

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Corrélations clinico-pathologiques au sein des dégénérescences
lobaires fronto-temporales : contribution des critères de Rascovsky
dans les présentations comportementales et non
comportementales**

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} octobre 2021 à 18h
au Pôle Formation
par **Baptiste Halleumieux**

JURY

Président :

Madame la Professeure Florence PASQUIER

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Vincent DERAMECOURT

Madame le Docteur Marie-Anne MACKOWIAK

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Thibaud LÉBOUVIER

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

RESUME	1
GLOSSAIRE	2
INTRODUCTION.....	3
I. HETEROGENEITE CLINIQUE	4
II. HETEROGENEITE HISTOLOGIQUE.....	6
III. HETEROGENEITE GENETIQUE	7
MATERIEL ET METHODES	9
I. POPULATION ETUDIEE	9
II. RECUEIL DES DONNEES.....	9
A. <i>Données démographiques.....</i>	9
B. <i>Données cliniques.....</i>	10
C. <i>Données neuropsychologiques.....</i>	11
D. <i>Présentations cliniques.....</i>	13
III. STATISTIQUES.....	14
RESULTATS	15
I. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION ETUDIEE.....	15
II. VALIDATION DES CRITERES DE RASCOVSKY EN FONCTION DE LA PRESENTATION CLINIQUE.....	20
A. <i>Complétion des critères.....</i>	20
B. <i>Diagnostic de DFTc possible</i>	23
C. <i>Délai d'acquisition des critères de Rascovsky.....</i>	24
III. VALIDATION DES CRITERES DE RASCOVSKY EN FONCTION DU SOUS-TYPE HISTOLOGIQUE	26
A. <i>Complétion des critères.....</i>	26
B. <i>Diagnostic de DFTc possible</i>	29
C. <i>Critères de Rascovsky acquis au sein des patients DFTc possibles selon le sous-type histologique</i>	30
DISCUSSION	32
I. CONTRIBUTION DES CRITERES DE RASCOVSKY EN FONCTION DE LA PRESENTATION CLINIQUE INITIALE	33
A. <i>Présentation comportementale</i>	33
B. <i>Présentation langagière non sémantique</i>	34
C. <i>Présentation langagière sémantique</i>	34
D. <i>Présentation motrice.....</i>	35
E. <i>Présentation mnésique.....</i>	35
II. CONTRIBUTION DES CRITERES DE RASCOVSKY AU DIAGNOSTIC DE LA PATHOLOGIE SOUS-JACENTE	37
A. <i>TDP A+B.....</i>	37
B. <i>Pick, FUS et MAPT</i>	38
C. <i>Tauopathies 4R.....</i>	38
D. <i>AGD</i>	39
III. LIMITES DE L'ETUDE.....	40
CONCLUSION.....	41
ANNEXES.....	42
I. ANNEXE 1 : CRITERES DE RASCOVSKY (VERSION ANGLAISE)	42
II. ANNEXE 2 : CRITERES DE RASCOVSKY (VERSION FRANÇAISE).....	43
BIBLIOGRAPHIE	44

RESUME

Introduction : Les dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) représentent la 2^e cause de démence neurodégénérative chez les moins de 65 ans. Elles correspondent à un spectre de pathologies hétérogènes sur le plan clinique, histologique et génétique. Les troubles du comportement sont néanmoins l'un des marqueurs cliniques les plus reproductibles des DLFT. Ils révèlent la maladie dans les démences fronto-temporales (DFTc), présentation comportementale des DLFT, ou apparaissent au cours de l'évolution des présentations non comportementales. Les critères de Rascovsky ont été mis au point pour diagnostiquer ce phénotype comportemental. Ils rassemblent six items et l'acquisition de trois de ces items pose le diagnostic de DFTc.

L'objectif de ce travail était d'évaluer ces critères dans une cohorte clinico-pathologique représentative de l'ensemble du spectre des DLFT.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective. La population étudiée est constituée de patients ayant un diagnostic neuropathologique de DLFT, au sein de plusieurs Centres Mémoires de Ressources et de Recherches (CMRR) de France. Le symptôme initial, le premier diagnostic clinique évoqué, les critères de Rascovsky avec leur date de complétion et les données démographiques ont été recueillies via les courriers médicaux. Chaque patient a ensuite été classé au sein de cinq présentations cliniques (comportementale, langagière non sémantique, langagière sémantique, motrice et mnésique) en fonction du symptôme initial et/ou du premier diagnostic clinique évoqué.

Résultats : 56 patients ont été inclus. 46,4% étaient des DLFT-TDP (dont 7,1% de TDP-C) et 50% des DLFT-Tau (dont 23,2% de tauopathies 4R et 3,6% de maladie de Pick).

Au cours de l'évolution, 76,8% des patients DLFT remplissent la définition de *DFTc possible*, parmi lesquels 51% sont issus de la présentation comportementale et 28% de la présentation mnésique. Dans les présentations non comportementales, plus de 60% des patients remplissent la définition de *DFTc possible* au cours de l'évolution à l'exception de la présentation motrice où seuls 16,6% des patients la remplissent.

Respectivement 86,4%, 63,4% et 61,5% des patients ayant une DLFT TDP A+B, une maladie à grains argyrophiles (AGD) et une tauopathie 4R remplissent la définition de *DFTc possible*. Parmi les patients *DFTc possibles*, 44,2% proviennent du sous-type TDP A+B et 18,6% des tauopathies 4R.

Discussion : Ce travail démontre que 65,6% des patients des présentations non comportementales remplissent au moins trois des six critères de Rascovsky (76,9% en excluant la présentation motrice). Plus de 60% des patients de chaque sous-type histologique la remplissent également.

L'évaluation des critères de Rascovsky semble donc pertinente quelle que soit la présentation clinique des DLFT. Ainsi, les troubles du comportement apparaissent comme un marqueur majeur du spectre des DLFT et pourraient participer à discriminer certains sous-types histologiques.

GLOSSAIRE

AGD	Maladie à grains argyrophiles
APP	Aphasie Primaire Progressive
APPlo	Aphasie Primaire Progressive logopénique
APPnf	Aphasie Primaire Progressive non fluente
APPse	Aphasie Primaire Progressive sémantique
BAC	Baccalauréat
C9ORF72	Chromosome 9 Open Reading Frame 72
CMRR	Centres Mémoires de Ressources et de Recherches
DCB	Dégénérescence Cortico-Basale
DCL	Démence à Corps de Lewy
DFTc	Démence Fronto-Temporale comportementale
DLFT	Dégénérescence Lobaire Fronto-temporale
FUS	Fused in Sarcoma
MA	Maladie d'Alzheimer
MAPT	Microtubule-associated Protein Tau
MDRS	Mattis Dementia Rating Scale
MMSE	Mini-Mental State Examination
NPI	Inventaire Neuro-Psychiatrique
PGRN	Progranuline
PSP	Paralysie Supra-Nucléaire
RL/RI 16	Rappel libre/rappel indicé à 16 items
TDP	Tardopathies
TDP-43	TAR-DNA Binding Protein-43
TMT	Trail Making test

INTRODUCTION

Les dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) sont la deuxième cause de démence neurodégénérative après la maladie d'Alzheimer (MA) chez les moins de 65 ans (1,2). Leur prévalence en population générale est estimée entre 15 et 22/100 000 (3). Elle est d'autant plus fréquente que les sujets ont moins de 65 ans (4).

C'est en 1892 qu'Arnold Pick fait la première description clinique moderne de DLFT à partir d'un patient présentant des troubles du comportement, du langage et de la mémoire (5). L'analyse anatomopathologique révèle une atrophie focalisée du lobe temporal, à la différence des atrophies globales retrouvées jusqu'alors chez les patients déments. Arnold Pick rapporte ensuite plusieurs autres cas de patients présentant des syndromes focaux associés à une atrophie du lobe frontal et/ou temporal. Alois Alzheimer finit par mettre en évidence chez ces patients des inclusions intraneuronales argyrophiles qu'il nomme « corps de Pick » en 1911 (6). Cette entité est alors nommée maladie de Pick.

Au fil des années, ce concept se fragmente avec l'identification de phénotypes cliniques et de pathologies différentes, ayant comme point commun une atteinte fronto-temporale (7,8). Ainsi, les DLFT correspondent à un spectre de différentes pathologies, sous-tendues par un processus neurodégénératif ciblant les lobes frontaux et temporaux.

I. Hétérogénéité clinique

On distingue parmi les phénotypes cliniques possibles de DLFT la présentation comportementale ou démence fronto-temporale (DFTc), et les présentations langagières, qui correspondent à des aphasies primaires progressives (APP).

Les premiers critères diagnostics des DFTc ont été établis en 1994, révisés en 1998 et enfin en 2011 par Rascovsky (9–11).

Les critères de Rascovsky ont été établis à partir de 406 patients ayant une DLFT confirmée sur l'histopathologie et un diagnostic clinique soit de DFTc soit d'une autre pathologie neurologique ou psychiatrique. La moitié des patients a constitué le groupe original générant les critères, l'autre moitié a permis d'en évaluer la spécificité. Parmi les 203 patients du groupe original, 27 ont été exclus car présentant des pathologies concomitantes, des présentations cliniques non concordantes (APP ou présentation dominée par un syndrome extra-pyramidal) ou trop peu d'informations cliniques. Parmi les 176 cas restants, 137 ont rempli à la fois les critères de 1998 et les critères réactualisés.

La définition de « *DFTc possible* » selon Rascovsky requiert au moins trois des six critères suivants : désinhibition, apathie et/ou inertie, perte de sympathie et/ou d'empathie, comportements persévérants et/ou compulsifs, hyperoralité, profil neuropsychologique dysexécutif. La définition de « *DFTc probable* » implique en plus de trois de ces paramètres, une atteinte des régions frontales et/ou temporales en imagerie morphologique ou fonctionnelle. La sensibilité de ces nouveaux critères est de 86% pour les *DFTc possibles* et 76% pour les DFTc probables, contre 53% pour les critères de 1998 (11).

Les APP ont été décrites par Mesulam en 1982 (12). Elles correspondent à une altération isolée et progressive du langage, entraînant une atteinte de la production du langage, de la dénomination ou de la syntaxe. En fonction des caractéristiques cliniques, plusieurs variants ont été décrits : l'APP non fluente (APPnf) en cas d'agrammatisme et/ou de discours laborieux et/ou hésitant ; l'APP sémantique (APPse) en cas de troubles de compréhension ou de dénomination ; l'APP logopénique (APPlo) en cas de manque du mot ou de troubles de répétition (13). L'APP reste un diagnostic syndromique et les deux premiers variants sont essentiellement retrouvés dans le spectre des DLFT alors que l'APPlo est plutôt en lien avec la MA (14,15).

Par ailleurs, d'autres caractéristiques cliniques peuvent s'associer à ces présentations cliniques telle qu'une atteinte du motoneurone ou un syndrome parkinsonien atypique type paralysie supra-nucléaire (PSP) ou dégénérescence cortico-basale (DCB).

Ces phénotypes langagiers et comportementaux, plus ou moins agrémentés de signes moteurs pouvant être au premier plan, aboutissent à une extraordinaire diversité clinique. La rapidité d'évolution diffère en fonction du phénotype clinique et d'autres paramètres cliniques ou génétiques (16). Mais cette hétérogénéité clinique garde un caractère arbitraire puisqu'il existe un large recouvrement entre les différentes présentations comportementales, langagières et motrices, ce qui renforce le concept de DLFT comme continuum. Ceci est d'autant plus vrai que plus la pathologie progresse, plus la frontière entre ces différents phénotypes se rétrécit. Ainsi, les phénotypes comportementaux finissent par développer des troubles du langage et inversement (17–19).

II. Hétérogénéité histologique

Les progrès de la neuropathologie ont permis de différencier plusieurs types de DLFT en fonction de la nature des inclusions pathologiques. Les trois groupes moléculaires principaux de DLFT sont les tauopathies (DLFT-Tau) caractérisées par l'agrégation de protéine TAU, les tardopathies (DLFT-TDP) caractérisées par l'accumulation de la TAR-DNA Binding Protein-43 (TDP-43) et les DLFT liées à l'accumulation de la protéine Fused in Sarcoma (FUS) (20,21).

Les tauopathies représentent 40% des DLFT (22,23). Elles se caractérisent par l'accumulation de protéine TAU sous forme d'inclusions neuronales et/ou gliales. Elles se divisent en trois groupes en fonction du nombre de répétition de domaines de fixation aux microtubules sur la protéine de tau agrégée : trois répétitions (3R) pour la maladie de Pick, quatre (4R) pour la PSP, la DCB et la maladie à grains argyrophiles (AGD) ou un mélange des deux (3/4R), comme dans certaines mutations *MAPT*.

Les TDP représentent plus de 50% des cas de DLFT et se scindent en quatre sous-types histologiques en fonction de la localisation et de la morphologie des inclusions (type A, B, C ou D) (20,23,24).

Les DLFT-FUS sont de découverte plus récente. Elles sont plus rares, environ 10% des DLFT (8,25).

Dans le spectre des DLFT, les corrélations clinico-pathologiques sont particulièrement faibles. Un même sous-type anatomopathologique peut en effet correspondre à plusieurs phénotypes cliniques (26,27) : là aussi, le concept unificateur des DLFT prend toute sa place comme illustré dans la **Figure 1**.

