

Mémoire de Maîtrise en médecine No

En quoi l'histoire de la démence frontotemporale peut-elle influencer la vision des cliniciens d'aujourd'hui?

Etudiante

Devènes Coralie

Tuteur

Prof. Vincent Barras

Institut des humanités en médecine, CHUV

Co-tuteur

Prof. Jean-Marie Annoni

Dpt neurologie, HFR

Experte

Dr Sc. Psych. Peggy Cazin D'Honincthun

Dpt de neuropsychologie, CHUV

Lausanne, décembre 2018

Résumé

La maladie de Pick, découverte au début du siècle passé par Arnold Pick, correspond aujourd'hui à la démence frontotemporale. Dans ce travail, il sera question de détailler certaines périodes historiques, depuis la découverte de la maladie jusqu'à nos jours, afin de comprendre les changements de nom, de définition et de classification de la maladie de Pick. Le but est de mettre en perspective notre vision actuelle de la démence frontotemporale par rapport au passé.

Pour cela, une méthodologie historique est utilisée. La bibliographie est obtenue par méthode généalogique en partant d'articles rédigés par des neurologues français s'intéressant à l'histoire de la démence frontotemporale. Pour le choix des périodes à détailler, je me suis basée sur plusieurs critères : l'accessibilité des articles, les changements de conception de la maladie et les innovations technologiques.

Cela a abouti au choix de trois courants linguistiquement distincts :

- **germanophone** : de **1892** à **1929** avec Pick et Alzheimer, jusqu'aux écrits d'Onari et Spatz et de Schneider
- **francophone** : de **1957** à **1975** avec Delay, Brion, Escourolles, Tissot et l'Ecole de Genève.
- **Anglo-saxon** : de **1982** à **2003** avec Gustafson puis l'Ecole de Lund et Manchester avec l'aboutissement au consensus international de 1998, jusqu'aux articles de Kertesz.

Pour chacune de ces périodes, j'ai choisi quelques auteurs dont les recherches amènent un éclairage nouveau sur la maladie de Pick, présentent des innovations importantes ou tout simplement sont très complètes. La vision de chaque auteur est résumée, puis les points communs propre à chaque période sont établis.

Durant la période germanophone et francophone, la vision de la maladie de Pick est assez homogène, se définissant essentiellement de manière anatomo-clinique, sans que les critères histologiques ne soient nécessairement présents. Avec la période anglo-saxonne, on assiste à des changements importants. La définition de la maladie de Pick change, se réduisant à des critères histologiques. Puis le terme de maladie de Pick va disparaître et sera remplacé par celui de démence frontotemporale.

La conception actuelle de la démence frontotemporale est extrêmement complexe, au vu des progrès en matière de génétique et de biologie moléculaire. Ces avancées ont permis de démontrer qu'un chevauchement est présent entre la démence frontotemporale et les maladies neuromusculaires. Dans le futur, peut-on s'attendre à un changement de terme et de conception de la démence frontotemporale, englobant les maladies neuromusculaires ?

Table des matières

Résumé.....	2
Introduction	4
Méthodologie	6
Période germanophone.....	10
Pick.....	10
Alzheimer	12
Onari et Spatz.....	15
Schneider.....	16
Synthèse.....	17
Période francophone.....	18
Delay et Brion	18
Escourolle.....	21
L'école de Genève ²⁸	22
Synthèse.....	25
Période anglo-saxonne	26
L'École de Lund et Manchester.....	26
Kertesz	29
Synthèse.....	30
Conclusion	30
Annexes.....	33
Terminologie chronologique	33
→ 1892 « démences préséniles »	33
1892 Atrophies circonscrites	33
1925 Maladie de Pick	33
1975 Dégénérescence frontale de type non-Alzheimer = FLD = frontal lobe dementia (Lund) Anglais (E.U.).....	33
1982 Aphasie primaire progressive (Mesulam) = APP.....	33
1988 Dementia of frontal lobe type (Neary) Anglais (E.U.).....	34
1989 Démence sémantique (Snowden) = DS	34
1994 Démence frontotemporale (Lund et Manchester)	34
1998 Dégénérescence lobaire frontale (frontotemporale) (Lund, Manchester, USA, Canada et France)	34
2000 Complexe de Pick (kertesz)	34
2011 Variante comportementale de la démence frontotemporale (consensus d'experts internationaux)	35
2013 trouble neurocognitif frontotemporal (majeur et mineur, probable ou possible) DSM V	35

Introduction

La dégénérescence lobaire frontotemporale (frontotemporal lobar degeneration=FTLD) est définie comme un état neurodégénératif progressif, caractérisé par une involution sélective du lobe frontal et temporal. Cela entraîne des modifications du comportement et de la personnalité, ainsi que des troubles exécutifs et du langage¹. Elle constitue la deuxième cause de démence dégénérative chez les patients de moins de 65 ans, après la maladie d'Alzheimer. La dégénérescence lobaire frontotemporale représente 9% des démences au sein de cette tranche d'âge². Cette dernière est classifiée cliniquement aujourd'hui en trois syndromes :

- La démence fronto-temporale variante comportementale (behaviour variant of frontotemporal dementia = bvFTD)
- L'aphasie primaire progressive variante non-fluente (nonfluent-agrammatic variant of primary progressive aphasia = nvfPPA)
- L'aphasie primaire progressive variante sémantique (semantic variant of primary progressive aphasia = svPPA)

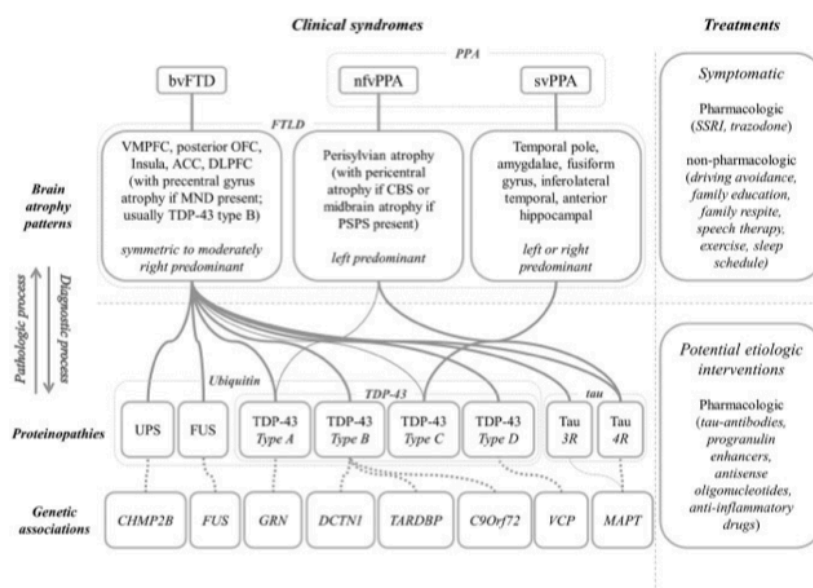


Fig. 1 Frontotemporal lobar degeneration (FTLD) phenotypes, endophenotypes, and therapeutic associations. Common atrophy patterns, pathologies, and genetic mutations are depicted. Syndromes correlate well to gross atrophy patterns; similarly, genetic mutations correlate to specific proteinopathies. Line weights represent relative associations. ACC, anterior cingulate cortex; bvFTD, behavioral variant frontotemporal dementia; CBS, corticobasal syndrome; *CHMP2B*, charged multivesicular body protein 2b; *DCTN1*, dynactin 1; *DLPFC*, dorsolateral prefrontal cortex; *FUS*, fusion in sarcoma; *GRN*, progranulin; *MAPT*, microtubule associated protein tau; MND, motor neuron disease; nvfPPA, nonfluent-agrammatic PPA; OFC, orbitofrontal cortex; PPA, primary progressive aphasia; PSPS, progressive supranuclear palsy syndrome; svPPA, semantic variant PPA; *TARDBP*, transactive response DNA binding protein gene; TDP-43, transactive response DNA binding protein 43; UPS, ubiquitin proteasome system; VCP, valosin containing protein; VMPFC, ventromedial prefrontal cortex.

3

¹ Ng, Adeline SL, Rosa Rademakers, and BL Miller. "Frontotemporal Dementia: A Bridge between Dementia and Neuromuscular Disease." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1338, no. 1 (March 2015): p.71. Anglais (E.U) <https://doi.org/10.1111/nyas.12638>.

² Deramecourt, V., F. Lebert, and F. Pasquier. "Démences frontotemporales." p.1 <http://www.em-premium.com/data/traites/ne/17-43820/>, November 14, 2007. <http://www.em-premium.com/article/67047>.

³ Karageorgiou, Elissaios, and Bruce L. Miller. "Frontotemporal Lobar Degeneration: A Clinical Approach." *Seminars in Neurology* 34, no. 2 (April 2014): p.190. Anglais (E.U) <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381735>.

Cette classification est très utile dans la pratique et permet de parler un langage commun, du moins en ce qui concerne les trois grands syndromes cliniques. Cependant, la classification se complexifie grandement, lorsque la génétique et les mécanismes physiopathologiques y sont intégrés. Le schéma ci-dessus montre les chevauchements existant entre d'une part, le type de protéinopathies et les mutations génétiques sous-jacentes et d'autre part, les syndromes cliniques. Par exemple, la mutation MAPT peut donner deux types de protéinopathies différentes : soit une accumulation de Tau 3R qui se manifestera plutôt par une démence frontotemporale variante comportementale, soit une accumulation de Tau 4R dont la manifestation clinique serait une aphasie primaire progressive de type non-fluente.

Des chevauchements peuvent être retrouvés non seulement au sein même des dégénérescences lobaires frontotemporales, mais également avec d'autres maladies, en particulier neuromusculaires. En effet, qu'un patient soit atteint à la fois par une maladie du motoneurone ou d'une sclérose latérale amyotrophique et d'une démence frontotemporale n'est pas si rare: 15% des patients avec une démence frontotemporale vont développer des symptômes de dysfonction du motoneurone, 5 à 50% des patients avec une sclérose latérale amyotrophique vont présenter des symptômes de démence frontotemporale.⁴ La découverte du gène C9ORF72 en 2006³, qui peut être associé une démence frontotemporale aussi bien qu'une sclérose latérale amyotrophique, démontre que ces maladies, ces syndromes n'ont pas de délimitation franches. L'association de la démence frontotemporale avec d'autres maladies ou syndromes, comme par exemple, le syndrome parkinsonien, la maladie de Paget, la dégénérescence corticobasale,... existe également, avec parfois des mutations ou des protéines spécifiques s'y rapportant. A partir de ces éléments, on peut raisonnablement se demander si une forme de continuum existe entre ces différents syndromes et maladies? Nous verrons dans ce travail que cette question s'est déjà posée auparavant à plusieurs reprises.

Bien que la classification actuelle sur la dégénérescence lobaire frontotemporale fonctionne bien en pratique, elle peut être remise en question concernant sa cohérence sur le plan génétique et physiopathologique. Les progrès dans les domaines de la biologie moléculaire et de la génétique, avec la découverte de nouvelles protéinopathies, de nouveaux gènes et mutations spécifiques ou non à certaines maladies ou syndromes, entraînent un démembrement progressif des dégénérescences lobaires frontotemporales. Cela a pour conséquences de probablement contribuer à la méconnaissance de ce syndrome par le grand public, le personnel soignant et de rendre encore plus difficile la recherche thérapeutique. D'autres éléments ont certainement aussi contribué au fait que la dégénérescence lobaire frontotemporale soit moins connue que d'autres démences, comme par exemple la succession de termes différents utilisés depuis la découverte de cette maladie.

Le but de ce travail sera d'illustrer les grands changements de conception et de classification en se focalisant sur certaines périodes clés de l'histoire. Ces changements seront mis en parallèle avec les avancées technologiques et les différentes manières de faire de la recherche, propres à chaque époque. Le but sera de questionner la manière

⁴ Ng, Adeline SL, Rosa Rademakers, and BL Miller. "Frontotemporal Dementia: A Bridge between Dementia and Neuromuscular Disease." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1338, no. 1 (March 2015): p.74; p.76 Anglais (E.U) <https://doi.org/10.1111/nyas.12638>.

que nous avons de classer la démence frontotemporale aujourd'hui à la lumière de ce qui a été fait par le passé.

Méthodologie

Il s'agit ici d'une méthodologie historique qui consiste en trois étapes principales : tout d'abord, recueillir la littérature primaire, c'est-à-dire récolter des articles, des ouvrages de référence sur le sujet ou des articles historiques. Dans un deuxième temps, choisir les articles afin de constituer une bibliographie. La dernière étape consiste en l'analyse et la comparaison des articles sélectionnés.

