

# La démence frontotemporale: aspects cliniques et morphologiques

■ A. Probst, M. Tolnay

Institut de pathologie, Département de neuropathologie, Hôpital universitaire de Bâle

## Summary

*Probst A, Tolnay M. [Frontotemporal dementia: clinical and morphological aspects.] Schweiz Arch Neurol Psychiatr 2002;153:165–74.*

Frontotemporal dementia (FTD) includes a heterogeneous group of sporadic and familial neuropsychiatric diseases. Together with dementia with Lewy bodies it is, after Alzheimer's disease, the second most common form of dementia in the presenile age. Unlike the incidence of Alzheimer's disease, which increases with age, frontotemporal dementia only rarely begins after the age of 75 and more often affects people in midlife. Based on consensus guidelines, three distinct clinical entities can be distinguished in frontotemporal dementia: frontotemporal dementia per se, primary progressive aphasia and semantic dementia. The core clinical phenotype of frontotemporal dementia per se consists of gradual and progressive changes in behaviour. The most common presentation is an early change in social behaviour and personal conduct, often associated with lack of inhibition, resulting in impulsive or inappropriate behaviour. In primary progressive aphasia, patients present with troubles in the expression of language, marked by problems using the correct word but with well-preserved understanding of word meaning. With progression of the disease, less and less language is used until the patient is virtually mute (non fluent aphasia). In semantic dementia, patients present with problems naming and understanding word meaning in the context of fluent, effortless and grammatically correct speech output (fluent aphasia). Both types of language disturbance occur in the setting of relative preservation of other cognitive domains, such as memory. All

FTD patients have in common a circumscribed cortical atrophy of the frontal and/or the anterior temporal lobes although variations in the anatomical distribution of the pathology largely determine the associated clinical syndromes just mentioned. Pathologically, Pick's disease, corticobasal degeneration and familial frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17) have been reported as the histological substrate of frontotemporal dementia. However, dementia of the frontal type and the motor neuron disease inclusion dementia (MNDID) are the most frequent neuropathological subtypes of frontotemporal dementia. Both are characterised by neuronal loss, astrocytic gliosis, laminar spongiosis affecting cortical laminae I–III and, in some cases, by an astrocytic gliosis and a cell loss in the striatum, the thalamus and the substantia nigra. Motor neuron disease inclusion dementia is further defined by the presence of characteristic ubiquitin-containing intracytoplasmic inclusions in granule cells of the dentate gyrus and in the cell somata and neurites of superficial neocortical neurons. By immunohistochemistry, these inclusions are found to react with anti-ubiquitin antibodies but not with antibodies to tau protein. However, the nature of the associated protein accumulating with ubiquitin in this disorder remains elusive. The recent finding of familial cases of frontotemporal dementia with ubiquitin-positive but tau-negative neuronal inclusions suggests that there might be a genetic background to this type of pathological process. In contrast to dementia of the frontal type and to motor neuron disease inclusion dementia, Pick's disease, corticobasal degeneration and FTDP-17 are characterised by abundant filamentous nerve cell inclusions made of the microtubule-associated protein tau. The recent discovery that mutations of tau gene on chromosome 17 may be responsible for a neurodegeneration involving the frontal and temporal lobes has put tau protein to the centre stage. However, we have to bear in mind that a majority of FTD cases are not primarily linked to a pathology of the tau protein. Furthermore, genetic data suggest that there is more

Correspondance:  
Pr Alphonse Probst  
Institut de pathologie  
Département de neuropathologie  
Schönbeinstrasse 40  
CH-4003 Bâle

than one genetic background for frontotemporal dementia.

*Keywords: frontotemporal dementia; primary progressive aphasia; semantic dementia; tau-gene mutation; tauopathy; Pick's disease*

## Introduction

La maladie d'Alzheimer est responsable du plus grand nombre de cas de démence d'origine neurodégénérative. Selon les critères diagnostiques utilisés et l'âge des patients, cette proportion peut varier de 50 à 75%. Des études clinicopathologiques tant retrospectives que prospectives ont montré que de nombreux cas de démence n'étaient cependant pas dus à la maladie d'Alzheimer mais à d'autres pathologies neurodégénératives. Ainsi la démence à corps de Lewy est-elle responsable de 10 à 25% des cas de démence ce qui la place au second rang des causes neurodégénératives de démence. Le terme de démence frontotemporale regroupe des entités histopathologiques diverses mais ayant en commun un même aspect macroscopique du cerveau en imagerie cérébrale ou à l'examen postmortem, à savoir une atrophie des circonvolutions frontales et temporales. La démence frontotemporale survient généralement entre 35 et 75 ans et affecte les deux sexes indistinctement. Elle est responsable d'environ 3 à 10% des démences d'origine neurodégénérative et représente donc une importante cause de démence, particulièrement à l'âge présénile. Les divers substrats histologiques de la démence frontotemporale sont la maladie de Pick, la dégénérescence du lobe frontal (ou démence de type frontal), la dégénérescence à inclusions du type maladie des motoneurons (DIMMN), la dégénérescence corticobasale et la variante frontale de la maladie d'Alzheimer. Il convient d'ajouter à ces formes morphologiques un certain nombre de neurodégénérescences familiales à transmission autosomale dominante, toutes dues à des mutations du gène de la protéine tau (une protéine attachée aux microtubules neuronaux et en assurant l'assemblage et la stabilité) situé sur le chromosome 17q21–22 et toutes caractérisées par une accumulation de protéine tau anormalement phosphorylée sous forme d'inclusions dans les neurones et les cellules gliales. Cliniquement les membres des familles atteintes présentent un parkinsonisme en plus d'une symptomatologie frontotemporale, d'où le terme FTDP-17 (pour «frontotemporal dementia with parkinsonism linked to chromosome 17») utilisé pour désigner ce syndrome. L'hétérogénéité tant clinique que morphologique

(variabilité inter- et intrafamiliale) de la FTDP-17, dont les formes phénotypiques s'écartent souvent d'une clinique et d'une pathologie purement frontotemporale, raison pour laquelle nous ne nous étendrons pas sur les formes familiales liées aux mutations du gène de la protéine tau. D'autre part le traitement de ce sujet nécessiterait d'entrer dans le détail de l'analyse génétique des nombreuses familles déjà connues ainsi que de la biologie moléculaire de la protéine tau. Ces aspects ont été traités en détail dans des travaux de revue ou des conférences de consensus [1–3] auxquels nous renvoyons le lecteur.