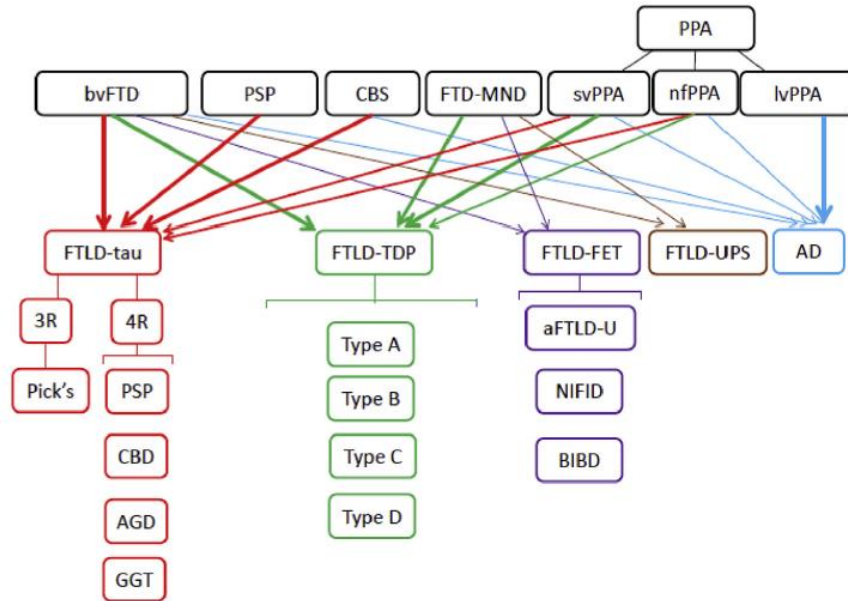


Figure 1 : Corrélations clinico-pathologiques au sein du spectre des DLFT. Olney NT et al 2017 (27)

FTD = Frontotemporal dementia ; FTLT = frontotemporal lobar degeneration ; bvFTD = behavioral variant FTD ; PSP = progressive supranuclear palsy ; CBS = corticobasal syndrome ; FTD-MND = frontotemporal dementia with motor neuron disease ; PPA = Primary progressive aphasia ; svPPA = semantic variant PPA ; nfPPA = nonfluent/agrammatic variant primary progressive aphasia ; lvPPA = logopenic primary progressive aphasia ; FTLT-tau = Frontotemporal Lobar Degeneration-Tau ; Pick's = Pick's disease ; CBD = Corticobasal Degeneration ; AGD = Argyrophilic Grain Disease ; GGT = Globular Glial Tauopathy ; FTLT-TDP = Frontotemporal lobar degeneration-TAR DNA-binding protein ; FET = FUS, EWS, and TAF15 protein family ; FTLT-FET = Frontotemporal Lobar Degeneration-FET ; FTLT-U = ubiquitin-positive FTLT ; aFTLT-U = atypical FTLT-U ; NIFID = neuronal intermediate filament inclusion disease ; BIBID = basophilic inclusion body disease ; FTLT-UPS = Frontotemporal Lobar Degeneration-Ubiquitin Proteasome System ; AD = Alzheimer disease

III. Hétérogénéité génétique

Trente à 50% des DLFT ont une histoire familiale (28,29). Les progrès génétiques ont permis d'identifier trois gènes dont les mutations sont les principales causes de DLFT héréditaires avec un mode de transmission autosomal dominant :

- Le gène de la *progranuline* (PGRN), dont les mutations concernent 13% des DLFT familiales (30). Les phénotypes cliniques qui en découlent sont très variables et hétérogènes de manière inter et intra-familiale.
- Le gène Chromosome 9 Open Reading Frame 72 (*C9ORF72*), dont la mutation (expansion de répétitions d'héxanucléotides) concerne 7 à 30% des DLFT (31).

- Le gène codant pour la Microtubule-associated Protein Tau (*MAPT*) représente 3% des DLFT et 10% des formes familiales de DLFT (31).

Par ailleurs, des mutations sont retrouvées chez 7% des patients ayant une DLFT apparemment sporadique, sans histoire familiale rapportée (31,32).

Les DLFT regroupent donc un large spectre de phénotypes cliniques qui peuvent s'associer et de pathologies hétérogènes dont les frontières restent floues. Au fur et à mesure de leur évolution, les manifestations cliniques finissent par se rejoindre, notamment sur le plan comportemental.

Les critères de Rascovsky sont validés pour diagnostiquer une DFTc en permettant notamment de la distinguer d'une MA ou d'un autre trouble psychiatrique. Cependant, l'intérêt de ces critères a rarement été évalué dans des cohortes clinico-pathologiques de DLFT incluant l'ensemble du spectre clinique dont des présentations non comportementales d'une part ; et pour prédire le processus pathologique sous-jacent d'autre part.

L'objectif de notre étude était donc (1) d'évaluer les critères de Rascovsky dans l'ensemble du spectre des DLFT, incluant les présentations non comportementales ; (2) d'étudier la corrélation entre ces critères et le sous-type histologique sous-jacent dans une population de patients DLFT autopsiés de différents centres mémoires de France.

Matériel et Méthodes

I. Population étudiée

Il s'agit d'une étude épidémiologique observationnelle rétrospective et multicentrique. Les critères d'inclusions étaient les suivants : (1) patients suivis en Centres Mémoires de Ressources et de Recherches (CMRR) ; (2) dossier clinique disponible, comprenant un nombre de courriers médicaux et un recueil d'anamnèse suffisant pour retracer l'histoire naturelle de la maladie (à la discrétion de l'examineur) ; (3) au moins une évaluation neuropsychologique disponible ; (4) DLFT confirmée par une analyse histopathologique post-mortem.

Ces dossiers ont été recueillis dans plusieurs CMRR de France : Angers, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (Paris Sud - la Pitié-Salpêtrière), Strasbourg-Colmar, Lille-Bailleul et Marseille. Dans notre étude les patients PSP et DCB ont été rassemblés en un seul groupe de pathologie « *tauopathies 4R* » et les patients TDP-A et TDP-B en « *TDP A+B* ».

II. Recueil des données

A. Données démographiques

Les caractéristiques démographiques suivantes ont été récupérées : sexe, date de naissance, date de décès, date du premier symptôme rapporté, date de la première consultation neurologique, niveau socio-culturel réparti en trois degrés : inférieur au baccalauréat (BAC), BAC à BAC +2 et supérieur à BAC +2.

A partir de ces données, ont été calculés l'âge au premier symptôme, l'âge de décès, l'âge à la première consultation neurologique et la durée d'évolution de la maladie.

B. Données cliniques

A partir des différents courriers médicaux (consultation libérale, consultation hospitalière, hospitalisation de jour ou hospitalisation complète) les données suivantes ont été récoltées :

- Les antécédents familiaux psychiatriques et neurologiques. Ces derniers étant hiérarchisés selon le score de Goldman : un score de 3 ou moins est considéré comme révélateur d'une histoire neurodégénérative familiale (28) ;
- Le premier symptôme rapporté : anarthrie ou dysarthrie, aphasie, apraxie, dysarthrie, troubles de la mémoire, apathie, autre trouble du comportement ;
- Le premier diagnostic clinique évoqué : APPnf, DCB, Démence à Corps de Lewy (DCL), DFTc, APPse, MA, Maladie de Parkinson, PSP, troubles psychiatriques ;
- L'acquisition des critères de Rascovsky (**Annexe 1 et 2**) avec leur date d'apparition correspondante :
 - A. Désinhibition : présence d'un comportement social inapproprié et/ou d'une perte des convenances sociales et/ou d'une impulsivité ou imprudence et/ou d'une négligence ;
 - B. Apathie : présence d'une apathie et/ou d'une inertie
 - C. Empathie : présence d'une perte d'empathie et/ou d'une perte de sympathie ;
 - D. Stéréotypies : présence de mouvements simples répétitifs et/ou de comportements compulsifs ou ritualisés et/ou de stéréotypies verbales et/ou d'idées fixes ;
 - E. Hyperoralité : présence d'une modification des préférences

alimentaires et/ou d'une appétence pour le sucré et/ou d'une glotonnerie et/ou d'une consommation compulsive d'alcool ou de cigarettes et/ou d'une PICA.

- F. Profil exécutif prédominant : déficit dans les tests exécutifs (F.1) **et** préservation relative de la mémoire épisodique (F.2) **et** préservation relative des fonctions visuo-spatiales (F.3).

Le diagnostic de *DFTc possible* selon Rascovsky nécessite l'acquisition d'au moins trois de ces six critères.

L'ensemble de ces informations a été validé avec le médecin référent du dossier du patient par un entretien reprenant ces données cliniques afin de ne pas interpréter à tort certains éléments des courriers médicaux.

C. Données neuropsychologiques

Les données neuropsychologiques de l'évaluation initiale ou secondaire des patients ont été systématiquement recueillies quand elles étaient disponibles. Les scores bruts aux tests psychométriques ont été colligés.

Un neuropsychologue expérimenté a analysé les évaluations psychométriques et a déterminé, en aveugle du diagnostic pathologique, si le patient remplissait ou non le *critère F (Annexe 1 et 2)*. Celui-ci est défini par un déficit des fonctions exécutives (F.1) associé à une préservation relative de la mémoire épisodique (F.2) et des fonctions visuo-spatiales (F.3). Le *critère F* impliquant nécessairement le jugement des trois sous-critères, une fenêtre de 6 mois a été retenue, au sein de laquelle les résultats aux tests neuropsychologiques pouvaient être considérés dans la même temporalité. En effet, les tests administrés d'une évaluation à une autre

n'étant pas identiques, ce choix a permis d'accroître les données disponibles pour juger ce critère. Par exemple, les tests permettant de juger les sous-critères F.1 et F.3, passés en janvier, pouvaient être considérés en même temps qu'un test relatif au critère F.2 passé en mars.

Concernant les sous-critères F.2 et F.3, les règles suivantes ont été fixées afin de minimiser l'interprétation subjective qu'il est possible de donner au terme « relative » (relatif) :

- Pour F.2, ce qui permettait de passer d'un trouble mnésique *léger* (et donc une préservation relative de la mémoire épisodique, c'est-à-dire le sous-critère rempli) à un trouble *avéré* (c'est-à-dire le sous critère non rempli) était un défaut de réactivité suffisante aux indices sémantiques au test du rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI16). Ainsi, la préservation mnésique est relative aux autres difficultés (notamment le défaut d'attention ou d'organisation stratégique du rappel mnésique, attribué aux fonctions exécutives).
- Pour F.3, le même principe a été retenu. Ainsi, par exemple, le score à l'épreuve de la copie de la figure de Rey n'a jamais été considéré sans le « type » de copie, permettant ainsi d'écarter les échecs imputables à un défaut de planification (et donc attribuable aux fonctions exécutives).

D'autres règles ont été établies préalablement pour systématiser la procédure de jugement, notamment pour parer au fait que certaines données puissent être contradictoires. Ainsi, en cas de contradiction entre le score à une épreuve spécifique (par exemple Trail Making Test [TMT] ou test de Stroop) et celui d'une batterie (par exemple la batterie rapide d'efficiency frontale ou la Mattis dementia

rating scale [MDRS]), le score retenu était celui de l'épreuve spécifique. En cas de contradiction entre les scores à des tests spécialisés (par exemple, TMT vs Stroop), ou en cas de contradiction supposée impliquant l'absence de scores (par exemple. TMT vs Stroop abandonné, ou Stroop vs administration non possible du TMT), le jugement du sous-critère correspondant s'est appuyé sur les interprétations originales des neuropsychologues, issues des comptes rendus.

Le mini-mental state examination (MMSE) (ou ses sous-scores) a été écarté de la phase de jugement. Le sous-score initiation de la MDRS n'a jamais été considéré de manière isolée pour juger le sous-critère F.1, compte tenu du peu de spécificité de ce dernier, et de sa grande sensibilité. Une baisse isolée de ce sous-score ne permettait donc pas de répondre au sous-critère F.1 selon notre procédure.

Enfin, lorsqu'un des trois sous-critères est jugé non rempli, et que les autres ne peuvent être renseignés faute de données disponibles, il a été considéré que le critère entier ne pouvait être acquis (compte tenu du fait que chaque sous-critère doit être indépendamment rempli). En revanche, lorsqu'un seul sous-critère est rempli mais que les autres ne peuvent être renseignés faute de données disponibles, il a été considéré qu'il n'y avait pas assez d'information pour juger si le critère était acquis ou non.

D. Présentations cliniques

Une présentation clinique a été attribuée en fonction du (ou des) premiers symptôme(s) rapporté(s) et/ou du premier diagnostic clinique évoqué. En cas de symptômes multiples, a été considéré comme premier symptôme celui prédominant dans les courriers médicaux ou lors de l'entretien. En cas de doute ou de discordance entre le premier symptôme et le premier diagnostic clinique évoqué, une

présentation a été attribuée après relecture du dossier. Cinq présentations cliniques différentes ont été définies :

- Présentation comportementale : patients ayant comme premier symptôme des troubles du comportements ou psychiatriques **et/ou** un premier diagnostic clinique évoqué des troubles psychiatriques ou une DFTc.
- Présentation langagière non sémantique : patients ayant comme premier symptôme une dysarthrie ou une anarthrie (quand ces deux symptômes sont prédominants par rapport à l'aspect moteur clinique du patient), ou une aphasie sans argument pour un trouble sémantique **et/ou** un premier diagnostic clinique d'APPnf.
- Présentation langagière sémantique : patients ayant comme premier diagnostic clinique une APPse.
- Présentation motrice : patients ayant comme premier symptôme des troubles de la marche et/ou de l'équilibre, un syndrome parkinsonien **et** un premier diagnostic clinique de syndrome cortico-basal ou de PSP.
- Présentation mnésique : patients ayant comme premier symptôme des troubles mnésiques **et/ou** un premier diagnostic clinique de MA typique.

III. Statistiques

Les résultats ont été présentés sous la forme de moyennes \pm écart-types ou de pourcentages. Ce travail est essentiellement descriptif. Le faible effectif de certains groupes a empêché la réalisation de tests statistiques valables.

Résultats

I. Caractéristiques de la population étudiée

Parmi les 120 patients éligibles initialement, 64 ont été exclus (**Figure 2**). Trente-quatre devant l'absence de bilan neuropsychologique et 30 pour évaluation neuropsychologique incomplète, c'est-à-dire ne permettant pas de conclure à l'acquisition ou non du critère neuropsychologique (*critère F*) de Rascovsky.

Au total, 56 patients ont ainsi été analysés. Quarante-deux (75%) sont issus du CMRR de Lille-Bailleul, 10 (17,8%) du CMRR de La Pitié-Salpêtrière, 2 (3,57%) du CMRR d'Angers et 2 (3,57%) du CMRR de Colmar.

Par ailleurs, treize entretiens n'ont pas été possible car le médecin référent n'était pas disponible.

