

LES DEGENERESCENCES LOBAIRES FRONTO-TEMPORALES

Le comportement: de la clinique à la recherche

RICHARD LEVY

Departement de Neurologie, pôle MSN
Unité de Neuropsychiatrie Comportementale (UNPC)
FRONTlab, Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière (ICM)
Groupe Hospitalier de la Pitié-Salpêtrière
Faculté de Médecine, Sorbonne Universités



ASSISTANCE
PUBLIQUE  HÔPITAUX
DE PARIS



QUATRE GRANDS DEFIS

- **MIEUX CERNER LES CAUSES DE LA MALADIE ET L'ENCHAINEMENT DES EVENEMENTS PATHOLOGIQUES**

Neuropathologie, génétique, biologie

- **PORTER UN DIAGNOSTIC PRECIS ET SUR**

Développement de biomarqueurs (biologie, génétique, neuroimagerie, clinique, neuropsychologie, explorations fonctionnelles...)

- **PROPOSER DES TRAITEMENTS EFFICACES**

Biologie, génétique, essais thérapeutiques

- **APPREHENDER ET COMPRENDRE LES TROUBLES DU COMPORTEMENT**

Neurologie, psychiatrie, neuropsychologie, neurosciences cognitives

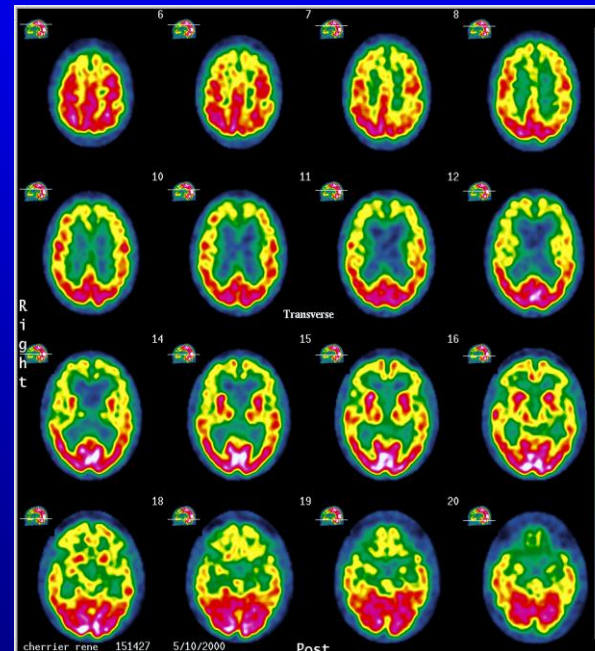
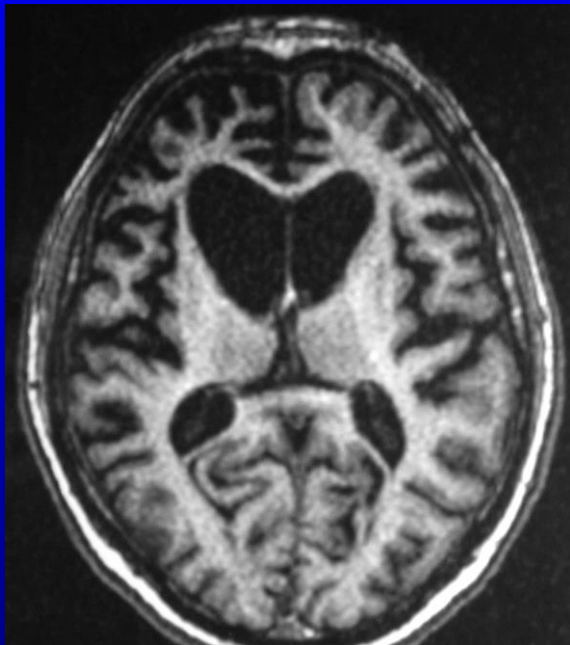
SYNDROME FRONTAL COMPORTEMENTAL DES DFTc (bvFTD)

