

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le Vendredi 20 Février 2015 à POITIERS
par Mademoiselle **CHATAIGNER Aline**
Née le 06 Février 1988

La démence fronto-temporale : physiopathologie, approches thérapeutiques et prise en charge

Composition du jury :

Président : Madame Page Guylène, Professeur de biologie cellulaire

Membres : Monsieur Sarrouilhe Denis, Professeur de physiologie
Monsieur Lambert Pierre, Docteur en pharmacie

Directeur de thèse : Monsieur Sarrouilhe Denis

Remerciements

A mon président de thèse, Madame Page Guylène, je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse.

A mon directeur de thèse, Monsieur Sarrouilhe Denis je vous remercie d'avoir encadré cette thèse. Je suis consciente des efforts mais également pour le temps et la patience dont vous avez fait preuve tout au long de ce travail, je vous en suis reconnaissante.

Au membre du jury, Monsieur Lambert Pierre, merci de m'avoir donné l'opportunité d'exercer pendant un été dans votre pharmacie au sein d'une équipe accueillante et sympathique. Votre participation en tant que membre du jury me permet de vous témoigner ma gratitude.

A toute ma famille, votre présence à mes côtés est essentielle, vous m'apportez une sérénité et un équilibre nécessaire à mon quotidien.

Je voudrais particulièrement remercier mes parents de m'avoir toujours soutenue malgré des choix pas toujours à votre convenance. Toi, Papa, je sais qu'il n'y a pas un jour sans que tu penses à nous, tu n'oseras jamais dire que tu t'inquiètes pour notre avenir. Et toi, Maman, tu as toujours su m'écouter et me reconforter quand j'en avais besoin. J'ai pu réussir mes études grâce à vous, à votre présence, à votre soutien psychologique et votre aide financière. Ces remerciements sont l'occasion de vous dire combien je vous aime.

A ma petite sœur, tu m'as soutenue à ta manière et je t'en suis reconnaissante. A chaque fois que l'on se voit, j'apprécie les moments de complicité et de joie que l'on a, les plus anciens souvenirs demeurent ancrés dans ma mémoire. J'espère que tu pourras reprendre tes études pour exercer le métier que tu souhaites et dans lequel, j'en suis sûre, tu brilleras. En un mot, je suis fière de toi.

Je voudrais également remercier Fabienne et Frédéric, mes correcteurs d'orthographe et de grammaire attitrés. Je suis désolé pour la relecture de ce travail qui devait, je le conçois, être parfois indigeste. Vos enfants, Margaux et Titouan, grâce à leur simplicité et leur joie de vivre ont pu me donner la force et le courage de continuer mes études. Je crois que sans eux je ne serais pas là aujourd'hui, je leur dédie particulièrement cette thèse, "MT".

A mes grands parents, vos encouragements et votre appui m'ont apporté l'énergie nécessaire pour réussir mes études.

Je voulais également dire un grand merci à ma belle famille pour leur accueil chaleureux et pour avoir été conciliante concernant le travail de ma thèse.

A mes collègues, Aude, Marion et Pamela j'ai aimé travailler avec vous, j'ai pris un réel plaisir à exercer à vos côtés, malgré des conditions de travail pas toujours adéquates. Merci de m'avoir accordé votre confiance et de m'avoir transmis vos connaissances.

Stéphanie, je garde comme souvenir de cette amitié une présence fidèle et un soutien permanent et bien sûr réciproque. Tu as toujours réussi à me trouver un petit moment dans ton emploi du temps constamment surchargé. Surtout, il ne faut pas que tu doutes de tes capacités d'enseignement et je sais que tu vas encore réussir cette année de mise en situation aisément, comme d'habitude !

Emeline, on peut préciser ton implication dans cette thèse par le titre de co-directrice de thèse ! Cela pourrait également résumer nos années universitaires, nous ne pouvions jamais être l'une sans l'autre très longtemps, on nous a souvent cru en colocation. Ce sont ensuite enchaînés de nombreuses soirées, des fous rires et parfois des idées totalement absurdes (la machine à laver) qui reste aujourd'hui des moments inoubliables. Avec la distance, maintenant on entretient cette relation par des conversations téléphoniques toujours aussi courtes mais ces instants passés ensemble parfois me manquent.

Merci, à toutes les personnes (amis, cousins, famille) qui n'ont jamais cessé de me soutenir et de m'interroger sur ce travail avec la fameuse question "Et ta thèse où est-ce-que tu en es ?".

A David, ma moitié, au hasard de cette rencontre, tu as été impliqué dans cette thèse qui fut longue et ardue. Pendant cette thèse, j'ai conscience d'avoir mis ta patience à rude épreuve. Je voudrais te remercier de ta compréhension et de ton soutien sans faille pour l'obtention de mon doctorat. Maintenant, il ne nous reste plus qu'à profiter tout simplement. On va pouvoir maintenant développer chacun nos projets professionnels et se construire une vie commune, en commençant peut-être par un chien ! Je t'aime.

Table des matières

1 . INTRODUCTION	1
2 . GENERALITES	4
3 . PREMIERE PARTIE DEFINITION ET DESCRIPTION DE LA DEMENCE FRONTO-TEMPORALE.....	6
3.1 DEFINITION DE LA DEMENCE FRONTO-TEMPORALE	7
3.2 ASPECTS GÉNÉTIQUES ET NEUROLOGIQUES	9
3.2.1 <i>De la transcription d'un gène à la synthèse des protéines</i>	9
3.2.2 <i>Aspects génétiques</i>	10
3.2.2.1 Le gène Microtubule Associated Protein Tau	12
3.2.2.1.1 Constitution du gène Microtubule Associated Protein Tau	12
3.2.2.1.2 Fonctions de la protéine Tau	13
3.2.2.1.3 Altérations.....	14
3.2.2.2 Le gène Chromosome 9 Open Reading Frame 72	14
3.2.2.2.1 Constitution du gène Chromosome 9 Open Reading Frame 72	14
3.2.2.2.2 Fonctions de la protéine Chromosome 9 Open Reading Frame 72	15
3.2.2.2.3 Altérations.....	15
3.2.2.3 Le gène progranulin	16
3.2.2.3.1 Constitution du gène progranulin.....	16
3.2.2.3.2 Fonctions de la protéine progranuline	17
3.2.2.3.3 Altérations.....	17
3.2.2.4 Le gène Transactive Response DNA Binding Protein.....	18
3.2.2.4.1 Constitution du gène Transactive Response DNA Binding Protein.....	18
3.2.2.4.2 Fonctions de la protéine Transactive response DNA binding Protein 43.....	18
3.2.2.4.3 Altérations.....	19
3.2.2.5 Le gène Valosin-Containing Protein	19
3.2.2.5.1 Constitution du gène Valosin-Containing Protein.....	19
3.2.2.5.2 Fonctions de la protéine Valosin-Containing Protein	20
3.2.2.5.3 Altérations.....	20
3.2.2.6 Le gène FUsed-in Sarcoma	20
3.2.2.6.1 Constitution du gène FUsed-in Sarcoma	20
3.2.2.6.2 Fonctions de la protéine FUsed-in Sarcoma.....	21

3.2.2.6.3	Altérations.....	22
3.2.2.7	Le gène CHarged Multivesicular body Protein 2B	22
3.2.2.7.1	Constitution du gène CHarged Multivesicular body Protein 2B	22
3.2.2.7.2	Fonctions de la protéine CHarged Multivesicular body Protein 2B.....	22
3.2.2.7.3	Altérations.....	24
3.2.3	<i>Aspects neurologiques</i>	24
3.2.3.1	Atrophie cérébrale	24
3.2.3.2	Inclusions protéiques.....	25
3.2.3.2.1	Inclusions de la protéine Tau	26
3.2.3.2.2	Inclusions de la protéine Transactive response DNA binding Protein 43	27
3.3	SEMILOGIE CLINIQUE	28
3.3.1	<i>Modifications comportementales</i>	28
3.3.2	<i>Modifications cognitives</i>	29
3.3.3	<i>Modification de la personnalité</i>	29
4	. DEUXIEME PARTIE LA DEMENCE FRONTO-TEMPORALE : DU	
	DIAGNOSTIC A LA PRISE EN CHARGE.....	30
4.1	DIAGNOSTIC	31
4.1.1	<i>Evaluation de l'état cognitif du patient</i>	31
4.1.1.1	Entretien.....	31
4.1.1.2	Evaluation globale du patient.....	31
4.1.1.2.1	Examen clinique	31
4.1.1.2.2	Evaluation fonctionnelle	35
4.1.1.2.3	Evaluation cognitive.....	36
4.1.1.2.4	Evaluation psychique et comportementale	37
4.1.1.2.4.1	L'échelle gériatrique de dépression	37
4.1.1.2.4.2	L'inventaire neuropsychiatrique.....	38
4.1.1.2.4.3	L'échelle de dysfonctionnement frontal.....	38
4.1.2	<i>Diagnostic étiologique</i>	39
4.1.2.1	Critères diagnostiques de Neary et al.	39
4.1.2.1.1	Critères diagnostiques majeurs	40
4.1.2.1.1.1	Troubles comportementaux.....	40
4.1.2.1.1.2	Symptômes affectifs	41
4.1.2.1.1.3	Troubles du langage	41

4.1.2.1.1.4	Préservation de l'orientation spatiale et des praxies	41
4.1.2.1.1.5	Signes physiques	41
4.1.2.1.1.6	Investigations paracliniques	42
4.1.2.1.2	Critères en faveur du diagnostic	42
4.1.2.1.3	Critères d'exclusion	43
4.1.2.1.4	Critères d'exclusion relatifs	44
4.1.2.2	Différents tests permettant d'évaluer la cause des troubles.....	44
4.1.2.2.1	L'échelle de dysfonctionnement frontal (Lebert et Pasquier)	44
4.1.2.2.2	L'inventaire neuropsychiatrique.....	44
4.1.2.2.3	L'inventaire de comportement frontal.....	45
4.1.2.2.4	La batterie rapide d'efficience frontale	45
4.1.3	<i>Annonce du diagnostic</i>	45
4.2	TRAITEMENTS	47
4.2.1	<i>Traitements pharmacologiques</i>	47
4.2.1.1	Antidépresseurs	47
4.2.1.1.1	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine.....	47
4.2.1.1.2	Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase.....	48
4.2.1.2	Antipsychotiques	49
4.2.1.3	Anxiolytiques	49
4.2.1.4	Hypnotiques.....	50
4.2.1.5	Thymorégulateurs.....	50
4.2.1.6	Médicaments de la maladie d'Alzheimer.....	51
4.2.1.6.1	Inhibiteurs d'acétylcholinestérase	51
4.2.1.6.2	Antagoniste des récepteurs N-méthyl D-aspartate.....	51
4.2.1.7	Autres médicaments pouvant être utilisés dans la démence fronto-temporale	52
4.2.2	<i>Traitements non pharmacologiques</i>	52
4.2.2.1	Prise en charge psychologique.....	52
4.2.2.2	Prise en charge orthophonique.....	53
4.2.2.3	Prise en charge de la cognition	54
4.2.2.4	Prise en charge de la motricité.....	54
4.2.2.5	Prise en charge comportementale	55
5	. TROISIEME PARTIE PRESENTATION D'UN CAS CLINIQUE	56
5.1	PRESENTATION DE LA PATIENTE	57

5.2	HISTOIRE DE LA MALADIE	57
5.2.1	<i>La première consultation</i>	57
5.2.2	<i>Examens médicaux</i>	58
5.2.2.1	IRM cérébrale	58
5.2.2.2	Scintigraphie cérébrale	58
5.2.2.3	Bilan neuropsychologique	58
5.2.2.4	Ponction lombaire	59
5.2.2.5	Bilan d'hospitalisation	59
5.3	EVOLUTION DE LA PATHOLOGIE	60
5.3.1	<i>Consultations au service de neurologie</i>	60
5.3.1.1	Consultation du 15 Juin 2011	60
5.3.1.2	Consultation du 15 Novembre 2011	61
5.3.2	<i>Hospitalisation du 26 Mars 2012 au 05 avril 2012</i>	62
5.3.2.1	Bilan d'hospitalisation	62
5.3.2.2	Traitement	62
5.3.3	<i>Hospitalisation du 05 avril 2012 au 02 mai 2012</i>	62
5.3.3.1	Bilan d'hospitalisation	62
5.3.3.2	Traitement	63
5.3.4	<i>Hospitalisation du 05 Août 2012 au 22 Aout 2012</i>	64
5.3.4.1	Bilan d'hospitalisation	64
5.3.4.2	Traitement	64
5.4	TRAITEMENT DE SORTIE	64
6	. CONCLUSION	65
7	. GLOSSAIRE	68
6	. BIBLIOGRAPHIE	71
9	. ANNEXES	91

liste des figures

FIGURE 1 : ORGANIGRAMME DES DEGENERESCENCES LOBAIRES FRONTO-TEMPORALES [6,7].....	7
FIGURE 2 : REPRESENTATION DES DIFFERENTS LOBES DU CERVEAU HUMAIN [12].....	8
FIGURE 3 : DU GENE A LA PROTEINE (MODIFIE D'APRES [21])	10
FIGURE 4 : LES GENES IMPLIQUES DANS LES DIFFERENTES FORMES DE DEMENCES FRONTO-TEMPORALES [24].....	12
FIGURE 5 : ISOFORMES DE LA PROTEINE TAU [29,31]	13
FIGURE 6 : CONSTITUTION DU GENE CHROMOSOME 9 OPEN READING FRAME 72 (MODIFIE D'APRES [36])	15
FIGURE 7 : ORGANISATION DU GENE PROGRANULIN (MODIFIE D'APRES [43])	16
FIGURE 8 : DISPOSITION DU GENE TRANSACTIVE RESPONSE DNA BINDING PROTEIN (MODIFIE D'APRES [53])	18
FIGURE 9 : ORGANISATION DE LA PROTEINE VALOSIN-CONTAINING PROTEIN (MODIFIE D'APRES [58]).....	19
FIGURE 10 : STRUCTURE DE LA PROTEINE FUSED-IN SARCOMA (MODIFIE D'APRES [63])	21
FIGURE 11 : SCHEMA GENERAL DE LA DEGRADATION DES PROTEINES (MODIFIE D'APRES [71]) .	23
FIGURE 12 : IMAGERIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE D'UN PATIENT ATTEINT DE DEMENCE FRONTO-TEMPORALE [78]	25
FIGURE 13 : INCLUSIONS PROTEIQUES DE TRANSACTIVE RESPONSE DNA BINDING PROTEIN 43 ET DE TAU [45,81].....	26
FIGURE 14 : IMAGERIE COMPARATIVE ENTRE UN INDIVIDU SAIN ET UN SUJET ATTEINT DE DEMENCE FRONTO-TEMPORALE [96-99]	34

LES FIGURES 12, 13 ET 14 ONT ETE UTILISEES AVEC LE CONSENTEMENT ECRIT DE L'AUTEUR OU DE SES AYANTS DROIT

Liste des abréviations

ADN	Acide DésoxyRibonucléique
ARN	Acide RiboNucléique
ARN _m	Acide RiboNucléique messenger
ATP	Adénosine TriPhosphate
C9ORF72	Chromosome 9 Open Reading Frame 72
CHMP2B	CHarged Multivesicular body Protein 2B
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DFT	Démence Fronto-Temporale
DSM	Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux
EEG	ElectroEncéphaloGramme
ESCRT	Endosomal Secretory Complex Required for Transport
EHPAD	Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes
FUS	FUsed-in Sarcoma
GRN	Progranulin
HAS	Haute Autorité de Santé
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ISRS	Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
MAO	MonoAmine Oxydase
MAPT	Microtubule Associated Protein Tau
MMSE	Mini-Mental State Examination
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
SNC	Système Nerveux Central

SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TARDBP	Transactive Response DNA Binding Protein
TDP-43	Transactive response DNA-binding Protein 43
VCP	Valosin-Containing Protein

1. INTRODUCTION

La démence est-elle une pathologie ou simplement le résultat d'un vieillissement physiologique ? La question peut se poser car de plus en plus de personnes sont diagnostiquées comme ayant une pathologie démentielle. N'est-ce pas normal qu'à partir d'un certain âge, la mémoire nous fasse défaut, parce que nous sommes fatigués, angoissés ou distraits en pensant à autre chose...?

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), chez les personnes ayant 85 ans et plus, il existe entre 25 à 30 % d'entre elles qui présentent un déclin cognitif.

La démence représente une des plus grandes peurs de l'être humain. En effet, il n'est pas rare de connaître dans sa famille ou son entourage une personne souffrant de démence ! Le fait d'être un jour dans une situation similaire représente une terrible angoisse. Car nous ne voulons pas nous-mêmes être une charge pour notre entourage. La prise en charge d'une personne démente nécessite une force psychologique importante.

La peur est présente car les malades se trouvent souvent seuls face à leurs pathologies sans avoir forcément de réponses à leurs questions et se sentent souvent abandonnés après l'annonce du diagnostic. Maintenant, les médecins ainsi que les autres professionnels de santé connaissent de plus en plus l'évolution des différentes démences, ils peuvent donc assurer un meilleur encadrement du malade pour permettre une meilleure observance aux traitements (médicamenteux ou non). Ces professionnels ont connaissance des aides qui seront nécessaires à sa prise en charge, ce qui apportera un sentiment de confiance et d'accompagnement dans la maladie pour le patient et sa famille.

La démence constitue un véritable fléau, puisqu'en 2012, il a été répertorié 35,7 millions de personnes atteintes de démence dans le monde, avec chaque année 7,7 millions de nouveaux cas. Cette population devrait atteindre 2 milliards en 2050, selon les données de l'OMS, comprenant les sujets ayant 60 ans et plus. Les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer représentent entre 60 à 70 % de la totalité de cette population. Dans le monde, la population vieillit et l'espérance de vie augmente c'est pourquoi le nombre de sujets déments va croître au fur et à mesure des années. Il faudrait donc dès aujourd'hui prendre des dispositions afin que dans les années à venir nous ne soyons pas démunis face à ces situations.

La démence représente un problème majeur de santé publique devant le nombre de personnes atteintes et le coût de cette pathologie. Le coût global des dépenses lié à la démence représente 440 milliards d'euros par an. Avec le vieillissement de la population le montant de cette prise en charge va considérablement augmenter. Les personnes âgées perdent

progressivement de l'autonomie en vieillissant. En effet, cette population nécessite des soins à domicile, le portage des repas ou encore des places en institutions spécialisées, ce qui engendrera des dépenses supplémentaires en matière de santé publique.

Lors du sommet du G8 à Londres en Décembre 2013, il a été décidé au niveau international de lutter contre les démences en favorisant la recherche et la prise en charge médicale et sociale concernant la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. Le plan "maladies neurodégénératives" se déroulera entre 2014-2019 avec trois axes principaux : le perfectionnement du diagnostic, l'amélioration de la qualité de vie du patient et de son entourage et la recherche.

Nous allons d'abord définir la Démence Fronto-Temporale (DFT), en commençant par des généralités sur la localisation cérébrale de cette pathologie, les différents gènes impliqués, ainsi que les différentes modifications cérébrales. Nous décrirons les changements qui vont s'opérer au niveau de la personnalité, du comportement et de la mémoire du patient.

Ensuite, nous allons déterminer le diagnostic de la pathologie, par l'intermédiaire de différentes échelles pour permettre l'évaluation cognitive du patient. Nous allons décrire le déroulement de l'annonce du diagnostic au patient et à la famille. Nous verrons également les différents traitements médicamenteux ou non, qui pourront être mis en place.

Pour clôturer ce travail, nous allons présenter un cas clinique, cela permettra d'illustrer les propos que nous avons développés dans les chapitres précédents. Nous verrons ainsi l'évolution de l'état général de la patiente du début de la pathologie jusqu'à son entrée en institution spécialisée.

2. GENERALITES

Le mot démence vient du latin «*dementia*» qui signifie «perte de l'esprit», autrefois la démence était synonyme de folie. Depuis, ce terme a évolué, bien que dans l'esprit de la population un sujet dément est souvent assimilé à un sujet fou [1].

Le DSM V (Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux) publié en Mai 2013 est un ouvrage reconnu par toute la communauté scientifique. Cela a permis de donner une définition globale de la démence et d'uniformiser le tableau clinique de celle-ci. La démence est caractérisée par l'apparition de déficits multiples (parmi lesquels une altération de la mémoire) qui sont dus aux effets physiologiques directs d'une affection médicale générale, aux effets persistants d'une substance ou à des étiologies multiples [2-4].

Les démences sont réparties selon leurs étiologies afin d'obtenir une classification unique (Annexe 1) [5].

La démence résulte d'un dysfonctionnement cérébral ayant deux conséquences pour le sujet atteint [5]. Tout d'abord, le sujet dément aura une détérioration progressive de son fonctionnement cognitif, ce qui compromettra l'adaptation familiale et sociale. Mais cette maladie va également altérer la personnalité du sujet et elle induira le plus souvent des troubles du comportement, comme dans la DFT. Dans de rares cas, ce syndrome est curable par l'élimination des causes organiques ; par conséquent, le plus souvent, la démence doit être associée à l'irréversibilité.

La sévérité de la démence sera estimée tout au long de la maladie, cela permettra d'évaluer l'état de dépendance du sujet. Trois stades de sévérité seront distingués selon le retentissement du déficit dans la vie quotidienne :

- Légère : une altération significative des activités quotidiennes et sociales, une capacité à vivre de façon autonome et une hygiène personnelle suffisante seront observées.
- Moyenne : une surveillance est nécessaire dans ce cas là, puisque l'indépendance du patient est aléatoire.
- Grave : le sujet est incapable d'avoir une hygiène convenable, les activités quotidiennes sont également altérées, ce qui nécessite une surveillance permanente du sujet dément. De plus, le langage devient incohérent voire inexistant [1,5].

3. PREMIERE PARTIE

DEFINITION ET DESCRIPTION

DE LA DEMENCE

FRONTO-TEMPORALE

3.1 DEFINITION DE LA DEMENCE FRONTO-TEMPORALE

La DFT fait partie d'une des affections regroupées sous le nom de dégénérescences lobaires fronto-temporales (ou démences lobaires fronto-temporales). Ce terme regroupe trois syndromes cliniques différents : la DFT, l'aphasie primaire progressive et la démence sémantique (Figure 1). La DFT correspond à des troubles du comportement, alors que les deux derniers syndromes se rapportent à des troubles du langage [5,6].

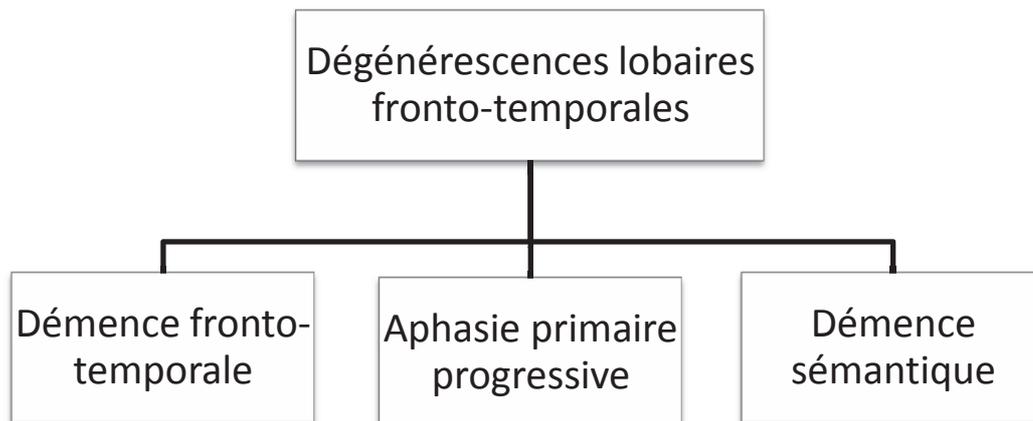


Figure 1 : Organigramme des dégénérescences lobaires fronto-temporales [6,7]

La dégénérescence lobaire fronto-temporale a été découverte en 1892 par Arnold Pick, neurologue tchécoslovaque, sur l'un de ses patients présentant une atrophie lobaire frontale et temporale. En 1911, Aloïs Alzheimer a décrit cette pathologie sous le nom de maladie de Pick. Ce terme a été utilisé pendant de nombreuses années avant de s'intituler DFT [8-10]. Il faut préciser que la DFT est un syndrome clinique et non pas une maladie car les déficits mnésiques sont inconstants (contrairement, par exemple, à la maladie d'Alzheimer) [11].

La DFT doit son nom à la localisation de ses lésions cérébrales, c'est-à-dire au niveau du lobe frontal et du lobe temporal. Le cerveau humain comprend cinq lobes : le lobe frontal, temporal, pariétal, occipital (Figure 2) et le lobe ou cortex insulaire qui est une petite région située à l'intérieur du cortex cérébral, en dessous du lobe temporal et frontal [12,13].