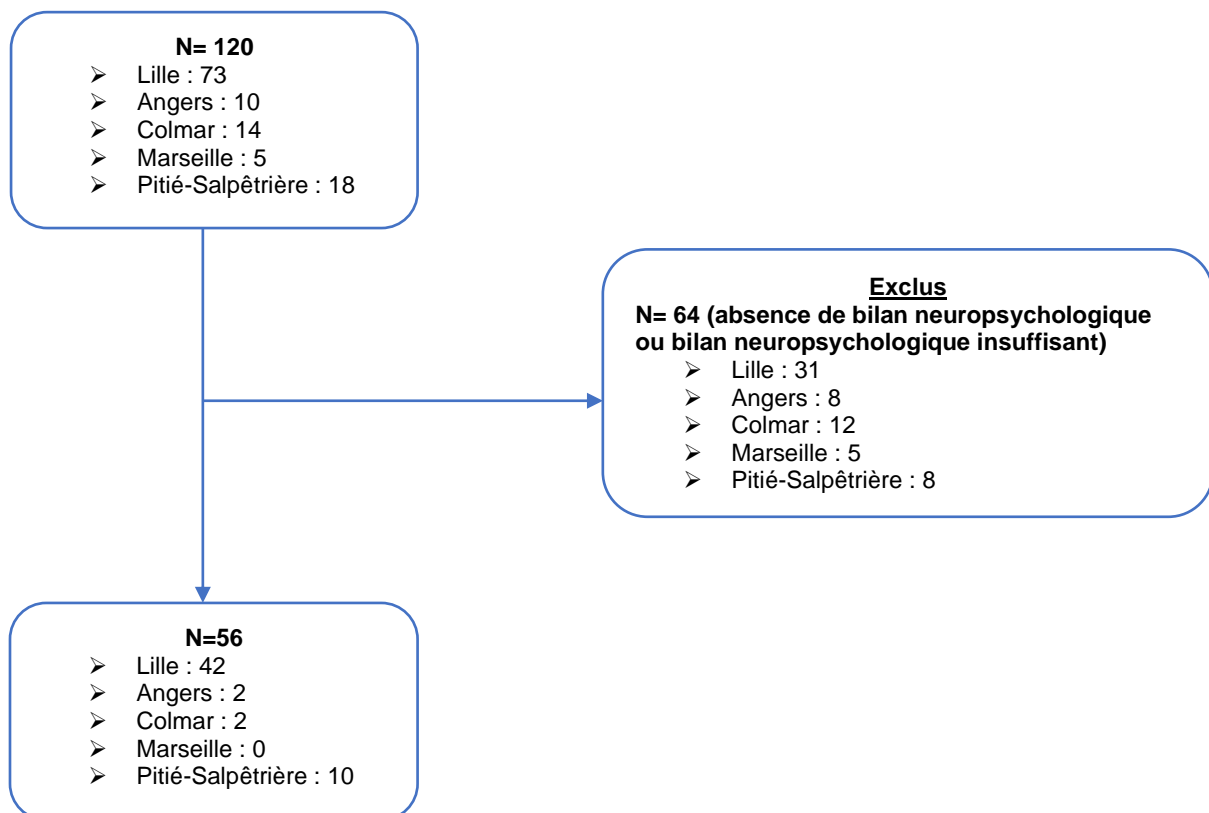


Figure 2 : Diagramme de flux

L'ensemble des caractéristiques démographiques des patients est représenté sur le **Tableau 1**.

Les patients étaient majoritairement des hommes dans la cohorte entière (62,5%) et dans chacune des présentations cliniques (66,7%) à l'exception de la présentation langagière non sémantique (37,5%). En fonction de la présentation initiale, on retrouvait entre 33,3% et 37,5% d'antécédents familiaux à l'exception des patients de la présentation langagières sémantique et de la présentation motrice qui n'en présentaient aucun. La répartition des niveaux socio-culturels semblait identique entre les présentations cliniques avec une prédominance de niveau socio-culturel bas (inférieur au BAC). L'âge de décès allait de 65 ans en moyenne pour la présentation comportementale à 77 ans pour la présentation mnésique.

	Cohorte (n=56)	Prés. Comp. (n=24)	Prés. Lang. Non sémantique (n=8)	Prés. Lang. Sémantique (n=3)	Prés. motrice (n=6)	Prés. mnésique (n=15)
Sexe, n (%)						
Homme	35 (62,50)	16 (66,67)	3 (37,50)	2 (66,67)	4 (66,67)	10 (66,67)
Femme	21 (37,50)	8 (33,33)	5 (62,50)	1 (33,33)	2 (33,33)	5 (33,33)
Latéralité, n (%)						
Droitier	49 (87,50)	21 (87,50)	7 (87,50)	2 (66,67)	6 (100)	13 (86,67)
Gaucher	2 (3,57)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (6,67)
Ambidextre	2 (3,57)	0 (0)	0 (0)	1 (33,33)	0 (0)	1 (6,67)
Inconnu	3 (5,36)	2 (8,33)	1 (12,50)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Niveau socio-culturel, n (%)						
< BAC	27 (48,21)	10 (41,67)	4 (50)	1 (33,33)	3 (50)	9 (60)
BAC-BAC+2	11 (19,64)	5 (20,83)	1 (12,50)	1 (33,33)	1 (16,67)	3 (20)
> BAC+2	15 (26,79)	8 (33,33)	3 (37,50)	1 (33,33)	1 (16,67)	2 (13,33)
Inconnu	3 (5,36)	1 (4,17)	0 (0)	0 (0)	1 (16,67)	1 (6,67)
Antécédent familial cognitif, n (%)						
1	2 (3,57)	2 (8,33)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2	10 (17,86)	5 (20,83)	1 (12,50)	0 (0)	0 (0)	4 (26,67)
3	5 (8,93)	2 (8,33)	2 (25)	0 (0)	0 (0)	1 (6,67)
3,5	8 (14,29)	4 (16,67)	1 (12,50)	0 (0)	0 (0)	3 (20)
4	31 (55,36)	11 (45,83)	4 (50)	3 (100)	6 (100)	7 (46,67)
Âge au 1^{er} symptôme, moy (SD)	59,91 (10,36)	55 (9,76)	62,30 (10,20)	57,88 (5,51)	64,52 (10,06)	64,31 (9,13)
Age à la 1^{ère} consultation neurologique, moy (SD)	61,42 (18,34)	54,35 (23,74)	65,56 (10,23)	60,85 (4,48)	67,78 (11,18)	68,09 (9,73)
Age de décès, moy (SD)	70,47 (11,59)	64,98 (9,19)	73,28 (9,29)	70,59 (4,97)	72,20 (11,18)	77,03 (12,99)
Durée d'évolution de la maladie, moy (SD)	10,55 (5,54)	9,51 (5,06)	10,97 (5,48)	12,71 (0,84)	7,67 (2,38)	12,72 (6,65)

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques

Prés = Présentation ; Comp = comportementale ; Lang = Langagière ; moy = moyenne ; SD = déviation standard

A partir des données récoltées, la répartition des sous-types histologiques a été déterminée en fonction des présentations cliniques (**Figure 3**).

Au sein de l'ensemble de la cohorte, les TDP A+B représentent le sous-type majoritaire (22 patients), suivis des tauopathies 4R (13 patients), des AGD (11 patients), des TDP-C (4 patients). Les patients atteints de maladie de Pick, DLFT-FUS et avec mutation *MAPT* constituent les plus petits effectifs (2 patients chacun).

Au sein de la présentation comportementale, les TDP A+B sont également majoritaires (59%). Les tauopathies 4R sont plus fréquentes dans les présentations langagières non sémantiques et motrices. Malgré un faible effectif (3 patients), 2 sous-types histologiques composent la présentation langagière sémantique : 2 patients TDP-C et 1 patient muté *MAPT*. La présentation mnésique regroupe une plus grande diversité de sous-types histologiques avec une prédominance d'AGD et de TDP A+B.

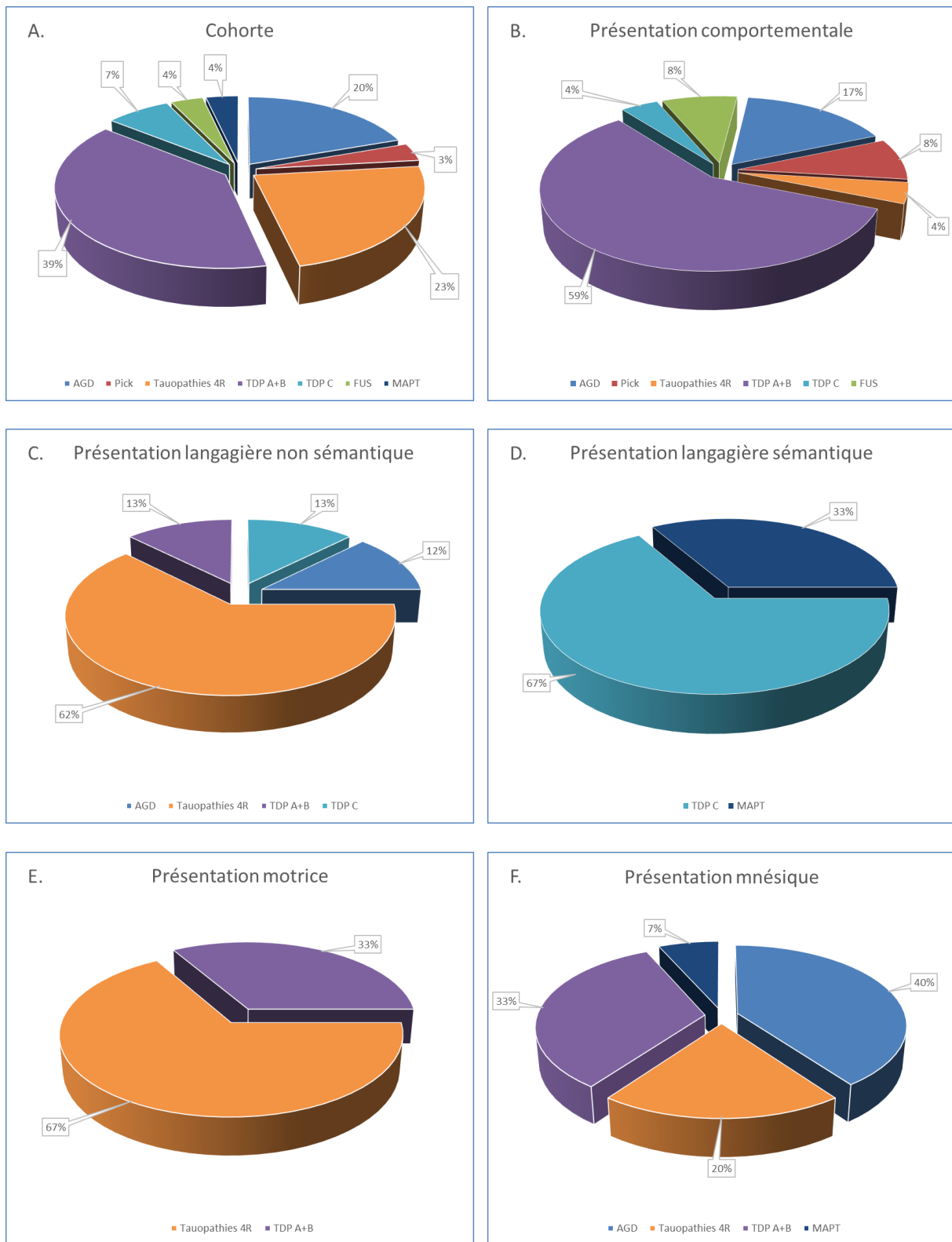


Figure 3 : Répartition des sous-types histologiques selon la présentation clinique

A : Cohorte ; B : Présentation comportementale ; C : Présentation langagière non sémantique ; D : Présentation langagière sémantique ; E : Présentation motrice ; F : Présentation mnésique

II. Validation des critères de Rascovsky en fonction de la présentation clinique

A. Complétion des critères

La proportion d'acquisition de chaque critère a été déterminée pour chacune des présentations cliniques à la date de la première consultation puis à n'importe quel moment du suivi du patient. Ces données sont représentées dans la **Figure 4**.

Au sein de la cohorte, près de la moitié (42,9%) des patients ont présenté le critère désinhibition dès la première consultation et 80,4% à n'importe quel moment du suivi. A contrario, seuls 3,6% des patients ont validé le critère neuropsychologique dès la première consultation, et moins d'un tiers lors du suivi (28,6%).

Parmi les patients ayant une présentation comportementale, 79,2% en moyenne ont été désinhibés dès la première consultation, et 50 à 62,5% ont présenté les critères d'apathie, de perte d'empathie, de stéréotypies ou d'hyperoralté. Un tiers seulement des patients a validé le critère neuropsychologique lors du suivi.

Les patients regroupés au sein de la présentation langagière non sémantique ont été peu comportementaux d'emblée puisque seuls 25% ont présenté une désinhibition et/ou une apathie, et 12,5% une perte d'empathie. Cependant, au cours du suivi, la totalité de cette population est devenue désinhibée, les trois quarts ont présenté le critère d'hyperoralté, et 37,5% ont validé le critère neuropsychologique.

Seul un des trois patients de la présentation langagière sémantique a présenté une symptomatologie de désinhibition ou de perte d'empathie à la première

consultation ou au cours du suivi. En revanche, la perte d'empathie a été retrouvée chez la totalité des trois patients. Deux critères ont été acquis au cours du suivi : l'apathie et/ou l'hyperorabilité pour deux des trois malades. Le critère neuropsychologique n'a été validé que par un des trois patients au cours de l'évolution de la maladie.

La présentation motrice a été très peu comportementale d'emblée puisque seul un tiers des patients a présenté une apathie. En revanche, le critère neuropsychologique a été validé à plus de 15% lors de la première consultation et chez 50% des patients lors du suivi. L'apparition d'une désinhibition et de comportements stéréotypés ont été identifiés chez un tiers des patients au cours du suivi.

