



# Les DLFT en 2018: Quelles sont les connaissances sur la maladie ? Où en est la recherche...?

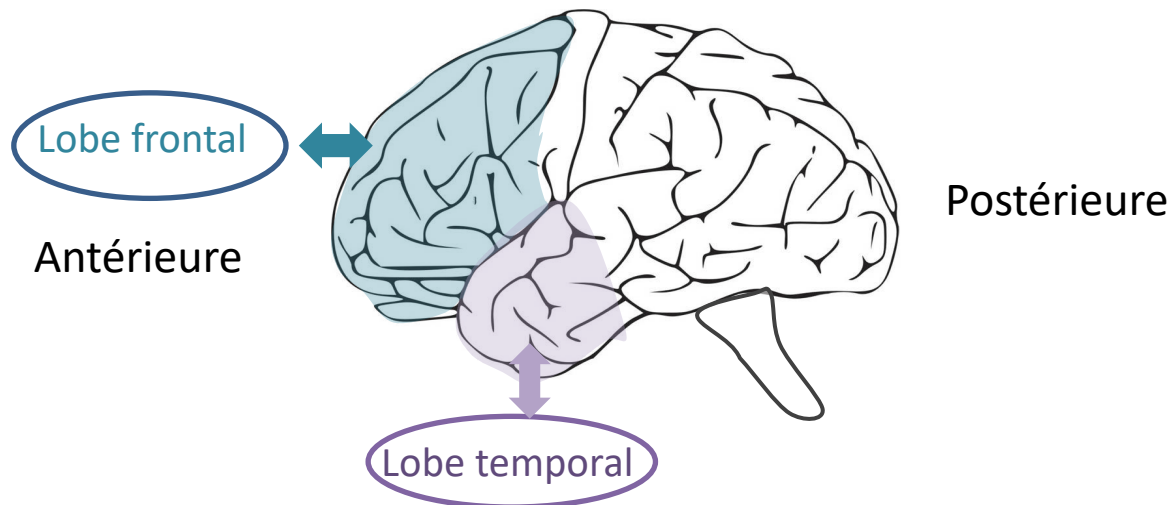
Isabelle Le Ber

*4ème journée Française des DLFT  
28 septembre 2018 - ICM Paris*



# Les dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT)

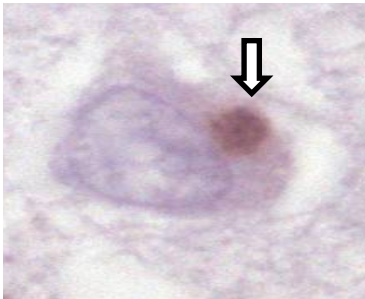
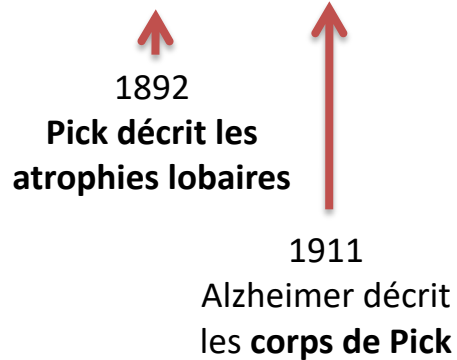
- Maladies 'apparentées à la maladie d'Alzheimer'
- Rares: elles touchent **10 000 patients** en France  
*(Maladie d'Alzheimer >850 000 patients Alzheimer en France)*
- Dégénérescence des neurones des régions frontales & temporales du cerveau
- Contrôle comportemental et des émotions, langage
- Causes encore souvent méconnues...



# De la maladie de Pick aux DLFT: plus d'un siècle de découvertes ....

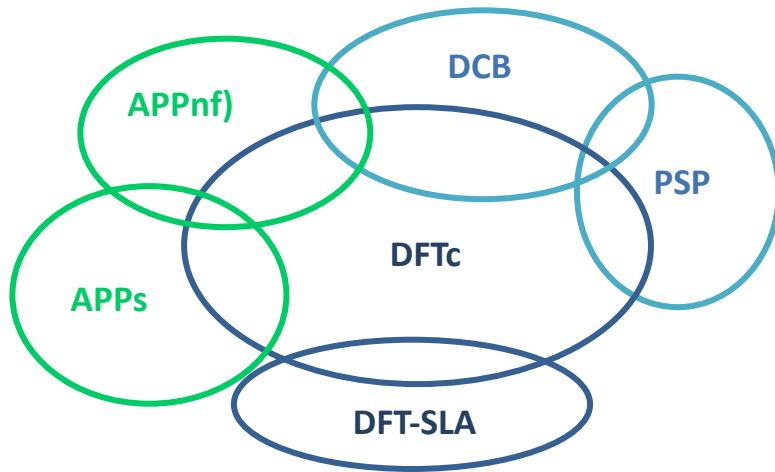


A. PICK (1854-1924)



- **Formes cliniques ?**
- **Les lésions de la maladie ?**
- **Les causes de la maladie ?**

# Les différentes formes cliniques des Dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT)

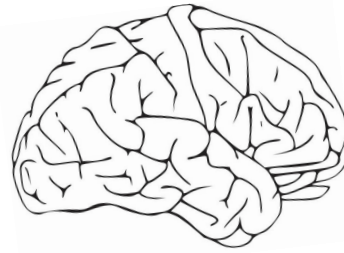


- 1996: Critères de Lund & Manchester
- 1998: Critères de Neary et collègues
- 2011: Critères de Rascovsky (DFTc)
- 2011: Critères de Gorno-Tempini (APP)

<i>Comportement</i>	{	• <u>DFT comportementale (DFTc)</u>
<i>Langage</i>	{	• Aphasie primaire progressive, variant sémantique (APPs)
	{	• Aphasie primaire progressive, variant non-fluent (APPnf)
<i>+SLA</i>	{	• DFT associée à une Sclérose latérale amyotrophique (DFT-SLA)
<i>+Sd parkinsonien</i>	{	• Dégénérescence/syndrome corticobasal (DCB)
	{	• Paralyse supranucléaire progressive (PSP)