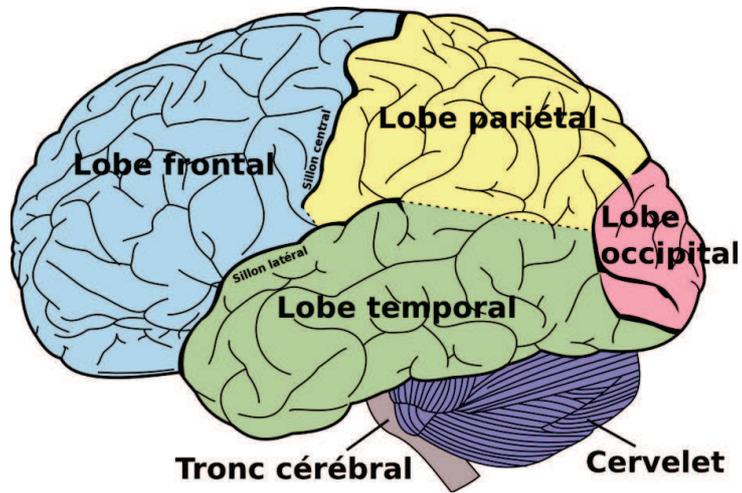


Figure 2 : Représentation des différents lobes du cerveau humain [12]

La DFT est la deuxième cause de démence dégénérative après la maladie d'Alzheimer [14]. La DFT est une affection rare, sa prévalence, chez les 45-65 ans, est évaluée entre 15 et 22 cas pour 100 000 habitants. L'incidence quant à elle, s'élève entre 2,7 à 4,1 nouveaux cas pour 100 000 habitants [10,15,16]. En général, la DFT apparaît avant l'âge de 65 ans, avec un âge moyen de 58 ans et elle touche autant d'hommes que de femmes [9,17].

3.2 ASPECTS GÉNÉTIQUES ET NEUROLOGIQUES

3.2.1 DE LA TRANSCRIPTION D'UN GÈNE A LA SYNTHÈSE DES PROTÉINES

A partir d'un gène, plusieurs étapes seront indispensables afin d'obtenir une protéine : la transcription, la maturation, l'épissage, la traduction et les modifications post-traductionnelles (Figure 3).

Un gène est un fragment d'Acide DésoxyriboNucléique (ADN), codant pour une protéine. La molécule d'ADN est composée par une alternance de quatre bases différentes (Adénine, Thymine, Cytosine et Guanine) représentée sous la forme d'une hélice double brin.

La première étape repose sur la transcription de l'ADN en Acide RiboNucléique (ARN) pré-messager. Cette étape s'effectue, dans le noyau, par l'intermédiaire d'un complexe enzymatique, l'ARN polymérase. L'ARN pré-messager est constitué par une alternance de séquences codantes, les exons et de séquences non codantes, les introns [18-20].

Ensuite, lors de l'étape de maturation et d'épissage, les introns seront éliminés par l'intermédiaire d'enzymes pour former l'ARN messager (ou ARN_m), uniquement composé d'exons. L'ARN est monobrin, constitué de quatre bases : l'Adénine, la Cytosine, la Guanine et l'Uracile (remplace la Thymine présente dans l'ADN).

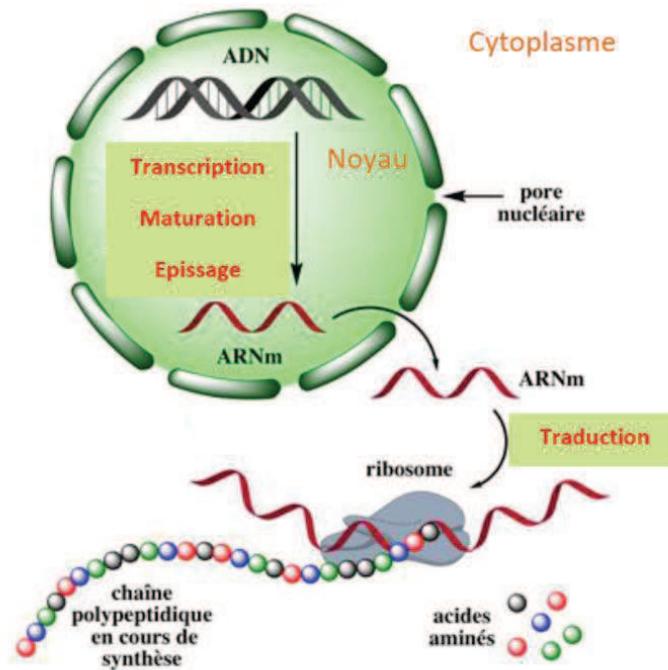


Figure 3 : Du gène à la protéine (modifié d'après [21])

Puis, l'ARN_m va être traduit en protéines. L'ARN_m va sortir du noyau par les pores nucléaires, au niveau des ribosomes car la traduction ne peut s'effectuer que dans le cytoplasme. L'enchaînement de trois bases représente un codon, également appelé triplet de l'ARN. Chaque codon code pour un acide aminé, il existe vingt acides aminés différents. Les acides aminés vont être apportés par l'ARN de transfert, au niveau du ribosome. Le ribosome va permettre de lier les acides aminés les uns aux autres [18-20]. La protéine formée ne sera fonctionnelle qu'après des modifications post-traductionnelles, lui permettant d'acquérir une structure tridimensionnelle [22].

3.2.2 ASPECTS GÉNÉTIQUES

Depuis ces dernières années, les recherches sur la DFT se sont développées, elles ont permis de mieux connaître et comprendre cette affection, notamment sur le plan génétique, mais également au niveau diagnostique et thérapeutique.

Chez environ 40 % des cas, la DFT est en lien avec la famille, la transmission autosomale dominante est rapportée chez 10 à 30 %. Mais la majorité des cas apparaît sans cause particulière ; vraisemblablement occasionnée par des interactions entre les gènes et les facteurs environnementaux [10,23].

Au total, sept gènes sont impliqués dans la DFT :

- Microtubule Associated Protein Tau (MAPT),
- Chromosome 9 Open Reading Frame 72 (C9ORF72),
- Progranulin (GRN),
- Transactive Response DNA Binding Protein (TARDBP),
- Valosin-Containing Protein (VCP),
- FUsed-in Sarcoma (FUS),
- CHarged Multivesicular body Protein 2B (CHMP2B).

La DFT sera donc répartie en trois groupes, en fonction de l'accumulation de deux types de protéines (Figure 4) : Tau et Transactive response DNA binding Protein 43 (TDP-43) [9,24].

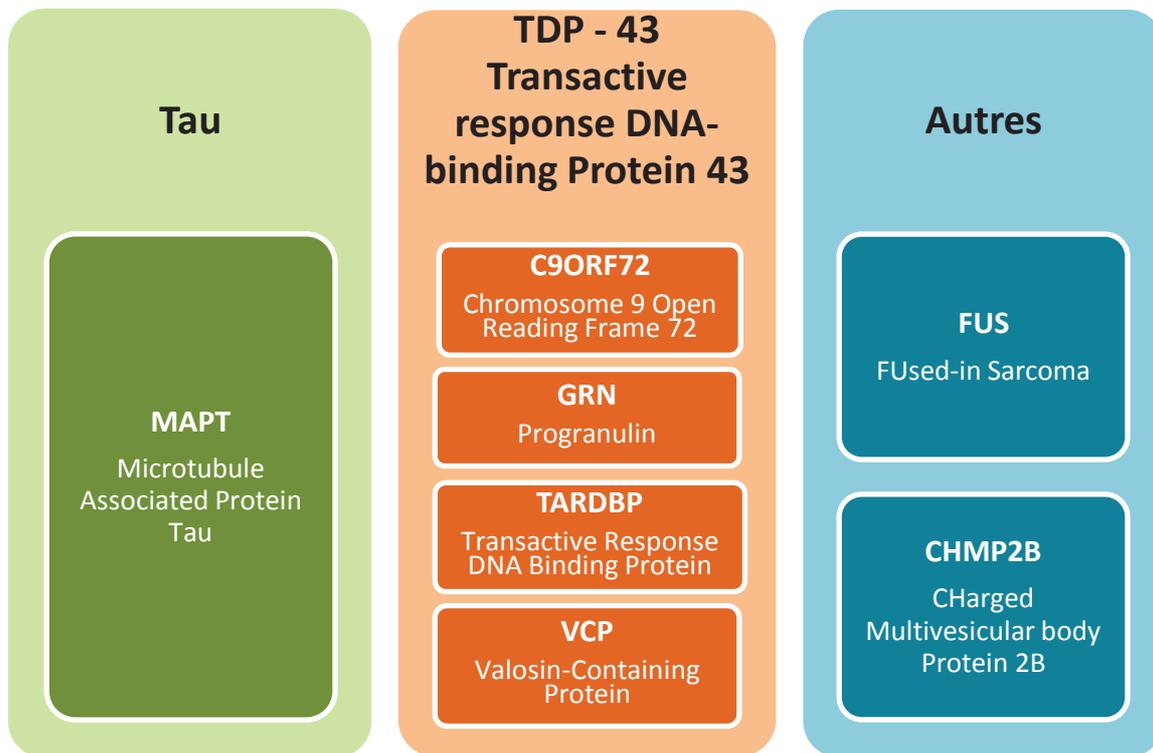


Figure 4 : Les gènes impliqués dans les différentes formes de démences fronto-temporales [24]

3.2.2.1 Le gène Microtubule Associated Protein Tau

3.2.2.1.1 Constitution du gène Microtubule Associated Protein Tau

Le gène MAPT est localisé sur le bras long du chromosome 17 en position 21. Ce gène est composé de seize exons, il code pour la protéine Tau [25]. La protéine Tau est localisée principalement au niveau du système nerveux central (SNC, neurones et cellules gliales) [26,27].

Ce gène peut produire six isoformes de protéines Tau différentes selon l'épissage de l'ARN pré-messager, dans le cerveau humain adulte. Ces différentes protéines Tau se distinguent par la présence ou l'absence d'une ou deux séquences en région N-terminale, ainsi que par la présence de trois ou quatre domaines de liaison aux microtubules en région C-terminale (Figure 5) [28,29].

La protéine contient entre 441 (représentant l'isoforme le plus grand) et 352 acides aminés (pour le plus court) [30]. Lors de l'étape d'épissage de l'ARN pré-messager, lorsque l'exon 10 est présent, quatre domaines de liaison aux microtubules (noté 4R sur la Figure 5) seront observés ; sinon, la protéine disposera de trois domaines de liaison aux microtubules (noté 3R sur la Figure 5).

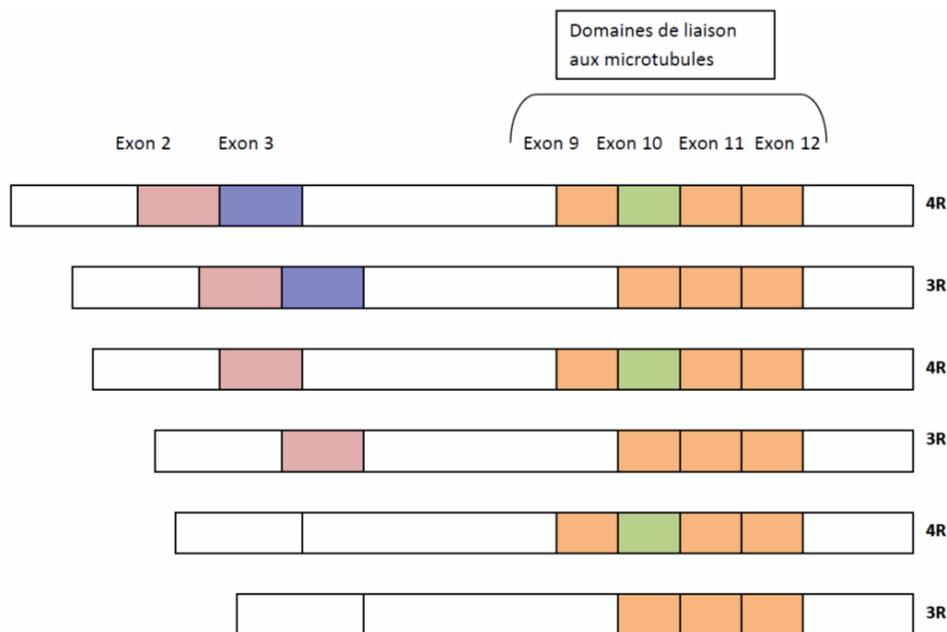


Figure 5 : Isoformes de la protéine Tau [29,31]

3.2.2.1.2 Fonctions de la protéine Tau

La protéine Tau permet :

- la polymérisation et la stabilisation des microtubules,
- le transport axonal des organites dans le SNC,
- la constitution du cytosquelette cellulaire [26,32,33].

Toutes ses fonctions sont réalisables grâce à la présence des microtubules.

Dans le cerveau humain adulte, la proportion d'isoformes 3R et 4R sera identique.

3.2.2.1.3 Altérations

Deux types d'altération sur la protéine Tau peuvent être retrouvés : des mutations fonctionnelles et des modifications sur le site d'épissage [34].

Les mutations fonctionnelles comprendront des mutations faux-sens ou des délétions au niveau des séquences codantes du gène Tau. Cela va aboutir à une diminution de l'affinité des microtubules pour les protéines Tau et donc une moindre polymérisation des microtubules [33,35].

Les modifications sur le site d'épissage, par des mutations introniques, vont conduire à une inclusion de l'exon 10. Cela va entraîner une augmentation de l'isoforme 4R, et ainsi, une perturbation du ratio 3R/4R [33,34].

3.2.2.2 **Le gène Chromosome 9 Open Reading Frame 72**

3.2.2.2.1 Constitution du gène Chromosome 9 Open Reading Frame 72

Le gène C9ORF2 est situé sur le bras court du chromosome 9, en position 21 [36,37]. Le gène est caractérisé par une répétition de la séquence GGGGCC, au niveau du premier intron de celui-ci (Figure 6) [37,38]. Chez un individu sain, le nombre de répétitions de cette séquence sera estimé entre 2 et 30 fois [36] ; alors que chez un patient atteint de DFT, il peut atteindre un minimum de 100 copies [37].

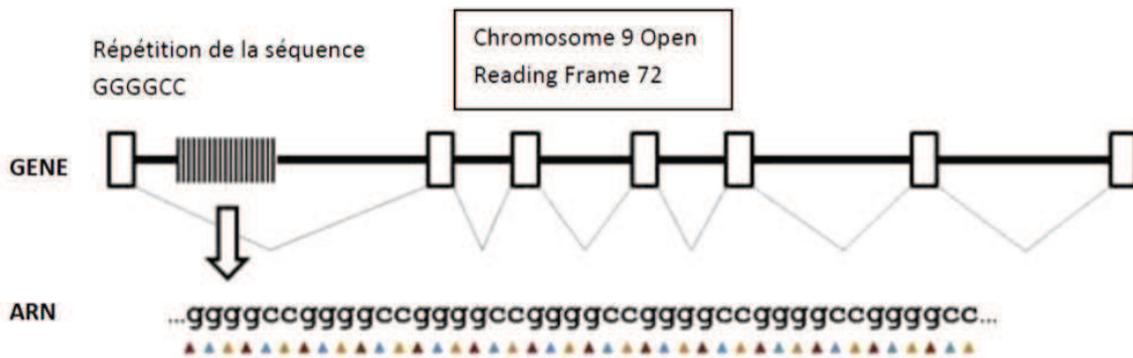


Figure 6 : Constitution du gène Chromosome 9 Open Reading Frame 72 (modifié d'après [36])

3.2.2.2.2 Fonctions de la protéine Chromosome 9 Open Reading Frame 72

Aujourd'hui, la protéine codée par le gène C9ORF72 n'a pas pu être clairement identifiée par une appellation. Les fonctions de ce gène ou de la protéine (qui sera désignée protéine C9ORF72) sont, par conséquent, inconnues [36,38].

3.2.2.2.3 Altérations

Malgré le fait que les fonctions de la protéine C9ORF72 soient obscures, les modifications engendrées par cette mutation sont connues. Lors de l'épissage de la protéine, trois isoformes différentes vont être retrouvées. La première sera normale puisque les séquences GGGGCC seront éliminées. Les deux autres transcrits seront pathologiques, la séquence sera conservée. Ces dernières isoformes vont conduire à une transcription moins importante de la protéine et donc à un taux de protéines réduit [36,40].

Les deux isoformes pathologiques vont former des foyers d'ARN. Des protéines liant l'ARN ainsi que des facteurs d'épissage vont lier l'ARN_m des transcrits mutants par l'intermédiaire de la séquence GGGGCC. Ces foyers d'ARN intracellulaires vont contenir notamment la protéine TDP-43 [39,40].

La traduction Repeat-associated Non ATG (RAN) de la protéine C9ORF72 a été découverte. La séquence GGGGCC va être traduite par un enchaînement de deux acides aminés, qui sont les suivants : poly Gly-Arg, poly Gly-Pro, poly Gly-Ala. Ces protéines sont toxiques et vont ensuite s'accumuler dans le cytoplasme des neurones [40,41].

3.2.2.3 Le gène progranulin

3.2.2.3.1 Constitution du gène progranulin

Le gène GRN est positionné sur le chromosome 17, sur le bras long en position 21, proche de l'emplacement du gène MAPT [42-44]. Le gène contient treize exons délimitant sept domaines renfermant une répétition de douze motifs cystéines (Figure 7) [45]. Après la traduction du gène, la protéine : la granuline (ou progranuline) sera formée de 593 acides aminés [46].



Figure 7 : Organisation du gène progranulin (modifié d'après [43])

3.2.2.3.2 Fonctions de la protéine progranuline

La granuline (ou progranuline) joue un rôle dans :

- l'embryogenèse,
- la croissance et la survie cellulaire,
- la régulation de la transcription,
- l'inflammation,
- la cicatrisation des plaies [43,44].

3.2.2.3.3 Altérations

A cause des différentes mutations sur le gène GRN, une diminution de la synthèse de granuline sera découverte. Des mutations non-sens, des mutations sur le site d'épissage vont être observées mais également des mutations engendrant des changements du cadre de lecture du gène.

Les mutations non-sens ainsi que celles modifiant le cadre de lecture vont conduire à une protéine instable ou non fonctionnelle.

Les mutations survenant sur le site d'épissage, avec l'apparition d'un codon stop plus prématurément, la granuline sera donc une protéine plus courte [43,47,48].

Toutes ces mutations vont conduire à une diminution de la production de la protéine granuline et par conséquent un affaiblissement de ces fonctions [49].

3.2.2.4 Le gène Transactive Response DNA Binding Protein

3.2.2.4.1 Constitution du gène Transactive Response DNA Binding Protein

Le gène TARDBP est situé sur le bras court du chromosome 1, en position 36. Le gène est organisé en différents domaines avec un domaine de liaison particulier en région C-terminale. Ce domaine, riche en acide aminé glycine, va permettre de lier des ribonucléoprotéines nucléaires hétérogènes comme : des ADN, des ARN et des protéines (Figure 8) [50-52].

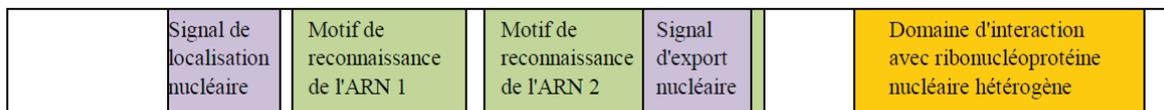


Figure 8 : Disposition du gène Transactive Response DNA Binding Protein (modifié d'après [53])

Ce gène code pour une protéine connue sous le nom de TDP-43, elle est composée de 414 acides aminés.

3.2.2.4.2 Fonctions de la protéine Transactive response DNA binding Protein 43

La protéine TDP-43 intervient dans :

- la stabilité de l'ARN_m,
- la régulation de la synthèse des protéines (par l'intermédiaire de l'épissage).

Toutes ces fonctions sont possibles grâce au domaine d'interaction avec les ribonucléoprotéines nucléaires hétérogènes [52,54].

3.2.2.4.3 Altérations

Les différentes mutations faux-sens sur le gène vont porter sur la région C-terminale au niveau du domaine de liaison avec les ribonucléoprotéines. Cela va donc engendrer une perturbation de l'épissage de l'ARN_m, une diminution de l'activité transcriptionnelle ainsi qu'un déséquilibre dans le transport des ribonucléoprotéines nucléaires hétérogènes qui vont être rattachées au gène [50,55].

3.2.2.5 Le gène Valosin-Containing Protein

3.2.2.5.1 Constitution du gène Valosin-Containing Protein

Le gène VCP est positionné sur le bras court du chromosome 9, en position 13. Ce gène appartient à la famille des Adénosines TriPhosphatases Associated with diverse cellular activity. Le gène est divisé en dix-sept exons, il code pour la protéine VCP, qui est divisée en plusieurs domaines (Figure 9) [56,57].



Figure 9 : Organisation de la protéine Valosin-Containing Protein (modifié d'après [58])

Les fonctions de liaison et d'hydrolyse de l'Adénosine TriPhosphate (ATP) de la protéine VCP seront détenues par deux domaines distincts. Le domaine N-terminal va servir de liaison pour les cofacteurs du gène VCP. Le domaine C-terminal va permettre la régulation de l'assemblage du réticulum endoplasmique [58].

3.2.2.5.2 Fonctions de la protéine Valosin-Containing Protein

La protéine VCP intervient dans de nombreux processus cellulaires, notamment :

- la division cellulaire,
- la reconstruction de l'enveloppe nucléaire,
- le réassemblage de l'appareil de Golgi après la mitose,
- la dégradation des protéines par l'intermédiaire de l'ubiquitinylation par le protéasome,
- l'inhibition de l'apoptose,
- la réparation de l'ADN endommagé [56,59,60].

3.2.2.5.3 Altérations

Les mutations sur le gène VCP vont conduire à un changement de structure de la protéine VCP, et donc à une altération de ses fonctions. L'interaction entre les protéines ubiquitinylées et la protéine VCP sera diminuée et par conséquent leur dégradation par le protéasome sera réduite. Les protéines devant être dénaturées vont donc s'accumuler dans les cellules cérébrales, mais également au niveau des os et des muscles [58,60].

3.2.2.6 Le gène FUsed-in Sarcoma

3.2.2.6.1 Constitution du gène FUsed-in Sarcoma

Le gène FUS est situé sur le chromosome 16. Le gène FUS contient plusieurs domaines : un domaine N-terminal activant la transcription, un domaine de liaison à l'ADN ou

l'ARN et un domaine C-terminal constituant le signal de localisation nucléaire (Figure 10) [61-63]. Le gène code pour la protéine FUS, composée de 526 acides aminés.

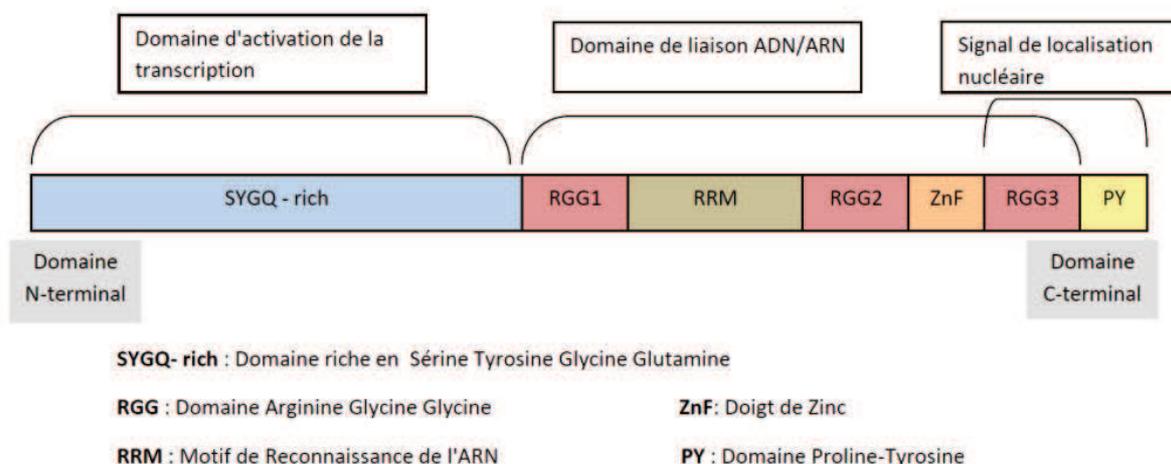


Figure 10 : Structure de la protéine FUsed-in Sarcoma (modifié d'après [63])

3.2.2.6.2 Fonctions de la protéine FUsed-in Sarcoma

La protéine FUS possède plusieurs fonctions :

- la réparation de l'ADN,
- la régulation de la transcription,
- la régulation de l'épissage,
- le couplage de la transcription et de l'épissage,
- le transport de l'ARN_m entre les compartiments intracellulaires,
- le contrôle de la diffusion cellulaire.

La protéine FUS, diffuse entre le noyau et le cytoplasme de la cellule, afin de réaliser ces différents processus [62-64].

3.2.2.6.3 Altérations

Quatre mutations différentes sur la protéine FUS vont conduire à la formation d'une protéine anormale. Celle-ci ainsi que d'autres protéines, vont former des inclusions protéiques cytoplasmiques. La protéine FUS mutée ne pourra plus se mouvoir vers le noyau cellulaire cela débouchera sur une perte de toutes ses fonctions [61-64].

