

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2022

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Classification non supervisée des patients avec une aphasie primaire  
progressive suivis au CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 30 septembre 2022 à 14H  
au Pôle Formation

**par Lionel TROGNEUX**

---

**JURY**

**Président :**

**Madame le Professeur Florence PASQUIER**

**Asseseurs :**

**Monsieur le Professeur Vincent DERAMECOURT**

**Madame le Professeur Thi Mai TRAN**

**Directeurs de thèse :**

**Monsieur le Professeur Thibaud LEBOUVIER**

**Monsieur le Docteur Maxime-Louis BERTOUX**

---

## **AVERTISSEMENT**

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

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>1</b>
<b>1 INTRODUCTION.....</b>	<b>2</b>
1.1 HISTORIQUE ET DEFINITION.....	2
1.2 LES DIFFERENTS TYPES D'APHASIES PRIMAIRES PROGRESSIVES .....	4
1.2.1 Variante sémantique (APP-S).....	5
1.2.2 Variante agrammatique/non-fluente (APP-A).....	7
1.2.3 Variante logopénique (APP-L).....	9
1.2.4 Anarthrie primaire progressive (AnPP).....	12
1.3 EPIDEMIOLOGIE .....	16
1.4 ETIOLOGIES .....	17
1.5 PROBLEMATIQUES DE LA CLASSIFICATION DES APP .....	18
1.6 LA BATTERIE D'EVALUATION DU GREMOTS .....	19
1.7 OBJECTIFS .....	20
<b>2 METHODOLOGIE .....</b>	<b>21</b>
2.1 PATIENTS.....	21
2.1.1 Critères d'inclusion .....	21
2.1.2 Critères d'exclusion.....	21
2.2 DONNEES DEMOGRAPHIQUES .....	22
2.3 PROFIL LANGAGIER.....	22
2.4 DONNEES CLINIQUES ET NEUROPSYCHOLOGIQUES.....	23
2.5 DONNEES D'IMAGERIE .....	24
2.6 BIOMARQUEURS DU LCS .....	24
2.7 ANALYSES STATISTIQUES .....	24
<b>3 RESULTATS.....</b>	<b>27</b>
3.1 PATIENTS.....	27
3.2 PROFILS LANGAGIERS .....	29
3.3 PROFILS NEUROPSYCHOLOGIQUES.....	30
3.4 PROFILS STRUCTURAUX EN IRM CEREBRALE.....	30
3.5 BIOMARQUEURS DU LCS .....	37
3.6 CLASSIFICATION NON SUPERVISEE .....	37
3.6.1 Description.....	37
3.6.2 Comparaisons VBM des différents clusters.....	41
<b>4 DISCUSSION .....</b>	<b>44</b>
4.1 PRINCIPAUX RESULTATS.....	44
4.2 CONFRONTATION AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE .....	45
4.3 CONFRONTATION DE LA CLASSIFICATION NON-SUPERVISEE AVEC LES DONNEES DE LA LITTERATURE .....	47
4.4 POINTS FORTS ET LIMITES DE L'ETUDE .....	52
<b>5 CONCLUSION .....</b>	<b>53</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>54</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>59</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>AMS</b>	Aire Motrice Supplémentaire
<b>AMS-C</b>	Atrophie Multi-Systématisée de type cérébelleuse
<b>AnPP</b>	Anarthrie Primaire Progressive
<b>APP-A</b>	Aphasie Primaire Progressive Agrammatique
<b>APP-L</b>	Aphasie Primaire Progressive Logopénique
<b>APP-M</b>	Aphasie Primaire Progressive Mixte
<b>APP-NC</b>	Aphasie Primaire Progressive Non-classée
<b>CMRR</b>	Centre Mémoire de Ressources et de Recherche
<b>CHU</b>	Centre Hospitalier Universitaire
<b>DCB</b>	Dégénérescence Cortico-Basale
<b>LCS</b>	Liquide Cérébro-Spinal
<b>MDRS</b>	Mattis Dementia Rating Scale
<b>PACS</b>	Picture Archiving and Communication System
<b>PSP</b>	Paralysie Supra-nucléaire Progressive

# 1 INTRODUCTION

## 1.1 Historique et définition

Les premières descriptions de patients avec un trouble du langage isolé d'aggravation progressive non rapporté à une atteinte vasculaire, infectieuse ou tumorale, remontent au XIXème siècle. Pick a décrit en 1892 le cas d'un patient avec un trouble arthrique associé à une atteinte de la fluence et Sérieux en 1893 le cas d'un patient présentant un manque du mot (1). Le terme d'aphasie primaire progressive (APP) n'a été adopté qu'après les travaux de Mesulam, père du concept (2).

En 2001, Mesulam proposait en effet pour la première fois des critères définissant les APP (cf. **Tableau 1**). Selon cette définition, le trouble du langage devait être au premier plan des symptômes, ne pas s'expliquer par une cause vasculaire ou tumorale, durer au moins 2 ans et rester le principal élément évolutif. Seule la concomitance d'une acalculie, d'une apraxie idéomotrice ou de légers déficits constructifs ou d'inhibition cognitive était admise dans ce tableau d'APP (3).

Cette première définition de l'APP pose le problème de sa nature rétrospective : un suivi d'au moins deux ans est nécessaire pour confirmer que le trouble reste contenu au langage, et la prééminence des troubles du langage doit se confirmer au-delà (cf. critères 6, voir **Tableau 1**).

1. Début insidieux et progression graduelle d'un déficit de langage, caractérisé par un manque du mot <b>et/ou</b> un trouble de la dénomination <b>et/ou</b> un trouble de la compréhension des mots qui peut se manifester durant le discours spontané ou lors d'un bilan de langage formel.
2. Toutes les limitations des activités de la vie quotidienne doivent être attribuables au déficit de langage pendant au moins les 2 premières années.
3. Fonctions de langage prémorbides normales (sauf dyslexie développementale).
4. Absence dans les 2 premières années d'une apathie, d'une désinhibition, d'une amnésie des faits récents, d'un déficit visuo-spatial, d'un déficit de reconnaissance visuelle ou de dysfonctions sensori-motrices significatifs.
5. Acalculie et apraxie idéomotrice peuvent être présentes même pendant les 2 premières années (un léger déficit constructif et des persévérations comme celles observables au Go-no-go sont aussi acceptées si les déficits visuo-spatiaux ou la désinhibition n'affectent pas la vie quotidienne).
6. D'autres domaines peuvent être affectés après les 2 premières années, mais le trouble du langage doit rester au premier plan et évoluer plus vite que les autres troubles.
7. Absence d'autre cause (AVC, Tumeur,...)

**Tableau 1 : Critères d'aphasie primaire progressive selon Mesulam (2001) (adapté de la traduction de Guichart-Gomez & Hahn(4))**

<b>Critères d'inclusion : les 3 critères doivent être présents</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Déficit de langage au premier plan.</li> <li>2. Les activités de la vie quotidienne sont majoritairement entravées par les répercussions du déficit du langage.</li> <li>3. L'aphasie doit être le trouble au premier plan lors du début des troubles et à la phase initiale de la maladie.</li> </ol>
<b>Critères d'exclusion : les 4 critères doivent être absents</b>
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Le pattern des déficits est mieux expliqué par d'autres causes non-neurodégénératives.</li> <li>2. Le déficit cognitif est mieux expliqué par un diagnostic psychiatrique</li> <li>3. Un déficit de mémoire épisodique, de mémoire visuelle et des troubles visuo-spatiaux initiaux importants.</li> <li>4. Des troubles du comportement initiaux importants.</li> </ol>

**Tableau 2 : Critères d'inclusion et d'exclusion des aphasies primaires progressives d'après Gorno-Tempini (2011)(5) (adapté de la traduction de Guichart-Gomez & Hahn(4))**

## 1.2 Les différents types d'aphasies primaires progressives

Les APP ont, dans un premier temps, été démembrées en deux entités : la démence sémantique et l'aphasie progressive non fluente (6). La démence sémantique ou APP sémantique (APP-S) correspond à une atteinte de la signification des mots et des objets entraînant des troubles de la compréhension chez des patients avec une préservation de la fluence en discours spontané, de la grammaire et peu d'erreurs phonétiques (7). L'aphasie progressive non fluente ou agrammatique (APP-A) implique quant à elle un agrammatisme et/ou des paraphasies phonémiques éventuellement associés à une apraxie de la parole et à une préservation de la compréhension (6,7). Cependant, cette dichotomie entre les aphasies fluentes et les aphasies non-fluents ne permettait pas de décrire toutes les formes d'APP. Le groupe des aphasies non-fluents constitue en effet un ensemble hétérogène avec certains patients dont la fluence spontanée semble très largement altérée par des difficultés arthriques et d'élaboration grammaticale et d'autres dont la fluence est moins diminuée et qui présentent essentiellement un manque du mot (8–10). Cela a conduit à isoler la forme logopénique (APP-L) des aphasies non-fluents. Cette dernière se caractérise par un manque du mot associé à des troubles de la répétition sans atteinte sémantique ni arthrique (9,11). En 2011, une définition plus opérationnelle des APP a donc été proposée par Gorno-Tempini et collaborateurs (5), avec une disparition des critères rétrospectifs et une relativisation du caractère exclusif du trouble du langage. Les différentes variantes d'APP peuvent désormais être diagnostiquées dès la première présentation du patient (5) (cf. **Tableau 2**). Actuellement, la classification consensuelle internationale des différentes variantes d'APP reste celle de 2011 (5). Cependant, cette classification ne tient pas compte de certains phénotypes cliniques tel que l'anarthrie primaire progressive (AnPP) qui a

été individualisée plus tard (12) et ne permet pas de rendre compte du caractère atypique de certains patients dont le tableau clinique reste inclassable.

### **1.2.1 Variante sémantique (APP-S)**

La variante sémantique des APP se caractérise par un déficit marqué de la dénomination, associé à un déficit de la compréhension (cf. **Tableau 3**). Elle est sous-tendue par une atteinte de la voie lexico-sémantique (cf. **Figure 5**) (5,13).

Ces déficits sont d'autant plus marqués lorsque les mots sont abstraits ou moins fréquemment employés dans le vocabulaire ou lorsqu'il s'agit d'objets non manufacturés. Les difficultés sont plus marquées sur les noms que sur les verbes (14). Le discours est souvent marqué par des circonlocutions et des paraphrasies sémantiques ou plus simplement par un appauvrissement du lexique avec un recours à des mots génériques (« truc », « machin ») ou aux catégories superordonnées (« animal » pour « lapin »). La lecture est marquée par une régularisation des mots, nommée dyslexie de surface, associée en production écrite à une dysgraphie de surface. La répétition de mots et de phrases est préservée, de même que la prosodie, les aspects grammaticaux et moteurs (4,5,11,13).

Sur le plan cognitif, une atteinte de la mémoire sémantique verbale et non verbale est rapidement mise en évidence, notamment lors des tests de mémoire épisodique. La mémoire de travail verbale est par contre préservée en comparaison avec les autres variantes d'APP (4,5,11,13). L'évolution est marquée par une atteinte globale de toutes les mémoires sémantiques : visuelle (dessins et objets réels), tactile, olfactive et gustative. Elle est également souvent marquée par une apparition de troubles du comportement et par l'atteinte des cognitions sociales correspondant

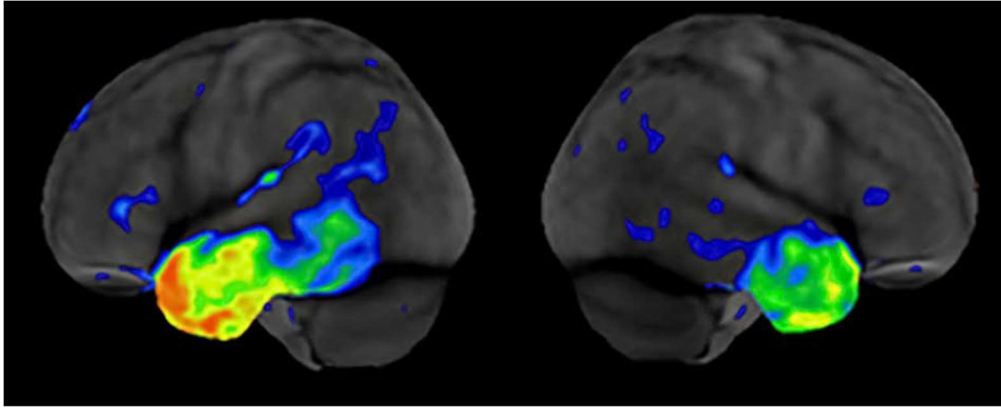


dans ce cas au phénotype anciennement décrit des démences sémantiques (DS) (4,15).

<b>Critères cliniques</b>
<b><u>Les 2 critères suivants doivent être présents :</u></b> <ol style="list-style-type: none"><li><b>1. Déficit de dénomination</b></li><li><b>2. Déficit de la compréhension de mots isolés</b></li></ol>
<b><u>Au moins 3 des critères suivants doivent être présents :</u></b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Déficit concernant la connaissance des objets, particulièrement pour les items de faible fréquence ou de faible familiarité</li><li>2. Dyslexie ou dysgraphie de surface</li><li>3. Préservation de la répétition</li><li>4. Préservation de la production du langage (motricité de la parole et grammaire)</li></ol>
<b>Critères d'imagerie (non nécessaires)</b>
<b><u>L'imagerie doit mettre en évidence au moins un des résultats suivants :</u></b> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Atrophie du lobe temporal antérieur à l'IRM</li><li>2. Hypoperfusion ou hypométabolisme du lobe temporal antérieur au SPECT ou à la TEP-TDM</li></ol>

**Tableau 3 Critères diagnostiques d'APP-S d'après Gorno-Tempini (2011)(5) (adapté de la traduction de Guichart-Gomez & Hahn(4))**

Sur les plans anatomiques structurel et fonctionnel, l'atrophie et l'hypométabolisme sont focalisés sur les parties ventrales et latérales antérieures des lobes temporaux avec une prédominance du côté de l'hémisphère dominant. L'atrophie implique fréquemment l'hippocampe, les gyri temporaux (inférieur antérieur, moyen et supérieur), le gyrus fusiforme et dans une moindre mesure l'insula postérieur, les noyaux caudés et la région frontale ventro-médiale (5,11,16–18). Il existe également une atteinte de la substance blanche au niveau du faisceau unciné gauche et du faisceau longitudinal inférieur gauche (18). La progression de l'atrophie s'observe ensuite dans l'ensemble du lobe temporal gauche, le cortex temporo-pariétal gauche, le gyrus frontal inférieur gauche et dans une moindre mesure le lobe temporal droit (15).