La majorité des cas de démence frontotemporale sont sporadiques. Cependant, il a été montré récemment que l'incidence des regroupements familiaux (familial aggregation) dans la démence frontotemporale était loin d'être négligeable [4]. En effet 38% des sujets atteints de démence frontotemporale présentaient une histoire familiale. Un travail ultérieur basé sur le même collectif hollandais a montré la prévalence élevée des mutations du gène de la protéine tau dans ce collectif (17,8% de tous les cas de démence frontotemporale et 43% des cas de démence frontotemporale familiaux) [5]. Ces résultats ont été confirmés très récemment par Morris et al. [6] dans un collectif de 22 familles avec démence frontotemporale. Ces auteurs ont pu mettre en évidence une mutation du gène tau dans la moitié des familles étudiées ainsi que des dépôts de protéine tau dans les neurones et les cellules gliales de tous les cas avec mutation ayant pu faire l'objet d'un examen neuropathologique.

Un certain nombre de familles de démence frontotemporale ont été décrites chez lesquelles aucune mutation du gène de la protéine tau n'a pu être mise en évidence bien qu'un lien avec la région du gène tau sur le chromosome 17 ait pu être démontré chez certaines d'entre elles [7–10]. De plus, une relation avec un locus de la région centromérique du chromosome 3 a été mise en évidence dans une famille danoise avec démence frontotemporale [11]. Enfin, un nouveau locus sur le chromosome 9q21–22 a été découvert dans des familles présentant une sclérose latérale amyotrophique associée à une démence frontotemporale [12].

## Présentation clinique de la démence frontotemporale

Les critères diagnostiques et cliniques de la démence frontotemporale en ont été définis dans le travail de consensus de Neary et al. [13] et dans un

article plus récent de McKhann et al. [14]. Deux formes principales de présentation clinique ont été isolées au sein de la démence frontotemporale:

1. Le premier mode de présentation clinique, le plus fréquent, correspond à la variante frontale de la démence frontotemporale, avec atrophie à prédominance frontale et surtout de la convexité frontale. Le tableau clinique consiste en une altération précoce de la personne et des conduites sociales (social conduct). Le malade est souvent inerte ou apathique, présente une difficulté grandissante à adapter son comportement au contexte social. Son comportement est désinhibé, inapproprié, compulsif, souvent répétitif et stéréotypé. Des troubles cognitifs peuvent apparaître dans le domaine de l'abstraction, de l'attention, de la planification et de la solution de problèmes complexes. La mémoire est par contre bien conservée du moins aux premiers stades de la maladie.
2. Chez une partie des patients avec démence frontotemporale, la symptomatologie clinique se présente sous la forme d'une dissolution isolée (non accompagnée d'autres troubles cognitifs) du langage dont il convient de distinguer deux formes, l'aphasie primaire progressive [15] et la démence sémantique [16].  
Le tableau clinique de *l'aphasie primaire progressive* se caractérise par une réduction progressive de la production du langage – d'où le terme d'aphasie non fluente utilisé pour ce type de trouble du langage – accompagnée d'erreurs phonologiques et grammaticales. Au début, les sujets ont un manque du mot, en particulier des noms propres. S'ajoutent par la suite des difficultés lors de la lecture et de l'écriture. Cependant, la connaissance du sens des mots est bien préservée chez ces sujets. La progression des troubles du langage peut aboutir, avec le temps, à un mutisme complet. La dyspraxie (apraxie) gestuelle ajoutée au mutisme rend alors toute communication avec ces malades virtuellement impossible. L'aphasie primaire progressive doit être distinguée de la dysarthrie pure progressive ou de la désintégration phonologique dans lesquelles la formation plutôt que l'usage des mots est progressivement compromise [17].  
Dans la *démence sémantique*, au contraire de l'aphasie primaire progressive, la production du langage n'est pas réduite, d'où le terme d'aphasie fluente souvent utilisé dans ce cas. Les sujets ont de sérieuses difficultés à nommer les objets – manque du mot – mais surtout à comprendre la signification tant des mots parlés que des mots écrits. Le langage perd

progressivement de sa substance, le répertoire lexical se rétrécit, le langage devient stéréotypé. La mémoire, les fonctions visuo-spatiales, la capacité de jugement peuvent par contre rester longtemps intactes (jusqu'à plusieurs années).

### **Démence frontotemporale et maladie d'Alzheimer**

Les troubles comportementaux de la démence frontotemporale joints à l'âge relativement précoce d'apparition des premiers symptômes peuvent faire d'abord penser à un trouble psychiatrique primaire. D'autre part, la démence frontotemporale peut être difficile à distinguer cliniquement de la maladie d'Alzheimer. Pour cette raison, les principales différences dans le mode de présentation clinique entre ces deux affections doivent être brièvement exposées.

L'incidence de la maladie d'Alzheimer augmente régulièrement avec l'âge. Au contraire, le début de la démence frontotemporale se situe très rarement après l'âge de 75 ans. De plus, les troubles comportementaux typiques de la phase initiale de la démence frontotemporale ne se voient pas habituellement dans la maladie d'Alzheimer, où les patients conservent un comportement socialement approprié en début d'affection, et cela en dépit de troubles mnésiques toujours présents. A un stade plus avancé de la maladie, les sujets atteints peuvent présenter des troubles résultant d'une diminution de la capacité de jugement mais sans impulsivité anormale ou indifférence pathologique aux normes sociales. L'apathie du patient atteint de maladie d'Alzheimer s'explique généralement en réaction à une situation qui le dépasse ou à un problème qu'il ne peut résoudre alors que l'apathie du patient avec démence frontotemporale est plus généralisée et reflète une indifférence aux autres ou une profonde démotivation. Les difficultés d'apprentissage et à retenir les informations nouvelles apparaissent précocement dans la maladie d'Alzheimer et, plus tard, la mémoire des faits récents et anciens s'efface. Au contraire, les troubles mnésiques sont beaucoup moins importants dans la démence frontotemporale initiale ou modérée bien qu'ils puissent s'accroître par la suite [18]. Une dysfonction progressive du langage dans la démence frontotemporale peut survenir isolément (voir plus bas: aphasie primaire progressive) sans être accompagnée de troubles du comportement. Au contraire, une dysfonction du langage dans la maladie d'Alzheimer est toujours accompagnée de troubles mnésiques. Enfin, les