J'ai débuté par la lecture d'ouvrages généraux de neurologie, psychiatrie et neuropsychologie⁵, pour me faire une idée globale de ce qu'est la démence frontotemporale actuellement. Cela m'a permis de constater que la définition diverge selon les disciplines et les périodes. Dans les ouvrages de neurologie, nous retrouvons le concept que la démence frontotemporale est un ensemble **syndromique**. Dans l'ouvrage de 2008, il est décrit que les DFT ont une grande diversité histopathologique, mais un tableau clinique uniforme. Dans celui de 2004, il est décrit que les DFT regroupent des affections hétérogènes.

En ce qui concerne la psychiatrie, le DSM III paru en 1980, mentionne la maladie de Pick comme impossible à distinguer cliniquement de la maladie d'Alzheimer (p.124). Raison pour laquelle le terme de « Primary Degenerative Dementia » est proposé pour simplifier le diagnostic clinique. Dans le DSM IV paru en 1995, p.150 la maladie de Pick ne se distingue pas cliniquement de formes atypiques de maladie d'Alzheimer. Il faudra attendre la version V du DSM pour voir apparaître le terme de démence frontotemporale. Ces divergences de définitions mettent en évidence la complexité de la démence frontotemporale et les difficultés que nous avons à la qualifier et classer.

Suite à la lecture d'articles trouvés grâce à des bases de données de littérature scientifique, je suis parvenue à **isoler** trois textes : deux articles^{6,7} et un extrait d'encyclopédie⁸. Les trois auteurs principaux sont Florence Pasquier, Christian Derouesné et Vincent Deramécourt. Tous les trois sont neurologues et bien que leurs travaux se concentrent essentiellement sur la maladie d'Alzheimer, ils parlent tous de la maladie de Pick et de sa chronologie de manière détaillée.

Le professeur Florence Pasquier est cheffe du service de neurologie au centre hospitalier régional universitaire de Lille et spécialiste de la maladie d'Alzheimer. Le

⁵ Sémiologie du système nerveux, Jean De Recondo, Flammarion 2004 p.268-269, Sémiologie des maladies nerveuses, Laterre, de Boeck, 2008, p.622-624, DSM V 2013 p.591, DSM IV 1995.

⁶ Pasquier, F., and H. Petit. "Frontotemporal Dementia: Its Rediscovery." *European Neurology* 38, no. 1 (1997): 1–6. Anglais (E.U.)

⁷ Derouesné, Christian. "[From Arnold Pick's original descriptions to frontotemporal dementia: the present enlightened by the past an historical approach]." *Geriatric Et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillessement* 12, no. 1 (March 2014): 74–84. <https://doi.org/10.1684/pnv.2014.0452>.

⁸ Deramécourt, V., F. Lebert, and F. Pasquier. "Démences frontotemporales." <http://www.em-premium.com/data/traites/ne/17-43820/>, November 14, 2007. <http://www.em-premium.com/article/67047>.

professeur Christian Derouesné est l'ancien chef de service de neurologie à la Pitié-Salpêtrière, à Paris et a essentiellement travaillé sur la maladie d'Alzheimer et d'autres troubles associés au vieillissement. La fin de son livre *la maladie d'Alzheimer*⁹ est consacré à la traduction française de l'article original d'Aloïs Alzheimer¹⁰, où il décrit la maladie qui portera son nom, ainsi que les anomalies histologiques de la maladie de Pick. Cela démontre son grand intérêt pour l'histoire en particulier des démences. Vincent Deramecourt est neurologue à Lille, praticien en histologie et collègue du professeur Pasquier.

Les articles de ces trois neurologues, m'ont permis de constituer une **bibliographie** par méthode généalogique et d'établir une **chronologie**. J'ai constaté très peu de différences entre ces écrits. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les textes se citent entre eux et que certains auteurs ont travaillé ensemble (Florence Pasquier et Vincent Deramecourt). Ils donnent une vision partiellement subjective de l'histoire de la maladie de Pick et de la démence frontotemporale : point de vue de trois neurologues français. Cependant, leurs articles contenaient une partie historique bien plus détaillée que les autres articles contemporains que j'ai pu lire, raison pour laquelle je les ai choisis.

Cette chronologie ne tient compte que de quelques auteurs que ces neurologues ayant un intérêt pour l'histoire de la médecine considèrent comme ayant contribué de manière significative à la classification actuelle. Cela n'est pas représentatif du nombre d'auteurs ayant étudié la démence frontotemporale.

En comparaison avec les chronologies obtenues en lisant les ouvrages de Delay et Brion ou de Tissot, il y a de grandes différences. Les chronologies de ces derniers sont plus détaillées et plus larges, parlant des démences de manière plus générale, en comparant l'histoire de la maladie d'Alzheimer et celle de Pick. La vision de l'histoire de la démence frontotemporale est différente, selon l'époque à laquelle elle est racontée, selon la nationalité et la langue du narrateur.

Pour **choisir les périodes d'intérêts** à analyser ou/et à comparer, j'ai lu des textes de chaque auteur appartenant à la chronologie des trois textes initiaux. Faute de temps et parfois de disponibilité des articles, je n'ai pu en faire une lecture exhaustive pour chaque auteur. Cependant, je me suis concentrée sur les articles qui me paraissaient les plus importants pour chaque période.

Après lecture de ces textes, j'ai délimité trois courants distincts :

- **germanophone** : de **1892** à **1929** avec Pick et Alzheimer, jusqu'aux écrits d'Onari et Spatz et de Schneider
- **francophone** : de **1957** à **1975** avec Delay, Brion, Escourolles et Tissot
- **anglo-saxon** : de **1982** avec Gustafson puis l'École de Lund et Manchester avec l'aboutissement au consensus international de 1998, jusqu'aux articles de Kertesz en **2003**.

⁹ Derouesné, Christian. *La Maladie D'alzheimer*. Contrat. L'Esprit Du Temps, 1994.

¹⁰ Alzheimer, A. "über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters." *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 4, no. 1 (December 1911): 356–85. Allemand (Suisse) <https://doi.org/10.1007/BF02866241>.

Ce choix est fondé sur plusieurs éléments : tout d'abord, il s'agit de périodes où la littérature scientifique concernant la maladie de Pick est abondante. Cela se remarque particulièrement pour la période germanophone. La découverte d'une nouvelle maladie dont l'étiologie était peu claire, a certainement suscité l'intérêt de plusieurs auteurs. Ensuite, certaines études sont très complètes, comme celles de la période francophone. En plus d'inclure un nombre important de patients, l'étude clinique, anatomique et histologique y est très détaillée. Enfin, la répercussion de certains articles m'a poussée à les intégrer à ce travail. C'est le cas pour les écrits de l'école de Lund et Manchester. Ces trois périodes se distinguent linguistiquement, mais également sur plusieurs autres plans, que je souhaite mettre en exergue dans ce travail.

Les articles de Pick¹¹ sont pour moi le point de départ, car on y trouve la première description, confirmée par des neurologues, de maladie de Pick. Je n'exclue pas qu'il existe d'autres articles auparavant pouvant décrire de potentiels maladies de Pick. Malheureusement, je n'ai pas la capacité de les diagnostiquer, en lisant une description clinique. Selon G.E. Berrios, historien, l'histoire de la maladie de Pick commence bien avant : en 1854, déjà, dans le *Mémoire sur les plis cérébraux de l'homme et des primates* » de Jean-Pierre Gratiolet (1815-1865) histopathologiste français. N'ayant pas lu cet ouvrage, je ne sais pas en quoi il participe à l'histoire de la démence frontotemporale. Comme il s'agirait d'un article apparemment isolé, il ne contredit pas, selon moi, le choix d'une période germanophone.

Les auteurs qui suivent Pick et Alzheimer, en plus de partager une même langue de rédaction, présentent divers points communs :

- une manière similaire de faire de la recherche comportant l'étude de quelques cas cliniques seulement, voire d'un seul
- la description clinique y est très détaillée et narrative
- le besoin de rechercher une étiologie, qui occupe une grande partie de leurs articles.

Bien qu'il existe des scientifiques rédigeant dans d'autres langues à cette époque (p. ex : Anglade qui a écrit en 1921 le premier article francophone qui opposerait histologiquement la maladie d'Alzheimer et la future maladie de Pick^{12,13}), ils font figure d'exception, par rapport au nombre d'auteurs allemands et néerlandais. C'est pourquoi j'ai choisi de nommer cette période, germanophone.

Les années séparant la période germanophone et francophone sont intéressantes. En effet, il s'agit d'une période de remise en question de la part des francophones et sud-américains de l'existence de la maladie de Pick et d'Alzheimer comme distinctes. Pourtant, les auteurs germanophones ont continué à les distinguer. J'ai choisi de ne pas détailler cette période, car les recherches y sont souvent approximatives et incomplètes. Il était donc difficile d'y trouver des points communs.

Pour la période francophone, j'ai choisi de commencer par Delay et Brion car leur ouvrage *Les démences tardives* (1962) est très complet sur la maladie de Pick et résume

¹¹ Pick, Prof. Dr., A. "Über Einen Weiteren Symptomenkomplex Im Rahmen Der Dementia Senilis, Bedingt Durch Umschriebene Stärkere Hirnatrophie (Gemischte Apraxie)." *European Neurology* 19, no. 2 (July 1, 1906): 97-108. Allemand (suisse) <https://doi.org/10.1159/000213372>.

¹² Delay, Jean, et Serge Brion. *Les démences tardives*. Paris: Masson, 1962. p.4

¹³ Tissot, René, Jean Constantinidis et Jacques Richard. *La Maladie de Pick*. Paris: Masson, 1975. P.4

les recherches qu'ils ont effectuées de 1957 à 1962. Ils décrivent plusieurs auteurs francophones ayant parlé de la maladie de Pick avant eux (p.5 : Caron, Guiraud, Marchand), mais chez qui les différences avec la maladie d'Alzheimer s'estompent, probablement en raison d'une méthode de recherche moins rigoureuse¹⁴. De plus leur ouvrage présente des caractéristiques communes avec le livre de René Tissot et al. *La maladie de Pick* (1975)

- Il s'agit d'ouvrages conséquents par le nombre de pages et par l'importance dans l'histoire de la démence frontotemporale ;
- Tous les deux présentent une synthèse de leurs recherches ;
- Leurs recherches sont faites sur un plus grand nombre de patients que celles menées lors des périodes précédentes;
- Leurs études sont appuyées par des statistiques comparatives ;
- On peut relever l'utilisation de nouvelles technologies : EEG, encéphalographie gazeuse, tests neuropsychologiques,...
- Ils comportent des chronologies historiques détaillées

Cette période francophone est caractérisée par une approche anatomo-histologique. En effet, les descriptions histologiques et anatomiques y sont très minutieuses, encore plus que celles de la période germanophone. Les descriptions cliniques de la période francophone sont plus proches de celles que nous effectuons de nos jours, contrairement à celles de la période germanophone, qui sont plus narratives.

La période anglo-saxonne se distingue tout d'abord par un changement de terme : la maladie de Pick devient « frontal lobe dementia », mais aussi par un changement de classification. En effet, les Anglo-saxons vont intégrer la maladie de Pick dans une catégorie plus large, les démences frontotemporales, en revenant à une vision plus clinique. Dans cette période anglophone, il faut relever l'apparition de nouvelles technologies permettant de mieux comprendre les démences frontotemporales : en particuliers les techniques d'imagerie cérébrale.

Le fait que ces périodes se distinguent linguistiquement est intéressant. On peut se demander si les chercheurs lisaient la littérature scientifique dans des langues étrangères à la leur. Ce qui peut être affirmé est que les scientifiques francophones d'avant 1957, par erreur de traduction de l'allemand, ont confondu les maladies d'Alzheimer et de Pick, prétendant parfois qu'il s'agissait d'une seule et unique maladie. Quant à la période anglophone (regroupant des auteurs anglais, suédois), on peut noter la présence de deux articles francophones dans la bibliographie de Neary *et al* (1988)¹⁵. Mais il parle uniquement de l'association de la maladie de Pick avec la sclérose latérale amyotrophique. Et le livre de Tissot *et al. La maladie de Pick* est citée dans l'article de Neary *et al.*¹⁶ Malgré la connaissance des recherches de l'école de Genève, celle de Lund et Manchester arrive à une tout autre classification. Quelques raisons pouvant expliquer ce changement seront développées, plus tard dans ce travail.

¹⁴ Delay J, Brion S. Les démences tardives. Paris: Masson; 1962, p.6

¹⁵ Neary, D., J. S. Snowden, L. Gustafson, U. Passant, D. Stuss, S. Black, M. Freedman, et al. "Frontotemporal Lobar Degeneration A Consensus on Clinical Diagnostic Criteria." *Neurology* 51, no. 6 (December 1, 1998): 1546-54. Anglais (E.U.) <https://doi.org/10.1212/WNL.51.6.1546>

¹⁶ Neary, D, J S Snowden, B Northen, and P Goulding. "Dementia of Frontal Lobe Type." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 51, no. 3 (March 1, 1988): 353-61. Anglais (E.U.) <https://doi.org/10.1136/jnnp.51.3.353>.