3.2.2.7 Le gène CHarged Multivesicular body Protein 2B

3.2.2.7.1 Constitution du gène CHarged Multivesicular body Protein 2B

Le gène CHMP2B est situé sur le chromosome 3. La protéine CHMP2B contient 213 acides aminés, elle fait partie d'une sous-unité du complexe Endosomal Secretory Complex Required for Transport-III (ESCRT-III).

Cette protéine est composée de trois régions :

- un domaine N-terminal,
- un domaine central, région de liaison des microtubules,
- un domaine C-terminal [65,66].

3.2.2.7.2 Fonctions de la protéine CHarged Multivesicular body Protein 2B

Le complexe ESCRT-III permet l'endocytose, à l'aide de la protéine CHMP2B [67].

Bref rappel sur la dégradation des protéines

Les protéines peuvent être dégradées de trois manières différentes (Figure 11) :

- par le protéasome, c'est un grand complexe enzymatique qui va scinder la protéine en acides aminés et en peptides. La protéine pourra être clivée après avoir été poly-ubiquitinylée au préalable.
- par apoptose ou mort cellulaire programmée. La destruction des protéines se fait par des protéases cytoplasmiques, les caspases.
- par autophagie. Il s'agit d'une autodigestion d'organites cellulaires ou de macromolécules suite à la fusion de cette cellule avec un lysosome.
- par le système lysosomal, décrit ci-dessous [68-71].

Une protéine va pouvoir être endocytée grâce à une invagination de la membrane cellulaire, aboutissant à la formation d'une vésicule. Une fusion de cette vésicule avec un endosome précoce sera observée, puis celui-ci va donner un endosome tardif, qui sera mature. Ce dernier va alors s'assembler avec le lysosome pour conduire à l'étape ultime : la dégradation des protéines par les cathepsines, ces protéases seront actives en milieu acide [68-70,72-74].

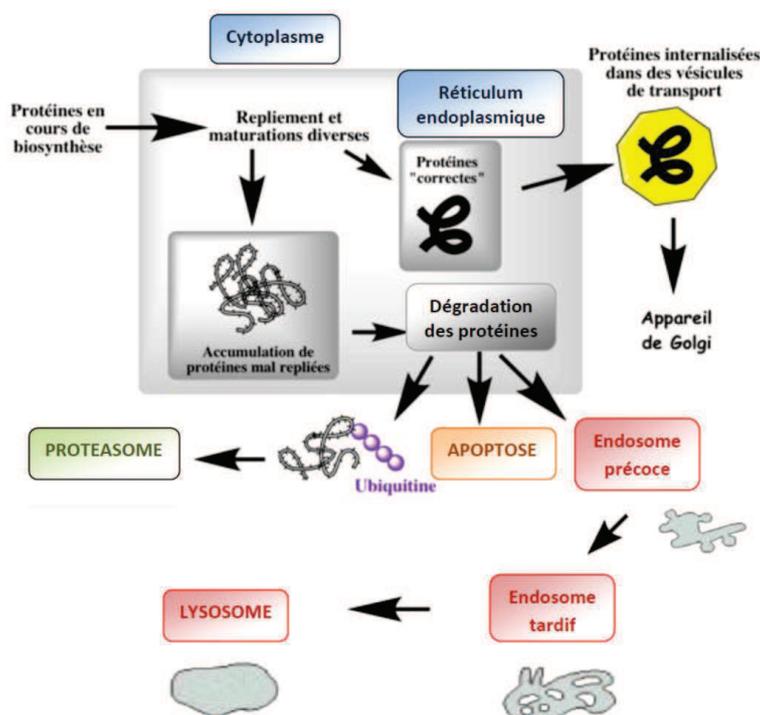


Figure 11 : Schéma général de la dégradation des protéines (modifié d'après [71])

La région C-terminale de la protéine CHMP2B, lorsqu'elle est présente, inhibe l'endocytose par le complexe ESCRT-III [75].

3.2.2.7.3 Altérations

Sur ce gène deux types de mutations peuvent être retrouvés : une mutation faux sens et une mutation non-sens. Par conséquent, la protéine CHMP2B sera active, puisque ces mutations vont aboutir à une protéine tronquée sans région C-terminale. Le complexe ESCRT-III va s'assembler, les endosomes ainsi que les protéines anormales vont s'accumuler dans la cellule [66,75].

3.2.3 ASPECTS NEUROLOGIQUES

L'atrophie et les inclusions protéiques cérébrales sont deux particularités neurologiques qui seront observées chez les patients atteints de DFT.

3.2.3.1 Atrophie cérébrale

La DFT est caractérisée par une atrophie des régions lobaires frontale et temporale. La diminution du volume cérébral est bilatérale, bien que l'hémisphère droit soit le plus affecté [76]. Selon l'hémisphère cérébral atteint des troubles comportementaux différents pourront être observés.

En fonction du gène impliqué dans la pathologie, l'atrophie sera différente au niveau de son étendue et de sa localisation. Chaque sous-type de DFT aura des aspects en imagerie qui lui sont propres [77].

Sur la Figure 12, le patient atteint de DFT présente une atrophie prédominante en région frontale avec une hydrocéphalie.

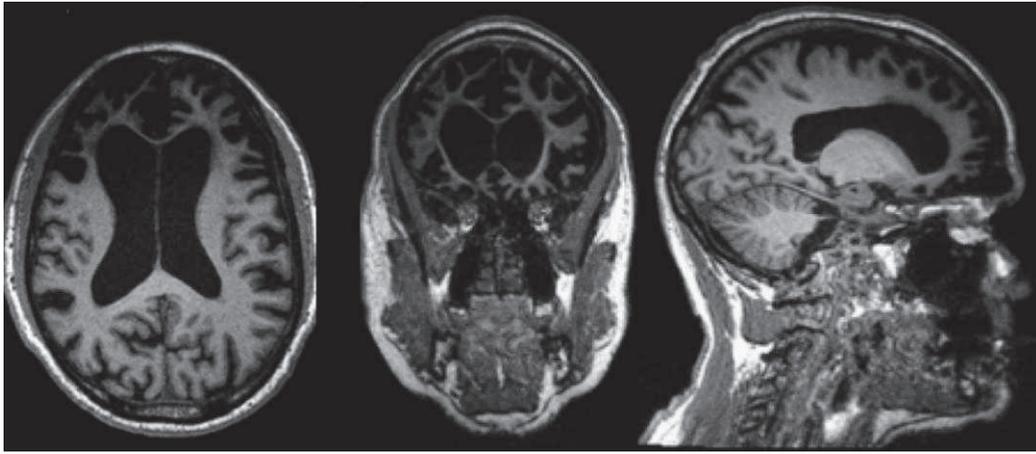


Figure 12 : Imagerie par résonance magnétique d'un patient atteint de démence fronto-temporale [78]

L'atrophie est la conséquence de la perte neuronale au niveau des régions frontale et temporale [15]. Le lobe frontal intervient dans le langage, la planification, la coordination motrice volontaire et la coordination musculaire [79]. Le lobe temporal possède des fonctions sensorielles, comme par exemple au niveau du goût ou de l'audition. Ce lobe sera également sollicité pour le langage, la mémoire et les émotions [12,80].

3.2.3.2 Inclusions protéiques

La classification des DFT se fera en fonction de la protéine présente dans les inclusions. Deux types de protéines anormales pourront être retrouvés dans les inclusions : la protéine Tau et la TDP-43 [78].

Autrefois, ces inclusions étaient appelées corps de Pick, car les gènes ainsi que les protéines présentes dans ces inclusions n'avaient pas encore été découverts.

3.2.3.2.1 Inclusions de la protéine Tau

Les mutations sur le gène MAPT, au niveau de l'exon 10 vont conduire à une augmentation de l'isoforme 4R par rapport à l'isoforme 3R. Or, l'isoforme 4R se lie avec une affinité plus forte pour les microtubules que l'isoforme 3R. Par conséquent, une augmentation de la formation de filaments de microtubules anormaux sera relevée (Figure 13).

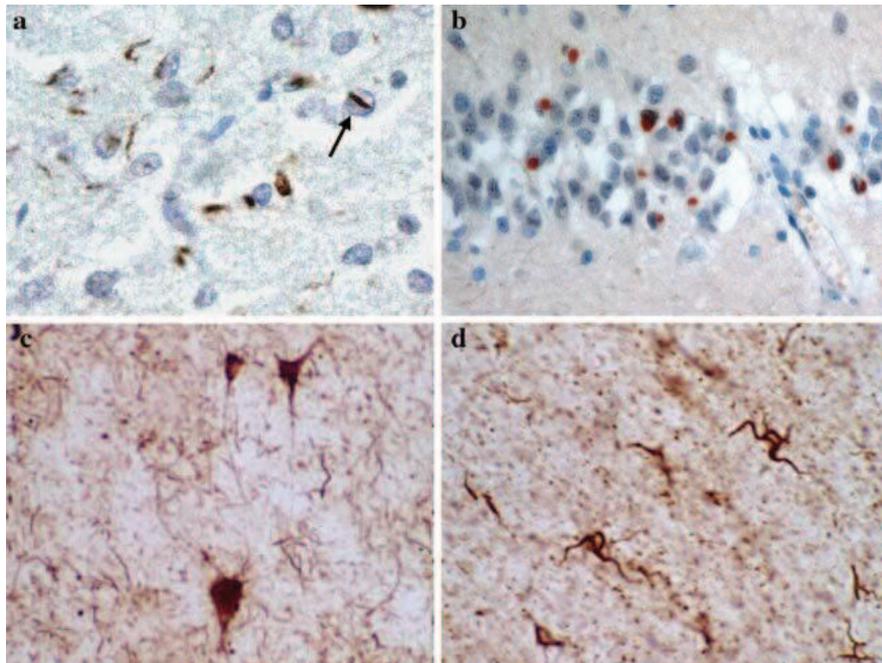


Figure 13 : Inclusions protéiques de Transactive response DNA binding Protein 43 et de Tau [45,81]

Observation en microscopie optique par immunomarquage à l'aide d'anticorps.

a : inclusion de TDP-43 dans la couche cérébrale ; b : inclusion de TDP-43 dans les cellules granulaires du gyrus denté. c : inclusion de Tau dans les cellules nerveuses de la matière grise ; d : inclusion de Tau dans les cellules gliales de la substance blanche

Le microscope optique est la technique la plus souvent employée en microscopie, il permet de visualiser des coupes par l'intermédiaire de la lumière visible. L'immunomarquage est un procédé qui va permettre de repérer des protéines au sein d'un tissu grâce à la réaction antigène-anticorps. L'antigène va être dirigé contre une protéine, ici la protéine Tau ou TDP-43. Un antigène secondaire va venir se fixer sur l'antigène primaire pour permettre la révélation colorimétrique du complexe formé, à l'aide d'une réaction enzymatique [82-84].

Les autres mutations sur le gène MAPT, en dehors de l'exon 10, vont conduire à une diminution de l'affinité des microtubules pour la protéine Tau. Dans ce cas là, la protéine Tau va se rassembler sous forme d'inclusions [33,34].

3.2.3.2.2 Inclusions de la protéine Transactive response DNA binding Protein 43

Les inclusions de protéine TDP-43 sont identifiées, après des mutations sur quatre gènes distincts : le gène C9ORF72, GRN, TARDBP et VCP. Ces inclusions seront présentes au niveau des neurones et des cellules gliales [50].

La protéine TDP-43 va lier l'ARN des protéines impliquées : C9ORF72, progranuline, VCP et elle-même, par l'intermédiaire de son domaine de liaison aux ribonucléoprotéines. Une fois ce complexe formé, la protéine TDP-43 va devenir hyperphosphorylée, ubiquitinylée et le fragment C-terminal va être coupé. L'ARN associé au fragment C-terminal va se déplacer jusqu'au cytoplasme pour former des inclusions protéiques de TDP-43 (Figure 13) [43,58].

La présence de ses inclusions de TDP-43 va perturber le fonctionnement physiologique des cellules, où elles sont présentes et conduire à une dégénérescence neuronale, cependant le processus n'est pas encore connu [38,60].

3.3 SEMIOLOGIE CLINIQUE

La DFT est définie par des altérations comportementales, cognitives mais également par une modification de la personnalité de l'individu.

3.3.1 MODIFICATIONS COMPORTEMENTALES

Les troubles du comportement sont stéréotypés et souvent caractéristiques de la DFT. La présence de cette désorganisation est corrélée à une atrophie de l'hémisphère droit [85].

Des perturbations au niveau des conduites alimentaires peuvent être observées. Le patient aura un changement des habitudes (avec une attirance pour le tabac, l'alcool, etc. qui n'existait pas avant la maladie) et des tendances alimentaires avec une appétence particulière pour la nourriture sucrée. L'appétit est régulé par l'hypothalamus, or chez les patients atteints, une atrophie de celui-ci sera constatée donc le contrôle de l'appétit par cette structure va être diminué. L'appétit va donc être augmenté et par conséquent une prise de poids sera observée chez ces sujets [86,87].

Chez ces patients, une modification des convenances sexuelles sera répertoriée avec une désinhibition, une perte du contrôle des impulsions et une recherche de stimulation importante. L'hypersexualité est relativement fréquente, elle est estimée entre 8 et 18 % selon une étude de 2005 (Mendez, Chen, Shapira et Miller) [88].

Ces personnes vont avoir une négligence physique avec notamment un désintérêt de l'hygiène, pouvant aboutir, à l'extrême, au syndrome de Diogène (cette pathologie se définissant par une hygiène pratiquement absente et par un logement insalubre) [89].

3.3.2 MODIFICATIONS COGNITIVES

L'anosognosie est un symptôme présent chez tous ces individus. En effet, le patient ne prend pas conscience de sa pathologie ainsi que de toutes les altérations qui se seront produites à la suite de celle-ci.

Des troubles du langage, de même qu'une déstabilisation de la mémoire autobiographique pourront être présents. Les patients vont devoir supporter le fait de ne pas pouvoir récupérer les souvenirs qu'ils détiennent, surtout les plus anciens [89,90].

Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, un déficit des fonctions exécutives va apparaître. Le patient sera incapable de gérer les activités de la vie quotidienne : il ne pourra pas se repérer dans le temps et l'espace, gérer son argent, aller au travail et même prendre son traitement [85].

3.3.3 MODIFICATION DE LA PERSONNALITE

Quand la maladie apparaît, le patient va progressivement changer de personnalité. Le premier signe qui apparaît, c'est l'apathie, c'est-à-dire une baisse d'enthousiasme et d'intérêt pour toutes les activités de la vie quotidienne [89].

Leurs humeurs seront instables et souvent inadaptées. La personne peut rire et la seconde suivante pleurer sans raison particulière, dans des circonstances inadéquates. Le patient pourra passer par des phases de colère suivies instantanément d'une phase d'euphorie. Il sera également sujet à des impulsions ou compulsions, comme par exemple acheter de nombreuses choses dont il n'aura pas l'utilité et cela sans porter attention à l'argent qu'il possède. Le patient peut également être agressif ou irritable [85,89].

Au début de la maladie, le patient peut conserver son emploi, mais avec l'évolution, son estime, sa personnalité ainsi que son apparence physique (notamment l'hygiène) vont contribuer à son renvoi. Cela va aboutir à un isolement social du patient, sa famille elle-même ne le reconnaissant pas suite à tous ces changements [89,91].

4. DEUXIEME PARTIE

LA DEMENCE

FRONTO-TEMPORALE : DU

DIAGNOSTIC A LA PRISE EN

CHARGE

4.1 DIAGNOSTIC

Le diagnostic d'une pathologie démentielle repose sur plusieurs étapes essentielles qui vont être décrites ci-dessous.

4.1.1 EVALUATION DE L'ETAT COGNITIF DU PATIENT

4.1.1.1 Entretien

Dans le cas d'une DFT, le patient est anosognosique, il n'ira donc pas consulter de lui-même son médecin traitant. La consultation se fait généralement suite à la demande de ses proches puisque ceux-ci trouvent son changement de comportement inhabituel.

Cet entretien se fait tout d'abord en présence du patient seul puis avec un accompagnant, afin que celui-ci confirme les déclarations du malade. Il va permettre de connaître les antécédents médicaux et psychologiques et de comprendre ces changements d'attitude. Cela va permettre d'estimer l'apparition des troubles mais également de juger leurs progressions [89,92].

4.1.1.2 Evaluation globale du patient

4.1.1.2.1 Examen clinique

Il peut se dérouler en même temps que l'entretien. Le médecin va examiner l'état général du patient : poids, tension artérielle, fréquence cardiaque, etc. [92,93]. Les comorbidités présentes chez le patient vont être recherchées, comme le diabète, l'hypertension artérielle ou une dérégulation des hormones thyroïdiennes. En effet, certaines pathologies peuvent représenter des facteurs de risques pour la DFT. L'hypertension artérielle est présente chez 28 % des déments fronto-temporaux [93,94].

Les déficits sensoriels (visuel et auditif) vont être évalués ainsi que les déficits moteurs qui pourraient entraver le bon déroulement des tests [92]. Le traitement du patient va être examiné ainsi qu'une éventuelle prise d'alcool, pouvant être à l'origine de cette démence.

Lors de cet examen, les autres causes pouvant être cachées sous les mêmes symptômes que la DFT, comme par exemple une dépression, un état de confusion ou encore une autre maladie psychiatrique, vont être éliminées. Grâce au bilan sanguin, il sera possible d'exclure toutes les causes curables à l'origine de ces troubles [92].

Un bilan sanguin complet va être réalisé avec dosage de :

- la thyroestimuline hypophysaire,
- la protéine C réactive,
- les ions sodium et les ions calcium,
- la glycémie,
- l'albuminémie.

Un hémogramme sera également réalisé ainsi qu'un bilan rénal avec une évaluation de la créatinine et de la clairance (déterminée avec la formule de Cockcroft et Gault).

Selon les données recueillies, les dosages suivants vont pouvoir être ajoutés au bilan :

- la vitamine B12,
- la vitamine B9 (ou folates),
- les enzymes hépatiques (transaminases et gammaglutamyl-transférases),
- la sérologie syphilitique,
- la sérologie du Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH),
- la sérologie de la maladie de Lyme [92,93].

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande obligatoirement une imagerie cérébrale pour tout nouveau diagnostic de démence.

Une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) avec plusieurs séquences et plusieurs coupes va être réalisée, en cas de contre-indication à l'IRM le scanner cérébral pourra être utilisé. Cela va permettre d'observer les différentes structures du cerveau afin de déceler des lésions vasculaires ou des atrophies. Grâce à cette imagerie, le médecin va pouvoir établir un diagnostic différentiel avec les autres démences [92,93,95].

(Figure 14)

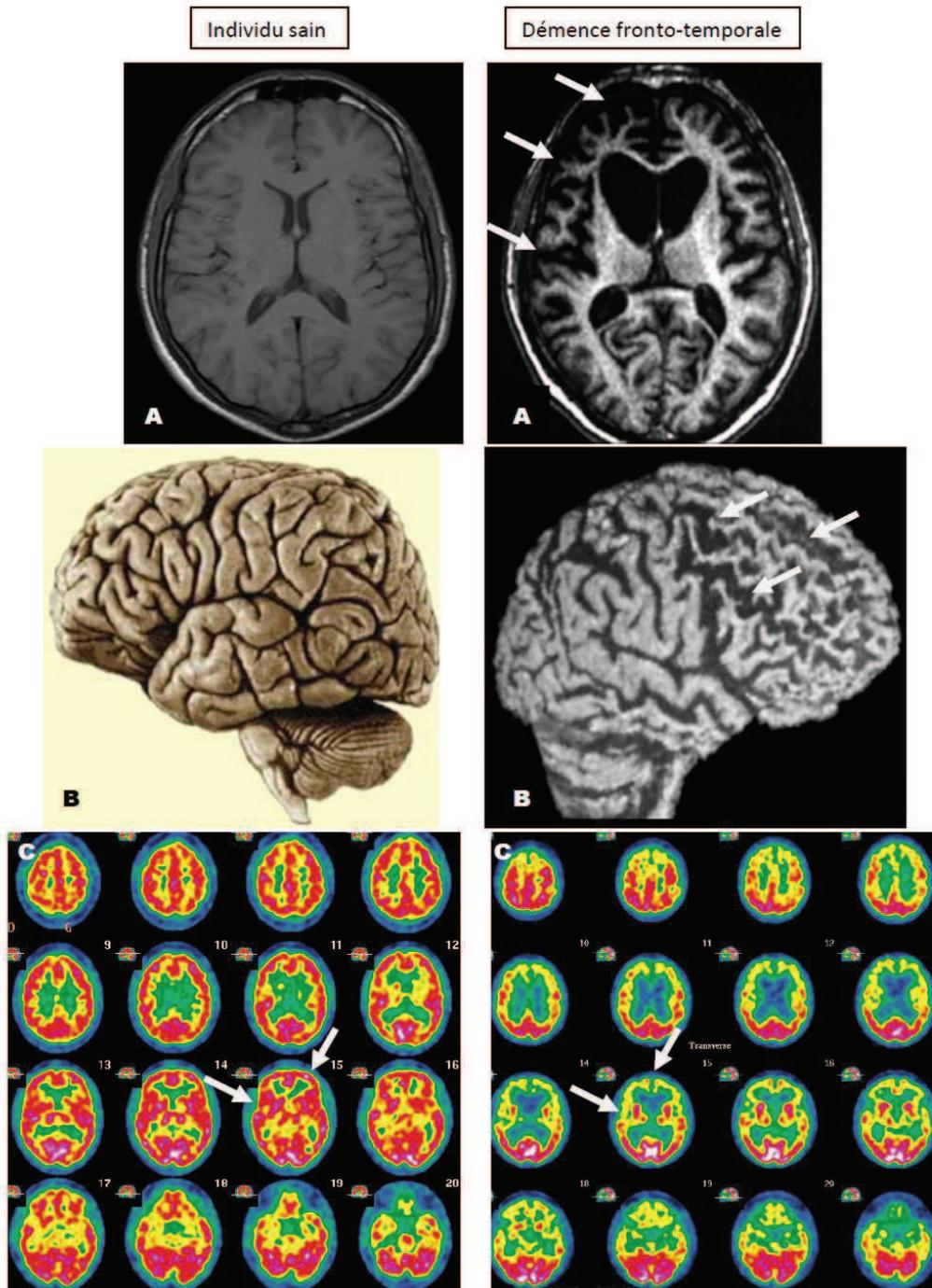


Figure 14 : Imagerie comparative entre un individu sain et un sujet atteint de démence fronto-temporale [96-99]

A. Coupe axiale IRM B. Reconstruction en trois dimensions du cerveau C. Imagerie SPECT

Sur la Figure 14, partie droite, l'IRM montre une atrophie bilatérale du lobe frontal et du lobe temporal (symbolisée par les flèches). La reconstruction en trois dimensions, sur la partie droite de la Figure 14, permet aussi de montrer l'atrophie par l'intermédiaire de l'élargissement des sillons présents à la surface du cerveau.

Dans le cas d'une DFT, l'imagerie SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) ou, en français, Tomographie par Emission Monophotonique va être pratiquée visualisant le métabolisme cérébral par l'intermédiaire d'un traceur. Avec cette analyse, un hypométabolisme du lobe frontal et temporal sera constaté [93,100,101] (représenté par les flèches, partie droite de la Figure 14).

Chez les patients ayant une description inhabituelle au niveau de la pathologie, le Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) pourra être analysé [92].

4.1.1.2.2 Evaluation fonctionnelle

Grâce à cette évaluation, le médecin va connaître le retentissement des troubles du patient sur ses activités quotidiennes. Ces examens vont permettre d'estimer la dépendance du patient par l'intermédiaire de deux échelles :

- l'instrumental activities of daily living ou échelle d'activités instrumentales de la vie courante (Annexe 2),
- l'activities of daily living ou échelle d'autonomie (Annexe 3) [102,103].

L'échelle d'activités instrumentales de la vie courante va permettre de déterminer si le patient peut gérer certaines situations tout seul comme faire des courses ou faire une lessive ; et l'échelle d'autonomie estimera l'autonomie de celui-ci sur des activités courantes.

L'utilisation d'une échelle simplifiée peut être employée avec seulement quatre catégories :

- l'utilisation du téléphone,
- l'utilisation des transports,
- la prise de médicaments,
- la gestion des finances.

Ces échelles vont permettre de juger de l'autonomie du patient dans toutes ses activités et d'évaluer le déficit engendré par cette démence. Cela permettra également de déterminer si une aide est nécessaire pour que le patient puisse se livrer à ses occupations habituelles [92,93].

4.1.1.2.3 Evaluation cognitive

La HAS recommande de procéder à l'évaluation cognitive globale par l'intermédiaire du test Mini-Mental State Examination ou MMSE (Annexe 4). C'est un examen standardisé qui va apprécier les capacités intellectuelles du patient [92,93]. Le MMSE va estimer la sévérité des troubles cognitifs présents chez le patient mais aussi permettre d'effectuer un suivi afin de visualiser l'évolution des troubles [104,105].