**Figure 1. Profil d'hypométabolisme cérébral dans une APP-S(19)**

### **1.2.2 Variante agrammatique/non-fluente (APP-A)**

La variante agrammatique des APP se caractérise par une simplification de la syntaxe des phrases, voir un style télégraphique. Les phrases sont courtes avec des omissions de morphèmes grammaticaux et un discours laborieux marqué par un ralentissement de la fluence et des paraphrasies phonétiques et phonémiques. La prosodie peut être altérée. La répétition de mots est marquée par des erreurs phonétiques. La répétition de phrases est altérée en fonction du degré de complexité syntaxique. La compréhension est altérée uniquement pour les constructions syntaxiques les plus complexes. La dénomination et les connaissances sémantiques sont par ailleurs préservées (4,5,11,13). Les critères diagnostiques sont détaillés dans le **tableau 4**.

L'évaluation des autres domaines cognitifs montre que la mémoire verbale à long terme est relativement plus préservée que dans les autres variantes d'APP. Les capacités visuo-constructives sont préservées. Les praxies gestuelles sont souvent déficitaires. On note également des difficultés attentionnelles et de la cognition sociale (4,11,13,20).

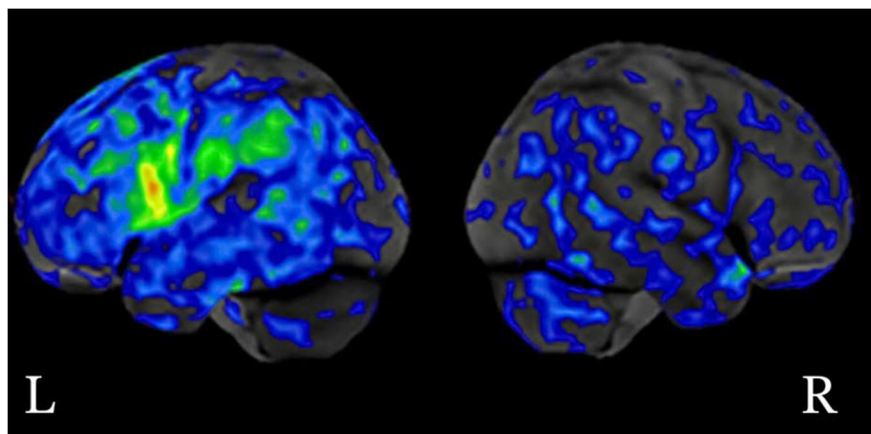
Cette variante est fréquemment associée à des anomalies de l'examen neurologique : signes parkinsoniens légers du membre supérieur droit, une dextérité réduite, un ralentissement des saccades oculomotrices horizontales. Ces anomalies sont discrètes et ne remplissent pas en général les critères de pathologies neurodégénératives d'expression motrice (11). L'évolution est souvent marquée par l'apparition de troubles moteurs (syndrome de paralysie supra-nucléaire ou syndrome cortico-basal) ou d'une atteinte motoneuronale associée à une progression vers un mutisme sur le plan langagier.

Sur les plans anatomiques structurel et fonctionnel (cf. **Figure 2**), les APP-A sont caractérisées par une atrophie du gyrus frontal inférieur (incluant la *pars opercularis* et la *pars triangularis*) et supérieur, de l'insula, des noyaux gris centraux et de l'aire motrice supplémentaire. L'atteinte est localisée du côté de l'hémisphère dominant (5,16–18,21). Il existe une atteinte du réseau fronto-pariétal ainsi que des faisceaux arqué gauche et longitudinal postérieur (18,22). Avec la progression de la pathologie, l'atrophie s'étend aux zones adjacentes avec le cortex préfrontal dorso-latéral, une atteinte temporale antérieure et des ganglions de la base ainsi qu'une atteinte droite de moindre importance au niveau temporo-pariétale et du gyrus frontal inférieur (4,15).

Cette variante est sous-tendue par une atteinte grammaticale et de mémoire de travail associée à un déficit de planification articulatoire (*speech apraxia*), un déficit d'encodage phonétique/graphique et un déficit d'activation du lexique phonologique/orthographique (cf. **Figure 5**) (5,13).

Critères cliniques
<p><b>Au moins 1 des critères suivants doit être présent :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Agrammatisme lors de la production du langage</li> <li>2. Discours laborieux avec des pauses, des paraphasies phonétiques (<i>speech apraxia</i>)</li> </ol> <p><b>Au moins 2 des critères suivants doivent être présents :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Déficit de compréhension des phrases syntaxiquement complexes</li> <li>2. Compréhension de mots simples préservée</li> <li>3. Connaissances sémantiques préservées</li> </ol>
Critères d'imagerie (non nécessaires)
<p>L'imagerie doit mettre en évidence au moins un des résultats suivants :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Atrophie fronto-insulaire postérieure gauche prédominante à l'IRM</li> <li>2. Hypoperfusion ou hypométabolisme fronto-insulaire postérieure gauche prédominant au SPECT ou à la TEP-TDM.</li> </ol>

**Tableau 4. Critères diagnostiques d'APP-A d'après Gorno-Tempini (2011)(5) (adapté de la traduction de Guichart-Gomez & Hahn(4))**



**Figure 2. Profil d'hypométabolisme cérébral dans une APP-A(19)**

### 1.2.3 Variante logopénique (APP-L)

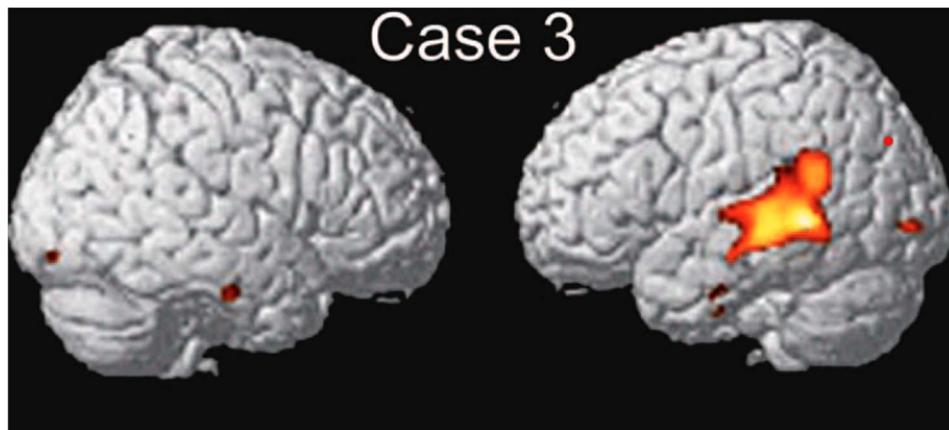
L'aphasie primaire progressive logopénique se caractérise par une fluence préservée, mais une fluidité de langage diminuée du fait de manques du mot fréquents (en langage spontané ou en dénomination). On note des paraphasies phonémiques en discours spontané. Les troubles de la dénomination sont moins sévères que dans les APP-S, même s'ils s'intensifient avec le temps (15). Les erreurs en dénomination sont phonémiques. Les phrases sont courtes, mais leur syntaxe est exacte. Il n'y a pas d'atteinte sémantique et la compréhension reste préservée malgré le déficit en

dénomination (15). Il n'y a pas de dysprosodie. La répétition est altérée sur les phrases (4). La compréhension syntaxique est altérée même sur les phrases simples (11). La lecture est altérée sur les mots aussi bien que sur les logatomes, avec des erreurs sémantiques aussi bien que phonémiques (13). Les critères diagnostiques sont détaillés dans le **tableau 5**. Le pronostic de l'APP-L est moins favorable que celui des autres variantes avec une aggravation plus rapide des troubles du langage et un déclin cognitif deux fois plus rapide. La progression est en général mnésique ou globale, avec un risque de démence légère à 4 ans et de démence sévère à 7 ans d'évolution (23).

Cette présentation est associée à un déficit de la mémoire à court terme phonologique, de la voie sub-lexicale et également à une atteinte partielle de la voie lexico-sémantique (cf. **Figure 5**) (5,9). Plus généralement, sur le plan cognitif, les capacités de calcul mental et le rappel immédiat sont diminués (13). La mémoire épisodique verbale peut être atteinte, mais la mémoire épisodique visuelle est préservée. Les fluences littérales peuvent être altérées en comparaison aux fluences sémantiques. Les praxies gestuelles peuvent être déficitaires. Des performances déficitaires en mémoire épisodique ont été notées chez les APP-L (24). La cognition sociale semble préservée (20).

Anatomiquement, cette présentation est associée à une atteinte du carrefour temporo-pariétal gauche (dans l'hémisphère dominant), donc des gyri temporal médial postérieur, supramarginal et angulaire (cf. **Figure 3**). Une atrophie hippocampique gauche de même qu'une atrophie du gyrus angulaire controlatérale peuvent être présentes (5,11,18,25). Avec la progression de la pathologie, les cortex préfrontal dorsal latéral gauche ainsi que périsylvien gauche (incluant le gyrus frontal

inférieur) seront également touchés, tout comme le lobe temporal droit. L'atteinte prédominera toujours au niveau de l'hémisphère dominant (15,25).



**Figure 3. Localisation typique d'un hypométabolisme du carrefour temporo-pariétal gauche chez un patient avec une APP-L (Gorno-Tempini, 2008)(9)**

<b>Critères cliniques</b>
<b>Les 2 critères suivants doivent être présents :</b>
1. Déficit de la recherche des mots isolés en langage spontané et en dénomination
2. Déficit de la répétition d'expressions ou de phrases
<b>Au moins 3 des critères suivants doivent être présents :</b>
1. Paraphasies phonémiques en langage spontané et en dénomination
2. Préservation de la compréhension des mots isolés et des connaissances concernant les objets
3. Préservation des aspects moteurs du langage
4. Absence d'agrammatisme patent
<b>Critères d'imagerie (non nécessaires)</b>
<b>L'imagerie doit mettre en évidence au moins un des résultats suivants :</b>
1. Atrophie pariétale ou péricoronaire postérieure à prédominance gauche à l'IRM
2. Hypoperfusion ou hypométabolisme pariétal ou péricoronaire postérieur prédominant à gauche en TEP-TDM ou SPECT.

**Tableau 5. Critères diagnostiques d'APP-L d'après Gorno-Tempini (2011)(5) (adapté de la traduction de Guichart-Gomez & Hahn(4))**

### 1.2.4 Anarthrie primaire progressive (AnPP)

L'anarthrie primaire progressive (AnPP), parfois appelée apraxie primaire progressive de la parole, est un syndrome neurodégénératif caractérisé par une apraxie de la parole qui en est la manifestation initiale et prédominante (26). Cette dernière se caractérise par une atteinte des capacités d'élocution et du débit de la parole. Elle se présente initialement sous la forme d'un ralentissement de la parole, d'un défaut d'initiation motrice, de distorsions ou substitutions phonologiques/phonétiques ainsi que de segmentations syllabiques et de tâtonnements articulatoires (26). Les critères diagnostiques sont présentés dans le **Tableau 6**. Le reste du profil langagier est tout à fait normal en dehors des anomalies sus-décrites.

<b>Critères d'inclusion</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Début insidieux et aggravation progressive des troubles de la parole.</li><li>2. L'apraxie de la parole est le symptôme unique ou dominant au moment de l'évaluation.</li><li>3. La dysarthrie peut être présente mais doit être moins sévère que l'apraxie de la parole.</li><li>4. Les troubles du langage, s'ils existent, ne doivent pas être au premier plan.</li></ol>
<b>Critères d'exclusion</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Le trouble de la parole est mieux expliqué par d'autres atteintes neurologiques non dégénératives ou pathologies systémiques.</li><li>2. Les troubles cognitifs sont mieux expliqués par un diagnostic psychiatrique.</li><li>3. La dysarthrie est jugée plus grave que l'apraxie de la parole.</li><li>4. Les patients remplissent les critères de l'aphasie progressive primaire.</li><li>5. Les patients remplissent les critères de démence de type Alzheimer typique ou atypique.</li><li>6. Les patients remplissent les critères du variant comportemental de la démence fronto-temporale.</li><li>7. Les patients remplissent les critères de paralysie supranucléaire progressive.</li><li>8. Les patients remplissent les critères du syndrome corticobasal.</li><li>9. Les patients remplissent les critères d'une atteinte du motoneurone.</li></ol>

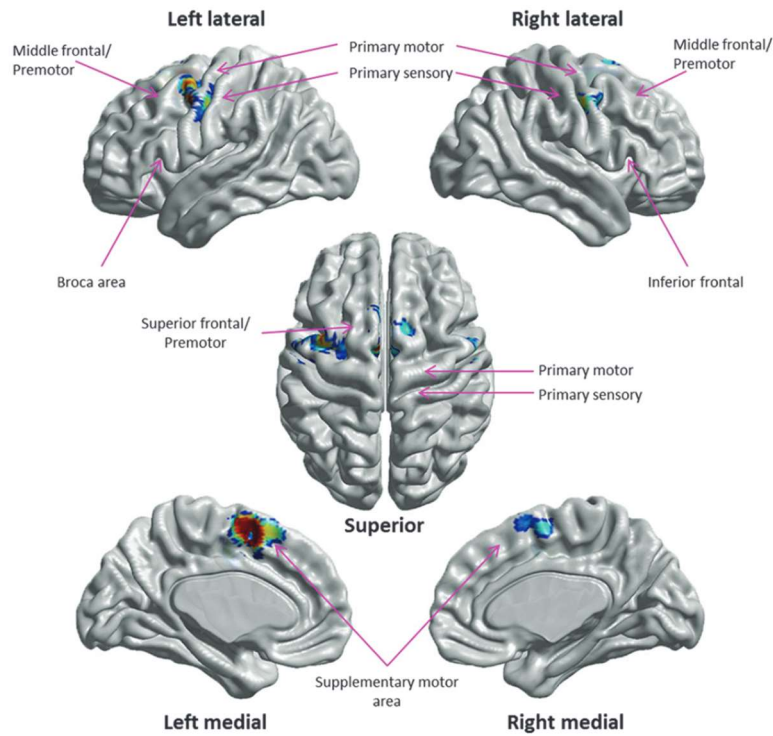
**Tableau 6. Critères diagnostiques de l'anarthrie primaire progressive (AnPP)(27) (d'après la traduction de Balageas, Imbert & Beaufiles)(26)**

L'AnPP est divisée en trois sous-groupes en fonction de l'atteinte prédominante. Si le tableau est dominé par les substitutions et les ajouts phonémiques en rapport avec une difficulté articulatoire, il s'agit d'une AnPP phonétique. Si la prosodie et la segmentation syllabique sont les principales atteintes, il s'agit d'une AnPP prosodique. Enfin, s'il n'y a pas de symptôme prédominant, on parle de sous-type mixte (26,27).

Sur le plan des fonctions cognitives, dans la majorité des cas, l'AnPP est associée à une apraxie bucco-linguo-faciale (environ 60% des cas) (27,28). Il existe une dissociation automatico-volontaire, avec une préservation des mouvements oro-moteurs automatiques (26). On peut également trouver chez 30% des patients des difficultés praxiques (notamment idéomotrices) (26). L'apraxie de la parole, même si elle ne reste pas isolée durant l'évolution du patient, est toujours présente précocement, même de manière légère, et sera ensuite prédominante sur tous les autres symptômes (27,28). Les autres fonctions cognitives, restent généralement préservées de manière prolongée et seuls de légers déficits exécutifs sont souvent présents chez les sujets après plusieurs années d'évolution (26).