# Les lésions cérébrales des dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT)

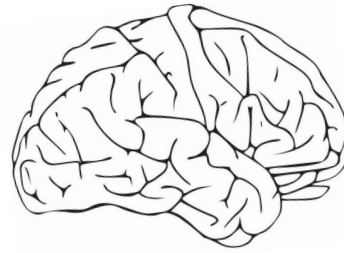


**Accumulation de protéines anormales dans les neurones des lobes frontaux et temporaux**

→ Destruction des cellules du cerveau

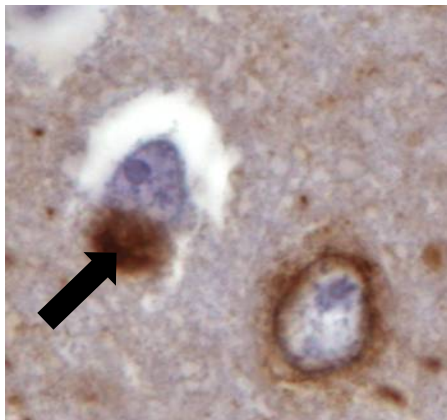
→ Symptômes

# Les lésions cérébrales des dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT)

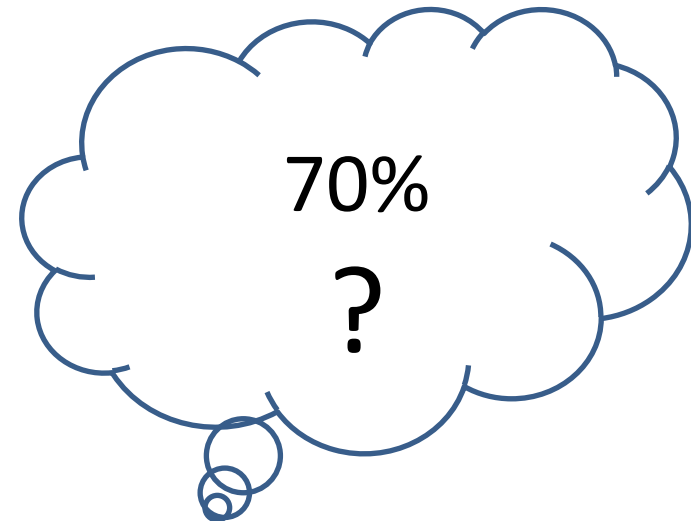


**Avant 2006**

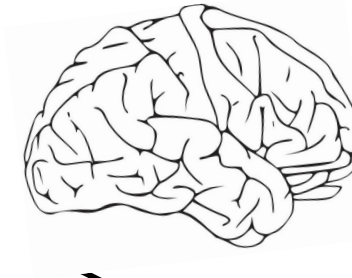
**Protéine TAU  
(DLFT-TAU)**



**30% des cas**

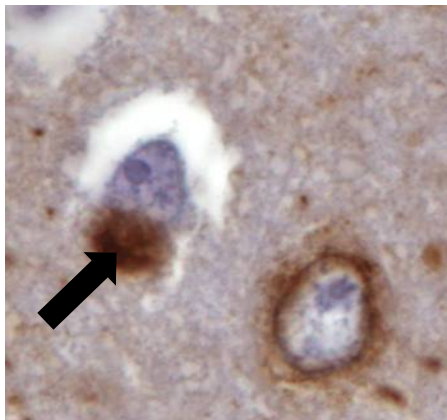


# Les lésions cérébrales des dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT)



**Avant 2006**

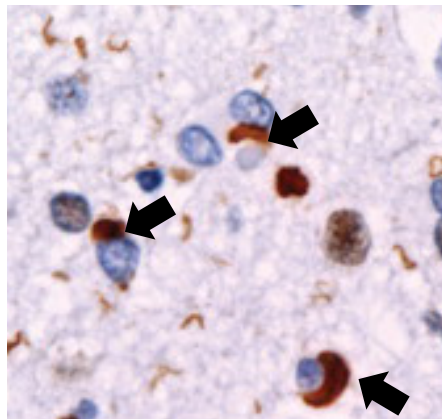
**Protéine TAU  
(DLFT-TAU)**



**30% des cas**

**2006**

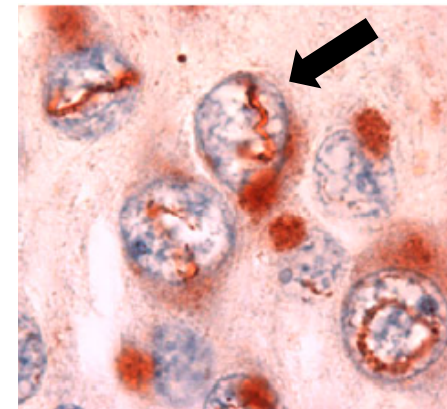
**Protéine TDP-43  
(DLFT-TDP)**



**60% des cas**

**2009**

**Protéine FUS  
(DLFT-FUS/FET)**



**10% des cas**

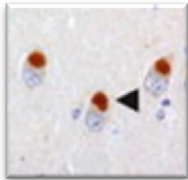
# Les lésions cérébrales des dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT)



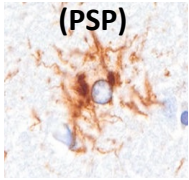
12 formes lésionnelles différentes

**Protéine TAU  
(DLFT-TAU)**

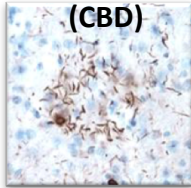
Corps de Pick



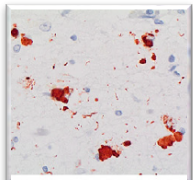
Touffes astrocytaires (PSP)



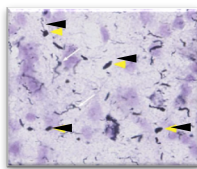
Plaques astrocytiques (CBD)