Pendant le déroulement de l'épreuve, certains paramètres seront à prendre en compte pour le score final du MMSE, notamment :

- l'âge,
- le niveau socioculturel,
- l'activité professionnelle et sociale,
- l'état affectif,
- le niveau de vigilance du patient [92,93].

Différents tests peuvent encore être utilisés pour évaluer les fonctions cognitives du patient comme le test des cinq mots ou encore le test de l'horloge [92].

4.1.1.2.4 Evaluation psychique et comportementale

La détermination du statut psychique du patient va reposer sur la réalisation du test gériatric depression scale ou échelle gériatrique de dépression en français. Ce test va présenter une valeur indicative quant à une dépression potentiellement installée chez ce patient. En effet, le diagnostic de dépression repose sur des critères cliniques du DSM V, et non sur le résultat au geriatric depression scale. L'examen peut être effectué par le patient lui-même ou par le personnel soignant [92].

4.1.1.2.4.1 L'échelle gériatrique de dépression

L'échelle gériatrique de dépression peut se dérouler de deux façons, soit :

- à 15 items, qui se déroulera rapidement,
- à 30 items, qui sera l'examen standard (Annexe 5).

A chaque item, en fonction de la réponse, un point pourra être ou non attribué servant ensuite pour le calcul du score final. Si le score total est inférieur à 10, le patient n'est pas en dépression. Pour un résultat supérieur à 11, l'hypothèse de la dépression pourra être confirmée [106].

Les troubles du comportement pourront être estimés par des moyens divers :

- l'inventaire neuropsychiatrique ou neuropsychiatric inventory,
- l'échelle de dysfonctionnement frontal [92,93].

4.1.1.2.4.2 L'inventaire neuropsychiatrique

L'inventaire neuropsychiatrique peut se développer de deux manières :

- l'inventaire neuropsychiatrique réduit sera employé pour une évaluation plus brève des troubles (Annexe 6),
- l'inventaire neuropsychiatrique classique sera adopté par l'équipe soignante pour son diagnostic (Annexe 7) [107-109].

L'inventaire neuropsychiatrique va permettre d'aborder douze caractères distincts afin de mieux évaluer les troubles présents. Pour chaque rubrique, en fonction de la sévérité, de la fréquence et du retentissement des troubles présents, les points obtenus seront comptabilisés.

Pour les patients atteints de DFT, des scores plus élevés seront rapportés dans les catégories suivantes :

- l'apathie,
- le comportement moteur aberrant,
- la désinhibition,
- les troubles de l'appétit [105,110].

4.1.1.2.4.3 L'échelle de dysfonctionnement frontal

L'échelle de dysfonctionnement frontal va aborder des attitudes différentes de l'inventaire neuropsychiatrique, tout en restant centrée sur les troubles comportementaux :

- les troubles du contrôle de soi ou self-control,
- les troubles de l'humeur,
- la manifestation d'une baisse d'intérêt,
- la négligence physique (Annexe 8) [104,111,112].

Chaque réponse positive à une rubrique va rapporter un point. Le score total est sur 4, pour tout résultat égal ou supérieur à 3, le diagnostic de DFT sera mis en cause.

L'échelle de dysfonctionnement frontal va orienter vers un diagnostic de DFT ou non, alors que l'inventaire neuropsychiatrique va permettre d'observer et de mesurer l'évolution des troubles [105].

4.1.2 DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

L'origine du syndrome démentiel doit être déterminée par un médecin spécialisé. La HAS recommande l'application des critères de Neary et al. (1998) afin de diagnostiquer les dégénérescences lobaires fronto-temporales et en particulier la DFT [92].

4.1.2.1 Critères diagnostiques de Neary et al.

Les catégories suivantes vont être développées pour conduire à un diagnostic de DFT :

- les critères diagnostiques majeurs,
- les critères en faveur du diagnostic,
- les critères d'exclusion.

Ces différentes altérations peuvent être présentes à un moment donné de la maladie, sans forcément perdurer par la suite. Chaque patient présentera des troubles différents des autres malades [113].

4.1.2.1.1 Critères diagnostiques majeurs

4.1.2.1.1.1 Troubles comportementaux

- Début insidieux et progression lente
- Perte précoce de la conscience personnelle (négligence de l'hygiène personnelle, manque de soins)
- Perte précoce des convenances sociales (manque de tact, écarts de conduites comme vol à l'étalage)
- Signes précoces de désinhibition (sexualité non réfrénée, comportement violent, jovialité inappropriée et déambulation)
- Rigidité mentale et inflexibilité
- Hyperoralité (changement d'habitude alimentaire, augmentation de l'appétit, manie alimentaire, consommation excessive de tabac et d'alcool, exploration orale des objets)
- Comportement stéréotypé et permanent (errance, tics comme frapper dans ses mains, chanter, danser, activités rituelles comme changer de vêtements, collectionnisme d'objets, aller aux toilettes)
- Conduite d'utilisation (exploration non réfrénée des objets dans l'environnement)
- Distractibilité, impulsivité et impersistance
- Perte précoce de la conscience de l'installation d'une démence [111,114,115].

4.1.2.1.1.2 Symptômes affectifs

- Dépression, anxiété, sentimentalité excessive, idées suicidaires
- Hypochondrie
- Indifférence affective, manque d'empathie et de sympathie, apathie
- Amimie (inertie, aspontanéité) [111,114,115].

4.1.2.1.1.3 Troubles du langage

- Diminution progressive du langage
- Langage stéréotypé (répétition d'un nombre limité de mots, économie d'élocution)
- Echolalie et persévération
- Mutisme tardif [111,114,115].

4.1.2.1.1.4 Préservation de l'orientation spatiale et des praxies

Capacités intactes à exploiter son environnement [111,114].

4.1.2.1.1.5 Signes physiques

- Réflexes primitifs précoces
- Incontinence précoce
- Akinésie, rigidité et tremblement tardifs
- Tension artérielle faible et instable [111,114].

4.1.2.1.1.6 Investigations paracliniques

- ElectroEncéphaloGramme (EEG) normal malgré une démence cliniquement évidente
- Image cérébrale structurale et fonctionnelle : anomalie prédominante en région frontale et temporale antérieure (ou les deux)
- Neuropsychologie : déficit profond aux tests frontaux en l'absence d'amnésie sévère, d'aphasie ou des désordres spatiaux [111,114].

4.1.2.1.2 Critères en faveur du diagnostic

- Début avant l'âge de 65 ans
- Histoire familiale de troubles similaires chez un parent de premier degré
- Paralyse bulbaire, faiblesse et atrophie musculaire, fasciculations (maladie du motoneurone) [111,114].

4.1.2.1.3 Critères d'exclusion

- Survenue brutale avec évènements ictaux
- Traumatisme crânien en lien avec l'apparition
- Amnésie sévère et précoce
- Désorientation spatiale précoce, perte dans le voisinage, difficulté à localiser des objets
- Apraxie sévère et précoce
- Langage logoclonique avec perte rapide du fil de la pensée
- Myoclonie
- Déficits corticaux bulbaires et spinaux
- Ataxie cérébelleuse
- Choréathétose
- Anomalie de l'EEG sévère et précoce
- Imagerie cérébrale : altération fonctionnelle et structurale prédominante en post-central et lésions multiples visibles au scanner ou à l'IRM
- Tests évoquant une atteinte cérébrale ou une pathologie inflammatoire (comme une sclérose en plaques, une syphilis, un Syndrome de l'ImmunoDéficiency Acquisée ou une encéphalite herpétique) [111,114].

4.1.2.1.4 Critères d'exclusion relatifs

- Alcoolisme chronique
- Hypertension artérielle chronique
- Antécédents de pathologie vasculaire comme l'angor [111,114].

4.1.2.2 Différents tests permettant d'évaluer la cause des troubles

Ces diverses enquêtes vont permettre de cerner les perturbations comportementales du patient, avec l'imagerie ces examens vont apporter une aide en ce qui concerne le diagnostic.

4.1.2.2.1 L'échelle de dysfonctionnement frontal (Lebert et Pasquier)

L'échelle de dysfonctionnement frontal (Lebert et Pasquier) va permettre d'estimer les écarts de conduite (Annexe 8) [92,93,105].

4.1.2.2.2 L'inventaire neuropsychiatrique

L'inventaire neuropsychiatrique sous ses deux formes (réduite et classique) va permettre de tracer le portrait des altérations comportementales présentes. Ce test, contrairement à l'échelle de dysfonctionnement frontal, va aider à la surveillance des symptômes existants ainsi qu'à observer son évolution au cours de la démence (Annexes 6 et 7) [92,93,105].

4.1.2.2.3 L'inventaire de comportement frontal

L'inventaire de comportement frontal a été conçu par Kertesz en 1997 sous le nom de test frontal behavioral inventory. Il se compose de vingt-quatre items divisés en deux, comportant douze attitudes positives et douze négatives. Pour chaque comportement, les points seront attribués en fonction de la sévérité des perturbations. Ce sera l'échelle la plus spécifique vis-à-vis d'une DFT. Le score final est compris entre 0 et 72, sachant qu'un score supérieur à 27 est en faveur d'une DFT. Ce test a un véritable intérêt pour le diagnostic mais il permettra également de suivre l'évolution de la pathologie (Annexe 9) [92,93,105,116].

4.1.2.2.4 La batterie rapide d'efficience frontale

La batterie rapide d'efficience frontale est un test rapide (environ une dizaine de minutes), donnant à cet examen un avantage considérable. Il va permettre d'estimer les fonctions exécutives du patient exposées dans les six catégories suivantes mais il va également évaluer les dégradations cognitives (Annexe 10).

Le test a un total de 18, un résultat inférieur à 12 devient pathologique [92,93,105,117,118].

4.1.3 ANNONCE DU DIAGNOSTIC

Le diagnostic, établi sur les critères cités ci-dessus, va être annoncé de manière claire et précise par le médecin spécialiste qui s'occupe du patient. L'entretien se fera dans un lieu calme et sans sollicitations extérieures (espace de confidentialité, disponibilité du médecin).

L'annonce du diagnostic peut se faire sur une ou plusieurs entrevues, selon la capacité du patient à comprendre et accepter sa pathologie. Cette discussion se déroulera tout d'abord

avec le patient seul, puis le diagnostic pourra être annoncé à une personne de confiance ou une personne de son entourage, si le patient le souhaite.

Le médecin traitant va être informé par le médecin spécialiste qui a fait le diagnostic, dans les huit jours suivant la consultation. Le médecin spécialiste va vivement recommander au patient d'aller consulter son médecin traitant.

Le médecin traitant va interroger le patient sur sa pathologie pour savoir ce qui a été bien compris et/ou mal assimilé lors de son entretien avec le médecin spécialiste. Cela permettra au médecin traitant d'expliquer différemment la démence au patient mais également de répondre aux questions de celui-ci.

Le médecin traitant va jouer un rôle capital dans la prise en charge du patient : il va mettre en place un protocole de soins en lien avec les différents professionnels de santé (notamment le médecin spécialiste) mais il suivra également l'évolution de la démence [92,93,119].

4.2 TRAITEMENTS

A ce jour, les différentes recherches n'ont permis d'aboutir à un traitement curatif de la DFT ; certains médicaments peuvent simplement diminuer les symptômes de la maladie, d'autres peuvent permettre de retarder légèrement son évolution et une meilleure qualité de vie peut être retrouvée grâce à la mise en place d'un plan de soins [120].

4.2.1 TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

Différentes classes thérapeutiques utilisées dans la DFT vont servir à réduire les troubles présents, notamment ceux relatifs au comportement.

4.2.1.1 Antidépresseurs

Les antidépresseurs comme les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) ou le Moclobémide sont indiqués dans la dépression du sujet dément, étant donné que l'éventualité d'une dépression ait été écartée [93,107].

4.2.1.1.1 Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

La sérotonine est un neurotransmetteur déficient dans la DFT ou plus généralement dans la dépression. Les études se sont ainsi tournées vers les ISRS afin d'augmenter le taux de sérotonine, si celui-ci est insuffisant le patient sera dépressif, agressif et impulsif [120,121]. Ces médicaments sont utilisés en première intention pour le traitement des troubles comportementaux chez ces patients [122,123].

L'utilisation de ces antidépresseurs va permettre d'améliorer : l'état dépressif et agressif, les compulsions, les hyperoralités (notamment les fringales sucrées), les comportements sexuels inappropriés [110,122,124].

De façon globale, l'utilisation des ISRS va entraîner une diminution de l'inventaire neuropsychiatrique et par conséquent, une amélioration des troubles du comportement [125].

Les différents médicaments qui peuvent être utilisés sont les suivants : Fluoxétine (Prozac[®]), Fluvoxamine (Floxyfral[®]), Sertraline (Zoloft[®]), Paroxétine (Déroxat[®]) et Citalopram (Seropram[®]).

Une autre molécule est également connue dans cette classe thérapeutique, la Trazodone mais celle-ci n'est plus commercialisée en France. De façon générale, ce médicament est bien toléré mais il entraîne une sédation limitant ainsi son utilisation [125,126].

4.2.1.1.2 Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase

La MonoAmine Oxydase (MAO) est une enzyme qui métabolise la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. Ces trois neurotransmetteurs sont déficitaires dans la dépression, une inhibition de cette enzyme va donc conduire à accroître leurs proportions et par conséquent à stabiliser l'humeur du patient [125,127].

Il existe deux MAO : la A présente au niveau du système nerveux et la B est localisée au niveau du foie, de l'intestin et du rein.

Le Moclobémide (Moclamine[®]), inhibiteur de la MAO-A et la Séléphine (Déprenyl[®]), inhibiteur de la MAO-B sont tous les deux utilisés, ils vont permettre de réduire le score de l'inventaire neuropsychiatrique et d'améliorer le comportement du patient. Ces médicaments sont moins bien tolérés que les ISRS.

L'utilisation de la Séléphine, par rapport au Moclobémide va avoir un intérêt supplémentaire. L'usage du Déprenyl[®] permet d'obtenir un effet neuroprotecteur en évitant la formation de radicaux libres [125,126].

4.2.1.2 Antipsychotiques

Les antipsychotiques seront utilisés en deuxième intention, après échec du traitement par les ISRS [107].

Ces médicaments vont permettre de soigner les états de désinhibition, d'euphorie et d'agression du patient. Ils vont également permettre de rétablir le métabolisme du glucose au niveau cérébral. Le glucose est une source d'énergie indispensable au fonctionnement cérébral [110,122,124,128].

Leur utilisation doit être analysée avec le patient et l'entourage de celui-ci afin de dialoguer par rapport aux bénéfices et aux risques attendus à la suite de ce traitement. En effet, la prise d'antipsychotiques atypiques accroît considérablement le risque de décès suite aux incidents cardiovasculaires [107,124]. Les effets indésirables de cette classe sont nombreux : un gain de poids, des signes extrapyramidaux et une somnolence [110,122,124].

Selon la HAS, les médicaments utilisés seront la Risperidone (Risperdal[®]) et l'Olanzapine (Zyprexa[®]) sur une courte durée, à une dose minimale efficace et avec une surveillance particulière (toutes les semaines) [107,110]. D'autres études montrent l'effet bénéfique de l'utilisation de deux autres médicaments qui sont : la Quétiapine (Xéroquel[®]) et l'Aripiprazole (Abilify[®]) [125,129].

4.2.1.3 Anxiolytiques

Les anxiolytiques doivent être utilisés en dernier recours ou dans des situations d'urgence pour traiter l'agitation et l'anxiété du patient. La prise doit toujours se faire sur une courte durée, avec une faible posologie, le médicament devra avoir une demi-vie brève et sans métabolite actif (afin de limiter les effets de la molécule dans le temps).

L'usage des anxiolytiques sur du long terme ou en cas de fortes doses peut entraîner des effets indésirables graves : somnolence, sédation, chutes, agitation paradoxale. L'arrêt de ces médicaments doit se faire graduellement afin d'éviter un effet rebond [92,107].

Les benzodiazépines seront prises pour diminuer cette agitation, comme par exemple l'Alprazolam (Xanax[®]), le Lorazépam (Témesta[®]) et le Diazépam (Valium[®]) [124].

4.2.1.4 Hypnotiques

Les hypnotiques ne doivent être consommés qu'après avoir mis en œuvre des mesures hygiéno-diététiques afin de faciliter le sommeil. Comme les anxiolytiques, il faudra que le traitement soit sur une durée limitée et que la molécule dispose d'une demi-vie faible, sans métabolite actif.

La HAS recommande pour les patients ayant des troubles du sommeil, la prise du Zolpidem (Stilnox[®]) ou du Zopiclone (Imovane[®]) [93,107].

4.2.1.5 Thymorégulateurs

La HAS ne recommande pas l'utilisation de cette classe de médicaments car les éléments sont insuffisants. Toutefois, certaines recherches énoncent un usage de Topiramate (Epitomax[®]) qui va permettre de réguler l'humeur du patient mais également de modérer son appétit ainsi que sa consommation éventuelle d'alcool [107,124,129,130].

Le Lithium (Téralithe[®]), de même que l'Acide Valproïque (Dépakine[®]) pourraient être employés car ils empêcheraient l'hyperphosphorylation de la protéine Tau [130].

4.2.1.6 Médicaments de la maladie d'Alzheimer

La HAS ne recommande pas l'utilisation de médicaments spécifiques pour la maladie d'Alzheimer dans le traitement de la DFT [92,109].

4.2.1.6.1 Inhibiteurs d'acétylcholinestérase

L'acétylcholine est un neurotransmetteur qui n'est pas affecté dans la DFT, contrairement à la maladie d'Alzheimer. Ces médicaments vont inhiber la dégradation de l'acétylcholine par son enzyme, l'acétylcholinestérase.

Ainsi, la prise des molécules suivantes : le Donépézil (Aricept[®]), la Galantamine (Reminyl[®]) et la Rivastigmine (Exelon[®]) va entraîner une exacerbation des troubles comportementaux comme une agitation et une agressivité [125,126,129]. De plus, l'usage de ces produits va pouvoir augmenter la confusion du patient, ce qui est un frein supplémentaire à sa prescription [122].

4.2.1.6.2 Antagoniste des récepteurs N-méthyl D-aspartate

Le principal médicament présent dans cette classe est la Mémantine (Ebixa[®]). La molécule va se fixer sur les récepteurs N-méthyl D-aspartate, empêchant ainsi le passage du glutamate, neurotransmetteur exciteur, dans la cellule nerveuse post-synaptique. Ce médicament va permettre de normaliser le taux de glutamate, d'éviter ainsi une stimulation continue du cerveau et par conséquent de le protéger [131]. Ce médicament est bien toléré chez les patients ayant une DFT, il devrait contribuer à ralentir l'évolution de la maladie [110,126].

En 2005, une étude sur l'utilisation de la Mémantine a été mise en place au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Nantes dirigée par le Docteur Vercelletto Martine

[131,132]. Le résultat de cette analyse va démontrer que la Mémantine ne va pas apporter d'amélioration significative par rapport à un traitement placebo, dans le cas d'une DFT [110,131]. Une autre étude réalisée à San Francisco, en 2007, a abouti au même résultat concernant l'efficacité de la molécule [133,134].

4.2.1.7 Autres médicaments pouvant être utilisés dans la démence fronto-temporale

Des médicaments stimulants peuvent être utilisés notamment le Méthylphénidate (Ritaline®) afin de diminuer les attitudes compulsives et les prises de risques [124,125,129].

L'usage d'antihypertenseurs a été répertorié avec les alphabloquants, comme par exemple la Clonidine (Catapressan®) mais également les bêtabloquants. La prise des antihypertenseurs permettrait de diminuer l'angoisse et l'agitation du sujet dément [124].

4.2.2 TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES

Les traitements non pharmacologiques seront exposés dans les différentes rubriques suivantes. Toutes ses interventions seront mises en place dans le protocole de soins, instaurées par le médecin traitant et elles devront se faire par des professionnels de santé qualifiés, soit au domicile du patient, soit au sein d'une structure, en cas d'hospitalisation [92,93,109].

4.2.2.1 Prise en charge psychologique

Le plan de soins va concourir à apporter une qualité de vie physique et psychique au patient, afin de faciliter le quotidien de celui-ci mais également de son entourage [92,93,109].

La prise en charge psychologique se fait par des psychologues et/ou des psychiatres, le choix de la thérapie sera conditionné en fonction du stade de la démence. La consultation pourra se faire soit en ambulatoire (par exemple un accueil de jour ou un cabinet libéral) soit

au sein d'une structure de soins (comme un Etablissement Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) ou un hôpital) [92,109].

L'acceptation du diagnostic par le patient et ses aidants constitue une étape importante au niveau psychologique. En effet, chacun doit prendre conscience des changements qui vont s'opérer principalement au niveau du comportement mais également au niveau de ses facultés cognitives dans les années à venir. Cette phase d'approbation est nécessaire pour une prise en charge optimale du patient et pour que celui-ci soit observant dans son traitement [135].

L'impact de ses transformations sur l'harmonie familiale va être considérable. Les troubles du patient sont inconstants : colère, peur, perte des convenances sociales, agitation, agressivité, etc. Et ils vont conduire à un isolement progressif de l'aidant. Le conjoint se sentira débordé voire même incompetent pour gérer la maladie au quotidien [110,136,137].

4.2.2.2 Prise en charge orthophonique

Des troubles du langage peuvent apparaître au cours de la maladie, les orthophonistes vont donc les dépister puis les traiter. Selon la HAS, cette prise en charge n'est pas nécessairement recommandée chez les patients ayant une DFT car les troubles du langage ne sont pas en première ligne. Toutefois, une évaluation peut être réalisée par un spécialiste afin de déceler d'éventuelles difficultés d'élocution [92,93,109,138].

Ces professionnels vont également permettre de maintenir une conversation avec le patient. L'orthophoniste va expliquer à l'entourage du patient, les manières de communiquer avec celui-ci sans engendrer de réactions démesurées et sans rompre le dialogue [92,93,109].

Les troubles de la déglutition peuvent être présents, ils seront pris en charge par un orthophoniste [92,109].

4.2.2.3 Prise en charge de la cognition

Les professionnels comme les ergothérapeutes ou les psychomotriciens vont permettre de stimuler les fonctions cognitives déjà présentes afin de faciliter les activités de la vie courante en préservant les capacités existantes. Ces spécialistes vont mettre en place des simulations sur les actes de la vie quotidienne, comme par exemple se préparer un plat, faire des courses, afin de maintenir les fonctions cognitives du patient [92,93,109,139].

L'entourage va également pouvoir bénéficier d'une formation, afin de conserver une indépendance et de préserver le patient d'une hospitalisation. L'ergothérapeute peut venir au domicile du patient de façon à adapter l'environnement familial à ses capacités fonctionnelles [92,93,109,139].

Tous ces exercices vont concourir au maintien des capacités cognitives et fonctionnelles afin que le patient puisse participer activement aux activités de la vie quotidienne et par conséquent de maintenir son autonomie [139].

4.2.2.4 Prise en charge de la motricité

Les ergothérapeutes, psychomotriciens et kinésithérapeutes vont faire pratiquer une activité physique adaptée aux compétences du patient. Le plus souvent, l'exercice se composera d'une marche, permettant de stimuler les facultés motrices du patient afin de minimiser les chutes mais également de les prévenir [92,93,109,139].

Ces différents exercices vont permettre au patient de mieux savoir s'adapter à son environnement. De plus, ses proches seront capables de déceler les éléments pouvant entraîner des troubles chez le dément [92,93,109,139].

Grâce à l'intervention de ces professionnels : kinésithérapeutes, ergothérapeutes et psychomotriciens, l'entourage du patient pourra mieux gérer tous les troubles présents mais

aussi les accompagner au maximum dans leurs différentes activités pour faciliter leur autonomie [92,93,109,139].

4.2.2.5 Prise en charge comportementale

Les troubles du comportement sont nombreux chez les patients ayant une DFT, il faudra donc recourir à des exercices ou activités pour que le patient puisse s'exprimer sans occasionner de malaise.

L'entourage du patient pourra freiner ces manifestations par la diminution voire la suppression de certains facteurs déclenchants [92,93,109]. En effet, les achats compulsifs pourront être évités par une limitation de l'accès aux cartes bancaires. Les conduites alimentaires excessives pourront être prévenues par une surveillance accrue du soignant. Ainsi, l'aidant pourra contrôler la prise de poids du sujet mais également modérer la quantité de nourriture ingérée [110]. La désinhibition sexuelle du patient ainsi que son hyperoralité pourront être écartées par une élimination des stimulations extérieures [128].

Les troubles comportementaux pourront également être améliorés par différentes thérapies : la musicothérapie, l'aromathérapie, la thérapie assistée d'animaux, les massages ou encore la luminothérapie [92,93,109]. L'art-thérapie a montré aussi un intérêt dans les démences, pas seulement dans les DFT, cela va permettre de stimuler leur créativité compulsive, dans une peinture surréaliste [140].