troubles moteurs sont plus fréquents dans la démence frontotemporale que dans la maladie d'Alzheimer et des symptômes suggérant une maladie des motoneurones (faiblesse et atrophie musculaire) peuvent apparaître chez quelques sujets atteints de démence frontotemporale. Les signes de parkinsonisme, par contre, sont communs aux deux affections [14]. Les troubles moteurs sont surtout l'apanage de la dégénérescence corticobasale et débutent le plus souvent par une atteinte monomélique avec raideur et maladresse du membre atteint, symptômes suivis par une rigidité de type dystonique avec akinésie, myoclonies rythmiques et apparition dans certains cas du phénomène du «membre étranger» (alien limb). La marche peut être perturbée par une ataxie et des troubles pyramidaux secondaires à une atteinte du premier motoneurone. Une paralysie supra-nucléaire du regard, une dysarthrie et une dysphagie peuvent apparaître dans certains cas [19]. Une démence de type frontotemporal avec troubles comportementaux a été classiquement décrite comme d'apparition tardive dans la dégénérescence corticobasale. Cependant, un travail récent de Grimes et al. [20] insiste sur la grande variabilité des symptômes initiaux dans la dégénérescence corticobasale et sur le fait que les troubles cognitifs ou comportementaux peuvent précéder les troubles moteurs chez certains sujets atteints de dégénérescence corticobasale.

### **Démence sémantique et démence d'Alzheimer**

La mémoire sémantique n'est que peu ou tardivement diminuée dans la maladie d'Alzheimer et les patients ne présentent souvent qu'une atteinte isolée de la mémoire épisodique pendant quelques années. Dans la démence sémantique, par contre, la mémoire sémantique est profondément altérée en présence d'une mémoire épisodique largement préservée, avec capacité d'orientation intacte et bonne remémoration des événements autobiographiques récents [21].

### **Imagerie cérébrale**

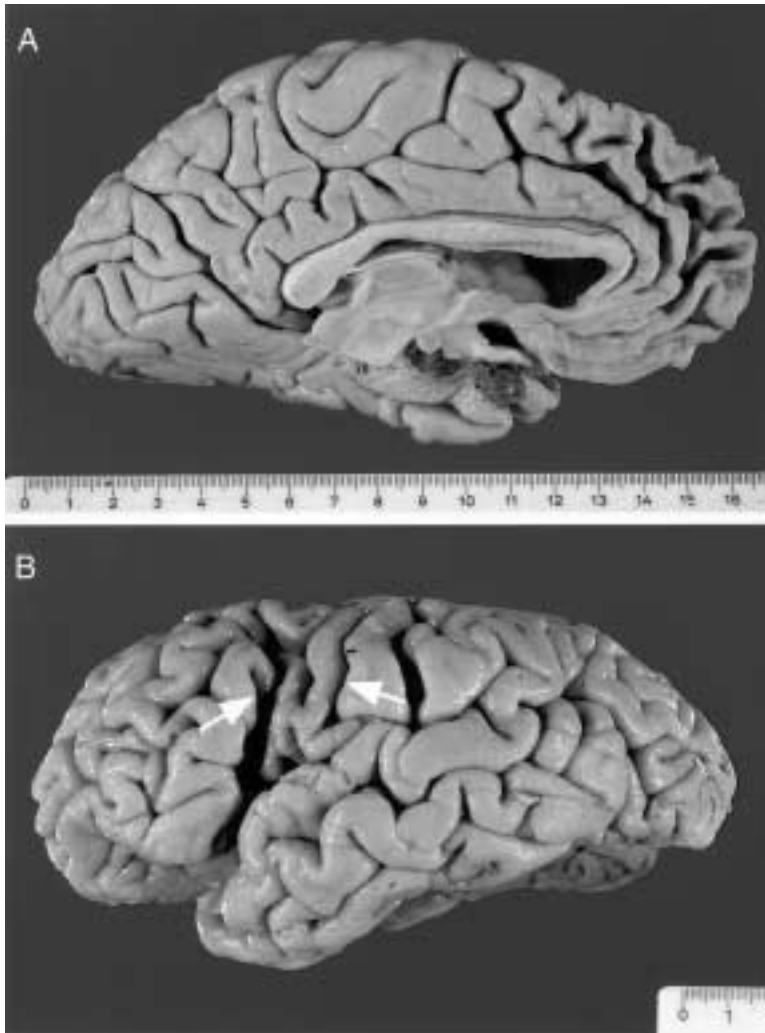
L'IRM et la tomographie computerisée montrent généralement une atrophie des lobes frontaux et des parties antérieures des lobes temporaux, alors qu'une atrophie plus diffuse, en particulier pariétale, est davantage compatible avec la présence d'une maladie d'Alzheimer. Le SPECT (single photon emission computed tomography) [22, 23], le PET (positron emission tomography) [24] et

le PMRI (perfusion magnetic resonance imaging) peuvent montrer un déficit en perfusion des lobes frontaux et temporaux avec asymétrie de l'atteinte frontale dans certains cas. Là aussi, un déficit plus étendu de la perfusion avec atteinte de la région pariétale suggère plutôt une maladie d'Alzheimer qu'une démence frontotemporale. Une étude IRM récente de Frisoni et al. [25], portant sur un collectif comportant des patients âgés normaux, des sujets atteints de maladie d'Alzheimer et des sujets atteints de démence frontotemporale, a montré la présence d'une atrophie hippocampique et entorhinale bilatérale plus marquée dans la démence frontotemporale que chez les contrôles (voir également à ce sujet Hartikainen et al. [26]). L'atrophie hippocampique était cependant moins marquée que dans la maladie d'Alzheimer et l'atrophie entorhinale comparable dans les deux types de démence. Une étude ultérieure du même groupe a montré que l'atrophie hippocampique de la démence frontotemporale touchait principalement l'hippocampe antérieur alors que dans la maladie d'Alzheimer l'atrophie s'étend à toutes les portions de l'hippocampe [27]. Bien que les études neuropathologiques de la région hippocampique dans la démence frontotemporale aient abouti à des résultats discordants, quelques auteurs ont montré une nette participation de l'hippocampe au processus dégénératif avec atrophie [28, 29].

