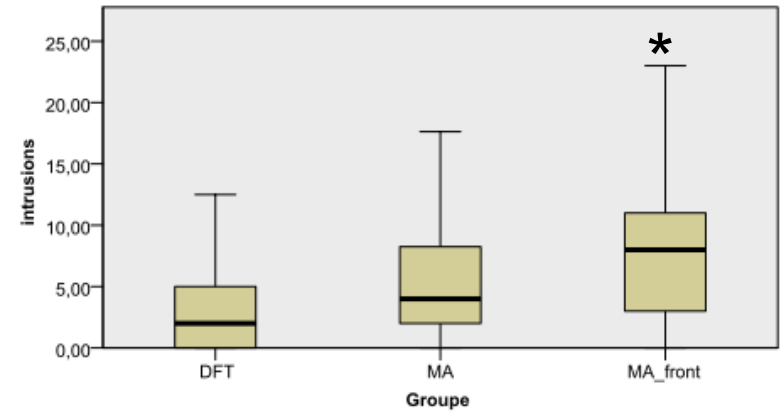
IC_{95%} 0,843-1,000

Neuropsychologie

Test de Kruskal-Wallis à échantillons indépendants

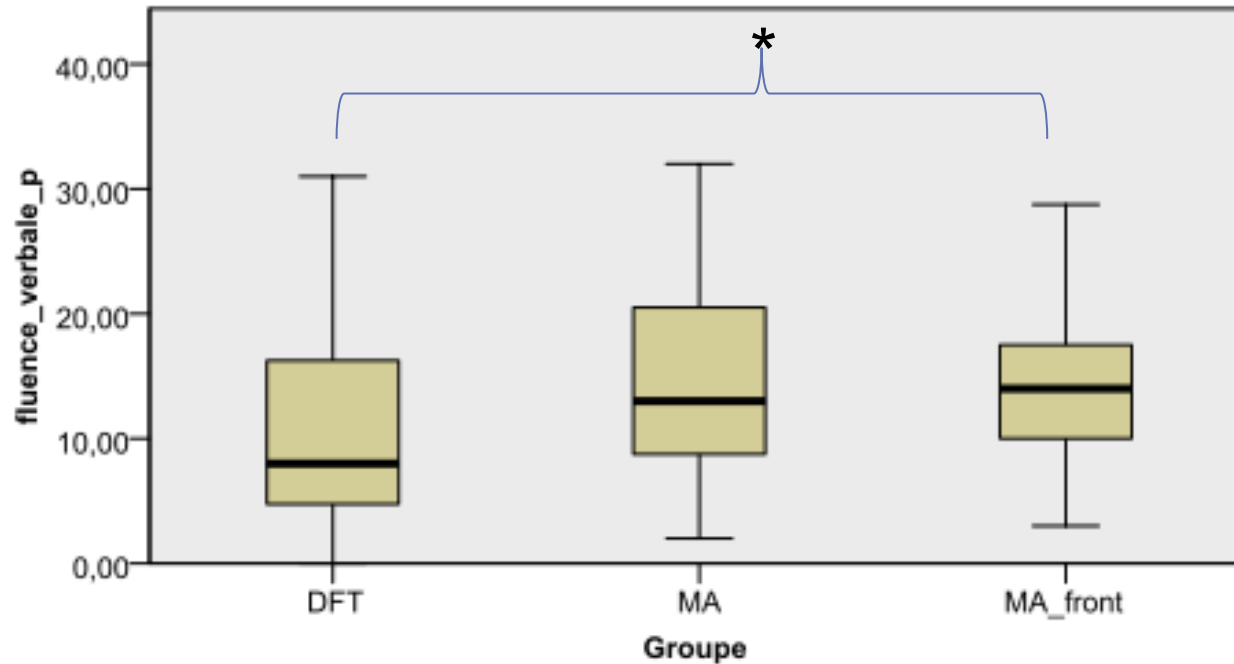


Test de Kruskal-Wallis à échantillons indépendants

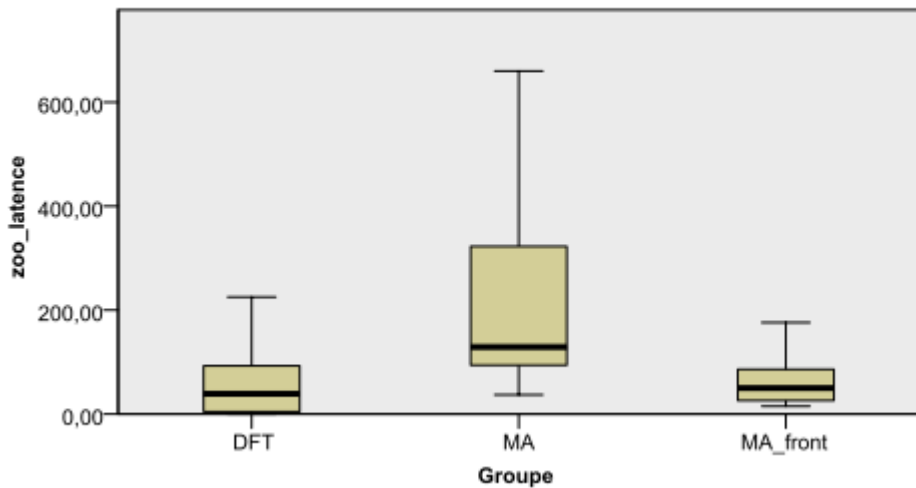


Neuropsychologie

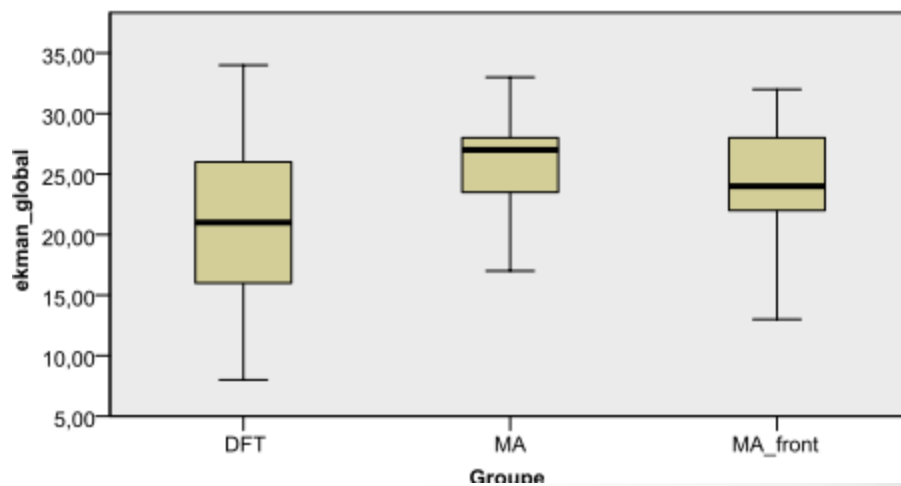
Test de Kruskal-Wallis à échantillons indépendants