- Troubles attentionnels (distractibilité, hyperactivité motrice, diffluence...)
- Apathie/ Inertie/apragmatisme
- Agressivité/jovialité
- Eoussement des affects
- Désinhibition (sexuelle, agressivité, impulsions, comportements archaïques ...)
- Troubles de la motivation
- Perte des convenances sociales (familiarité...), trouble de la moralité
- Comportements antisociaux (délits/crimes, exhibitionnisme...)
- Négligence hygiéno-vestimentaire
- Troubles du comportement alimentaire
- Adhérence environnementale, collectionnisme
- Troubles de la flexibilité mentale (stéréotypies, rigidité mentale, idées fixes)
- Perte de l'insight (anosognosie, difficultés d'introspection)

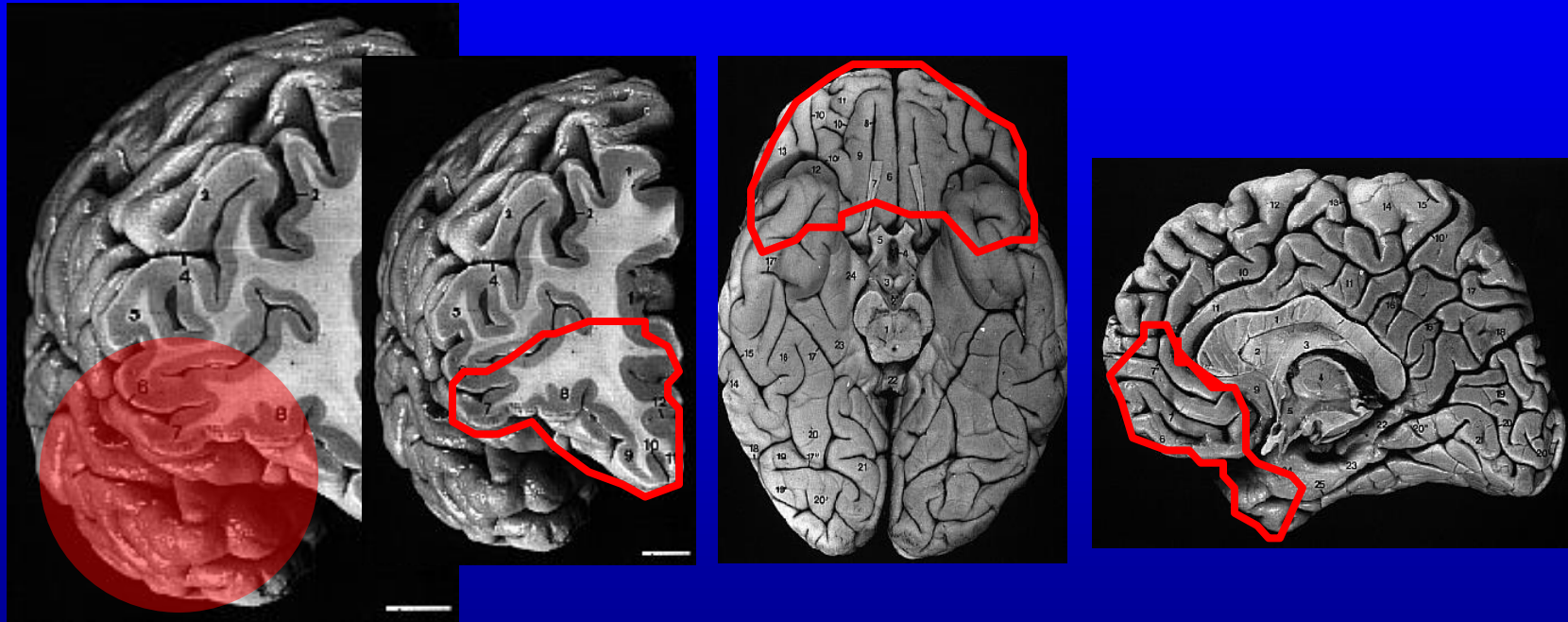
Critères de DFTc

- DFT comportementale ***possible***: 3 des 6 éléments
 - Désinhibition comportementale
 - Apathie/inertie
 - Perte de l' empathie
 - Comportements stéréotypés-rituels-obsessionnels/persévérations
 - Hyperoralité/changements de comportements alimentaires
 - Profil neuropsychologique exécutif avec fonctions mnésiques et visuospatiales relativement épargnées