L'imagerie cérébrale dans l'aphasie primaire progressive a fait l'objet de plusieurs études mais généralement limitées à des cas isolés. Dans une étude rétrospective de Sinnatamby et al. [30] portant sur 13 cas d'aphasie primaire progressive, l'IRM montrait une atrophie focale affectant le lobe temporal gauche et le SPECT une hypoperfusion dans la plupart des cas étudiés. Les études fonctionnelles de sujets avec aphasie primaire progressive ont le plus souvent montré une hypoperfusion et/ou un hypométabolisme dans la région du langage de l'hémisphère gauche [31–34].

Quelques auteurs se sont spécialement intéressés aux différences existant entre les données de l'imagerie IRM chez des sujets présentant une démence sémantique, des sujets normaux et des malades atteints de maladie d'Alzheimer [21, 35, 36]. Là aussi on a pu montrer que l'atrophie hippocampique était une des caractéristiques de la démence sémantique et n'était donc pas spécifique de la maladie d'Alzheimer. Plus typique de la démence sémantique était par contre l'atrophie prononcée et asymétrique (avec prédominance gauche) des noyaux amygdaliens, du pôle temporal, du gyrus fusiforme et de la circonvolution temporale inférolatérale. Utilisant une technique

**Figure 1** a) Maladie de Pick. Coupe sagittale passant par le corps calleux montrant la face médiane de l'hémisphère gauche. Ce dernier présente une atrophie prononcée «en lame de couteau» des circonvolutions frontales et temporales antérieures. La cavité ventriculaire est dilatée.  
b) Dégénérescence corticobasale. Hémisphère gauche, face latérale, montrant une atrophie de la circonvolution frontale (motrice) ascendante (entre les flèches).



d'IRM à haute résolution et la méthode morphométrique «voxel-based» appliquée à des images normalisées permettant de déterminer des pertes de substance grise, Mummery et al. [35] ont pu montrer que les patients avec démence sémantique différaient des sujets normaux par l'atrophie du pôle temporal gauche et des circonvolutions temporales inférieures gauches (gyrus fusiforme et circonvolution temporale inférolatérale). Par contre, aucune différence de volume n'était apparente dans les hippocampes, le cortex entorhinal et le cortex périrhinal. Utilisant la même approche, Rosen et al. [37] ont comparé un groupe de patients présentant une démence frontotemporale à un groupe de sujets avec démence sémantique. Les deux groupes avaient en commun une atrophie du cortex frontal ventromédian, orbital postérieur,

insulaire et cingulaire antérieur gauche. Les patients avec démence frontotemporale, mais pas les sujets avec démence sémantique, montraient une atrophie du cortex frontal dorsolatéral droit et les sujets avec démence sémantique, mais pas ceux avec démence frontotemporale, montraient une perte de tissu cérébral dans les régions temporale antérieure, amygdalienne et hippocampique antérieure des deux côtés.

### Neuropathologie de la démence frontotemporale

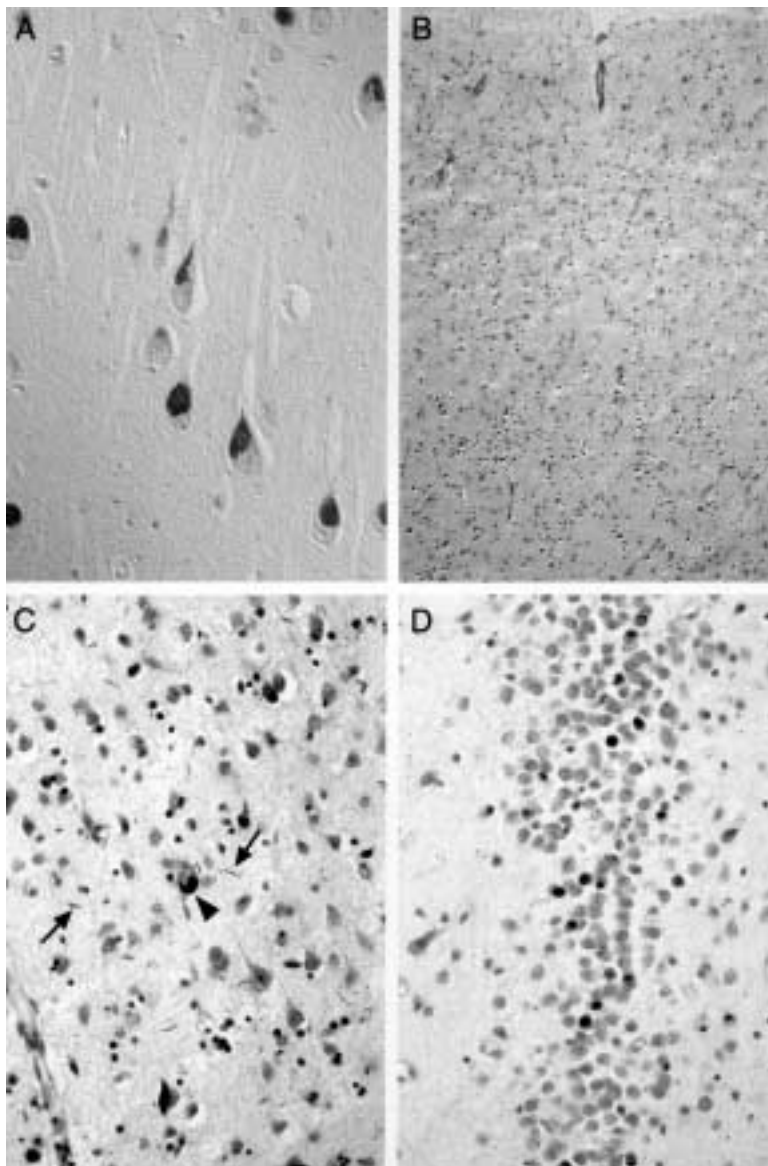
Il existe comme nous l'avons vu plusieurs substrats morphologiques de la démence frontotemporale et de ses variantes sémiologiques, l'aphasie primaire progressive et la démence sémantique. Il est important de souligner ici que des tableaux histologiques différents peuvent donner lieu à une seule et même variante clinique de la démence frontotemporale. Environ 60% des cas d'aphasie primaire progressive s'expliquent histologiquement par une dégénérescence corticale non spécifique avec spongiose, gliose astrocytaire et perte neuronale (voir plus bas sous «dégénérescence lobaire frontale»). Dans le reste des cas, une maladie de Pick a été décrite ou plus rarement un tableau morphologique caractérisé par des inclusions tau-positives neuronales et gliales mais sans corpuscules de Pick [17, 32]. Inversement, un même substrat histologique peut donner lieu à des tableaux sémiologiques différents.