Test de Kruskal-Wallis à échantillons indépendants



Test de Kruskal-Wallis à échantillons indépendants



Le fardeau de l'aidant

- Échelle ZBI (Zarit Burden Inventory)
 - Dans le groupe MAf → $43,31 \pm 15,77$
 - Dans le groupe vfDLFT → $45,86 \pm 19,67$
- Pas de différence significative entre les deux groupes ($p=0,93$)

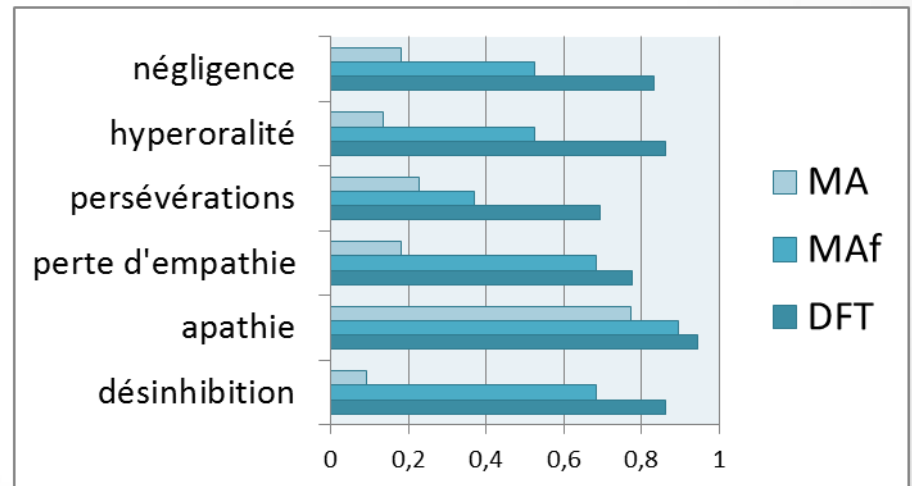
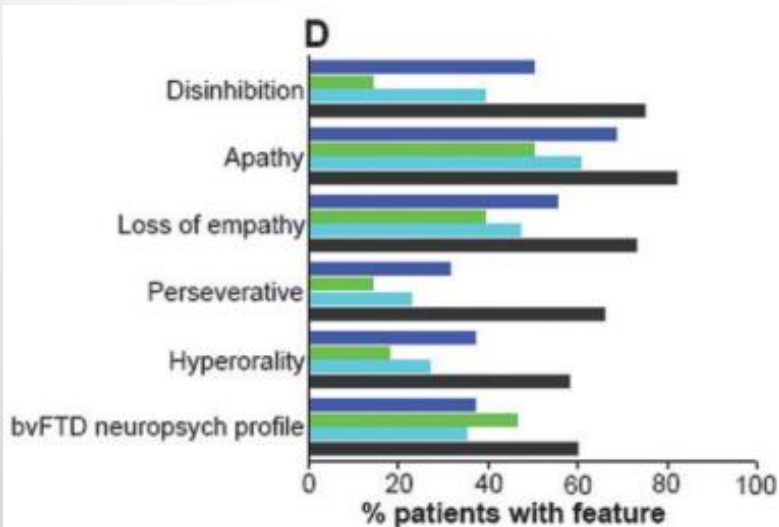
En Résumé

...