Behavioral variant of fronto-temporal dementia (bvFTD)



Behavioral variant of fronto-temporal dementia (bvFTD)



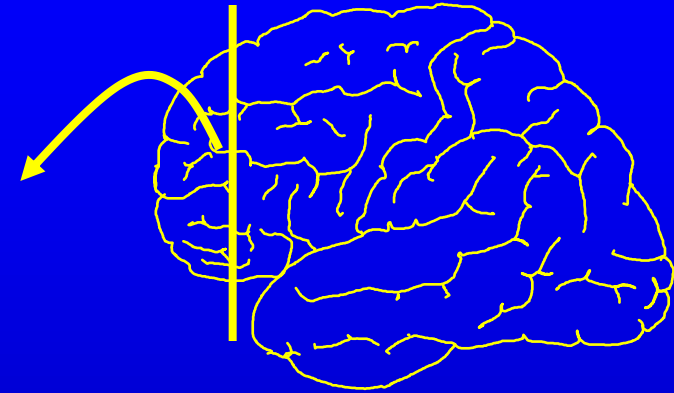
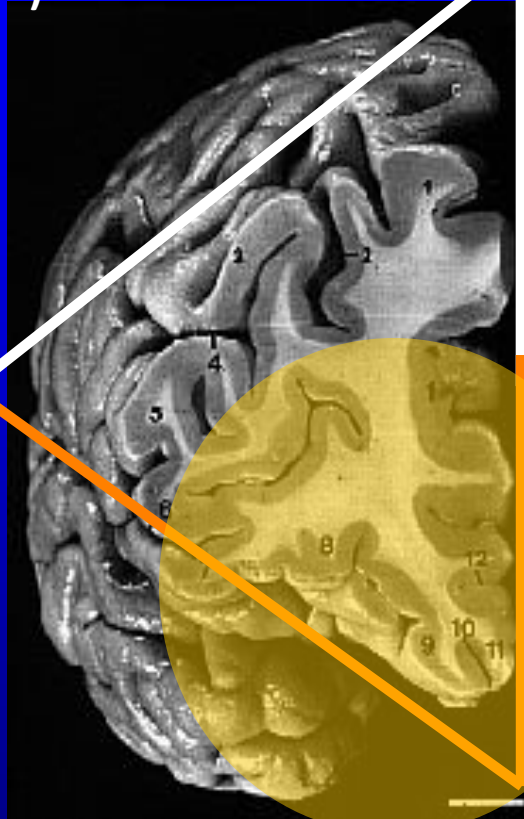
PREDOMINANT VENTRAL AND MEDIAL DEGENERATION

(Rahman et al., 1999, Lough et al., 2001)

**Faces latérale et médiane supérieure
(« dorso-latérale »)**

**Planification
Raisonnement
Abstraction
Conceptualisation**

Contrôle Cognitif



**Faces ventrale et médiane inférieure
(« orbito-médian »)**

**Motivation (valorisation)
Régulation des affects/ émotions
Régulation végétative
Interactions sociales**

Contrôle comportemental

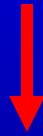
TROUBLES EVOQUEURS des DFTc

1. DESINTERET SOCIAL		100%
2. NEGLIGENCE PHYSIQUE	95%	
3. APATHIE		94%
4. HYPERORALITE		86%
5. HYPERACTIVITE		81%
6. INDIFFERENCE AFFECTIVE		78%
7. IRRITABILITE		76%
8. DESINHIBITION COMPORTEMENTALE		70%