Les patients regroupés au sein de la présentation mnésique ont faiblement validé les critères à la présentation initiale puisque 20% d'entre eux ont présenté une apathie et/ou une perte d'empathie, et seuls 13,33% ont validé les critères de désinhibition et/ou d'hyperorabilité. En revanche, le suivi a révélé une majoration de l'acquisition de ces critères puisque près de trois quarts des patients sont devenus apathiques. En moyenne, plus de 60% des patients ont validé les critères de désinhibition, de perte d'empathie, de stéréotypies et/ou d'hyperorabilité. Le critère neuropsychologique a été logiquement peu validé (6,7%).

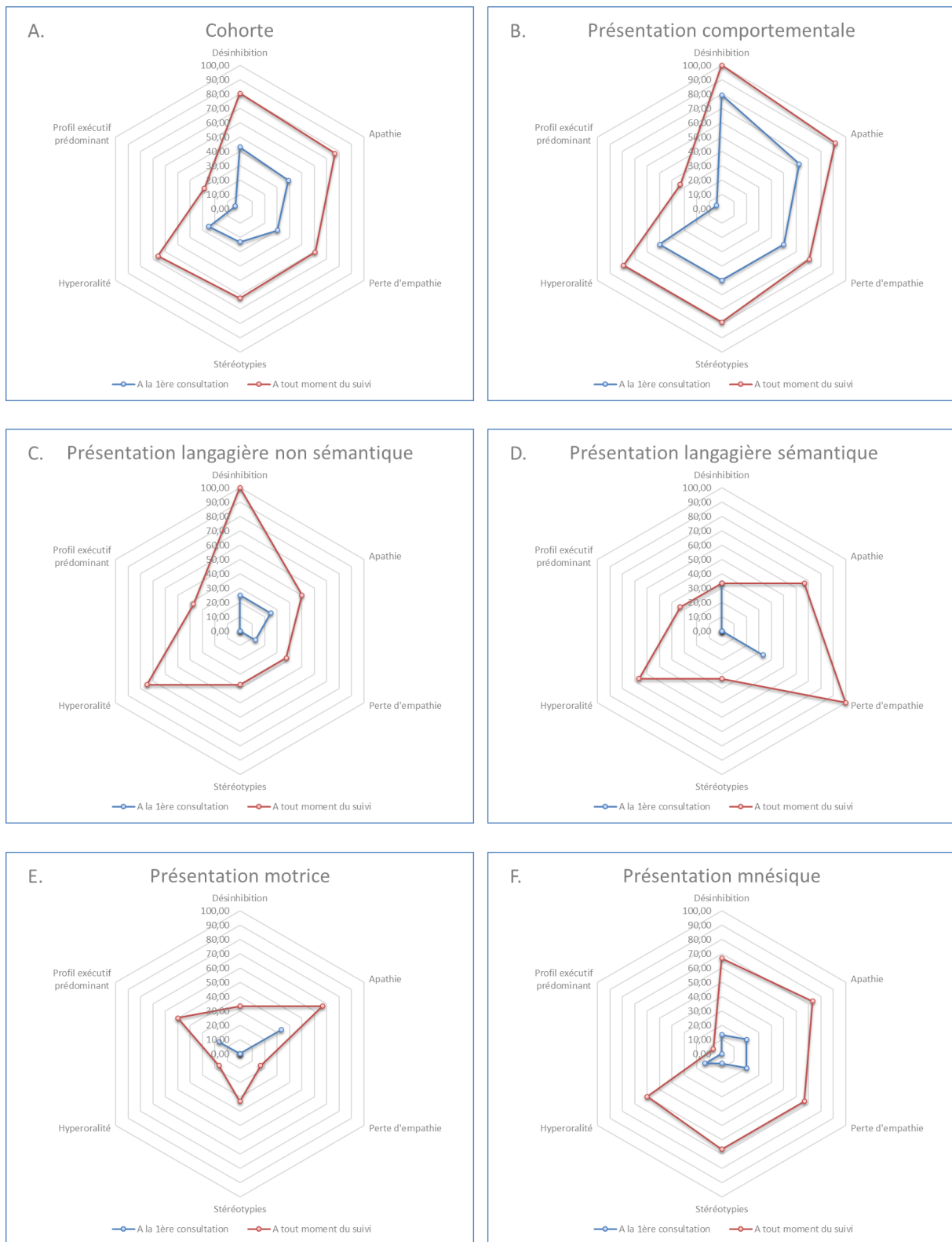


Figure 4 : Radar-chart de la complétion des critères de Rascovsky à la 1^{ère} consultation et à tout moment du suivi selon la présentation clinique.

A : Cohorte ; B : Présentation comportementale ; C : Présentation langagière non sémantique ; D : Présentation langagière sémantique ; E : Présentation motrice ; F : Présentation mnésique

B. Diagnostic de DFTc possible

Le concept de *DFTc possible* selon Rascovsky est défini par l'acquisition de trois des six critères de Rascovsky. Le pourcentage de patients ayant présenté une *DFTc possible* au cours du suivi a été calculé selon leur présentation clinique. Ces résultats sont illustrés dans la **Figure 5**.

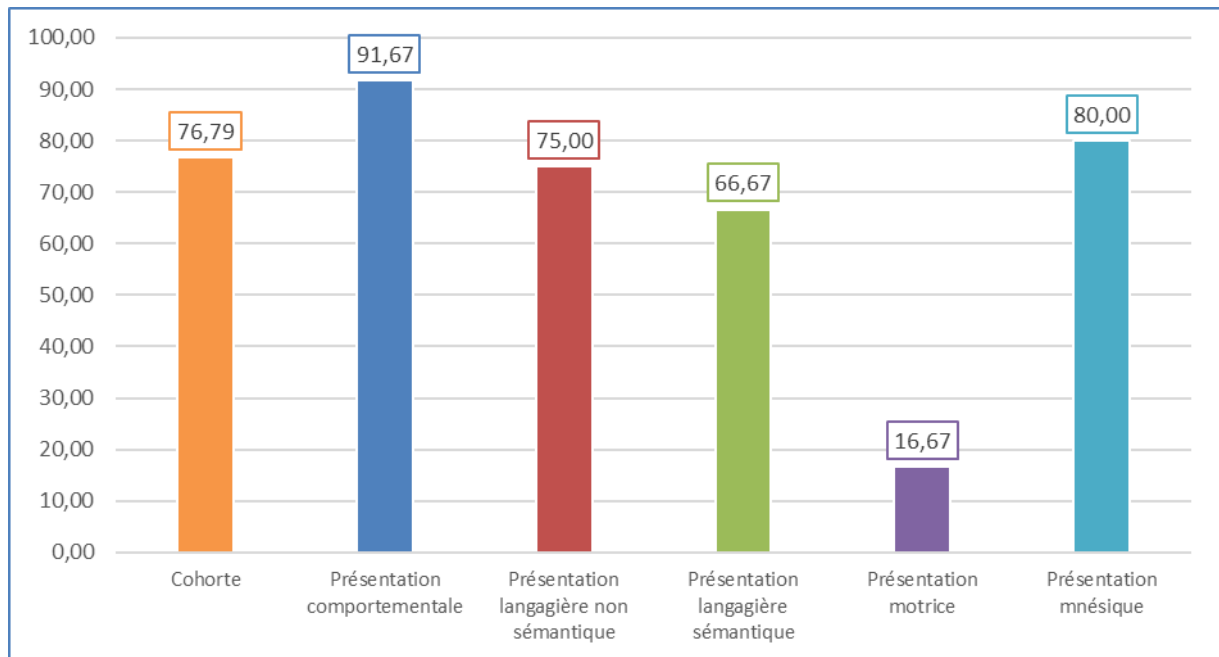


Figure 5 : Proportion de *DFTc possibles* au cours du suivi selon la présentation clinique

Dans la cohorte, la définition de *DFTc possible* a été validée pour 76,79% des patients. Cette proportion est hétérogène entre les différentes présentations cliniques puisque plus de 90% des patients de la présentation comportementale ont validé cette définition contre à peine plus de 15% de la présentation motrice. Quatre-vingts pourcents des patients de la présentation mnésique ont également répondu à cette définition. Ainsi 76,9% des patients non comportementaux ont rempli la définition de *DFTc possible* au cours du suivi si l'on exclut la présentation motrice (65,6% en l'incluant).

Le critère neuropsychologique ne permet qu'à un seul patient de valider la définition de *DFTc possible*.

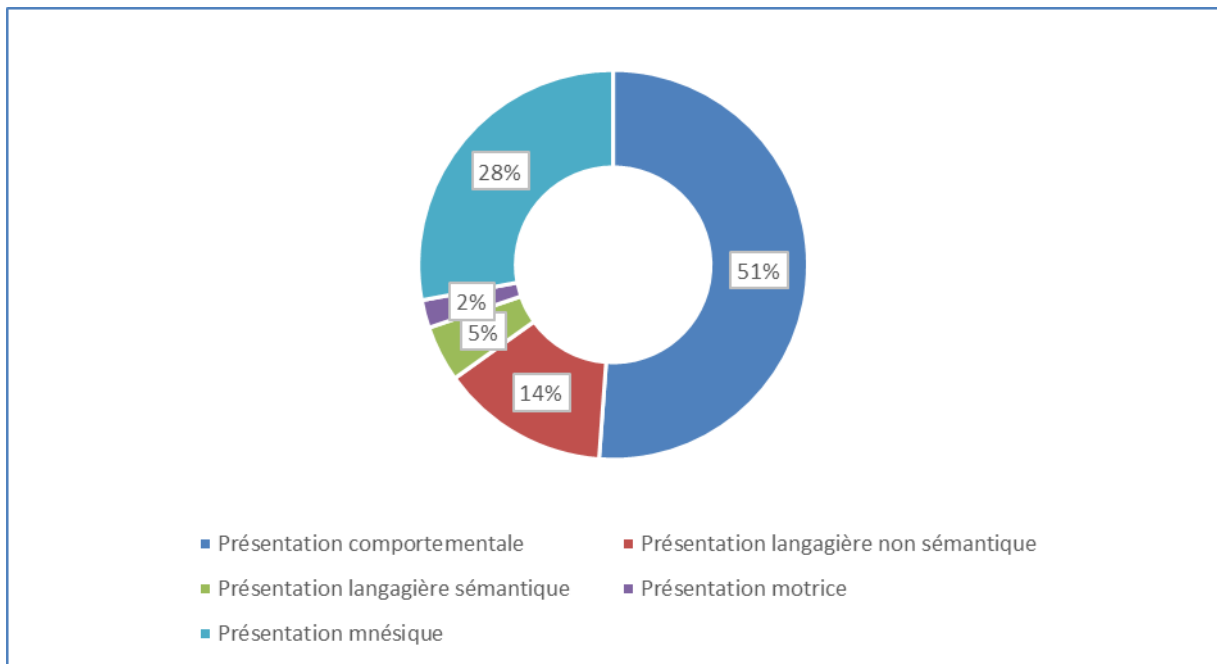


Figure 6 : Proportion de chaque présentation au sein des *DFTc possibles* au cours du suivi

La **Figure 6** illustre la répartition de chaque présentation parmi les patients ayant validé la définition de *DFTc possible* au cours du suivi. Cinquante-et-un pourcents des patients *DFTc possibles* ont été issus de la présentation comportementale. La présentation mnésique a rassemblé 28% des patients *DFTc possibles*.

C. Délai d'acquisition des critères de Rascovsky

A partir des données temporelles recueillies, le délai entre la date d'apparition du premier symptôme et la date d'acquisition de chaque critère de Rascovsky a été calculé.

Au sein des patients ayant rempli la définition de *DFTc possible*, le délai moyen pour valider cette définition a été calculé, en fonction de chaque présentation clinique. La présentation motrice a été écartée car elle ne comportait qu'un seul patient *DFTc possible*. Ces résultats sont illustrés dans la **Figure 7**.

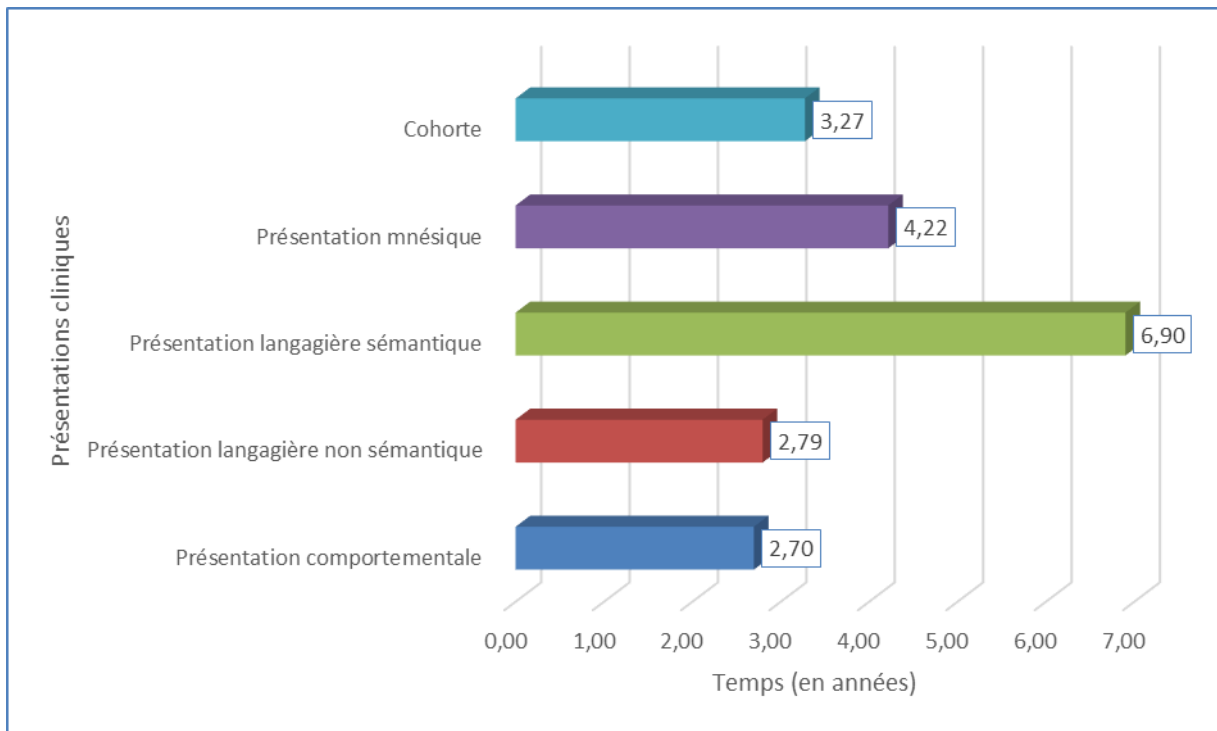


Figure 7 : Délai moyen de validation de la définition d'une *DFTc possible* au cours du suivi selon la présentation

Les patients ont mis en moyenne 3,3 années pour répondre à la définition d'une *DFTc possible*, dont 2,7 années pour la présentation comportementale et 4,1 années pour les présentations non comportementales en excluant la présentation motrice.