Il est intéressant de relever que les auteurs appartiennent à deux écoles différentes qui ont fini par fusionner : celle de Lund en Suède et celle de Manchester. Ce qui a probablement contribué à leur reconnaissance et à leur impact au niveau international.

Quant à la première partie de la période anglo-saxonne, il faut préciser qu'elle concerne principalement l'Europe. En effet, outre-Atlantique, une majorité prétendra, jusqu'en 1990 que la maladie de Pick est indistinguable cliniquement de la maladie d'Alzheimer¹⁷. Les Américains participeront à la rédaction du consensus international en 1998, date à laquelle j'ai choisi de clore la période anglo-saxonne. Les recherches depuis 1998 ont beaucoup avancé, mais faute de temps et de parfois de connaissances, car il s'agit d'un domaine très complexe, j'ai dû renoncer à détailler la période contemporaine. Cependant, je l'évoquerai tout de même brièvement.

A noter, que ce choix ne détermine pas des périodes historiques absolues et que les dates et les auteurs choisis sont basés sur un point de vue de neurologues français (cf trois textes de référence). Cependant il s'agit de périodes intéressantes à comparer entre elles, car les manières de faire de la recherche y sont différentes.

Dans ce travail, j'exposerai brièvement les recherches de chaque auteur :

- méthodologie ;
- découvertes majeures, idées principales ;
- innovations technologiques en lien avec leurs découvertes.

En guise de conclusion, pour chaque période, une synthèse et une comparaison aux autres périodes seront effectuées. Il me paraît important de mettre en lumière les contradictions sur les définitions et classifications de la maladie de Pick au court du temps. En effet, cela pourrait nous aider à comprendre et à remettre en question la classification actuelle, afin de mieux la comprendre et par conséquent d'aider les patients.

Période germanophone

Pick

Arnold Pick (1851-1924) est né en Moravie (à l'Est de l'actuelle Tchéquie) et a exercé la profession de médecin à Vienne. Il a travaillé avec Carl Westphal (1833-1890) et Carl Wernicke (1848-1905) à Berlin. Ces derniers ont influencé Pick sur sa vision de l'aphasie. En 1877, il retourne à Prague et en 1886 devient professeur de neurologie et de psychiatrie à l'université allemande. Pick publia plus de 350 articles¹⁸.

Pour ma part, la période germanophone débute par Pick. Il a écrit plusieurs articles de 1892 à 1906, où il s'est principalement intéressé aux aphasies et à démontrer que

¹⁷ Derouesné, Christian. “[From Arnold Pick’s original descriptions to frontotemporal dementia: the present enlightened by the past an historical approach].” *Geriatric Et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillissement* 12, no. 1 (March 2014) p.80. <https://doi.org/10.1684/pnv.2014.0452>.

¹⁸ Berrios, G. E., and D. M. Girling. “Introduction: Pick’s Disease and the ‘Frontal Lobe’ Dementias.” *History of Psychiatry* 5, no. 20 Pt 4 (December 1994): 539–47. Anglais (E.U.) <https://doi.org/10.1177/0957154X9400502006>.

certaines démences pouvaient être focales. Ce qui s'opposait à la vision de Wernicke, qui pensait que la démence sénile atteignait le cerveau diffusément¹⁹.

En ce qui concerne la première description de maladie de Pick, il est difficile d'affirmer avec certitude dans quel article elle se trouve. En effet, il existe une contradiction entre l'article d'Alzheimer, qui cite l'article de 1904 de Pick et celui de Derouesné qui cite celui de 1906 avec un patient de 60 ans. Dans le cours de Jean-Marie Annoni, professeur de neurosciences à l'Université de Fribourg, le premier cas serait celui d'une patiente de 51 ans décrit dans un article de 1905.

Afin d'illustrer le travail de Pick, j'ai choisi des extraits de son article de 1906, bien qu'il ne s'agisse peut-être pas d'une vraie «maladie de Pick». En effet, je n'ai pas trouvé le cas clinique de Pick correspondant à la description histologique qu'a effectuée Alzheimer.²⁰:

« Am 27. II. 1905 wird der 60jährige gewesene Arbeiter Vlasak Josef mit nachstehender Anamnese zur Klinik aufgenommen : Er wird, da sein Weib von ihm fort ist, jetzt von der Gemeinde erhalten. Seine Eltern waren sonderbar, eine Schwester sei abnorm gewesen, ein Bruder klagt über häufige Kopfschmerzen... » Allemand (Suisse)

Il s'agit ici du début de la description clinique d'un patient étudié par Pick. Le contraste avec les anamnèses que nous faisons de nos jours est frappant. En effet, nous sommes beaucoup plus synthétiques et impersonnels. Les descriptions cliniques de Pick racontent l'histoire, la vie du patient et retranscrivent même des extraits de discussion entre Pick et le patient :

« Wie heissen Sie ? – Vlasak.

Wie ist Ihr Taufname ? – Mein Taufname ist auch

Wie alt sind Sie ? – Wieviel Jahre, wie oft

Woher sind Sie ? – Richtige Antwort.» Allemand (Suisse)

Les descriptions anatomiques ont été faites par Hans Chiari (1851-1916) pour ce patient et consistent en une qualification macroscopique précise de toutes les parties du cerveau, y compris la boîte crânienne, les méninges et même le poids des hémisphères :

« Die Hirnwindungen an der Konvexität des Grosshirns im Bereiche der beiden Stirnlappen stark, im Bereiche des linken Lobulus parietalis inferior stark, des rechten Lobulus parietalis inferior und die beiden Temporallappen, sowie der Occipitallappen leicht atrophisch.» Allemand (Suisse)

Sur les six cas cliniques dont parle Pick, seul un patient correspondrait aux critères histologiques établis par Aloïs Alzheimer²¹ de ce que l'on appellera en 1927: maladie de

¹⁹ Derouesné, Christian. "[From Arnold Pick's original descriptions to frontotemporal dementia: the present enlightened by the past an historical approach]." *Geriatric Et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillissement* 12, no. 1 (March 2014): p.76. <https://doi.org/10.1684/pnv.2014.0452>.

²⁰ Pick, Prof. Dr., A. "Über Einen Weiteren Symptomenkomplex Im Rahmen Der Dementia Senilis, Bedingt Durch Umschriebene Stärkere Hirnatrophie (Gemischte Apraxie)." *European Neurology* 19, no. 2 (July 1, 1906): p.98-99/103. Allemand (Suisse) <https://doi.org/10.1159/000213372>.

²¹ Alzheimer, A. "über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters." *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 4, no. 1 (December 1911): p.379-384. Allemand (Suisse) <https://doi.org/10.1007/BF02866241>.

Pick. Un autre cas clinique décrit par Pick pourrait correspondre à ce que l'on appellerait aujourd'hui : aphasie primaire progressive (maladie décrite en 1982 par Marsel Mesulam et étant une sous-catégorie des dégénérescences lobaires fronto-temporales)²².

Les autres cas décrits par Pick se sont avérés rétrospectivement être deux maladies d'Alzheimer, une séquelle d'AVC et une paralysie générale²³. En effet, Pick n'effectuait pas d'examen histologique de ses cas cliniques, mais certains ont tout de même été effectués par d'autres chercheurs, dont Hans Chiari pour le cas de 1892²⁴ et Aloïs Alzheimer pour le cas de 1904.

Pick n'eut probablement pas conscience de décrire une nouvelle maladie et il est curieux que l'histoire ait retenu son nom pour la nommer. On peut raisonnablement se poser la question suivante : Si Alzheimer n'avait pas découvert la maladie qui porte son nom aujourd'hui, la maladie de Pick se nommerait-elle maladie d'Alzheimer ? C.I. Urechia et S. Mihalescu avaient même proposé une alternative en la nommant maladie de Spielmeyer²⁵. C'est le terme de Kimuri Onari et Hugo Spatz qui a été retenu, celui de maladie de Pick²⁶.

Alzheimer

Aloïs Alzheimer (1864-1915) est un psychiatre, neurologue et neuropathologiste allemand. Dans sa carrière, il travailla notamment avec Franz Nissl (1860-1919) et Emil Kraepelin (1856-1926), dont il intégra l'équipe de recherche à la clinique psychiatrique de Munich. Alzheimer fonda l'école de neuropathologie à Munich.²⁷ Ce dernier est considéré comme celui qui a découvert les anomalies histopathologiques de la maladie de Pick, qui porteront, plus tard, les noms de : « cellules ballonnées » et « corps de Pick ». Dans son article de 1911, Alzheimer note que d'autres chercheurs ont relevé ces anomalies histopathologiques avant lui²⁸ :

- « Fischer hat der Fibrillenveränderung, die ich zuerst bei einem Falle der oben behandelten Psychosen beschrieben habe, den Namen « grobfaserige Fibrillenwucherung » beigelegt. Ich kann diesen Namen nicht sehr glücklich

²² Cours du professeur J.M. Annoni sur la démence frontotemporale 2017

²³ Deramecourt, V., F. Lebert, and F. Pasquier. "Démences frontotemporales. P.2" <http://www.em-premium.com/data/traites/ne/17-43820/>, November 14, 2007. <http://www.em-premium.com/article/67047>.

²⁴ Derouesné, Christian. "[From Arnold Pick's original descriptions to frontotemporal dementia: the present enlightened by the past an historical approach]." *Geriatric Et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillessement* 12, no. 1 (March 2014): P.75. <https://doi.org/10.1684/pnv.2014.0452>.

²⁵ Berrios, G. E., and D. M. Girling. "Introduction: Pick's Disease and the 'Frontal Lobe' Dementias." *History of Psychiatry* 5, no. 20 Pt 4 (December 1994): 539-47. Anglais (E.U.) <https://doi.org/10.1177/0957154X9400502006>.

²⁶ Onari, K., and H. Spatz. "Anatomische beiträge zur lehre von der pickschen umschriebenen gro\hirnrinden-atrophie („picksche krankheit“)." *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 101, no. 1 (December 1926) Allemand (Suisse) <https://doi.org/10.1007/BF02878348>.

²⁷ https://fr.wikipedia.org/wiki/Alois_Alzheimer, consulté le 1.04.2018

²⁸ Alzheimer, A. "über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters." *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 4, no. 1 (December 1911): p.380-382. Allemand (Suisse) <https://doi.org/10.1007/BF02866241>.

finden, denn von einer Fibrillenwucherung kann wohl hier nicht die Rede sein.» Allemand (Suisse)

- « Neuerdings hat Simchowicz im Ammonshorn der senilen Demenz noch etwas andersartige Formen dieser Fibrillendegeneration gefunden: « Zellen, die sich in eine ganz gleichmässig argentophile Masse verwandelt hatten.» Allemand (Suisse)

Bien qu'Alzheimer ne soit pas le premier à décrire ces anomalies, il est le premier à faire une étude histologique très détaillée. Il a reproduit des cellules ganglionnaires atteintes par la maladie de Pick en début, milieu et fin de maladie (Fig 7 ;8 ;9), ainsi que la transmutation en masse argentophile (Fig 10).

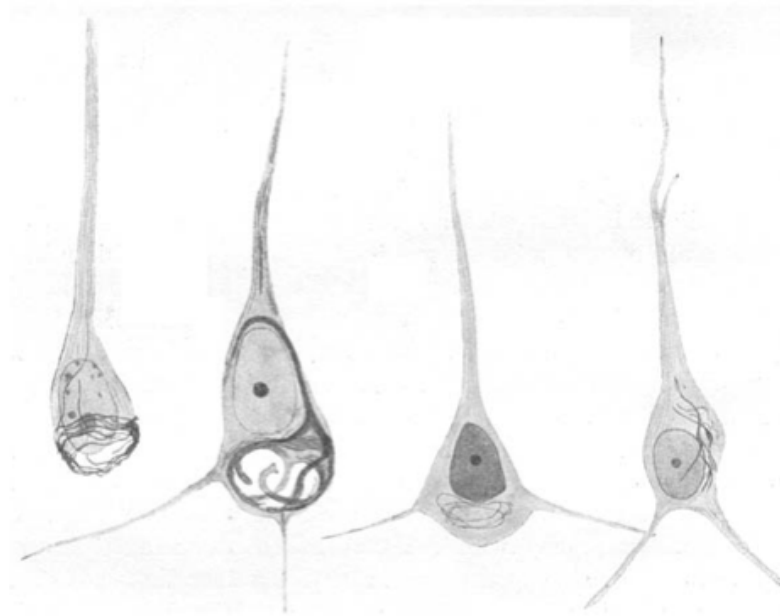


Fig. 7. Eigentümliche Fibrillenveränderung der Ganglienzellen. Beginn der Erkrankung. Bielschowsky-Präparat.