Symptômes présents dans $\geq 70\%$ des cas dans une série de 74 patients (Pasquier et al., 1999)

APATHIE

- **Diminution quantitative de l'action volontaire en rupture avec le comportement antérieur en l'absence de nouvelles contraintes environnementales ou physiques**



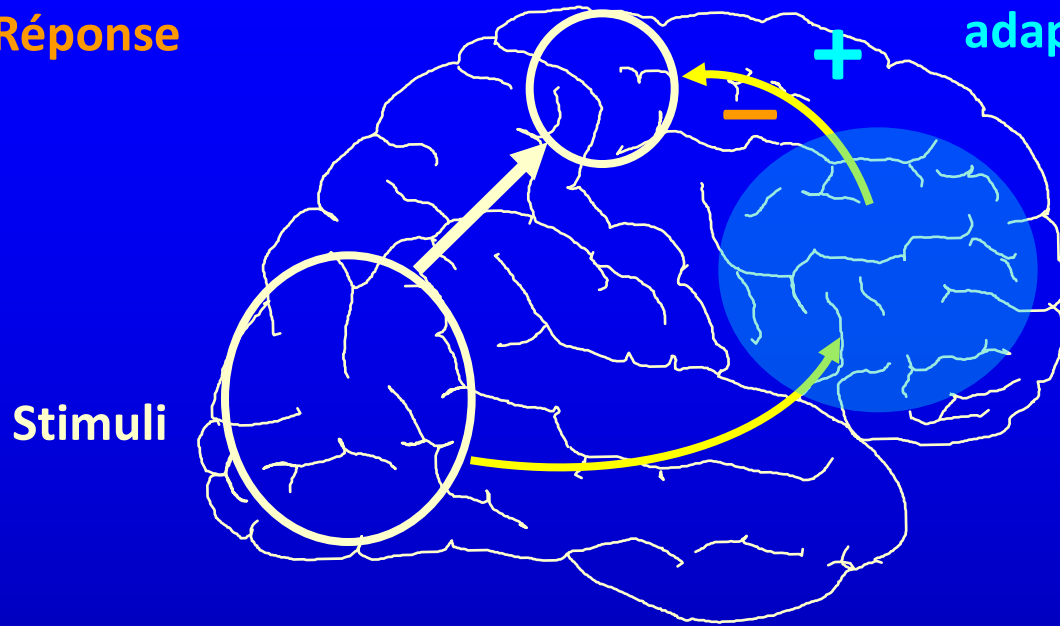
Réduction (quantitative) des comportements dirigés vers un but

Inhibition des
comportements réflexes

Réponse

Élaboration/ Activation
de comportements
adaptés et volontaires

Stimulus~Réponse



**PERTE DE CONTRÔLE ACTIVATEUR
L' APATHIE**



ECOCAPTURE :

un protocole d'étude du comportement dans les DFTc

Differentes populations
(DFT, depression, Parkinson, sujets sains)

Nouvelles tâches expérimentales (ICM apathy tasks)

Observation en situation écologique (PRISME)

Autres marqueurs:

- cpt alimentaires (with Schmidt's team)
- motivation (with Pessiglione's team)
- métabolisme (with E3M institute)

Neuroimagerie

- Functional imaging (resting state)
- Volumetric measures (VBM)
- Structural connectivity (DTI)

1. Préciser les mécanismes de l'apathie

2. Etudier ses bases cérébrales

3. Evaluer objectivement l'apathie

4. Proposer de nouvelles stratégies de traitement



GROUPES
30 DFT
30 MDP
15 DEPRIMES
60 TEMOINS

IRM
MORPHO
TRACTO
RESTING
STATE

BILAN
COGNITIF
MMSE
MATTIS
BREF
NART



CREATIVITE
RAISONNEMENT
ANALOGIQUE
CATEGORISATION

DISSONANCE
COGNITIVE

TRAJECTOIRE
DE VIE

ECOCAPTURE
APATHIE
IMPULSIVITE

MECANISMES
ET BASES
NEURALES DE
L'APATHIE

MOTIVATION

CPT
ALIMENTAIRE

Creativité
Raisonnement analogique

HAYLING

PRISME
VIDEO
CAPTEUR
EYE TRACKER

Bilan Affectif
Mini-SEA/ HAD

MESURES METABOLIQUES
(Poids, IMC...)