III. Validation des critères de Rascosky en fonction du sous-type histologique

A. Complétion des critères

La proportion d'acquisition de chaque critère a été déterminée pour chacun des sous-types histologiques à la date de la première consultation puis à n'importe quel moment du suivi du patient. Ces données sont représentées dans la **Figure 8**.

Moins de la moitié des patients atteints d'AGD ont validé l'un des six critères à la première consultation. Au cours du suivi, plus de 50% des patients ont acquis des symptômes comportementaux (jusqu'à 81% pour l'apathie). En revanche, aucun n'a validé le critère neuropsychologique.

Seuls deux patients sont atteints de maladie de Pick. Ils ont d'emblée été désinhibés et apathiques. Aucun n'a validé le critère neuropsychologique.

A la première consultation, les patients atteints de tauopathies 4R ont été peu comportementaux puisque 23% ont présenté une désinhibition et 31% une apathie. Au cours de l'évolution de la maladie, une grande majorité d'entre eux sont devenus désinhibés (69%), et plus de la moitié ont présenté des stéréotypies ou une hyperoralité. Le critère neuropsychologique a été acquis par 38% des patients.

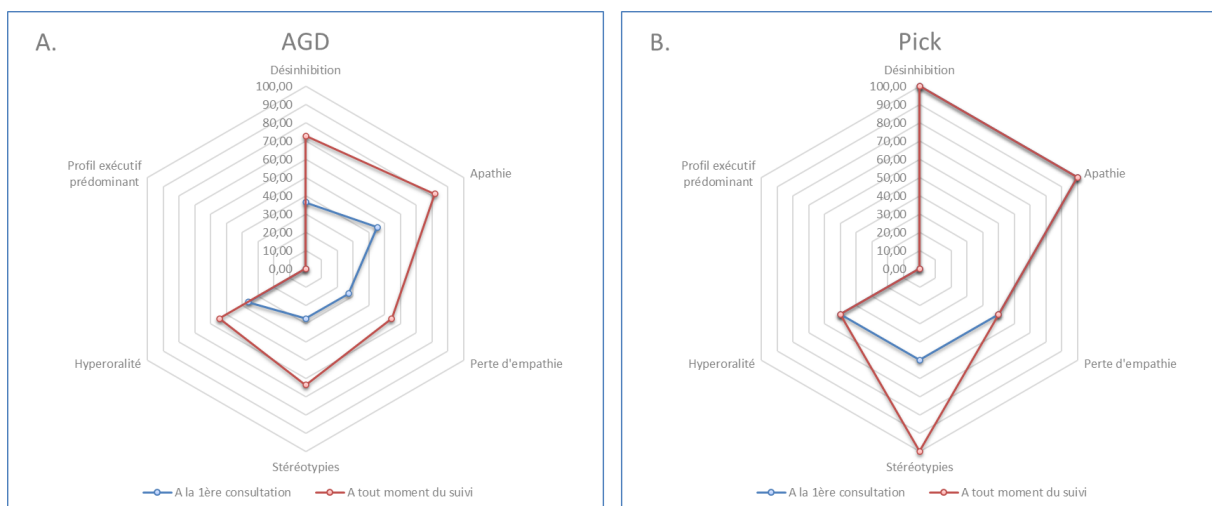
Parmi les patients DLFT-TDP A+B, plus de 40% ont validé les critères de désinhibition et/ou d'apathie à la première consultation. Au cours du suivi, 91% des patients sont devenus désinhibés et 81% apathiques. Par ailleurs, plus de 7 patients sur 10 ont présenté une perte d'empathie et/ou hyperoralité. Près de la moitié (45%)

des patients ont validé le critère neuropsychologique

Au sein des quatre patients TDP-C, deux ont été désinhibés dès la première consultation et un seul a présenté une perte d'empathie. Au cours du suivi, l'ensemble des patients a présenté une perte d'empathie, trois sur quatre une hyperoralité et la moitié une désinhibition, une apathie ou des comportements stéréotypés.

Les patients FUS ne sont que deux. Ils ont présenté d'emblée une désinhibition, une perte d'empathie et une hyperoralité. Au cours du suivi, les deux patients ont acquis les 5 symptômes cliniques sauf les comportements stéréotypés. Aucun de ces patients n'a validé le critère neuropsychologique.

Les deux patients *MAPT* ont acquis l'ensemble des critères cliniques au cours du suivi mais aucun n'a validé le critère neuropsychologique.



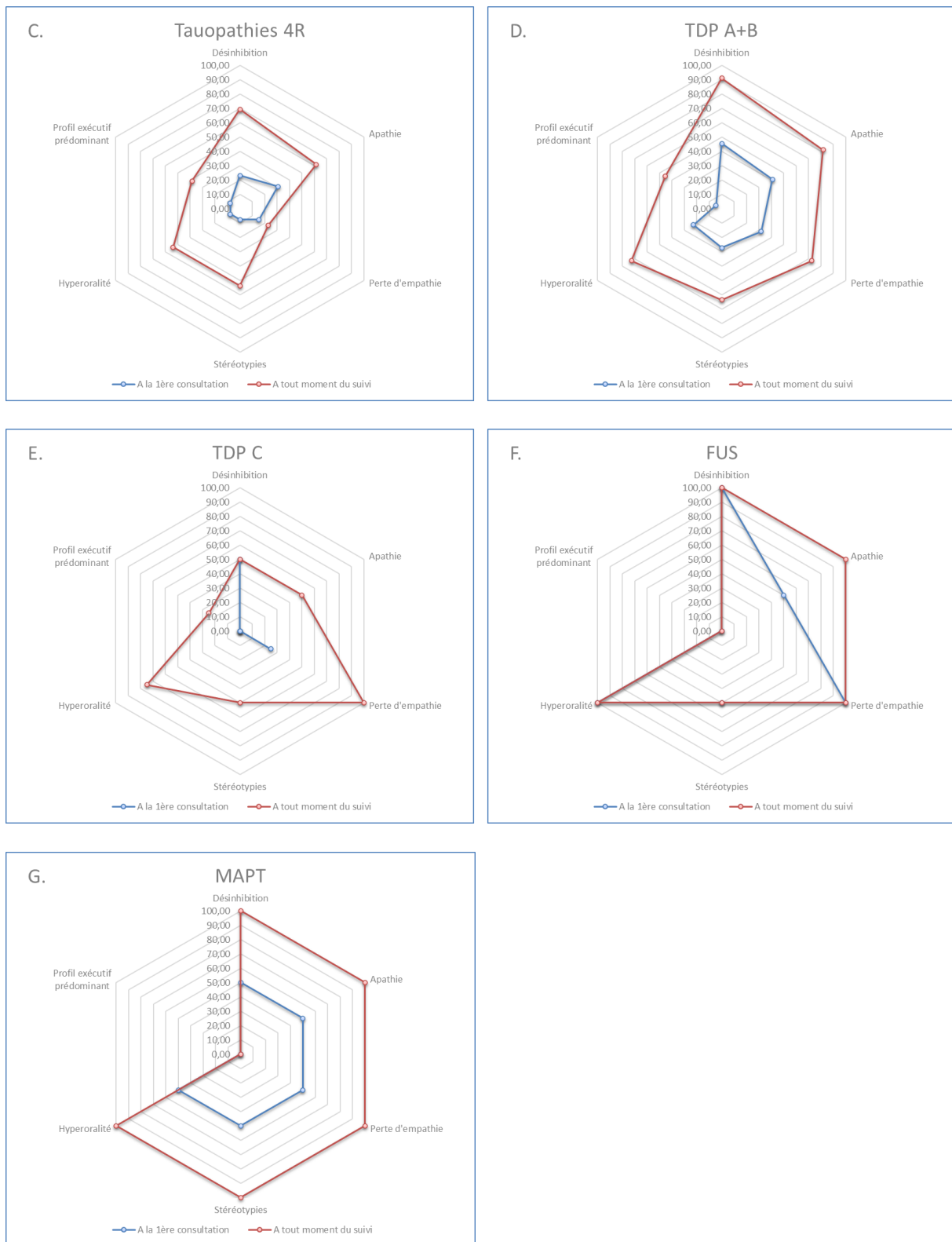


Figure 8 : Radar-chart de la complétion des critères de Rascovsky à la 1ère consultation et à tout moment du suivi selon le sous-type histologique
 A : AGD ; B : Pick ; C : Tauopathies 4R ; D : TDP A+B ; E : TDP C ; F : FUS ; G : MAPT

B. Diagnostic de DFTc possible

La **Figure 9** illustre le pourcentage de patients *DFTc possibles* selon le sous-type histologique, au cours du suivi.

Plus de la moitié des patients, tout type histologique confondu ont validé la définition de *DFTc possible* selon Rascovsky. L'ensemble des patients Pick, FUS et *MAPT* ont validé cette définition. Plus de 85% des patients TDP A+B ont également rempli cette définition.

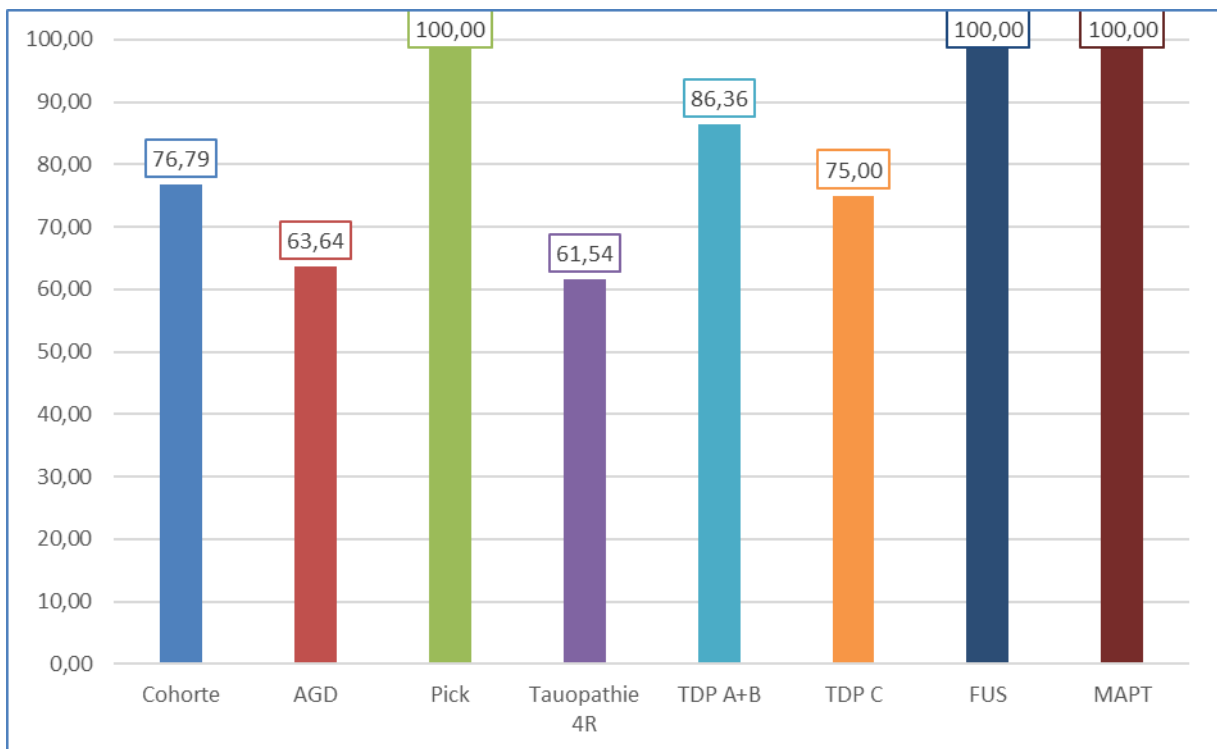


Figure 9 : Proportion de *DFTc possibles* au cours du suivi selon le sous-type histologique

La **Figure 10** représente la proportion de chaque sous-type histologique au sein des patients *DFTc possibles* selon Rascovsky. Les TDP A+B ont regroupé près de la moitié (44,2%) des patients *DFTc possibles*, suivis des tauopathies 4R et des AGD, avec respectivement 18,6% et 16,3% des patients *DFTc possibles*.

