

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Apport des biomarqueurs du liquide cébrospinal et de l'imagerie
nucléaire dans le diagnostic différentiel démence fronto-
temporale/maladie d'Alzheimer**

Présentée et soutenue publiquement le 11 Octobre 2021 à 14 heures
au Pôle Formation
par **Simon LECERF**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur DERAMECOURT Vincent

Assesseurs :

Monsieur le Docteur LEBOUVIER Thibaud

Madame le Docteur HAMDANE Malika

Madame le Docteur LEBERT Florence

Directrice de thèse :

Madame le Professeur PASQUIER Florence

Liste des abréviations

A β 42	Peptide amyloïde β 1-42
A β 42/A β 40	Rapport peptide amyloïde β 1-42 sur peptide amyloïde β 1-40
CHU	Centre hospitalier universitaire
DFTvc	Démence fronto-temporale
DLFT	Dégénérescence lobaire fronto-temporale
18F-FDG	¹⁸ F-fluorodésoxyglucose
IRMc	Imagerie par résonance magnétique cérébrale
LCS	Liquide cérébro-spinal
MA	Maladie d'Alzheimer
MMSE	Mini Mental State Examination
p-TAU	Protéine Tau phosphorylée
TEPc	Tomographie par émission de positons cérébrale
t-TAU	Protéine TAU totale

Tables des matières

Résumé	7
1.Introduction	8
2.Méthodes	12
<u>2.1. Patients</u>	12
2.1.1. <i>Critères d'inclusion</i>	12
2.1.2. <i>Critères d'exclusion</i>	13
<u>2.2. Recueil de données</u>	13
<u>2.3. Interprétation du profil des biomarqueurs du LCS</u>	15
2.3.1. <i>Interprétation brute du profil des biomarqueurs du LCS</i>	15
2.3.2. <i>Interprétation contextualisée du profil des biomarqueurs du</i> <i>LCS</i>	16
<u>2.4. Interprétation des données de l'imagerie nucléaire</u>	17
<u>2.5. Détermination de la cohérence des données des examens paracliniques</u>	17
<u>2.6. Analyse statistique</u>	18
<u>2.7. Ethique</u>	19
3.Résultats	19
<u>3.1. Population</u>	19
<u>3.2. Description clinique</u>	21
<u>3.3. Caractéristiques en imagerie morphologique et nucléaire</u>	24
<u>3.4. Profil des biomarqueurs du LCS</u>	24
3.4.1. <i>Profil brut des biomarqueurs du LCS</i>	24
3.4.2. <i>Profil contextualisé des biomarqueurs du LCS</i>	25
<u>3.5. Cohérence/contradiction des données</u>	27

3.5.1. <i>Fréquence des données contradictoires</i>	27
3.5.2. <i>Détail des sources de contradictions</i>	28
3.5.3. <i>Données cohérentes avec le diagnostic de DFTvc en l'absence de troubles comportementaux</i>	33
4. Discussion	34
<u>4.1. Le rôle de « drapeaux rouges » de l'imagerie nucléaire et des biomarqueurs du LCS au début de la maladie</u>	35
<u>4.2. Evolution comportementale des patients du groupe H+</u>	36
<u>4.3. Quel examen emporte la conviction du clinicien au moment du diagnostic ?</u>	37
<u>4.4 Pièges de l'imagerie nucléaire dans le diagnostic de DFTvc</u>	39
<u>4.5. Limites de l'étude</u>	40
5. Conclusion	42
Références	44

Résumé

Contexte : Il peut exister des hésitations diagnostiques entre démence fronto-temporale (DFTvc) et maladie d'Alzheimer (MA). L'imagerie nucléaire et les biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS) représentent des aides au diagnostic mais peuvent être discordants avec le diagnostic de DFTvc. L'objectif de ce travail était de déterminer la fréquence des discordances de ces examens en cas d'hésitation diagnostique DFTvc/MA.

Méthodes : Les patients atteints d'une DFTvc, suivis au centre de la mémoire de Lille entre 2010 et 2020 et ayant bénéficié d'une imagerie morphologique, nucléaire et de l'analyse des biomarqueurs du LCS ont été séparés en deux groupes : un groupe H+ (hésitation diagnostique avec une MA) et H- (absence d'hésitation). La fréquence des discordances avec le diagnostic de DFTvc de l'imagerie nucléaire et des biomarqueurs du LCS a été comparée entre les deux groupes.

Résultats : La fréquence des discordances était plus importante dans le groupe H+ (35 cas) que dans le groupe H- (43 patients), que ce fût à la première consultation (65,7% vs 18,6 %, $p=2 \times 10^{-5}$) ou au moment du diagnostic de DFTvc (48,6% vs 16,3%, $p=0,002$). Les examens paracliniques avaient un rôle de « drapeaux rouges » pour le diagnostic de MA à la première consultation. Au moment du diagnostic, les discordances des examens paracliniques avec le diagnostic de DFTvc avaient pour origine, de manière égale, l'imagerie nucléaire (9 cas) et les biomarqueurs du LCS (9 cas) mais ce sont ces derniers qui emportaient plus facilement la conviction des cliniciens.

Conclusion : Les examens paracliniques sont plus fréquemment discordants en cas d'hésitation diagnostique DFTvc/MA. Ils sont cependant, de manière différente, utiles dans la réflexion diagnostique à tout moment du suivi.

1. Introduction

Les dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) sont un groupe de pathologies neurodégénératives hétérogènes sur le plan histopathologique. Elles représentent la troisième cause de démence du sujet jeune, c'est-à-dire survenant avant l'âge de 65 ans (1). Elles sont caractérisées par une atteinte relativement sélective des lobes frontaux ou de la partie antérieure des lobes temporaux. Les présentations cliniques de ces pathologies se manifestent préférentiellement par trois principaux variants : le variant comportemental, aussi appelé démence fronto-temporale (DFTvc), le plus fréquent et deux variants langagiers, l'aphasie primaire progressive de type non fluente/agrammatique et l'aphasie primaire progressive de type sémantique aussi nommée démence sémantique.

La DFTvc se manifeste par des modifications comportementales spécifiques, insidieuses et progressives chez les patients, avec une rupture nette par rapport au comportement antérieur. Les critères diagnostiques actuels de DFTvc (2) regroupent ces modifications comportementales en cinq catégories, auxquelles peut se rajouter un profil neuropsychologique particulier impliquant une altération des fonctions exécutives avec une relative préservation de la mémoire épisodique et des fonctions visuospatiales, constituant ainsi un sixième critère diagnostique. La présence d'au moins trois de ces six critères est nécessaire au diagnostic de DFTvc possible (Tableau 1).

Tableau 1 : critères de DFTvc possible d'après Rascovsky *et al.*, 2011

Trois des six symptômes suivants doivent être présents :

A. Désinhibition comportementale précoce
B. Apathie ou inertie précoce
C. Perte précoce d'empathie ou de sympathie
D. Comportements ritualisés, persévératifs, stéréotypés précoces
E. Hyperoralité et changements alimentaires
F. Neuropsychologie : troubles des fonctions exécutives, relative préservation de la mémoire épisodique et des fonctions visuospatiales

Cependant, ces critères cliniques peuvent échouer à diagnostiquer les DFTvc dans près de 15 % des cas selon l'étude de Rascovsky *et al.* (2), notamment chez les patients avec une présentation clinique très amnésique initiale. En effet, bien que la préservation relative de la mémoire épisodique fasse partie des critères diagnostiques, la moitié des patients souffrant d'une DFTvc présenteraient un trouble authentique de cette mémoire épisodique (3), comme observé chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer (MA) typique. En outre, les critères de DFTvc possible caractérisent un syndrome plus qu'une étiologie et l'étude de Rascovsky *et al.* (2) n'a étudié que la sensibilité de ces critères de manière rétrospective chez un groupe de patients présentant une DFTvc certaine par analyse histopathologique. De fait, la spécificité n'a pas été analysée dans cette étude dans un groupe contrôle de patients présentant une autre affection neurodégénérative. Pourtant, des modifications comportementales peuvent être également présentes dans les autres pathologies neurodégénératives à l'origine de troubles cognitifs majeurs, notamment dans la MA. En effet, 6% des patients pour lesquels le diagnostic de DFTvc a été affirmé sans hésitation de leur vivant sont en réalité atteints d'une MA en analyse post-mortem et ce taux monte à 22% si la confiance dans le diagnostic de DFTvc du vivant des patients était plus faible (4). De plus, des présentations comportementales ou dysexécutives de MA (regroupées sous le terme de variant frontal de MA) ont été décrites comme

possible présentation atypique de MA (5) et partagent certaines caractéristiques sémiologiques avec les DFTvc. Dès lors, il existe des patients dont la présentation clinique pose la question du diagnostic différentiel entre une DFTvc et une MA.

Par conséquent, la contribution des examens paracliniques est essentielle aux médecins dans la réflexion étiologique des troubles cognitifs et comportementaux des patients. Ainsi, la mise en évidence d'une atrophie cérébrale prédominant dans les régions frontales ou temporales antérieures en imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRMc) ou d'une hypoperfusion/hypométabolisme dans ces mêmes régions en scintigraphie de perfusion cérébrale/tomographie d'émission de positons cérébrale (TEPc) au ¹⁸F-fluorodésoxyglucose (18F-FDG) est un marqueur d'une atteinte préférentielle des régions antérieures du cerveau et donc un argument en faveur d'une DFTvc sous-jacente. Il s'agit même d'un critère nécessaire au diagnostic de DFTvc probable selon Rascovsky *et al.* (2) : la présence de ces anomalies (qu'on peut nommer gradient antéro-postérieur) en imagerie morphologique (IRMc) ou en imagerie nucléaire (scintigraphie ou TEPc) associées à un tableau syndromique de DFTvc possible permet de conclure au diagnostic de DFTvc probable qui est donc à caractère plus étiologique. Dans le cas de la MA, les anomalies retrouvées en imagerie nucléaire concernent préférentiellement les régions cérébrales plus postérieures comme les carrefours temporo-pariéto-occipitaux, les précunéi ou le gyrus cingulaire postérieur, et cela même dans les formes comportementales/dysexécutives de MA en comparaison au DFTvc (6).

Par ailleurs, les biomarqueurs de MA du liquide cérébro-spinal (LCS), prélevé par une ponction lombaire, représentent également un apport important dans le diagnostic de cette dernière : ils sont des marqueurs des lésions physiopathologiques de la MA, à savoir l'existence d'une amyloïdopathie (7) (révélée par une diminution du

peptide amyloïde β 1-42 [A β 42] dans le LCS ou une diminution du rapport peptide amyloïde β 1-42 sur peptide amyloïde β 1-40 [A β 42/A β 40] dans le LCS) et d'une tauopathie sous forme d'une dégénérescence neurofibrillaire (8) (révélée par une augmentation de la protéine Tau phosphorylée [p-TAU] dans le LCS) suspectes d'être à l'origine d'une neurodégénérescence (révélée par une augmentation de la protéine Tau totale [t-TAU] dans le LCS). Par conséquent, ces marqueurs sont intégrés dans les critères de diagnostic de MA probable avec preuve du processus physiopathologique (9) et sont d'utilisation de plus en plus courante en pratique clinique. De surcroît, ils font également partie des critères de recherche récents qui proposent une définition diagnostique biologique de la MA en s'affranchissant de la clinique. Ces critères permettent la classification AT(N) (10), où chaque patient se voit attribuer la présence ou non de trois biomarqueurs selon les données des examens paracliniques, notamment de l'analyse du LCS : « A » pour l'amyloïdopathie, « T » pour la tauopathie type dégénérescence neurofibrillaire et « N » pour la neurodégénérescence. De fait, les biomarqueurs du LCS sont une aide importante dans le diagnostic de certaines formes atypiques de MA comme le variant frontal (5) et représentent même un critère d'exclusion du diagnostic de DFTvc probable en cas de positivité (2).