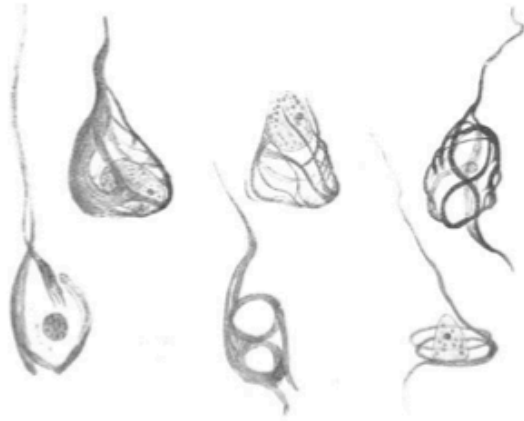


Fig. 8. Eigentümliche Fibrillenveränderung der Ganglienzellen. Fortgeschrittene Erkrankung. Bielschowsky-Präparat.

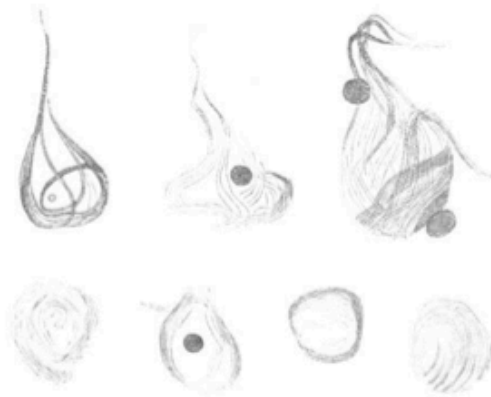


Fig. 9. Eigentümliche Fibrillenveränderung der Ganglienzellen. Endzustand der Erkrankung. Bielschowsky-Präparat.

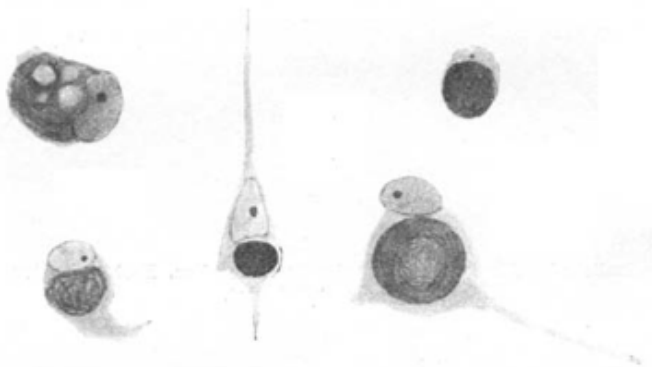


Fig. 10. Eigentümliche Fibrillenveränderung der Ganglienzellen in einem Falle von umschriebener seniler Atrophie. Bielschowsky-Präparat.

Il constate que toute la région cérébrale atrophiée présente les mêmes anomalies. C'est probablement pour cette raison que la découverte des critères histologiques de la future maladie de Pick lui a été attribuée. Le fait que cette découverte se trouve dans le même article que sa description histologique de la future maladie d'Alzheimer a certainement contribué à sa reconnaissance par les scientifiques.

Autant Pick qu'Alzheimer ont émis des hypothèses dans leur article quant à l'éventuelle étiologie de cette nouvelle affection. Le premier suggère une origine fonctionnelle à l'atrophie cérébrale. Pour Alzheimer, cela est incohérent car les 2^{ème} et 3^{ème} circonvolutions temporales sont plus atrophiées que la 1^{ère}. L'étiologie la plus probable selon lui serait l'artériosclérose de certaines artères qui mènerait à l'atrophie localisée. Pourtant dans les cas cliniques qu'il décrit il n'a pas retrouvé d'artériosclérose.²⁹

Alzheimer affirme dans son article de 1911 : « Nous maintiendrons présente à l'esprit la difficulté de définir des maladies uniquement sur des signes cliniques, justement dans le domaine de ces maladies mentales qui sont causées par des processus pathologiques organiques. » « La même affections pourra être à l'origine de tableaux cliniques extraordinairement divergents ... »³⁰.

La maladie de Pick à cette époque est essentiellement définie par l'histologie (Alzheimer) et l'aspect macroscopique (Pick). En effet, les deux scientifiques ne peuvent pas déterminer un tableau clinique précis sur la base d'un seul cas clinique. Aloïs Alzheimer a mis en évidence une découverte importante : l'histologie de la maladie de Pick, qui la définit, est le seul moyen de la différencier de la maladie d'Alzheimer. C'est grâce à l'examen microscopique, que ces deux « nouvelles » maladies apparaissent, car aucun signe clinique spécifique n'a été mis en évidence pour les distinguer. Avant toutes deux appartenaient à la famille des « démences séniles ».

Les colorations utilisées par Alzheimer ont également contribué à sa découverte, en particulier celle de Max Bielschowsky (1869-1940) neuropathologue allemand. Cette dernière fut mise au point peu de temps auparavant, en 1902-1903³¹. En résumé la découverte des critères histologiques de la maladie de Pick a pu se faire grâce à deux technologies : le microscope et les colorations dont celles de Bielschowsky, mise au point récemment.

Onari et Spatz

Kimuri Onari (1883-1954) neurologue japonais et Hugo Spatz (1888-1969) neuropathologiste allemand qui devient en 1937 le directeur du Kaiser Wilhelm Institute for Brain Research³². Leur article *Anatomische beiträge zur lehre von der pickischen umschriebenen grosshirnrinden-atrophie („pickische krankheit“)* est considéré comme le premier à utiliser le terme de maladie de Pick. Pourtant eux-même, dans leur article citent A. Gans, psychiatre néerlandais, utilisant le terme de « Ziekte van Pick » (signifiant maladie de Pick) en 1925.

Onari et Spatz en 1927 consacrent une grande partie de leur article à examiner les différentes pistes d'étiologies possibles pour l'atrophie/maladie de Pick. Ils affirment qu'il existe plusieurs processus histopathologiques menant à l'atrophie circonscrite et

²⁹ Alzheimer, A. "über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters." *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 4, no. 1 (December 1911): p.384. Allemand (Suisse)
<https://doi.org/10.1007/BF02866241>.

³⁰ Derouesné, Christian. *La Maladie D'alzheimer*. Contrat. L'Esprit Du Temps, 1994. p.170 Traduction par Josette Rigal de l'article original d'Alzheimer

³¹ <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/113/?sequence=8>, consulté le 31.07.2018, p.9

³² https://en.wikipedia.org/wiki/Hugo_Spatz consulté le 15.08.2018

que dans le cas de l'atrophie de Pick il s'agirait d'un processus dégénératif avec une influence de la génétique.

Dans leur article, ils détaillent cinq cas cliniques décrits par d'autres chercheurs : Stertz, Kraepelin, Alzheimer, Spielmeyer et Scholz. Il est intéressant de relever que sur les cinq patients, seuls deux présentent les anomalies histologiques typiques de la maladie de Pick. Il s'agit des cas numéros 2 et 3 présentés par Alzheimer et Stertz (p.490-492). Les trois autres cas présentent des atrophies frontales et/ou temporales et sont considérés comme des cas de maladie de Pick, par les deux chercheurs.

Pour Onari et Spatz, la définition de la maladie de Pick est une atrophie frontale et/ou temporale, où les critères histologiques ne sont pas obligatoirement présents. Cette définition se base sur la clinique et l'aspect macroscopique.

Leur article se conclut par une liste de tous les cas décrits de « maladie de Pick » connues et tous ne comportent pas nécessairement les anomalies histologiques décrites par Alzheimer. La liste contient 21 cas, réparti en deux groupes : les atrophies frontales (12 cas) et les atrophies temporales (9 cas). Il est intéressant de relever que tous les cas décrits par Pick s'y trouvent. Onari et Spatz créent ainsi la première « classifications » de malaide de Pick. De plus, ils affirment que la maladie de Pick est relativement fréquente et qu'elle est sous-diagnostiquée. C'est pourquoi, ils établissent une liste de cinq critères aidant au diagnostic (p.509), dont voici un résumé :

1. au niveau macroscopique, une atrophie frontale et/ou temporale ;
2. au niveau microscopique, une réduction des cellules des couches supérieures du cortex (I-IIIa), une gliose ;
3. une absence d'artériosclérose ;
4. l'absence de processus inflammatoire ou d'AVC ;
5. les changements histologiques décrits dans la maladie d'Alzheimer sont absents. Les « boules argentophiles » peuvent être présentes dans les lobes temporaux et/ou frontaux. Si elles sont absentes, cela n'exclu pas une maladie de Pick.

Schneider

Carl Schneider (1891-1946) est professeur à l'université d'Heidelberg et chef du département de psychiatrie de 1933 à 45. Il est essentiellement connu pour son entrée dans le parti Nazi en 1932, où il était chef du projet d'euthanasie T4³³. Il écrit 2 articles sur la maladie de Pick en 1927 et 1929. Sa vision de la maladie est assez novatrice. En effet pour Schneider, la maladie de Pick évolue en 3 stades³⁴ :

- 1) Le premier stade est essentiellement caractérisé par une désinhibition. Schneider écrit : « Sie werden eigenartige kindisch und läppisch » Allemand (Suisse) et cite également des chercheurs contemporains arrivant aux mêmes constatations cliniques : Stertz : « wurde wie ein Kind » Allemand (Suisse). Il note une humeur labile, un déficit d'attention. Lors d'atteinte du lobe temporale, il n'est pas rare de trouver un tableau aphaso-amnésique.

³³ https://fr.wikipedia.org/wiki/Carl_Schneider consulté le 17.11.2018

³⁴ Schneider, Dr., Carl. "Über Picksche Krankheit. P 236." *European Neurology* 65, no. 1 (July 1, 1927): Allemand (Suisse) <https://doi.org/10.1159/000166080>.

- 2) Le deuxième stade se manifeste par une démence, où « in allererster Linie die höheren geistigen Leistungen der feineren Kombinations- und Urteilsfähigkeit gestört sind. » Allemand (Suisse). Les symptômes deviennent plus intenses qu'au premier stade. Par exemple dans des cas d'atteinte frontale, il relève un manque d'initiative pouvant être marqué, allant jusqu'à la catatonie. Lors d'atteinte temporale, il note l'apparition d'une aphasie, avec des troubles de la compréhension et parfois une écholalie, une persévération.
- 3) Pour le troisième stade, il est caractérisé par : une « zunehmende Verblödung der Kranken » Allemand (Suisse). Il décrit une évolution plus favorable à ce stade si les lésions sont temporales, plutôt que frontales. L'atteinte frontale à ce stade se caractérise par une perte totale d'initiative et par l'incapacité à la fin à effectuer les gestes les plus simples (manger, parler,...). L'atteinte temporale implique une diminution progressive des fonctions cognitives, permettant ainsi tout de même une évaluation clinique. Spielmeyer décrit l'apparition de « contractures » à ce stade, pouvant toucher les quatre membres.

Schneider est le premier à détailler autant l'évolution de la maladie de Pick. Pour lui, le tableau clinique est bien défini et distinct de celui de la maladie d'Alzheimer. Schneider écrit p245 : « Während die heutige Lehrbücher für gewöhnlich die Picksche Krankheit als eine Unterform der senilen Demenz darstellen,..., welches klinisch und anatomisch gut gekennzeichnet ist. » Allemand (Suisse).

Il consacre une part importante de ses travaux à la description histologique. Cependant, il a une définition anatomo-clinique de la maladie de Pick et ne considère pas les critères histologiques comme essentielle à la définition. Dans son article de 1929, il décrit deux cas cliniques de maladie de Pick (Moser et Naumann), l'un possédant une histologie typique et l'autre non³⁵.

Synthèse

Pour résumer, les chercheurs germanophones ont une vision de la maladie de Pick assez claire, dans le sens où elle est bien distincte de celle d'Alzheimer. Bien qu'Alzheimer décrive une histologie précise dans un cas de maladie de Pick, Onari, Spatz et Schneider, la définissent essentiellement par la clinique et l'atrophie macroscopique segmentaire.

On peut relever plusieurs points communs entre ces chercheurs:

- Des descriptions cliniques « narratives » comportant beaucoup de détails, avec parfois une évolution du patient jour après jour, tel un journal ;
- La plupart du temps, il s'agit d'études de quelques cas cliniques, parfois incomplètes, où il manque l'histologie ;
- La recherche d'étiologies, des mécanismes physiopathologiques sous-jacents a semblé être la préoccupation principale des auteurs ;
- L'importance de la description clinique et macroscopique pour Pick, Onari et Spatz, histologique pour Alzheimer et Schneider ;
- L'importance du microscope, qui a permis la découverte des maladies d'Alzheimer et de Pick ;

³⁵ Schneider, Carl. "Weitere Beiträge zur Lehre von der Pickschen Krankheit." *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 120, no. 1 (December 1929): 340–84. Allemand (Suisse)
<https://doi.org/10.1007/BF02864459>.