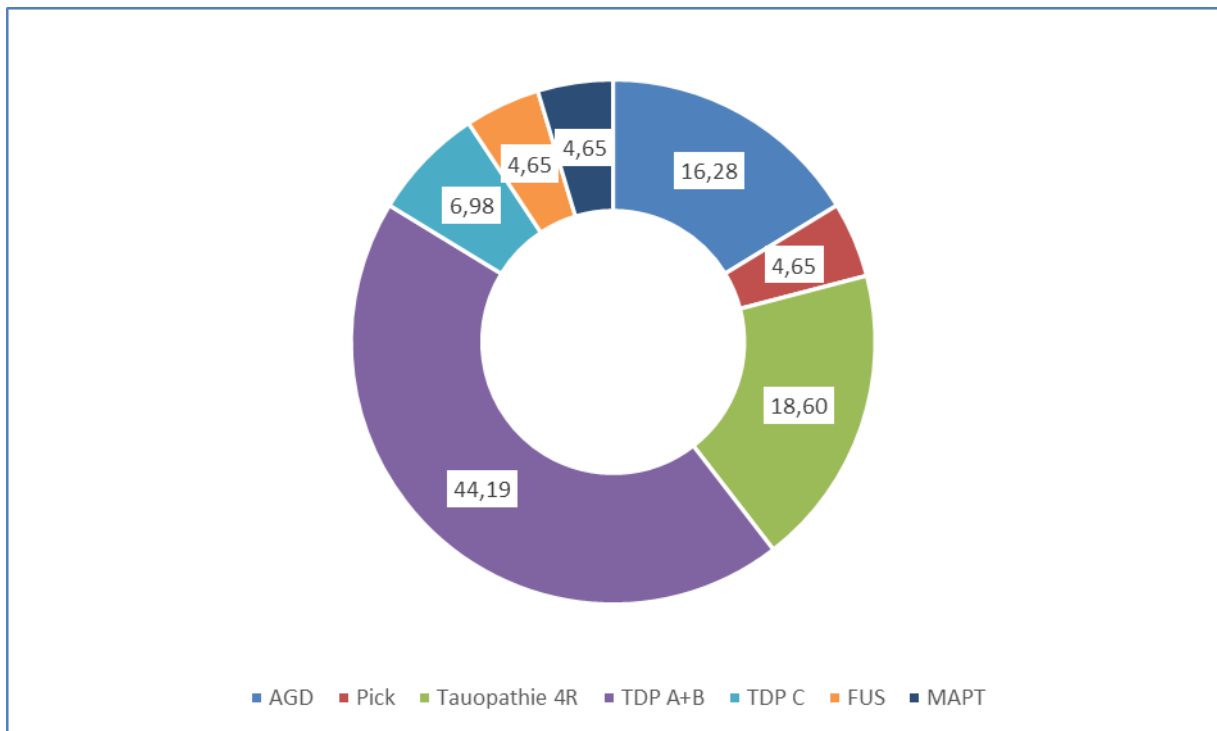


Figure 10 : Proportion de chaque sous-type histologique au sein des *DFTc possibles* au cours du suivi

C. Critères de Rascovsky acquis au sein des patients DFTc possibles selon le sous-type histologique

Dans cette partie, la contribution des critères de Rascovsky pour le diagnostic histopathologique a été étudié dans le groupe de patients remplissant la définition de *DFTc possible*. Au sein des patients *DFTc possibles*, le pourcentage d'acquisition de chaque critère a été calculé selon le sous-type histologique. Ces résultats sont synthétisés dans le **Tableau 2**.

Dans l'ensemble des patients *DFTc possibles*, le critère désinhibition a été validé par plus de 9 patients sur 10. Le critère neuropsychologique n'est acquis que chez 27,9% des patients.

Les patients atteints d'AGD ont tous présenté des comportements stéréotypés mais n'ont validé le critère de perte d'empathie que dans 57% des cas. Les patients

avec une tauopathies 4R ont moins souvent été atteint de perte d'empathie mais ont validé le critère bilan neuropsychologique dans plus d'un tiers des cas. Les patients TDP A+B ont remplis l'ensemble des critères cliniques dans plus de 70% des cas et le critère neuropsychologique pour près de la moitié d'entre eux. Tous les patients TDP A+B ont validé le critère de désinhibition et plus de 80% d'entre eux ont été apathiques ou ont présenté une hyperoralité. Seuls deux sous-types histologiques ont validé le critère neuropsychologique : les TDP A+B et les tauopathies 4R.

	Cohorte (n=43)	AGD (n=7)	Pick (n=2)	T. 4R (n=8)	TDP A+B (n=19)	TDP C (n=3)	FUS (n=2)	MAPT (n=2)
Désinhibition, n (%)	40 (93,02)	6 (85,71)	2 (100)	7 (87,50)	19 (100)	2 (66,67)	2 (100)	2 (100)
Apathie, n (%)	37 (86,05)	6 (85,71)	2 (100)	6 (75)	17 (89,47)	2 (66,67)	2 (100)	2 (100)
Perte d'empathie, n (%)	30 (69,77)	4 (57,14)	1 (50)	3 (37,50)	15 (78,95)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
Stéréotypies, n (%)	34 (79,07)	7 (100)	2 (100)	6 (75)	14 (73,68)	2 (66,67)	2 (100)	2 (100)
Hyperoralité, n (%)	35 (81,40)	5 (71,43)	1 (50)	6 (75)	16 (84,21)	3 (100)	2 (100)	2 (100)
Profil exécutif prédominant, n (%)	12 (27,91)	0 (0)	0 (0)	3 (37,50)	9 (47,37)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tableau 2 : Répartition des critères de Rascovsky selon le sous-type histologique des patients *DFTc* possibles au cours du suivi

T. 4R = Tauopathies 4R

DISCUSSION

L'étude de cette cohorte clinico-pathologique de patients DLFT confirmés histologiquement et évaluant l'ensemble des critères de Rascovsky a permis de dégager plusieurs enseignements.

Tout d'abord, ce travail confirme que les troubles du comportement, définis par les critères de Rascovsky, sont un marqueur central au sein des DLFT : quelle que soit la présentation clinique initiale ou le diagnostic histologique sous-jacent, ces critères sont le plus souvent remplis, à l'exception peut-être de la présentation motrice qui développe peu de symptômes comportementaux. Au sein de cette cohorte, 76,8% des patients remplissent la définition de *DFTc possible* : 91,7% des patients comportementaux valident la définition de *DFTc possible* et, en moyenne, 65,6% des patients des autres présentations la valident également. Ce pourcentage s'élève jusqu'à 76,9% des patients ayant une présentation non comportementale si la présentation motrice est exclue.

Ensuite, il est mis en évidence un large recouvrement entre les phénotypes cliniques décrits. Certaines présentations langagières telle que la présentation langagière non sémantique acquièrent très rapidement des symptômes comportementaux, et il existe un vraisemblable continuum clinique avec la présentation comportementale.

Cette étude met également en avant la faible contribution du critère neuropsychologique au diagnostic, que la présentation soit comportementale ou non. D'une part, ce critère neuropsychologique est peu acquis dans l'ensemble des DLFT et d'autre part il n'est pas essentiel au diagnostic de *DFTc possible* puisqu'il ne permet qu'à un seul patient de valider la définition de *DFTc possible*.

Enfin, la contribution des critères de Rascovsky au diagnostic pathologique semble minime. La totalité des patients Pick, FUS et *MAPT* valident la définition de *DFTc possible* et les patients TDP A+B et AGD la valident dans plus de 85% et 63% des cas respectivement. Nous n'avons pas mis en évidence de différence nette du phénotype comportemental entre les sous-types histologiques.

I. Contribution des critères de Rascovsky en fonction de la présentation clinique initiale

A. Présentation comportementale

Les sous-types histologiques composant cette catégorie sont très hétérogènes, comme rapporté dans la littérature (23,26,33) avec une prédominance de TDP A et B. Le deuxième sous-type histologique prédominant de cette présentation est la maladie à grains argyrophiles (AGD), dans laquelle on retrouve également des symptômes de désinhibition (34).

Les critères de Rascovsky ayant été établis pour cette présentation clinique, il est cohérent de voir que plus de 70% de ces patients acquièrent les 5 critères cliniques. De nombreuses études confirment ces résultats (11,35,36), particulièrement l'acquisition rapide de certains critères comme la perte d'empathie ou les comportements stéréotypés (37). D'autres études mettent en évidence une forte prévalence d'apathie et de troubles alimentaires (38,39).

Seul un tiers des patients valident le critère neuropsychologique. L'étude de *Balasa et al* (40) qui a testé les critères de Rascovsky dans une cohorte de patients *DFTc* autopsiés, retrouve également un faible taux de critère neuropsychologique validé dans sa population. Cette notion est également soulignée dans l'étude de

Perry et al (33) qui retrouve en moyenne 29% de complétion du critère neuropsychologique au sein de patients DFTc avec un maximum de 37% pour les tauopathies.

B. Présentation langagière non sémantique

Cette présentation clinique regroupe principalement des tauopathies 4R mais également des TDP des trois types. Ce ratio est retrouvé dans la littérature, notamment dans l'article princeps de *Gorno-Tempini et al* (13) et dans d'autres publications (23,41–43).

Malgré une présentation clinique prédominant sur le versant langagier, les patients acquièrent un fort taux de désinhibition. Ce résultat rejoint l'étude de *Harris et al* (15), qui a pour objectif d'analyser les corrélations clinico-pathologiques au sein des patients présentant une APP clinique. Plusieurs patients inclus dans cette étude n'ont pu être classés au sein des trois catégories d'APP du fait de l'apparition d'une désinhibition comportementale précoce ce qui ne répond pas aux critères diagnostics des APP (13).

C. Présentation langagière sémantique

Le sous-type histologique prédominant de cette présentation est le TDP-C, comme retrouvé dans la littérature (13,23,44). L'autre sous-type correspond aux mutations *MAPT*, dans lesquelles ont également été rapportées une atteinte sémantique (29).

Deux des trois patients sémantiques valident au minimum trois des cinq critères cliniques. C'est également ce que suggère la littérature (39,45,46). *Liu et al* (45) ainsi que *Rosen et al* (46) retrouvent notamment les critères de désinhibition, de

comportements stéréotypés et d'hyperorativité. Ce dernier critère est particulièrement présent dans ce sous-type histologique (47,48).

A l'inverse de certaines études (1,49), les patients sémantiques de la cohorte sont peu désinhibés (33%). Le faible effectif de ce groupe clinique peut expliquer cette différence avec la littérature.

D. Présentation motrice

Les patients regroupés dans cette présentation sont des tauopathies 4R dans près de 70% des cas.

Les patients de la présentation motrice présentent une apathie dans deux tiers des cas (75% des tauopathies 4R, toutes présentations confondues), ce qui va également dans le sens des études précédentes qui retrouvent jusqu'à 92% d'apathie parmi les PSP (50–52). Cependant, ces patients dits moteurs, acquièrent très peu d'autres symptômes comportementaux, ce qui valide le fait qu'il existe des formes purement motrices de PSP et de DCB (53).

Seul un patient de la présentation motrice valide la définition de *DFTc possible*. Les formes de tauopathies 4R au sein de cette présentation font probablement parties d'un groupe phénotypique différent, moins comportemental et essentiellement moteur.

E. Présentation mnésique

La présentation mnésique regroupe principalement des patients atteints d'AGD et de TDP A+B. Au sein de cette présentation, plus de 6 patients sur 10 remplissent les cinq critères cliniques de Rascovsky. Près de 85% des patients AGD sont désinhibés et apathiques, et tous présentent des comportements stéréotypés.

On retrouve également dans la littérature la présence de ces caractéristiques cliniques comportementales (54,55). La diversité phénotypique des AGD et des TDP explique la présence de ces sous-types dans plusieurs présentations différentes (56,57).

Du fait du regroupement de ces patients par la prédominance de symptômes mnésiques, peu de patients valident le critère neuropsychologique (6,67%). C'est d'autant plus vrai qu'aucun patient AGD ne remplit ce critère, quelles que soient les présentations auxquelles ils appartiennent.

La présentation mnésique comporte près de 80% de patients *DFTc possibles* et représente le deuxième grand groupe de patients *DFTc possibles* : plus d'un quart de ces patients sont regroupés dans la présentation mnésique. Ceci peut être expliqué par la forte prévalence de patients AGD et TDP, dont les formes cliniques développent des symptômes comportementaux. Néanmoins, ils mettent presque deux fois plus de temps à valider ces critères comportementaux par rapport aux patients de la présentation comportementale.

Par ailleurs, l'étude de *Ranasinghe et al* (58) démontre que près de 25% des patients DFTc ne présentent pas de symptômes initiaux comportementaux. Cette étude illustre donc que certains patients remplissent les critères de Rascovsky, malgré une présentation initiale non comportementale.

Enfin, certains auteurs comme *Murley et al* (17), proposent de concevoir les DLFT comme un spectre clinique multidimensionnel, analogue à une carte de couleurs (**Figure 11**). En fonction de l'acquisition de certains critères cliniques et de critères diagnostics, les patients évoluent sur cette carte de couleur. Cette approche

permet ainsi d'apprécier l'évolution de la maladie en fonction de l'aggravation des caractéristiques cliniques et non plus en association de diagnostics parfois contradictoires.

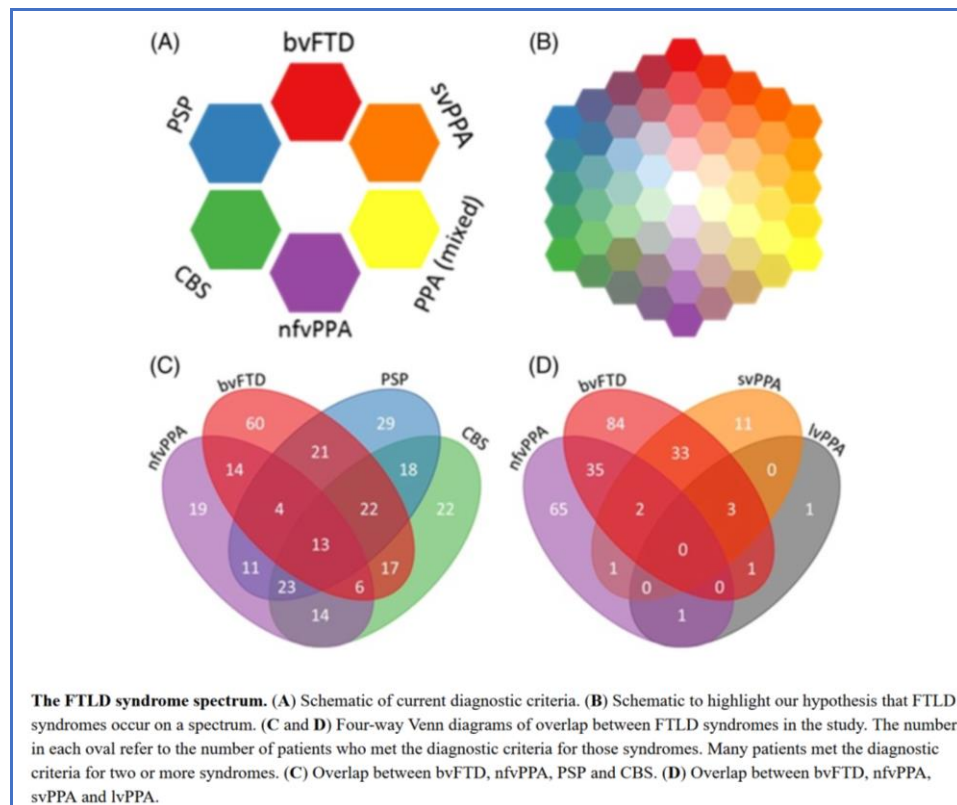


Figure 11 : Tiré de Murley et al, 2020 (17)

II. Contribution des critères de Rascovsky au diagnostic de la pathologie sous-jacente

A. TDP A+B

Les patients TDP A+B constituent à la fois le sous-type le plus important de ce travail mais également celui comportant le plus de patients remplissant la définition de *DFTc possible*. Ce sous-type est caractérisé par une prédominance de présentations comportementales et langagières non sémantiques.