Inclusions gliales globulaires

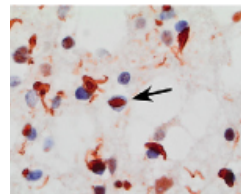


Grains argyrophyles

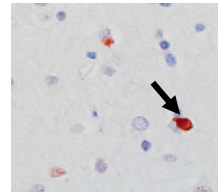


**Protéine TDP-43  
(DLFT-TDP)**

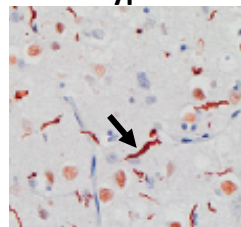
Type A



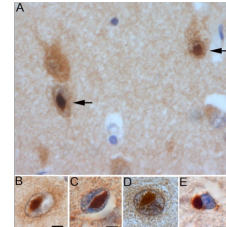
Type B



Type C

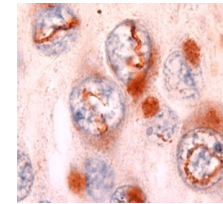


Type D

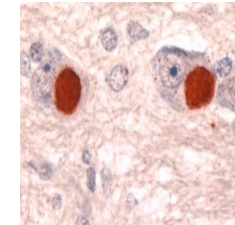


**Protéine FUS  
(DLFT-FUS/FET)**

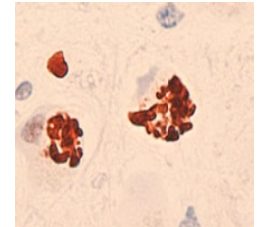
aFTLDU



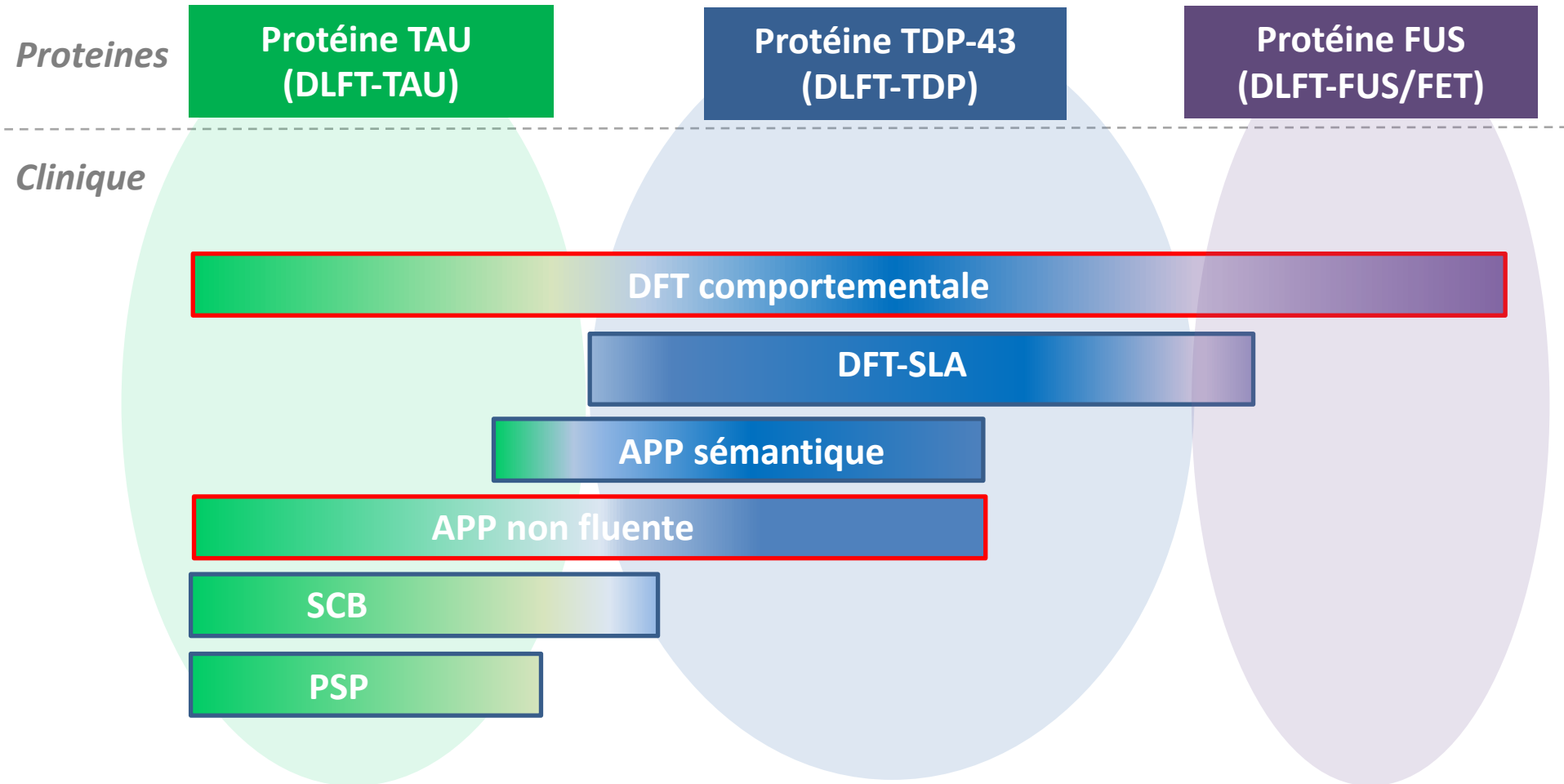
BIBD



NIFID



# Correlations entre presentations cliniques et les formes lésionnelles ?



DFTc: forme comportementale de DFT

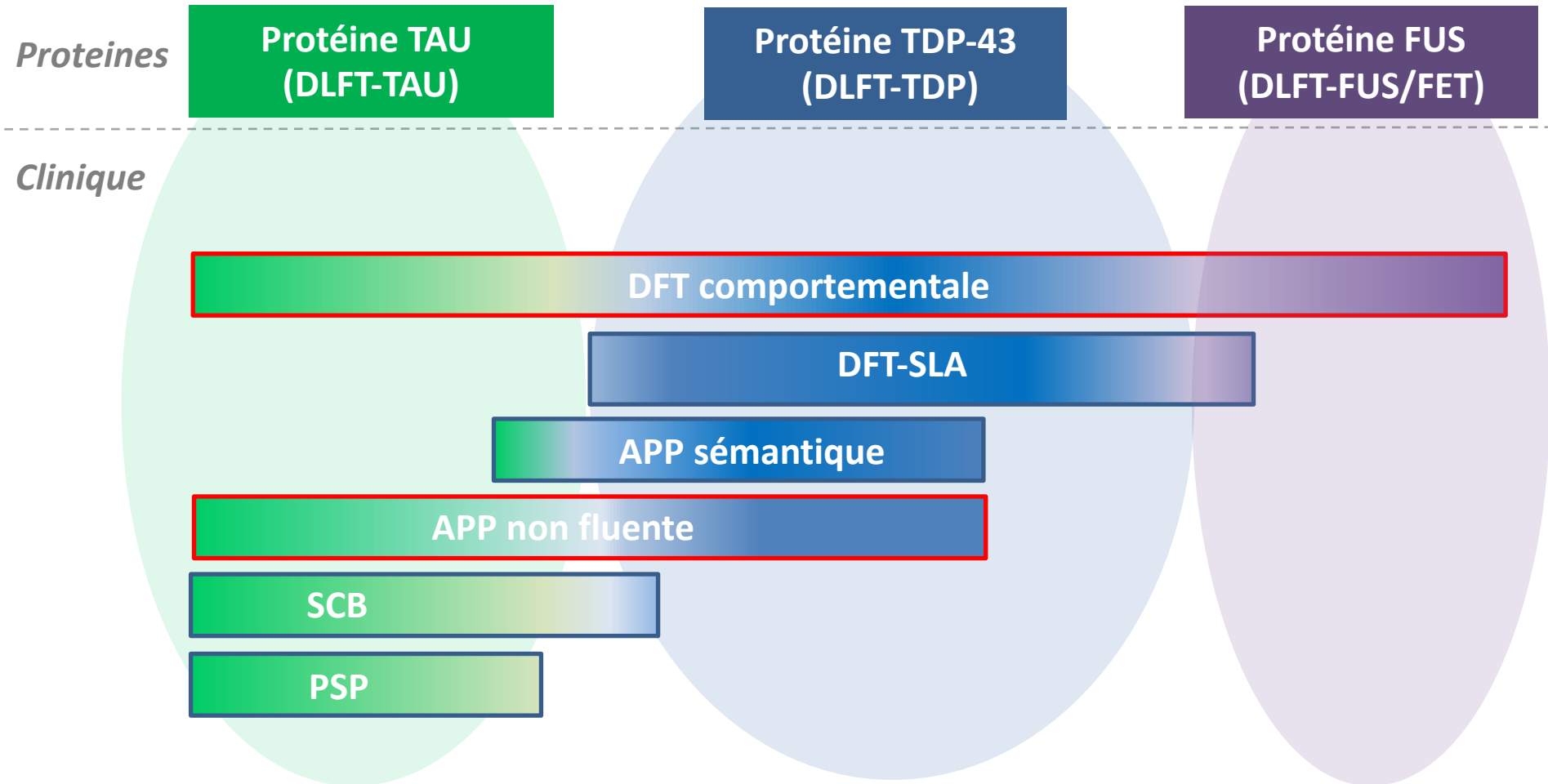
DFT-SLA: DFT associée à une Sclérose latérale amyotrophique

APP: aphasie primaire progressive (troubles du langage)

DCB: dégénérescence cortico-basale

PSP: paralysie supranucléaire progressive

# Correlations entre présentations cliniques et les formes lésionnelles ?



DFTc: forme comportementale de DFT  
DFT-SLA: DFT associée à une Sclérose latérale amyotrophique  
APP: aphasie primaire progressive (troubles du langage)  
DCB: dégénérescence cortico-basale  
PSP: paralysie supranucléaire progressive

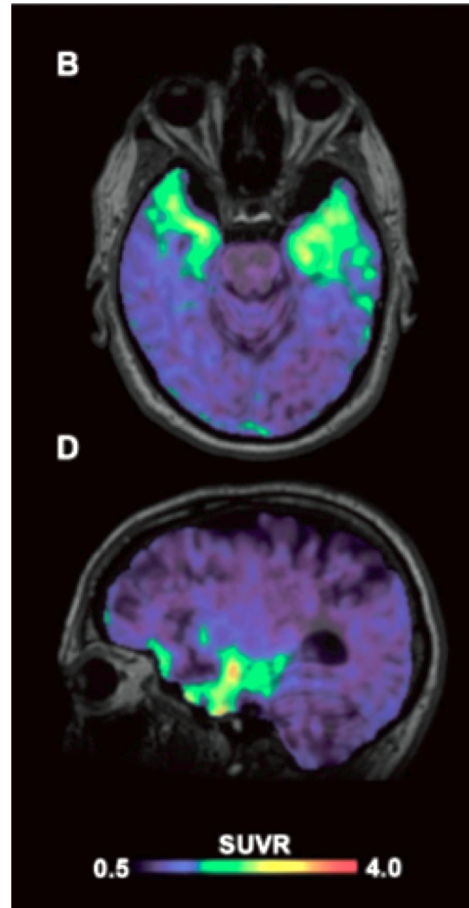
**Marqueurs lésionnels ?**



# Le développement de marqueurs spécifiques des lésions: Le TEP-TAU

Mutation du gène  
MAPT

*Smith et al. 2016*



**Evaluations de spécificité (TAU/TDP-43)**

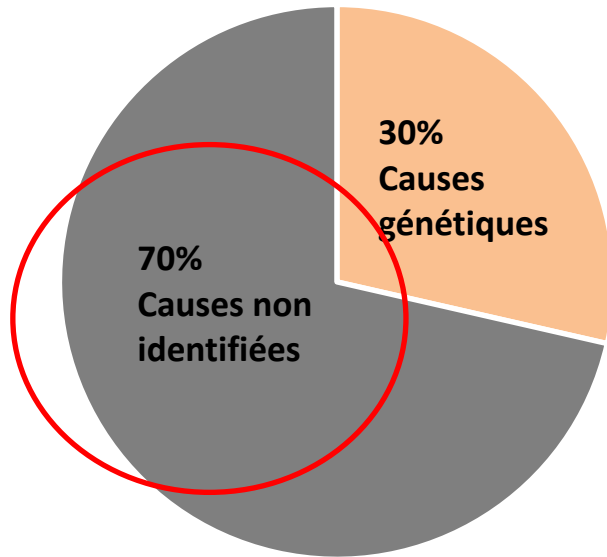
Outil de diagnostic ?

Outil de suivi de la maladie ?

Marqueur lésionnel précoce ?