Le plan de soins mis en place va permettre de faire intervenir différents professionnels de santé conjointement (kinésithérapeutes, ergothérapeutes, médecins, aides à domicile) afin de minimiser au maximum l'apparition des troubles du comportement. La HAS a répertorié certaines attitudes à adopter pour éviter ces manifestations, comme inclure le patient dans la conversation ou lui laisser du temps pour qu'il puisse s'exprimer [107].

**5. TROISIEME PARTIE
PRESENTATION D'UN
CAS CLINIQUE**

5.1 PRESENTATION DE LA PATIENTE

Mme Z, née le 02/08/1935 (79 ans) vit seule à son domicile dans le centre-ville de Poitiers. Elle est divorcée, mère de deux fils, elle a trois petits enfants.

Elle est titulaire d'un baccalauréat et du Certificat d'Aptitude au Professorat de l'Enseignement du Second degré (CAPES) d'Anglais, lui permettant exercer le métier de professeur d'Anglais. Mme Z est une retraitée dynamique, elle fait de la gymnastique deux fois par semaine. Elle participe également à un atelier mémoire une fois par semaine. Mme Z est autonome mais une aide à domicile vient deux fois par semaine pour faire le ménage.

La patiente présente comme antécédent un syndrome dépressif, suite au décès de son fils aîné en 2006. Des troubles du sommeil se sont installés depuis cet événement et perdurent jusqu'à aujourd'hui.

5.2 HISTOIRE DE LA MALADIE

5.2.1 LA PREMIERE CONSULTATION

La première consultation au CHU de Poitiers se fait avec un neurologue, le 22 Décembre 2010. En effet, Mme Z souffre de troubles d'élocution ainsi que de troubles mnésiques concernant la mémoire récente qui se seraient aggravés depuis le mois d'Octobre 2010.

Le neurologue observe des troubles du langage : manque de mots, paraphasies phonémiques (transformation des mots par l'introduction ou la suppression d'une lettre dans celui-ci, comme contiture pour confiture ou pischologue pour psychologue) ou verbales (remplacement d'un mot par un autre, comme "sac de toilette" au lieu de "trousse de toilette") et des troubles de la compréhension (du mal à se faire comprendre au téléphone). Des troubles de la mémoire ont également été répertoriés avec des épisodes de désorientation dans l'espace dans des lieux nouveaux (son véhicule était à contre sens sur la route). La patiente égare ses affaires et peut parfois faire répéter son entourage. Tous les troubles observés n'ont pour le

moment pas de retentissement significatif sur son autonomie puisqu'elle conduit et gère ses comptes bancaires.

Le médecin va demander la réalisation d'examens complémentaires : un bilan neuropsychologique, une scintigraphie et une ponction lombaire. Lors de cette consultation, le diagnostic d'aphasie logopénique sera évoqué, sous réserve du résultat de l'IRM.

5.2.2 EXAMENS MEDICAUX

5.2.2.1 IRM cérébrale

L'IRM cérébrale se déroulant le 03 Janvier 2011 révèle une anomalie, il s'agit d'une atrophie corticale frontale et temporale prédominante au niveau temporal interne et à droite. Le diagnostic d'aphasie logopénique peut donc être réfuté.

5.2.2.2 Scintigraphie cérébrale

L'examen se déroule le 28 Février 2011, il va permettre d'évaluer la perfusion cérébrale. La scintigraphie montre une hypoperfusion au niveau de la région temporale interne et du thalamus. Des altérations de la perfusion sont constatées, elles vont toucher les régions proches du sommet du crâne mais également les régions pré-frontale et pariétale associative.

5.2.2.3 Bilan neuropsychologique

L'examen est réalisé le 01 Mars 2011. Le bilan montre des troubles du langage avec des difficultés d'élocution, un manque de mot, une désorientation spatiale et des troubles mnésiques avec des pertes d'objets. L'examen révèle aussi des troubles de l'attention, ce qui nécessite une stimulation ainsi qu'un recadrage pendant les épreuves.

Le score du MMSE est de 19 sur 30, ce qui montre un déficit cognitif sévère. Le score à la batterie rapide d'efficacité frontale totalise un score de 6 sur 18 montrant un profil dyséxécutif.

En conclusion, le bilan neuropsychologique montre un déficit des fonctions exécutives avec un ralentissement de la vitesse de traitement. Au niveau de la mémoire, des troubles de la récupération sont découverts.

5.2.2.4 Ponction lombaire

La ponction lombaire sera réalisée le 28 Février 2011. Les taux de protéines Bêta-amyloïde et de protéines Tau sont normaux, permettant ainsi de réfuter l'hypothèse d'une maladie d'Alzheimer. Au niveau du LCR, les proportions de glucose et de chlore sont normales, mais les taux de protéines et d'acide lactique sont supérieurs à la normale.

Plusieurs sérologies sont recherchées pendant l'examen, permettant ainsi d'éliminer certaines hypothèses diagnostiques. Dans le LCR de Mme Z, les sérologies herpétiques, de la varicelle, du zona, de la syphilis et de maladie de Lyme sont normales.

5.2.2.5 Bilan d'hospitalisation

La patiente a été hospitalisée du 28 Février 2011 au 03 Mars 2011 dans le service de neurologie afin de réaliser les examens médicaux nécessaires pour le diagnostic. Le traitement de la patiente à l'entrée de l'hospitalisation comprend de l'Euphytose[®] et de la Piasclédine[®].

Au niveau du langage, Mme Z souffre majoritairement d'un manque de mots. La patiente souffre d'écholalie, cela signifie qu'elle répète systématiquement les mots prononcés par son interlocuteur et elle emploie également des paraphasies phonémiques. La patiente confond les questions avec les affirmations, elle comprend et répond correctement aux questions posées ; cependant elle termine toujours une réponse par "voilà c'est ça".

Mme Z présente toujours des troubles de la mémoire. Elle est anosognosique puisqu'elle est indifférente aux troubles qu'elle présente. Il existe probablement des troubles

dyséxécutifs avec un comportement d'imitation, des troubles de programmation motrice. La compréhension est préservée mais elle devient plus difficile lorsque les consignes sont plus complexes.

L'IRM cérébrale montre une atrophie des régions frontale et temporale.

Le neurologue va revoir Mme Z en consultation afin de poser son diagnostic et de décider d'un éventuel traitement à mettre en place. La patiente ne souhaite pas de rééducation orthophonique. Durant son hospitalisation, suite aux examens médicaux, le neurologue pense plutôt à une pathologie neurodégénérative et plus particulièrement à une aphasie transcorticale, toutefois sans exclure la possibilité d'une taupathie sous-jacente.

5.3 EVOLUTION DE LA PATHOLOGIE

5.3.1 CONSULTATIONS AU SERVICE DE NEUROLOGIE

5.3.1.1 Consultation du 15 Juin 2011

Des modifications du comportement chez Mme Z sont observées par son fils. Elle devient impatiente, a tendance à taper du poing sur la table à la moindre contrariété. Elle possède une certaine liberté sur le plan social, elle rentre plusieurs fois de suite chez sa voisine, qui était sous la douche. Elle se met elle-même en danger puisqu'elle a eu quelques accrochages en voiture, elle a accepté de recevoir un chèque de 850 euros avec une certaine naïveté, elle donne son code de carte bleue à voix haute. Il a également été observé chez la patiente des erreurs dans la prise de médicaments.

L'hypothèse diagnostique concernerait plutôt une dégénérescence lobaire fronto-temporale, et plus particulièrement une DFT d'après les symptômes nouvellement apparus. En effet, la présence du syndrome dyséxécutif, les biomarqueurs en quantité normale lors de la ponction lombaire ainsi que les imageries montrant une atteinte des régions pré-frontale, pariétale associative et temporale interne vont conduire peu à peu à ce diagnostic.

A la suite de cette consultation, le neurologue va mettre en place un traitement par Ebixa[®]. Il sera également nécessaire pour la patiente de maintenir une rééducation orthophonique. Elle doit arrêter la conduite automobile pour sa sécurité et celle des autres usagers. Son fils va mettre en place une sauvegarde de justice, il s'agit d'une protection juridique de courte durée afin que Mme Z puisse être représentée pour accomplir certains actes.

5.3.1.2 Consultation du 15 Novembre 2011

Depuis le début de l'année 2011, les capacités cognitives de Mme Z se sont continuellement dégradées, surtout au niveau comportemental. Au niveau du langage, le comportement verbal stéréotypé s'est majoré depuis le mois d'Octobre 2011. Récemment, il a été découvert que Mme Z avait un comportement de déambulation nocturne traduisant la désorientation dans le temps et l'espace de la patiente.

Lors de la consultation, le neurologue va expliquer à son fils le diagnostic de la DFT ainsi que l'évolution de la pathologie.

Le traitement par Ebixa[®] ne montrant pas de réelles améliorations sur l'état de santé de la patiente, il sera arrêté. La perte progressive de l'autonomie de la patiente va contribuer à mettre en place des aides à domicile par l'intermédiaire du réseau gérontologique : une aide pour la préparation des repas et le passage d'une infirmière le matin pour les médicaments. La sauvegarde de justice a été mise en place ainsi que la demande de curatelle qui va permettre à Mme Z d'être conseillée ou supervisée par son fils pour des actes de la vie civile.

L'aggravation de l'état de la patiente vis-à-vis de son autonomie traduit l'évolution de la pathologie vers un stade démentiel. Le neurologue va donc discuter avec son fils pour anticiper une éventuelle précarité pour maintenir Mme Z à son domicile, en prévoyant un dossier auprès d'une structure adaptée pour l'accueillir.

5.3.2 HOSPITALISATION DU 26 MARS 2012 AU 05 AVRIL 2012

5.3.2.1 Bilan d'hospitalisation

Mme Z est hospitalisée pour un problème de maintien à domicile dans le service de neurologie au CHU de Poitiers, dans le cadre d'une DFT. La désorientation dans le temps et l'espace s'est accentuée. De plus, la patiente présente une anxiété se manifestant par une hyperactivité motrice ; elle tambourine à la porte de ses voisins et elle déambule sans cesse.

5.3.2.2 Traitement

Au cours de son hospitalisation, un traitement thymorégulateur va être instauré par du Lamictal[®] 25 mg matin et soir. L'anxiété va être temporisée par le Lyrica[®] 25 mg matin et soir. Les troubles du comportement vont être traités par un neuroleptique Tercian[®] 10 gouttes matin et midi et 15 gouttes le soir.

Le neurologue a rencontré le fils de Mme Z afin de lui expliquer la nécessité de la placer dans une structure adaptée. Mme Z sera transférée dans le service de gériatrie en unité cognitivo-comportementale le 05 Avril 2012 dans l'attente d'une place en établissement spécialisé.

5.3.3 HOSPITALISATION DU 05 AVRIL 2012 AU 02 MAI 2012

5.3.3.1 Bilan d'hospitalisation

Le fils souhaite être démis de la curatelle car les décisions sont difficiles à prendre. Une demande pour le placement en EHPAD a été faite à Mignaloux-Beauvoir et à Smarves.

La patiente présente une instabilité psychomotrice, elle déambule continuellement, venant sans cesse au poste de soin des infirmières, allant jusqu'à les suivre pendant leurs soins

; elle fera également plusieurs tentatives de fugue. Elle montrera également une intolérance à la frustration ; elle prend les affaires de sa voisine pour les siennes (lunettes, sac). Elle souffre de glotonnerie ; le repas doit être servi plat après plat au risque de s'étouffer ou de faire une fausse route. Elle fait de l'hyperphagie et il faut lui retirer le plastique d'emballage sinon elle mange tout. De plus, Mme Z refuse de manger dans la salle commune car elle ne veut pas se retrouver avec des "vieillards".

Mme Z est très agitée, elle effraie sa voisine ainsi que la famille de celle-ci, en frappant violemment sur la porte de la chambre ou encore en jouant avec la commande des volets électriques de la chambre. Elle se déshabille et se rhabille plusieurs fois. Elle demande constamment d'appeler son fils pour être rassurée. Son anxiété devient disproportionnée ; elle pense que son frère et son fils complotent contre elle. Elle a besoin d'être rassurée par une présence permanente des infirmières auprès d'elle.

Le 02 Mai 2012, Mme Z va être placée en EHPAD à Smarves.

5.3.3.2 Traitement

Le traitement instauré par le neurologue va être arrêté par le gériatre car il n'y a pas eu d'essai concernant l'utilisation de ces molécules en première intention pour gérer les symptômes comportementaux et psychologiques des formes de démence. Le médecin va introduire du Séresta[®] 10 mg à deux comprimés par jour, la posologie pourra être augmentée en fonction de l'anxiété de la patiente. La patiente aura un traitement antidépresseur avec un ISRS, le Séroplex[®] 10 mg, il sera augmenté à la posologie de 15 mg le matin dix jours plus tard.

Le gériatre va mettre en place un deuxième traitement antidépresseur, l'Athymil[®] 10 mg un comprimé le soir. Puis, le traitement sera arrêté cinq jours plus tard suite à l'aggravation des troubles. Ensuite, le Norset[®] va donc être introduit à la posologie de 15 mg deux comprimés le soir. Le Séroplex[®] va être arrêté à cause de son interaction avec le Norset[®], celui-ci sera d'ailleurs augmenté.

Le traitement de sortie est composé de Séresta[®] 10 mg un comprimé le matin, un à 16h et un le soir et de Norset[®] 15 mg trois comprimés le soir pour son effet hypnotique et anxiolytique.

5.3.4 HOSPITALISATION DU 05 AOUT 2012 AU 22 AOUT 2012

La patiente est hospitalisée dans l'unité cognitivo-comportementale au CHU de Poitiers pour une exacerbation des troubles du comportement avec une hétéro-agressivité.

5.3.4.1 Bilan d'hospitalisation

Mme Z est très agitée, elle touche à tout (téléphone, ordinateur), elle prend le traitement des autres patients. La patiente a perdu son autonomie, elle ne peut se déplacer toute seule à l'extérieur et elle a besoin d'une aide pour sa toilette. Elle cherche constamment le contact avec l'équipe soignante. L'atelier de musicothérapie va permettre d'apaiser Mme Z.

Le traitement par le Neurontin[®] a permis d'améliorer significativement son irritabilité et son intolérance à la frustration.

5.3.4.2 Traitement

Le traitement à l'entrée dans le service est composé de Norset[®] 15 mg trois comprimés par jour, Séresta[®] 10 mg six comprimés par jour et Tiapridal[®] 5 mg vingt gouttes par jour. Ce dernier a été introduit à l'EHPAD pour diminuer l'agressivité de la patiente.

5.4 TRAITEMENT DE SORTIE

Le traitement antidépresseur avec Norset[®] et Séresta[®] va être poursuivi. Le Tiapridal[®], utilisé à visée neuroleptique, va être arrêté puisqu'il y a une interaction avec les deux autres médicaments entraînant une augmentation de l'hétéro-agressivité. Il sera donc remplacé par le Neurontin[®] 200 mg un comprimé matin et soir.

6. CONCLUSION

La DFT est une maladie neurodégénérative touchant le lobe frontal et temporal. Cette pathologie implique sept gènes différents, engendrant au niveau cérébral des inclusions protéiques de deux sortes selon la protéine concernée (Tau ou TDP-43). Une atrophie cérébrale pourra également être décelée chez les patients atteints. Toutes ces modifications vont engendrer des troubles du comportement et de la personnalité qui va, à terme, écarter le patient de tout lien social.

Le diagnostic se base sur des questionnaires et des examens afin de déterminer les altérations que présentent le patient. Pour cette démence, il n'y a pas de traitement curatif mais principalement des thérapies (médicamenteuses ou non) permettant de retarder l'évolution de la maladie et de préserver les capacités restantes du patient.

Le cas clinique permet de montrer l'évolution de la pathologie démentielle. Les troubles du comportement sont présents assez rapidement et s'accroissent de jour en jour jusqu'à mettre en danger sa vie et celle des autres, ce qui va conditionner l'entrée en institution spécialisée de Mme Z.

L'évolution de la DFT sera évaluée au cours d'un suivi régulier du patient par le médecin traitant en collaboration avec le médecin spécialiste (gériatre, neurologue ou psychiatre).

La surveillance par le médecin spécialiste doit se faire dans les six mois suivant le diagnostic, pour la surveillance et l'adaptation du traitement. La consultation doit se faire tous les ans afin que le spécialiste coordonne la prise en charge du patient. Il prend en compte les bilans faits par le médecin traitant et il répond aux questions du patient et des aidants [92,93,109].

Le suivi par le médecin traitant doit se faire au minimum une fois par an mais également lors de tout changement sur l'état de santé du patient. Cette surveillance va permettre de considérer l'état de santé du patient lui-même mais également celui de son entourage. Lors de chaque visite, le médecin doit procéder à un examen clinique et contrôler : le poids, la tension artérielle, l'état nutritionnel, l'observance au traitement ainsi que les chutes et le risque que celles-ci surviennent [92,93,109].

Lors de cette consultation, le médecin va évaluer l'état cognitif du patient à l'aide du MMSE (Annexe 4), cela permettra de suivre la progression des troubles et en fonction des

résultats d'ajuster la prise en charge. Il pourra estimer les troubles du comportement par l'intermédiaire de l'inventaire neuropsychiatrique (Annexes 6 et 7) ainsi que l'autonomie du patient grâce à l'échelle d'activités instrumentales de la vie courante (Annexe 2) et l'échelle d'autonomie (Annexe 3). Ensuite, le médecin examine l'environnement et les risques qu'il comporte pour le patient comme par exemple la gazinière sans système de sécurité ou les tapis non fixés. Le généraliste va déterminer si le sujet peut gérer seul son budget ou s'il est apte à la conduite automobile, sinon des dispositions particulières pourront être prises [92,93,104,105,109].

La surveillance peut porter sur les aidants et les proches du patient. En effet, le médecin va vérifier si les personnes ne présentent pas des signes de fatigue et de souffrance ainsi que d'un sentiment d'épuisement. Ces consultations vont permettre de rompre la solitude de l'entourage face à la pathologie. L'aidant pourra participer à des groupes de parole, dialoguer avec des associations ou avec des familles cela lui apportera du réconfort et une écoute attentive. Il pourra également être mis en place des aides afin d'améliorer le quotidien du patient mais également celui de son entourage comme des aides à domicile ou encore le portage des repas [92,93,107,109].

Devant l'aggravation de la démence, il n'est pas rare que le patient rentre en institution spécialisée. C'est une étape difficile à franchir pour le patient mais également pour la famille qui éprouve un sentiment d'abandon.

Il est important d'anticiper cette entrée en institution afin de préparer le patient et la famille à cet événement. En effet, le fait d'aborder assez tôt la question de l'institutionnalisation va permettre au patient lui-même de décider de l'institution qu'il souhaiterait intégrer. Le changement d'environnement du patient lui procure un sentiment de stress qui peut être minimisé par une entrée progressive dans l'institution afin que celui-ci prenne ces repères et qu'il se sente en sécurité et rassuré dans ce nouvel établissement. Cette entrée progressive va également permettre de lever la culpabilité de la famille et le sentiment de séparation qu'elle ressent.

Il est important que la famille et le patient soient accompagnés dans cette épreuve notamment par des professionnels de santé mais également par leur entourage. Toutes les décisions concernant le choix des structures ainsi que la prise en charge se feront en accord entre le médecin traitant, la famille et le patient [92,93,107,109,119].

Glossaire

Akinésie : Lenteur et diminution dans l'élaboration et le déroulement des mouvements corporels.

Amimie : Diminution des expressions du visage, en dehors de toute paralysie.

Anticorps : Glycoprotéine du système immunitaire se liant spécifiquement à un antigène, étranger à l'organisme, le complexe ainsi formé va déclencher une réponse immunitaire.

Antigène : Substance étrangère à l'organisme qui va stimuler le système immunitaire par la production d'anticorps.

Apathie : Etat de fatigue et de nonchalance complété par un sentiment d'indifférence affective.

Appareil de Golgi : Organite intracellulaire constitué par un empilement de saccules membranaires en forme de disque. Sa principale fonction est de réguler la circulation des protéines au sein de la cellule.

Apraxie : Difficulté à effectuer convenablement ces gestes (manipulation d'objets par exemple).

Ataxie : Trouble de la coordination des mouvements volontaires avec, par exemple, une atteinte au niveau du cervelet (ataxie cérébelleuse).

Cellule gliale : Cellule présente dans le système nerveux. Elles vont permettre le fonctionnement physiologique d'un neurone en assurant sa nutrition, son soutien. Certaines cellules gliales pourront remplir des fonctions particulières comme la défense des neurones ou la synthèse de myéline.

Choréathétose : Etat regroupant des mouvements choréiques (définis par des gestes rapides, irréguliers et asymétriques le plus souvent) et athétosiques (caractérisés par une lenteur avec un déplacement ondulatoire au niveau des extrémités).

Echolalie : Trouble du langage, où l'individu répète régulièrement les dernières paroles qu'il vient d'entendre.

Electroencéphalogramme : Examen permettant de mesurer l'activité électrique du cerveau grâce à des électrodes placées sur le cuir chevelu du patient.

Endocytose : Processus biologique où les molécules vont pouvoir s'introduire dans une cellule.

Hydrocéphalie : Présence d'une quantité inhabituelle de liquide céphalo-rachidien au niveau des membranes cérébrales, ou le plus souvent (comme ici) au niveau des ventricules cérébraux (cavités localisées entre les structures cérébrales).

Incidence : Outil de mesure statistique médicale. Elle permet d'estimer le risque pour une personne de développer cette maladie. Elle est mesurée généralement sur une population de 100 000 personnes pendant un temps donné (le plus souvent un an).

Lysosome : Petit organite intracellulaire sphérique permettant la dégradation des protéines anormales grâce à ses enzymes.

Prévalence : Outil de mesure statistique médicale. Elle renseigne sur le nombre de personnes atteintes par une maladie (c'est-à-dire les nouveaux cas ainsi que les cas antérieurs), au sein d'une population à un moment donné.

Protéasome : Vaste complexe enzymatique composé de deux sous-unités. Ce complexe va dégrader les protéines en acides aminés et en peptides.

Réticulum endoplasmique : Organite intracellulaire constitué par des tubes interconnectés entre eux. Il va permettre la synthèse des protéines intracellulaires et extracellulaires.