Implicat
Similitudes

Dissonance
cognitive

ICM APATHY TASK

Bilan Apathie
(Starkstein, DAS)

Tache de motivation
BIOPAC

EBI

TACHES CPT
ALIMENTAIRE

NEUROENDOCRINO

PROJET ECOCAPTURE

Un nouvel outil pour étudier l'apathie et la desinhibition

- Étude écologique de l'apathie et de l'impulsivité
- Dans une salle expérimentale (PRISME plateforme)
- Scénario en plusieurs phases
- Enregistrer le comportements avec des vidéos, des capteurs corporels et eye-tracker



Dans la "salle d'attente"

OUTSIDE THE ROOM
Questionnaire
of preferences

**Self-guided
Phase**

**Self-guided
Phase**
With Eye-tracking glasses

**Externally-guided
Phase**

Adaptation to
unexpected events
(annoying sound,
preferred music
or social interactions)

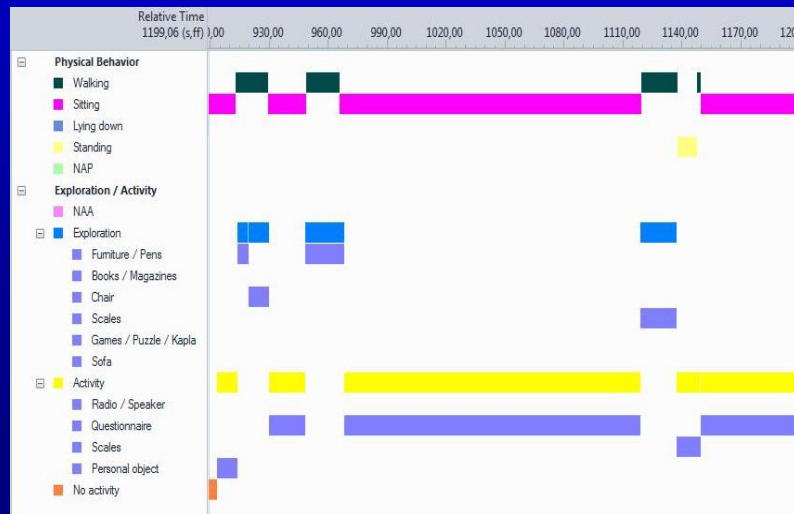
OUTSIDE THE ROOM
Neuropsychological
testing

DANS LA "SALLE D'ATTENTE"

Self-guided Phase

7'

SP1	SP2	SP3
2'	2'	3'



Quatre paramètres:

Videos

✓ Exploration

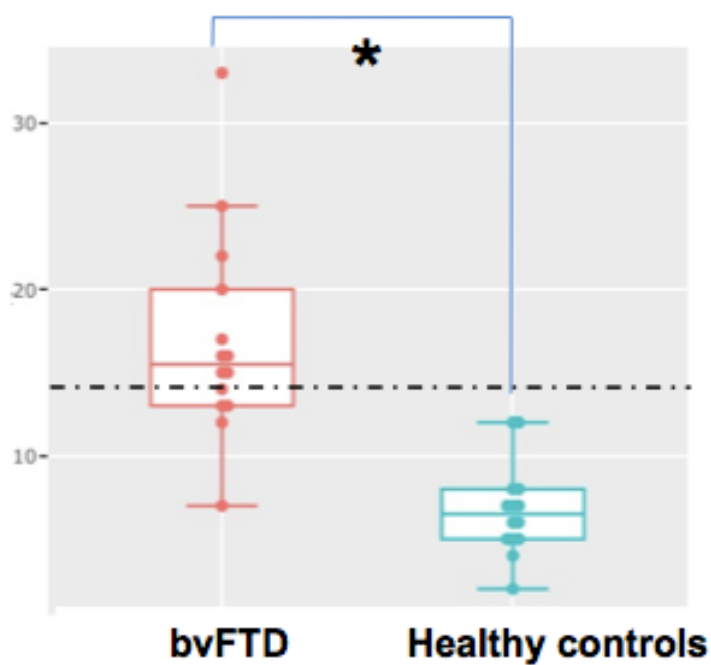
✓ Activity *manipulating or looking at an object for more than 10"*