# Les causes des dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT)

# Les causes des dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT)



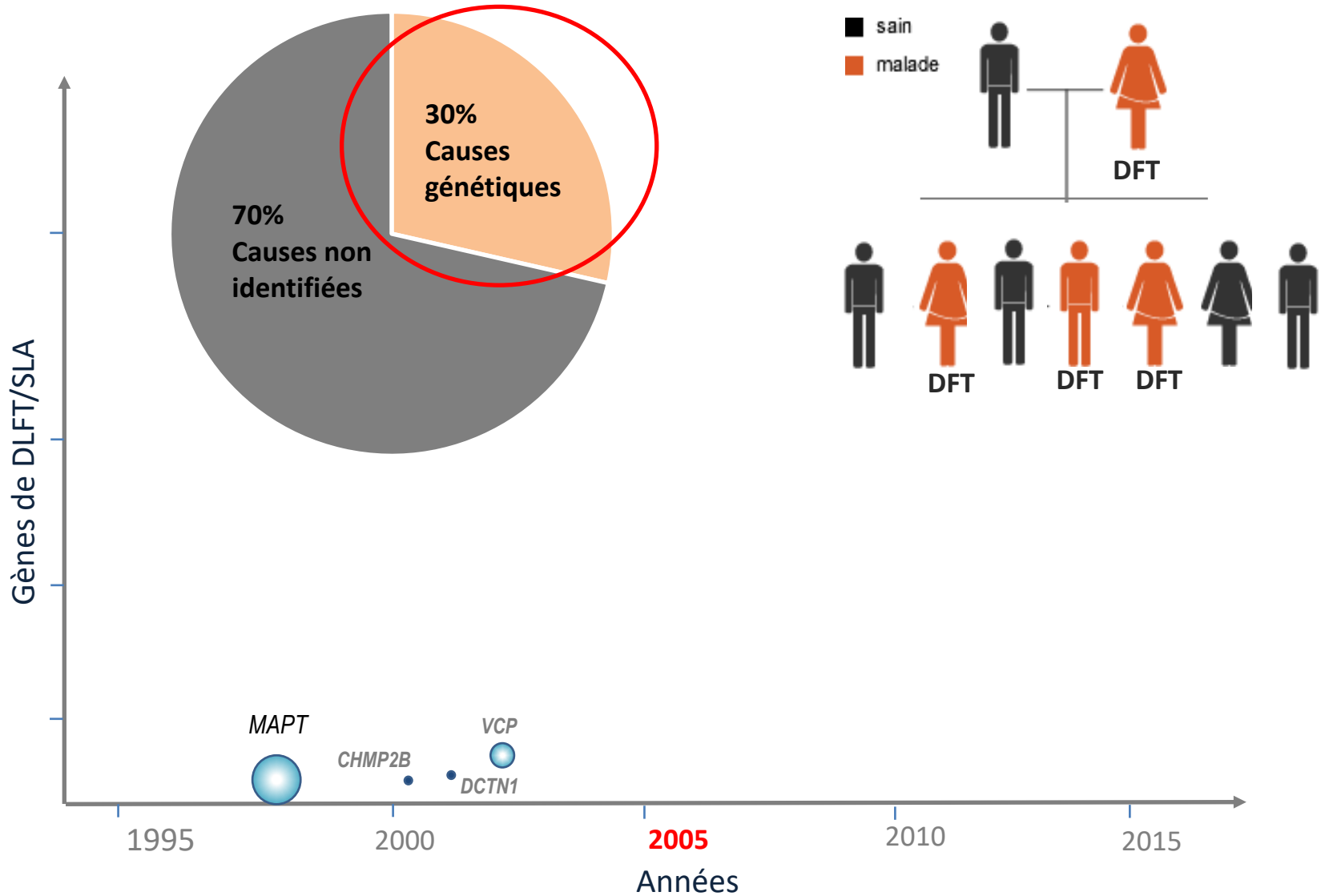
## Facteurs favorisant

Apnées du sommeil

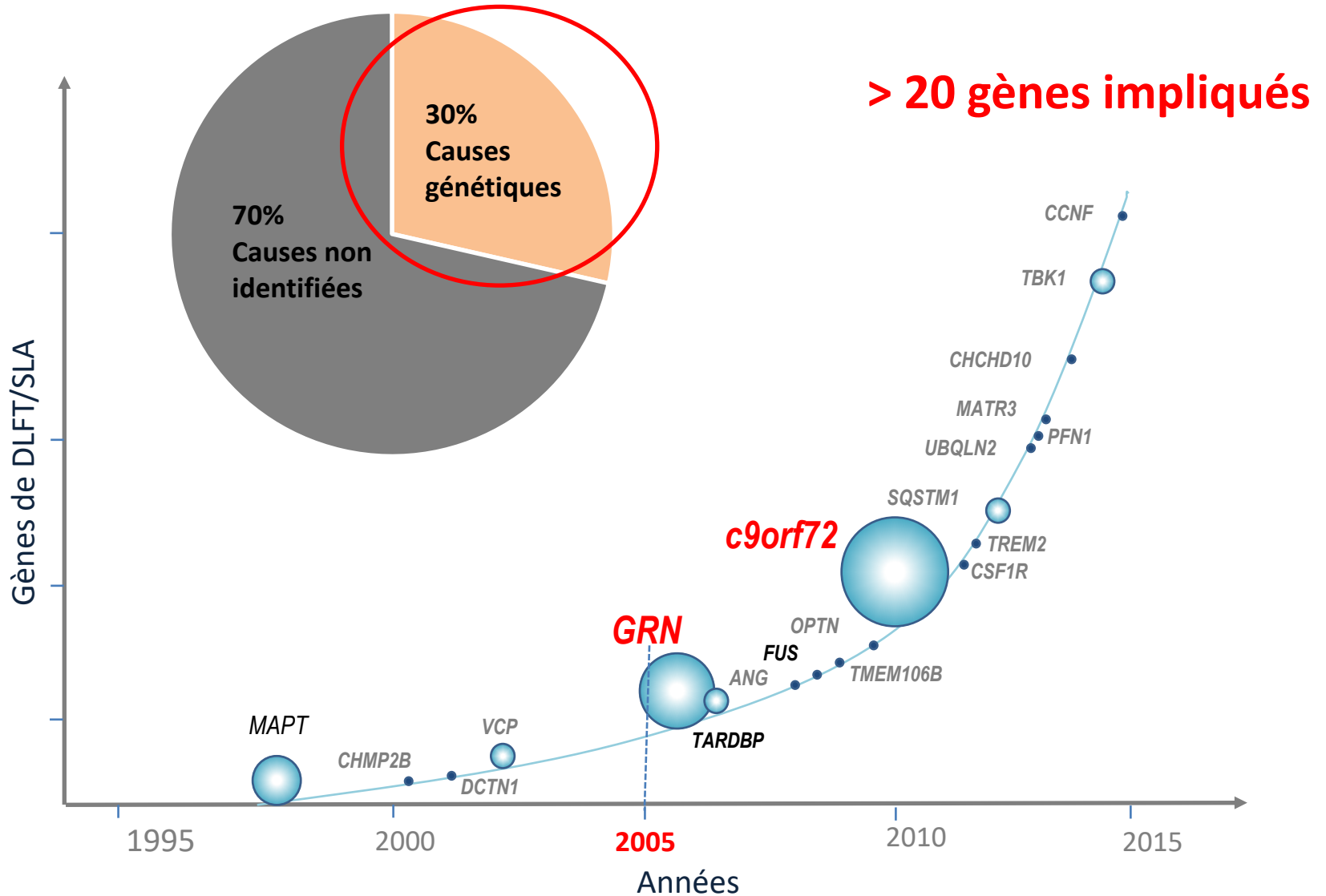
Alcool

Certains médicaments (gardéнал...) etc ...

# Les causes des dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT)



# Les causes des dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT)



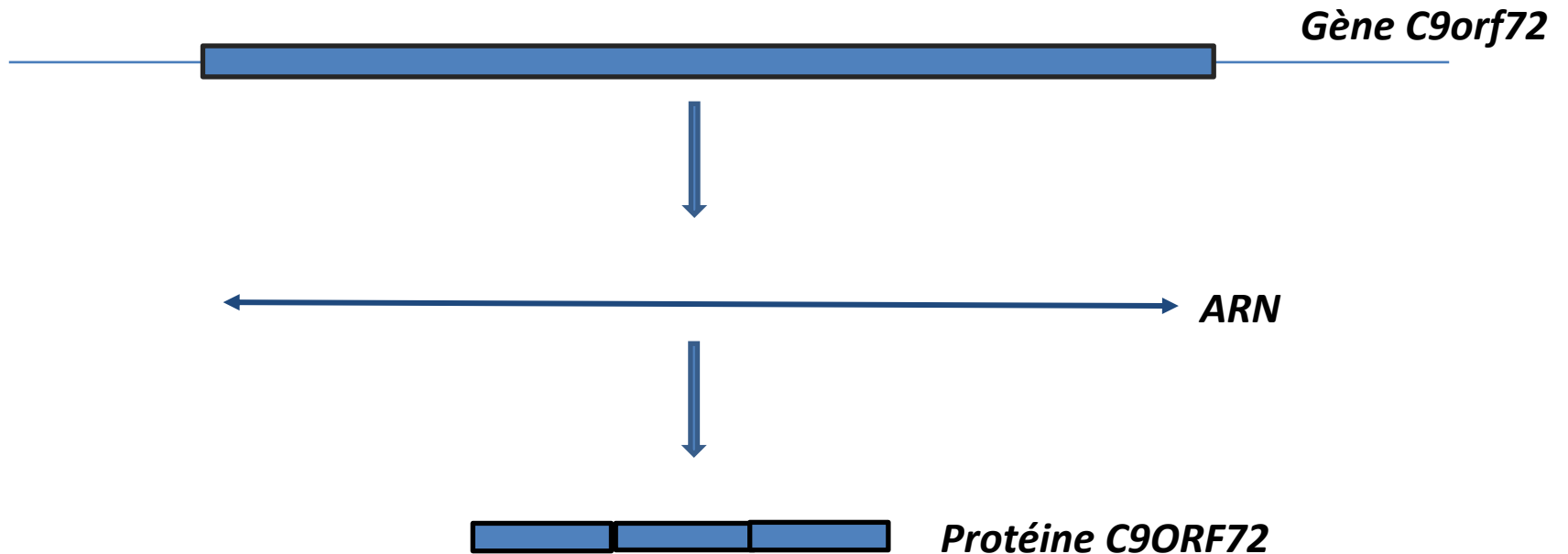
De l'identification des causes aux premiers essais  
thérapeutiques:

L'exemple du gène C9orf72



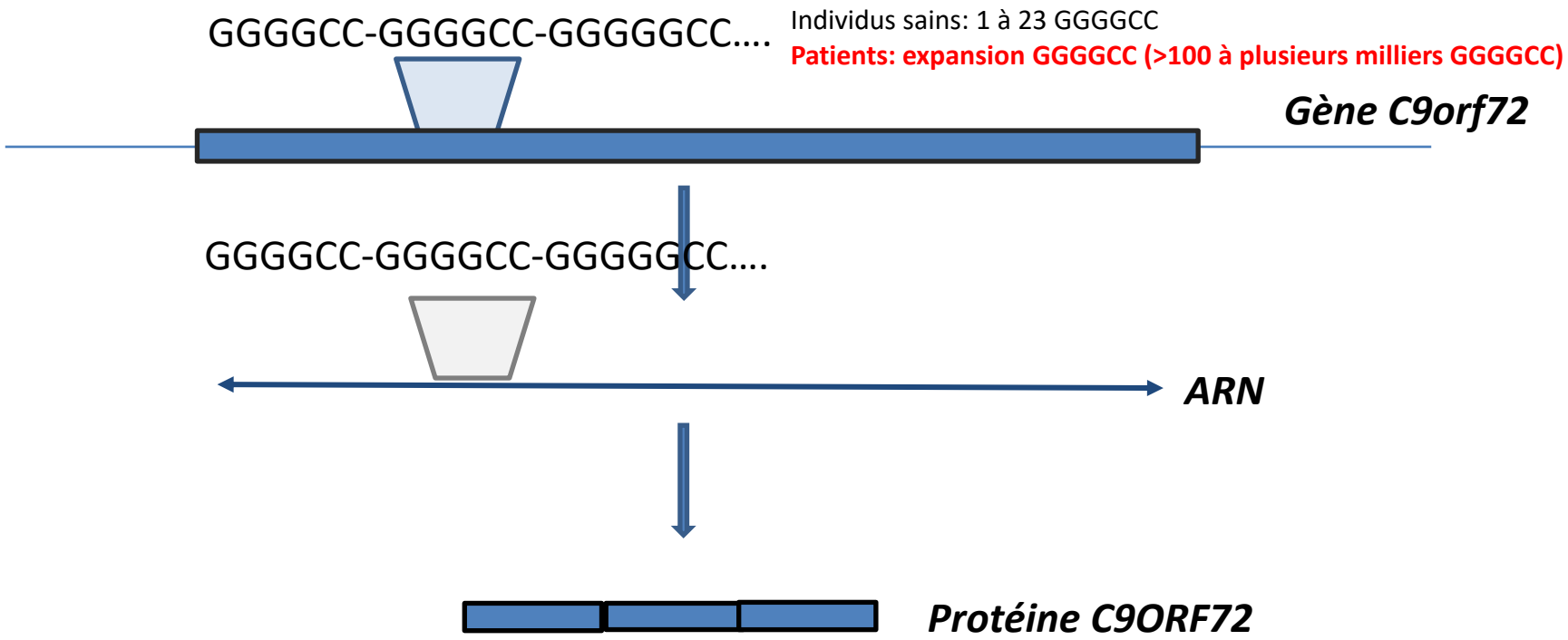
# De l'identification des causes aux premiers essais thérapeutiques:

## L'exemple du gène C9orf72



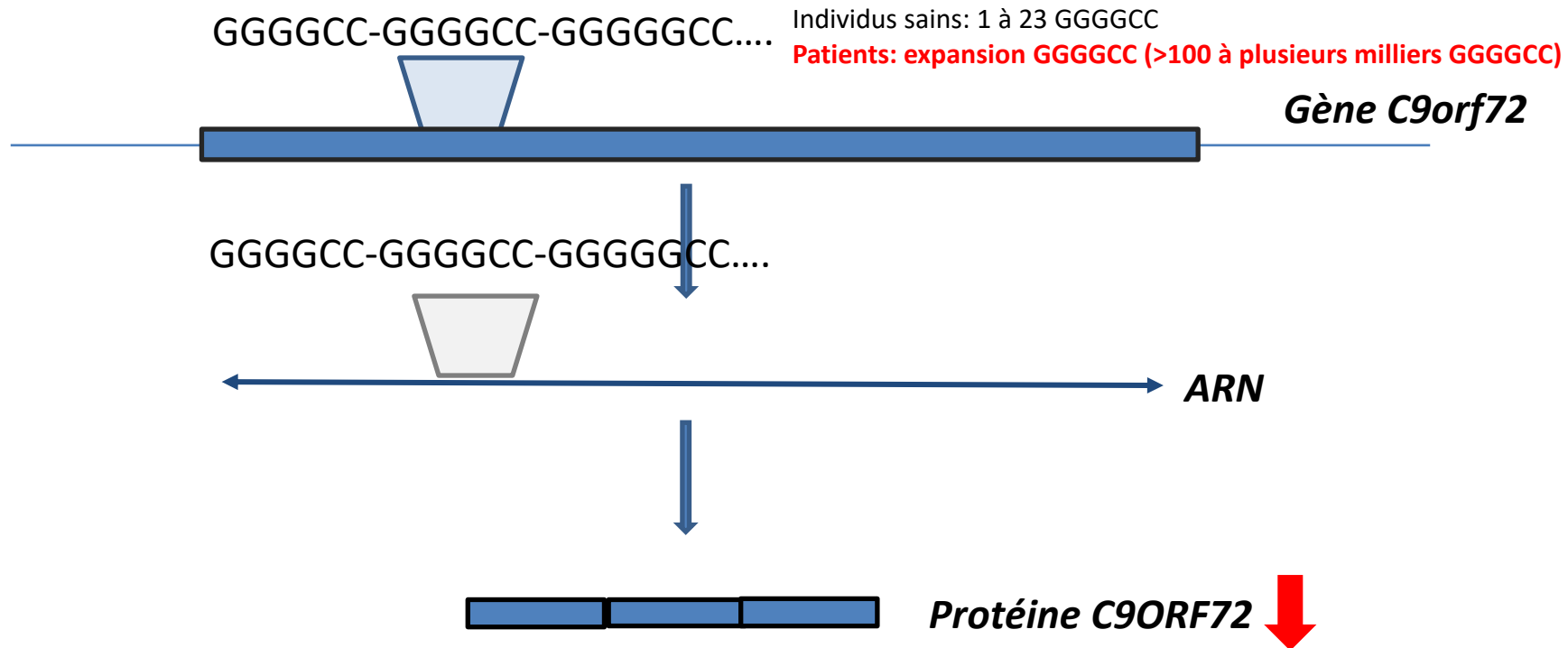
# De l'identification des causes aux premiers essais thérapeutiques:

## L'exemple du gène C9orf72



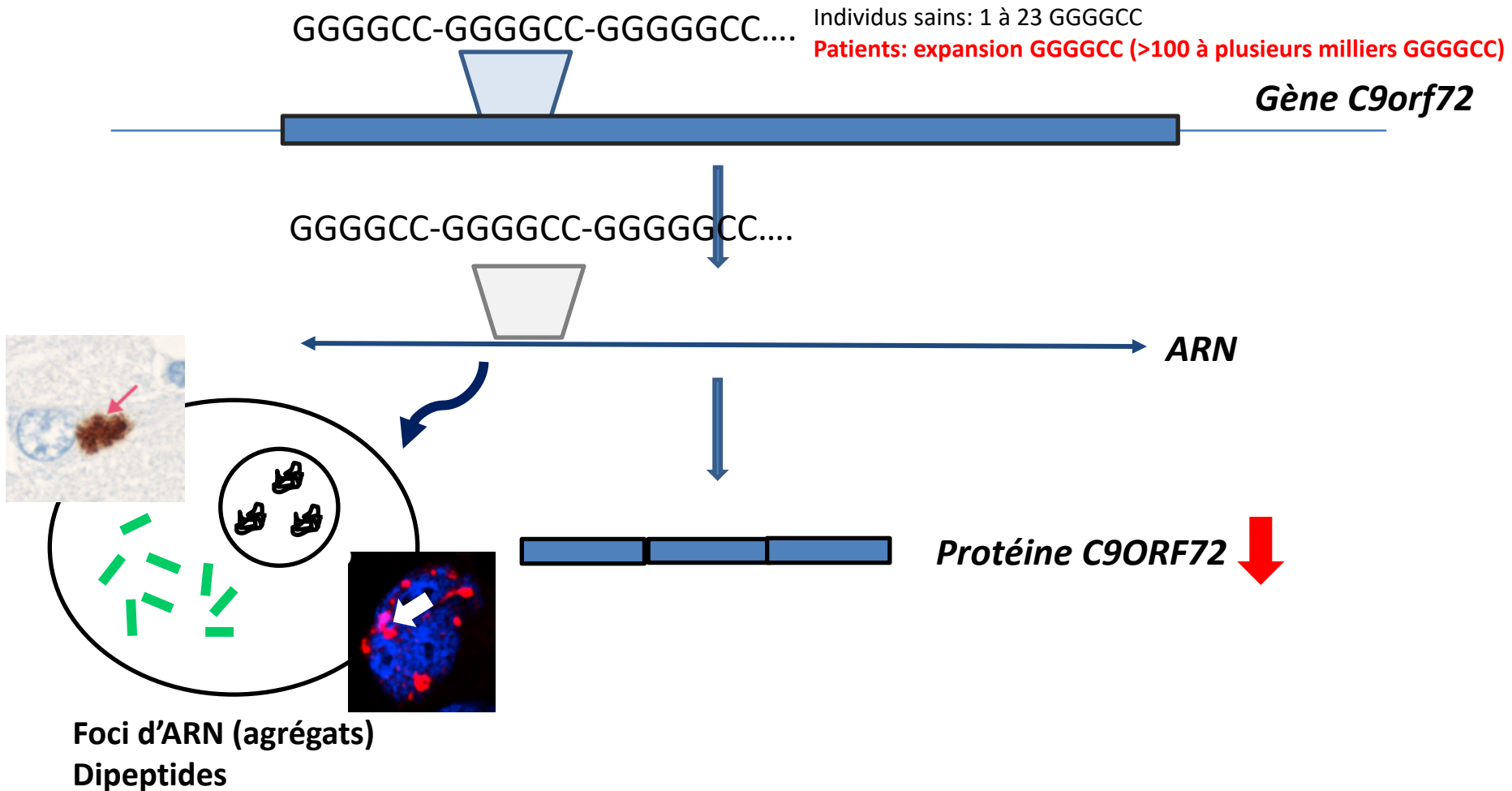
# De l'identification des causes aux premiers essais thérapeutiques:

## L'exemple du gène C9orf72

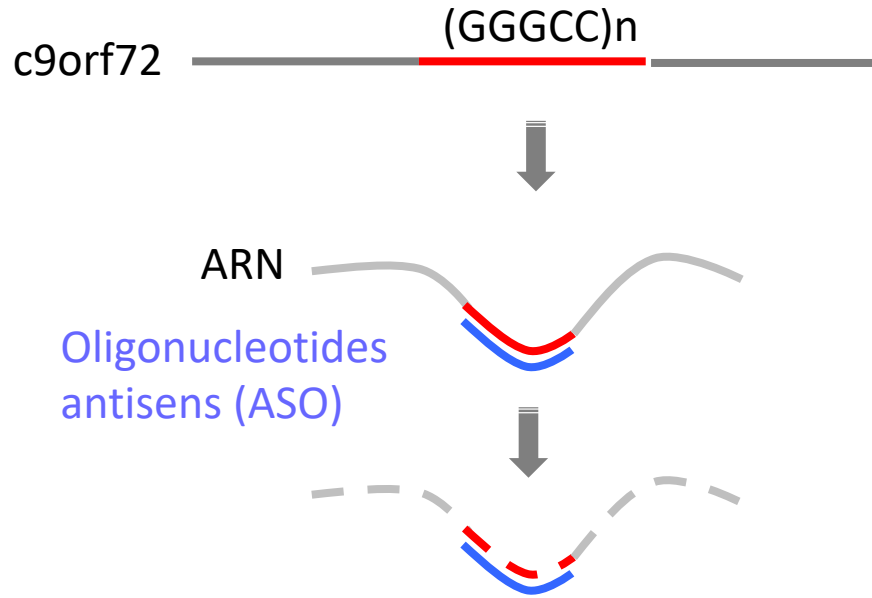


# De l'identification des causes aux premiers essais thérapeutiques:

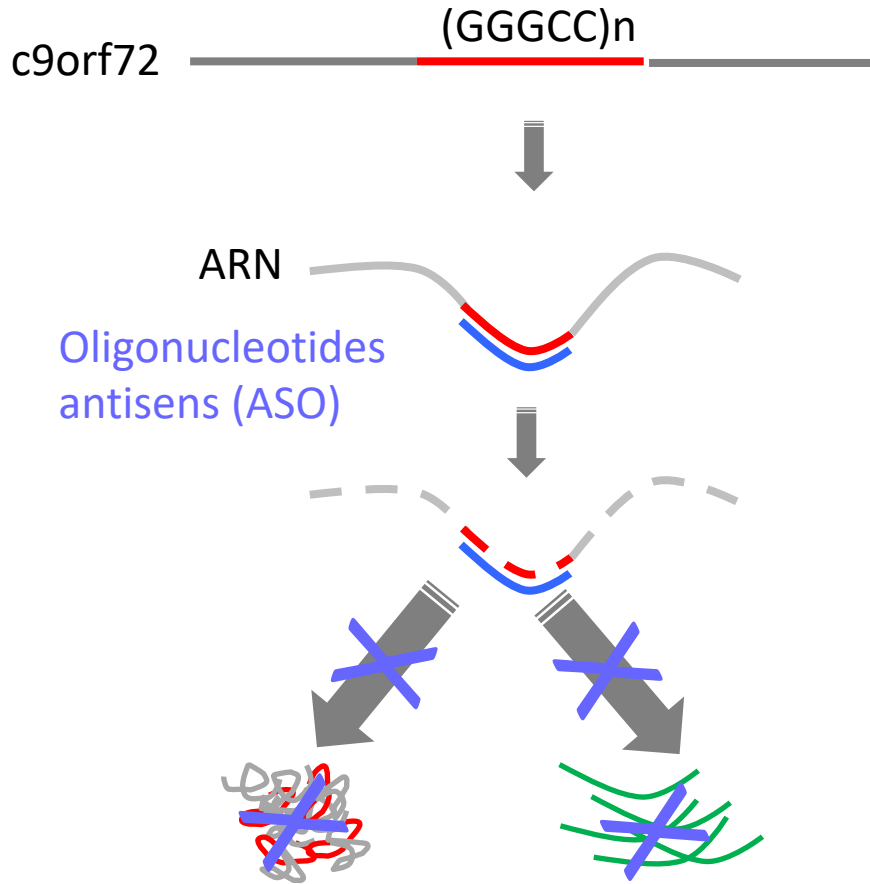
## L'exemple du gène C9orf72



# Une perspectives thérapeutiques prometteuse : Thérapie antisense

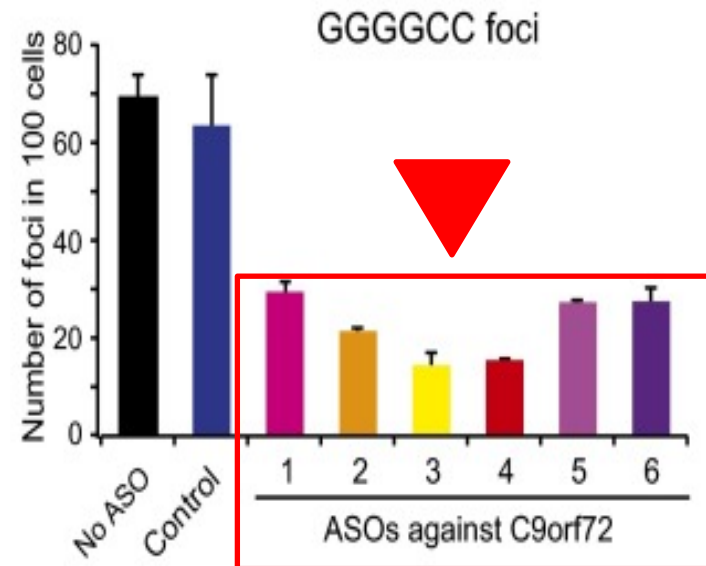


# Une perspectives thérapeutiques prometteuse : Thérapie antisense



Targeted degradation of sense and antisense *C9orf72* RNA foci as therapy for ALS and frontotemporal degeneration