On peut noter de légers signes parkinsoniens dès les premières années d'évolution (dans les 3 ans) (26,27). En terme d'évolution, 40% des patients développeront un syndrome de paralysie supranucléaire progressive (syndrome de Richardson) ou un syndrome cortico-basal et 60% auront une aggravation progressive de leur apraxie de la parole pouvant conduire jusqu'au mutisme (27).





**Figure 4. Localisation typique de l'hypométabolisme d'une AnPP (atteinte de l'aire motrice supplémentaire)(27)**

Sur le plan anatomique, l'atrophie corticale et l'hypométabolisme sont rapidement constatés au niveau de l'aire motrice supplémentaire (AMS) et du cortex prémoteur latéral (cf. **Figure 4**) (26). Les atteintes prédominent à gauche (26). Des atteintes de la substance blanche des régions prémotrices inférieures et des corps calleux ainsi que des atteintes des structures profondes comme le striatum et le mésencéphale peuvent être observées (26).

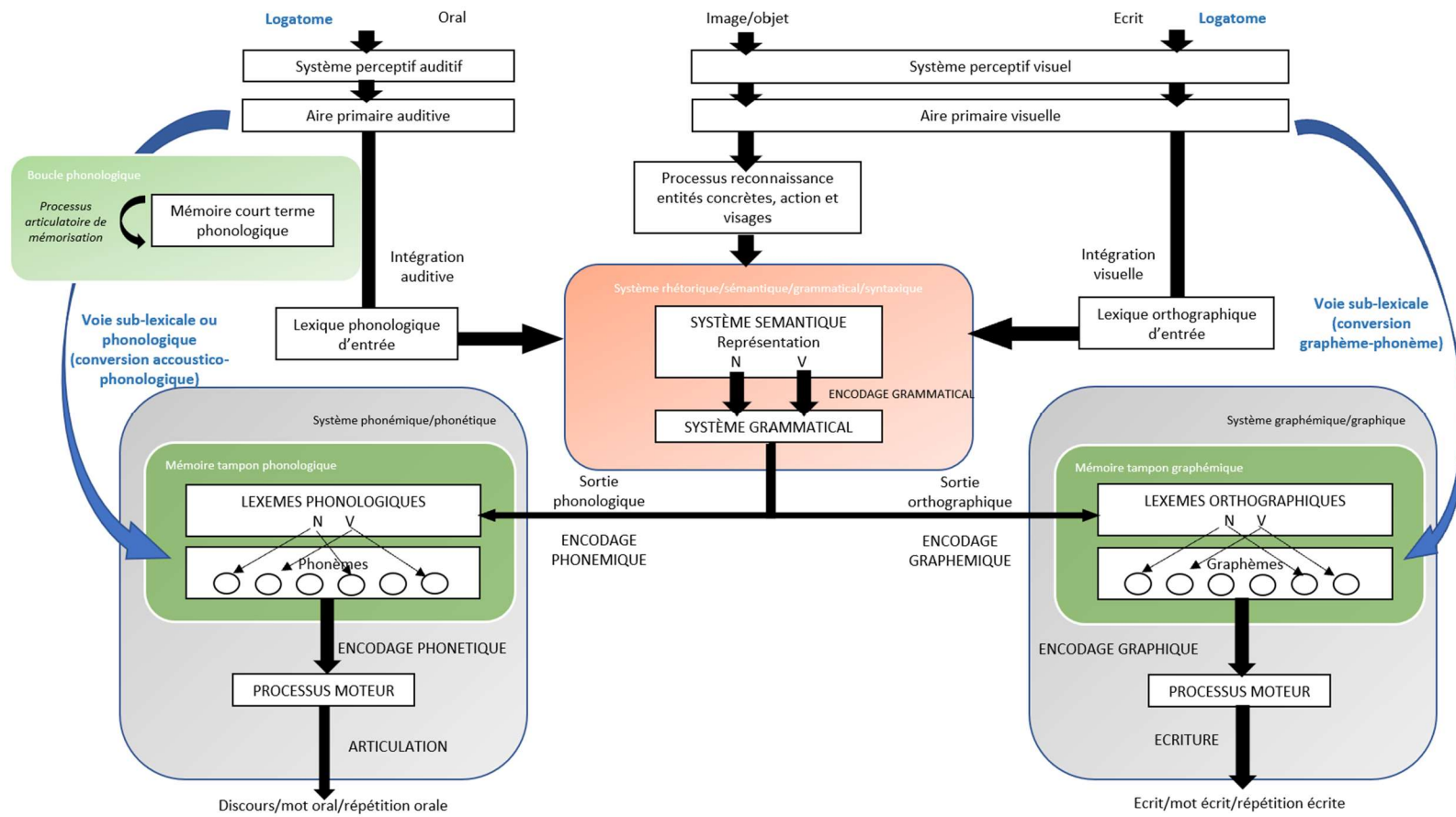


Figure 5 Modèle adapté de BADDELEY (1988) CARAMAZZA (1990), CARAMAZZA & HILLIS (1997), CAMARAZZA & RAPP (2002) et LEVELT (1999) (N = nom, V = verbes)

### 1.3 Epidémiologie

Les APP surviennent en seconde partie de vie. Elles concernent classiquement les sujets entre 55 et 65 ans, même si certaines études suggèrent un début plus tardif vers l'âge de 70 ans (29,30). L'âge de survenue est légèrement plus précoce pour la variante sémantique en comparaison aux autres variantes. A l'inverse, la moitié des APP-A débiterait après 65 ans (31). Les AnPP surviennent entre 40 et 80 ans, avec un début après 65 ans dans les deux tiers des cas (27).

Le délai de diagnostic est d'environ 3 à 4 ans avec en moyenne 1 an de délai supplémentaire pour la variante sémantique (30).

Il n'y a pas de différence clairement établie de sex-ratio entre hommes et femmes (3,32–34). Des éléments de la littérature suggèrent une légère prédominance chez les femmes (30), notamment dans la variante agrammatique (31,33). Concernant les AnPP, il n'y a pas de différence entre hommes et femmes (27).

On peut estimer la prévalence des APP à environ 3 à 40 pour 100 000 habitants (en fonction des classes d'âge considérées) et une incidence à 0.5 pour 100 000 habitants par an (30,35). La prévalence globale de l'APP-S est d'environ 0.8 pour 100 000 habitants (30). Elle augmente avec l'âge et serait entre 1 et 15 pour 100 000 habitants à partir de 50 ans, avec une prédominance entre 65 et 75 ans (30,36,37). La prévalence de l'APP-L serait de 5.8 pour 100 000 habitants (entre 30 et 65 ans) (35). L'incidence de l'APP-A serait de 0,4 à 0,7 pour 100 000 habitants et la prévalence de 0.5 à 10 pour 100 000 habitants (22,37). La prévalence de l'AnPP est mal connue, mais elle est estimée à 4,4 pour 100 000 habitants (27).

L'APP est la troisième forme de présentation clinique des troubles cognitifs majeurs du sujet jeune (c'est-à-dire de moins de 65 ans) en termes de prévalence et d'incidence (30,35). L'APP-L est le mode d'entrée de 10% des démences du sujet jeune, l'APP-S environ 6% et enfin l'APP-A environ 1%. Un tiers des maladies d'Alzheimer du sujet jeune sont de forme non-amnésique et la variante logopénique des APP en est la première présentation (35) .

L'espérance de vie est mal connue actuellement. L'espérance de survie maximale moyenne est d'environ 10.6 ans à partir du début des symptômes. L'espérance de survie minimale moyenne est d'environ 4.7 ans à partir du diagnostic (36). La présence d'une pathologie amyloïde serait un facteur de mortalité précoce (avant 70 ans) (24).

Au sein des APP, la variante sémantique représente environ 7% à 28,3% des cas (30,38–40); la variante agrammatique environ 26,1% à 47% (38–40); la variante logopénique entre moins de 5% et 36% des cas (38–40). La proportion d'AnPP est mal évaluée, mais elle pourrait concerner jusqu'à plus de la moitié des patients correspondants à une APP-A (41).

#### **1.4 Etiologies**

Les aphasies primaires progressives sont un ensemble de phénotypes cliniques de manifestations de différentes pathologies neuro-dégénératives sous-jacentes.

Les dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) sont les premières causes d'APP-S. Elle sont en générales dues à des DLFT-TDP43 (34,39).

Les APP-A sont également principalement sous tendues par des DLFT (80%) (24,34), et il s'agit dans la majorité des cas de taupathies (64%). Dans le reste des cas, elles sont soit en lien avec une DLFT-TDP (24%) (TDP-A, le plus souvent) ou, plus rarement, une pathologie amyloïde (5% à 35%) (24,34,39).

La maladie d'Alzheimer représente entre 60% à 85% des cas d'aphasies primaires progressives logopéniques (24,30,34). De rares cas de DLFT-TDP (essentiellement de type A) sont présents chez 17% des APP-L (34). De manière encore plus rare, 5% des APP-L sont causées par des taupathies (34).

L'AnPP est associée de manière quasi-exclusive à la taupathie 4R avec, en anatomopathologie, des formes PSP en premier lieu et des DCB ensuite (26,28). L'apraxie de la parole dans le cadre d'une APP-A est associée à la DCB (28).

### **1.5 Problématiques de la classification des APP**

Nous avons vu que l'hétérogénéité des phénotypes cliniques des APP (42) a amené l'établissement de différentes classifications au cours du temps. La classification en trois formes d'APP qui fait consensus actuellement (5) ne permet cependant pas de classer tous les patients (3). D'une part en effet, il est estimé qu'entre 10% et 41% (38–41,43) des patients ne correspondent à aucune catégorie ou bien correspondent à plus d'une catégorie (7). Ce dernier cas concernerait la majorité des patients non classés (39). Et, d'autres variantes ont été décrites au-delà des trois formes d'APP caractérisées par Gorno-Tempini et al. (27,43).

D'autre part, nous avons vu que l'APP-A notamment constitue un ensemble hétérogène de patients aux présentations différentes (39,41). Les critères actuels de

certaines variantes, comme l'APP-A pourraient être ainsi à redéfinir plus précisément (40,44).

Par ailleurs, si les classifications établies jusqu'ici l'ont été essentiellement par des observations cliniques partagées et consensuelles, les approches plus modernes par des classifications non supervisées (*par constitution de groupes de patients présentant des ensembles de caractéristiques très proches à partir de méthodes statistiques*) n'ont jusqu'à présent pas permis de mieux isoler les différents types d'APP ni même de retrouver les 3 variantes de la classification de Gorno-Tempini (7,41,44). Le champ des APP est cependant marqué par de nombreuses difficultés, telles que la rareté des patients, l'hétérogénéité des évaluations pratiquées et tout particulièrement celles concernant l'évaluation du langage.

## **1.6 La batterie d'évaluation du GREMOTS**

Jusqu'à récemment, il n'existait pas de batterie d'épreuves avancées en langue française pour évaluer le langage de manière comparable et reproductible dans les pathologies neurodégénératives. Les tests étaient principalement issus d'outils développés dans le contexte des troubles vasculaires (45). Le GREMOTS est une batterie d'évaluation du langage francophone disponible depuis 2016 pour les sujets de 40 ans et plus dans le cadre spécifique de l'évaluation des maladies neurodégénératives. Elle a été normalisée sur 445 sujets (français, belges et suisses) (46) et validée auprès de patients (46–50). Elle est composée de 23 épreuves évaluant l'expression, la compréhension et la transposition aussi bien à l'oral et à l'écrit. Cette batterie est partiellement informatisée. Le recul permis par l'utilisation fréquente de cette batterie par les orthophonistes depuis ces dernières années

semble indiquer que le GREMOTs comble le manque d'épreuves spécifiques dans la population neurodégénérative et est un outil important dans le processus diagnostique. Néanmoins, la capacité des épreuves du GREMOTs à classer les différentes variantes d'APP à travers une méthode de classification automatisée n'a à ce jour jamais été démontrée.

### **1.7 Objectifs**

Partant de l'observation de la nécessité de décrire plus précisément les APP et d'améliorer la classification consensuelle actuelle, l'objectif de notre étude est de décrire les caractéristiques langagières, cognitives, d'imagerie cérébrale et de biomarqueurs du LCS des patients suivis pour une APP (en incluant le phénotype d'AnPP) au CHU de Lille et évalués par la batterie du GREMOTs.

Notre objectif secondaire est d'utiliser une technique de classification non supervisée utilisant les données psychométriques du GREMOTs et de la confronter au diagnostic clinique et orthophonique. Une telle approche indépendante de l'expertise des cliniciens et en aveugle du diagnostic clinique pourrait en effet permettre d'identifier des variantes supplémentaires ou des sous-variantes d'APP.

## **2 METHODOLOGIE**

### **2.1 Patients**

La population source est constituée de l'ensemble des patients suivis au CMRR du CHU de Lille entre janvier 2017 et janvier 2022 avec un diagnostic d'aphasie primaire progressive.

#### **2.1.1 Critères d'inclusion**

- Patient avec un diagnostic d'APP selon les critères de Gorno-Tempini (5) ou avec un diagnostic d'AnPP selon les critères de Josephs (12).
- Patient de langue maternelle française.
- Patient évalué par la batterie du GREMOTs.
- Patient avec une imagerie cérébrale (IRM ou TDM) réalisée au cours de l'évaluation initiale.

#### **2.1.2 Critères d'exclusion**

- Evaluation de la batterie du GREMOTs incomplète (ne permettant pas d'évaluer suffisamment de domaines du langage pour caractériser l'atteinte du patient)
- Patient remplissant les critères diagnostics d'une autre pathologie neurologique neurodégénérative (syndrome de paralysie supranucléaire progressive, syndrome cortico-basal, sclérose latérale amyotrophique, maladie de Parkinson, ...).



- Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou de tumeur cérébrale avec un retentissement sur les capacités langagières.
- Troubles du langage d'origine psychiatrique.

## **2.2 Données démographiques**

L'âge de début des symptômes, l'âge au moment de la réalisation du GREMOTs, la durée d'évolution des symptômes ainsi que le MMSE (*Mini-mental state evaluation*), le score total de la MDRS (Mattis Dementia Rating Scale) et le nombre total d'années d'éducation formelle ont été collectés à partir des dossiers des patients. L'équivalent du score total au MMSE a été calculé à partir du score total de la MoCA (*Montréal Cognitive assesment*), via la méthode Bergeron et al. (51), lorsque seule cette dernière avait été réalisée.