- Une vision de la maladie de Pick similaire, entre les chercheurs : des symptômes cliniques évocateurs et une atrophie frontale et/ou temporale, avec la présence d'une histologie typique dans certain cas, mais qui n'est pas obligatoire.

Période francophone

Delay et Brion

Jean Delay (1907-1987), psychiatre, professeur de clinique et membre de l'institut et de l'académie de médecine fut également écrivain et membre de l'Académie française.

Serge Brion (1920- ?) était chef de laboratoire à la Faculté de médecine de Paris et neuro-psychiatre du centre hospitalier de Versailles.

Tous deux ont co-écrit *Les démences tardives* en 1962, qui est une synthèse de leurs travaux. Cet ouvrage est subdivisé en trois chapitres³⁶ :

- ⇒ maladie de Pick et d'Alzheimer ;
- ⇒ démences vasculaires par artériosclérose vasculaire ;
- ⇒ démences séniles.

Auparavant les maladies de Pick et d'Alzheimer appartenaient aux démences séniles. Suite à leur individualisation, une nouvelle entité s'est distinguée : les démences pré-séniles. Ces démembrements successifs aboutirent à des classifications compliquées, qui n'ont d'ailleurs pas perduré. Je mentionne en exemple celle de Lhermitte et Nicolas en 1924³⁷ :

- démences séniles pures
- démences séniles complexes
 - démence presbyophrénique
 - maladie d'alzheimer
 - sclérose diffuse atrophique de la corticalité cérébrale du vieillard (Claude et Lhermitte 1910)
 - démence par atrophie corticale circonscrite (Pick)
 - forme pernicieuse de la sénilité (Oskalla)

À noter que cette classification ne tient pas compte des troubles vasculaires, ni de la combinaisons des lésions séniles et vasculaires.

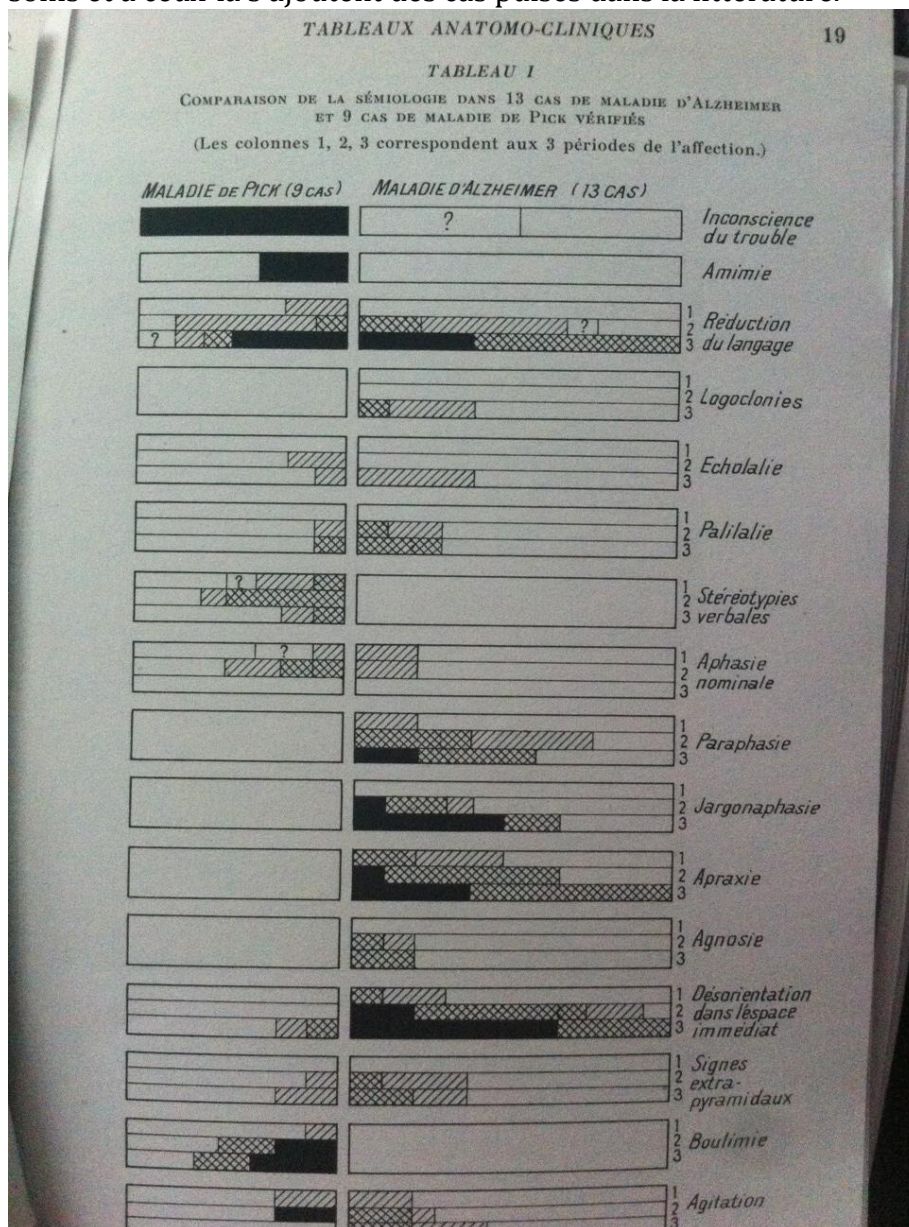
En ce qui concerne les maladies de Pick et d'Alzheimer, les aspects suivants sont comparés :

- tableaux anatomoclinique avec la phase de début, la phase d'internement et la phase terminale ;
- formes atypiques : maladie de Pick avec localisations inhabituelles et maladie d'Alzheimer avec atrophie circonscrite ;
- diagnostic à l'adie de l'électroencéphalogramme, l'étude psychométrique et l'encéphalographie gazeuse ;
- étiopathogénie.

³⁶ Delay, Jean, and Serge Brion. *Les démences tardives*. Paris: Masson, 1962, p.231-232.

³⁷ P.180-181

Neuf cas de maladies de Pick et treize de maladies d'Alzheimer ont été étudiées par leurs soins et à ceux-là s'ajoutent des cas puisés dans la littérature.



Ce tableau est un résumé des symptômes que l'on peut trouver dans chacune des deux maladies, dans leurs phases différentes. Pour Delay et Brion le tableau clinique « est assez univoque et réalise une démence de type frontale qui frappe par sa monotonie et s'oppose, point par point, au tableau généralement très riche de la maladie d'Alzheimer. Ses caractères sémiologiques s'expliquent très bien par la répartition si particulière fronto-temporale des lésions. » (p.30)

Pour Delay et Brion, l'analyse macroscopique est l'essentiel de la définition de la maladie de Pick, donc de son diagnostic :

« Le tableau anatomique est caractéristique et parfaitement défini, si l'on suit les critères adoptés par Onari et Spatz (p.20) ». « Cette atteinte macroscopique est déjà en soi, très évocatrice, et il faut insister autant sur ses signes positifs : atteinte élective fronto-

temporale, que sur ses signes négatifs : respect constant des régions occipitales et de la zone de Wernicke. (p.24)»

L'examen histologique demeure important, mais occupe une place moins centrale que pour la période germanophone par exemple. « Le tableau histologique. Il est moins évocateur. (p.24) » et pour eux ne définit pas la maladie de Pick. En effet les inclusions argentophiles ne sont retrouvées que dans 42 cas sur 194 et les ballonnements cellulaires dans 112 cas sur 194 (p.27-28). Ainsi, ils définissent la maladie de Pick de manière large en se basant sur le tableau clinique et l'atrophie, avec moins de restriction par des critères histologiques.

Contrairement aux auteurs de la période germanophone, Delay et Brion ne décrivent pas un cas clinique après l'autre en détails. Ils font un résumé de leurs observations cliniques en citant quelques éléments pertinents :

« Une malade (obs. III) répondait souvent aux questions par une même sentence unique : « Les Italiens ne sont pas courageux. » ... D'autres fois, c'étaient des chants stéréotypés : « Ah ! cavale mon âne pour elle à Diane chercher du pain blanc pour la mère Gaugier qui n'a plus de dents. » » (p31)

L'établissement du diagnostic peut se faire du vivant du patient, sur la base de la clinique et des examens paracliniques (p.52-54) :

- **L'électroencéphalographie** reste normale très longtemps dans la maladie de Pick et est rapidement altéré dans la maladie d'Alzheimer par exemple.
- **Les études psychométriques** restent possibles assez longtemps dans la maladie de Pick. On peut relever de bons résultats aux épreuves de performances de l'échelle de Wechsler-Bellevue³⁸. Les résultats des épreuves aux labyrinthes de Porteus sont très bas³⁹. Le test de Benton montre une tendance aux fragmentations et persévérations graphiques.⁴⁰ L'ensemble de ces résultats s'accorde bien avec le caractère frontal des troubles de la maladie de Pick.
- **L'encéphalographie gazeuse** montre uniquement une dilatation des cornes frontales et temporales des ventricules cérébraux dans la Maladie de Pick. Pour la maladie d'Alzheimer, il s'agit de dilatation diffuse des ventricules. Cette technique n'est pas bonne pour évaluer le cortex cérébral.
- **Les biopsies cérébrales** ont été proposées par certains auteurs pour établir le diagnostic. Cependant Delay et Brion ne les recommandent pas, car la biopsie ne changera rien au pronostic, ni au traitement. De plus, il s'agit d'un acte invasif, qui peut présenter des complications, ainsi que des cas de faux positifs.
- **L'examen du LCR et les examens biologiques** courants n'ont que peu d'intérêt dans le diagnostic de la maladie de Pick.

³⁸ <http://www.psychologies.com/Dico-Psycho/Echelle-de-Wechsler-Bellevue>, consulté le 31.03.2018
L'échelle de Wechsler-Bellevue a été créée en 1939 et adoptée en France en 1956. Elle est composée de 11 subtest évaluant le « QI » global, verbal et de performance. Il s'agit de la première échelle tenant compte de modifications intellectuelles dues à l'âge.

³⁹ http://www.automobileevaluation.com/Porteus-M_Vanier.pdf, consulté le 31.03.2018
Les labyrinthes de Porteus étaient un moyen d'évaluer la déficience mentale. Les premiers liens entre les fonctions des lobes frontaux du cerveau et les Labyrinthes furent établis durant les années 30-40

⁴⁰ <https://www.ecpa.fr/psychologie-clinique/test.asp?id=1446>, consulté le 31.03.2018
Le test de Benton sert à évaluer une fonction non-verbale de l'intelligence : la rétention de figure abstraite

En ce qui concerne la pathogénie, les processus toxiques, vasculaires et traumatiques ont été exclus, y compris une forme spéciale touchant les aires phylogénétiquement plus jeune comme le suggéraient Gans, Onari et Spatz). L'hypothèse la plus probable est un processus hérédo-dégénératif comme proposé par Spatz et se base sur :

- la bilatéralité et symétrie des lésions ;
- l'atteinte et le respect électif de certaines lésions ;
- la notion de formes familiales, héréditaires ;
- la comparaison avec d'autres maladies systématisées dégénératives (chorée de Huntington, SLA, ...) qui ont pu être associées à la maladie de Pick .

Pour Spatz, la maladie de Pick est le « reflet cortical d'un processus hérédo-dégénératif périphérique particulier, qui entraînerait d'abord un gonflement cellulaire, puis une atrophie cérébrale ». Cela n'explique pas que les gonflements cellulaires soient absents dans un tiers des cas, ni la cause de l'atteinte axonale, selon Delay et Brion.

Escourolle

Raymond Escourolle (1924-1984) a été chef du service de neuropathologie à l'hôpital de la Salpêtrière, à Paris. Il a collaboré avec Delay et Brion pour leur article de 1957⁴¹. Tissot résume les recherches d'Escourolle, dans son livre de 1975⁴² .

En 1956, dans son ouvrage *maladie de Pick. Etude critique d'ensemble et synthèse anatomo-clinique*. Foulon, Paris., Escourolle, en se basant sur 192 cas, démontre que l'observation macroscopique des atrophies cérébrales ne suffit pas à différencier les maladies de Pick et d'Alzheimer, mais qu'une histologie particulière correspond à une répartition de l'atrophie déterminée. Contrairement à ses collègues Delay et Brion, l'histologie est pour lui essentielle à la définition de la maladie de Pick.

Il démontre également que le syndrome aphaso-agnoso-apraxique est très rare dans la maladie de Pick, mais très fréquent dans la maladie d'Alzheimer. Il a répertorié 185 cas avérés ou vraisemblables de maladie de Pick, 31 cas d'atrophie d'étiologie autre, 2 cas de formes mixtes par coïncidence Pick-Alzheimer, 10 cas de maladie d'Alzheimer avec atrophie circonscrite.