Bibliographie

1. Duyckaerts C, Pasquier F. Démences. Dans : Derouesné C, Lacomblez L. Définition et critères cliniques des démences. Rueil-Malmaison : Doin, groupe Liaison ; 2002
2. Passeportsanté.net. DSM-V : Serions-nous tous fous? Disponible sur : <http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=dsm-manuel-folie-ordinaire> (consulté le 17 Octobre 2014)
3. Santémedecine.net. DSM-V - Définition. Disponible sur : <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/19230-dsm-5-definition> (consulté le 17 Octobre 2014)
4. American psychiatric association. DSM-IV-TR : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux ; 4^{ème} édition texte révisé. Issy les Moulineaux : Masson ; 2005
5. Hannequin D, Wallon D, Martinaud O, Maltete D, Deramecourt V, Champion D et al. Nosologie des dégénérescences lobaires frontotemporales. Pratique Neurologique. 2011 ; 2 : 53-63
6. Zouaoui A, Galanaud D. Imagerie des affections dégénératives de l'encéphale. EMC-Radiologie. 2005 ; 2 : 272-287
7. Quach C, Hommet C, Mondon K, Lauvin MA, Cazals X, Cottier JP. Early-onset dementias : Specific etiologies and contribution of MRI. Diagnostic and Interventional Imaging. 2014 ; 95 : 377-398

8. Wittenberg D, Possin KL, Rascovsky K, Rankin KP, Miller BL, Kramer JH. The early neuropsychological and behavioral characteristics of frontotemporal dementia. *Neuropsychology Review*. 2008 ; 18 : 91-102
9. Pan XD, Chen XC. Clinic, neuropathology and molecular genetics of frontotemporal dementia : A mini review. *Translational Neurodegeneration*. 2013 ; 2 : 1-9
10. Riedl L, Mackenzie IR, Förstl H, Kurz A, Diehl-Schmid J. Frontotemporal lobar degeneration : Current perspectives. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2014 ; 10 : 297-310
11. Défontaines B. Les démences. 2^{ème} édition Paris Med-Line ; 2004
12. Wikimedia commons. File : Brain diagramms fr.png . Disponible sur : http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fupload.wikimedia.org%2Fwikipedia%2Fcommons%2F9%2F96%2FBrain_diagram_fr.png&imgrefurl=http%3A%2F%2Fcommons.wikimedia.org%2Fwiki%2FFile%3ABrain_diagram_fr.png&h=1036&w=1539&tbnid=OobU1q-e3ImcRM%3A&zoom=1&docid=TO5BDckBoVNksM&ei=RlyUVKy0NsnY7AaWt4HoDg&tbm=isch&iact=rc&uact=3&dur=974&page=1&start=0&ndsp=38&ved=0CCIQRQMwAA (consulté le 19 Décembre 2014)
13. Santémedecine.net. Cortex insulaire - Définition. Disponible sur : <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/36638-cortex-insulaire-definition> (consulté le 17 Octobre 2014)
14. Wang X, Chen Y, Chen W. Progress in frontotemporal dementia research. *American Journal of Alzheimer's Disease & Others Dementias*. 2014 ; 28 : 15-23

15. Piguet O, Hornberger M, Mioshi E, Hodges JR. Behavioural-variant frontotemporal dementia : Diagnosis, clinical staging and management. *Lancet Neurology*. 2011 ; 10 : 162-172

16. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *International Review of Psychiatry*. 2013 ; 25 : 130-137

17. Galimberti D, Scarpini E. Clinical phenotypes and genetic biomarkers of FTLD. *Journal of Neural Transmission*. 2012 ; 119 : 851-860

18. Centre National de la Recherche Scientifique. La synthèse des protéines. Disponible sur : <http://www.cnrs.fr/cnrs-images/sciencesdelavieaulyceecellule/proteine.htm> (consulté le 01 Août 2014)

19. Groupe National Interprofessionnel des Semences. Du gène à la protéine. Disponible sur : <http://www.gnis-pedagogie.org/biotechnologie-biologie-gene-proteine.html> (consulté le 01 Août 2014)

20. Biotop. Les protéines. Disponible sur : <http://www.biotop.net/Les%20prions/proteine.htm> (consulté le 01 Août 2014)

21. Université d'Angers. Synthèse des protéines, transcription, traduction ARN. Disponible sur : <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/2Biochimie/1SyntheseProteines/1SyntheseProt.htm> (consulté le 01 Août 2014)

22. Pharmagora. Régulation de l'expression des gènes. Disponible sur : http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Therapie_geniquea2.php (consulté le 01 Août 2014)
23. Cerami C, Scarpini E, Cappa SF, Galimberti D. Frontotemporal lobar degeneration : Current knowledge and future challenges. *Journal of Neurology*. 2012 ; 259 : 2278-2286
24. Irwin DJ, Trojanowski JQ, Grossman M. Cerebrospinal fluid biomarkers for differentiation of frontotemporal lobar degeneration from Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2013 ; 5 : 1-8
25. Kar A, Kuo D, He R, Zhou J, Wu JY. Tau alternative splicing and frontotemporal dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 2005 ; 19 : 29-36
26. Schraen-Maschke S, Dhaenens CM, Delacourte A, Sablonnière B. Microtubule-associated protein tau gene : a risk factor in human neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Disease*. 2004 ; 15 : 449-460
27. Wszolek ZK, Tsuboi Y, Ghetti B, Pickering-Brown SM, Baba Y, Cheshire WP. Frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2006 ; 1 : 1-9
28. Goedert M, Jakes R. Mutations causing neurodegenerative tauopathies. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2005 ; 1739 : 240-250
29. Liu F, Gong CX. Tau exon 10 alternative splicing and tauopathies. *Molecular Neurodegeneration*. 2008 ; 3 : 1-10

30. Inserm. Dégénérescence neurofibrillaires et protéines Tau. Disponible sur : http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/113/Chapitre_3.html#titre_n1_1 (consulté le 05 Août 2014)
31. Pittman AM, Fung HC, de Silva R. Untangling the tau gene association with neurodegenerative disorders. *Human Molecular Genetics*. 2006 ; 15 : 188-195
32. Rossi G, Dalprà L, Crosti F, Lissoni S, Sciacca FL, Catania M et al. A new function of microtubule-associated protein tau. *Cell Cycle*. 2008 ; 7 : 1788-1794
33. Alonso AC, Mederlyova A, Novak M, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Promotion of hyperphosphorylation by frontotemporal dementia tau mutations. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004 ; 279 ; 34873-34881
34. Robert M, Mathuranath PS. Tau and tauopathies. *Neurology India*. 2007 ; 55 : 6-11
35. D'Souza I, Schellenberg GD. Regulation of tau isoform expression and dementia. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2005 ; 1739 : 104-115
36. University of Toronto. Causes of FTD : C9ORF72 gene mutation. Disponible sur : <http://neurowiki2014.wikidot.com/individual:0000> (consulté le 05 Août 2014)
37. Galimberti D, Scarpini E. Genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Frontiers in Neurology*. 2012 ; 3 : 1-7
38. Le Ber I. Genetics of frontotemporal lobar degeneration : An up-date and diagnosis algorithm. *Revue Neurologique*. 2013 ; 169 : 811-819

39. Cooper-Knock J, Shaw PJ, Kirby J. The widening spectrum of C9ORF72-related disease ; genotype/phenotype correlations and potential modifiers of clinical phenotype. *Acta Neuropathologica*. 2013 ; 127 : 333-345
40. Yokoyama JS, Sirkis DW, Miller BL. C9ORF72 hexanucleotide repeats in behavioral and motor neuron disease : Clinical heterogeneity and pathological diversity. *American Journal of Neurodegenerative Disease*. 2014 ; 3 : 1-18
41. Ling SC, Polymenidou M, Cleveland DW. Converging mechanisms in ALS and FTD : Disrupted RNA and protein homeostasis. *Neuron*. 2013 ; 79 : 416-438
42. Benussi L, Binetti G, Sina E, Gigola L, Bettecken T, Meitinger T et al. A novel deletion in progranulin gene is associated with FTDP-17 and CBS. *Neurobiology of Aging*. 2008 ; 29 : 427-435
43. Gass J, Prudencio M, Stetler C, Petrucelli L. Progranulin : An emerging target for FTL D therapies. *Brain Research*. 2012 ; 1462 : 118-128
44. Cruts M, Van Broeckhoven C. Loss of progranulin function in frontotemporal lobar degeneration. *Trends in Genetics*. 2008 ; 24 : 186-194
45. Pickering-Brown SM. Progranulin and frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathologica*. 2007 ; 114 : 39-47
46. Genetics Home Reference. GRN-related frontotemporal dementia. Disponible sur : <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/grn-related-frontotemporal-dementia> (consulté le 12 Août 2014)

47. Shankaran SS, Capell A, Hruscha AT, Fellerer K, Neumann M, Schmid B et al. Missense mutations in the progranulin gene linked to frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin-immunoreactive inclusions reduce progranulin production and secretion. *Journal of Biological Chemistry*. 2008 ; 283 : 1744-1753

48. Eriksen JL, Mackenzie IR. Progranulin : Normal function and role in neurodegeneration. *Journal of Neurochemistry*. 2008 ; 104 : 287-297

49. Lladó A, Sánchez-Valle R, Reñé R, Ezquerra M, Rey MJ, Tolosa E et al. Late-onset frontotemporal dementia associated with a novel PRGN mutation. *Journal of Neural Transmission*. 2007 ; 114 : 1051-1054

50. Mackenzie IR, Rademakers R. The role of TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Current Opinion in Neurology*. 2008 ; 21 : 693-700

51. Forman MS, Trojanowski JQ, Lee VMY. TDP-43 : A novel neurodegenerative proteinopathy. *Current Opinion in Neurology*. 2007 ; 17 : 548-555

52. Genetics Home Reference. TARDBP. Disponible sur : <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/TARDBP> (consulté le 13 Août 2014)

53. Dormann D, Haass C. TDP-43 and FUS : A nuclear affair. *Trends in Neurosciences*. 2011 ; 34 : 339-348

54. Thorpe JR, Tang H, Atherton J, Cairns NJ. Fine structural analysis of the neuronal inclusions of frontotemporal lobar degeneration with TDP-43 proteinopathy. *Journal of Neural Transmission*. 2008 ; 115 : 1661-1671

55. Liscic RM, Grinberg LT, Zidar J, Gitcho MA, Cairns NJ. ALS and FTLD : Two faces of TDP-43 proteinopathy. *European Journal of Neurology*. 2008 ; 15 : 772-780
56. Hübbers CU, Clemen CS, Kesper K, Böddrich A, Hofmann A, Kämäräinen O et al. Pathological consequences of VCP mutations on human striated muscle. *Brain Magazine*. 2007 ; 130 : 381-393
57. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology. VCP (Valosin-Containing Protein). Disponible sur : http://atlasgeneticsoncology.org/Genes/GC_VCP.html (consulté le 14 Août 2014)
58. Guinto JB, Ritson GP, Taylor JP, Forman MS. Valosin-containing protein and the pathogenesis of frontotemporal dementia associated with inclusion body myopathy. *Acta Neuropathologica*. 2007 ; 114 : 55-61
59. Bersano A, Del Bo R, Lamperti C, Ghezzi S, Fagiolari G, Fortunato F et al. Inclusion body myopathy and frontotemporal dementia caused by a novel VCP mutation. *Neurobiology of Aging*. 2009 ; 30 : 752-758
60. Genetics Home Reference. VCP. Disponible sur : <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/VCP> (consulté le 14 Août 2014)
61. Neumann M, Rademakers R, Roeber S, Baker M, Kretschmar HA, Mackenzie IR. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain Magazine*. 2009 ; 132 : 2922-2931

62. Goedert M, Ghetti B, Spillantini MG. Frontotemporal dementia : Implications for understanding Alzheimer disease. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012 ; 4 : 1-15
63. Dormann D, Haass C. Fused in sarcoma (FUS) : An oncogene goes awry in neurodegeneration. Molecular and Cellular Neuroscience. 2013 ; 56 : 475-486
64. Labbé C, Rayaprolu S, Soto-Ortolaza A, Ogaki K, Uitti RJ, Wszolek ZK et al. Investigating FUS variation in Parkinson's disease. Parkinsonism and Related Disorders. 2014 ; 1 : 147-149
65. Roberson ED. Mouse models of frontotemporal dementia. Annals of Neurology. 2012 ; 72 : 837-849
66. Ferrari R, Kapogiannis D, Huey ED, Grafman J, Hardy J, Momeni P. Novel missense mutation in charged multivesicular body protein 2B in a patient with frontotemporal dementia. Alzheimer Disease and Associated Disorders. 2010 ; 24 : 397-401
67. Isaacs AM, Johannsen P, Holm I, Nielsen JE. Frontotemporal dementia caused by CHMP2B mutations. Current Alzheimer Research. 2011 ; 8 : 246-251
68. Université Médicale Virtuelle Francophone. Métabolisme protéique. Disponible sur : http://umvf.univ-nantes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_8/site/html/4.html (consulté le 28 Octobre 2014)

69. Unité de Formation et de Recherche de Science biologique Université de Bordeaux 1. La dégradation des protéines : protéolyse. Disponible sur : http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap7/co/module_Chap7_12.html (consulté le 28 Octobre 2014)

70. Ulysse Bordeaux. Ribosomes et protéasomes : la synthèse et la dégradation des protéines. Disponible sur : http://www.ulyse.u-bordeaux.fr/atelier/ikramer/biocell_diffusion/gbb.cel.fa.106.b3/content/access.htm#D14 (consulté le 28 Octobre 2014)

71. Université d'Angers. La réponse au stress lié à l'accumulation de protéines mal repliées dans le réticulum endoplasmique. Disponible sur : <http://biochimej.univ-angers.fr/Page2/COURS/7RelStructFonction/7UnfoldedProtResp/1UnfoldedProtResp.htm#UPRgen> (consulté le 28 Octobre 2014)

72. Alberts B, Bray D, Hopkin K, Johnson A, Lewis J, Raff M et al. L'essentiel de la biologie cellulaire ; 3^{ème} édition. Paris : Lavoisier ; 2012

73. Mackenzie IR, Rademakers R. The molecular genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration : recent developments. Neurogenetics. 2007 ; 8 : 237-248

74. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walte P. Molecular biology of the cell ; 4th édition New-York : Garland Science ; 2002

75. Genetics Home Reference. Gènes CHMP2B. Disponible sur : <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/CHMP2B> (consulté le 22 Juillet 2014)

76. Rohrer JD. Structural brain imaging in frontotemporal dementia. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2012 ; 1822 : 325-332
77. Whitwell JL, Josephs KA. Recent advances in the imaging of frontotemporal dementia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2012 ; 12 : 715-723
78. Pressman PS, Miller BL. Diagnosis and management of behavioral variant frontotemporal dementia. *Biological Psychiatry*. 2014 ; 75 : 574-581
79. Santé médecine. Lobe frontal - Définition. Disponible sur : <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/19460-lobe-frontal-definition> (consulté le 18 Août 2014)
80. Santé médecine. Lobe temporal - Définition. Disponible sur : <http://sante-medecine.commentcamarche.net/faq/15796-lobe-temporal-definition> (consulté le 18 Août 2014)
81. Neumann M, Sampathu DM, Kwong LK, Truax AC, Micsenyi MC, Chou TT et al. Ubiquitinated TDP-43 in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Science Magazine*. 2006 ; 314 : 130-133
82. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Matériel et méthodes de l'histologie médicale : Les procédés de marquage, de révélation et d'observation. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.1.1.3.6.html> (consulté le 21 Octobre 2014)

83. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Matériel et méthodes de l'histologie médicale : Les techniques spéciales de détection in situ. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.1.1.3.html#ID-8> (consulté le 21 Décembre 2014)

84. I-Prépa. Méthodes d'études en histologie. Disponible sur : http://udsmed.u-strasbg.fr/emed/courses/HISTOFONCTTCHAD/document/0._Techniques_histologiques.pdf?cidReq=HISTOFONCTTCHAD (consulté le 28 Octobre 2014)

85. Merrilees J, Klapper J, Murphy J, Lomen-Hoerth C, Miller BL. Cognitive and behavioral challenges in caring for patients with frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis*. 2010 ; 11 : 298-302

86. Ikeda M, Brown J, Holland AJ, Fukuhara R, Hodges JR. Changes in appetite, food preference and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2002 ; 73 : 371-376

87. Piguet O, Petersén A, Yin Ka Lam B, Gabery S, Murphy K, Hodges JR et al. Eating and hypothalamus changes in behavioral-variant frontotemporal dementia. *American Neurological Association*. 2001 ; 69 : 312-319

88. Mendez MF, Shapira JS. Hypersexual behavior in frontotemporal dementia : A comparaison with early-onset Alzheimer's disease. *Archives of Sexual Behavior*. 2013 ; 42 : 501-509

89. Lebert F. Démence frontotemporale : Une maladie aussi de l'identité? *Psychologie et NeuroPsychiatrie du Vieillissement*. 2009 ; 7 : 79-83

90. Matuszewski V, Piolino P, Desgranges B, Eustache F. Mémoire et imagerie fonctionnelle dans la maladie d'Alzheimer et la variante frontale de la démence fronto-temporale. *Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*. 2005 ; 5 : 23-27
91. Durand E, Pradat-Diehl P, Poncet F, Renaud A. Evolution d'une démence frontotemporale en rééducation. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. 2000 ; 43 : 125-131
92. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : Diagnostic et prise en charge. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2clics_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_2012-01-16_14-17-37_906.pdf (consulté le 26 Août 2014)
93. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et autres démences. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/gm_alzheimer_finale_web_juin2009.pdf (consulté le 02 Septembre 2014)
94. Bernardi L, Maletta RG, Tomaino C, Smirne N, Di Natale M, Perri M et al. The effects of APOE and tau gene variability on risk of frontotemporal dementia. *Neurobiology of Aging*. 2006 ; 27 : 702-709
95. Fortin MP, Krolak-Salmon P. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : Vers un diagnostic plus précis et précoce. *La Revue de Médecine Interne*. 2010 ; 31 : 846-853

96. Journée d'Automne de la société gérontologique de Normandie. Imagerie par Résonance Magnétique "pour les nuls". Disponible sur : <http://www.geronto-normandie.org/uploads/Journees%20printemps%20et%20automne/Journee%20Dieppe%202011/IRM%20Geriatric%20amelie%20bremare%20dr%20vele.pdf> (consulté le 06 Novembre 2014)
97. Le cerveau à tous les niveaux. Système limbique. Disponible sur : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_01/a_01_cr/a_01_cr_ana/a_01_cr_ana.html (consulté le 06 Novembre 2014)
98. Kas A. Applications cliniques de la neurologie nucléaire. Disponible sur : <http://perso.telecom-paristech.fr/~bloch/P6Image/APIMED-KAS.pdf> (consulté le 07 Novembre 2014)
99. Lehericy S, Delmaire C, Galanaud D, Dormont D. Neuro-imagerie des démences. Presse Médicale. 2007 ; 36 : 1453-1463
100. Farid K, Volpe-Gillot L, Caillat-Vigneron N. Scintigraphie cérébrale de perfusion et maladie d'Alzheimer. Presse Médicale. 2010 ; 39 : 1127-1131
101. Farid K, Volpe-Gillot L, Caillat-Vigneron N. Scintigraphie cérébrale et démence à corps de Lewy. Presse Médicale. 2011 ; 40 : 581-586
102. Structure Inter-Disciplinaire Et Regroupement d'Acteurs Libéraux de Santé. Echelle d'activités instrumentales de la vie Courante (IADL). Disponible sur : http://www.sideralsante.fr/repository/pdfs/evaluation-dependance-echelle-ia_44.pdf (consulté le 05 Septembre 2014)

103. ONCO Pays de la Loire. Echelle d'autonomie ADL. Disponible sur : http://library.unio-sante.fr/00/00/32/00003242-e7a701c7dbcb5584d108dab312fa205c/grille_adl.pdf (consulté le 07 Septembre 2014)

104. Pradat-Diehl P, Durand E, Mazevet D. Place de la rééducation des troubles cognitifs des démences. Annales de Réadaptation et de Médecine Physique. 2000 ; 43 : 146-148

105. Vercelletto M, Lacomblez L, Renou P. Instruments de mesure et échelles d'évaluation utilisés dans la démence fronto-temporale. Revue Neurologique. 2006 ; 2 : 244-252

106. Lacoste L, Trivalle C. Echelles d'évaluation de la dépression en consultation gériatrique. Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie. 2005 ; 5 : 44-51

107. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : Prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. Disponible sur : <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-06/alzheimer-prisecharge-reco2clics-v1.pdf> (consulté le 09 Septembre 2014)

108. Haute Autorité de Santé. Inventaire neuropsychiatrique réduit. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/08r07_memo_maladie_alzheimer_troubles_comportement_npi_reduit_npi-r_2013-02-26_14-59-15_289.pdf (consulté le 09 Septembre 2014)

109. Haute Autorité de Santé. Maladies d'Alzheimer et maladies apparentées : Diagnostic et prise en charge. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf (consulté le 06 Octobre 2014)

110. Manoochehri M, Huey ED. Diagnosis and management of behavioral issues in frontotemporal dementia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*. 2012 ; 12 : 528-536
111. Auriacombe S, Orgogozo JM. Syndrome démentiel. *EMC-Neurologie*. 2004 ; 1 : 55-64
112. NeuroScoop. Echelle de dysfonctionnement frontal (Lebert et Pasquier). Disponible sur : http://www.neuroscoop.net/download/greco_EDF.pdf (consulté le 08 Septembre 2014)
113. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S et al. Frontotemporal lobar degeneration A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. 1998 ; 51 : 1546-1554
114. The Lund and Manchester Groups. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 1994 ; 57 : 416-418
115. Cardarelli R, Kertesz A, Knebl JA. Frontotemporal dementia : A review for primary care physicians. *American Family Physician*. 2010 ; 82 : 1372-1377
116. NeuroScoop. Frontal behavioral inventory (FBI). Disponible sur : http://www.neuroscoop.net/download/greco_FBI_echelle.pdf (consulté le 12 Septembre 2014)
117. Dartinet V, Martinaud O. La BREF, une batterie rapide d'évaluation frontale. *Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*. 2005 ; 5 : 43-46

118. Société Française de Lutte contre le SIDA. Quelques tests utiles pour le dépistage des troubles cognitifs chez les personnes infectées par le VIH. Disponible sur : <http://www.sfls.aei.fr/formations/pdf/2009/bdx-neuro/evaluation-breve-fonctions-cognitives.pdf> (consulté le 12 Septembre 2014)

119. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer : Dispositif d'annonce du diagnostic et d'accompagnement. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/s8_dispositif_annonce_du_diagnostic_et_accompagnement_revvgg27042012.pdf (consulté le 02 Octobre 2014)

120. Huey ED, Armstrong N, Momeni P, Grafman J. Challenges and new opportunities in the investigation of new drug therapies to treat frontotemporal dementia. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. 2008 ; 12 : 1367-1376

121. Glória Portugal M, Marinho V, Laks J. Pharmacological treatment of frontotemporal lobar degeneration : Systematic review. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2011 ; 33 : 81-90

122. Vessel KA, Miller BL. New approaches to the treatment of frontotemporal lobar degeneration. *Current Opinion in Neurology*. 2008 ; 21 : 708-716

123. Hu B, Ross L, Neuhaus J, Knopman DS, Kramer JH, Boeve B et al. Off-label medication use in frontotemporal dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease & Others Dementias*. 2010 ; 25 : 128-133

124. Jicha GA. Medical management of frontotemporal dementias : The importance of the caregiver in symptom assessment and guidance of treatment strategies. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2011 ; 45 : 713-723

125. Kaye ED, Petrovic-Poljak A, Verhoeff N, Freedman M. Frontotemporal dementia and pharmacologic interventions. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 2010 ; 22 : 19-29

126. Huey ED, Putnam KT, Grafman J. A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2006 ; 66 : 17-22

127. Dictionnaire Médical de l'Académie de Médecine-Version 2014 : Monoamine oxydase. Disponible sur : <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=monoamine-oxydase> (consulté le 05 Octobre 2014)

128. Chow TW, Alobaidy AA. Incorporating new diagnostic schemas, genetics and proteinopathy into the evaluation of frontotemporal degeneration. *Continuum*. 2013 ; 19 : 438-456

129. Jicha GA, Nelson PT. Management of frontotemporal dementia : Targeting symptom management in such a heterogeneous disease requires a wide range of therapeutic options. *Neurodegenerative Disease Management*. 2011 ; 1 : 141-156

130. Singam C, Walterfang M, Mocellin R, Evans A, Velakoulis D. Topiramate for abnormal eating behaviour in frontotemporal dementia. *Behavioural Neurology*. 2013 ; 27 : 285-286

131. Vercelletto M, Boutoleau-Bretonnière C, Volteau C, Puel M, Auriacombe S, Sarazin M et al. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia : Negative results. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2011 ; 23 : 749-759

132. ClinicalTrial.gov. Efficacy and tolerability of memantine in frontotemporal dementia patients. Disponible sur : <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00200538?term=frontotemporal+dementia> (consulté le 07 Octobre 2014)

133. ClinicalTrial.gov. Memantine (10 mg BID) for the frontal and temporal subtypes of frontotemporal dementia patients. Disponible sur : <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00545974> (consulté le 07 Octobre 2014)

134. Boxer AL, Knopman DS, Kaufer DI, Grossman M, Onyike CU, Graf-Radford N et al. Memantine in frontotemporal lobar degeneration : A multicenter randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurology*. 2013 ; 12 : 149-156

135. Derouesné C, Lacomblez L. Démences et dépression. *Psychologie et NeuroPsychiatrie du Vieillissement*. 2004 ; 2 : 35-42

136. Massimo L, Evans LK, Benner P. Caring for loved ones with frontotemporal degeneration : The lived experiences of spouses. *Geriatric Nursing*. 2013 ; 34 : 1-9

137. Chow TW, Pio FJ, Rockwood K. An international needs assessment of caregivers for frontotemporal dementia. *Canadian Journal of Neurological Science*. 2011 ; 38 : 753-757

138. Fédération National des Orthophonistes. Qu'est ce que l'orthophonie? Disponible sur : <http://www.fno.fr/lorthophonie/lorthophonie-et-les-orthophonistes/quest-ce-que-lorthophonie-2/> (consulté le 10 Octobre 2014)

139. Haute Autorité de Santé. Actes d'ergothérapie et de psychomotricité susceptibles d'être réalisés pour la réadaptation à domicile des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-03/alzheimer_-_actes_dergothérapie_et_de_psychomotricité_-_document_dinformation_2010-03-25_12-06-15_255.pdf (consulté le 10 Octobre 2014)

140. Lefebvre des Noettes V. Art-thérapie et démences. Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie. 2006 ; 6 : 7-12

9. ANNEXES

Annexe 1 : La classification des démences selon leurs étiologies [5]

DEGENERATIVE	Corticales sans troubles moteurs	Maladie d'Alzheimer, Sclérose ammonienne, Démence à grains argyrophiles Dégénérescences lobaires fronto-temporales Autres atrophies corticales focales
	Sous corticales avec troubles moteurs	Maladie de Parkinson avec démence Maladie de Steele-Richardson-Olszewski ou paralysie progressive supranucléaire Maladie de Huntington
	Cortico-sous-corticales avec troubles moteurs	Démence à corps de Lewy diffus Dégénérescence cortico-basale
VASCULAIRE	Lésion cérébrale unique	Thalamus Hippocampe
	Lésions multiples bilatérales	Démence par infarctus multiples Démence par hémorragies multiples Lacunes
	Ischémie de la substance blanche	Maladie de Binswanger (ou lencoencéphalopathie hypertensive)
INFECTIEUSE	Paralysie générale (syphilis tertiaire) Maladie de Whipple Maladie de Creutzfeldt-Jakob Maladie de Gerstmann-Sträussler-Scheinker Démence liée au VIH Séquelle d'encéphalite virale (herpétique) Leucoencéphalite subaiguë sclérosante Leucoencéphalopathie multifocale progressive	
TOXIQUE ALCOOLIQUE	Intoxication au monoxyde de carbone/Anoxie Post-radiques et post-radio-chimiothérapiques Démence alcoolique Maladie de Marchiafava-Bignami	
NEURO CHIRURGICALE	Hydrocéphalie à pression normale Malformations artério-veineuses Tumeurs	

INFLAMMATOIRE	Sclérose en plaques Maladie de Behçet Maladies systémiques inflammatoires
DYSMETABOLIQUE	Maladie de Wilson Carences en vitamines B12/Folates Leucodystrophies métachromatiques Adrénoleucodystrophies Céroïde-lipofuscinose Autres neuropilidoses
TRAUMATIQUE ET POST TRAUMATIQUE	Lésions traumatiques Commotions cérébrales Hydrocéphalie post-traumatique Lésions secondaires (oedèmes, etc.)
PARA NEOPLASIQUE	Encéphalite limbique Encéphalomyélonévrites

Annexe 3 : Echelle d'autonomie ou activities of daily living [103]

ECHELLE A.D.L		Nom
		Prénom
		Date
		Score
Hygiène Corporelle	Autonome Aide partielle Dépendant	1 ½ 0
Habillage	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage mais besoin d'aide pour se chausser. Dépendant	1 ½ 0
Aller aux toilettes	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite. Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller. Ne peut aller aux toilettes seul	1 ½ 0
Locomotion	Autonomie A besoin d'aide (cane, déambulateur, accompagnant) Grabataire	1 ½ 0
Continence	Continent Incontinence occasionnelle Incontinent	1 ½ 0
Repas	Se sert et mange seul Aide pour se servir, couper le viande ou peler un fruit Dépendant	1 ½ 0

Total = /6

Annexe 4 : Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le Groupe de Recherche et d'Evaluation des Outils Cognitifs [93]

MAI 2009. Document de la Haute Autorité de Santé, disponible sur le site www.has-sante.fr



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

Orientation

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
(si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
.....
9. Dans quelle région est situé ce département ?
10. À quel étage sommes-nous ici ?