Cependant les situations dans lesquelles les différents examens paracliniques sont ambigus, en contradiction avec la conviction diagnostique du clinicien ou même entre eux, ne sont pas si rares. Par conséquent, cela peut entraîner des errances diagnostiques entre MA et DFTvc qui peuvent être source de difficultés pronostiques ou thérapeutiques (notamment par les biais que cela peut entraîner dans les études interventionnelles) et engendrer une incompréhension de la part des patients mais également de leur famille. Dès lors, il semble pertinent de s'intéresser aux patients

avec un diagnostic clinique de DFTvc retenu après la réalisation des différents examens paracliniques (imagerie morphologique, imagerie nucléaire et analyse des biomarqueurs du LCS) mais pour lesquels une hésitation diagnostique différentielle avec une MA a existé. L'objectif de ce travail sera donc de déterminer la fréquence des discordances des examens paracliniques (imagerie nucléaire et biomarqueurs du LCS) avec le diagnostic final de DFTvc retenu chez des patients pour lesquels la question du diagnostic différentiel avec une MA a été difficile. Il sera ensuite étudié quels examens ont emporté la conviction, sachant que la certitude ne peut être que neuropathologique.

2. Méthodes

2.1. Patients

2.1.1. Critères d'inclusion

Les cas étudiés dans ce travail étaient les patients dont le début du suivi, d'une durée minimale d'un an au centre de la mémoire du centre hospitalier universitaire (CHU) de Lille, a débuté entre 2010 et 2020 et pour lesquels le dernier diagnostic principal retenu était une DFTvc. Ils devaient avoir bénéficié au minimum de l'ensemble des examens suivants : imagerie morphologique (IRMc ou scanner cérébral), imagerie nucléaire (TEPc au 18F-FDG ou scintigraphie cérébrale de perfusion) et analyse des biomarqueurs du LCS (dosage de A β 42 ou du rapport A β 42/A β 40, dosage de p-TAU et dosage de t-TAU).

Les cas ont été ensuite répartis en deux groupes : un groupe « hésitation » (H+) dans lequel le diagnostic (principal ou secondaire) de MA a été évoqué au cours du suivi du patient en même temps que le diagnostic de DFTvc (c'est-à-dire dans la même

année) et un groupe « pas d'hésitation » (H-) dans lequel le diagnostic (principal ou secondaire) de MA n'a jamais été évoqué au cours du suivi du patient.

2.1.2. Critères d'exclusion

Les cas pour lesquels il existait une absence ou un manque de données ont été exclus.

2.2. Recueil de données

Les données suivantes ont été recueillies de manière rétrospective et par lecture du dossier informatisé pour chaque patient : sexe, latéralité manuelle, âge au début des symptômes, âge à la première consultation au centre de la mémoire du CHU de Lille, âge lors du diagnostic final de DFTvc retenu, score au Mini Mental State Examination (MMSE) lors de la première consultation, présence lors de la première année de suivi et au moment du diagnostic de DFTvc de chacun des six troubles comportementaux/cognitifs spécifiques du diagnostic de DFTvc possible (Tableau 1), nombre de symptômes comportementaux/cognitifs (pouvant aller de 0 à 6) présents chez le patient lors de la première année de suivi et au moment du diagnostic de DFTvc retenu d'après les critères de DFTvc possible (Tableau 1), présence ou non des critères de DFTvc possible (Tableau 1) lors de la première année de suivi et au moment du diagnostic de DFTvc, demande ou non d'examen de biologie moléculaire à la recherche d'une des principales mutations autosomiques dominantes décrites comme pathogènes et associées aux DLFT (PGRN, C9ORF72 et MAPT), mise en

évidence ou non d'une des principales mutations autosomiques dominantes associées au DLFT, résultat de l'analyse anatomopathologique si disponible.

Concernant les données de l'imagerie morphologique et nucléaire, il a été recueilli la présence ou non d'un gradient antéro-postérieur des anomalies (c'est-à-dire prédominant dans les régions frontales ou temporales antérieures) relativement à la trophicité cérébrale (IRMc et scanner cérébral) et la perfusion/métabolisme cérébral (TEPc et scintigraphie cérébrale) sur la première IRMc et le premier examen d'imagerie nucléaire réalisés dans le cadre des troubles cognitifs ainsi que sur la dernière IRMc et le dernier examen d'imagerie nucléaire réalisés avant le diagnostic final retenu de DFTvc. La détermination de la présence d'un tel patron s'est basée sur la mention ou non de celui-ci dans le dossier informatisé du patient, éventuellement à distance de l'examen si celui-ci avait été réinterprété en réunion pluridisciplinaire entre radiologues, médecins nucléaires et cliniciens du centre de la mémoire de la Lille.

Concernant les données des biomarqueurs du LCS, les valeurs de A β 42, du rapport A β 42/A β 40 (quand disponible), de p-TAU et t-TAU ont été recueillies. Leurs interprétations (baisse ou non de A β 42 et du rapport A β 42/A β 40, augmentation ou non de p-TAU et t-TAU) ont reposé sur les normes du laboratoire du CHU de Lille en vigueur au moment de la ponction lombaire. En cas d'analyses multiples des biomarqueurs du LCS, seules les valeurs des biomarqueurs de l'analyse la plus récente ont été recueillies.

2.3. Interprétation du profil des biomarqueurs du LCS

Il est proposé dans ce travail d'interpréter les données des biomarqueurs du LCS selon deux modalités différentes : « interprétation brute » et « interprétation contextualisée »

2.3.1. *Interprétation brute du profil des biomarqueurs du LCS*

Un profil « ATN » (10), basé uniquement sur les données des biomarqueurs du LCS, a été attribué à chaque patient (Tableau 2). Huit profils différents peuvent être ainsi associés à chaque cas : A+T+N+, A+T+N-, A+T-N+, A+T-N-, A-T+N+, A-T-N+, A-T+N- et A-T-N-.

Tableau 2 : détermination du profil « ATN » selon les biomarqueurs du LCS

	+	-
Profil « A »	- Aβ42 diminué ou - Aβ42/Aβ40 diminué	- Aβ42 non diminué et - Aβ42/Aβ40 non diminué
Profil « T »	p-TAU augmentée	p-TAU non augmentée
Profil « N »	t-TAU augmentée	t-TAU non augmentée

Selon la nouvelle définition biologique de la MA (10), les profils A+T+N+ et A+T+N- sont évocateurs d'une MA et les données des biomarqueurs du LCS des cas présentant un de ces deux profils ont été donc considérées comme « discordantes avec le diagnostic de DFTvc ». Les profils A-T-N-, A-T+N-, A-T-N+ et A-T+N+, toujours selon cette même définition, sont quant à eux non évocateurs d'une MA et les données des biomarqueurs du LCS des cas présentant un de ces profils ont été ainsi considérées comme « concordantes avec le diagnostic de DFTvc ». Enfin, les profils A+T-N- et A+T-N+ sont évocateurs d'un changement pathologique de type MA sans

pour autant la définir et les données des biomarqueurs du LCS des patients présentant un de ces profils ont été considérées comme « ambiguës pour le diagnostic de DFTvc » (Tableau 3).

Tableau 3 : Interprétation brute du profil des biomarqueurs du LCS.

Profils concordants avec le diagnostic de DFTvc	Profil A-T-N-, A-T-N+, A-T+N-, A-T+N+
Profils ambigus pour le diagnostic de DFTvc	Profil A+T-N-, A+T-N+
Profils discordants avec le diagnostic de DFTvc	Profil A+T+N+, A+T+N-

2.3.2. *Interprétation contextualisée du profil des biomarqueurs du LCS*

Bien que la nouvelle définition biologique de la MA (10) propose de s'affranchir de la clinique, en pratique l'interprétation des biomarqueurs du LCS, notamment quand ils sont ambigus, est influencée par les troubles présentés par les patients et même les données des autres examens paracliniques. Ainsi un profil A+T-N- sera volontiers considéré comme « concordant avec le diagnostic de DFTvc » chez un patient remplissant les critères de DFTvc possible et ayant un gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie morphologique ou nucléaire alors que ce même profil sera considéré comme « ambigu pour le diagnostic de DFTvc » chez un patient ne présentant pas les critères de DFTvc possible ou bien n'ayant pas de gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie morphologique ou nucléaire.

Par conséquent, il a été proposé dans ce travail de distinguer les patients pour lesquels les critères de DFTvc possible étaient remplis avec la présence concomitante d'un gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie morphologique ou nucléaire et les patients pour lesquels ce n'était pas le cas. Ensuite, l'attribution du caractère « concordant », « discordant » ou « ambigu » avec le diagnostic de DFTvc a été réalisée selon des modalités différentes entre ces deux groupes, comme proposé

dans le Tableau 4. Cela impliquait que l'interprétation du profil des biomarqueurs du LCS pouvait être différente entre la première consultation et le moment du diagnostic, les données cliniques et paracliniques pouvant évoluer avec le temps.

Tableau 4 : Interprétation contextualisée du profil des biomarqueurs du LCS.

Contexte clinique et paraclinique	Critères de DFTvc possible remplis et présence d'un gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie morphologique ou nucléaire	Critères de DFTvc possible remplis ou absence d'un gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie morphologique ou nucléaire
Concordance avec le diagnostic de DFTvc		
Profils concordants avec le diagnostic de DFTvc	Profil A-T-N-, A-T-N+, A-T+N-, A+T-N-, A-T+N+	Profil A-T-N-, A-T-N+, A-T+N-
Profils ambigus pour le diagnostic de DFTvc	Profil A+T-N+	Profil A+T-N+, A+T-N-, A-T+N+
Profils discordants avec le diagnostic de DFTvc	Profil A+T+N+, A+T+N-	Profil A+T+N+, A+T+N-

2.4. Interprétation des données de l'imagerie nucléaire

Concernant les données de l'imagerie nucléaire, la présence d'un gradient antéro-postérieur des anomalies a été considérée comme « concordante avec le diagnostic de DFTvc » alors que son absence comme « discordante avec le diagnostic de DFTvc ».

2.5. Détermination de la cohérence des données des examens paracliniques

Pour chaque cas, il a été déterminé si les données de l'imagerie nucléaire et des biomarqueurs du LCS étaient « contradictoires » ou « cohérentes » au moment

de la première consultation au centre de la mémoire de Lille et au moment du diagnostic : si les données de l'imagerie nucléaire et des biomarqueurs du LCS d'un cas étaient pour les deux examens « concordantes avec le diagnostic de DFTvc » alors elles étaient « cohérentes ». Sinon elles étaient « contradictoires » (Tableau 5) et il a alors été relevé l'origine de cette contradiction. Ce travail a été réalisé à la fois avec les données de l'interprétation brute du profil des biomarqueurs du LCS et avec les données de l'interprétation contextualisée.

De plus, il a été noté la fréquence de la présence de « données cohérentes avec le diagnostic de DFTvc » dans le cas où les critères de DFTvc possible n'étaient pas remplis (situation qui correspond à un diagnostic « paraclinique » de DFTvc) à la première consultation et au moment du diagnostic.