Les lésions histologiques peuvent être classées selon divers critères. La classification de McKhann et al. [14] est par exemple basée sur la présence ou non d'inclusions intraneuronales, sur le type de protéine accumulée dans les inclusions, ubiquitine ou protéine tau, et sur les isoformes (à 3 ou 4 «microtubule binding repeats» ou répétitions) de la protéine tau prédominant dans les inclusions. Nous adopterons ici un mode de classement plus nosologique en débutant par la maladie de Pick. Bien qu'il s'agisse d'une cause très rare de démence frontotemporale, la maladie de Pick a sans doute été la première affection décrite se présentant cliniquement comme une démence frontotemporale.

### La maladie de Pick

Arnold Pick en a donné une description macroscopique dans une série d'articles où il insiste sur l'aspect d'atrophie sévère des circonvolutions frontotemporales avec limite franche entre cortex

- Figure 2**
- a) Maladie de Pick. Corpuscules intraneuronaux de Pick montrés par immunomarquage à l'aide d'un anticorps anti-tau (x175).
  - b) Dégénérescence lobaire frontale. Aspect histologique du cortex frontal: spongieuse, gliose et perte neuronale dans les couches superficielles du cortex (HE, x42).
  - c) Démence à inclusions du type maladie des motoneurones (DIMMN). L'immunomarquage par l'anticorps anti-ubiquitine montre de nombreux neurites (flèches) et des inclusions intraneuronales (tête de flèche); x175.
  - d) DIMMN. Nombreuses inclusions en forme de boules dans le cytoplasme des neurones granulaires du gyrus dentelé de l'hippocampe (x175).



normal et cortex atrophique (fig. 1a) [38]. Dans environ deux tiers des cas cette atrophie est asymétrique et domine du côté gauche. L'atrophie peut s'étendre à l'hippocampe et aux ganglions de la base. La pathologie cellulaire de la maladie de Pick (décrite par Alois Alzheimer en 1911 [39]) est caractérisée par la présence de corpuscules sphériques (corpuscules de Pick) dans le corps cellulaire des neurones (fig. 2a) (voir à ce sujet la revue de Dickson [40]). Ces corpuscules sont

pathognomoniques de la maladie de Pick et peuvent être démontrés par certaines argentations ou par un immunomarquage de la protéine tau. Ils se voient essentiellement dans les couches néocorticales II–IV, dans les cellules granulaires du gyrus dentelé de l'hippocampe, dans le subiculum, le cortex entorhinal et nombre de structures grises sous-corticales. Le constituant protéique principal des corpuscules est la protéine tau sous forme anormalement phosphorylée. Outre dans les corps cellulaires, cette dernière peut être décelée dans les axones [41] et sous forme d'inclusion dans les cellules gliales du néocortex et de la substance blanche sous-corticale [42, 43]. Pour cette raison, la maladie de Pick peut être classée dans le large groupe des «tauopathies» [44, 45]. Plusieurs mutations de la protéine tau responsables du phénotype morphologique de la maladie de Pick ont été rapportées à ce jour dans des familles ou des cas sporadiques: G389R (exon 13) [46], K257T (exon 9) [47, 48], K369I (exon 12) [49] et G272V (exon 9) [50]. La protéine tau insoluble des inclusions de Pick est constituée d'isoformes à 3 répétitions [51, 52] ou d'isoformes à 3 et 4 répétitions [49].

#### La dégénérescence lobaire frontale ou la démence de type frontal

Les circonvolutions des lobes frontaux et temporaux présentent une atrophie modérée dans la plupart des cas mais pouvant être parfois sévère (cependant sans être franchement circonscrite ou «en lame de couteau» comme dans la maladie de Pick). Les cornes frontales des ventricules latéraux sont dilatées. Une perte de neurones, une gliose astrocytaire, une spongiose laminaire affectent les couches I–III du cortex frontal (surtout de la convexité frontale), le cortex temporal et cingulaire antérieur (fig. 2b). De plus, la substance blanche des lobes affectés présente une pâleur myélinique et une gliose modérée. En outre, un nombre variable de neurones ballonnés peut se voir dans le néocortex. Il s'agit évidemment de lésions non-spécifiques, raison pour laquelle le terme de «démence sans lésions histologiques distinctives» a été appliqué à cette forme de démence frontotemporale par le passé [28]. On ne voit que peu ou pas de structures immunomarquées par l'anticorps anti-ubiquitine à l'exception de quelques neurites dilatés dans les couches I–III du néocortex frontotemporal chez quelques patients [53]. Les noyaux gris centraux et le thalamus peuvent présenter une atrophie avec perte neuronale et gliose astrocytaire [54, 55].

## **La démence à inclusions du type maladie des motoneurones (DIMMN)**

Le terme utilisé pour cette forme de démence frontotemporale peut prêter à confusion, les patients ne présentant généralement pas de symptômes suggérant une maladie des motoneurones. Cette entité doit donc être distinguée des cas de sclérose latérale amyotrophiques associés à une démence frontotemporale [56]. L'aspect macroscopique du cerveau ne se distingue en rien de l'aspect observé dans la dégénérescence lobaire frontale. Les lésions histologiques caractéristiques sont représentées par des inclusions intracytoplasmiques neuronales et des neurites pathologiques dans les couches cellulaires superficielles du cortex frontal et temporal et par des inclusions rondes paranucléaires dans les cellules granulaires du gyrus dentelé de l'hippocampe. Ces inclusions et ces neurites sont mises en évidence par l'anticorps anti-ubiquitine mais ne contiennent par contre pas de protéine tau pathologique (fig. 2c et d). Ces lésions sont identiques à celles accompagnant la sclérose latérale amyotrophique avec troubles cognitifs [57, 58], d'où le terme utilisé pour désigner cette entité.