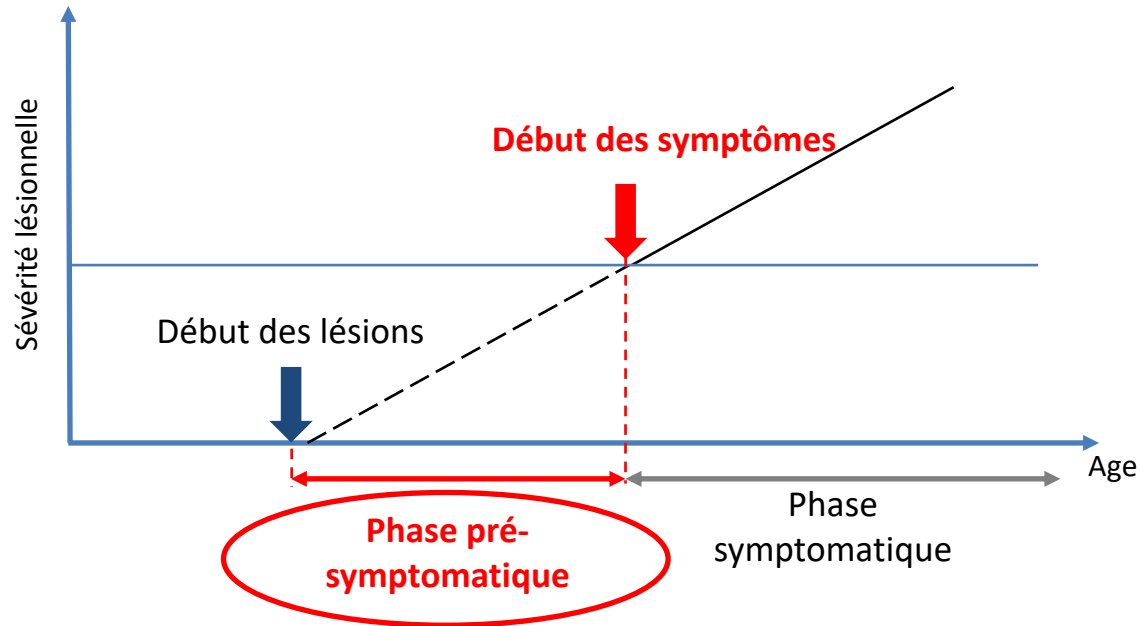
Clotilde Lagier-Tourenne, Michael Baughn, [...], and John Ravits





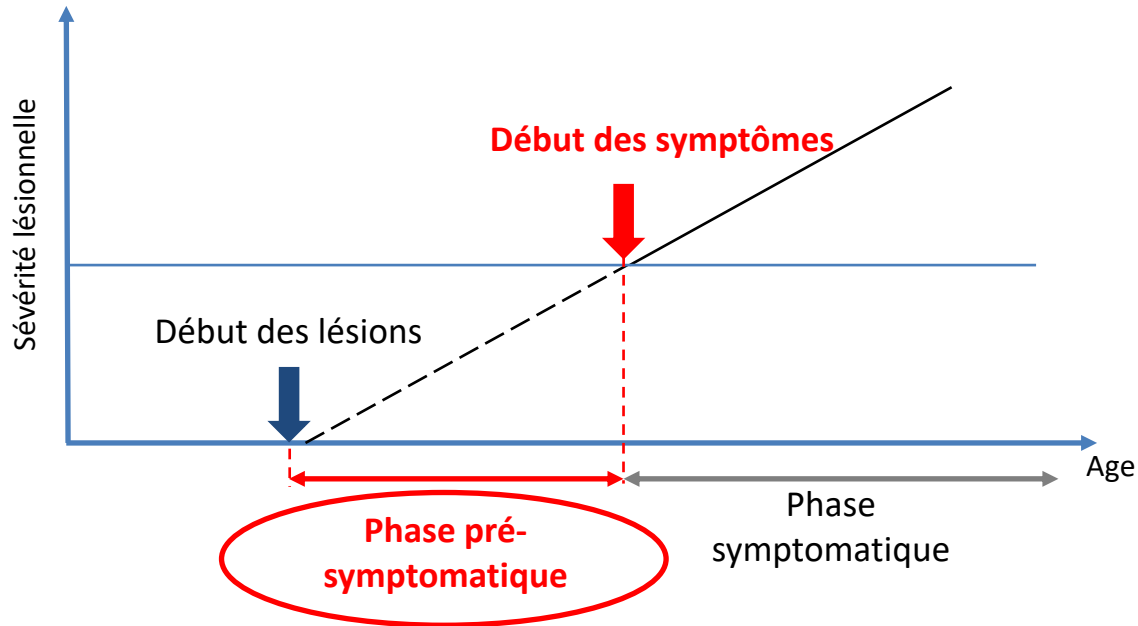
# Traiter le plus précocement possible: L'étude de la phase présymptomatique

# Traiter le plus précocement possible: L'étude de la phase présymptomatique



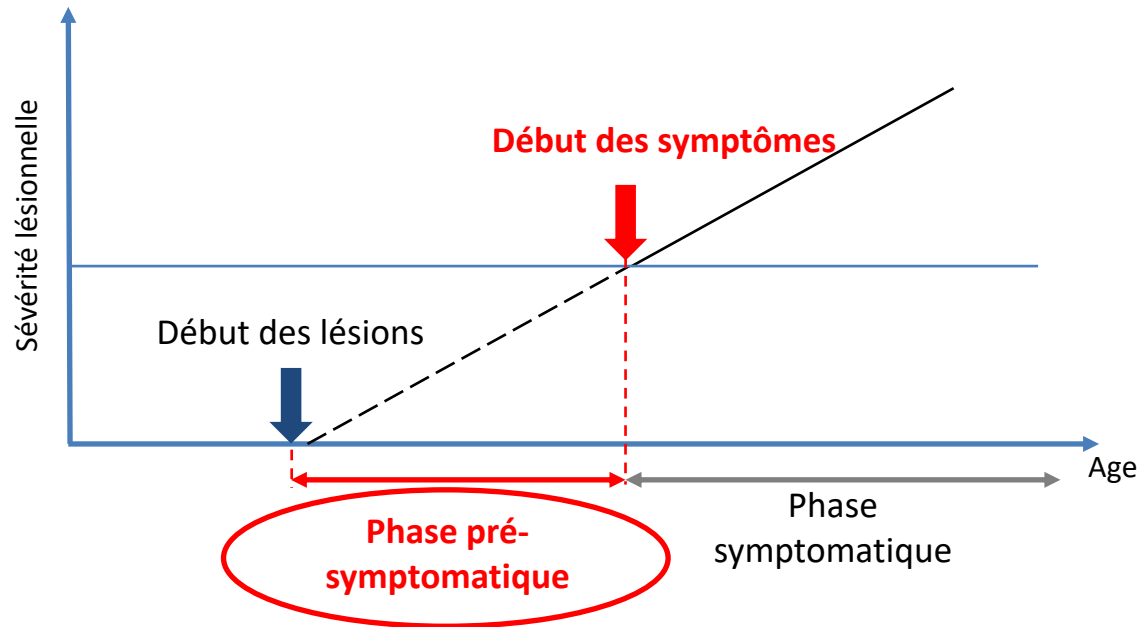
- La phase symptomatique des DFT est précédée d'une longue **phase pré-symptomatique** (silencieuse) pendant laquelle les lésions neuronales se développent sans symptômes cliniques

# Traiter le plus précocement possible: L'étude de la phase présymptomatique



- La phase symptomatique des DFT est précédée d'une longue **phase pré-symptomatique** (silencieuse) pendant laquelle les lésions neuronales se développent sans symptômes cliniques
- Objectifs : **initier des traitements précocement** durant la phase pré-symptomatique de la maladie, avant le début des symptômes et la survenue de lésions irréversibles.