Tableau 5 : définition cohérence/contradiction des données des biomarqueurs du LCS et de l'imagerie nucléaire avec le diagnostic de DFTvc.

Biomarqueurs du LCS \ Imagerie nucléaire	Concordante avec le diagnostic de DFTvc : présence d'un gradient antéro-postérieur	Discordante avec le diagnostic de DFTvc : absence d'un gradient antéro-postérieur
Profil concordant avec le diagnostic de DFTvc	Données cohérentes	Données contradictoires
Profil ambigu pour le diagnostic de DFTvc	Données contradictoires	Données contradictoires
Profil discordant avec le diagnostic de DFTvc	Données contradictoires	Données contradictoires

2.6. Analyse statistique

Des statistiques descriptives ont été réalisées sur les variables recueillies : moyenne et écart type pour les variables quantitatives, fréquence (pourcentage) pour les variables catégorielles. La fréquence des données « contradictoires », ainsi que

les données des différentes variables, ont été comparées entre les groupes H+ et H-. Un test t de Student a été utilisé pour comparer les variables quantitatives. Un test du χ^2 a été utilisé pour la comparaison des variables catégorielles. Le seuil de significativité pour l'ensemble des tests statistiques a été fixé à 5%. Les tests post-hoc ont été réalisés avec une correction de Bonferroni.

2.7. Ethique

Cette étude a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). L'accord d'utilisation des données a été recherché chez l'ensemble des patients vivants dont les données ont été répertoriées dans cette étude.

3. Résultats

3.1. Population

Le diagnostic principal de DFTvc était retenu chez 214 patients dont le suivi a débuté entre 2010 et 2020 au centre de la mémoire du CHU de Lille, 87 (41%) d'entre eux avaient bénéficié des examens requis pour cette étude : imagerie morphologique et nucléaire et l'analyse des biomarqueurs du LCS. Parmi ces 87 cas, il avait été évoqué, au cours du suivi, le diagnostic de MA de manière concomitante au diagnostic de DFTvc pour 37 patients (43%), il n'avait jamais été évoqué pour 43 patients (49%) et enfin il avait été évoqué mais à distance du diagnostic de DFTvc pour 7 patients (8%). Pour ces derniers, il s'agissait de 5 patients avec des antécédents psychiatriques (bipolarité, dépression, ...) et de 2 patients avec des antécédents d'exogénose sévère

pour lesquels le diagnostic de MA avait été évoqué au début du suivi devant l'apparition de troubles cognitifs. Ce diagnostic avait été écarté par l'analyse des biomarqueurs du LCS se révélant normaux. Il avait alors été retenu le diagnostic de troubles cognitifs compliquant une maladie psychiatrique ancienne ou d'origine toxique sur l'exogénose. L'hypothèse d'une DFTvc avait ensuite été étudiée dans un second temps devant l'apparition de troubles comportementaux spécifiques de DFTvc et la discussion étiologique s'était faite strictement entre DFTvc et troubles cognitifs d'origine psychiatrique/toxique.

Parmi les 37 patients pour lesquels le diagnostic de MA avait été évoqué de manière concomitante au diagnostic de DFTvc, 2 avaient été exclus en raison du manque de données. Aucun patient n'avait été exclu parmi les 43 patients pour lesquels il n'avait jamais été évoqué le diagnostic de MA.

Ainsi, il a été inclus 35 patients dans le groupe H+ et 43 patients dans le groupe H- (Figure 1).

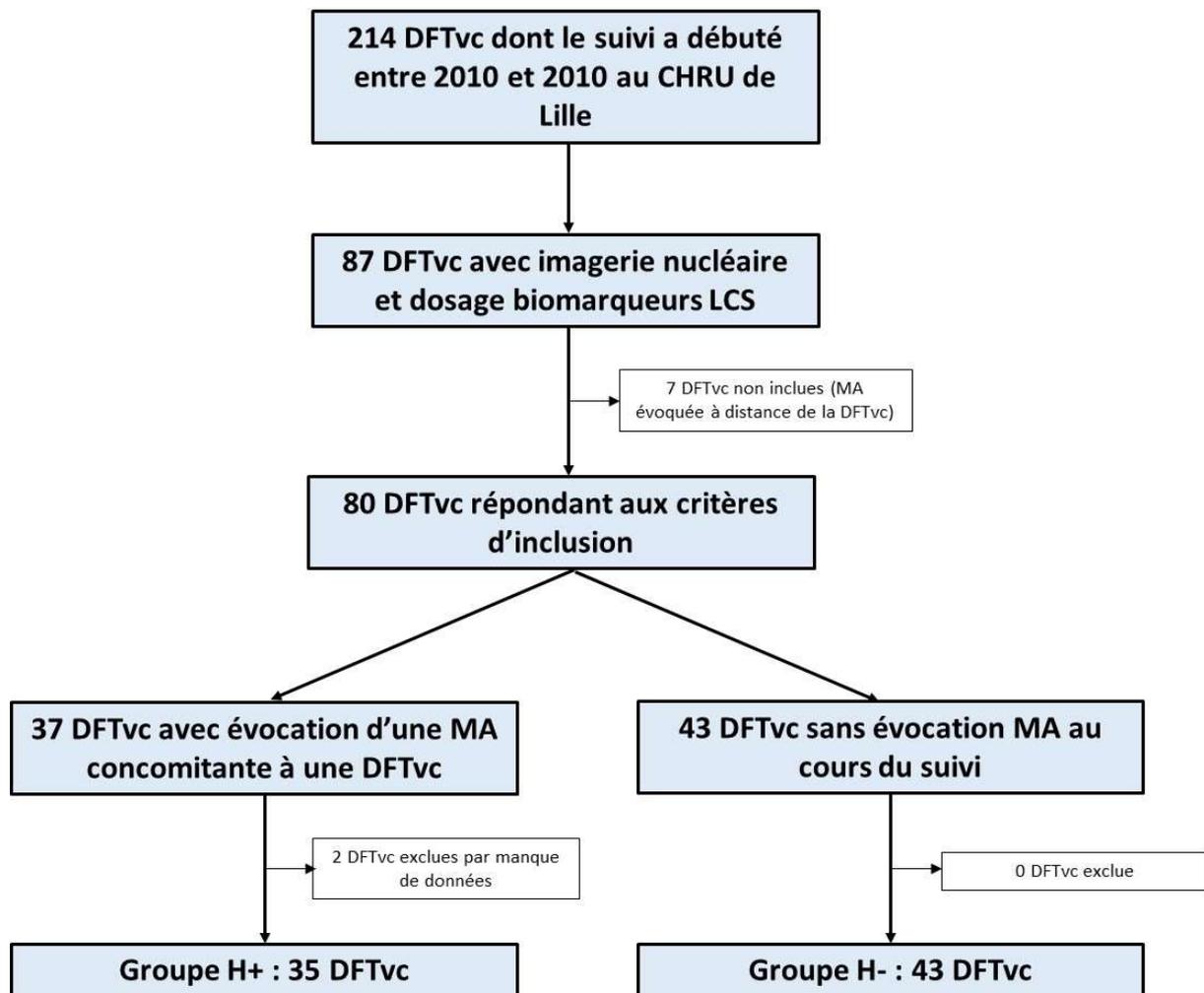


Figure 1 : Diagramme de flux

3.2. Description clinique (tableau 6)

La proportion d'hommes était plus importante dans le groupe H+ (71,4% vs 46,5%, $p=0,03$) dont la moyenne d'âge était plus élevée que ce fût à l'âge des premiers symptômes ($68,9 \pm 6,3$ ans vs $60,3 \pm 9,7$ ans, $p=2 \times 10^{-5}$), de la première consultation ($72,3 \pm 6,3$ ans vs $63,7 \pm 8,6$ ans, $p=7 \times 10^{-6}$) ou au moment du diagnostic ($74,8 \pm 7,3$ ans vs $64,1 \pm 8,9$ ans, $p=2 \times 10^{-8}$). On note donc que le délai diagnostique à partir de la première consultation était d'environ 2,5 années dans le groupe H+ alors qu'il était inférieur à une année dans le groupe H-. En fait, seuls 10 patients (23,2%) du groupe H- n'ont pas reçu le diagnostic de DFTvc dès la première consultation, en raison d'une

hésitation diagnostique avec une pathologie psychiatrique, vasculaire, métabolique ou paranéoplasique et pour 8 de ces 10 patients, la durée de l'hésitation diagnostique avait été inférieure à une année.

Il n'était pas observé de différence entre les groupes H+ et H- en ce qui concerne le score à l'échelle d'évaluation cognitive globale MMSE (21,9 +/- 5,6 vs 21,0 +/- 5,9, $p=0,54$). En ce qui concerne les symptômes comportementaux, notamment ceux décrits dans les critères de Rascovsky *et al.* (2), les critères de DFTvc possible étaient moins fréquemment remplis à la première consultation dans le groupe H+ en comparaison au groupe H- (25,7 % vs 83,7 %, $p=3 \times 10^{-7}$). De plus, la fréquence de chacun des troubles comportementaux spécifiques (Tableau 1) était moins importante dans le groupe H+. En ce qui concerne le critère neuropsychologique de DFTvc possible (atteinte des fonctions exécutives avec relative préservation de la mémoire épisodique et des fonctions visuospatiales), celui-ci semblait également moins présent dans le groupe H+ même si cela était à la limite de la significativité (11,4 % vs 39,5 %, $p=0,05$). Ce critère n'était pas rempli dans la majorité des cas dans les deux groupes en raison d'une atteinte significative de la mémoire épisodique (seule ou avec une atteinte des fonctions exécutives). Il est devenu cependant le seul des six critères de DFTvc possible distinguant le groupe H+ du groupe H- au moment du diagnostic (5,7 % vs 41,9 %, $p=4 \times 10^{-3}$) : il n'était en effet plus mis en évidence de différence entre les deux groupes pour les autres critères de DFTvc possible au moment du diagnostic. Par conséquent, il n'était pas observé de différence entre les deux groupes pour la présence des critères de DFTvc possible au moment du diagnostic (85,7 % vs 86,0%, $p=0,97$).

Concernant la proportion de DFTvc liée à une mutation autosomique dominante, il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes, bien que la

proportion semblait moins importante dans le groupe H+ que dans le groupe H- (11,1 % vs 28,9 %, p=0,08).

Par ailleurs, il n'existait aucun cas dans le groupe H+ qui a pu bénéficier d'une analyse anatomopathologique post-mortem. Cet examen a été réalisé pour un cas du groupe H-, ce qui a permis de confirmer le diagnostic de DLFT.