## **2.3 Profil langagier**

Tous les patients ont eu une évaluation orthophonique avec les épreuves du GREMOTs par une orthophoniste du CMRR du CHU de Lille (Coline Carpentier, Brigitte Debachy ou Nathalie Forestier) experte dans les maladies neuro-dégénératives. Les scores du GREMOTs sont considérés comme significativement déficitaires à partir du 5<sup>ème</sup> percentile, nous avons choisi d'utiliser les scores larges (c'est-à-dire admettant des autocorrections par le patient), en concertation avec les orthophonistes référentes consultées (CC, NF). Lorsque la batterie d'évaluation du GREMOTs n'a pas été réalisée au moment du diagnostic, nous avons utilisé le premier GREMOTs réalisé après le diagnostic. Lorsque certaines parties de

l'évaluation n'ont pas pu être cotées (patient aux troubles trop sévères ou par manque de temps), les dossiers ont été relus par les orthophonistes et les scores de certaines épreuves ont pu être inférés à posteriori lorsque cela était possible : attribution d'un score similaire, maximal, intermédiaire ou minimal en fonction des déficits constatés sur les autres épreuves (exemple : attribution d'un score nul à l'élaboration de phrases chez un patient déficitaire sur l'ensemble des autres épreuves et notamment dans les épreuves de discours spontané et narratif).

Tous les dossiers ont été relus en réunion multidisciplinaire sur les plans de la clinique, de l'évaluation neuropsychologique, de l'imagerie morphologique et fonctionnelle ainsi que sur le plan langagier. Après cette relecture, chaque patient a été reclassé selon les critères internationaux (5), et les patients qui ne répondaient pas à l'application stricte des définitions de variantes ont été identifiés comme non-classés (APP-NC).

## **2.4 Données cliniques et neuropsychologiques**

Tous les patients ont eu une évaluation neuropsychologique. Celle-ci a été réalisée soit au CMRR du CHU de Lille, soit dans une consultation mémoire régionale au sein du réseau Méotis coordonné par le CMRR. L'évaluation neuropsychologique retenue est celle réalisée dans les 6 mois du GREMOTs. Tous les patients ont été interrogés et examinés cliniquement au CMRR du CHU de Lille.

## **2.5 Données d'imagerie**

Nous avons analysé les séquences d'IRM cérébrale 3D-T1 (sans injection de gadolinium) des patients lorsqu'elles étaient disponibles sur le PACS du CHU de Lille. Les imageries devaient avoir été réalisées dans les 24 mois de l'évaluation initiale (avant ou après). Les patients gauchers ont été exclus. Les IRM ont été réalisées soit au CHU de Lille, soit dans des centres de radiologie (autres centres hospitaliers ou radiologues libéraux) et intégrées dans le PACS du CHU de Lille.

## **2.6 Biomarqueurs du LCS**

Les résultats des dosages de protéines Tau total, Tau-phosphorylée, A $\beta$ 40, A $\beta$ 42 et du ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 ont été récupérés dès lors qu'ils étaient disponibles dans le dossier informatisé du CHU de Lille. Les patients ont été classés selon le système A/T/N (52) comme « A+ » en cas d'un taux d'A $\beta$ 42 diminué par rapport au seuil ou d'un ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 40 diminué. Ils ont été classés comme « T+ » en cas de taux significativement élevé de Tau-phosphorylée.

## **2.7 Analyses statistiques**

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et l'écart-type en cas de distribution gaussienne, ou par la médiane et l'intervalle interquartile dans le cas contraire. Les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs et pourcentages de chaque modalité. Une analyse comparative des groupes APP-A, APP-L, APP-S, AnPP et APP-NC a été menée. Les variables quantitatives ont été comparées par une analyse de variance ou un test de Kruskal-Wallis (en cas de distribution non

gaussienne). Un test du Chi-Deux ou de Fisher Exact (en cas d'effectif théorique < 5) a été utilisé pour les variables qualitatives. Pour les variables ressorties significatives, des tests post hoc, permettant de comparer les groupes 2 à 2, ont été réalisés. Afin de tenir compte de la multiplicité des tests et de l'augmentation du risque de première espèce, les p-valeurs ont été corrigées par la méthode de Holm. Les analyses ont été effectuées à l'aide des logiciels SAS (version 9.4) et RStudio. Un risque de première espèce de 5% a été considéré pour les tests statistiques.

Une classification non-supervisée en deux étapes a été réalisée avec SPSS 23 (IBM). Premièrement, une classification hiérarchique en *clusters* a été pratiquée à titre exploratoire, en tenant compte des sous-scores du GREMOTs pour chaque patient. Celle-ci a permis l'obtention d'un dendrograme, sur la base duquel 4 *clusters* majeurs ont été identifiés. Dans un second temps, une classification « 2-étapes » a été appliquée sur les mêmes données, basée sur la mesure des distances entre les variables (par une transformation logarithmique) et un critère d'information bayésien, tenant compte de la taille d'échantillon et du nombre de variables, ce qui permet d'éviter les cas de sur-ajustement des résultats, maximisant la fiabilité de l'analyse. Le principe de l'analyse est de classer les patients en fonction de leurs similarités dans les scores du GREMOTs, tout en maximisant les différences entre clusters (53). Pour cette analyse, le nombre de clusters (N=4) déterminé par la première analyse a été fixé à *priori* dans la seconde. Pour ces analyses, une sélection de variables du GREMOTs a été réalisée à *priori*, dans le but de limiter le nombre de variables à prendre en compte dans le modèle, et donc d'assurer la fiabilité de l'analyse. Cette sélection s'est faite en concertation avec les orthophonistes ayant pratiqué les évaluations. Plus précisément, il a été décidé d'écarter les variables qui représentaient une pertinence faible ou très relative pour l'évaluation des APP et la

distinction des APP entre elles. D'un nombre initial de 54 variables, 15 variables ont été considérées dans l'analyse (**Annexe 1**). Enfin, la composition des clusters a été mise en correspondance avec les diagnostics cliniques stricts.

Les IRM cérébrales ont été segmentées à l'aide de SPM12 (*Statistical Parametric Mapping*) (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). Afin de limiter les faux positifs et de n'utiliser que des voxels pertinents nous avons appliqué un masque excluant tous les voxels extra-encéphaliques.

Chaque ensemble de patients d'une variante d'APP a été comparé à l'ensemble des autres sujets et ainsi que deux à deux entre chaque variante.

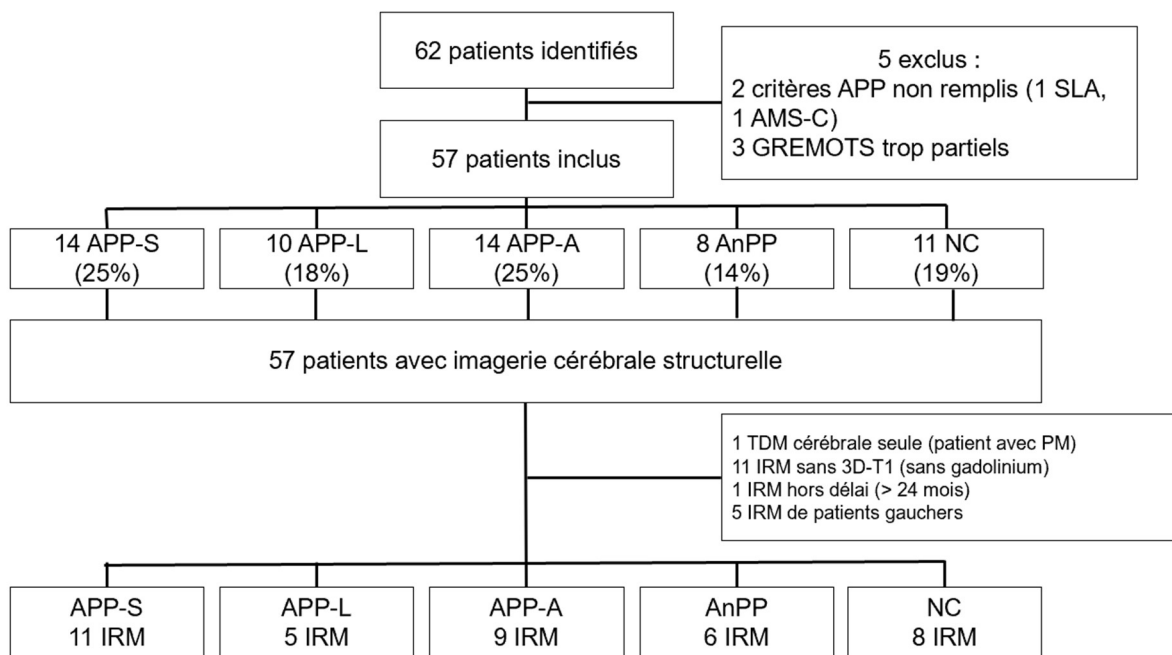
Dans un second temps, chaque cluster a été comparé à l'ensemble des autres patients inclus dans la classification non-supervisée et chaque cluster a été comparé deux à deux.

Les comparaisons ont été faites par la technique de la VBM (*Voxel Based Morphometry*) et ont été conduites par des t-tests (test de Student) non-paramétriques avec SnPM13 (*Statistical Non-Parametric Mapping*) (54) ( $p < 0.05$  avec un maximum de 10 000 permutations) afin de minimiser le risque de faux positif devant le faible effectif d'IRM. Les analyses ont été ajustées pour l'âge. Les visualisations finales ont été réalisées à l'aide de BrainNet Viewer (*algorithme de projection gaussienne, cluster 100, connectivité 6,  $T \geq 3$* ) (55).

### 3 RESULTATS

#### 3.1 Patients

Soixante-deux patients ont été évalués pour un trouble du langage (avec un diagnostic d'APP ou d'AnPP) par la batterie du GREMOTs en hôpital de jour au CMRR du CHU de Lille entre janvier 2017 et janvier 2022 (cf. **Figure 6**). Sur ces 62 patients, 5 ont été exclus : un patient avec des troubles arthriques ne remplissait ni les critères ni d'APP ni ceux d'AnPP, car il présentait des signes cliniques manifestes de sclérose latérale amyotrophique ; un patient présentait des troubles du langage, mais associés à de multiples chutes, des troubles de l'équilibre et une atteinte cognitive dysexécutive au premier plan ne correspondant pas aux critères d'APP. Trois autres patients répondaient aux critères d'APP, mais n'ont réalisé que très partiellement les tests de la batterie du GREMOTs du fait de la sévérité de leurs troubles du langage.



**Figure 6. . Diagramme de flux** : AMS-C (atrophie multisystématisée cérébelleuse), NC (non-classé), PM (pace-maker), SLA (sclérose latérale amyotrophique)

Treize patients ont eu au moins un score du GREMOTs inféré. Parmi ces patients, 3 ont eu 3 scores inférés. Au total, le nombre de valeurs inférées représente 0.6% de l'ensemble des données du GREMOTs et 2% des données sélectionnées pour la classification non-supervisée.

Au total, 57 patients ont été inclus : 18 APP-S, 15 APP-L, 15 APP-A, 9 AnPP. Après relecture des dossiers, 11 patients (19,3%) ont été identifiés comme non-classés : 4 APP-S (22% des APP-S), 5 APP-L (33% des APP-L), 1 APP-A (7% des APP-A) et 1 AnPP (11% des AnPP).

Parmi les sujets non-classés, 6 (54%) patients sont des APP ne correspondant à aucune catégorie et 5 (46%) patients sont des APP dites « évoluées » (extension de l'atteinte initiale à d'autres domaines).

	APP-S (n=14)	APP-L (n=10)	APP-A (n=14)	AnPP (n=8)	APP-NC (n=11)	<i>p-value</i> <sup>a</sup>
<b>Sexe (% de femmes)</b>	42.86	40.00	64.29	75.00	54.55	NS
<b>Latéralisation (% de droitiers)</b>	85.71	80.00	71.43	75.00	81.82	NS
<b>Age au début des symptômes (années) (ET)</b>	63.13 (10.84)	66.25 (6.91)	63.77 (6.20)	65.24 (9.42)	64.01 (8.74)	NS
<b>Durée d'évolution (années) (ET)</b>	3.80 (2.92)	2.85 (1.92)	3.01 (1.23)	2.88 (1.90)	2.90 (1.55)	NS
<b>Age à l'inclusion (années) (ET)</b>	66.93 (10.49)	69.10 (7.89)	66.79 (5.99)	68.13 (10.91)	66.91 (7.79)	NS
<b>Niveau d'éducation (années) (ET)</b>	12.93 (4.53)	11.10 (2.77)	12.00 (3.72)	9.75 (1.75)	15.64 (3.59)	NS
<b>MMSE (ET)</b>	24.54 (4.81) (n=13)	22.00 (4.42) (n=9)	25.54 (2.44) (n=13)	27.88 (1.89)	24.70 (4.16) (n=10)	NS
<b>MATTIS (ET)</b>	119.31 (11.43) (n=13)	114.20 (10.58)	123.50 (11.98) (n=12)	129.14 (13.15) (n=7)	128.43 (10.34) (n=7)	NS

**Tableau 7. Caractéristiques démographiques :** ET = écart-type ; a = p-value données après correction de Holm pour les comparaisons multiples ; NS = non significatif

Un peu plus de la moitié des sujets sont des femmes (54,39%). L'âge médian au moment de l'évaluation est de 68 ans. L'âge minimum au moment de l'évaluation est de 42 ans et le maximum est de 86 ans. L'âge médian de début des symptômes est de 65 ans et la durée médiane d'évolution est de 3 ans. Il n'y a pas de différence significative entre les groupes sur les variables démographiques après correction pour les comparaisons multiples (cf. **Tableau 7**).

### **3.2 Profils langagiers**

L'ensemble des résultats du GREMOTS est détaillé dans les **Tableaux 8** et **9** et dans l'**Annexe 2**.

Au sein des différentes variables, les APP-S ont une meilleure fluidité que les APP-A et les AnPP. A l'inverse, comparées aux APP-A et aux AnPP, elles ont de moins bonnes capacités de dénomination de substantifs et ce quel que soit le nombre de syllabes ou le type de mot (biologique ou manufacturé). Les APP-L ont un meilleur score en syntaxe que les APP-A et une meilleure compréhension par rapport aux APP-S. Elles ont cependant de moins bonnes capacités en dénomination de verbes que les AnPP. Les APP-A ont une moins bonne fluidité par rapport aux APP-S. Leurs résultats en syntaxe sont significativement altérés par rapport aux APP-S, AnPP et APP-NC. Les AnPP ont un moins bon score en fluidité que les APP-S. Elles ont des scores de syntaxe significativement plus élevés que les APP-A. Le score d'intelligibilité du discours spontané est significativement différent entre les sous-groupes sans que l'on puisse conduire d'analyse statistique du fait d'un trop faible effectif. Cependant, il semble qu'il est diminué chez les sujets avec une APP-A et



une AnPP. Les comparaisons inter-groupes n'ont pas pu être réalisées concernant la prosodie, mais elle semble plus basse chez les APP-A et les AnPP.