Plus de 7 patients TDP A+B sur 10 valident quatre des cinq critères cliniques de Rascovsky, avec jusqu'à 90% de patients désinhibés au cours du suivi. C'est également ce qu'indique la littérature (33,59) et notamment l'article de *Perry et al* (33) qui rapporte 91% de patients TDP désinhibés.

D'autres études (18,60) montrent que les patients TDP A+B développent des troubles du langage, d'où leur intégration dans la présentation clinique langagière non sémantique.

B. Pick, FUS et MAPT

Les patients atteints de maladie de Pick, de DLFT-FUS et *MAPT* incarnent le prototype des patients DLFT comportementaux (23,43,61). Ainsi, malgré leur faible effectif dans cette étude, tous les patients Pick et FUS ont une présentation initiale comportementale.

En outre, tous les patients Pick, FUS et *MAPT* valident la définition de DFTc. De même, l'ensemble des critères cliniques sont acquis par les patients *MAPT*, quatre critères sur cinq par les patients FUS et trois sur cinq par les patients Pick. Les résultats obtenus concernant les critères de Rascovsky semblent superposables avec la littérature (33).

C. Tauopathies 4R

Au total, 69% des tauopathies 4R valident le critère de désinhibition. Ceci est comparable avec d'autres études, qui montrent que plus de 50% des PSP présentent des symptômes de désinhibition comportementale (62). Le critère de perte d'empathie est peu validé dans ce type histologique, compatible avec la littérature (33,63).

L'atteinte des fonctions exécutives est le trouble cognitif le plus fréquemment retrouvé dans les tauopathies 4R, jusqu'à 70% des patients ayant une PSP (64,65). Ceci peut expliquer en partie le plus fort pourcentage de validation du critère neuropsychologique dans les présentations motrices (50%) et langagières non sémantiques (37,5%), dominées par ce sous-type histologique.

Les tauopathies 4R sont donc majoritaires au sein des présentations motrices et langagières non sémantiques et correspondent alors à des phénotypes cliniques d'un même groupe neuropathologique. Cette hypothèse, notamment sur l'existence de phénotypes différents au sein des PSP, est avancée par certains auteurs (53).

D. AGD

Les patients AGD sont les plus âgés de ce travail, comme retrouvé dans la littérature (57,66). Ce sous-type est caractérisé par la fréquence des présentations mnésiques et comportementales. En effet, plus de la moitié d'entre eux valident l'ensemble des critères cliniques de Rascovsky et présentent donc des symptômes comportementaux (34,54).

Ces patients semblent évoluer lentement. La présentation mnésique, constituée à 40% de patients AGD, requiert 4,2 années pour obtenir trois des six critères de Rascovsky et ainsi remplir la définition d'une *DFTc possible*, soit presque deux fois plus que les présentations comportementales. C'est également ce qu'indique la littérature (67,68).

III. Limites de l'étude

Plusieurs biais limitent l'interprétation de ces résultats. Tout d'abord, ces données sont recueillies de manière rétrospective. Un certain nombre de symptômes échappent au recueil car semblent peut-être non essentiels lors de la visite médicale au vu de l'absence et/ou de l'évolution des critères diagnostics à cette époque. De plus, la relecture des dossiers ainsi que les entretiens comportent une forte part de subjectivité. Un biais de mémorisation non négligeable est également à prendre en compte pour les dossiers les plus anciens. Ensuite, certains sous-types histologiques sont peu représentés, notamment les TDP-C et la maladie de Pick. Ceci perturbe de ce fait l'interprétation des données. Enfin, l'absence de critères ou d'échelles consensuelles pour définir les différentes présentations cliniques est critiquable.

Conclusion

Les critères de Rascovsky sont donc évaluables dans les présentations comportementales et non comportementales des DLFT. En effet, dans cette étude, trois de ces six critères sont présents chez plus de trois quarts des patients des présentations non-comportementales, à l'exception de la présentation motrice. Par ailleurs, tous les sous-types histologiques remplissent la définition d'une *DFTc possible* dans plus de la moitié des cas. Les troubles du comportement apparaissent donc comme un marqueur majeur de l'ensemble du spectre des DLFT.

L'avenir verra peut-être une actualisation des critères de Rascovsky, avec l'abandon ou la modification du critère neuropsychologique qui contribue peu au diagnostic de *DFTc possible*. Ce critère pourrait évoluer, mentionnant l'atteinte de la cognition sociale qui, corrélée aux troubles du comportement, pourrait remplacer l'atteinte exécutive prédominante (69,70).

En revanche, et tenant compte des limites inhérentes au nombre limité de patients de certains sous-types histologiques, l'analyse qualitative des six items de Rascovsky ne semble pas contribuer au diagnostic histologique.

ANNEXES

I. Annexe 1 : Critères de Rascovsky (version anglaise)

I. Neurodegenerative disease

The following symptom must be present to meet criteria for bvFTD

- A. Shows progressive deterioration of behaviour and/or cognition by observation or history (as provided by a knowledgeable informant).

II. Possible bvFTD

Three of the following behavioural/cognitive symptoms (A–F) must be present to meet criteria. Ascertainment requires that symptoms be persistent or recurrent, rather than single or rare events.

- A. Early* behavioural disinhibition [one of the following symptoms (A.1–A.3) must be present]:
 - A.1. Socially inappropriate behaviour
 - A.2. Loss of manners or decorum
 - A.3. Impulsive, rash or careless actions
- B. Early apathy or inertia [one of the following symptoms (B.1–B.2) must be present]:
 - B.1. Apathy
 - B.2. Inertia
- C. Early loss of sympathy or empathy [one of the following symptoms (C.1–C.2) must be present]:
 - C.1. Diminished response to other people's needs and feelings
 - C.2. Diminished social interest, interrelatedness or personal warmth
- D. Early perseverative, stereotyped or compulsive/ritualistic behaviour [one of the following symptoms (D.1–D.3) must be present]:
 - D.1. Simple repetitive movements
 - D.2. Complex, compulsive or ritualistic behaviours
 - D.3. Stereotypy of speech
- E. Hyperorality and dietary changes [one of the following symptoms (E.1–E.3) must be present]:
 - E.1. Altered food preferences
 - E.2. Binge eating, increased consumption of alcohol or cigarettes
 - E.3. Oral exploration or consumption of inedible objects
- F. Neuropsychological profile: executive/generation deficits with relative sparing of memory and visuospatial functions [all of the following symptoms (F.1–F.3) must be present]:
 - F.1. Deficits in executive tasks
 - F.2. Relative sparing of episodic memory
 - F.3. Relative sparing of visuospatial skills

III. Probable bvFTD

All of the following symptoms (A–C) must be present to meet criteria.

- A. Meets criteria for possible bvFTD
- B. Exhibits significant functional decline (by caregiver report or as evidenced by Clinical Dementia Rating Scale or Functional Activities Questionnaire scores)
- C. Imaging results consistent with bvFTD [one of the following (C.1–C.2) must be present]:
 - C.1. Frontal and/or anterior temporal atrophy on MRI or CT
 - C.2. Frontal and/or anterior temporal hypoperfusion or hypometabolism on PET or SPECT

IV. Behavioural variant FTD with definite FTLD Pathology

Criterion A and either criterion B or C must be present to meet criteria.

- A. Meets criteria for possible or probable bvFTD
- B. Histopathological evidence of FTLD on biopsy or at post-mortem
- C. Presence of a known pathogenic mutation

V. Exclusionary criteria for bvFTD

Criteria A and B must be answered negatively for any bvFTD diagnosis. Criterion C can be positive for possible bvFTD but must be negative for probable bvFTD.

- A. Pattern of deficits is better accounted for by other non-degenerative nervous system or medical disorders
- B. Behavioural disturbance is better accounted for by a psychiatric diagnosis
- C. Biomarkers strongly indicative of Alzheimer's disease or other neurodegenerative process

Tiré de Rascovsky et al, 2011 (11)

II. Annexe 2 : Critères de Rascovsky (version française)

1. *Pathologie neurodégénérative : Le critère suivant doit être présent*

A. Détérioration progressive du comportement et/ou de la cognition sur la base du suivi ou de l'interrogatoire (rapport d'un informant fiable)

2. *Variant comportemental de DFT possible : Trois des symptômes comportementaux/cognitifs (A-F) doivent être présents. Ces symptômes doivent être persistants ou récurrents, plutôt qu'isolés ou rares*

A. Désinhibition comportementale précoce^a

Comportement social inapproprié
Perte des convenances ou de politesse
Actes impulsifs, irréfléchis, voire imprudents

B. Apathie/Inertie précoce^a

Apathie
Inertie

C. Perte de sympathie ou d'empathie précoce^a

Réponse diminuée aux besoins et sentiments des autres personnes
Baisse de l'intérêt social, altération des relations interpersonnelles, émoussement affectif

D. Comportement persévératif, stéréotypé ou compulsif/obsessionnel précoce^a

Mouvements répétitifs simples
Comportements complexes compulsifs ou ritualisés
Stéréotypies verbales

E. Hyperoralité et changement des habitudes alimentaires^a

Modifications des préférences alimentaires
Gloutonnerie, consommation aggravée d'alcool ou de cigarettes
Hyperoralité (exploration orale, consommation d'objets non comestibles)

F. Profil neuropsychologique (tous les symptômes suivants doivent être présents)

Déficit dans les tests exécutifs
Préservation relative de la mémoire épisodique
Préservation relative des fonctions visuospatiales

3. *Variant comportemental de DFT probable : Tous les critères suivants doivent être présents*

A. Remplit les critères de variant comportemental de DFT possible

B. Présence d'un déclin fonctionnel significatif (rapport de l'informant ou sur la base d'échelles cliniques de syndrome démentiel ou d'activités de vie quotidienne)

C. Résultats d'imagerie compatibles avec le diagnostic de variant comportemental de DFT (un des critères suivants doit être présent)

Atrophie frontale et/ou temporale antérieure en IRM ou scanner
Hypoperfusion ou hypométabolisme frontal et/ou temporal antérieur en SPECT ou TEP

4. *Variant comportemental de DFT avec pathologie de DLFT définie : Le critère A et soit le critère B ou C doivent être présents*

A. Remplit les critères de variant comportemental de DFT possible ou probable

B. Preuve histopathologique de DLFT par biopsie cérébrale ou examen post mortem

C. Présence d'une mutation génétique pathogène

5. *Variant comportemental de DFT exclu : Les critères A et B doivent être négatifs pour tout diagnostic de variant comportemental de DFT. Le critère C peut être positif dans le cadre d'un diagnostic de variant comportemental de DFT possible, mais doit être négatif dans le cadre d'un diagnostic de variant comportemental de DFT probable*

A. Le profil des troubles est mieux expliqué par une autre pathologie non neurodégénérative du système nerveux ou une autre affection médicale

B. Les altérations comportementales sont mieux expliquées par un diagnostic psychiatrique

C. Biomarqueurs fortement indicatifs de maladie d'Alzheimer ou d'autres pathologies neurodégénératives

^aUn des symptômes suivants doit être présent.

Tiré de : Lebouvier et al, 2019 (24)

Bibliographie

1. Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K, Rodríguez PV, Wehmann E, Wilcox A, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 3 mai 2016;86(18):1736-43.
2. Vieira RT, Caixeta L, Machado S, Silva AC, Nardi AE, Arias-Carrión O, et al. Epidemiology of early-onset dementia: a review of the literature. *Clin Pract Epidemiol Ment Health CP EMH*. 14 juin 2013;9:88-95.
3. Knopman DS, Roberts RO. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *J Mol Neurosci MN*. nov 2011;45(3):330-5.
4. Rabinovici GD, Miller BL. Frontotemporal Lobar Degeneration. *CNS Drugs*. 1 mai 2010;24(5):375-98.
5. PICK A. Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag Med Wochenschr*. 1892;17:165-7.
6. Alzheimer A. über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Z Für Gesamte Neurol Psychiatr*. 1 déc 1911;4(1):356.
7. Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F. [From Pick's disease to frontotemporal dementia]. *Bull Acad Natl Med*. févr 2012;196(2):431-42; discussion 442-443.
8. Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, Mackenzie IR, Neumann M, Mann DM, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2011;122(2):137-53.
9. Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester Groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 1994;57(4):416-8.
10. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*. déc 1998;51(6):1546-54.
11. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain J Neurol*. sept 2011;134(Pt 9):2456-77.
12. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol*. juin 1982;11(6):592-8.
13. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 15 mars 2011;76(11):1006-14.
14. Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Léger GC, Rademaker A, et al. Alzheimer and Frontotemporal Pathology in Subsets of Primary Progressive Aphasia. *Ann Neurol*. juin 2008;63(6):709-19.
15. Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AMT, Neary D, du Plessis D, et al. Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology*. 19 nov 2013;81(21):1832-9.
16. Devenney E, Bartley L, Hoon C, O'Callaghan C, Kumfor F, Hornberger M, et al. Progression in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Longitudinal Study. *JAMA Neurol*. déc 2015;72(12):1501-9.
17. Murley AG, Coyle-Gilchrist I, Rouse MA, Jones PS, Li W, Wiggins J, et al. Redefining the multidimensional clinical phenotypes of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Brain J Neurol*. 1 mai 2020;143(5):1555-71.
18. Harris JM, Jones M, Gall C, Richardson AMT, Neary D, du Plessis D, et al. Co-Occurrence of Language and Behavioural Change in Frontotemporal Lobar Degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord EXTRA*. 1

juin 2016;6(2):205-13.