✓ Non-activity


Body sensors (3-D accelerometer)

✓ Acceleration *mean acceleration during a given time-window*

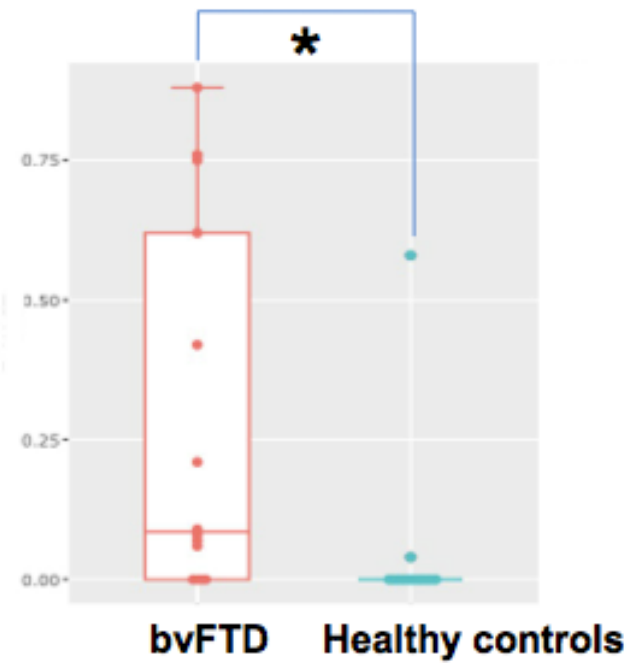
STARKSTEIN APATHY SCALE

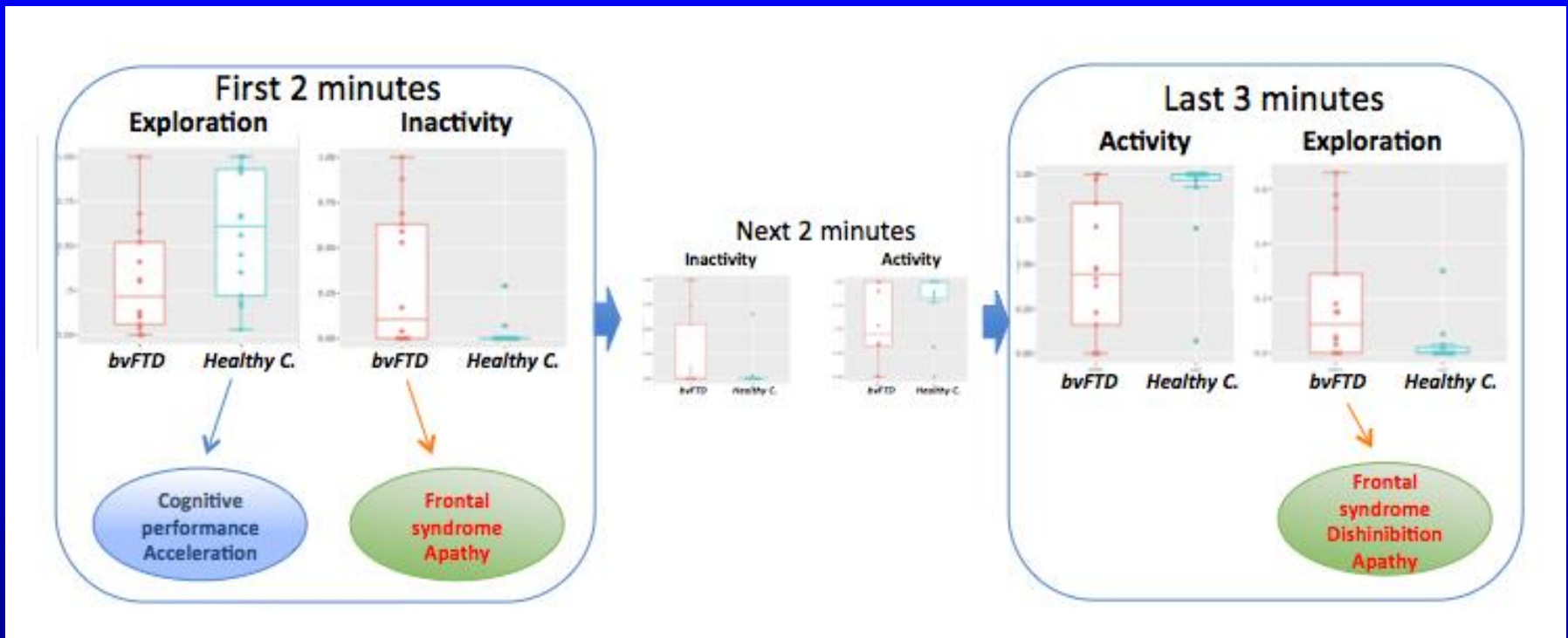


$r = 0.05^*$



NON-ACTIVITY





DEFICIT d'EXPLORATION

TROUBLE DE LA MOTIVATION

TROUBLE DE L'INITIATION

DESINHIBITION

TROUBLE DU MAINTIEN DE L'ATTENTION ET DE LA PLANIFICATION

UNE NOUVELLE FACON D'EVALUER L'APATHIE ET LES

TROUBLES DU COMPORTEMENTS

MARQUEURS DE SUIVI ET D'EFFICACITE THERAPEUTIQUE

ECOCAPTURE TEAM

BENEDICTE BATRANCOURT (PI)
LARA MIGGLIACIO (PI)
VALERIE GODEFROY (POST-DOC)
ADA BOUTELIER (M2)
MANON LEBOZEC (M2)
AMEN MOULI (UTC)
PIERRE MULLOT (UTC)
DELPHINE TANGUY
JOHAN FERRAND-VERDEJO
KAREN LECOUTURIER
CAROLE AZUAR