Près de la moitié des variables avec des différences significatives concernent les variables du GREMOTs retenues *à priori* pour la classification non-supervisée.

### 3.3 Profils neuropsychologiques

Il n'y a pas de différence significative sur les différentes variables neuropsychologiques retenues excepté sur l'empan verbal droit qui est significativement altéré chez les APP-L et APP-A en comparaison avec les APP-S (cf. **Tableau 10**). L'analyse statistique des résultats n'a pas été possible pour la majeure partie des variables du fait d'une grande hétérogénéité des types de tests employés.

### 3.4 Profils structuraux en IRM cérébrale

Sur les 57 patients de notre étude, tous ont eu une imagerie cérébrale structurale au moment de leur diagnostic. Nous avons exclu les patients gauchers (5 patients) et ceux sans séquence d'IRM 3DT1 sans gadolinium (12 patients). Nous avons également exclu un sujet dont l'IRM disponible était réalisée à plus de 24 mois de l'évaluation par le GREMOTs. Au total, nous avons pu analyser 39 IRM.

Notre analyse met en évidence l'atteinte du pôle temporal antérieur gauche, du gyrus temporal inféro-latéral gauche, du gyrus fusiforme gauche, de l'amygdale gauche et enfin du gyrus parahippocampique gauche dans les APP-S par rapport à tous les autres sujets (statistique corrigée FWE (*Family-Wise Error*)  $p < 0.05$ ) (Cf. **Figure 7**).

	APP-S (n=14)	APP-L (n=10)	APP-A (n=14)	AnPP (n=8)	APP-NC (n=11)	p-value*
<b>Discours spontané</b>						
Fluence (ET)	4.50 (0.52)	4.30 (0.95)	2.43 (1.34)	3.88 (1.55)	3.82 (1.54)	NS
Fluidité (ET)	4.43 (0.65) <sup>c,e</sup>	3.9 (1.20)	2.36 (1.22)	2.75 (1.16)	3.64 (1.50)	0.02597**
Lexique (ET)	3.64 (1.15)	3.30 (0.82)	3.71 (1.38)	4.75 (0.46)	3.09 (1.30)	NS
Syntaxe (ET)	4.79 (0.58) <sup>d</sup>	4.50 (0.53) <sup>b</sup>	2.50 (1.40) <sup>f</sup>	4.63 (0.74)	4.00 (1.55) <sup>b</sup>	0.00370**
Intelligibilité (ET)	5.00 (0.00)	5.00 (0.00)	3.93 (1.44)	3.75 (1.58)	4.45 (0.93)	0.03475***
<b>Répétition de phrases (ET)</b>	3.50 (0.85)	1.20 (1.14)	2.14 (1.61)	3.25 (1.49)	2.64 (1.43)	NS
<b>Fluences</b>						
Fruits (ET)	7.64 (5.30)	7.50 (4.77)	11.00 (5.43)	14.50 (5.55)	9.73 (4.22)	NS
Lettres V (ET)	8.79 (4.14)	5.60 (3.41)	7.36 (4.38)	11.00 (4.34)	10.00 (7.24)	NS
<b>Dénomination</b>						
Substantifs (ET)	16.71 (7.84) <sup>d,g</sup>	25.70 (7.33)	32.50 (3.32)	33.13 (2.17)	26.73 (6.86)	0.00049**
Verbes (ET)	22.14 (8.82)	21.90 (7.52)	29.29 (4.21)	33.00 (2.56) <sup>a</sup>	27.80 (8.47)	0.04194**
<b>Elaboration de phrases (ET)</b>	5.15 (1.07) (n=13)	4.60 (1.84)	2.79 (2.29)	5.50 (1.41)	4.60 (2.46)	NS
<b>Lecture</b>						
Mots (ET)	26.79 (4.49)	29.10 (1.29)	26.36 (7.67)	29.63 (0.74)	28.00 (4.47)	NS
Non-mots (ET)	14.50 (0.65)	13.90 (0.99)	12.43 (4.18)	14.50 (0.76)	14.1 (1.83)	NS
<b>Compréhension orale (ET)</b>	11.36 (4.36) <sup>a,c,g</sup>	16.50 (1.43)	17.31 (0.75) <sup>f</sup> (n=13)	18.13 (2.47)	15.30 (3.27)	0.00273**
<b>Dictées de mots (ET)</b>	7.79 (2.91)	6.60 (3.10)	9.36 (2.90)	10.75 (1.83)	8.64 (3.75)	NS

**Tableau 8. Résultats des variables du GREMOTS - partie 1 (variables sélectionnées à priori pour la classification non supervisée) :** ET = écart-type ; n = effectif ; \* p-value après correction de Holm pour les comparaisons multiples ; \*\* test de Kruskal-Wallis ; \*\*\* test de Fischer ; NS = non significatif, <sup>a</sup> p < 0.03 comparé aux APP-L ; <sup>b</sup> p < 0.05 comparé aux APP-A ; <sup>c</sup> p < 0.002 comparé aux APP-A ; <sup>d</sup> p < 0.0004 comparé aux APP-A ; <sup>e</sup> p < 0.05 comparé aux AnPP ; <sup>f</sup> p < 0.005 comparé aux AnPP ; <sup>g</sup> p < 0.0005 comparé aux AnPP

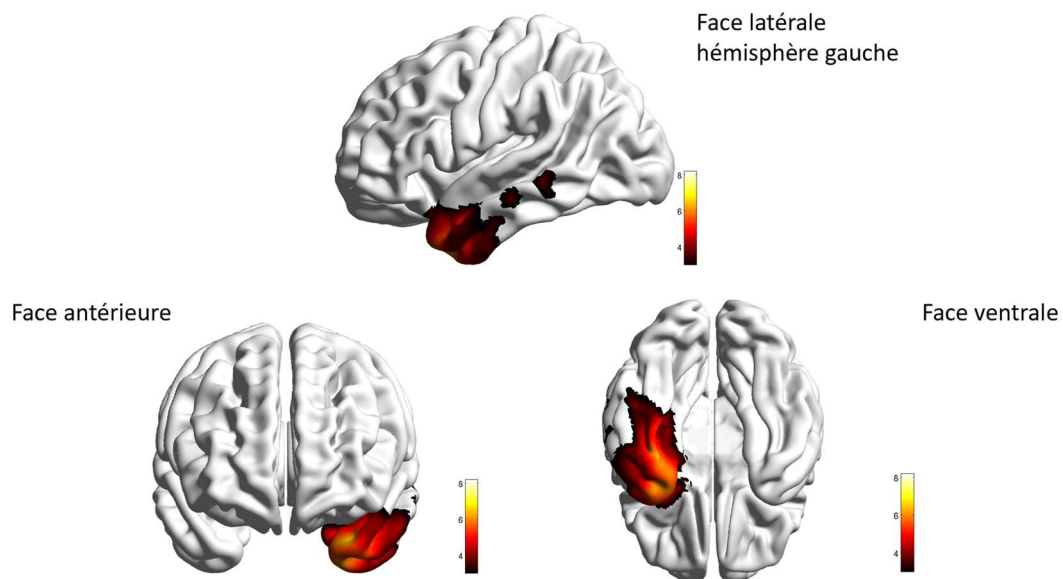
	APP-S (n=14)	APP-L (n=10)	APP-A (n=14)	AnPP (n=8)	APP-NC (n=11)	p-value*
<b>Dénomination substantifs (ET)</b>						
<i>Fréquences basses</i> (ET)	1.79 (1.97) <sup>b,d</sup>	5.10 (3.45) (n=10)	9.00 (2.63)	8.63 (2.50)	6.27 (2.53)	0.00025
1 syllabe (ET)	6.00 (2.69) <sup>b,c</sup>	8.20 (2.70) (n=10)	10.36 (1.28)	10.38 (1.06)	8.91 (2.74)	0.01482
2 syllabes (ET)	5.79 (2.55) <sup>a,d</sup>	8.70 (2.45) (n=10)	10.00 (2.18)	10.38 (2.33)	8.73 (2.10)	0.02141
3 syllabes (ET)	3.50 (2.90) <sup>b,e</sup>	6.90 (2.69) (n=10)	9.21 (2.15)	10.00 (1.77)	7.18 (3.03)	0.00263
<i>Objets biologiques</i> (ET)	7.29 (4.12) <sup>b,d</sup>	12.00 (3.68) (n=10)	14.71 (2.70)	14.50 (3.16)	12.00 (3.35)	0.00655
<i>Objets manufacturés</i> (ET)	8.14 (4.11) <sup>a,e</sup>	11.80 (3.94) (n=10)	14.86 (2.66)	16.25 (1.67)	12.82 (4.33)	0.00782
<b>Discours spontané</b>						
<i>Prosodie</i> (ET)	4.93 (0.27)	5.00 (0.00) (n=10)	3.07 (1.59)	3.38 (1.06)	4.36 (1.21)	0.00017

**Tableau 9. Résultats des variables du GREMOTS - partie 2 (variables non sélectionnées à priori pour la classification non-supervisée avec différences significatives) (cf. Annexe 2 pour le reste des résultats) :** \* p-value significative après correction de Holm pour les comparaisons multiples ; <sup>a</sup> p < 0.005 comparé aux APP-A ; <sup>b</sup> p < 0.0005 comparé aux APP-A ; <sup>c</sup> p < 0.05 comparé aux AnPP ; <sup>d</sup> p < 0.005 comparé aux AnPP ; <sup>e</sup> p < 0.0005 comparé aux AnPP.

	APP-S (n=14)	APP-L (n=10)	APP-A (n=14)	AnPP (n=8)	APP-NC (n=11)	p-value*
<b>Empan</b>						
<i>Endroit (ET)</i>	5.79 (0.89) <sup>a,b</sup>	3.78 (0.97) (n=9)	4.07 (1.07)	5.13 (0.99)	4.91 (1.58)	0.03408**
<i>Envers (ET)</i>	4.36 (1.22)	3.22 (1.20) (n=9)	2.93 (0.92)	3.38 (0.52)	3.27 (0.90)	NS
<b>RL-RI 16</b>						
<i>Sommes RL (ET)</i>	9.00 (9.04) (n=11)	10.86 (11.13) (n=7)	23.38 (10.70) (n=13)	23.63 (8.03)	13.70 (9.02) (n=10)	NR
<i>Sommes RI (ET)</i>	16.00 (12.71) (n=11)	24.14 (19.20) (n=7)	45.15 (3.24) (n=13)	44.50 (4.00)	30.10 (15.60) (n=10)	NR
<i>FA (ET)</i>	23.14 (25.56) (n=11)	33.44 (38.50) (n=7)	66.23 (37.79) (n=13)	41.17 (43.61)	45.71 (32.70) (n=10)	NR
<b>Test des portes</b>						
<i>Sommes A et B (ET)</i>	15.50 (1.51) (n=10)	15.33 (2.42) (n=6)	17.78 (2.49) (n=9)	14.50 (2.12) (n=2)	15.00 (8.10) (n=6)	NR
<b>VOSP</b>						
<i>Lettres dégradées (ET)</i>	18.92 (2.50) (n=13)	17.78 (2.33) (n=9)	19.14 (1.41) (n=14)	18.00 (1.69)	18.55 (1.57) (n=11)	NS
<i>Analyses de cubes (ET)</i>	9.15 (1.63) (n=13)	8.20 (1.30) (n=5)	8.00 (1.53) (n=13)	9.33 (0.82) (n=6)	8.20 (3.01) (n=10)	NR
<b>BEC96</b>	11.78 (0.44) (n=9)	11.17 (0.98) (n=6)	9.50 (3.02) (n=6)	10.57 (1.81) (n=7)	11.29 (0.49) (n=7)	NR
<b>TMT</b>						
<i>Temps A (ET)</i>	40.86 (17.21) (n=14)	90.67 (86.83) (n=9)	73.75 (42.45) (n=12)	55.86 (18.20) (n=7)	61.11 (30.67) (n=9)	NR
<i>Nombre erreurs B (ET)</i>	0.21 (0.43) (n=14)	1.43 (1.13) (n=7)	3.14 (1.21) (n=7)	4.33 (8.21) (n=6)	1.00 (1.20) (n=8)	NR
<i>Temps A et B (ET)</i>	91.64 (49.09) (n=14)	166.71 (74.06) (n=7)	213.63 (139.00) (n=8)	158.17 (133.82) (n=6)	80.14 (34.72) (n=7)	NR
<b>Stroop Victoria</b>						
<i>Interférence (ET)</i>	1.08 (1.83) (n=12)	5.75 (6.25) (n=8)	2.13 (2.03) (n=8)	1.67 (3.20) (n=6)	2.33 (3.93) (n=6)	NR
<i>Indice faible (ET)</i>	1.24 (0.20) (n=12)	1.58 (0.25) (n=8)	1.82 (0.84) (n=8)	1.36 (0.20) (n=7)	1.13 (0.22) (n=6)	NR
<i>Indice fort (ET)</i>	2.06 (0.46) (n=12)	2.86 (1.68) (n=8)	3.44 (1.30) (n=8)	2.04 (0.40) (n=6)	2.04 (0.41) (n=6)	NR
<b>WAIS Code</b>						
<i>Nombre signes corrects (ET)</i>	51.69 (10.52) (n=13)	34.00 (15.76) (n=9)	38.25 (12.19) (n=12)	40.67 (14.60) (n=6)	38.30 (15.39) (n=10)	NR

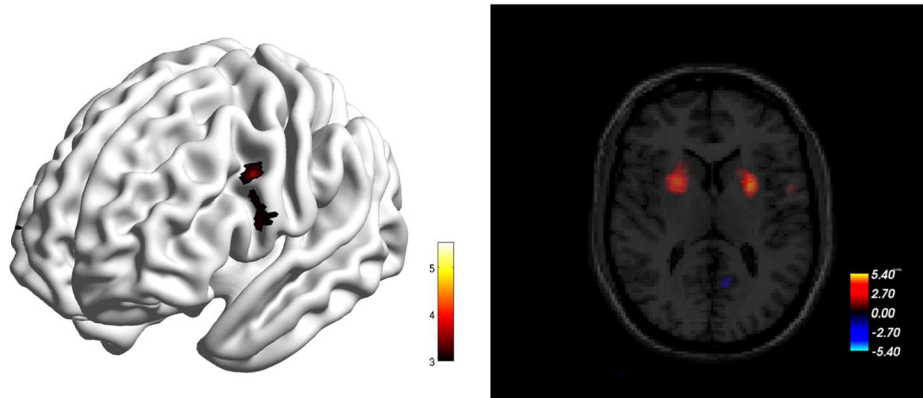
**Tableau 10. Variables neuropsychologiques** : NR = non-réalisé ; NS = non significatif ; ET = écart-type ; \* p-value après correction de Holm pour les comparaisons multiples ; \*\* test de Kruskal-Wallis ; <sup>a</sup> p < 0.005 comparé aux APP-L ; <sup>b</sup> p < 0.005 comparé aux APP-A

Dans le groupe des APP-A, il y a une diminution significative d'intensité au niveau des gyri frontal inférieur gauche et pré-central gauche ainsi que des putamens en comparaison avec les APP-S pour des résultats non-corrigés (statistique  $p < 0.005$ ) (cf. **Figure 8**).