Tableau 6 : Caractéristiques cliniques des patients du groupe H+ et H-

Paramètres étudiés	Groupe H+ (n=35)	Groupe H- (n=43)	p-value
Sexe masculin (%)	25 (71,4 %)	20 (46,5%)	0,03 *
Droitier (%)	34 (97,1%)	40 (93,0%)	0,41
Âge des premiers symptômes (+-ET)	68,9 (+- 6,3)	60,3 (+-9,7)	2x10 ⁻⁵ *
Âge à la 1 ^{ère} consultation (+-ET)	72,3 (+-6,3)	63,7 (+-8,6)	7x10 ⁻⁶ *
Âge au diagnostic (+-ET)	74,8 (+-7,3)	64,1 (+-8,9)	2x10 ⁻⁷ *
MMSE à la 1 ^{ère} consultation (+-ET)	21,9 (+-5,6)	21,0 (+-5,9)	0,54
DFTvc possible à la 1 ^{ère} consultation (%)	9 (25,7%)	36 (83,7%)	3x10 ⁻⁷ *
Nombre de critères de DFTvc possible à la 1 ^{ère} consultation (+-ET)	1,7 (+-1,3)	4,0 (+-1,5)	1x10 ⁻⁹ *
Critère A (désinhibition) à la 1 ^{ère} consultation (%)	20 (57,1%)	37 (86,0%)	0,004 *
Critère B (apathie) à la 1 ^{ère} consultation (%)	21 (60,0%)	40 (93,0%)	4x10 ⁻⁴ *
Critère C (diminution empathie) à la 1 ^{ère} consultation (%)	3 (8,6%)	15 (34,9%)	0,006 *
Critère D (comportement stéréotypé) à la 1 ^{ère} consultation (%)	10 (28,6%)	34 (79,1%)	8x10 ⁻⁶ *
Critère E (troubles alimentaires) à la 1 ^{ère} consultation (%)	7 (20,0%)	27 (62,8%)	1x10 ⁻⁴ *
Critère F (trouble fonctions exécutives prédominant) à la 1 ^{ère} consultation (%)	4 (11,4%)	17 (39,5%)	0,05
DFTvc possible au diagnostic (%)	30 (85,7%)	37 (86,0%)	0,97
Nombre de critères de DFTvc possible au diagnostic (+-ET)	3,7 (+-1,3)	4,0 (+-1,4)	0,29
Critère A (désinhibition) au diagnostic (%)	29 (82,9%)	37 (86,0%)	0,7
Critère B (apathie) au diagnostic (%)	31 (88,6%)	40 (93,0%)	0,49
Critère C (diminution empathie) au diagnostic (%)	18 (51,4%)	16 (37,2%)	0,21
Critère D (comportement stéréotypé) au diagnostic (%)	28 (80,0%)	35 (81,4%)	0,87
Critère E (troubles alimentaires) au diagnostic (%)	24 (68,6%)	28 (65,1%)	0,75
Critère F (trouble fonctions exécutives prédominant) au diagnostic (%)	2 (5,7%)	18 (41,9%)	4x10 ⁻⁴ *
Mutation génétique autosomique dominante mise en évidence (%)	3/27 (11,1%)	11/38 (28,9%)	0,08

Les variables catégorielles sont exprimées en effectif et pourcentage, les variables quantitatives en moyenne associée à leur écart-type (ET).

* : significatif, seuil fixé à 0.05

3.3. Caractéristiques en imagerie morphologique et nucléaire (Figure 2)

La présence d'un gradient antéro-postérieur d'atrophie en IRMc était significativement moins fréquente dans le groupe H+ que dans le groupe H- que ce fût à la première consultation (25,7 % vs 72,1 %, $p=4 \times 10^{-5}$) ou au diagnostic (60,0 % vs 81,4%, $p=0,04$).

De même, la présence d'un gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie nucléaire était significativement moins fréquente dans le groupe H+ que dans le groupe H- à la première consultation (54,3 % vs 88,4%, $p=7 \times 10^{-4}$). Il n'était par contre pas mis en évidence de différence au diagnostic (74,3 % vs 88,4 %, $p=0,11$).

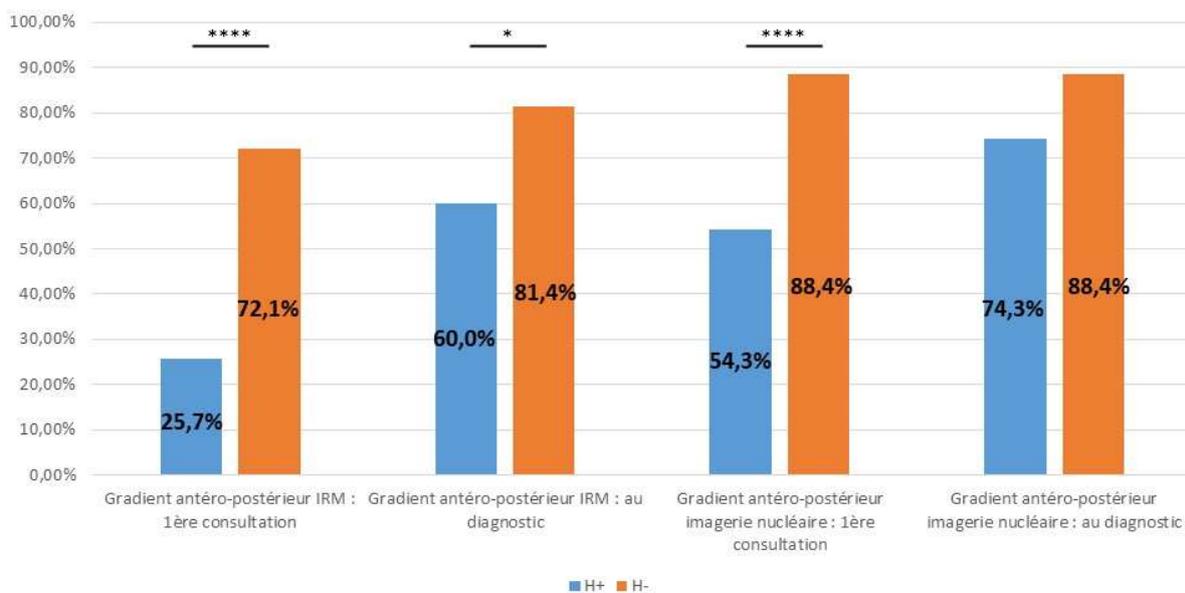


Figure 2 : Présence ou non d'un gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie morphologique et nucléaire à la première consultation et au diagnostic. * : p inférieur à 0,05, ** : p inférieur à 0,01, *** : p inférieur à 0,001, **** : p inférieur à 0,0001.

3.4. Profil des biomarqueurs du LCS

3.4.1. Profil brut des biomarqueurs du LCS (figure 3)

Dans le groupe H+, on retrouvait 24 DFTvc (68,6 %) avec un profil des biomarqueurs du LCS concordant avec le diagnostic, 4 (11,4%) avec un profil ambigu

et 7 (20,0 %) avec un profil discordant avec le diagnostic. Dans le groupe H-, il y avait 35 DFTvc (81,4%) avec un profil des biomarqueurs du LCS concordant avec le diagnostic, 7 (16,3%) avec un profil ambigu et 1 (2,3%) avec un profil discordant. Il existait une différence de répartition des différents profils statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0,04$), avec notamment une présence plus importante et significative de profils discordants des biomarqueurs du LCS en test post-hoc dans le groupe H+ ($p=0,01$).

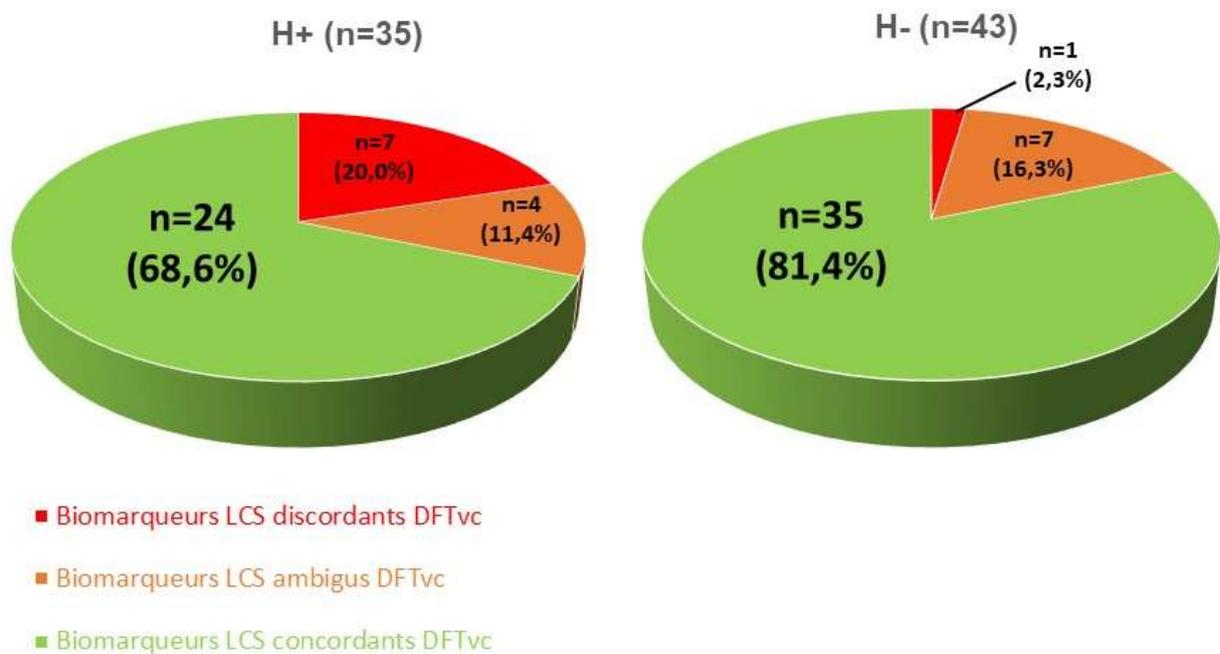


Figure 3 : Répartition des profils bruts des biomarqueurs du LCS dans les groupes H+ et H-.

3.4.2. Profil contextualisé des biomarqueurs du LCS (figure 4)

A la première consultation, dans le groupe H+, on retrouvait 23 DFTvc (65,7 %) avec un profil des biomarqueurs du LCS concordant avec le diagnostic, 5 (14,3%) avec un profil ambigu et 7 (20,0 %) avec un profil discordant avec le diagnostic. Dans le groupe H-, il y avait 39 DFTvc (90,7%) avec un profil des biomarqueurs du LCS

concordant avec le diagnostic, 3 (7,0%) avec un profil ambigu et 1 (2,3%) avec un profil discordant. Il existait une différence de répartition des divers profils statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0,02$), avec notamment une présence plus importante et significative de profils discordants des biomarqueurs du LCS dans le groupe H+ ($p=0,01$) et une présence plus importante et significative de profils concordants dans le groupe H- ($p=0,006$) en test post-hoc.

Au moment du diagnostic, dans le groupe H+, on retrouvait 26 DFTvc (74,3 %) avec un profil des biomarqueurs du LCS concordant avec le diagnostic, 2 (5,7%) avec un profil ambigu et 7 (20,0 %) avec un profil discordant avec le diagnostic. Dans le groupe H-, il y avait 40 DFTvc (93,0%) avec un profil des biomarqueurs du LCS concordant avec le diagnostic, 2 (4,7%) avec un profil ambigu et 1 (2,3%) avec un profil discordant. Il existait une différence de répartition des différents profils statistiquement significative entre les deux groupes ($p=0.03$), avec notamment une présence plus importante et significative de profils discordants des biomarqueurs du LCS en test post-hoc dans le groupe H+ ($p=0.01$).