# Traiter le plus précocement possible: L'étude de la phase présymptomatique



## Projets Predict-PGRN et PrevDemALS – Objectifs

Identifier des marqueurs (imagerie structurale, fonctionnelle, biologiques) du début des lésions, de leur progression et du début des symptômes pour initier des traitements préventifs

# Traiter le plus précocement possible: L'étude de la phase présymptomatique

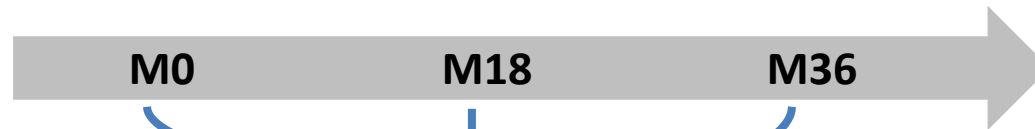
Projets Predict-PGRN et PrevDemALS

Familles avec mutations des gènes C9orf72 et PGRN

Patients (stade symptomatique)

Individus porteurs de la mutation pré-symptomatiques (stade pré-symptomatique)

Individus non porteurs (contrôles)



**IRM & TEP-FDG**



**P. sanguins**



**Cognition**



- ✓ Marqueurs du début lésionnel
- ✓ Marqueurs de suivi de la progression
- ✓ Marqueurs de la conversion clinique

# Résultats préliminaires

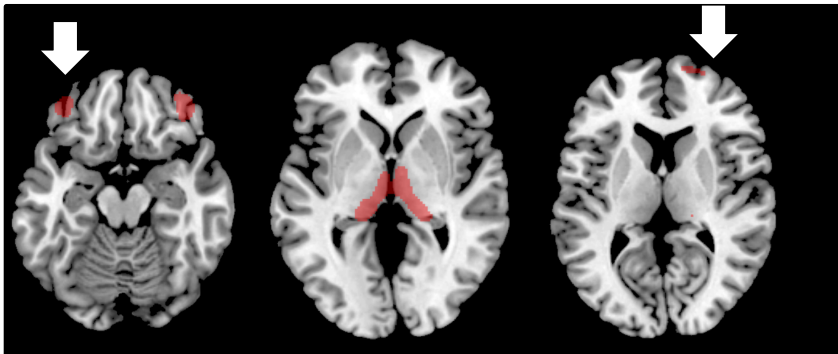
## Modifications du noyau thalamique 10 ans avant le début des symptômes

*TEP-FDG métabolisme cérébral*

*10 ans avant l'âge moyen des symptômes*



*5 ans avant l'âge moyen des symptômes*





# Résultats préliminaires

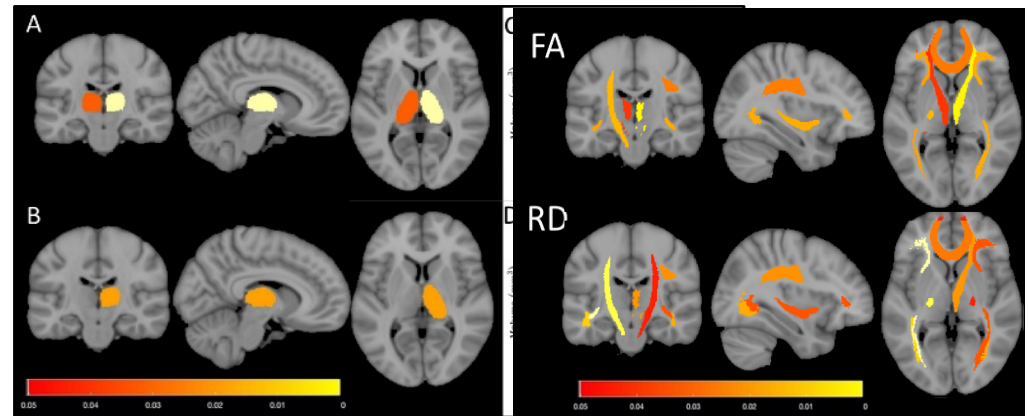
## Modifications du noyau thalamique 10 ans avant le début des symptômes

TEP-FDG métabolisme cérébral

10 ans avant l'âge moyen des symptômes

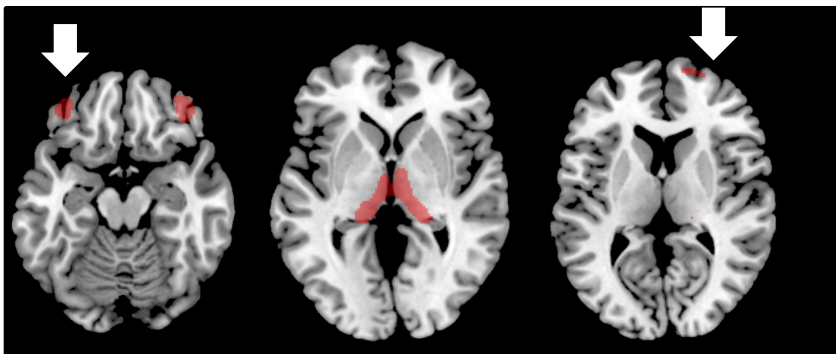


IRM cérébrale



Bertrand A et al., *Jama Neurol*, 2018

5 ans avant l'âge moyen des symptômes



**On peut détecter des modifications de certaines régions/réseaux cérébraux au moins 10 ans < les symptômes cliniques**

**→ marqueur précoce  
Initiation précoce des traitements**

# Conclusions

## Des avancées considérables depuis 2005

- Description des symptômes et de la maladie
- Amélioration du diagnostic différentiel (maladie d'Alzheimer, dépression ...)
- Caractérisation des lésions neuronales (TAU, TDP-43, FUS)  
Prédire les lésions?
- Identification de plus de 20 causes génétiques  
Prédire la forme clinique?  
Prédire l'âge de début de la maladie ?
- 2018: ère des premières perspectives de thérapies ciblées....

# Merci de votre attention



**FRANCE dft**  
DÉGÉNÉRANCES LOBAIRES  
FRONTO-TEMPORALES

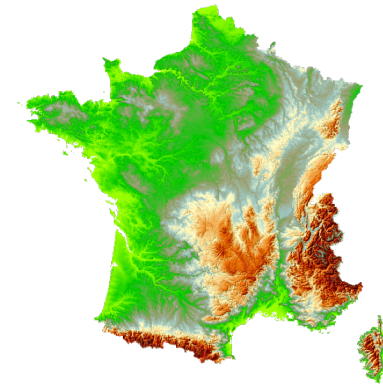


@FranceDFT



#SensibilisationDFT

[www.france-dft.org](http://www.france-dft.org)



**Réseau des centres de référence  
et compétences 'démences rares'**

[www.cref-demrares](http://www.cref-demrares)

orphanet

Maladies Rares  
Info Services

Des experts  
vous aident  
et vous informent

0 810 63 19 20  
14h - 18h

[www.maladiesraresinfo.org](http://www.maladiesraresinfo.org)



Alliance  
maladies rares



FONDATION  
maladies  
rares

# Site internet

[www.cref-demrares.fr](http://www.cref-demrares.fr)

Patients, familles, professionnels de santé



## Centre de Référence des Démences Rares

Plan National Maladies Rares

Contact

### Le Centre de Référence "Démences Rares"

Le centre de référence "démences rares" est une structure labellisée en 2007 par le Ministère de la Santé et des Solidarités dans le cadre du plan national "Maladies Rares". Il est situé à l'IM2A bâtiment Lhermitte-Chaslin au CHU de la Pitié-Salpêtrière à Paris.

Le centre de référence est associé à 12 centres de compétences régionaux répartis dans toute la France. L'objectif de ce réseau national est d'assurer une prise en charge homogène à travers toute la France, pour les malades de 4 pathologies neurologiques rares dues à la dégénérescence des neurones du cortex frontal et temporal :

- ♦ les **dégénérescences fronto-temporales** (DFT)
- ♦ les **aphasies progressives non fluentes et démences sémantiques** (APP)
- ♦ les **paralysies supranucléaires progressives** (PSP)
- ♦ les **dégénérescences cortico-basales** (DCB)

*English version : Presentation of the French Reference Centre for Rare Dementias*

#### Coordonnées

##### Centre de Référence

Déménagement en septembre 2010.  
[Voir les nouvelles coordonnées](#)



[centredereference\\_demrares@yahoo.fr](mailto:centredereference_demrares@yahoo.fr)

##### Centres de compétences



*cliquez sur la carte pour obtenir la liste des centres de compétences.*

#### QUI SOMMES-NOUS ?

-  ACTUALITES !
-  Qu'est-ce qu'un centre de référence ?
-  Le centre de référence Démences Rares
-  Les activités du centre
-  Les centres de compétence

#### INFORMATIONS

-  Les pathologies
-  La Recherche
-  Les examens d'imagerie
-  Associations et liens utiles
-  Pour les professionnels

#### ACCÈS RESEAU CREF

-  Espace RESEAU