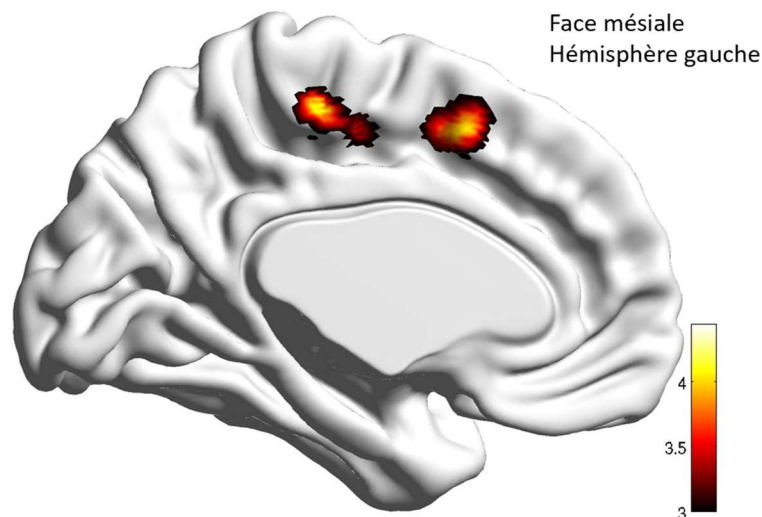


**Figure 7. Comparaison des zones d'atrophies des APP-S par rapport à l'ensemble des sujets** : cartographie des valeurs  $T$  ( $FWE < 0.02$ )

Il y a une atrophie significative au niveau du lobule paracentral gauche et de la partie antérieure de l'aire motrice supplémentaire (AMS) gauche chez les AnPP par rapport au reste des patients pour des résultats non-corrigés ( $p < 0.001$ ) (Cf **Figure 9**).

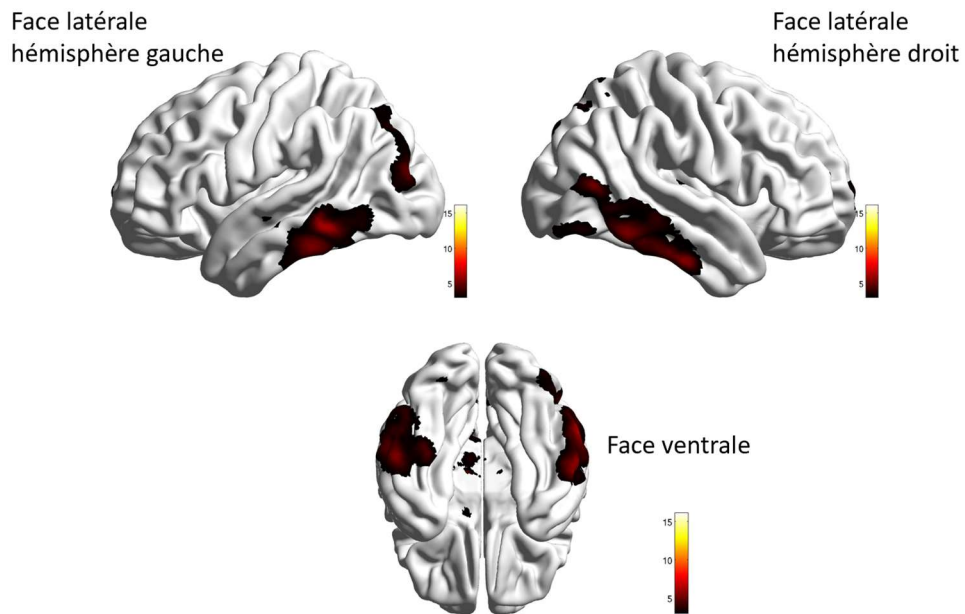


**Figure 8. Comparaison des zones d'atrophies des APP-A par rapport aux APP-S (BrainNet viewer à gauche ; Freeview à droite) : cartographie des valeurs T ( $p < 0.005$ )**

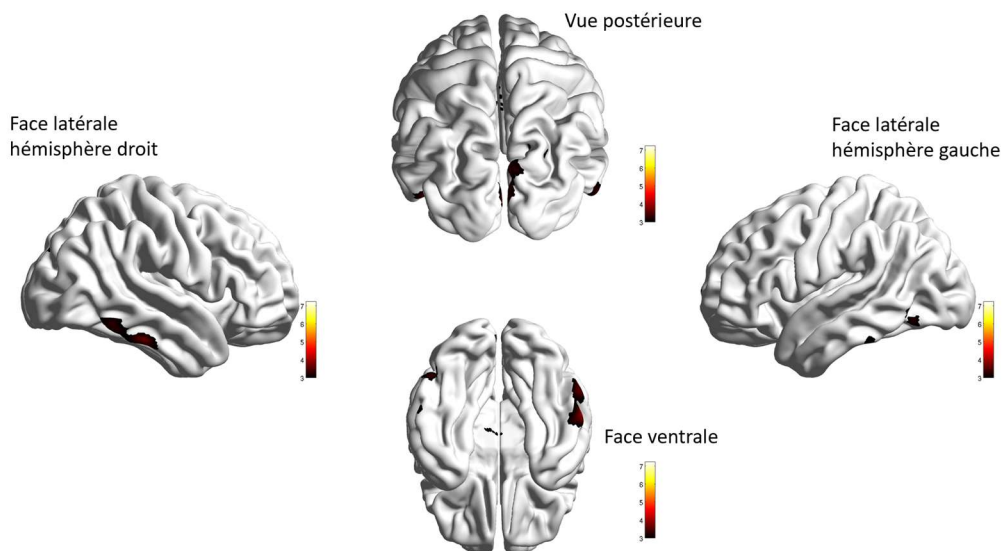


**Figure 9. Comparaison des zones d'atrophies des AnPP par rapport à l'ensemble des sujets : cartographie des valeurs T ( $p < 0.001$ )**

Les patients avec une APP-L ont un profil d'atrophie temporal latéral gauche et droit (gyri temporaux inférieurs droit et gauche, précuneus et cuneus) en comparaison avec les APP-A (cf. **Figure 11**). Lorsque les APP-L sont comparées à l'ensemble des patients seules les atteintes temporelle latérale droite et du cuneus droit sont retrouvées (cf. **Figure 11**).



**Figure 10. Comparaison des zones d'atrophies des APP-L par rapport aux APP-**  
**A : cartographie des valeurs T ( $p < 0.002$ )**



**Figure 11. Comparaison des zones d'atrophies des APP-L par rapport à l'ensemble des patients : cartographie des valeurs T ( $p < 0.0003$ )**

### 3.5 Biomarqueurs du LCS

Parmi nos 57 patients, 35 ont eu une ponction lombaire avec dosage des biomarqueurs du LCS. Les résultats sont détaillés dans le **Tableau 11**.

Groupe	A+	T+	A+/T+
APP-S	0% (0/6)	0% (0/6)	0% (0/6)
APP-L	100% (9/9)	78% (7/9)	78% (7/9)
APP-A	9% (1/11)	9% (1/11)	9% (1/11)
AnPP	0% (0/1)	0% (0/1)	0% (0/1)
APP-NC	63% (5/8)	63% (5/8)	50% (4/8)

**Tableau 11. Résultats des dosages des biomarqueurs du LCS en fonction du diagnostic strict de variante d'APP :** . A+ : statut amyloïde positif, T+ : statut augmenté de la protéine *tau*-phosphorylée

### 3.6 Classification non supervisée

#### 3.6.1 Description

Après exclusion des patients avec des données manquantes sur les variables retenues *à priori*, 52 patients ont pu être analysés dans notre classification automatisée, soit 91% des patients (cf. **Figures 12 & 13**). Plus précisément, 100% des APP-S (14/14) ont été incluses, de même que 100% (10/10) des APP-L, 93% (13/14) des APP-A, 88% (7/8) des AnPP et 73% (8/11) des APP-NC.

Une première classification a été réalisée par distance de Ward et a permis d'obtenir le dendrogramme présenté à la **Figure 12**. Ce dendrogramme permet d'identifier 4 clusters.

Dans un second temps, une classification a été réalisée par un procédé « 2-étapes » avec un nombre fixé *à priori* à 4 clusters (cf. **Figure 13**). Un premier cluster composé de 18 patients comprenant environ un tiers des patients avec une AnPP (33%) (6/18), 28% de non-classés (5/18) et 39% patients classés (7/18) (3 APP-A, 3 APP-S et 1



APP-L). Ce premier cluster regroupe 88% des AnPP (6/7). Les 5 APP non-classées sont des APP peu sévères qui ne répondent à aucune des définitions des variantes d'APP.

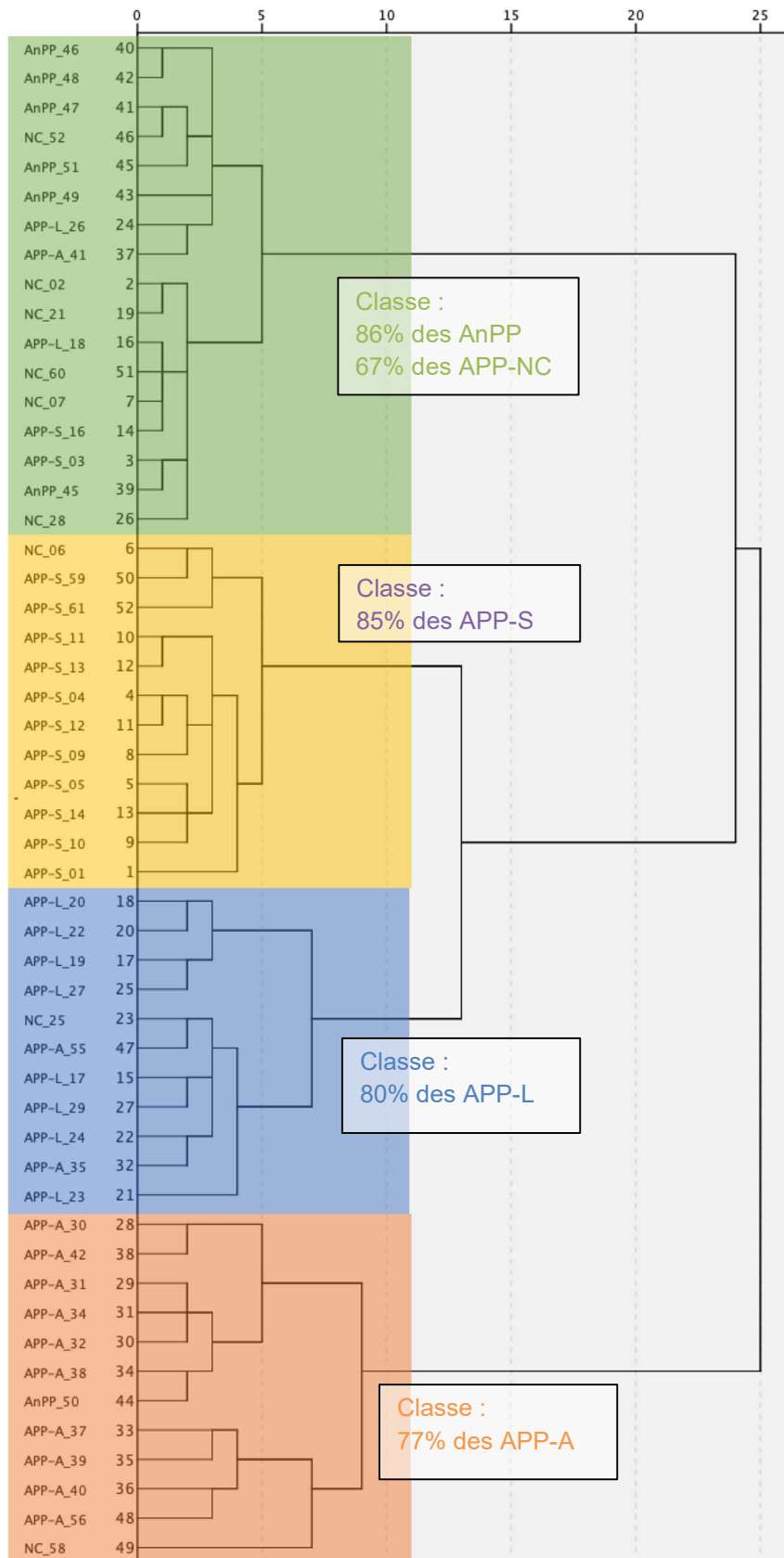
Le deuxième *cluster* comprend 12 patients : il est composé essentiellement d'APP-L (75%) (9/12). Il comprend une APP non-classée qui est une APP-L évoluée. Ce cluster comprend également une APP-S et une APP-A.

Le troisième *cluster* est composé de 11 patients : il est essentiellement composé d'APP-S (91%) (10/11). Il inclut une APP non-classée qui est une APP-S évoluée.

Enfin, le quatrième *cluster* inclut 11 patients et rassemble une majorité d'APP-A (82%) (9/11) à laquelle se rajoutent une AnPP et un patient non-classé (APP-L évoluée).

Concernant la répartition des biomarqueurs du LCS de maladie d'Alzheimer au sein des différents *clusters* (cf. **Tableau 12**), le *cluster* 1 compte 5 patients parmi 10 avec des résultats positifs (soit 50%). Ces sujets sont essentiellement des variantes non-classées proches de la variante logopénique et une APP-L. Un seul sujet est une APP-A. Dans le *cluster* 2, 82% des patients testés ont des biomarqueurs positifs (9/11). Le seul patient négatif est une APP-S. Dans le *cluster* 3, aucun patient n'a de biomarqueur positif (0/4). Enfin, dans le *cluster* 4, seul un sujet a des biomarqueurs positifs. Il s'agit d'une APP-NC correspondant à une APP-L évoluée.