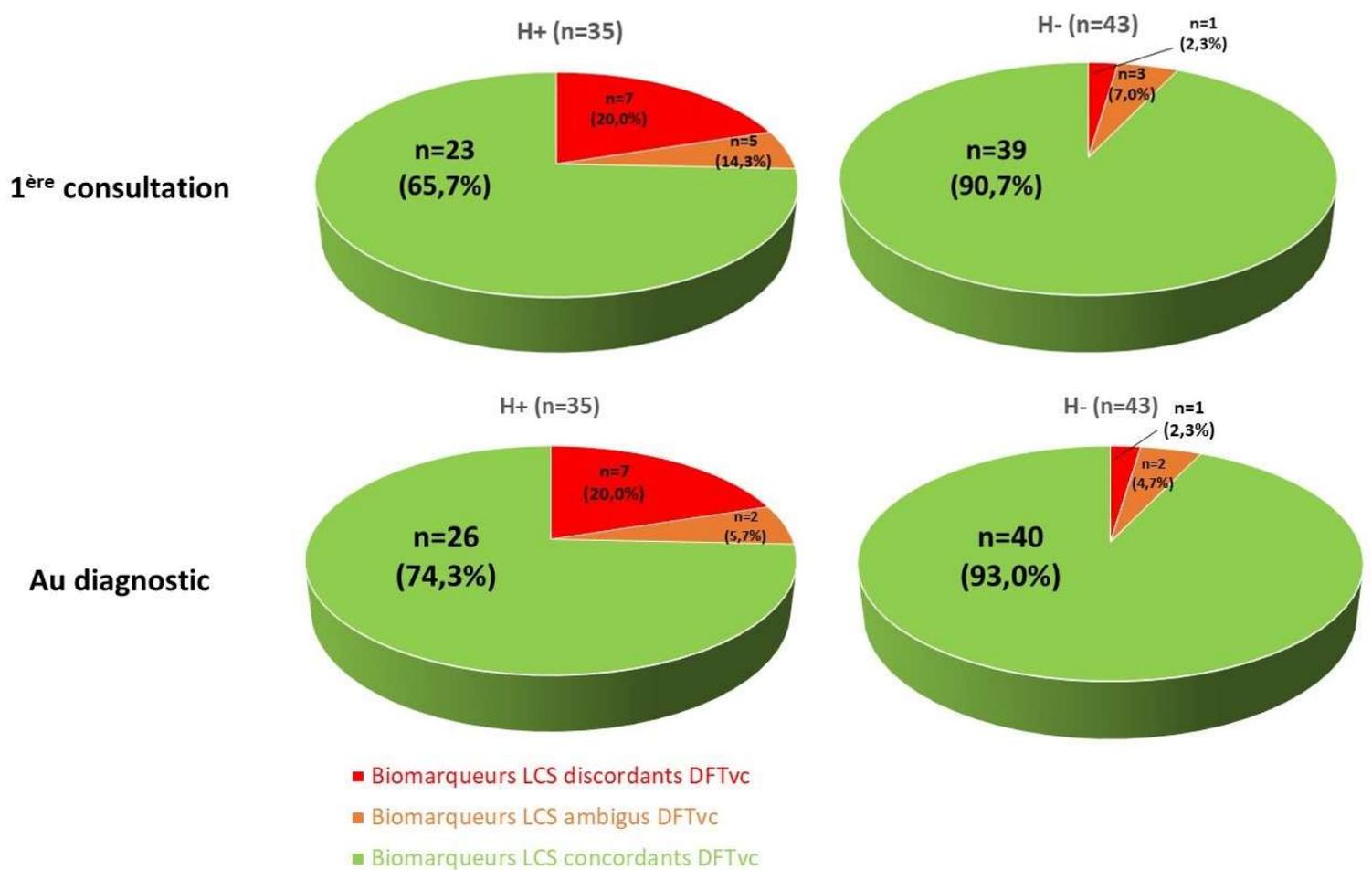


Figure 4 : Répartition des profils contextualisés des biomarqueurs du LCS dans les groupes H+ et H-.

3.5. Cohérence/contradiction des données

3.5.1. Fréquence des données contradictoires (Tableau 7)

Que ce fût avec l'interprétation brute ou contextualisée des biomarqueurs du LCS, la fréquence de données contradictoires à la première consultation était significativement plus importante dans le groupe H+ que dans le groupe H- (65,7% vs 27,9%, $p=8 \times 10^{-4}$ avec l'interprétation brute des biomarqueurs ; 65,7 % vs 18,6 %, $p=2 \times 10^{-5}$ avec l'interprétation contextualisée). Ce même résultat était retrouvé au diagnostic cependant dans des proportions moindres (54,3 % vs 27,9 %, $p=0.02$ avec

l'interprétation brute des biomarqueurs ; 48,6 % vs 16,3%, p=0.002 avec l'interprétation contextualisée).

Tableau 7 : Fréquence des données contradictoires des examens paracliniques avec le diagnostic de DFTvc. **A** Avec interprétation brute des biomarqueurs du LCS **B** Avec interprétation contextualisée, * : significatif

A		H+ (n=35)	H- (n=43)	p
	Données contradictoires à la 1 ^{ère} consultation (%)	23 (65,7%)	12 (27,9%)	8x10 ⁻⁴ *
	Données contradictoires au diagnostic (%)	19 (54,3%)	12 (27,9%)	0,02 *

B		H+ (n=35)	H- (n=43)	p
	Données contradictoires à la 1 ^{ère} consultation (%)	23 (65,7%)	8 (18,6%)	2x10 ⁻⁵ *
	Données contradictoires au diagnostic (%)	17 (48,6%)	7 (16,3%)	0,002 *

3.5.2. Détail des sources de contradictions (Figure 5)

Dans le cas de l'interprétation brute des données des biomarqueurs du LCS, on notait, à la première consultation, 23 cas de données contradictoires avec le diagnostic de DFTvc : 12 cas en raison de l'absence de gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie nucléaire, 7 cas en raison de la présence d'un profil discordant avec le diagnostic de DFTvc des biomarqueurs du LCS (n=6) ou d'un profil ambigu (n=1) et 4 cas en raison de l'absence de gradient antéro-postérieur concomitant à la présence d'un profil discordant (n=1) ou ambigu (n=3) des biomarqueurs du LCS. Au moment du diagnostic, il persistait 19 cas de données contradictoires (apparition d'un gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie nucléaire pour 7 cas parmi les 16 sans gradient initialement), 8 cas avec absence de gradient antéro-postérieur seul, 10 cas avec profil discordant (n=6) ou ambigu (n=4) seul et 1 cas n'ayant ni gradient antéro-postérieur ni profil des biomarqueurs concordant avec le diagnostic de DFTvc.

Seule la clinique avait permis le diagnostic, les biomarqueurs du LCS avaient cependant permis d'attribuer au patient un diagnostic secondaire de MA (voir vignette clinique 1).

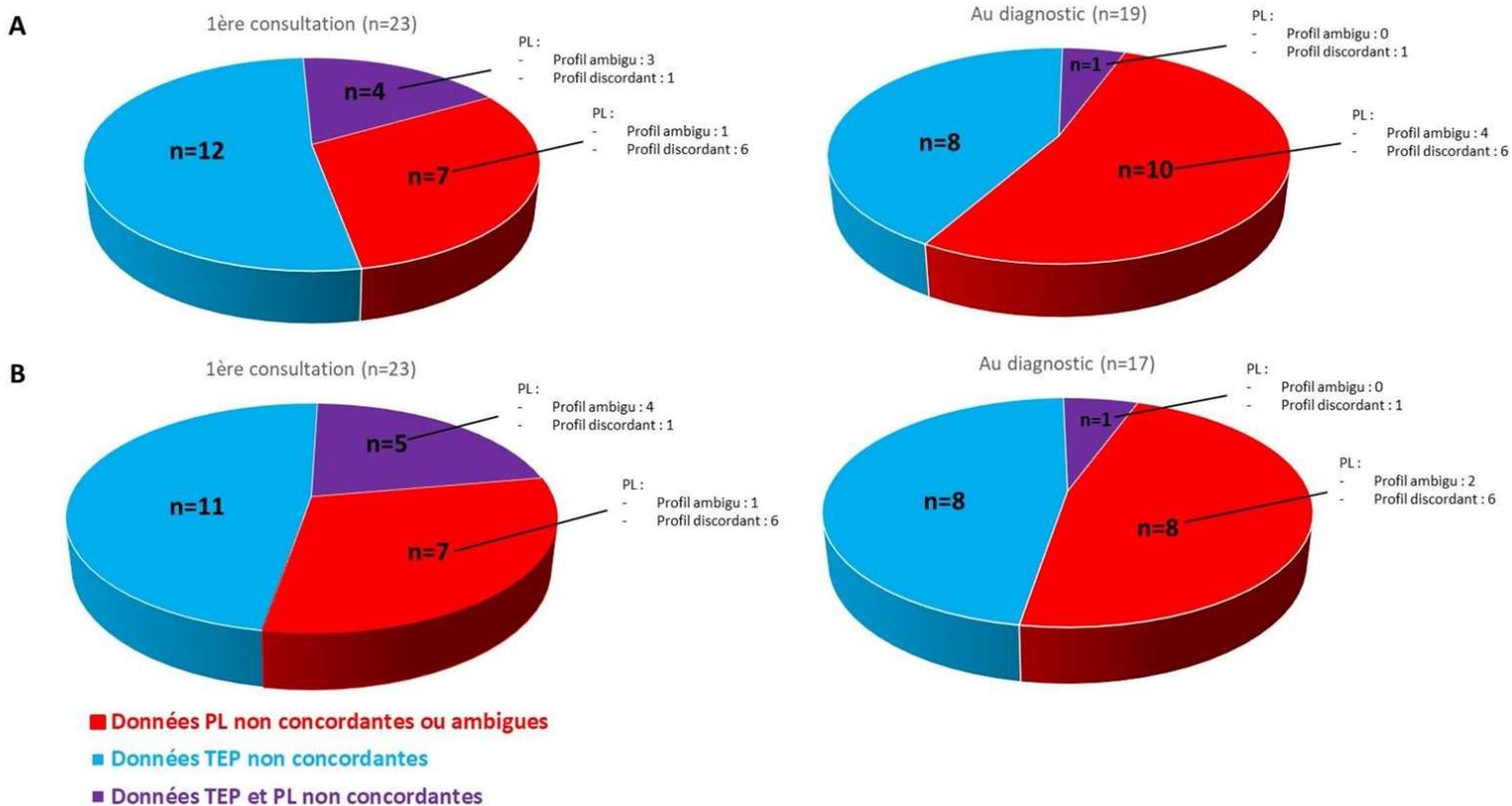


Figure 5 : Origines de la présence de données contradictoires des examens paracliniques avec le diagnostic de DFTvc. **A** Avec interprétation brute du profil des biomarqueurs du LCS **B** Avec interprétation contextualisée du profil des biomarqueurs du LCS

Dans le cas de l'interprétation contextualisée des données des biomarqueurs du LCS, on relevait à la première consultation 23 cas de données contradictoires avec le diagnostic de DFTvc : 11 cas en raison de l'absence de gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie nucléaire, 7 cas en raison de la présence d'un profil discordant avec le diagnostic de DFTvc des biomarqueurs du LCS (n=6) ou d'un profil ambigu (n=1) et 5 cas en raison de l'absence de gradient antéro-postérieur

concomitant à la présence d'un profil discordant (n=1) ou ambigu (n=4) des biomarqueurs du LCS. Au moment du diagnostic, il persistait 17 cas de données contradictoires (profil des biomarqueurs du LCS passant d'un statut ambigu à concordant avec le diagnostic de DFTvc pour 2 cas, en plus de l'apparition d'un gradient antéro-postérieur des anomalies pour 7 cas) : 8 cas avec absence de gradient antéro-postérieur seul, 8 cas avec profil discordant (n=6) ou ambigu (n=2) seul et 1 cas n'ayant ni gradient antéro-postérieur ni profil des biomarqueurs concordant avec le diagnostic de DFTvc.