Escourolle déduit plusieurs éléments de ses recherches. En voici quelques-uns :

- l'atrophie fronto-temporale est la plus fréquente dans la maladie de Pick ;
- l'atteinte pariétale, présente parfois, n'existe jamais isolément ;
- les ballonnements neuronaux sont présents dans 2/3 des cas et sont présents uniquement dans les zones d'atrophies récentes et discrètes ;
- la gliose est constante ;
- les noyaux gris sont atteints dans 2/3 des cas ;

⁴¹ J. Delay, S. Brion, R. Escourolle, Limites et conception actuelle de la maladie de Pick son diagnostic différentiel, Annales médico-psychologiques, avril 1957, p.609-635.

⁴² Tissot, René, Jean Constantinidis, and J. Richard. *La Maladie de Pick*. Paris: Masson, 1975. P.8-10

- il y a une prédominance des lésions dans le noyau caudé, la partie orale du putamen et la région antérieure du pallidum. Ces lésions paraissent assez spécifiques.

La mise au point clinique d'Escourolle met fin à la confusion entre les maladies de Pick et d'Alzheimer, du moins en France. L'hypothèse pathogénique la plus plausible pour Escourolle est comme pour ses collègues, que la maladie de Pick est une affection hérédo-dégénérative.

L'école de Genève ⁴²

René Tissot (1927-2010) avec Jean Constantinidis et Jacques Richard ont écrit *la maladie de Pick* en 1975. Tissot est un psychiatre et professeur à l'université de Genève. Ensemble, ils forment ce qui sera appelé à posteriori, l'École de Genève.

Dans leur livre, 32 cas de maladie de Pick ont été analysés, qui « ne se différencient pas significativement de la série d'Escourolle. Nous pouvons donc admettre que notre échantillon est représentatif de la maladie de Pick en général »(p19). Les cas cliniques ont été classifiés en 3 groupes histologiques différents selon la présence ou non de cellules ballonnées et de corps de Pick:

- A : présence de cellules ballonnées et de corps de Pick. Les lésions sont surtout situées dans le système limbique, l'hippocampe et l'aire temporo-orbitale ;
- B : présence de cellules ballonnées, mais absence de corps de Pick. Les lésions prédominent dans la convexité frontale ;
- C : Absence de cellule ballonnée et de corps de Pick. Les lésions sont distribuées soit comme le groupe A = C1, soit comme dans le B =C2. Le A et le C1 et le B et le C2 sont indistinguables cliniquement.

« En définitive, plutôt que les caractéristiques histologiques des différentes formes de la maladie, c'est la localisation prédominante des lésions qui paraît rendre le mieux compte de la symptomatologie clinique. » (p.79)

Ainsi Tissot et ses collègues établissent une correspondance anatomo-histo-clinique, dans la maladie de Pick. C'est-à-dire qu'ils font correspondre une histologie avec une localisation des lésions au niveau cérébral et avec un tableau clinique. Suite à la distinction de trois groupes au sein de la maladie de Pick, la question de son démembrement se pose inévitablement. Tissot ne souhaite pas dans l'immédiat créer des sous catégories et propose plusieurs arguments :

- la gliose des zones synaptiques et des faisceaux axonaux correspondants semblent être le phénomène central et commun à toutes les lésions étudiées dans les différents groupes créés par Tissot ;
- tant que la physiopathologie n'est pas connue, il lui semble plus prudent de conserver l'unicité de la maladie de Pick ;
- Cela facilite la pratique, car la clinique ne se distingue que par une prédominance frontale ou temporelle des symptômes dans les différents groupes.

Cependant Tissot ne serait pas opposé à un démembrement de la maladie de Pick dans le futur : « ainsi conçue, l'unicité de la maladie de Pick pourrait être maintenue, au moins

provisoirement.» (p.102) Il pense qu'avec le progrès technologique, l'explication physiopathologique permettra de mieux comprendre la maladie et la classifier.

Pour chaque cas clinique étudié, chaque zone du cerveau est analysée histologiquement et les résultats sont rassemblés dans un tableau récapitulatif, dont voici une partie (p30) :

20

TABLEAU VII. — DONNÉES ANATOMO-HISTOLOGIQUES CONCERNANT L'ATROPHIE CÉRÉBRALE, LA GLIOSE ET LA DÉMYÉLINISATION DE 32 CAS DE MALADIE DE PICK

	GROUPE A INCLUS. ARGYR., BALLONNEMENTS, GLIOSE										GROUPE B BALLONNEMENTS, GLIOSE								GROUPE C1 GLIOSE					GROUPE							
	ATROPHIE										ATROPHIE								ATROPHIE					ATROPH							
	TEMPORALE	TEMPORO- FRONTALE	TEMPORO- FRONTALE	TEMPORO- FRONTALE- PARIÉTALE	FRONTALE				FRONTO- PARIÉTALE				TEMPORO- INSULAIRE	TEMPORO- INSULAIRE- ORBITO- CINGULAIRE	TEMPORO- INSULAIRE- ORBITO- CINGULAIRE- FRONTALE	FRONTO- CINGULAIRE- ORBITAIRE	FRONTO- CINGULAIRE- ORBITAIRE- TEMP														
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
N° DU CAS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31
SEXE	F	F	H	F	F	F	F	F	F	H	F	F	H	H	F	H	H	F	F	F	F	F	F	F	F	F	H	H	H	H	F
AGE DU DÉCÈS	73,5	90	67,5	66	64	80	73	64,5	69	66,5	71	74,5	65	69	74,5	64,5	81	78,5	64	70	76	83	75	58	76	81,5	81,5	67,5	68	48	64,5
POIDS DU CERVEAU (EN G.)	930	970	1150	780	1080	1070	1030	1000	1037	1060	940	950	1105	1155	1085	1010	1030	1015	1015	1095	980	1130	1395	1035	1320	1320	1115	1120	1390	1300	1050
CAPACITÉ CRANIENNE (EN CM ³)	1360	1200	1450	—	1360	1320	1340	1280	1330	1300	1090	1100	1470	—	1140	1330	—	1270	1060	1320	1310	1180	1385	1430	1420	—	1370	1490	1360	1580	1450
COEFFICIENT REICHARDT (EN %)	2,6	1,9	2,1	—	2,0	1,8	1,7,5	1,7	2,1	1,9	1,4	1,3	2,5	—	5	2,4	—	2,0	1,9	1,7	1,9	1,8	6	3,0	1,4	—	1,4	1,7	2,9	1,8	2,7
DILATATION VENTRICULAIRE	+	(+)	(+)	+	+++	+++	++	++	+++	++++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	++	++	+	+	++	++	++	++
ATROPHIE CÉRÉBRALE	TEMPORALE	+	++	+++	+++	+++	++	++	+++	++++	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+
	ORBITAIRE	(+)	(+)	+	++	+	++	++	+++	++++	(+)	+	++	+	++	+	++	+	++	++	+	—	—	—	—	—	—	(+)	(+)	(+)	+
	FRONTALE	—	—	—	(+)	(+)	+	++	+++	++++	—	—	—	—	—	—	—	(+)	+	(+)	(+)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	(+)
	FA	—	—	—	—	—	—	—	—	(+)	+	—	—	—	—	—	—	(+)	(+)	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
PARIÉTALE	—	—	—	—	—	—	—	—	(+)	+	—	—	—	—	—	—	(+)	(+)	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
PREDOMINANCE ATROPHIE D/G	G	D	G	=	G	G	=	G	G	G	=	=	=	=	=	=	=	=	=	=	G	G	D	D	G	=	=	D	D	D	D

TABLEAU VII. — Suite

Des images des anomalies histologiques retrouvées dans la maladie de Pick ont été faites au microscope électronique. En les comparant aux dessins d'Alzheimer, on peut relever les qualités de dessinateur de ce dernier.

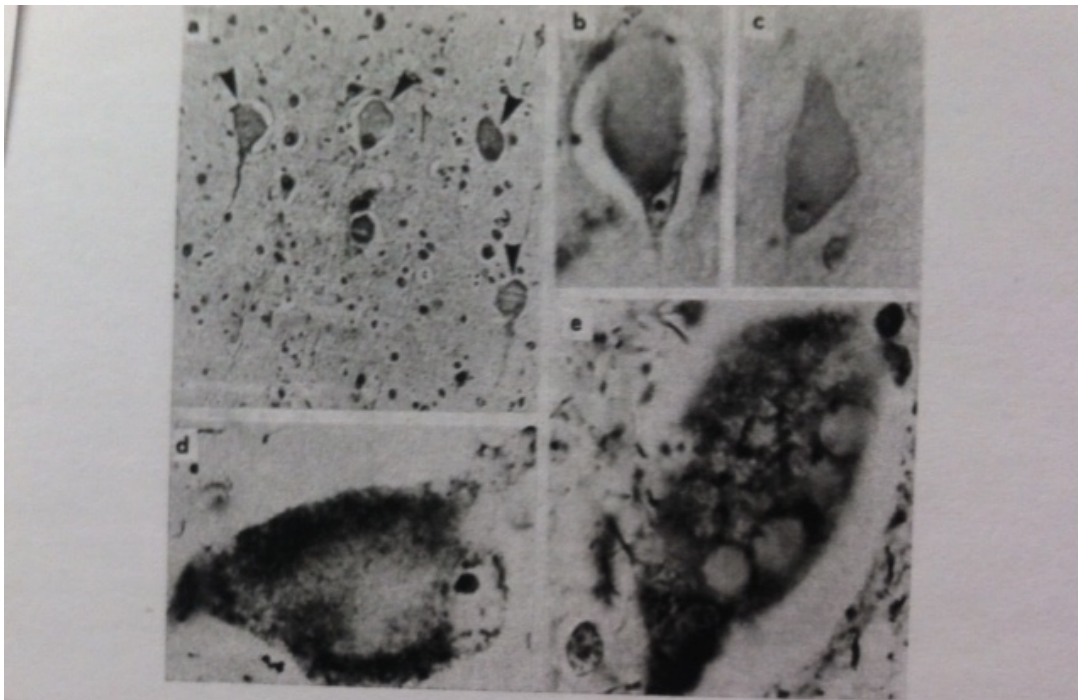


FIG. 19. — Groupe A. Ballonnements neuronaux :

- a) première circonvolution frontale, V^e couche (cas n° 3 celloïdine, Bodian);
- b) idem (celloïdine, Nissl).
- c) circonvolution cingulaire, V^e couche (cas n° 7, celloïdine, Nissl);
- d) première circonvolution frontale, V^e couche (cas n° 3, celloïdine, Bodian);
- e) circonvolution cingulaire, V^e couche : ballonnement neuronal avec volumineuses vacuoles (cas n° 7), paraffine, Bodian).

Tissot a également rassemblé sous forme de tableau les syndromes caractéristiques des différentes formes de la maladie de Pick, avec des différences statistiquement significatives.

TABLEAU XIII. — SYNDROMES CARACTÉRISTIQUES DES DIFFÉRENTES FORMES DE LA MALADIE DE PICK (DIFFÉRENCES STATISTIQUEMENT SIGNIFICATIVES)

	A	B	C ₁	C ₂	P
<i>Début de la maladie</i>	Moria et humeur bipolaire	—	Moria et humeur bipolaire	—	0,05
	—	Apragmatisme et humeur dépressive	—	Apragmatisme et humeur dépressive	0,05
	Amnésie de fixation	—	Amnésie de fixation	—	0,05
	—	Troubles de la marche avec chute	—	—	0,01
<i>Période d'état</i>	Moria avec humeur bipolaire, puis apragmatisme	—	Moria avec humeur bipolaire, puis apragmatisme	—	0,05
	—	Apragmatisme continu	—	Apragmatisme continu	0,05
	Amnésie de fixation	—	Amnésie de fixation	—	0,05
	—	Amnésie de type frontal	—	Amnésie de type frontal	0,05
	—	Dysarthrie	—	Dysarthrie	0,05
	Stéréotypie du langage	—	—	—	0,05
	Écholalie	Écholalie	—	Écholalie	0,01
	*PES	PES	—	PES	0,01
	—	Syndrome pyramidal	—	Syndrome pyramidal	0,01
	—	Syndrome extra-pyramidal	—	Syndrome extra-pyramidal	0,02
	Labilité tensionnelle	—	Labilité tensionnelle	—	0,002

* PES : Syndrome caractérisé par la présence, en cours d'évolution, de palilalie, d'écholalie et de stéréotypies verbales.

Concernant la description de cas clinique, Tissot ne cite qu'un exemple par catégorie, qui est une présentation très similaire à celle que nous faisons aujourd'hui et emploie toujours la même structure: Antécédents familiaux, personnels, examen clinique neurologique et psychiatrique et l'évolution. Cela contraste avec la manière très « littéraire » de raconter les cas cliniques de la période germanophone.