La classification non-supervisée a été réalisée sur 15 variables du GREMOTs. Parmi ces variables, leur poids relatif dans la classification non-supervisée n'est pas identique. Les cinq variables qui ont le plus d'importance dans notre classification sont, par ordre décroissant : le score syntaxique en discours spontané, le score de dénomination de substantifs, la compréhension lexicale orale, le score de fluence



**Figure 12. Dendrogramme de classification automatisée en Distance de Ward en fonction des diagnostics de variantes : 4 cluster peuvent être identifiés, qui nous permettent de fixer 4 cluster à priori lors de la classification « 2-étapes »**

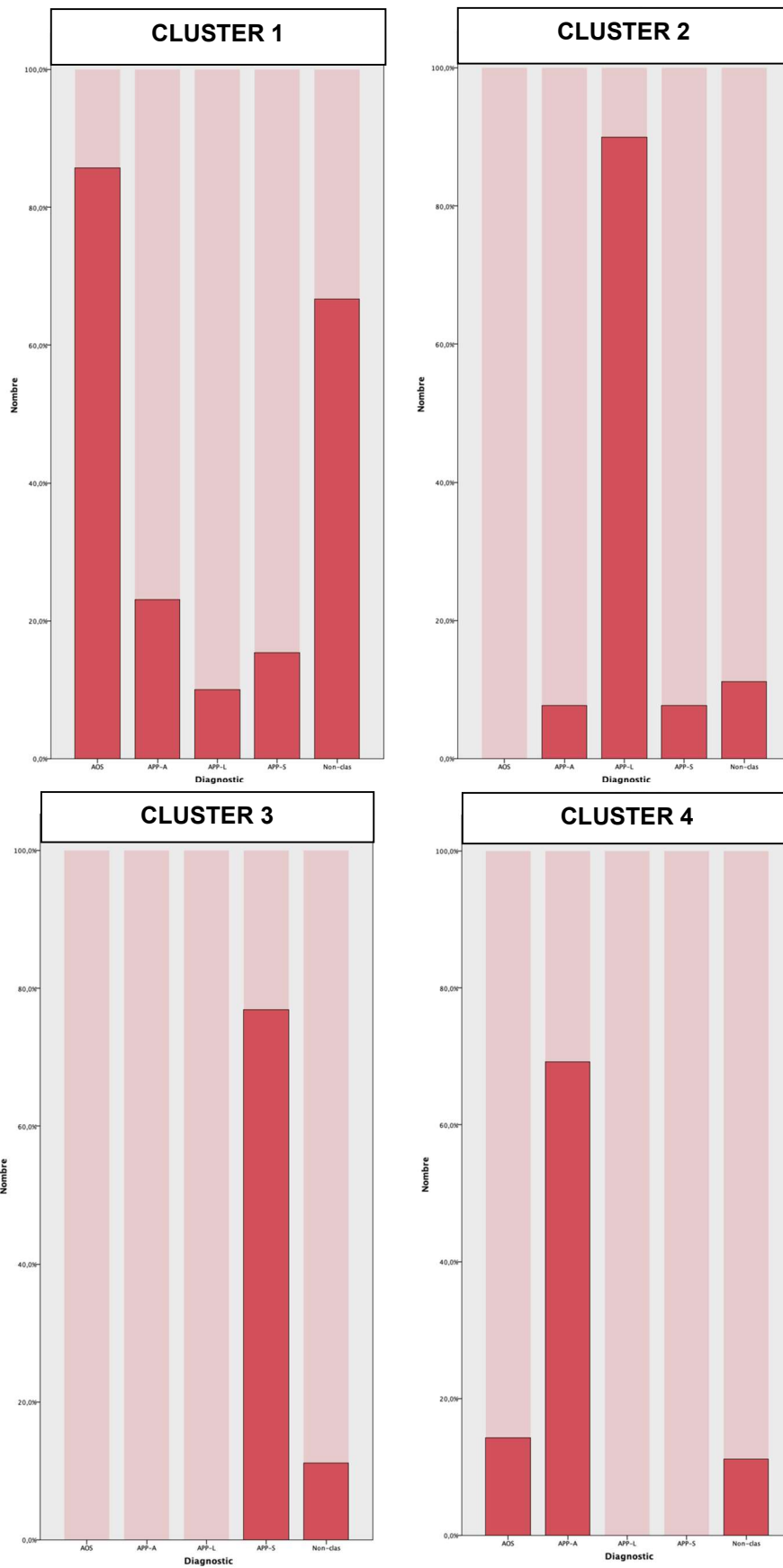


Figure 13. Diagramme de répartition par cluster des différents APP selon leurs variantes en classification « 2-étapes »

en discours spontané et le score de dénomination de verbes. Le tableau complet des variables et leurs poids respectifs dans la classification peut être trouvé en **Annexe 1**.

Cluster	A+	T+	A+/T+
1	50% (5/10)	40% (4/10)	40% (4/10)
2	82% (9/11)	64% (7/11)	64% (7/10)
3	0% (0/4)	0% (0/4)	0% (0/4)
4	14% (1/7)	14% (1/7)	14% (1/7)

**Tableau 12. Résultats des dosages des biomarqueurs du LCS en fonction de la classification non supervisée.** A+ : statut amyloïde positif, T+ : statut augmenté de la protéine *tau*-phosphorylée

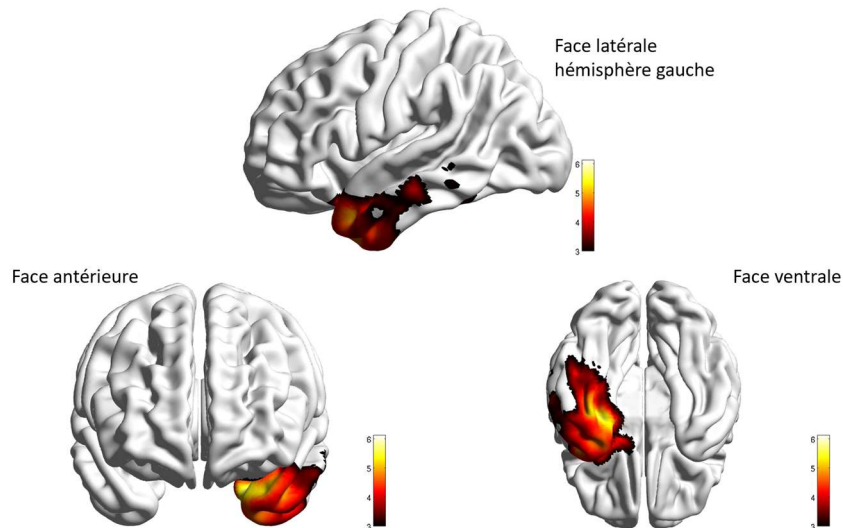
### 3.6.2 Comparaisons VBM des différents *clusters*

Trente-cinq patients ont été analysés sur la base de leurs IRM cérébrales et de leurs appartenances aux différents *clusters* de la classification non-supervisée. Quinze patients ont été inclus dans le *cluster 1*, 7 patients dans le *cluster 2*, 7 patients dans le *cluster 3* et 6 patients dans le *cluster 4*.

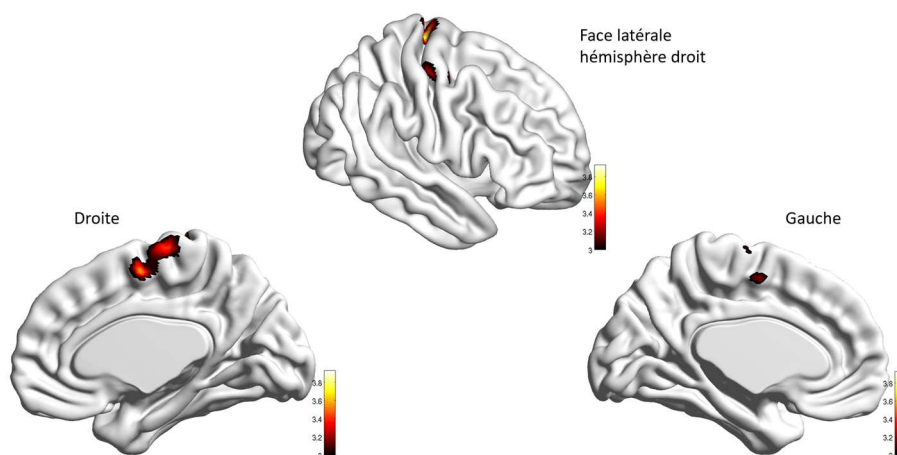
Le *cluster 3* présente un profil d'atteinte du pôle temporal (cf **Figure 14**) avec les atteintes du pôle temporal antérieur gauche, du gyrus temporal inféro-latéral gauche, du gyrus fusiforme gauche, de l'amygdale gauche et enfin du gyrus parahippocampique gauche. Ces résultats sont significatifs même après correction pour les comparaisons multiples (FWE) quel que soit le groupe comparateur (ensemble des sujets et *clusters 1, 2 et 4*).

Le *cluster 4* présente une atrophie plus marquée du gyrus pré-central droit, de l'AMS droite et dans une moindre mesure de l'AMS gauche (cf. **Figure 15**). Ces atteintes du gyrus pré-central et de de l'AMS droites se retrouvent lors des comparaisons avec le *cluster 2* (cf. **Figure 17**). Le *cluster 4* présente également une atteinte des

putamens bilatéraux lorsqu'il est comparé au *cluster* 3 (cf. **Figure 18**) ; et une atteinte du gyrus pré-central droit en comparaison avec le *cluster* 1 (cf. **Figure 16**).



**Figure 14. Comparaison des différentes zones d'atrophies du *cluster* 3 par rapport à l'ensemble des sujets : cartographie des valeurs  $T$  ( $FWE < 0.05$ )**



**Figure 15. Comparaison des différentes zones d'atrophies du *cluster* 4 par rapport à l'ensemble des sujets : cartographie des valeurs  $T$  ( $p < 0.0008$ )**

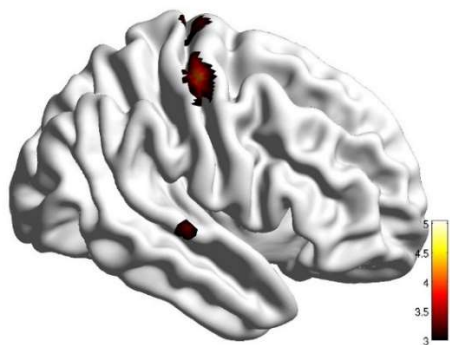


Figure 16. Comparaison des différentes zones d'atrophies du *cluster 4* par rapport au *cluster 1* : cartographie des valeurs  $T$  ( $p < 0.005$ )

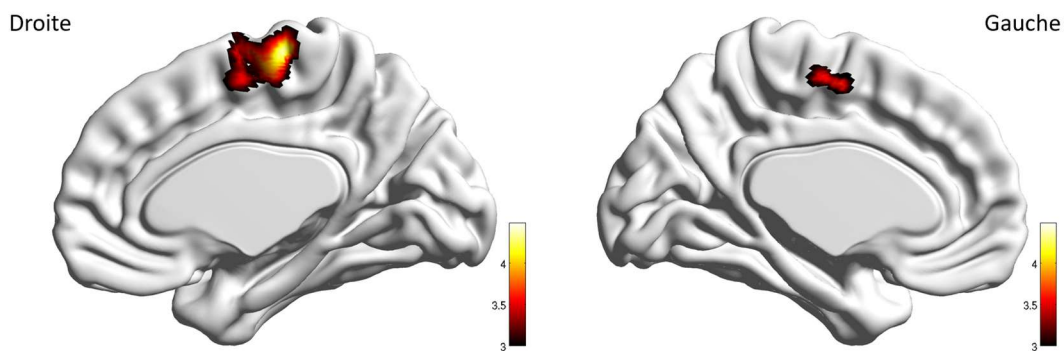


Figure 17. Comparaisons des différentes zones d'atrophies du *cluster 4* par rapport au *cluster 2* : cartographie des valeurs  $T$  ( $p < 0.003$ )

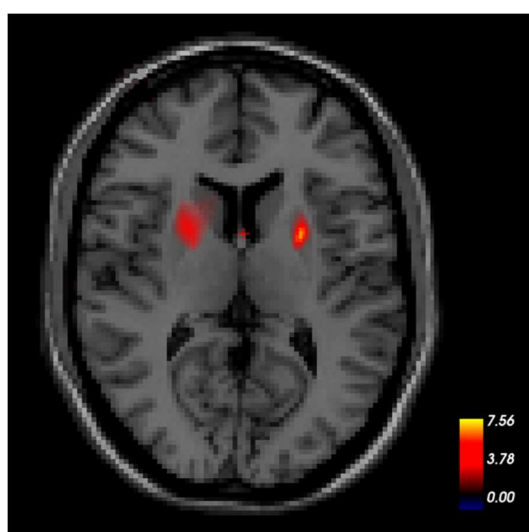


Figure 18. Comparaisons des différentes zones d'atrophies du *cluster 4* par rapport au *cluster 3* (Freeview) : cartographie des valeurs  $T$  ( $p < 0.006$ )

## 4 DISCUSSION

### 4.1 Principaux résultats

Nous avons donc pu réunir rétrospectivement un groupe de 57 patients suivis au CHU de Lille pour une APP. Parmi ces patients, 14 sont des APP-S, 10 des APP-L, 14 des APP-A, 8 des AnPP et 11 des APP non-classées (soit 19%). Il n'y a pas de différence significative d'un point de vue démographique et peu de différence au niveau neuropsychologique. L'étude en IRM structurelle met principalement en évidence une atteinte du pôle temporal gauche chez les APP-S, l'atteinte temporale latérale et du carrefour chez les APP-L, l'atteinte du gyrus frontal inférieur gauche et des putamens chez les APP-A et enfin l'atteinte de l'aire motrice primaire et de l'AMS chez les AnPP.

Nous avons réalisé une classification non-supervisée à partir de 52 de ces patients. Celle-ci nous a permis de former 4 *clusters*. Parmi ces *clusters*, 3 sont assez homogènes et regroupent respectivement les variantes sémantique (*cluster 3*), logopénique (*cluster 2*) et agrammatique (*cluster 4*) : le *cluster 2* comprend 75% de sujets avec une variante logopénique, le *cluster 3* comprend 91% d'APP-S et le *cluster 4* inclut 82% d'APP-A. En dehors de ces trois *clusters*, le *cluster 1* est nettement différencié, car il forme un ensemble plus hétérogène. Au sein des *clusters 2, 3 et 4*, nous trouvons quelques patients qui ne semblent pas partager les critères du cluster auquel ils sont affectés. Cependant, la relecture de ces dossiers montre qu'il s'agit la plupart du temps de patients ayant des caractéristiques proches du *cluster* dans lequel ils sont inclus.

## 4.2 Confrontation avec les données de la littérature

Les proportions des différentes variantes changent de manière importante selon les études (22,27,30,35–37), notamment dans les études de classifications non-supervisées (38,41), rendant une comparaison précise difficile. Cependant, la répartition des différentes variantes dans notre cohorte semble compatible avec les données démographiques connues d'APP (2,29,30,32–34). Certains auteurs suggèrent une prédominance de femmes dans les APP-A (31,33) ce qui peut se retrouver dans notre cohorte qui compte 75% de femmes dans les APP-A. Toujours en ce qui concerne le ratio hommes/femmes, les différentes études ne montrent pas de prédominance de femmes dans la variante logopénique (2,32–34), ce que nous retrouvons également.