19. Cosseddu M, Benussi A, Gazzina S, Alberici A, Dell'Era V, Manes M, et al. Progression of behavioural disturbances in frontotemporal dementia: a longitudinal observational study. *Eur J Neurol.* févr 2020;27(2):265-72.
20. Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IRA, Neumann M, Lee VM-Y, Hatanpaa KJ, et al. Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol (Berl).* juill 2007;114(1):5-22.
21. Mackenzie IRA, Neumann M, Baborie A, Sampathu DM, Du Plessis D, Jaros E, et al. A harmonized classification system for FTLTD-TDP pathology. *Acta Neuropathol (Berl).* 1 juill 2011;122(1):111-3.
22. Forman MS, Farmer J, Johnson JK, Clark CM, Arnold SE, Coslett HB, et al. Frontotemporal Dementia: Clinicopathological Correlations. *Ann Neurol.* juin 2006;59(6):952-62.
23. Rohrer JD, Lashley T, Schott JM, Warren JE, Mead S, Isaacs AM, et al. Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain.* sept 2011;134(9):2565-81.
24. Lebouvier T, Bertoux M, Leroy M, Lebert F, Deramecourt V, Pasquier F. Diagnostic positif et étiologique des démences frontotemporales. *Prat Neurol - FMC.* 1 avr 2019;10(2):101-11.
25. Neumann M, Rademakers R, Roeber S, Baker M, Kretschmar HA, Mackenzie IRA. A new subtype of frontotemporal lobar degeneration with FUS pathology. *Brain.* nov 2009;132(11):2922-31.
26. Irwin DJ, Cairns NJ, Grossman M, McMillan CT, Lee EB, Van Deerlin VM, et al. Frontotemporal Lobar Degeneration: Defining Phenotypic Diversity Through Personalized Medicine. *Acta Neuropathol (Berl).* avr 2015;129(4):469-91.
27. Olney NT, Spina S, Miller BL. Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin.* mai 2017;35(2):339-74.
28. Goldman JS, Farmer JM, Wood EM, Johnson JK, Boxer A, Neuhaus J, et al. Comparison of family histories in FTLTD subtypes and related tauopathies. *Neurology.* 13 déc 2005;65(11):1817-9.
29. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovцова J, Uphill J, Reiman D, Beck J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology.* 3 nov 2009;73(18):1451-6.
30. Le Ber I, Camuzat A, Hannequin D, Pasquier F, Guedj E, Rovelet-Lecrux A, et al. Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain J Neurol.* mars 2008;131(Pt 3):732-46.
31. Le Ber I. Genetics of frontotemporal lobar degeneration: an up-date and diagnosis algorithm. *Rev Neurol (Paris).* oct 2013;169(10):811-9.
32. Onyike CU, Diehl-Schmid J. The Epidemiology of Frontotemporal Dementia. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl.* avr 2013;25(2):130-7.
33. Perry DC, Brown JA, Possin KL, Datta S, Trujillo A, Radke A, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain J Neurol.* 1 déc 2017;140(12):3329-45.
34. Rodriguez RD, Suemoto CK, Molina M, Nascimento CF, Leite REP, de Lucena Ferretti-Rebustini RE, et al. Argyrophilic Grain Disease: Demographics, Clinical, and Neuropathological Features From a Large Autopsy Study. *J Neuropathol Exp Neurol.* juill 2016;75(7):628-35.
35. Schroeter ML, Raczka K, Neumann J, Yves von Cramon D. Towards a nosology for frontotemporal lobar degenerations-a meta-analysis involving 267 subjects. *NeuroImage.* 1 juill 2007;36(3):497-510.
36. Vijverberg EGB, Dols A, Krudop WA, Peters A, Kerssens CJ, van Berckel BNM, et al. Diagnostic Accuracy of the Frontotemporal Dementia Consensus Criteria in the Late-Onset Frontal Lobe Syndrome. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2016;41(3-4):210-9.

37. Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AMT, Neary D, du Plessis D, et al. Sensitivity and specificity of FTDC criteria for behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 14 mai 2013;80(20):1881-7.
38. Diehl-Schmid J, Pohl C, Pernecky R, Förstl H, Kurz A. Behavioral disturbances in the course of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(4):352-7.
39. Bozeat S, Gregory C, Ralph M, Hodges J. Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2000;69(2):178-86.
40. Balasa M, Gelpi E, Martín I, Antonell A, Rey MJ, Grau-Rivera O, et al. Diagnostic accuracy of behavioral variant frontotemporal dementia consortium criteria (FTDC) in a clinicopathological cohort. *Neuropathol Appl Neurobiol*. déc 2015;41(7):882-92.
41. Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, Russell LL, Bond RL, Fletcher PD, et al. Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J Neurol*. 2018;265(6):1474-90.
42. Grossman M. Primary progressive aphasia: clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol*. févr 2010;6(2):88-97.
43. Yokota O, Tsuchiya K, Arai T, Yagishita S, Matsubara O, Mochizuki A, et al. Clinicopathological characterization of Pick's disease versus frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin/TDP-43-positive inclusions. *Acta Neuropathol (Berl)*. avr 2009;117(4):429-44.
44. Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA, Santos-Santos MA, Wilson SM, Agosta F, et al. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann Neurol*. mars 2017;81(3):430-43.
45. Liu W, Miller BL, Kramer JH, Rankin K, Wyss-Coray C, Gearhart R, et al. Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Neurology*. 9 mars 2004;62(5):742-8.
46. Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, Amici S, Rose K, Dronkers N, et al. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasias. *Neurology*. 28 nov 2006;67(10):1752-6.
47. Snowden JS. Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 mars 2001;70(3):323-32.
48. Ahmed RM, Irish M, Kam J, van Keizerswaard J, Bartley L, Samaras K, et al. Quantifying the eating abnormalities in frontotemporal dementia. *JAMA Neurol*. déc 2014;71(12):1540-6.
49. O'Connor CM, Clemson L, Hornberger M, Leyton CE, Hodges JR, Piguet O, et al. Longitudinal change in everyday function and behavioral symptoms in frontotemporal dementia. *Neurol Clin Pract*. oct 2016;6(5):419-28.
50. Aarsland D, Litvan I, Larsen JP. Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13(1):42-9.
51. Litvan I, Mega MS, Cummings JL, Fairbanks L. Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology*. nov 1996;47(5):1184-9.
52. Litvan I, Cummings JL, Mega M. Neuropsychiatric features of corticobasal degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. nov 1998;65(5):717-21.
53. Horta-Barba A, Pagonabarraga J, Martínez-Horta S, Busteed L, Pascual-Sedano B, Illán-Gala I, et al. Cognitive and behavioral profile of progressive supranuclear palsy and its phenotypes. *J Neurol*. 11 mars 2021;
54. Ferrer I, Santpere G, van Leeuwen FW. Argyrophilic grain disease. *Brain J Neurol*. juin 2008;131(Pt 6):1416-32.
55. Grinberg LT, Heinsen H. Argyrophilic grain disease: An update on a frequent cause of dementia. *Dement*

Neuropsychol. mars 2009;3(1):2-7.

56. Jicha GA, Nelson PT. Hippocampal Sclerosis, Argyrophilic Grain Disease, and Primary Age-Related Tauopathy. *Contin Lifelong Learn Neurol.* févr 2019;25(1):208-33.
57. Das S, Ishaque A. Argyrophilic grain disease: a clinicopathological review of an overlooked tauopathy. *Folia Neuropathol.* 2018;56(4):277-83.
58. Ranasinghe KG, Rankin KP, Pressman PS, Perry DC, Lobach IV, Seeley WW, et al. Distinct subtypes of behavioral-variant frontotemporal dementia based on patterns of network degeneration. *JAMA Neurol.* 1 sept 2016;73(9):1078-88.
59. Scarioni M, Gami-Patel P, Timar Y, Seelaar H, van Swieten JC, Rozemuller AJM, et al. Frontotemporal Dementia: Correlations Between Psychiatric Symptoms and Pathology. *Ann Neurol.* juin 2020;87(6):950-61.
60. Hardy CJD, Buckley AH, Downey LE, Lehmann M, Zimmerer VC, Varley RA, et al. The language profile of behavioral variant frontotemporal dementia. *J Alzheimers Dis JAD.* 10 déc 2015;50(2):359-71.
61. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, Casey B, Broe M, Bak TH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol.* sept 2004;56(3):399-406.
62. Burrell JR, Hodges JR, Rowe JB. Cognition in corticobasal syndrome and progressive supranuclear palsy: A review. *Mov Disord.* 2014;29(5):684-93.
63. Rankin KP, Gorno-Tempini ML, Allison SC, Stanley CM, Glenn S, Weiner MW, et al. Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease. *Brain J Neurol.* nov 2006;129(Pt 11):2945-56.
64. Gerstenecker A, Mast B, Duff K, Ferman TJ, Litvan I. Executive Dysfunction Is the Primary Cognitive Impairment in Progressive Supranuclear Palsy. *Arch Clin Neuropsychol.* mars 2013;28(2):104-13.
65. Huey ED, Goveia EN, Paviol S, Pardini M, Krueger F, Zamboni G, et al. Executive dysfunction in frontotemporal dementia and corticobasal syndrome. *Neurology.* 3 févr 2009;72(5):453-9.
66. Ding Z-T, Wang Y, Jiang Y-P, Yoshida M, Mimuro M, Inagaki T, et al. Argyrophilic grain disease: frequency and neuropathology in centenarians. *Acta Neuropathol (Berl).* avr 2006;111(4):320-8.
67. Josephs KA, Whitwell JL, Parisi JE, Knopman DS, Boeve BF, Geda YE, et al. Argyrophilic Grains: A Distinct Disease or an additive Pathology? *Neurobiol Aging.* avr 2008;29(4):566-73.
68. Saito Y, Murayama S. Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol.* déc 2007;27(6):578-84.
69. Bertoux M, Delavest M, de Souza LC, Funkiewiez A, Lépine J-P, Fossati P, et al. Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 2012;83(4):411-6.
70. Bertoux M, Funkiewiez A, O'Callaghan C, Dubois B, Hornberger M. Sensitivity and specificity of ventromedial prefrontal cortex tests in behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* oct 2013;9(5 Suppl):S84-94.

AUTEUR : Nom : HALLEUMIEUX

Prénom : Baptiste

Date de soutenance : Vendredi 1^{er} octobre 2021

Titre de la thèse : Corrélations clinico-pathologiques au sein des Dégénérescences Lobaires Fronto-Temporales : contribution des critères de Rascovsky dans les présentations comportementales et non comportementales

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Neurologie

Mots-clés : Dégénérescences lobaires fronto-temporales, corrélation clinico-pathologiques

Résumé :

Introduction : Les dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) représentent la 2^e cause de démence neurodégénérative chez les moins de 65 ans. Elles correspondent à un spectre de pathologies hétérogènes sur le plan clinique, histologique et génétique. Les troubles du comportement sont néanmoins l'un des marqueurs cliniques les plus reproductibles des DLFT. Ils révèlent la maladie dans les démences fronto-temporales (DFTc), présentation comportementale des DLFT, ou apparaissent au cours de l'évolution des présentations non comportementales. Les critères de Rascovsky ont été mis au point pour diagnostiquer ce phénotype comportemental. Ils rassemblent six items et l'acquisition de trois de ces items pose le diagnostic de DFTc.

L'objectif de ce travail était d'évaluer ces critères dans une cohorte clinico-pathologique représentative de l'ensemble du spectre des DLFT.

Patients et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective. La population étudiée est constituée de patients ayant un diagnostic neuropathologique de DLFT, au sein de plusieurs Centres Mémoires de Ressources et de Recherches (CMRR) de France. Le symptôme initial, le premier diagnostic clinique évoqué, les critères de Rascovsky avec leur date de complétion et les données démographiques ont été recueillies via les courriers médicaux. Chaque patient a ensuite été classé au sein de cinq présentations cliniques (comportementale, langagière non sémantique, langagière sémantique, motrice et mnésique) en fonction du symptôme initial et/ou du premier diagnostic clinique évoqué.

Résultats : 56 patients ont été inclus. 46,4% étaient des DLFT-TDP (dont 7,1% de TDP-C) et 50% des DLFT-Tau (dont 23,2% de tauopathies 4R et 3,6% de maladie de Pick).

Au cours de l'évolution, 76,8% des patients DLFT remplissent la définition de *DFTc possible*, parmi lesquels 51% sont issus de la présentation comportementale et 28% de la présentation mnésique. Dans les présentations non comportementales, plus de 60% des patients remplissent la définition de *DFTc possible* au cours de l'évolution à l'exception de la présentation motrice où seuls 16,6% des patients la remplissent.

Respectivement 86,4%, 63,4% et 61,5% des patients ayant une DLFT TDP A+B, une maladie à grains argyrophiles (AGD) et une tauopathie 4R remplissent la définition de *DFTc possible*. Parmi les patients *DFTc possibles*, 44,2% proviennent du sous-type TDP A+B et 18,6% des tauopathies 4R.

Discussion : Ce travail démontre que 65,6% des patients des présentations non comportementales remplissent au moins trois des six critères de Rascovsky (76,9% en excluant la présentation motrice). Plus de 60% des patients de chaque sous-type histologique la remplissent également.

L'évaluation des critères de Rascovsky semble donc pertinente quelle que soit la présentation clinique des DLFT. Ainsi, les troubles du comportement apparaissent comme un marqueur majeur du spectre des DLFT et pourraient participer à discriminer certains sous-types histologiques.

Composition du Jury :

Président : Madame la Professeure Florence PASQUIER

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Vincent DERAMECOURT ;

Madame le Docteur Marie-Anne MACKOWIAK

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Thibaud LEBOUVIER