DAPHNE

- On retrouve les même caractéristiques comportementales que dans la population d'Ossenkoppele

- 1 Apathie
- 2 Perte d'empathie
- 3 Désinhibition



- (Ossenkoppele, 2015)

DAPHNE

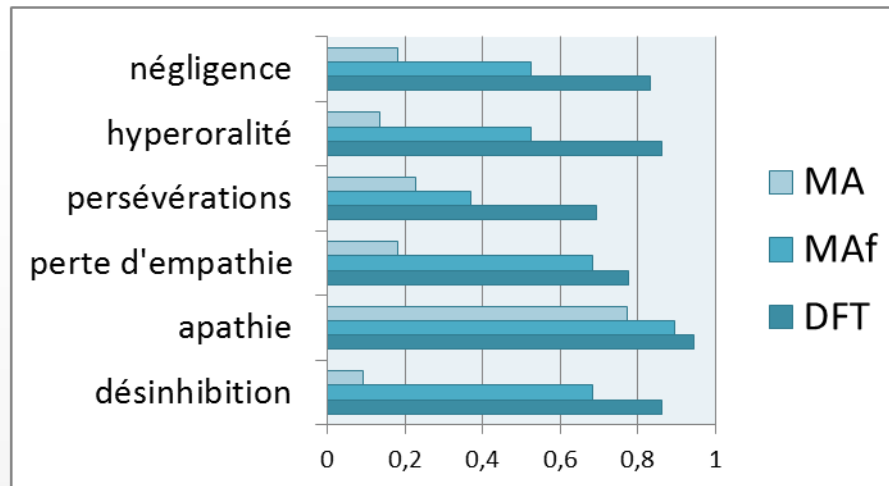
- Le comportement qui est la caractéristique centrale au plan du phénotype clinique permet aussi de distinguer les groupes de patients

Symptômes les plus fréquents

- 1 Apathie
- 2 Perte d'empathie
- 3 Désinhibition

Symptômes discriminants

- 1 Hyperoralité
- 2 Négligence physique précoce
- 3 Persévérations



DAPHNE = outil discriminant

- Confirmation de l'intérêt de DAPHNE et donc de l'analyse précise du comportement en pratique clinique courante de consultation mémoire
- avec une très bonne sensibilité et une bonne spécificité
- pour différencier **les pathologies Alzheimer mnésiques ou frontales** des pathologies vfDFT

Quelques perspectives...

- Analyse imagerie et biomarqueurs
- Quels facteurs peuvent influencer sur la réserve cognitive frontale?
 - Evènements de vie (trauma crânien etc.)
 - Personnalité prémorbide (personnalité sous jacente sthénique? : inventaire de personnalité)
- Profil génétique (APoE, préséniline, C9ORF 72)
- Etude du profil évolutif des patients MA frontaux

DAPHNE 1

Laboratoire EMC, EA 3082, Université
Lyon 2

- Catherine Thomas-Antérion
 - Olivier Koenig
 - George Michael
- CMRR, CIC et Université de Nantes**

- ▶Christelle Evrard
- ▶Laetitia Rocher
- ▶Tiphaine Charriau
- ▶Jean-Benoit Hardouin
- ▶Cédric Bretonnière

Etude multicentrique

- Catherine Thomas-Anterion, Lyon
- Martine Vercelletto, Nantes
- Frédérique Etcharry-Bouyx, Angers
- Sophie Auriacombe, Bordeaux
- Florence Lebert et Florence Pasquier, Lille
- Aurelie Richard-Mornas, Saint-Etienne

Groupe Delphi

- Sophie Auriacombe, Bordeaux
- Emilie Beauvils, Tours
- Catherine Belin, Paris
- Bernard Croisile, Lyon
- Frédérique Etcharry-Bouyx, Angers
- Olivier Godefroy, Amiens
- Didier Hannequin, Rouen
- Florence Lebert, Lille
- Pierre-Jean Ousset, Toulouse
- Martine Vercelletto, Nantes



FRANCE
ALZHEIMER
& MALADIES APPARENTÉES

DAPHNE 2

Elsa Lehingue, Lyon
Julien Gueniat, Dijon
Sandra Jourdaa, Dax
Hélène Courtemanche,
Nantes
Frédérique Etcharry-Bouyx,
Angers
Laetitia Rocher, Nantes
Margaux Alleaume, Nantes
Hélène Mollion, Lyon
Maité Formaglio, Lyon