Vignette clinique 1 :

Il s'agissait d'un patient consultant à l'âge de 76 ans pour troubles **comportementaux** à type de **délire de jalousie, impulsivité, apathie et comportements stéréotypés**. L'examen clinique retrouvait quelques anomalies compatibles avec **une pathologie du motoneurone** (amyotrophie et fasciculations) cependant sans confirmation en électromyographie (EMG) initialement. La réalisation d'un bilan neuropsychologique était impossible en raison de l'opposition du patient. L'**IRM cérébrale** retrouvait une **atrophie modérée et diffuse**, la **TEPc** était à la **limite de la normale** (quelques anomalies des carrefours temporo-pariéto-occipitaux). La ponction lombaire retrouvait un profil **A+T+N+**. Le diagnostic de MA avait été initialement posé avec introduction d'un traitement par anticholinérasique. Cependant, après 18 mois d'évolution, les troubles comportementaux et moteurs du patient s'étaient aggravés et le diagnostic de **sclérose latérale amyotrophique (SLA)** avait été confirmé à l'EMG : le diagnostic de DFTvc combinée à une SLA était posé, associé un diagnostic secondaire de MA en raison du profil des biomarqueurs.

Concernant l'imagerie nucléaire, sur les 16 cas où il n'était pas relevé de gradient antéro-postérieur des anomalies à la première consultation, 7 présentaient finalement un gradient antéro-postérieur des anomalies au cours de l'évolution. L'examen avait été répété en général en raison de l'apparition de troubles comportementaux (voir vignette clinique 2).

Vignette clinique 2 :

Il s'agissait d'un patient consultant à l'âge de 79 ans pour des **troubles de la mémoire légers** évoluant depuis une dizaine d'années. Le bilan neuropsychologique ne mettait pas en évidence de troubles autres que ceux de la mémoire, en particulier les fonctions exécutives. Le MMSE était coté à 27/30. Il n'était pas noté de troubles comportementaux hormis une **très légère impulsivité**. L'**IRMc initiale** mettait en évidence une atrophie cortico-sous-corticale **diffuse et modérée**, la **TEPc** un hypométabolisme modéré au niveau **cingulaire postérieur et des précuneï**. La ponction lombaire mettait en évidence un profil **A+T-N-**. Le diagnostic de **MA prodromale** était alors évoqué sans toutefois être affirmé. Un suivi clinique rapproché était organisé et au bout de 3 années de suivi, l'apparition de troubles comportementaux (**perte d'empathie, comportements ritualisés, troubles du comportement alimentaire**) motivait la réalisation d'une IRM et TEPc de contrôle mettant en évidence une atrophie à prédominance **fronto-temporale droite**, permettant le diagnostic de **DFTvc**.

Cependant, il existait 9 cas où il n'était pas mis en évidence de gradient antéro-postérieur durant le suivi : il s'agissait notamment de cas où les anomalies en imagerie nucléaire étaient diffuses ou débordant sur les régions les plus postérieures, notamment dans le cas d'une DFTvc avec mutation du gène PGRN (voir vignette clinique 3).

Vignette clinique 3 :

Il s'agissait d'un patient consultant à l'âge de 65 ans pour des **troubles de la mémoire et du comportement (désinhibition, apathie, émoussement affectif, gloutonnerie et comportements ritualisés)** évoluant depuis 3 ans. Le bilan neuropsychologique mettait en évidence une **atteinte prépondérante de la mémoire et au second plan des fonctions exécutives**, la cognition sociale était préservée. Le MMSE était coté à 23/30. L'**IRMc** mettait en évidence une **atrophie prédominant au niveau temporal droit**. La **TEPc** révélait un **hypométabolisme cérébral au niveau temporal droit, des aires associatives frontales droites mais également postérieures droites, associé à une atteinte du précunéus droit**. La ponction lombaire mettait en évidence un profil **A-T-N-**. Devant la discordance des examens paracliniques, une **TEP amyloïde** était réalisée, ne mettant pas en évidence de fixation du radiotracer. Le diagnostic de **DFTvc** était alors posé. La biologie moléculaire aura retrouvé une **mutation du gène PGRN**, mutation autosomique dominante associée aux DLFT.

Concernant les données des biomarqueurs du LCS, dans le cas de l'interprétation contextualisée, on relevait 5 cas de profil ambigu à la première consultation contre 2 cas au diagnostic, ce changement d'interprétation étant lié dans la majorité des cas à l'apparition d'un profil phénotypique de DFTvc possible (voir vignette clinique 4).

Vignette clinique 4 :

Il s'agissait d'une patiente consultant à l'âge de 70 ans pour des **troubles amnésiques légers** évoluant depuis 3 ans. On notait une **légère apathie** sur le plan comportemental. Le bilan neuropsychologique mettait en évidence des troubles cognitifs légers prédominant sur la **mémoire**. Le MMSE était coté à 28/30. L'**IRMc** révélait une atrophie **temporo-mésiale sévère bilatérale**. La **TEPc** mettait en évidence un **hypométabolisme temporo-polaire bilatéral, frontal mésial et fronto-orbitaire**. La ponction lombaire retrouvait un profil **A-T+N+**. Le diagnostic de **MA prodromale** était alors évoqué devant ce profil non typique de MA mais pas forcément contradictoire, d'autant plus que le clinicien retenait une légère atteinte des précuneï en TEPc. Cependant, après 12 mois de suivi, des **troubles comportementaux** étaient apparus (**désinhibition, apathie, indifférence affective, trouble du comportement alimentaire**) induisant un changement de diagnostic : une **DFTvc** était finalement retenue.

Par ailleurs, on notait, au moment du diagnostic, qu'il existait autant de cas où la TEPc était la source des données contradictoires que de cas où il s'agissait des données des biomarqueurs du LCS. Cependant, sur les 9 cas où les biomarqueurs étaient source de la contradiction, 7 cas présentaient un profil discordant avec le diagnostic de DFTvc (profil A+T+N+ dans les 7 cas). Or, pour 6 de ces cas, le diagnostic secondaire de MA avait été retenu (participation de lésions de type MA aux troubles des patients). Ce diagnostic secondaire n'avait en revanche pas été retenu pour 1 cas, la TEP amyloïde ne révélant pas de fixation du radiotracer (vignette clinique 5).

Vignette clinique 5 :

Il s'agissait d'un patient de 67 ans consultant pour **troubles de la mémoire** évoluant depuis 4 ans. On notait **une irritabilité et quelques changements du comportement alimentaire**. Il existait également une plainte modérée de **la marche** avec quelques **fasciculations** isolées des quadriceps à l'examen clinique, associées à un **léger déficit proximal moteur des membres inférieurs**. Il existait un antécédent familial de **trouble psychiatrique précoce chez une sœur**. Le bilan neuropsychologique mettait en évidence des **troubles légers de la mémoire prédominants**. Le MMSE était coté à 25/30. L'**IRMc** ne montrait pas d'anomalie particulière (**pas d'atrophie**). La **TEPc** mettait en évidence un **hypométabolisme fronto-temporal bilatéral à prédominance droite**. La ponction lombaire révélait un profil **A+T+N+**. Le diagnostic de **MA prodromale** était alors annoncé au patient et il était proposé l'inclusion dans une étude thérapeutique. Après deux ans de suivi, il était proposé au patient l'inclusion dans une nouvelle étude pour laquelle il était nécessaire de réaliser une **TEP amyloïde**. Dans l'intervalle, le patient avait développé des **troubles comportementaux (impulsivité, apathie, trouble du comportement alimentaire)**. La TEP amyloïde n'ayant pas mis en évidence de fixation du radiotracteur, le **diagnostic de MA avait alors été écarté**. Après reprise des éléments cliniques, il était réalisé le diagnostic de DFTvc associée à une **SLA** confirmée par EMG. Une mutation de **C9ORF72** aura été mise en évidence par la suite.

3.5.3. Données cohérentes avec le diagnostic de DFTvc en l'absence de troubles comportementaux

A la première consultation, sur les 26 cas de DFTvc ne répondant pas aux critères de DFTvc possible, 10 cas (38,7%) présentaient des données des examens paracliniques cohérentes avec le diagnostic de DFTvc (présence d'un gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie nucléaire et profil des biomarqueurs du LCS concordant avec le diagnostic de DFTvc) en cas d'interprétation brute des biomarqueurs du LCS, 9 cas (34,6%) en cas d'interprétation contextualisée. Ces cas étaient, pour la plupart, des patients avec une présentation amnésique prédominante et le diagnostic de DFTvc à « prédominance temporelle ou amnésique » avait été permis (vignette clinique 6).

Au diagnostic, sur les 5 cas de DFTvc ne répondant pas aux critères de DFTvc possible, 3 cas (60%) présentaient des données des examens paracliniques cohérentes avec le diagnostic de DFTvc que ce fût en cas d'interprétation brute ou contextualisée des biomarqueurs.

Vignette clinique 6 :

Il s'agissait d'une patiente de 78 ans ayant consulté pour **troubles de la mémoire** évoluant depuis 6 ans. **Aucun trouble du comportement** n'était noté. Le bilan neuropsychologique retrouvait des **troubles de la mémoire prédominants, des fonctions exécutives au second plan**. Le MMSE était coté à 28/30. **L'IRMc ne mettait pas en évidence d'atrophie**. Le diagnostic de **MA prodromale** avait alors été annoncé. Devant la dégradation de l'autonomie après 18 mois de suivi, un traitement anticholinestérasique était introduit. Une inclusion dans une étude était proposée, nécessitant la réalisation de l'analyse des biomarqueurs du LCS. Le profil retrouvé était alors **A-T+N-**. La **TEPc** réalisée dans le même temps montrait un **hypométabolisme fronto-temporal à prédominance gauche**. Le diagnostic de **DFTvc amnésique** était alors réalisé, d'autant plus que la patiente présentait de **légers troubles comportementaux** après un interrogatoire poussé (**un peu impulsive, quelques stéréotypies avec l'index**). Par la suite, dans les deux années qui avaient suivi, la patiente aura présenté des **troubles comportementaux plus prononcés**, une mutation de **C9ORF72** aura été mise en évidence.

4. Discussion

Ce travail met en évidence une fréquence significativement plus importante de discordances de l'imagerie nucléaire et des biomarqueurs du LCS avec le diagnostic de DFTvc chez les patients pour lesquels il a existé une hésitation avec une MA (65,7% vs 18,6 % à la première consultation, $p=2 \times 10^{-5}$; 48,6% vs 16,3% au diagnostic, $p=0,002$). Ces patients, pour lesquels le diagnostic a été difficile, représentent près de la moitié des patients inclus dans cette étude : il s'agit de cas qui initient la pathologie plus tardivement (68,9 ans vs 60,3 ans, $p=2 \times 10^{-5}$), présentent moins de symptômes comportementaux au début de la maladie (critères remplis de

DFTvc possible à la première consultation dans 25,7 % des cas vs 83,7% dans le groupe H-, $p=3 \times 10^{-7}$) et souffrent de plus de troubles de la mémoire épisodique car vérifient moins fréquemment le critère neuropsychologique de DFTvc possible (11,4% vs 39,5 %, $p=0,05$). Ces caractéristiques cliniques induisent logiquement une confusion plus fréquente avec le diagnostic de MA. L'apport des examens paracliniques est différent selon le moment considéré dans le suivi du patient.