## **Démence frontotemporale familiale sans mutations du gène de la protéine tau**

Des inclusions ubiquitine positives mais tau négatives dans les neurones du néocortex et du gyrus dentelé, en même temps qu'une gliose et une spongieuse des couches superficielles du cortex frontotemporal ont été décrites chez les membres de la famille rapportée par Kertesz et al. [7]. Ces cas se distinguaient cependant des cas de DIMMN sporadiques par la présence de petites inclusions tau-positives dans les oligodendrocytes de la substance blanche. Il faut rappeler qu'aucune mutation intronique ou exonique du gène codant la protéine tau n'a pu être mise en évidence dans cette famille. La famille hollandaise décrite par Rosso et al. [8] présente une neuropathologie pareille à celle de la DIMMN. L'analyse génétique a montré une relation à la région tau du chromosome 17q21–22 mais là non plus aucune mutation du gène de la protéine tau n'a pu être démontrée. Il en va de même de la famille suisse décrite par Savioz et al. [9] et Kövari et al. [10] dont les membres présentaient une symptomatologie rappelant celle des cas de FTDP-17. Aucune des mutations de la FTDP-17 et aucune nouvelle mutation n'a cependant pu être mise en évidence chez ces sujets [9] et la neuropathologie était superposable à celle des cas sporadiques de DIMMN.

## **La dégénérescence corticobasale**

Macroscopiquement on voit typiquement une atrophie asymétrique du cortex frontal postérieur, pariétal et périrolandique du côté opposé au membre le plus touché du vivant du malade (voir plus haut) (fig. 1b). Dans les cas plus avancés, l'atrophie peut aussi toucher le cortex insulaire et les pôles temporaux. La substance noire du mésencéphale et le locus coeruleus sont dépigmentés. En plus d'une perte neuronale et d'une gliose astrocytaire, l'histopathologie de la dégénérescence corticobasale est caractérisée par des neurones ballonnés dans le néocortex, des inclusions tau-positives dans les neurones et les cellules gliales [43] avec formation de «plaques astrocytaires» néocorticales, pratiquement pathognomoniques de la dégénérescence corticobasale [59, 60]. Dans la plupart des cas, les lésions histologiques se limitent au cortex et à la substance noire. Cependant, elles peuvent dans certains cas s'étendre à des structures sous-corticales autres que la substance noire, par exemple aux noyaux lenticulaires et au thalamus. Un certain nombre de mutations du gène de la protéine ont été rapportées chez des familles présentant un phénotype de dégénérescence corticobasale: N296N (exon 10) [61], S305N (Exon 10) [62–64] et dans des cas sporadiques de dégénérescence corticobasale [65]. Dans les 2 cas la protéine tau insoluble des inclusions intracellulaires était constituée d'isoformes à 4 répétitions.

## **La variante frontale de la maladie d'Alzheimer**

De rares patients chez lesquels le diagnostic de maladie d'Alzheimer a été posé peuvent présenter en début d'évolution une symptomatologie frontale inhabituelle. Une comparaison avec des cas de maladie d'Alzheimer typiques montre que le cortex frontal de ces patients contient approximativement 10 fois plus de lésions neurofibrillaires alors que la quantité de dépôts A $\beta$  (plaques séniles) n'est pas augmentée en proportion [66].

## **Remarques concernant la morphologie**

Il est donc clair que si l'on considère la démence frontotemporale du point de vue des lésions cellulaires rencontrées, il convient de distinguer deux grands groupes faisant appel à des mécanismes moléculaires différents: d'une part les pathologies de la protéine tau ou «tauopathies» (maladie de Pick, dégénérescence corticobasale, rares

**Tableau 1** Neuropathologie de la démence frontotemporale.

entité	protéine des dépôts intracellulaires
Maladie de Pick	tau
la démence à inclusions du type maladie des motoneurones (DIMMN)	«ubiquitine»
dégénérescence lobaire frontale	«ubiquitine»
dégénérescence corticobasale	tau
variante frontale de la maladie d'Alzheimer	tau, protéine A $\beta$
formes familiales de démence frontotemporale avec parkinsonisme liées au chromosome 17	tau

cas de maladie d'Alzheimer, FTDP-17), d'autre part une ou des pathologies d'un autre type n'impliquant pas la protéine tau et ses isoformes (la DIMMN, la dégénérescence lobaire frontale) (voir aussi tab. 1).

### Le problème de la protéine tau manquante dans la démence frontotemporale

Nous avons vu que la protéine tau ne jouait apparemment pas de rôle dans la démence frontotemporale sans lésions histologiques distinctives, aucune inclusion intracellulaire ne pouvant être mise en évidence par l'immunomarquage anti-tau. Un travail récent a cependant montré que tau pouvait être impliqué indirectement dans la pathogénèse de la maladie [67]. En effet, ces auteurs ont noté une profonde réduction dans l'expression des six isoformes de la protéine tau (alors que le taux d'ARN messager ne semblait pas affecté) dans un certain nombre de cas de démence frontotemporale sans lésions distinctives et dans des cas de HDDD2 (hereditary dysphasic disinhibition dementia) [68]. La signification de cette perte d'expression de la protéine tau n'est pour l'instant pas claire. La présence d'un niveau d'expression normal de l'ARN messager de la protéine tau reste à prouver, par exemple par PCR quantitative. L'absence d'expression de la protéine tau dans la démence frontotemporale n'a, à notre connaissance, pas été confirmée depuis lors. Au contraire, une étude récente d'Adamec et al. [69] a montré la présence de taux normaux et comparables de protéine tau dans un collectif hétérogène de cas de démence frontotemporale incluant des cas de maladie de Pick, des cas de DIMMN et de dégénérescence lobaire frontale.

*Remerciements:* Nous tenons à remercier les docteurs Stephanie Clarke et Lydia Michaut ainsi que Mme Lucienne Preuss pour l'aide qu'elles ont bien voulu apporter à la rédaction du manuscrit.