LOUIS BONNEFOUS
YONGJIAN LIU
FLORE POCHAN
LUCIE JEANNE
ARMELLE LACROUX-RAMETTI (ARC)

FRONTLAB

DANIEL MARGULIES
DAVID BENDETOWICZ
GUILHEM CARLE
EMMANUELLE VOLLE
BEATRICE GARCIN
ANTONI VALERO-CABRE
ISABELLE LE BER
MARC TEICHMANN
MICHEL THIEBAUT DE SCHOTTEN
EMMANUEL MANDONNET
CLARA SANCHEZ
BRUNO DUBOIS

COLLABORATIONS:

M. Pessiglione, N.Borderies, C. Jaffre
JC Corvol
P. Pouget
L. Naccache, C Tandetnik
L. Schmidt- H. Plassman
V. Guillemot (institut Pasteur)
P. Robert (Nice)
F. Marin (UTC)

CIC TEAM

(F. Pineau, J. Socha, M-A Glachant)
INSERM (S. Coriou, C. Stein)

CENIR

NEURO INFORMATIC

PRISME

IM2A

UNPC

Institut E3M

Service de Psychogériatrie Corentin-Celton
(Pr F. Limosin)

FUNDS
INSERM
IHU-ICM
FRM (ÉQUIPE LABELLISÉE)

ERDF
HUMANIS
PHCR regional
ANR