Pour Tissot, le seul examen paraclinique étant utile et apportant un argument pour faire la différence entre la maladie de Pick et la maladie d'Alzheimer est l'EEG. La pneumo-encéphalographie peut présenter des faux-positifs dans la maladie de Pick, en cas de forme pseudo-focale de maladie d'Alzheimer. De plus, elle présente des risques de décompensations dans les maladies dégénératives. (p.80). La distinction entre Les maladies de Pick et d'Alzheimer ne pose aucun problème du point de vue anatomohistologique. Cependant la distinction clinique du vivant du patient est plus compliquée à établir.

Synthèse

En résumé, la période francophone maintient une vision de la maladie de Pick proche des Germanophones, sans restriction de la définition à une histologie particulière. Au

sein de la période francophone, nous pouvons relever un certain nombre de caractéristiques communes :

- Grâce à l'innovation technologique, l'apparition d'examens paracliniques, avec un tri entre ceux qui sont utiles au diagnostic (EEG et études psychométriques) et ceux qui ne le sont pas (analyse du LCR et du sang) ;
- Les études réalisées sur un nombre plus important de patients, avec l'utilisation de statistiques ;
- Les descriptions de cas clinique plus succinctes et systématiques ;
- L'élaboration d'un tableau clinique plus précis, mise en relation des symptômes avec la localisation de l'atrophie ;
- La volonté de classer la maladie, ce qui est une caractéristique déjà présente chez Schneider ;
- L'histologie ne déterminant pas la maladie, mais servant plutôt à en exclure une ;
- L'établissement de critères cliniques et paracliniques permettant de s'approcher de plus en plus d'un diagnostic du vivant du patient.

Période anglo-saxonne

L'École de Lund et Manchester

L'École de Lund et de Manchester comprend de nombreux chercheurs, raison pour laquelle je ne peux pas détailler le travail de chacun d'entre eux. Cependant je m'attarderai tout de même sur Lars Gustafson, psychiatre suédois et professeur émérite à l'Université de Lund, qui a publié plusieurs études sur les démences avant même la « création » de l'école de Lund et Manchester. En particulier son article publié en 1982⁴³, *Differential diagnosis of presenile dementia on clinical grounds* où il met en évidence des échelles de scores permettant de différencier essentiellement la maladie d'Alzheimer, de Pick et la démence vasculaire. La validité de ces échelles de scores a été validée sur 28 patients, puis 57 patients ont été analysés lors de cette étude prospective. Ces échelles de scores contiennent essentiellement des critères cliniques. Pour la maladie de Pick, il y a 9 items avec un nombre de points différents selon leur spécificité à la maladie. Plusieurs de ces critères étaient déjà connus auparavant comme la désinhibition, la logorrhée, le mutisme, etc... Gustafson est le premier à ma connaissance à établir un score clinique pour faciliter le diagnostic de la maladie de Pick. Bien entendu, le diagnostic n'est pas uniquement clinique et on peut noter, outre les examens paracliniques existants déjà auparavant, l'apparition de nouvelles technologies :

- **rCBF⁴⁴ : regional cerebral blood flow** est mesuré à l'aide d'une injection intra-artérielle de Xénon 133. Cette technique a été mise au point en 1963 par Lassen et al. Cette méthode permet entre autre de déterminer le débit sanguin de la matière grise et de la substance blanche, selon les régions cérébrales. Cela permet d'établir une corrélation entre les symptômes et les régions cérébrales hypoperfusées.

⁴³ Gustafson, L., and L. Nilsson. "Differential Diagnosis of Presenile Dementia on Clinical Grounds." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 65, no. 3 (March 1982): 194–209. Anglais (E.U.) <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1982.tb00840.x>.

⁴⁴ L. Gustafson et B. Hagberg : Emotional behaviour, personality changes and cognitive reduction in presenile dementia related to regional cerebral blood flow. *Acta psychiat. Scand.* Suppl 257 1975, p.42-43 Anglais (E.U.)

- **CT-scan**⁴⁵ mis au point dès les années 70 et il ne permettait au début que de voir le cerveau.

Ces deux examens permettent de connaître les régions cérébrales atrophiées avec certitude, du vivant du patient.

204

Table 7. *The relationship between AD scores and confirmed diagnoses of Alzheimer's disease, Pick's disease and cerebrovascular dementia*

Diagnosis	P D - s c o r e		
	< 3	3 - 4.5	> 4.5
Pick's disease	0	0	6
Alzheimer's disease	0	10	2
Cerebrovascular dementia	4	0	0

The correlation between AD scores and confirmed diagnoses is significant ($P < 0.005$, Fisher's exact probability test).

Table 8. *Rating scale for diagnosis of Pick's disease*

Clinical feature	DP _k	Score
Slow progression	.40	1
Early loss of insight	1.00	2
Early signs of disinhibition	.71	2
Irritability, dysphoria	.35	1
Confabulation	.53	1
Logorrhea	.83	1
Progressive reduction of spontaneity of speech	.77	1
Echolalia, mutism, animia	1.00	2
Klüver Bucy syndrome	1.00	1

In Table 9 the distribution of PD scores is related to neuropathological diagnosis.

Les travaux de Gustafson ont été selon moi d'une grande importance en ce qui concerne la maladie de Pick, car ils ont permis d'améliorer le diagnostic clinique du vivant du patient. De plus le travail de Gustafson, parmi les travaux d'autres chercheurs, en formant l'école de Lund et Manchester a permis d'aboutir aux critères cliniques et neuropathologiques pour la démence frontotemporale en 1994⁴⁶, puis au consensus

⁴⁵ <https://fr.wikipedia.org/wiki/Tomodensitométrie>, consulté le 22.10.2018

⁴⁶ Ltd, BMJ Publishing Group. "Clinical and Neuropathological Criteria for Frontotemporal Dementia. The Lund and Manchester Groups." *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 57, no. 4 (April 1, 1994): 416-18. Anglais (E.U.) <https://doi.org/10.1136/jnnp.57.4.416>.

international de 1998 sur les critères de diagnostic clinique de la dégénérescence lobaire frontotemporale⁴⁷. Le premier article résume l'évaluation clinique de centaines de patients et l'analyse neuropathologique de 60 cerveaux. Ce qui en fait pour l'époque la plus grande étude au monde concernant la démence frontotemporale.

Deux types d'histologie peuvent être retrouvées dans la démence frontotemporale :

- histologie typique de Pick caractérisée par une gliose astrocytaire, des inclusions dans les corps intraneuronales et un ballonnement des neurones dans toutes les couches corticales ;
- histologie plus commune, où il y a une perte neuronale et des changements spongiformes (microvacuolisation), accompagnés de glioses astrocytiques modérées ou sévères dans les couches externes du cortex.

Ce choix de distinguer ces deux types histologiques est un compromis pour maintenir d'une certaine manière le terme de Pick, malgré le changement de nom de la maladie en « démence frontotemporal ». Cela laisse également la porte ouverte à des étiologies différentes pour ces deux sous-types.

En ce qui concerne les points clés concernant le diagnostic clinique de la démence frontotemporale, ils sont regroupés en plusieurs sous-catégories :

- les troubles comportementaux qui évoluent lentement et englobent la désinhibition, les stéréotypies, l'impulsivité, etc... ;
- les symptômes affectifs, comme la dépression, l'anxiété, l'indifférence émotionnelle, etc... ;
- les troubles du langage, avec une réduction progressive de la parole, des stéréotypies, l'écholalie pour aboutir au mutisme ;
- l'orientation spatiale et les praxies, qui sont préservées.

Pour l'examen clinique, on peut relever l'apparition précoces de réflexes primitifs. Pour les examens paracliniques, l'EEG et les tests neuropsychologiques sont toujours d'actualité, auxquels s'ajoute l'imagerie cérébrale structurale et/ou fonctionnelle.

Le consensus de 1998 regroupe non seulement les universités de Lund et de Manchester, mais aussi des universités américaines, canadiennes, françaises... Ensemble, les spécialistes se mettent d'accord sur une nouvelle terminologie et classification. La démence frontotemporale devient la dégénérescence lobaire frontotemporale et se subdivise en trois syndromes cliniques :

- démence frontotemporale (DFT) ;
- aphasie non-fluente progressive (AP) ;
- démence sémantique (DS).

Ces trois syndromes se distinguent par leur tableau clinique, mais également par la distribution de l'atrophie : frontale et symétrique pour la DFT, asymétrique et temporale gauche pour AP et bilatérale, temporale antérieure pour la DS.

La distinction de deux sous-types histologiques est maintenue.

Pour chacun des trois syndromes, une liste de critères cliniques et des résultats des examens paracliniques est établie, afin d'en faciliter le diagnostic.

⁴⁷ Neary, D., J. S. Snowden, L. Gustafson, U. Passant, D. Stuss, S. Black, M. Freedman, et al. "Frontotemporal Lobar Degeneration A Consensus on Clinical Diagnostic Criteria." *Neurology* 51, no. 6 (December 1, 1998): 1546–54. Anglais (E.U.) <https://doi.org/10.1212/WNL.51.6.1546>.

Les examens paracliniques utilisés sont :

- les **examens neuropsychologiques** : en particulier, ceux qui testent la fonction du lobe frontal, comme par exemple le Wisconsin card sorting test⁴⁸ ;
- **l'EEG** ;
- **l'imagerie** structurelle par CT ou IRM et fonctionnelle par PET et SPECT.

L'étiologie de la DLFT reste toujours inconnue, cependant, ils citent dans leur consensus des études moléculaires ayant montré une mutation sur le chromosome 17 ou 3 dans quelques familles⁴⁹. Ces découvertes génétiques ouvrent de nouvelles portes pour la recherche sur la DLFT.

Kertesz

Andrew Kertesz est professeur de neurologie à l'université de l'Ontario. Il est directeur du centre de recherche sur l'Alzheimer et de neurologie cognitive au St. Joseph's Health Care London. Il a effectué ses études à l'université de Kingston en Ontario puis a étudié la neurologie à Toronto et la neurologie comportementale à Boston. Il a consacré une partie de ses recherches à l'aphasie en particulier sa classification et son traitement, ainsi qu'aux démences.

Kertesz a une vision différente de la démence frontotemporale et l'expose dans plusieurs articles contemporains au consensus de 1998. Son article de 1997⁵⁰ : *Frontotemporal Dementia, Pick Disease, and corticobasal Degeneration. One entity or 3 ?* met en exergue un chevauchement clinique et pathologique entre dégénérescence cortico-basale et la maladie de Pick. Plusieurs études montrent également une association entre la maladie de Pick et la maladie du motoneurone. C'est pour cette raison que Kertesz propose de réunifier ces différents syndromes : la maladie de Pick, la dégénérescence corticobasale et l'aphasie primaire progressive sous le terme de **Complexe de Pick**.

L'histologie et la présence ou non de corps de Pick et de cellules ballonnées ont servi à classer la démence frontotemporale. Avec la découverte de nouveaux processus biochimiques impliqués dans cette maladie, la classification pourrait encore se complexifier. Cependant, la partie du chromosome 17 qui est mutée contient le gène de la protéine Tau associée au microtubule et peut se manifester par des phénotypes variables : DFT, parkinsonisme, aphasie⁵¹. Dans son article de 2003, il écrit :

⁴⁸ Le test de Wisconsin élaboré par David A. Grant et Esta A. Berg en 1948 évalue la flexibilité mentale, c'est un indice de raisonnement abstrait. https://fr.wikipedia.org/wiki/Wisconsin_card_sorting_test consulté le 1.11.2018.

⁴⁹ Poorkaj P, Bird TD, Wijsman E, et al. Tau is a candidate gene for chromosome 17 frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 1998 ;43 : p.815-825 Anglais (E.U.)

⁵⁰ Kertesz, Andrew. "Frontotemporal Dementia, Pick Disease, and Corticobasal Degeneration: One Entity or 3?" *Archives of Neurology* 54, no. 11 (November 1, 1997): 1427–29. Anglais (E.U.) <https://doi.org/10.1001/archneur.1997.00550230090024>.

⁵¹ Wilhelmsen KC, Lynch T, Pavlou E, et al. Localization of disinhibition dementia parkinsonism amyotrophy complex to 17q21-22. *Am J Hum Genet.* 1994 ;55 :1159-1165 Anglais (E.U.)

« Often the same mutation results in different clinical presentations and variable pathology ⁵²». Anglais (E.U.)

Dans ce même article, la définition du complexe de Pick est élargie à la paralysie supranucléaire progressive.

Synthèse

Avec l'École de Lund et Manchester, la maladie de Pick change de définition, en se réduisant à l'histologie décrite par Alzheimer. Avec cela, elle se trouve englobée dans une entité plus grande : la démence fronto-temporale. De nouvelles entités apparaissent avec la démence sémantique et l'aphasie primaire progressive. La classification se complexifie. Néanmoins, et c'est une première à ma connaissance, elle est internationalement reconnue.