Apprentissage

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare
12. Fleur
13. Porte

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

Rappel

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

19. Cigare
20. Fleur
21. Porte

Langage

22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ?
23. Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ?

24. *Ecoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et"*
25. Posez une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : *Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :*
Prenez cette feuille de papier avec la main droite
26. Pliez-la en deux
27. Et jetez-la par terre
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :
« Fermez les yeux » et dire au sujet : *Faites ce qui est écrit*
.....
29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.
Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe et avoir un sens.
- Praxies constructives**
30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :
"Voulez-vous recopier ce dessin ?"

Compter 1 point pour chaque bonne réponse.

SCORE GLOBAL/30 (score < 24 suspicion de démence, proposer un bilan spécialisé).

Annexe 5 : Echelle gériatrique de dépression ou geriatric depression scale [106]

Nom :

Date :

Instructions : Encercler la réponse exprimant le mieux comment vous vous sentiez au cours de la semaine passée.

1. Êtes-vous fondamentalement satisfait(e) de la vie que vous menez ?	oui	non
2. Avez-vous abandonné un grand nombre d'activités et d'intérêts ?	oui	non
3. Est-ce que vous sentez un vide dans votre vie ?	oui	non
4. Vous ennuyez-vous souvent ?	oui	non
5. Êtes-vous optimiste quand vous pensez à l'avenir ?	oui	non
6. Êtes-vous préoccupé(e) par des pensées dont vous n'arrivez pas à vous défaire ?	oui	non
7. Avez-vous la plupart du temps un bon moral ?	oui	non
8. Craignez-vous qu'il vous arrive quelque chose de grave ?	oui	non
9. Êtes-vous heureux/heureuse la plupart du temps ?	oui	non
10. Eprenez-vous souvent un sentiment d'impuissance ?	oui	non
11. Vous arrive t-il souvent de ne pas tenir en place, de vous impatienter ?	oui	non
12. Préférez-vous rester chez vous au lieu de sortir pour faire de nouvelles activités ?	oui	non
13. Êtes-vous souvent inquiet(e) au sujet de l'avenir ?	oui	non
14. Avez-vous l'impression d'avoir plus de problèmes de mémoire que la majorité des gens ?	oui	non
15. Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à l'époque actuelle ?	oui	non
16. Vous sentez-vous souvent triste et déprimé(e) ?	oui	non
17. Vous sentez-vous plutôt inutile dans votre état actuel ?	oui	non
18. Le passé vous préoccupe-t-il beaucoup ?	oui	non
19. Trouvez-vous la vie très excitante ?	oui	non
20. Avez-vous de la difficulté à entreprendre de nouveaux projets ?	oui	non
21. Vous sentez-vous plein(e) d'énergie ?	oui	non
22. Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée ?	oui	non
23. Pensez-vous que la plupart des gens vivent mieux que vous ?	oui	non
24. Vous mettez-vous souvent en colère pour des riens ?	oui	non
25. Avez-vous souvent envie de pleurer ?	oui	non
26. Avez-vous de la difficulté à vous concentrer ?	oui	non
27. Êtes-vous heureux/heureuse de vous lever le matin ?	oui	non
28. Préférez-vous éviter les rencontres sociales ?	oui	non
29. Prenez-vous facilement des décisions ?	oui	non
30. Vos pensées sont-elles aussi claires que par le passé ?	oui	non

Score : : | _ | _ | /30

Compter 1 si la réponse est non aux questions 1, 5, 7, 9, 15, 19, 21, 27, 29, 30 et oui aux autres.

Annexe 6 : Inventaire neuropsychiatrique réduit [108]

Février 2013. Document de la Haute Autorité de Santé,
disponible sur le site www.has-sante.fr



PRÉSENCE :

La présence de chaque trouble du comportement est évaluée par une question. Les questions se rapportent aux **changements** de comportement du patient qui sont apparus depuis le début de la maladie ou depuis la dernière évaluation. Si le sujet (votre femme, votre mari, ou la personne que vous aidez) ne présente pas ce trouble, entourez la réponse **NON** et passez à la question suivante.

GRAVITÉ : Si le sujet présente ce trouble entourez la réponse OUI et évaluez la GRAVITÉ du trouble du comportement avec l'échelle suivante : 1. Léger : changement peu perturbant 2. Moyen : changement plus perturbant 3. Important : changement très perturbant	RETENTISSEMENT : Pour chaque trouble du comportement qui est présent, il vous est aussi demandé d'évaluer le RETENTISSEMENT , c'est-à-dire à quel point ce comportement est éprouvant pour vous, selon l'échelle suivante : 0. Pas du tout 1. Minimum 2. Légèrement 3. Modérément 4. Sévèrement 5. Très sévèrement, extrêmement
---	--

RÉCAPITULATIF

Nom du patient :

Âge :

Date de l'évaluation :

Type de relation avec le patient :

X très proche/prodigue des soins quotidiens

X proche/s'occupe souvent du patient

X pas très proche/donne seulement le traitement ou a peu d'interactions avec le patient

Items	NA	Absent	Gravité	Retentissement
Idées délirantes	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Hallucinations	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Agitation/Agressivité	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Dépression/Dysphorie	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Anxiété	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Exaltation de l'humeur	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Apathie/Indifférence	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Désinhibition	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Irritabilité/Instabilité	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Comportement moteur	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Sommeil	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Troubles de l'appétit	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Score total			/ 36	/ 60

IDÉES DÉLIRANTES

« Le patient/la patiente croit-il/elle des choses dont vous savez qu'elles ne sont pas vraies ? Par exemple, il/elle insiste sur le fait que des gens essaient de lui faire du mal ou de le/la voler. A-t-il/elle dit que des membres de sa famille ne sont pas les personnes qu'ils prétendent être ou qu'ils ne sont pas chez eux dans sa maison ? Est-il/elle vraiment convaincu(e) de la réalité de ces choses ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** Évaluez la gravité et le retentissement **NA** = question non applicable

HALLUCINATIONS

« Le patient/la patiente a-t-il/elle des hallucinations ? Par exemple, a-t-il/elle des visions ou entend-il/elle des voix ? Semble-t-il/elle voir, entendre ou percevoir des choses qui n'existent pas ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** Évaluez la gravité et le retentissement **NA** = question non applicable

AGITATION/AGRESSIVITÉ

« Y a-t-il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente refuse de coopérer ou ne laisse pas les gens l'aider ? Est-il difficile de l'amener à faire ce qu'on lui demande ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** Évaluez la gravité et le retentissement **NA** = question non applicable

DÉPRESSION/DYSPHORIE

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle triste ou déprimé(e) ? Dit-il/elle qu'il/elle se sent triste ou déprimé(e) ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** Évaluez la gravité et le retentissement **NA** = question non applicable

ANXIÉTÉ

« Le patient/la patiente est-il/elle très nerveux(se), inquiet(ète) ou effrayé(e) sans raison apparente ? Semble-t-il/elle très tendu(e) ou a-t-il/elle du mal à rester en place ? A-t-il/elle peur d'être séparé(e) de

vous ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** Évaluez la gravité et le retentissement **NA** = question non applicable

EXALTATION DE L'HUMEUR/EUPHORIE

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle trop joyeux(se) ou heureux(se) sans aucune raison ?

Il ne s'agit pas de la joie tout à fait normale que l'on éprouve lorsque l'on voit des amis, reçoit des cadeaux ou passe du temps en famille. Il s'agit plutôt de savoir si le patient/la patiente présente une bonne humeur anormale et constante, ou s'il/elle trouve drôle ce qui ne fait pas rire les autres ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** Évaluez la gravité et le retentissement **NA** = question non applicable

APATHIE/INDIFFÉRENCE

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle montrer moins d'intérêt pour ses activités ou pour son entourage ? N'a-t-il/elle plus envie de faire des choses ou manque-t-il/elle de motivation pour entreprendre de nouvelles activités ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** Évaluez la gravité et le retentissement **NA** = question non applicable

DÉSINHIBITION

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle agir de manière impulsive, sans réfléchir ?

Dit-il/elle ou fait-il/elle des choses qui, en général, ne se font pas ou ne se disent pas en public ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** Évaluez la gravité et le retentissement **NA** = question non applicable

IRRITABILITÉ/INSTABILITÉ DE L'HUMEUR

« Le patient/la patiente est-il/elle irritable, faut-il peu de choses pour le/la perturber ?

Est-il/elle d'humeur très changeante ? Se montre-t-il/elle anormalement impatient(e) ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** Évaluez la gravité et le retentissement **NA** = question non applicable

COMPORTEMENT MOTEUR ABERRANT

« Le patient/la patiente fait-il/elle les cent pas, refait-il/elle sans cesse les mêmes choses comme par exemple ouvrir les placards ou les tiroirs, ou tripoter sans arrêt des objets ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** Évaluez la gravité et le retentissement **NA** = question non applicable

SOMMEIL

« Est-ce que le patient/la patiente a des problèmes de sommeil ?

(ne pas tenir compte du fait qu'il/elle se lève uniquement une fois ou deux par nuit seulement pour se rendre aux toilettes et se rendort ensuite immédiatement)

Est-il/elle debout la nuit ? Est-ce qu'il/elle erre la nuit, s'habille ou dérange votre sommeil ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** Évaluez la gravité et le retentissement **NA** = question non applicable

APPÉTIT/TROUBLES DE L'APPÉTIT

« Est-ce qu'il y a eu des changements dans son appétit, son poids ou ses habitudes alimentaires ?

(Coter **NA** si le patient est incapable d'avoir un comportement alimentaire autonome et doit se faire nourrir)

Est-ce qu'il y a eu des changements dans le type de nourriture qu'il/elle préfère ? »

NON (score = 0) Passez à la question suivante **OUI** Évaluez la gravité et le retentissement **NA** = question non applicable

A. IDÉES DÉLIRANTES (NA)

« Le patient/la patiente croit-il/elle des choses dont vous savez qu'elles ne sont pas vraies ? Par exemple, il/elle insiste sur le fait que des gens essaient de lui faire du mal ou de le/la voler. A-t-il/elle dit que des membres de sa famille ne sont pas les personnes qu'ils prétendent être ou qu'ils ne sont pas chez eux dans sa maison ? Je ne parle pas d'une simple attitude soupçonneuse ; ce qui m'intéresse, c'est de savoir si le patient/la patiente est vraiment convaincu(e) de la réalité de ces choses ».

NON Passez à la section suivante

OUI Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

1. Le patient/la patiente croit-il/elle être en danger ou que les autres ont l'intention de lui faire du mal ?
2. Le patient/la patiente croit-il/elle que les autres le/la volent ?
3. Le patient/la patiente croit-il/elle que sa conjointe/son conjoint a une liaison ?
4. Le patient/la patiente croit-il/elle que des hôtes indésirables vivent sous son toit ?
5. Le patient/la patiente croit-il/elle que sa conjointe/son conjoint ou d'autres personnes ne sont pas ceux qu'ils prétendent être ?
6. Le patient/la patiente croit-il/elle qu'il/elle n'est pas chez lui/elle dans la maison où il/elle habite ?
7. Le patient/la patiente croit-il/elle que des membres de sa famille ont l'intention de l'abandonner ?
8. Est-ce que le patient/la patiente croit-il/elle que des personnes que l'on voit à la télévision ou dans des magazines sont réellement présentes dans sa maison ? (essaie-t-il/elle de leur parler ou de communiquer avec elles ?)
9. Croit-il/elle en d'autres choses inhabituelles sur lesquelles je ne vous ai pas interrogé ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de ces idées délirantes.

FRÉQUENCE

«Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez-vous qu'elles se produisent...»

Quelquefois : moins d'une fois par semaine **1**

Assez souvent : environ une fois par semaine **2**

Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours **3**

Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps **4**

GRAVITÉ

« Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont-ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez-vous que leur degré de gravité est... »

Léger : les idées délirantes sont présentes mais elles semblent inoffensives et sont peu éprouvantes pour le patient/la patiente. **1**

Moyen : les idées délirantes sont éprouvantes et perturbantes pour le patient/la patiente. **2**

Important : les idées délirantes sont très perturbantes et représentent une source majeure de trouble du comportement (l'utilisation de médicaments « à la demande » indique que les idées délirantes ont un degré de gravité important). **3**

RETENTISSEMENT

À quel point ce comportement est perturbant pour vous au plan émotionnel ? (pour vous, en tant que soignant, entourage)

Pas du tout **0** **Minimum** **1** **Légèrement** **2** **Modérément** **3** **Sévèrement** **4** **Très sévèrement, extrêmement** **5**

B. HALLUCINATIONS (NA)

« Le patient/la patiente a-t-il/elle des hallucinations ? Par exemple, a-t-il/elle des visions ou entend-il/elle des voix ? Semble-t-il/elle voir, entendre ou percevoir des choses qui n'existent pas ? Je ne parle pas du simple fait de croire par erreur à certaines choses par exemple affirmer que quelqu'un est encore en vie alors qu'il est décédé. Ce que je voudrais savoir, c'est si le patient/la patiente voit ou entend vraiment des choses anormales ? »

NON Passez à la section suivante

OUI Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

1. Le patient/la patiente dit-il/elle entendre des voix ou se comporte-t-il/elle comme s'il/elle entendait des voix ?
2. Le patient/la patiente parle-t-il/elle à des personnes qui ne sont pas là ?
3. Le patient/la patiente dit-il/elle voir des choses que les autres ne voient pas ou se comporte-t-il/elle comme s'il/elle voyait des choses que les autres ne voient pas (des personnes, des animaux, des lumières, etc.) ?
4. Le patient/la patiente dit-il/elle sentir des odeurs que les autres ne sentent pas ?
5. Le patient/la patiente dit-il/elle ressentir des choses sur sa peau ou semble-t-il/elle ressentir des choses qui rampent sur lui/elle ou qui le/la touchent ?
6. Le patient/la patiente dit-il/elle avoir des goûts dans la bouche dont on ne connaît pas la cause ?
7. Le patient/la patiente décrit-il/elle d'autres sensations inhabituelles ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de ces hallucinations.

FRÉQUENCE

« Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez-vous qu'elles se produisent... »

Quelquefois : moins d'une fois par semaine. **1**

Assez souvent : environ une fois par semaine. **2**

Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours. **3**

Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps. **4**

GRAVITÉ

« Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont-ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez-vous que leur degré de gravité est... »

Léger : les hallucinations sont présentes mais semblent inoffensives et sont peu éprouvantes pour le patient/la patiente. **1**

Moyen : les hallucinations sont éprouvantes et perturbantes pour le patient/la patiente. **2**

Important : les hallucinations sont très perturbantes et représentent une source majeure de trouble du comportement. Il peut se révéler nécessaire d'administrer des médicaments « à la demande » pour les maîtriser. **3**

RETENTISSEMENT

À quel point ce comportement est perturbant pour vous au plan émotionnel ? (pour vous, en tant que soignant, entourage)

Pas du tout 0 Minimum 1 Légèrement 2 Modérément 3 Sévèrement 4 Très sévèrement, extrêmement 5

C. AGITATION/AGRESSIVITÉ (NA)

« Y a-t-il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente refuse de coopérer ou ne laisse pas les gens l'aider ?

Est-il difficile de l'amener à faire ce qu'on lui demande ? »

NON Passez à la section suivante

OUI Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

1. Le patient/la patiente est-il/elle agacé(e) par les personnes qui essayent de s'occuper de lui/d'elle

- ou s'oppose-t-il/elle à certaines activités comme prendre un bain ou changer de vêtements ?
2. Le patient/la patiente est-il/elle buté(e), exige-t-il/elle que tout soit fait à sa manière ?
 3. Le patient/la patiente est-il/elle peu coopératif(ve) et refuse-t-il/elle l'aide qu'on lui apporte ?
 4. Le patient/la patiente a-t-il/elle d'autres comportements qui font qu'il n'est pas facile de l'amener à faire ce qu'on lui demande ?
 5. Le patient/la patiente crie-t-il/elle ou jure-t-il/elle avec colère ?
 6. Le patient/la patiente fait-il/elle claquer les portes, donne-t-il/elle des coups de pied dans les meubles ou lance-t-il/elle des objets ?
 7. Le patient/la patiente essaie-t-il/elle de frapper les autres ou de leur faire du mal ?
 8. Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'une autre façon son agressivité ou son agitation ?
- Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette agitation.

FRÉQUENCE

« Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez-vous qu'elles se produisent... »

Quelquefois : moins d'une fois par semaine. **1**

Assez souvent : environ une fois par semaine. **2**

Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours. **3**

Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps. **4**

GRAVITÉ

« Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont-ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez-vous que leur degré de gravité est... »

Léger : ce comportement est perturbant pour le patient/la patiente mais il est possible de le contrôler en attirant l'attention du patient/de la patiente vers autre chose ou en le/la rassurant. **1**

Moyen : ce comportement est perturbant pour le patient/la patiente et il est difficile d'attirer l'attention du patient/de la patiente vers autre chose ou de le/la contrôler. **2**

Important : l'agitation est très perturbante pour le patient/la patiente et représente une source majeure de difficultés ; il est possible que le patient/la patiente ait peur qu'on lui fasse du mal. L'administration de médicaments est souvent nécessaire. **3**

RETENTISSEMENT

À quel point ce comportement est perturbant pour vous au plan émotionnel ? (pour vous, en tant que soignant, entourage)

Pas du tout 0 Minimum 1 Légèrement 2 Modérément 3 Sévèrement 4 Très sévèrement, extrêmement 5

D. DÉPRESSION/DYSPHORIE (NA)

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle triste ou déprimé(e) ? Dit-il/elle qu'il/elle se sent triste ou déprimé(e) ? »

NON Passez à la section suivante

OUI Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

1. Y a-t-il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente pleure facilement ou sanglote, ce qui semblerait indiquer qu'il/elle est triste ?
2. Le patient/la patiente dit-il/elle ou fait-il/elle des choses indiquant qu'il/elle est triste ou qu'il/elle n'a pas le moral ?
3. Le patient/la patiente se rabaisse-t-il/elle ou dit-il/elle qu'il/elle a l'impression d'être un(e) raté(e) ?
4. Le patient/la patiente dit-il/elle qu'il/elle est quelqu'un de mauvais ou qu'il/elle mérite d'être puni(e) ?
5. Le patient/la patiente semble-t-il/elle très découragé(e) ou dit-il/elle qu'il/elle n'a pas d'avenir ?
6. Le patient/la patiente dit-il/elle qu'il/elle est un fardeau pour sa famille ou que sa famille serait bien mieux sans lui/elle ?
7. Le patient/la patiente exprime-t-il/elle son désir de mourir ou parle-t-il/elle de se suicider ?
8. Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'autres signes de dépression ou de tristesse ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cet état dépressif.

FRÉQUENCE

« Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez-vous qu'elles se produisent... »

Quelquefois : moins d'une fois par semaine. **1**

Assez souvent : environ une fois par semaine. **2**

Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours. **3**

Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps. **4**

GRAVITÉ

« Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont-ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez-vous que leur degré de gravité est... »

Léger : l'état dépressif est éprouvant pour le patient/la patiente mais il est généralement possible de l'atténuer en attirant l'attention du patient/de la patiente vers autre chose ou en le/la rassurant. **1**

Moyen : l'état dépressif est éprouvant pour le patient/la patiente ; les symptômes dépressifs sont exprimés spontanément par le patient/la patiente et sont difficiles à soulager. **2**

Important : l'état dépressif est très éprouvant et représente une source majeure de souffrance pour le patient/la patiente. **3**

RETENTISSEMENT

À quel point ce comportement est perturbant pour vous au plan émotionnel ? (pour vous, en tant que soignant, entourage)

Pas du tout 0 Minimum 1 Légèrement 2 Modérément 3 Sévèrement 4 Très sévèrement, extrêmement 5

E. ANXIÉTÉ (NA)

« Le patient/la patiente est-il/elle très nerveux(se), inquiet(ète) ou effrayé(e) sans raison apparente ? Semble-t-il/elle très tendu(e) ou a-t-il/elle du mal à rester en place ? Le patient/la patiente a-t-il/elle peur d'être séparé(e) de vous ? »

NON Passez à la section suivante

OUI Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

1. Le patient/la patiente dit-il/elle se faire du souci au sujet des événements qui sont prévus ?

2. Y a-t-il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente se sent mal à l'aise, incapable de se relaxer ou excessivement tendu(e) ?

3. Y a-t-il des périodes pendant lesquelles le patient/la patiente a (ou se plaint d'avoir) le souffle coupé, il/elle cherche son souffle ou soupire sans autre raison apparente que sa nervosité ?

4. Le patient/la patiente se plaint-il/elle d'avoir l'estomac noué, des palpitations ou le cœur qui cogne du fait de sa nervosité ? (Symptômes non expliqués par des problèmes de santé)

5. Le patient/la patiente évite-t-il/elle certains endroits ou certaines situations qui le/la rendent plus nerveux(se) comme par exemple circuler en voiture, rencontrer des amis ou se trouver au milieu de la foule ?

6. Le patient/la patiente est-il/elle nerveux(se) ou contrarié(e) lorsqu'il/elle est séparé(e) de vous (ou de la personne qui s'occupe de lui/d'elle) ? (S'agrippe-t-il/elle à vous pour ne pas être séparé(e)) ?

7. Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'autres signes d'anxiété ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette anxiété.

FRÉQUENCE

« Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez-vous qu'elles se produisent... »

Quelquefois : moins d'une fois par semaine. **1**

Assez souvent : environ une fois par semaine. **2**

Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours. **3**

Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps. **4**

GRAVITÉ

« Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont-ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez-vous que leur degré de gravité est... »

Léger : l'état d'anxiété est éprouvant pour le patient/la patiente mais il est généralement possible de l'atténuer en attirant l'attention du patient/de la patiente vers autre chose ou en le/la rassurant. 1

Moyen : l'état d'anxiété est éprouvant pour le patient/la patiente ; les symptômes d'anxiété sont exprimés spontanément par le patient/la patiente et sont difficiles à soulager. 2

Important : l'état d'anxiété est très éprouvant et représente une source majeure de souffrance pour le patient/la patiente. 3

RETENTISSEMENT

À quel point ce comportement est perturbant pour vous au plan émotionnel ? (pour vous, en tant que soignant, entourage)

Pas du tout 0 Minimum 1 Légèrement 2 Modérément 3 Sévèrement 4 Très sévèrement, extrêmement 5

F. EXALTATION DE L'HUMEUR/EUPHORIE (NA)

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle trop joyeux(se) ou heureux(se) sans aucune raison ? Je ne parle pas de la joie tout à fait normale que l'on éprouve lorsque l'on voit des amis, reçoit des cadeaux ou passe du temps en famille. Il s'agit plutôt de savoir si le patient/la patiente présente une bonne humeur anormale et constante, ou s'il/elle trouve drôle ce qui ne fait pas rire les autres ? »

NON Passez à la section suivante

OUI Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

1. Le patient/la patiente semble-t-il/elle se sentir trop bien ou être trop heureux(se) par rapport à son état habituel ?