4.1. Le rôle de « drapeaux rouges » de l'imagerie nucléaire et des biomarqueurs du LCS au début de la maladie

En premier lieu, on peut s'étonner du nombre important de discordances de l'imagerie nucléaire et des biomarqueurs du LCS avec le diagnostic de DFTvc à la première consultation dans le groupe H+ en comparaison avec le groupe H- (65,7% vs 18,6 %, $p=2 \times 10^{-5}$). On pourrait, en première lecture, émettre l'hypothèse que la discordance des examens est la source de l'hésitation diagnostique. En réalité, ce postulat est incorrect : les patients du groupe H+ sont plus âgés, présentent moins de troubles comportementaux et plus fréquemment des troubles de la mémoire épisodique au moment de la première évaluation. Ainsi, il est logique d'évoquer plus spontanément une MA qu'une DFTvc. De fait, la mise en évidence d'au moins un examen paraclinique, que ce soit l'imagerie nucléaire ou les biomarqueurs du LCS, concordant avec le diagnostic de DFTvc sert de « drapeau rouge » pour le diagnostic de MA et impose un suivi clinique et paraclinique plus rapproché. Ainsi, seul un patient du groupe H+ avait à la fois une absence de gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie nucléaire et un profil discordant des biomarqueurs du LCS avec le diagnostic de DFTvc, c'est-à-dire qu'il y a eu un seul patient sur les 35 du groupe H+

pour lequel les examens paracliniques n'ont pas eu ce rôle de drapeau rouge. De même, on note que sur les 26 cas du groupe H+ qui ne remplissent pas les critères de DFTvc possible, 9 (34,6%) présentent à la fois l'imagerie nucléaire et les biomarqueurs du LCS concordant avec le diagnostic de DFTvc, permettant ainsi des diagnostics de formes inhabituelles de DFTvc, appelées « DFT amnésique » ou « DFT à prédominance temporelle » alors que, sans l'apport de ces examens, le diagnostic de MA aurait été volontiers privilégié. En effet, classiquement, la DFTvc est considérée comme une cause de démence du sujet jeune, ne représentant qu'environ 3% seulement des démences débutant après 65ans (11), et les changements comportementaux sont à l'avant-plan contrairement aux troubles de la mémoire épisodique. Ce profil moins comportemental (12) et plus fréquemment amnésique (13) a déjà été décrit pour les patients présentant une DFTvc avec un début plus tardif (c'est-à-dire après 65 ans). De surcroît, sur le plan anatomopathologique, les examens post-mortem des DFTvc de début tardif révèlent le plus souvent des lésions histologiques dont la nature n'est pas associée aux principales mutations génétiques autosomiques dominantes connues (14) ; il existe donc moins fréquemment chez ces patients des antécédents familiaux de DFTvc qui serviraient également de « drapeaux rouges ». Dans ce travail, il a été mis en évidence une mutation autosomique dominante chez seulement 3 cas (11,1 %) des 27 DFTvc du groupe H+ ayant bénéficié d'une recherche de biologie moléculaire.

4.2. Evolution comportementale des patients du groupe H+

Au moment du diagnostic, les patients du groupe H+ présentent les critères de DFTvc possible dans 85,7 % des cas, soit un taux similaire à celui retrouvé chez

les patients du groupe H- (86,0%) ou même à celui retrouvé dans les DFTvc de manière générale (2). On peut donc constater que ces patients, qui présentent peu de troubles du comportement à la première consultation, vont développer un syndrome comportemental au cours du suivi, plus typique des DFTvc habituelles. Cette donnée tend à émettre l'idée d'une « réserve comportementale » chez certaines DFTvc qui viendrait compliquer le diagnostic. Certains auteurs ont déjà rapporté cette capacité de réserve dans les DFTvc, qui serait plus importante chez les hommes (15), ce qui pourrait expliquer la plus grande prévalence de DFTvc de sexe masculin dans le groupe H+ (71,4% vs 46,5 %, $p=0,03$). Une autre hypothèse serait que les modifications comportementales soient plus facilement relativisées chez les hommes que les femmes.

4.3. Quel examen emporte la conviction du clinicien au moment du diagnostic ?

Sous réserve de devoir attendre 2,5 années en moyenne, ce sont les critères cliniques de DFTvc possible qui sont les plus sensibles (85,7% des DFTvc du groupe H+ au diagnostic) en comparaison à l'imagerie nucléaire (présence d'un gradient antéro-postérieur dans 74,3 % des DFTvc du groupe H+) ou aux biomarqueurs cérébro-spinaux (présence d'un profil concordant avec le diagnostic de DFTvc dans 74,3% des DFTvc du groupe H+). Par ailleurs, la sensibilité de l'imagerie morphologique est moindre : on ne retrouve un gradient antéro-postérieur de l'atrophie que dans 60% des cas au moment du diagnostic. Cette donnée est cohérente avec la littérature (16).

L'origine des données contradictoires des examens paracliniques au diagnostic (17 cas sur 35 DFTvc) semble de répartition égale entre l'imagerie nucléaire

(9 cas qui ne présentaient pas de gradient antéro-postérieur des anomalies) et les biomarqueurs cérébro-spinaux (9 cas avec un profil discordant ou ambigu avec le diagnostic de DFTvc). Cependant, il semble important de noter que sur les 7 cas où le profil des biomarqueurs cérébro-spinaux est discordant avec le diagnostic de DFTvc, le diagnostic secondaire de MA a été retenu dans 6 cas. En effet, des co-pathologies, surtout chez les patients plus âgés, ne sont pas rares et l'analyse post-mortem des cerveaux de patients atteints d'une DFTvc de début tardif révèle plus fréquemment la présence concomitante de lésions de type MA ou une sclérose hippocampique, pouvant expliquer une augmentation de la prévalence des troubles de la mémoire dans la DFTvc à début tardif (14). Il ne faut cependant pas considérer qu'un profil A+T+N+ est pathognomonique de MA que ce soit en diagnostic primaire ou secondaire : il existe des faux positifs (voir vignette clinique 5). Ainsi, dans le cas où un patient présente les critères de DFTvc possible mais pour lequel il existe une hésitation diagnostique entre DFTvc et MA, le premier examen qui semble être pris en compte par le clinicien est le profil des biomarqueurs cérébrospinaux : si le profil est **concordant** avec le diagnostic de DFTvc, alors le diagnostic retenu est une DFTvc même en l'absence de gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie nucléaire. Si le profil est **discordant** avec le diagnostic de DFTvc, alors le diagnostic de DFTvc est retenu en cas de présence d'un gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie nucléaire avec un diagnostic secondaire de MA (il faut cependant réfléchir à la possibilité d'un faux positif des biomarqueurs si le patient est jeune, voir vignette clinique 5). Et enfin, en cas de profil **ambigu** pour le diagnostic de DFTvc, ce dernier est posé en cas de présence d'un gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie nucléaire : cet examen peut être répété dans le temps, notamment en cas d'aggravation des troubles du comportement car l'apparition d'un gradient antéro-postérieur est possible (présence

d'un gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie nucléaire dans 54,3 % des cas à la première consultation contre 74,3 % des cas au moment du diagnostic). L'utilisation de l'imagerie morphologique est également possible dans ce rôle de détection de l'apparition d'un gradient antéro-postérieur des anomalies (présence d'un gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie morphologique dans 25,7% des cas à la première consultation contre 60% des cas au moment du diagnostic). Bien que cet examen soit moins sensible que l'imagerie nucléaire, il est d'une plus grande accessibilité en pratique. La proposition de réflexion diagnostique développée dans ce paragraphe est résumée en figure 6.

4.4 Pièges de l'imagerie nucléaire dans le diagnostic de DFTvc

Concernant l'imagerie nucléaire, il est à noter que celle-ci révèle moins fréquemment un gradient antéro-postérieur des anomalies dans le groupe H+, notamment à la première consultation (54,3 % vs 88,4%). Une première explication de ce phénomène est que l'atrophie frontale et temporale est souvent moins importante chez les DFTvc à début tardif (11). De plus, certaines DFTvc, notamment celles associées à des mutations génétiques comme PGRN et C9ORF72, peuvent présenter des patrons d'hypométabolisme plus étendus qu'au lobe frontal ou temporal et atteindre les régions cérébrales plus postérieures (17), pouvant ainsi induire des hésitations diagnostiques avec une MA (voir vignette clinique 3). Il est à remarquer cependant un caractère très asymétrique des anomalies dans ces situations. Ces subtilités, que ce soit le caractère moins franc des atteintes dans le cas des DFTvc à début tardif ou l'extension plus postérieure mais asymétrique des anomalies dans le

cas des DFTvc génétiques, induisent la nécessité d'une lecture fine de ces examens en cas de présentation clinique compatible avec une DFTvc.

4.5. Limites de l'étude

Ce travail présente plusieurs limites. La principale vient du fait que le diagnostic de DFTvc est retenu sur la base de l'expertise seule des cliniciens du centre de la mémoire : l'absence de confirmation diagnostique certaine pour la majorité des cas de DFTvc de cette étude, que ce soit par la biologie moléculaire (3 cas dans le groupe H+) ou l'analyse histo-pathologique (aucun cas dans le groupe H+), entraîne probablement un certain taux d'erreurs de diagnostic, d'autant plus que la population d'intérêt était justement les DFTvc avec hésitation étiologique avec une MA. Il est cependant difficile de réaliser une étude uniquement sur les cas de DFTvc certaine, ces derniers étant assez rares : en effet, l'utilisation des biomarqueurs du LCS est d'utilisation relativement récente et il existe donc peu de cas de patients ayant bénéficié à la fois de l'imagerie nucléaire et de l'analyse des biomarqueurs du LCS pour lesquels une analyse anatomopathologique post-mortem a été réalisée (un cas dans le groupe H- dans cette étude). De plus, les cas avec présence d'une mutation autosomique dominante sont également peu fréquents, de par la nature de la population étudiée (DFTvc majoritairement de début tardif).

Une autre limite est bien sûr le caractère rétrospectif de ce travail pouvant induire un biais dans le recueil de données. De plus, dans le cadre de l'étude de l'apport des données des biomarqueurs du LCS et de l'imagerie nucléaire dans le diagnostic différentiel DFTvc/MA, l'analyse des données dans une population de DFTvc seule ne semble pas suffisante car elle ne permet d'évaluer que la sensibilité

de l'imagerie nucléaire des biomarqueurs du LCS : il serait ainsi pertinent de réaliser un travail en incluant les patients avec un diagnostic de MA retenu mais pour lesquels il a existé un doute avec un diagnostic de DFTvc afin de pouvoir évaluer la spécificité de ces examens.

Par ailleurs, l'interprétation du profil des biomarqueurs du LCS peut être sujette à critique dans cette étude : l'interprétation brute du profil des biomarqueurs peut sembler trop simpliste et l'interprétation contextualisée peut être erronée. Une approche différente pourrait être proposée, en se basant non pas sur le profil ATN mais en utilisant les valeurs brutes des dosages des différents marqueurs, ce qui intégrerait la notion qu'il existe des zones de valeurs à la limite des normes utilisées pour lesquelles l'interprétation est parfois difficile (notamment pour le dosage de A β 42 ou du rapport A β 42/A β 40).

De même, la dichotomisation des données de l'imagerie nucléaire (« présence d'un gradient antéro-postérieur » ou « absence d'un gradient antéro-postérieur ») ne permet pas de distinguer les différentes situations possibles en cas d'absence de gradient antéro-postérieur des anomalies : en effet, l'absence de gradient peut correspondre à une absence d'anomalie, à des anomalies diffuses (donc n'orientant pas le diagnostic entre DFTvc et MA) ou bien à des anomalies prédominant dans les régions cérébrales postérieures (donc orientant plutôt le diagnostic vers une MA). Un travail de relecture pluridisciplinaire en aveugle des examens d'imagerie nucléaire permettrait d'intégrer ces subtilités dans la réflexion diagnostique.