Grâce à la précision des tableaux cliniques élaborés par l'école de Lund et Manchester et aux techniques d'imagerie cérébrale, le diagnostic peut être fait du vivant du patient dans la majorité des cas. Cette période est marquée par les innovations technologiques, avec le CT scan et les découvertes génétiques et en biologie moléculaire. Cela amène un éclairage nouveau sur la démence fronto-temporale, en expliquant certains mécanismes physiopathologiques, mais paradoxalement la délimite moins nettement. En effet, des maladies différentes peuvent présenter la même mutation génétique. C'est l'argument principal de Kertesz pour défendre son concept de « Complexe de Pick » regroupant la démence frontotemporale, la dégénérescence cortico-basale, l'aphasie primaire progressive et la paralysie supranucléaire progressive.

Conclusion

Le tableau ci-dessous résume les principaux points relevés au sein de chaque période :

	Germanophone	Francophone	Anglo-saxonne
Terme	Maladie de Pick	Maladie de Pick	Démence fronto-temporale/ Complexe de Pick
Anamnèse	Individuelle, narrative, détaillée et descriptive.	Individuelle ou globale. Synthétique, structurée. Ébauche de tableau clinique	Généralement globale. Mise en évidence de symptômes communs. Élaboration d'un tableau clinique
Histologie	- Spécifique (corps de Pick et	• Corps de Pick et cellules ballonnées	- Typique de Pick (corps de Pick et

⁵² Kertesz, Andrew. "Pick Complex: An Integrative Approach to Frontotemporal Dementia: Primary Progressive Aphasia, Corticobasal Degeneration, and Progressive Supranuclear Palsy." *The Neurologist* 9, no. 6 (November 2003): p.315. Anglais (E.U.) <https://doi.org/10.1097/01.nrl.0000094943.84390.cf>.

	cellules ballonnées) - non-spécifique. Aucune influence sur la classification	<ul style="list-style-type: none"> • Corps de Pick sans cellules ballonnées • Cellules ballonnées sans corps de Pick • non-spécifique. Détermine la classification 	cellules ballonnées) - Commune (perte neuronale et gliose) Détermine la classification
Examen paraclinique	Examen macroscopique et histologique	Idem + EEG et tests neuropsychologiques	Tests neuropsychologiques, rCBF, CT-scan
Génétique	Note l'existence de cas familiaux	Idem	Découverte mutations génétiques
Protéinopathie	-	-	+

À noter que l'histologie demeure encore aujourd'hui le seul moyen de poser un diagnostic certain de démence fronto-temporale. La clinique est souvent évocatrice. Les techniques d'imagerie et la ponction lombaire permettent d'exclure d'autres causes aux symptômes présents (tumeurs, abcès, quelques autres démences, ...). Cependant, il reste difficile de poser un diagnostic avec certitude du vivant du patient. Cela vaut pour la démence fronto-temporale, mais également pour les autres types de démence.

Même si Kertesz a peu de partisans, sa vision défendant un continuum entre différentes maladies neurologiques est intéressante. C'est un concept déjà présent dans les années séparant les périodes germanophone et francophone, où « certains auteurs vont alors considérer la Mpi et la MA comme des variantes d'une même pathologie dégénérative se présentant selon un continuum entre les deux affections »⁵³. Certes, cela ne concerne que les maladies de Pick et d'Alzheimer et leur unicité n'a jamais perduré. Mais, cela démontre que l'idée de rassembler des maladies existant distinctement n'est pas nouvelle. Cependant, regrouper des maladies sous une même dénomination est difficile à faire accepter par la communauté scientifique. Kertesz en est un bon exemple.

Je considère pour ma part que ce dernier défend une vision avant-gardiste de la démence fronto-temporale, bien que le terme choisi : « complexe de Pick » le soit moins. En effet, les avancées en matière de génétique et de biologie moléculaire des années 90 à nos jours, vont dans le sens d'un continuum entre la démence fronto-temporale et les maladies neuro-musculaires :

⁵³ Derouesné, Christian. "[From Arnold Pick's original descriptions to frontotemporal dementia: the present enlightened by the past an historical approach]." *Geriatric Et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillessement* 12, no. 1 (March 2014): p.77. <https://doi.org/10.1684/pnv.2014.0452>.

« The frontotemporal dementias have proven themselves to not be a bridge exclusively to ALS, but rather to a widening spectrum and variety of neuromuscular diseases »⁵⁴.
Anglais (E.U.)

Malgré cette constatation, la démence fronto-temporale reste une entité distincte, avec une classification qui se complexifie de plus en plus, avec la découverte de mutations génétiques et de protéinopathies. L'article de Larageorgiou *et al.* de 2014⁵⁵, cite au moins huit gènes pouvant présenter des mutations en lien avec la DFT. Il est probable que depuis, d'autres ont été découverts. La mise en évidence de différentes protéinopathies (tau, ubiquitine, ...) ainsi que leurs sous-types permet de mieux appréhender les mécanismes physiopathologiques, mais rend également la classification plus compliquée. Et ce, d'autant plus qu'un gène muté ne correspond pas toujours à une protéinopathie définie.

Cela peut donner naissance à diverses classifications : clinique, histopathologique ou génétique. Chacune à son utilité, bien qu'aucune ne reflète exactement la réalité. Les classifications génétiques et histopathologique découlent des recherches récentes et sont porteuses d'espoir quant à la découverte d'éventuels traitements curatifs par leur action directe sur le gène muté ou sur le type de protéine accumulée s'accumulant, par exemple. La classification clinique est utilisée dans la pratique actuelle. Mais peut-on imaginer que dans le futur, si un traitement ciblant les protéines s'avère efficace, le terme de démence fronto-temporale disparaîtra au profit d'une Ubiquino-pathie, par exemple ?

Sachant qu'une accumulation d'ubiquitine peut donner ce que nous nommons actuellement la démence fronto-temporale, mais aussi la maladie du motoneurone, le fait de les traiter de la même manière, rendrait leur distinction inutile et les deux pourraient être regroupées sous le nom d'Ubiquinopathie ?

Il sera intéressant de suivre la classification de la démence fronto-temporale dans le futur. Ainsi, que d'imaginer, quelles nouvelles technologies révolutionneront sa conception.

⁵⁴ Ng, Adeline SL, Rosa Rademakers, and BL Miller. "Frontotemporal Dementia: A Bridge between Dementia and Neuromuscular Disease." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1338, no. 1 (March 2015): p.20 Anglais(E.U.) <https://doi.org/10.1111/nyas.12638>.

⁵⁵ Karageorgiou, Elissaios, and Bruce L. Miller. "Frontotemporal Lobar Degeneration: A Clinical Approach." *Seminars in Neurology* 34, no. 2 (April 2014): p.190 Fig 1. Anglais(E.U.) <https://doi.org/10.1055/s-0034-1381735>.

Annexes

Terminologie chronologique ⁵⁶

→ 1892 « démences préséniles »

Ce terme englobe entre autres la maladie d'Alzheimer et de Pick

1892 Atrophies circonscrites

Pick consacre ses recherches aux aphasies et décrit plusieurs cas d'atrophies circonscrites, dont la future maladie qui portera son nom.

Aloïs Alzheimer utilise le terme de « umschriebene senile Hirnatrophie » en parlant de la future maladie de Pick, ce qui signifie : « atrophie cérébrale circonscrite sénile ».

Gans, dans son article de 1922, utilise uniquement le terme de « Picksche Atrophie », alors qu'il parle principalement d'atrophie frontale. Dans les années suivantes le terme d'atrophie circonscrite sera repris dans le monde francophone, participant à la confusion entre les maladies de Pick et d'Alzheimer.

1925 Maladie de Pick

Gans l'utilise en néerlandais : « Ziekte van Pick » en 1925.

Pour Onari et Spatz la maladie de Pick correspond à un processus atrophiant de siège frontotemporel, très progressif, aboutissant à une disparition cellulaire qu'ils considèrent comme un processus hérédodégénératif.

Son utilisation dans les pays francophones ne se fera qu'à partir de 1950 environ par Delay, Brion et Escourrolle qui mettent ainsi fin à la période de confusion régnant entre les maladies de Pick et d'Alzheimer.

Ce terme perdurera longtemps jusqu'en fin du 20^{ème} siècle.

1975 Dégénérescence frontale de type non-Alzheimer = FLD = frontal lobe dementia (Lund) Anglais (E.U.)

Elle détermine un groupe de troubles démentiels associé à une atrophie à prédominance frontotemporelle qui est histologiquement distincte de la maladie de Pick ou d'Alzheimer.

Sur 158 cas de démences organiques, il y en a 26 dont lésions prédominantes dans les lobes frontaux et/ou temporaux et 16 définies comme FLD et 4 comme maladie de Pick (inclusions intraneuronales) et 6 comme étant des diagnostics différentiels (maladie d'Alzheimer, Creutzfeld-Jakob, infarctus thalamique).

1982 Aphasie primaire progressive (Mesulam) = APP

L'aphasie progressive non-fluente est une des sous-catégories de démence frontotemporelle. Habituellement elle se manifeste par une atrophie temporelle gauche. 6

⁵⁶ Est essentiellement basée sur 2 articles :

- Derouesné C. [From Arnold Pick's original descriptions to frontotemporal dementia: the present enlightened by the past an historical approach]. Anglais (E.U.) Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2014 Mar;12(1):74-84.

- Deramecourt V, Lebert F, Pasquier F. Démences frontotemporales. <http://www.em-premium.com/datatraitement/17-43820> [Internet]. 2007 Nov 14 [cited 2017 Feb 23]; Available from: <http://www.em-premium.com/article/67047>

cas avec tableau un insidieux d'aphasie, sont mis en évidence. L'aphasie progresse durant des années, sans jamais être accompagnée d'anomalie comportementale.

1988 Dementia of frontal lobe type (Neary) Anglais (E.U.)

Elle désigne un tableau clinique de démence de type frontal (en évitant de faire référence à la maladie de Pick qui est impossible à différencier cliniquement, mais uniquement histologiquement). Avec ce terme, les auteurs reconnaissent la possibilité de prédominance frontale ou temporale des lésions. Il existe 3 formes : apathique, désinhibée et mixte.

1989 Démence sémantique (Snowden) = DS

Elle correspond à une des sous-catégorie de démence fronto-temporale. Le tableau clinique se distingue de l'APP par une aphasie fluente et une symptomatologie dépassant la sphère du langage, en atteignant également la reconnaissance visuelle.

La distinction entre l'APP et la DS reste un sujet de débat : S'agit-il d'une entité (APP= forme évoluée de DS) ou 2 syndromes autonomes ? Sur cette question les nord-américains et les européens ne sont pas d'accord.

1994 Démence frontotemporale (Lund et Manchester)

Elle se définit comme un syndrome clinique (distinct de la maladie d'Alzheimer, de Creutzfeld-Jakob, de la démence vasculaire sous-corticale et de la maladie de Huntington). Il s'agit d'un terme né d'un consensus entre 2 écoles. Le terme de « maladie de Pick » est abandonné, du moins en ce qui concerne les classifications cliniques officielles.

1998 Dégénérescence lobaire frontale (frontotemporale) (Lund, Manchester, USA, Canada et France)

Il s'agit d'un consensus international sur les critères cliniques et diagnostic de la dégénérescence lobaire frontale.

DLF=processus dégénératif primaire, anatomiquement localisé, quel que soit le pattern histologique sous-jacent, composé de 3 syndromes cliniques prototypiques :

- démence frontotemporale (le + fréquent) (= vf DFT : variant frontal)
- aphasie primaire progressive
- démence sémantique (= vt-DFT : variant temporal DFT)

Pour les cliniciens, DFT= variant comportemental de la DLFT= vf-DFT

Pour les neuropathologistes, DFT= Maladie de Pick, DLFT, maladie du motoneurone, dégénérescence corticobasale, paralysie supranucléaire progressive, maladie des inclusions de neurofilaments intermédiaires, démences sans signe histologique distinctif et les démences avec dégénérescence neurofibrillaire.

C'est pourquoi la terminologie clinique est considérée comme plus fiable et plus opérationnelle pour décrire la symptomatologie du patient de son vivant.

2000 Complexe de Pick (kertes)

Terme regroupant tous les phénotypes cliniques et neuropathologiques des dégénérescences frontotemporale et corticobasales, ainsi que de la paralysie supranucléaire progressive.

2011 Variante comportementale de la démence frontotemporale (consensus d'experts internationaux)

Ce terme est préféré aux :

- variante frontale (car lésion peuvent être frontale ou temporale)
- variante temporale (car utilisé pour les 2 formes de DFT avec troubles du langage ou parfois seulement pour APP)

2013 trouble neurocognitif frontotemporal (majeur et mineur, probable ou possible) DSM V

Ce terme est plutôt utilisé en psychiatrie.