2. Le patient/la patiente trouve-t-il/elle drôle ou rit-il/elle pour des choses que les autres ne trouvent pas drôles ?

3. Le patient/la patiente semble-t-il/elle avoir un sens de l'humour puéril et une tendance à rire sottement ou de façon déplacée (lorsqu'une personne est victime d'un incident malheureux par exemple) ?

4. Le patient/la patiente raconte-t-il/elle des blagues ou fait-il/elle des réflexions qui ne font rire personne sauf lui/elle ?

5. Fait-il/elle des farces puériles telles que pincer les gens ou prendre des objets et refuser de les rendre juste pour s'amuser ?

6. Le patient/la patiente se vante-t-il/elle ou prétend-il/elle avoir plus de qualités ou de richesses qu'il/elle n'en a en réalité ?

7. Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'autres signes révélant qu'il/elle se sent trop bien ou est trop heureux(se) ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette exaltation de l'humeur/euphorie.

FRÉQUENCE

« Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez-vous qu'elles se produisent... »

Quelquefois : moins d'une fois par semaine. 1

Assez souvent : environ une fois par semaine. 2

Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours. 3

Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps. 4

GRAVITÉ

« Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont-ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez-vous que leur degré de gravité est... »

Léger : l'humeur joyeuse est perçue par les amis et la famille mais ne perturbe pas le patient/la patiente. 1

Moyen : l'humeur joyeuse est nettement anormale. 2

Important : l'humeur joyeuse est très prononcée ; le patient/la patiente est euphorique et pratiquement tout l'amuse. 3

RETENTISSEMENT

À quel point ce comportement est perturbant pour vous au plan émotionnel ? (pour vous, en tant que soignant, entourage)

Pas du tout 0 Minimum 1 Légèrement 2 Modérément 3 Sévèrement 4 Très sévèrement, extrêmement 5

G. APATHIE/INDIFFÉRENCE (NA)

« Le patient/la patiente a-t-il/elle perdu tout intérêt pour le monde qui l'entoure ? N'a-t-il/elle plus envie de faire des choses ou manque-t-il/elle de motivation pour entreprendre de nouvelles activités ? Est-il devenu plus difficile d'engager une conversation avec lui/elle ou de le/la faire participer aux tâches ménagères ? Est-il/elle apathique ou indifférent(e) ? »

NON Passez à la section suivante

OUI Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

1. Le patient/la patiente semble-t-il/elle moins spontané(e) ou actif(ve) que d'habitude ?
2. Le patient/la patiente est-il/elle moins enclin(e) à engager une conversation ?
3. Par rapport à son état habituel, le patient/la patiente se montre-t-il/elle moins affectueux(se) ou manque-t-il/elle de sentiments ?
4. Le patient/la patiente participe-t-il/elle moins aux tâches ménagères (corvées) ?
5. Le patient/la patiente semble-t-il/elle moins s'intéresser aux activités et aux projets des autres ?
6. Le patient/la patiente a-t-il/elle perdu tout intérêt pour ses amis et membres de sa famille ?
7. Le patient/la patiente est-il/elle moins enthousiaste par rapport à ses centres d'intérêt habituels ?
8. Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'autres signes indiquant qu'aucune activité nouvelle ne l'intéresse ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette apathie/indifférence.

FRÉQUENCE

« Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez-vous qu'elles se produisent... »

Quelquefois : moins d'une fois par semaine. 1

Assez souvent : environ une fois par semaine. 2

Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours. 3

Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps. 4

DEGRÉ DE GRAVITÉ

« Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont-ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez-vous que leur degré de gravité est... »

Léger : l'apathie est perceptible mais a peu de conséquences sur les activités quotidiennes ; la différence est légère par rapport au comportement habituel du patient/de la patiente ; le patient/la patiente réagit positivement lorsqu'on lui suggère d'entreprendre des activités. 1

Moyen : l'apathie est flagrante ; elle peut être surmontée grâce aux persuasions et encouragements de la personne s'occupant du patient/de la patiente : elle ne disparaît spontanément qu'à l'occasion d'événements importants tels que la visite de parents proches ou de membres de la famille. 2

Important : l'apathie est flagrante et la plupart du temps aucun encouragement ni événement extérieur ne parvient à la faire disparaître. 3

RETENTISSEMENT

À quel point ce comportement est perturbant pour vous au plan émotionnel ? (pour vous, en tant que soignant, entourage)

Pas du tout 0 Minimum 1 Légèrement 2 Modérément 3 Sévèrement 4 Très sévèrement, extrêmement 5

H. DÉINHIBITION (NA)

« Le patient/la patiente semble-t-il/elle agir de manière impulsive, sans réfléchir ? Dit-il/elle ou fait-il/elle des choses qui, en général, ne se font pas ou ne se disent pas en public ? Fait-il/elle des choses qui sont embarrassantes pour vous ou pour les autres ? »

NON Passez à la section suivante

OUI Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

1. Le patient/la patiente agit-il/elle de manière impulsive sans sembler se préoccuper des conséquences de ses actes ?

2. Le patient/la patiente parle-t-il/elle à des personnes qui lui sont totalement étrangères comme s'il/elle les connaissait ?
 3. Le patient/la patiente dit-il/elle aux gens des choses déplacées ou blessantes ?
 4. Le patient/la patiente dit-il/elle des grossièretés ou fait-il/elle des remarques d'ordre sexuel, chose qu'il/elle n'aurait pas faite habituellement ?
 5. Le patient/la patiente parle-t-il/elle ouvertement de questions très personnelles ou privées dont on ne parle pas, en général, en public ?
 6. Le patient/la patiente prend-il/elle des libertés, touche-t-il/elle les gens ou les prend-il/elle dans ses bras d'une façon qui lui ressemble peu ?
 7. Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'autres signes indiquant une perte de contrôle de ses impulsions ?
- Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette désinhibition.

FRÉQUENCE

« Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez-vous qu'elles se produisent... »

Quelquefois : moins d'une fois par semaine. 1

Assez souvent : environ une fois par semaine. 2

Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours. 3

Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps. 4

GRAVITÉ

« Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont-ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez-vous que leur degré de gravité est... »

Léger : l'impulsivité est perceptible mais il est généralement possible de l'atténuer en attirant l'attention du patient/de la patiente vers autre chose et en le/la conseillant. 1

Moyen : l'impulsivité est flagrante et peut difficilement être surmontée par la personne s'occupant du patient/de la patiente. 2

Important : l'impulsivité est insensible à toute intervention de la personne s'occupant du patient/ de la patiente et est une source de gêne ou d'embarras en société. 3

RETENTISSEMENT

À quel point ce comportement est perturbant pour vous au plan émotionnel ? (pour vous, en tant que soignant, entourage)

Pas du tout 0 **Minimum** 1 **Légèrement** 2 **Modérément** 3 **Sévèrement** 4 **Très sévèrement, extrêmement** 5

I. IRRITABILITÉ/INSTABILITÉ DE L'HUMEUR (NA)

« Le patient/la patiente est-il/elle irritable, faut-il peu de choses pour le/la perturber ? Est-il/elle d'humeur très changeante ? Se montre-t-il/elle anormalement impatient(e) ? Je ne parle pas de la contrariété résultant des trous de mémoire ou de l'incapacité d'effectuer des tâches habituelles. Ce que je voudrais savoir, c'est si le patient/la patiente fait preuve d'une irritabilité, d'une impatience anormales, ou a de brusques changements d'humeur qui ne lui ressemblent pas. »

NON Passez à la section suivante

OUI Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

1. Le patient/la patiente a-t-il/elle mauvais caractère ? Est-ce qu'il/elle « sort de ses gonds » facilement pour des petits riens ?
2. Le patient/la patiente a-t-il/elle des sautes d'humeur qui font qu'il/elle peut être très bien l'espace d'un moment et en colère l'instant d'après ?
3. Le patient/la patiente a-t-il/elle de brusques accès de colère ?
4. Est-il/elle impatient(e), supportant mal les retards ou le fait de devoir attendre les activités qui sont prévues ?
5. Le patient/la patiente est-il/elle grincheux(se) et irritable ?
6. Le patient/la patiente cherche-t-il/elle les disputes et est-il/elle difficile à vivre ?
7. Le patient/la patiente montre-t-il/elle d'autres signes d'irritabilité ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de cette irritabilité/instabilité de l'humeur.

FRÉQUENCE

« Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez-vous qu'elles se produisent... »

Quelquefois : moins d'une fois par semaine. **1**

Assez souvent : environ une fois par semaine. **2**

Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours. **3**

Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps. **4**

GRAVITÉ

« Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont-ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez-vous que leur degré de gravité est... »

Léger : l'irritabilité ou l'instabilité de l'humeur sont perceptibles mais il est généralement possible de les atténuer en attirant l'attention du patient/de la patiente vers autre chose et en le/la rassurant. **1**

Moyen : l'irritabilité ou l'instabilité de l'humeur sont flagrantes et peuvent difficilement être surmontées par la personne s'occupant du patient/de la patiente. **2**

Important : l'irritabilité ou l'instabilité de l'humeur sont flagrantes ; elles sont généralement insensibles à toute intervention de la personne s'occupant du patient/de la patiente et sont très éprouvantes. **3**

RETENTISSEMENT

À quel point ce comportement est perturbant pour vous au plan émotionnel ? (pour vous, en tant que soignant, entourage)

Pas du tout 0 Minimum 1 Légèrement 2 Modérément 3 Sévèrement 4 Très sévèrement, extrêmement 5

J. COMPORTEMENT MOTEUR ABERRANT

« Le patient/la patiente fait-il/elle les cent pas, refait-il/elle sans cesse les mêmes choses comme ouvrir les placards ou les tiroirs, ou tripoter sans arrêt des objets ou enrouler de la ficelle ou du fil ? »

NON Passez à la section suivante

OUI Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

1. Le patient/la patiente tourne-t-il/elle en rond dans la maison sans but apparent ?

2. Le patient/la patiente farfouille-t-il/elle un peu partout, ouvrant et vidant les placards ou les tiroirs ?

3. Le patient/la patiente n'arrête-t-il/elle pas de mettre et d'enlever ses vêtements ?

4. Le patient/la patiente a-t-il/elle des activités répétitives ou des « manies » qu'il/elle recommence sans cesse ?

5. Le patient/la patiente a-t-il/elle des gestes répétitifs comme par exemple tripoter des boutons ou des choses, enrouler de la ficelle, etc. ?

6. Le patient/la patiente a-t-il/elle trop la bougeotte, semble-t-il/elle incapable de rester tranquillement assis(e) ou lui arrive-t-il fréquemment de balancer les pieds ou de tapoter des doigts ?

7. Y a-t-il d'autres activités que le patient/la patiente ne cesse de répéter ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de ce comportement moteur aberrant.

FRÉQUENCE

« Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez-vous qu'elles se produisent... »

Quelquefois : moins d'une fois par semaine. **1**

Assez souvent : environ une fois par semaine. **2**

Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours. **3**

Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps. **4**

GRAVITÉ

« Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont-ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez-vous que leur degré de gravité est... »

Léger : le comportement moteur aberrant est perceptible mais il a peu de conséquences sur les activités quotidiennes du patient/de la patiente. **1**

Moyen : le comportement moteur aberrant est flagrant mais il peut être maîtrisé par la personne

s'occupant du patient/de la patiente. 2

Important : le comportement moteur aberrant est flagrant. Il est généralement insensible à toute intervention de la personne s'occupant du patient/de la patiente et est très éprouvant. 3

RETENTISSEMENT

À quel point ce comportement est perturbant pour vous au plan émotionnel ? (pour vous, en tant que soignant, entourage)

Pas du tout 0 Minimum 1 Légèrement 2 Modérément 3 Sévèrement 4 Très sévèrement, extrêmement 5

K. SOMMEIL (NA)

« Est-ce que le patient/la patiente a des problèmes de sommeil (ne pas tenir compte du fait qu'il/elle se lève uniquement une fois ou deux par nuit seulement pour se rendre aux toilettes et se rendort ensuite immédiatement) ? Est-il/elle debout la nuit ? Est-ce qu'il/elle erre la nuit, s'habille ou dérange votre sommeil ? »

NON Passez à la section suivante

OUI Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

1. Est-ce que le patient/la patiente éprouve des difficultés à s'endormir ?
2. Est-ce que le patient/la patiente se lève durant la nuit (ne pas tenir compte du fait qu'il/elle se lève uniquement une fois ou deux par nuit seulement pour se rendre aux toilettes et se rendort ensuite immédiatement) ?
3. Est-ce que le patient/la patiente erre, fait les cent pas ou se met à avoir des activités inappropriées la nuit ?
4. Est-ce que le patient/la patiente vous réveille durant la nuit ?
5. Est-ce que le patient/la patiente se réveille la nuit, s'habille et fait le projet de sortir en pensant que c'est le matin et qu'il est temps de démarrer la journée ?
6. Est-ce que le patient/la patiente se réveille trop tôt le matin (plus tôt qu'il/elle en avait l'habitude) ?
7. Est-ce que le patient/la patiente dort de manière excessive pendant la journée ?
8. Est-ce que le patient/la patiente a durant la nuit d'autres comportements qui vous préoccupent et dont nous n'avons pas parlé ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de ces troubles du sommeil.

FRÉQUENCE

« Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez-vous qu'elles se produisent... »

Quelquefois : moins d'une fois par semaine. 1

Assez souvent : environ une fois par semaine. 2

Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours. 3

Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps. 4

GRAVITÉ

« Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont-ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez-vous que leur degré de gravité est... »

Léger : des comportements nocturnes se produisent mais ne sont pas particulièrement perturbateurs. 1

Moyen : des comportements nocturnes se produisent, perturbent le patient et le sommeil du caregiver. Plus d'une sorte de comportement nocturne peut être présente. 2

Important : des comportements nocturnes se produisent. Plusieurs types de comportements peuvent être présents. Le patient est vraiment bouleversé durant la nuit et le sommeil (du caregiver) de son compagnon est nettement perturbé (de façon importante). 3

RETENTISSEMENT

À quel point ce comportement est perturbant pour vous au plan émotionnel ? (pour vous, en tant que soignant, entourage)

Pas du tout 0 Minimum 1 Légèrement 2 Modérément 3 Sévèrement 4 Très sévèrement, extrêmement 5

L. APPÉTIT/TROUBLES DE L'APPÉTIT (NA)

« Est-ce qu'il y a eu des changements dans son appétit, son poids ou ses habitudes alimentaires (coter NA si le patient/la patiente est incapable d'avoir un comportement alimentaire autonome et doit se faire nourrir) ? Est-ce qu'il y a eu des changements dans le type de nourriture qu'il/elle préfère ? »

NON Passez à la section suivante

OUI Posez les questions complémentaires indiquées ci-dessous

1. Est-ce que le patient/la patiente a perdu l'appétit ?
2. Est-ce que le patient/la patiente a plus d'appétit qu'avant ?
3. Est-ce que le patient/la patiente a maigri ?
4. Est-ce que le patient/la patiente a grossi ?
5. Est-ce que le patient/la patiente a eu un changement dans son comportement alimentaire comme de mettre par exemple trop de nourriture dans sa bouche en une seule fois ?
6. Est-ce que le patient/la patiente a eu un changement dans le type de nourriture qu'il/elle aime comme de manger par exemple trop de sucreries ou d'autres sortes de nourritures particulières ?
7. Est-ce que le patient/la patiente a développé des comportements alimentaires comme par exemple manger exactement le même type de nourriture chaque jour ou manger les aliments exactement dans le même ordre ?
8. Est-ce qu'il y a eu d'autres changements de son appétit ou de sa façon de manger sur lesquels je ne vous ai pas posé de questions ?

Si la réponse à la question préliminaire se trouve confirmée, déterminez la fréquence et le degré de gravité de ces changements de son appétit ou de sa façon de manger.

FRÉQUENCE

« Maintenant je voudrais savoir avec quelle fréquence se produisent ces choses (utilisez le comportement qui pose le plus de problèmes). Diriez-vous qu'elles se produisent... »

Quelquefois : moins d'une fois par semaine. 1

Assez souvent : environ une fois par semaine. 2

Fréquemment : plusieurs fois par semaine mais pas tous les jours. 3

Très fréquemment : tous les jours ou pratiquement tout le temps. 4

GRAVITÉ

« Maintenant je voudrais connaître le degré de gravité de ces comportements. Par gravité, je veux dire : à quel point ces comportements sont-ils perturbants ou invalidants pour le patient/la patiente ? Diriez-vous que leur degré de gravité est... »

Léger : des changements dans l'appétit ou les aliments sont présents mais n'ont pas entraîné de changement de poids et ne sont pas perturbants. 1

Moyen : des changements dans l'appétit ou les aliments sont présents et entraînent des fluctuations mineures de poids. 2

Important : des changements évidents dans l'appétit et les aliments sont présents et entraînent des fluctuations de poids, sont embarrassants et d'une manière générale perturbent le patient/la patiente. 3

RETENTISSEMENT

À quel point ce comportement est perturbant pour vous au plan émotionnel ? (pour vous, en tant que soignant, entourage)

Pas du tout 0 **Minimum** 1 **Légèrement** 2 **Modérément** 3 **Sévèrement** 4 **Très sévèrement, extrêmement** 5

Annexe 8 : Echelle de dysfonctionnement frontal (Lebert et Pasquier) [112]

ITEMS	CODAGE
<p>Troubles du self-control</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperphagie - Désinhibition verbale - Irritabilité, colère - Conduites alcooliques - Désinhibition comportementale - Trouble du contrôle des émotions : pleurs, rires <p>Négligence physique portant sur (par rapport aux habitudes antérieures)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hygiène corporelle - Cheveux : coupe, propreté - Vêtements (harmonie, propreté, indifférence aux taches) <p>Trouble de l'humeur</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tristesse apparente - Hyperémotivité - Indifférence affective - Exaltation <p>Manifestation d'une baisse d'intérêt</p> <ul style="list-style-type: none"> - Assoupissement diurne - Désintérêt social - Apathie - Persévération idéique 	<p>= 0 absent = 1 présent</p> <p>= 0 absent = 1 présent</p> <p>= 0 absent = 1 présent</p> <p>= 0 absent = 1 présent</p>
<p>SCORE TOTAL</p>	<p style="text-align: right;">/4</p>

Annexe 9 : Inventaire de comportement frontal de Kertesz (modifié d'après [116])

Modalités de passation

Expliquer à l'aidant que ce sont les changements dans le comportement et la personnalité du sujet qui sont recherchés. Les réponses aux questions doivent se faire en comparaison avec le caractère antérieur du patient. Poser ces questions à l'aidant en l'absence du patient. Donner plus de détails si nécessaire. A la fin de chaque question, évaluer l'importance du changement comportemental, et coter le selon les critères suivants :

Cotation

0 : absence de trouble

1 : trouble léger, occasionnel

2 : trouble modéré

3 : trouble sévère, survenant pratiquement tout le temps

	Item	Description	0	1	2	3
1	Apathie	A-t-il/elle perdu de l'intérêt pour ses amis ou ses activités habituelles?				
2	Aspontanéité	Commence-t-il/elle de lui/elle-même ses activités ou doit-il/elle être stimulé(e) pour le faire?				
3	Emoussement affectif	A-t-il/elle des manifestations de joie ou de tristesse inadaptées aux situations ou a-t-il/elle perdu sa capacité de réagir au plan émotionnel?				
4	Rigidité mentale	Peut-il/elle changer d'avis en raisonnant ou apparaît-il/elle comme borné(e), rigide du point de vue intellectuel ces derniers temps?				
5	Perte de la perspicacité	Interprète-t-il/elle ce qui est dit de façon appropriée ou choisit-il/elle uniquement les significations concrètes de ce qui est dit?				
6	Négligence physique et vestimentaire	Pense-t-il/elle changer de vêtements, se préoccupe-t-il/elle de son hygiène et de son apparence comme autrefois?				
7	Troubles de l'organisation	Peut-il/elle planifier et organiser des activités complexes ou en est-il/elle facilement distrait(e), inconstant(e) ou incapable d'accomplir une tâche?				
8	Distractibilité	Est-il/elle distractible, fait-il/elle attention à ce qui se passe ou semble-t-il/elle perdre le fil ou ne pas suivre du tout?				
9	Troubles de l'introspection	Est-il/elle conscient(e) des problèmes ou des changements, ou en est-il/elle inconscient(e) ou les nie quand on en parle?				
10	Réduction du langage	Bavarde-t-il/elle comme avant ou son discours a-t-il considérablement diminué?				
11	Apraxie verbale	S'exprime-t-il/elle clairement ou commet-il/elle des erreurs en parlant? Bafouille-t-il/elle ou hésite-t-il/elle?				

12	Persévérations	Fait-il/elle les mêmes gestes, les mêmes actions, répète-t-il/elle ou persévère-t-il/elle sur des actions ou des remarques?				
13	Irritabilité	Est-il/elle irritable, s'emporte-t-il/elle ou réagit-t-il/elle au stress et à la frustration comme il/elle l'a toujours fait?				
14	Jovialité excessive ou inappropriée	Fait-il/elle des blagues ou des jeux de mots en excès ou à mauvais escient?				
15	Trouble du jugement	Agit-il/elle avec discernement pour des décisions ou pour la conduite, ou se conduit-il/elle de manière irresponsable, de façon négligente ou sans discernement?				
16	Comportement inadapté ou inapproprié	Respecte-t-il/elle les règles et les convenances sociales ou a-t-il/elle fait ou dit des choses inacceptables à l'extérieur? A-t-il/elle été grossier(e), puéril(e) ou impudique?				
17	Impulsivité	Parle-t-il/elle et agit-il/elle sans mesurer les conséquences de ses actes? A-t-il/elle agit ou parlé sans discernement, sur un coup de tête?				
18	Hyperactivité	Est-il/elle agité(e) ou hyperactif(ve) ou son niveau d'activité est-il resté normal?				
19	Agressivité	Se montre-t-il/elle agressif(ve), ou crie-t-il/elle ou agresse-t-il/elle physiquement n'importe qui?				
20	Hyperoralité	Boit-il/elle plus que de coutume, mange-t-il/elle n'importe quel aliment en vue et de manière excessive, ou même, met-il/elle des objets à la bouche?				
21	Hypersexualité	A-t-il/elle des comportements sexuels inhabituels ou excessifs?				
22	Comportement d'utilisation	A-t-il/elle besoin de toucher, sentir, examiner ou saisir des objets à sa portée et en vue?				
23	Incontinence	Se mouille-t-il/elle ou se souille-t-il/elle? (à l'exclusion d'une maladie physique, comme une infection urinaire ou une immobilité)				
24	Main étrangère	A-t-il/elle des problèmes pour utiliser sa main sans interférer avec l'autre main? (à l'exclusion d'une arthrite, d'un traumatisme, d'une paralysie, etc.)				
	Score total (0-72)					

Résumé

La Démence Fronto-Temporale (DFT) est une dégénérescence du lobe frontal et temporal, elle touche des sujets plutôt jeunes (45-65 ans) contrairement aux autres démences. Cette pathologie implique sept gènes différents, engendrant au niveau cérébral des inclusions protéiques de deux types selon la protéine concernée (Tau ou TDP-43). Chez ces patients, les méthodes d'imagerie permettent de visualiser une atrophie et un hypométabolisme du lobe frontal et du lobe temporal.

Ces perturbations génétiques vont conduire à des modifications du comportement chez le patient avec des troubles alimentaires ou un manque d'hygiène, par exemple, des troubles de la mémoire et du langage, mais également de l'apathie ou de l'euphorie, révélant ainsi un changement de personnalité.

L'imagerie est un outil important pour le diagnostic de la pathologie mais il n'est pas suffisant à lui seul. Ainsi, pour procéder au diagnostic, les médecins pourront s'aider d'outils comme par exemple, le MMSE pour évaluer la sévérité des troubles présents. Ces échelles seront également utilisées pour suivre l'évolution des troubles au cours de la maladie.

A ce jour, il n'y a pas de traitement curatif de la DFT, les traitements médicamenteux proposés reposent directement sur la correction des troubles occasionnés par la démence. Le patient pourra se voir prescrire des antidépresseurs, antipsychotiques, hypnotiques, etc. La prise en charge globale du patient va se faire en collaboration entre plusieurs professionnels de santé (médecins généralistes, gériatres, psychologues, infirmières, kinésithérapeutes, ergothérapeutes) afin de maintenir l'autonomie du patient au quotidien et de préserver ses capacités par l'intermédiaire de soins.

L'entrée en institution du patient est une étape inévitable dans l'évolution de la pathologie. En effet, le sujet deviendra totalement dépendant de son entourage et son maintien à domicile sera impossible. Il est important que le patient et la famille soient accompagnés afin de leur apporter le soutien et le réconfort nécessaire pour surmonter toutes ces épreuves.

Mots clés

Démence fronto-temporale, dégénérescence, génétique, atrophie cérébrale, inclusions protéiques, troubles comportementaux, mémoire, diagnostic, hospitalisation, traitement, dépendance, accompagnement, institutionnalisation.