### Références

- 1 Foster NL, Wilhelmsen K, Sima AAF, Jones MZ, D'Amato C, Gilman S, et al. Frontotemporal dementia and Parkinsonism linked to chromosome 17: a consensus statement. *Ann Neurol* 1997;41:706–15.
- 2 Spillantini MG, VanSwieten JC, Goedert M. Tau mutations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17). *Neurogenetics* 2000;2:193–205.
- 3 Spillantini MG, Goedert M. Tau gene mutations and tau pathology in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. *Adv Exp Med Biol* 2001;487:21–37.
- 4 Stevens M, van Duijn CM, Kamphorst W, de Knijff P, Heutink P, van Gool WA, et al. Familial aggregation in frontotemporal dementia. *Neurology* 1998;50:1541–5.
- 5 Rizzu P, Van Swieten JC, Joesse M, Hasegawa M, Stevens M, Tibben A, et al. High prevalence of mutations in the microtubule-associated protein tau in a population study of frontotemporal dementia in the Netherlands. *Am J Hum Genet* 1999;64:414–21.
- 6 Morris HR, Khan MN, Janssen JC, Brown JM, Perez-Tur J, Baker M, et al. The genetic and pathological classification of familial frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 2001;58:1813–6.
- 7 Kertesz A, Kawarai T, Rogaeva E, St George-Hyslop P, Poorkaj P, Bird TD, et al. Familial frontotemporal dementia with ubiquitin-positive, tau-negative inclusions. *Neurology* 2000;54:818–27.
- 8 Rosso SM, Kamphorst W, de Graaf B, Willemsen R, Ravid R, Niermeijer MF, et al. Familial frontotemporal dementia with ubiquitin-positive inclusions is linked to chromosome 17q21–22. *Brain* 2001;124:1948–57.
- 9 Savioz A, Kovari E, Anastasiu R, Rossier C, Saini K, Bouras C, et al. Search for a mutation in the tau gene in a Swiss family with frontotemporal dementia. *Exp Neurol* 2000;161:330–5.
- 10 Kövari E, Leuba G, Savioz A, Saini K, Anastasiu R, Miklossy J, et al. Familial frontotemporal dementia with ubiquitin inclusion bodies and without motor neuron disease. *Acta Neuropathol* 2000;100:421–6.



- 11 Ashworth A, Lloyd S, Brown J, Gydesen S, Sorensen SA, Brun A, et al. Molecular genetic characterisation of frontotemporal dementia on chromosome 3. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10(Suppl 1):93–101.
- 12 Hosler BA, Siddique T, Sapp PC, Sailor W, Huang MC, Hossain A, et al. Linkage of amyotrophic lateral sclerosis with frontotemporal dementia to chromosome 9q21–22. *JAMA* 2000;284:1664–9.
- 13 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;51:1546–54.
- 14 McKhann GM, Albert MS, Grossman M, Miller B, Dickson D, Trojanowski JQ. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's disease. *Arch Neurol* 2001;58:1803–9.
- 15 Mesulam MM. Primary progressive aphasia: differentiation from Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1987;22:533–4.
- 16 Hodges JR, Patterson K, Ward R, Garrard P, Bak T, Perry R, et al. The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: a comparative neuropsychological study. *Neuropsychology* 1999;13:31–40.
- 17 Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001;49:425–32.
- 18 Binetti G, Locascio JJ, Corkin S, Vonsattel JP, Growdon JH. Differences between Pick's disease and Alzheimer's disease in clinical appearance and rate of cognitive decline. *Arch Neurol* 2000;57:225–32.
- 19 Lowe J, Lennox G, Leigh PN. Disorders of movements and system degenerations. In: Graham DI, Lantos P, editors. *Greenfield's Neuropathology*, 6th ed. Vol. 2. London: Arnold Publishers; 1997. p. 281–366.
- 20 Grimes DA, Lang AE, Bergeron CB. Dementia as the most common presentation of cortico-basal ganglionic degeneration. *Neurology* 1999;53:1969–74.
- 21 Galton CJ, Patterson K, Graham K, Lambon-Ralph MA, Williams G, Antoun N, et al. Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology* 2001;57:216–25.
- 22 Miller BL, Cummings JL, Villanueva-Meyer J, Boone K, Mehinger CM, Lesser IM, et al. Frontal lobe degeneration: clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology* 1991;41:1374–82.
- 23 Neary D, Snowden JS, Shields RA, Burjan AW, Northen B, MacDermott N, et al. Single photon emission tomography using <sup>99m</sup>Tc-HM-PAO in the investigation of dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:1101–9.
- 24 Kamo H, McGeer PL, Harrop R, McGeer EG, Calne DB, Martin WR, et al. Positron emission tomography and histopathology in Pick's disease. *Neurology* 1987;37:439–45.
- 25 Frisoni GB, Laakso MP, Beltramello A, Geroldi C, Bianchetti A, Soininen H, et al. Hippocampal and entorhinal cortex atrophy in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neurology* 1999;52:91–100.
- 26 Hartikainen P, Laakso MP, Lehtovirta M, Riekinen P, Partanen K, Soininen H. Volumes of the hippocampus in the MRI-based diagnosis of frontotemporal dementia with a reference to Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50(Suppl 4):A161.
- 27 Laakso MP, Frisoni GB, Kononen M, Mikkonen M, Beltramello A, Geroldi C, et al. Hippocampus and entorhinal cortex in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a morphometric MRI study. *Biol Psychiatry* 2000;15:1056–63.
- 28 Knopman DS, Mastri AR, Frey WH 2nd, Sung JH, Rustan T. Dementia lacking distinctive histologic features: a common non-Alzheimer degenerative dementia. *Neurology* 1990;40:251–66.
- 29 Mann DM, South PW. The topographic distribution of brain atrophy in frontal lobe dementia. *Acta Neuropathol* 1993;85:334–40.
- 30 Sinnatamby R, Antoun NA, Freer CE, Miles KA, Hodges JR. Neuroradiological findings in primary progressive aphasia. *Neuroradiology* 1996;38:232–8.
- 31 Chawluk JB, Mesulam MM, Hurtig H, Kushner M, Weintraub S, Saykin A, et al. Slowly progressive aphasia without generalized dementia: studies with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1986;19:68–74.
- 32 Molina JA, Probst A, Villanueva C, Jimenez-Jimenez FJ, Madero S, Torres N, et al. Primary progressive aphasia with glial cytoplasmic inclusions. *Eur Neurol* 1998;40:71–7.
- 33 Tyrell PJ, Warrington EK, Frackowiak RS, Rossor MN. Heterogeneity in progressive aphasia due to focal cortical atrophy. A clinical and PET study. *Brain* 1990;113:1321–36.
- 34 Kempler D, Metter EJ, Riege WH, Jackson CA, Benson DF, Hanson WR. Slowly progressive aphasia: three cases with language, memory, CT, and PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:987–93.
- 35 Mummery CJ, Patterson K, Price CJ, Ashburner J, Frackowiak RS, Hodges JR. A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Ann Neurol* 2000;47:36–45.
- 36 Chan D, Fox NC, Jenkins R, Scahill RI, Crum WR, Rossor MN. Rates of global and regional cerebral atrophy in AD and frontotemporal dementia. *Neurology* 2001;57:1756–63.
- 37 Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 2002;58:198–208.
- 38 Pick A. Ueber die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prager Med Wochenschr* 1892;17:165–7.
- 39 Alzheimer A. Ueber eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z ges Neurol Psychiat* 1911;4:356–85.
- 40 Dickson DW. Pick's disease: a modern approach. *Brain Pathol* 1998;8:339–54.
- 41 Probst A, Tolnay M, Langui D, Goedert M, Spillantini M. Pick's disease: hyperphosphorylated tau protein segregates to the somatoaxonal compartment. *Acta Neuropathol* 1996;92:588–96.
- 42 Delacourte A, Sergeant N, Wattez A, Gauvreau D, Robitaille Y. Vulnerable neuronal subsets in Alzheimer's and Pick's disease are distinguished by their tau isoform distribution and phosphorylation. *Ann Neurol* 1998;43:193–204.
- 43 Chin SS, Goldman JE. Glial inclusions in CNS degenerative diseases. *J Neuropathol Exp Neurol* 1996;55:499–508.