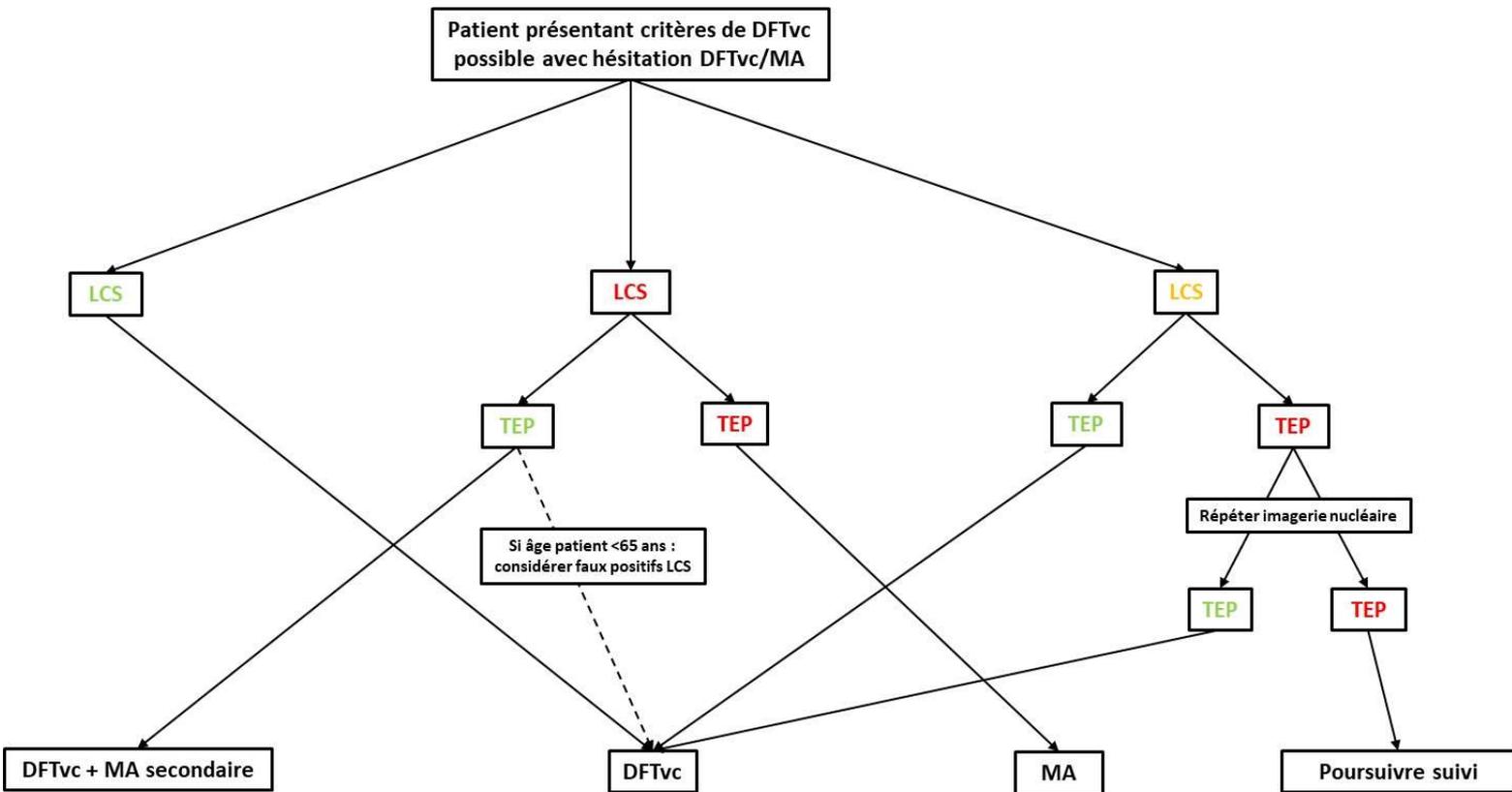


Figure 6 : Proposition d'utilisation des données des examens paracliniques en cas d'hésitation diagnostique DFTvc/MA. **LCS** : profil biomarqueurs concordant avec diagnostic de DFTvc ; **LCS** : profil biomarqueurs ambigu avec diagnostic de DFTvc ; **LCS** : profil biomarqueurs discordant avec diagnostic de DFTvc ; **TEP** : présence d'un gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie nucléaire ; **TEP** : absence d'un gradient antéro-postérieur des anomalies en imagerie nucléaire

5. Conclusion

Les examens paracliniques (imagerie nucléaire et biomarqueurs du LCS) sont plus fréquemment discordants chez les DFTvc avec hésitation diagnostique avec une MA (65,7% vs 18,6 % à la première consultation, $p=2 \times 10^{-5}$; 48,6% vs 16,3% au diagnostic, $p=0,002$). Cependant, ils permettent des diagnostics très précoces chez des patients avec une DFTvc de présentation inhabituelle (DFT amnésique) ou font office de drapeaux rouges pour le diagnostic de MA pour ces mêmes patients et induisent ainsi un suivi rapproché. En cas de présentation plus typique, mais avec doute diagnostique avec une MA, les biomarqueurs du LCS semblent plus souvent emporter la conviction du clinicien car, même s'ils sont discordants avec le diagnostic

de DFTvc, un diagnostic secondaire de MA est souvent alors retenu, l'imagerie nucléaire faisant alors office de support pour le diagnostic primaire de DFTvc. L'imagerie nucléaire semble davantage prise en compte par les cliniciens en cas de profil ambigu des biomarqueurs du LCS. Cependant, que ce soit l'imagerie nucléaire ou les biomarqueurs du LCS, les différents examens paracliniques à disposition du clinicien actuellement peuvent être pris en défaut, notamment dans les cas de diagnostic difficile. La recherche de nouveaux biomarqueurs plus spécifiques de la DFTvc et même des DLFT en général doit donc être encouragée.

Références :

- 1 Hendriks S, Peetoom K, Bakker C, van der Flier WM, Papma JM, Koopmans R, et al. Global Prevalence of Young-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA neurology*. 2021
- 2 Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456-77.
- 3 Bertoux M, de Souza LC, Corlier F, Lamari F, Bottlaender M, Dubois B, et al. Two distinct amnesic profiles in behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry* 2014;75:582-8.
- 4 Perry DC, Brown JA, Possin KL, Datta S, Trujillo A, Radke A, et al. Clinicopathological correlations in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*, 2017 Dec 1;140(12):3329-3345.
- 5 Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):614-29.
- 6 Ossenkoppele R, Pijnenburg YAL, Perry DC, Cohn-Sheehy BI, Scheltens NME, Vogel JW et al., The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease : clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain* 2015;138:2732-49.
- 7 Glenner GG, Wong CW, Quaranta V *et al*. The amyloid deposits in Alzheimer's disease : their nature and pathogenesis. *Appl Pathol*. 1984;2(6):357-369.
- 8 Brion JP, Couck AM, Passareiro E *et al*. Neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease : an immunohistochemical study. *J Submicrosc Cytol*. 1985 Jan;17(1):89-96.
- 9 McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack Jr CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-9.
- 10 Jack Jr CR, Bennett DA, Blennow K, Carillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework : Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018 Apr;14(4):535-562.
- 11 Baborie A, Griffiths TD, Jaros E, Momeni P, Mc Keith I, Burn DJ et al., Frontotemporal dementia in elderly individuals, *Arch Neurol*. 2012 Aug;69(8):1052-60.
- 12 Ye BS, Choi SH, Han SH, Kim S, Yang DW, Park KH et al. Clinical and Neuropsychological Comparisons of Early-Onset Versus Late-Onset Frontotemporal Dementia: A CREDOS-FTD Study. *J Alzheimers Dis*. 2015;45(2):599-608.
- 13 Shinagawa S, Toyota Y, Ishikawa T, Fukuhara R, Hokoishi K, Komori K et al. Cognitive function and psychiatric symptoms in early- and late-onset frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25(5):439-44.

- 14 Seo SW, Thibodeau MP, Perry DC, Hua A, Sidhu M, Sible I et al. Early vs late age at onset frontotemporal dementia and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2018 Mar 20;90(12):e1047-e1056.
- 15 Pernecky R, Diehl-Schmid J, Förstl H, Drzezga A, Kurz A. Male gender is associated with greater cerebral hypometabolism in frontotemporal dementia: evidence for sex-related cognitive reserve. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007 Nov;22(11):1135-40.
- 16 Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E, Miller BL. Accuracy of the clinical evaluation for frontotemporal dementia. *Arch Neurol*. 2007 Jun;64(6):830-5.
- 17 Cash DM, Bocchetta M, Thomas DL, Dick KM, Van Swieten JC, Borroni B et al. Patterns of grey matter atrophy in genetic frontotemporal dementia : results from the GENFI study. *Neurobiol Aging* 2018;62:191- 196.

AUTEUR : Nom : LECERF

Prénom : Simon

Date de soutenance : le 11 Octobre 2021

Titre de la thèse : Apport des biomarqueurs du liquide cébrospinal et de l'imagerie nucléaire dans le diagnostic différentiel démence fronto-temporale/maladie d'Alzheimer

Thèse - Médecine - Lille « 2021 »

Cadre de classement : Neurologie

DES + spécialité : Neurologie

Mots-clés : Démence fronto-temporale, maladie d'Alzheimer, diagnostic.

Résumé :

Contexte : Il peut exister des hésitations diagnostiques entre démence fronto-temporale (DFTvc) et maladie d'Alzheimer (MA). L'imagerie nucléaire et les biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS) représentent des aides au diagnostic mais peuvent être discordants avec le diagnostic de DFTvc. L'objectif de ce travail était de déterminer la fréquence des discordances de ces examens en cas d'hésitation diagnostique DFTvc/MA.

Méthodes : Les patients atteints d'une DFTvc, suivis au centre de la mémoire de Lille entre 2010 et 2020 et ayant bénéficié d'une imagerie morphologique, nucléaire et de l'analyse des biomarqueurs du LCS ont été séparés en deux groupes : un groupe H+ (hésitation diagnostique avec une MA) et H- (absence d'hésitation). La fréquence des discordances avec le diagnostic de DFTvc de l'imagerie nucléaire et des biomarqueurs du LCS a été comparée entre les deux groupes.

Résultats : La fréquence des discordances était plus importante dans le groupe H+ (35 cas) que dans le groupe H- (43 patients), que ce fût à la première consultation (65,7% vs 18,6 %, $p=2 \times 10^{-5}$) ou au moment du diagnostic de DFTvc (48,6% vs 16,3%, $p=0,002$). Les examens paracliniques avaient un rôle de « drapeaux rouges » pour le diagnostic de MA à la première consultation. Au moment du diagnostic, les discordances des examens paracliniques avec le diagnostic de DFTvc avaient pour origine de manière égale l'imagerie nucléaire (9 cas) et les biomarqueurs du LCS (9 cas) mais ce sont ces derniers qui emportaient plus facilement la conviction des cliniciens.

Conclusion : Les examens paracliniques sont plus fréquemment discordants en cas d'hésitation diagnostique DFTvc/MA. Ils sont cependant, de manière différente, utiles dans la réflexion diagnostique à tout moment du suivi.

Composition du Jury :

Président : Professeur Vincent DERAMECOURT

Assesseurs : Docteur Thibaud LEBOUVIER, Docteur Florence LEBERT, Dr Malika HAMDANE

Directeur de thèse : Professeur Florence PASQUIER