- 44 Tolnay M, Probst A. Review: tau protein pathology in Alzheimer's disease and related disorders. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1999;25:171-87.
- 45 Lee VM-L, Goedert M, Trojanowski JQ. Neurodegenerative tauopathies. *Annu Rev Neurosci* 2001;24:1121-59.
- 46 Murrell JR, Spillantini MG, Zolo P, Guazzelli M, Smith MJ, Hasegawa M, et al. Tau gene mutation G389R causes a tauopathy with abundant Pick-like inclusions and axonal deposits. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999;58:1207-26.
- 47 Rizzini C, Goedert M, Hodges JR, Smith MJ, Jakes R, Hills R, et al. Tau gene mutation K257T causes a tauopathy similar to Pick's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:990-1001.
- 48 Pickering-Brown S, Baker M, Yen SH, Liu WK, Hasegawa M, Cairns N, et al. Pick's disease is associated with mutations in the tau gene. *Ann Neurol* 2000;48:859-67.
- 49 Neumann M, Schulz-Schaeffer W, Crowther RA, Smith MJ, Spillantini MG, Goedert M, et al. Pick's disease associated with the novel tau gene mutation K369I. *Ann Neurol* 2001;50:503-13.
- 50 Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature* 1998;393:702-5.
- 51 Sergeant N, David JP, Lefranc D, Vermersch P, Wattez A, Delacourte A. Different distribution of phosphorylated tau protein isoforms in Alzheimer's and Pick's diseases. *FEBS Lett* 1997;412:578-82.
- 52 Mailliot C, Sergeant N, Bussièrè T, Caillet-Boudin ML, Delacourte A, Buee L. Phosphorylation of specific sets of tau isoforms reflects different neurofibrillary degeneration processes. *FEBS Lett* 1998;433:201-4.
- 53 Tolnay M, Probst A. Frontal lobe degeneration: novel ubiquitin-immunoreactive neurites within frontotemporal cortex. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1995;21:492-7.
- 54 Giannakopoulos P, Hof PR, Bouras C. Dementia lacking distinctive histopathology: clinicopathological evaluation of 32 cases. *Acta Neuropathol* 1995;89:346-55.
- 55 Jackson M, Lowe J. The new neuropathology of degenerative frontotemporal dementias. *Acta Neuropathol* 1996;91:127-34.
- 56 Neary D, Snowden JS, Mann DM, Northern B, Goulding PJ, MacDermott N. Frontal lobe dementia and motor neuron disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:23-32.
- 57 Okamoto K, Hirai S, Yamazaki T, Sun XY, Nakazato Y. New ubiquitin-positive intraneuronal inclusions in the extra-motor cortices in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci Lett* 1991;129:233-6.
- 58 Wightman G, Anderson VE, Martin J, Swash M, Anderton BH, Neary D, et al. Hippocampal and neocortical ubiquitin-immunoreactive inclusions in amyotrophic lateral sclerosis with dementia. *Neurosci Lett* 1992;139:269-74.
- 59 Ulrich J, Probst A, Langui D, Greenberg S, Dukas L, Stähelin HB. Rapidly progressing dementia with filipodia-like cytoskeletal neuritic anomalies, but without Alzheimer changes. *Clin Neuropathol* 1993;143:39-45.
- 60 Komori T, Arai N, Oda M, Nakayama H, Mori H, Yagishita S, et al. Astrocytic plaques and tufts of abnormal fibers do not coexist in corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol* 1998;96:401-8.
- 61 Spillantini MG, Yoshida H, Rizzini C, Lantos PL, Khan N, Rossor MN, et al. A novel tau mutation (N296N) in familial dementia with swollen achromatic neurons and corticobasal inclusion bodies. *Ann Neurol* 2000;48:939-43.
- 62 D'Souza I, Poorkaj P, Hong M, Nochlin D, Lee VM, Bird TD, et al. Missense and silent tau gene mutations cause frontotemporal dementia with parkinsonism-chromosome 17 type, by affecting multiple alternative RNA splicing regulatory elements. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:5598-603.
- 63 Hasegawa M, Smith MJ, Iijima M, Tabira T, Goedert M. FTDP-17 mutations N279K and S305N in tau produce increased splicing of exon 10. *FEBS Lett* 1999;443:93-6.
- 64 Iijima M, Tabira T, Poorkaj P, Schellenberg GD, Trojanowski JQ, Lee VM, et al. A distinct familial presenile dementia with a novel missense mutation in the tau gene. *Neuroreport* 1999;10:497-501.
- 65 Sergeant N, Wattez A, Delacourte A. Neurofibrillary degeneration in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: tau pathologies with exclusively "exon 10" isoforms. *J Neurochem* 1999;72:1243-9.
- 66 Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1999;56:1233-9.
- 67 Zhukareva V, Vogelsberg-Ragaglia V, Van Deerlin VM, Bruce J, Shuck T, Grossman M, et al. Loss of brain tau defines novel sporadic and familial tauopathies with frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2001;49:165-75.
- 68 Lendon CL, Lynch T, Norton J, McKeel DW Jr, Busfield F, Craddock N, et al. Hereditary dysphasic disinhibition dementia. A frontotemporal dementia linked to 17q21-22. *Neurology* 1998;50:1546-55.
- 69 Adamec E, Chang HT, Stopa EG, Hedreen JC, Vonsattel JP. Tau protein expression in frontotemporal dementias. *Neurosci Lett* 2001;315:21-34.