Les différences sur les aspects du langage entre les variantes concordent avec les données de la littérature. Les APP-S ont des capacités de dénomination et une atteinte sémantique significative. Les APP-L ont des capacités sémantiques et syntaxiques relativement préservées. Cependant, nous n'avons pas mis en évidence de différence significative concernant la répétition de mots ou de phrases. Les APP-A sont déficitaires en termes de fluidité et de syntaxe avec une épargne sémantique relative. Les AnPP quant à elles présentent essentiellement une atteinte de la fluidité en langage spontané (5,39,56),

Sur le plan des autres fonctions cognitives, la littérature met en évidence essentiellement les déficits mnésiques (prédominants en mémoire sémantique pour les APP-S et en mémoire de rappel immédiat pour les APP-L) et des déficits cognitifs plus importants chez les APP-L (11,23). Nous n'observons pas de différence significative entre les différents groupes en dehors d'une différence significative



concernant l'empan endroit qui est plus déficitaire chez les APP-L et les APP-A. Cependant, on peut noter que le score total du MMSE semble plus bas chez les APP-L et il existe une différence significative entre tous les groupes avant correction pour les comparaisons multiples ( $p = 0,036$ ).

L'étude VBM des IRM permet de retrouver la plupart des principales zones d'atteintes déjà décrites dans la littérature à savoir l'atteinte de l'hémisphère gauche au niveau temporal antérieur ainsi que des gyri fusiforme, parahippocampique et l'atteinte amygdalienne pour les APP-S (17,18,21,57). On retrouve également l'atteinte des gyri frontal inférieur gauche, précentral gauche et des putamens pour les APP-A (17,18,21). Les APP-L ont une atteinte temporale latérale avec les gyri temporaux inférieurs gauche et droit ainsi qu'une atteinte du carrefour pariéto-occipital gauche (18,25). L'atteinte temporale des APP-L semble prédominer à droite, car seule cette zone est également significativement atteinte en comparaison à l'ensemble des sujets. Cette atteinte prédominante à droite a déjà été rapportée chez les patients avec un pathologie amyloïde (18), ce qui est le cas chez 100% de notre groupe d'APP-L. Enfin, les AnPP ont une atteinte prédominante au niveau précentral et de l'AMS gauche, ce qui est attendu dans ce groupe (27).

En comparant les résultats de notre cohorte avec les données de la littérature, nous pouvons voir que la proportion de sujets non-classés concorde avec les estimations basses retrouvées dans la littérature (38–41). Cependant, le diagnostic de variante peut dépendre du temps entre le début des symptômes et celui de l'évaluation. Dans notre cohorte, certains patients ont été adressés secondairement dans notre centre et d'autres ont consulté plus tardivement. Il est donc possible que le nombre de patients non-classés au bilan initial ait été sous-estimé.

Dans notre cohorte, les APP-NC semble présenter des scores diminués dans de nombreuses variables du GREMOTs. Ces résultats peuvent être expliqués par certains des patients inclus dans ce groupe qui sont non-classés du fait d'une atteinte du langage plus sévère et diffuse. Il est important de constater que nos sujets APP-NC n'ont pas une durée d'évolution de la maladie significativement différente des autres patients. Cette absence de différence a déjà été relevée dans une autre étude (39).

Une variante APP-M (aphasie primaire progressive mixte) a été proposée après 2011 pour tenter de catégoriser les sujets non-classés (41,43). Cette dernière correspond à une double atteinte sémantique et agrammatique (43,58). Il a été estimé qu'environ 60% des APP non-classées peuvent correspondre à la définition d'une APP-M (39). Cependant, cette nouvelle variante ne permet pas de catégoriser tous les patients. Il persiste toujours au moins 10% des patients non-classés (43). Si l'on s'intéresse de manière plus détaillée aux APP-NC de notre étude, ce groupe ne présente pas de différence significative en comparaison avec les autres variantes, excepté sur le plan syntaxique où les résultats sont significativement meilleurs que ceux des APP-A. De plus, les aspects sémantiques et prosodiques du langage semblent relativement intacts. Nos sujets non-classés ne semblent donc pas correspondre aux formes mixtes.

#### **4.3 Confrontation de la classification non-supervisée avec les données de la littérature**

Seulement deux études de classifications non-supervisées concernant l'ensemble des APP ont été réalisées dans la littérature (7,44). Leurs résultats sont hétérogènes.

Knibb *et al.*(44) ont étudié 38 APP et ont identifié deux clusters de patients avec d'un côté les APP-S et de l'autre les APP non fluentes. Ces dernières semblaient pouvoir se distinguer en deux sous-groupes pouvant correspondre aux APP-A et aux APP-L. Cette étude semble soutenir la pertinence de la classification en trois variantes des APP. Hoffman *et al.*(7) ont étudié 43 APP. Ils ont également identifié deux clusters généraux d'APP: d'un côté les APP-S et de l'autre, les autres APP. Ces dernières se distinguant en deux sous-groupes selon leur degré de sévérité. Tout comme ces deux études, notre classification identifie un cluster homogène d'APP-S (91% des patients avec une APP-S sont classés dans le *cluster 3*), ce qui appuie le caractère bien défini des APP-S sur le plan langagier. En revanche, contrairement aux tentatives de classifications précédentes, notre étude, basée sur le GREMOTs, a permis d'aller au-delà d'un cluster unique d'APP non-sémantiques. Nos analyses permettent de classer ces variantes non-sémantiques dans des clusters assez homogènes d'APP-L et d'APP-A, et ainsi de retrouver les variantes admises dans la classification internationale. Notre étude laisse donc penser qu'il existe au moins 4 variantes d'APP sans compter les AnPP et sans pouvoir corroborer une forme mixte telle que précédemment décrite (41,58).

L'APP-L est une entité qui a été débattue (59). Plusieurs arguments ont été avancés à l'encontre de cette variante. Premièrement, il y aurait trop peu de patients répondant à la définition de l'APP-L. Deuxièmement, le critère d'atteinte de la répétition de phrase se retrouverait associé au groupe des APP-A. Troisièmement, l'utilisation d'un ratio comparant le déficit en répétition de phrases à celui en répétition de mots ne permettrait pas d'être plus spécifique d'une variante logopénique. Enfin, les trois critères positifs de l'APP-L (manque du mot, déficit en répétition de phrases, paraphasies phonémiques) ne permettraient pas de mieux

distinguer un groupe d'APP-L vis-à-vis des APP-S et des APP-A (38). Notre classification a cependant permis d'identifier un groupe homogène d'APP-L, qui plus est, fortement associé à la présence de biomarqueurs du LCS de maladie d'Alzheimer, cette dernière étant la principale cause de cette variante d'APP (24,30,34). Dans la littérature, une forme particulière d'APP-L présentant des troubles phasiques légers malgré une durée d'évolution prolongée a pu être parfois différenciée des APP-L « classiques » (40). Cette dissociation potentielle n'est pas vérifiée dans notre classification.

Concernant les APP-A, leur définition recoupe partiellement celle des AnPP dans la classification actuelle des APP (5). En effet, l'apraxie de la parole est un critère majeur qui peut faire porter le diagnostic d'APP-A même sans atteinte de la compréhension syntaxique associée. Si l'AnPP est souvent distinguée des APP et est parfois considérée par certains auteurs comme un trouble moteur du langage à part, elle répond cependant à la définition générale des APP. De plus, il est difficile de faire la différence en pratique entre les erreurs phonémiques et phonétiques. Cependant, la définition des APP-A regroupe des pathologies différentes. En effet, une apraxie de la parole isolée correspond le plus souvent à une pathologie tau-4R alors qu'un agrammatisme pur est le plus souvent trouvé avec une DLFT-TDP (39). D'un point de vue anatomique, l'apraxie de la parole est associée à une atrophie du cortex au niveau prémoteur supérieur (aire motrice supplémentaire), du gyrus précentral, des noyaux caudés bilatéraux et du globus pallidus interne droit (28). L'apraxie de la parole, lorsqu'elle est associée à une APP-A est seulement associée à l'atrophie du cortex prémoteur supérieur (28). Il faut également noter que les patients avec une AnPP présentent une atrophie mésencéphalique, à l'inverse des patients avec une APP-A sans apraxie de la parole qui n'en présentent pas (27). De

plus, l'hétérogénéité des pathologies cérébrales pouvant se manifester par le phénotype clinique des AnPP interroge quand à d'éventuels sous-types non encore identifiés (39). Le nombre d'APP-A pouvant correspondre à une AnPP est mal évalué, mais il pourrait concerner jusqu'à plus de la moitié des patients (41). Notre classification non-supervisée permet de distinguer les APP-A des AnPP notamment sur la base de l'atteinte syntaxique. Cela va dans le sens de la distinction des AnPP des APP-A. Ces deux variantes d'atteinte du langage présentent en effet des profils langagiers très différents. Cependant, on peut noter que les patients de notre *cluster* 4 de classification non supervisée ont une atteinte radiologique proche de celle des AnPP.

En plus des trois clusters relativement homogènes d'APP-S, APP-L et APP-A retrouvés dans nos résultats, un premier cluster mixte a été identifié par la classification automatisée. Si son hétérogénéité semble frapper en première lecture, on peut malgré tout noter l'association des APP-NC aux AnPP au sein de ce *cluster*. Cela peut s'expliquer par le fait que ces APP-NC sélectionnées dans la classification non-supervisée sont des patients avec des atteintes légères du langage, et vont donc avoir du mal à être distinguées des AnPP. Ces dernières ont en effet une atteinte exclusive articulaire et/ou phonétique et donc des scores également très peu déficitaires dans l'ensemble des épreuves du GREMOTs. Si les APP-NC de notre cohorte semblent avoir des déficits dans la plupart des domaines en comparaison avec les autres variantes, certains des patients les plus déficitaires ont été exclus du fait de l'exclusion des patients avec trop de variables manquantes. En effet, les patients avec des APP « évoluées » représentent 46% (5/11) des APP-NC de notre cohorte, mais seulement 38% (3/8) des APP-NC inclus dans la classification non-supervisée. L'analyse des différentes variables du GREMOTs montre que les

scores de fluidité et de syntaxe semblent plus déficitaires chez les APP-NC ce qui contribue à les rapprocher du spectre des APP-A/AnPP et à expliquer leur agrégation dans un même cluster avec les AnPP.

Sur un autre versant, le déficit en dénomination, qui est un critère diagnostique principal d'APP-S, a été estimé peu discriminant des autres variantes d'APP : il est fréquemment rencontré à travers les différentes variantes (43), il ne permet pas de distinguer les groupes de patients en classification non supervisée (44) et il peut résulter de multiples atteintes. La place du score de dénomination de substantifs dans notre classification non-supervisée ne permet pas de suffisamment discriminer les *clusters* 2 et 3 (qui correspondent aux profils proches des APP-L et des APP-S) et confirme donc son manque de spécificité entre ces deux variantes.

Nous avons essayé de manière *ad hoc* de mieux distinguer les AnPP des autres variantes et notamment des APP-A, en enrichissant le modèle de variables qui nous paraissaient pertinentes dans cette visée. Cependant, l'ajout des temps de lecture de logatomes et de mots, du score de prosodie en discours spontané ou d'écriture de mots sous dictée ne font pas varier la classification présentée. S'il n'est pas exclu que cette classification puisse s'améliorer avec l'inclusion de nouveaux patients, cela nous permet d'affirmer que la classification obtenue est stable et fiable, et que notre sélection de variables à priori nous permet de distinguer les patients de manière satisfaisante.

Notre classification non-supervisée permet de montrer l'intérêt de la batterie d'évaluation du GREMOTs. L'usage de ses principales variables psychométriques permet en effet de regrouper les patients dans des groupes relativement homogènes, correspondant à la classification consensuelle des APP.

#### **4.4 Points forts et limites de l'étude**

Parmi les points forts de notre étude, on peut mettre en avant l'effectif inclus des patients avec une APP, malgré la rareté de cette présentation clinique, et le fait d'avoir une population diversifiée en termes de variantes, et donc représentative du spectre des APP. Cette représentativité s'exprime également par l'inclusion de patients diagnostiqués avec une AnPP et qui peuvent être confondus avec les APP-A dans la littérature. En pratiquant une classification automatisée des patients, nous nous inscrivons dans une démarche de recherche moderne, basée sur une méthode encore peu utilisée. Par ailleurs, à notre connaissance, notre étude est la première qui se soit basée sur l'évaluation systématique, et plus exhaustive, du langage permise par la batterie GREMOTs. De même, il s'agit de la première étude de classification non-supervisée menée sur l'ensemble des APP et incluant les AnPP. Malgré l'exclusion de certains patients, notre classification a été réalisée sur une très large proportion des patients, quelles que soient les variantes.

Une des limites de notre travail est l'inclusion de patients qui présentent un stade d'évolution de la maladie hétérogène du fait de la nature rétrospective de l'étude et du caractère tertiaire de notre centre de recrutement. D'autre part, l'absence de différences significatives dans de nombreuses variables peut avoir été induite par des différences de niveau socio-culturelles entre les sujets. Cependant, il n'y a pas de différence significative entre les groupes sur ce point après correction des comparaisons multiples. L'analyse de neuroimagerie, bien que retrouvant des régions déjà consensuellement identifiées dans la littérature, a été rendue difficile par les faibles effectifs et l'hétérogénéité des données (variabilité de la qualité, différences de machines et de centres). Enfin, l'absence d'un groupe contrôle reste un point négatif sur lequel nous travaillons à ce jour.

## **5 CONCLUSION**

**Notre étude menée sur 52 patients suivis au CHU de Lille semble confirmer qu'il existe bien au moins trois variantes d'APP telles que décrites dans les critères de référence actuels. A notre connaissance, il s'agit de la première classification non-supervisée réalisée à partir du GREMOTs. Notre étude montre que la batterie d'évaluation du GREMOTs permet de relativement bien discriminer les principales variantes d'APP sur la base de ses scores psychométriques. Nous n'avons pas réussi à mieux distinguer les AnPP et les APP-NC ni à identifier une nouvelle variante d'APP. Cependant, notre classification non-supervisée est la première étape permettant d'individualiser la variante logopénique dans un cluster relativement homogène.**

**Malgré les difficultés à établir une classification des différentes variantes d'APP, l'amélioration de cette dernière reste primordiale. Elle permettra de mieux établir les diagnostics et les pronostics, de proposer une prise en charge orthophonique mieux adaptée et de préparer l'évaluation d'éventuels traitements (60). Enfin, poursuivre l'étude des différentes variantes d'APP sur le plan clinique reste pertinent en l'absence de biomarqueurs, notamment car l'imagerie est moins sensible aux stades précoces de la maladie et au niveau individuel pour orienter, seule, le diagnostic clinique (39).**

**C'est pourquoi d'autres études sont à mener et notamment sur de plus grands effectifs afin d'améliorer les classifications non-supervisées par l'utilisation d'un plus grand nombre de variables linguistiques, neuropsychologiques et d'imagerie.**



## BIBLIOGRAPHIE

1. Grossman M, Ash S. Primary Progressive Aphasia: A Review. *Neurocase*. 1 févr 2004;10(1):3-18.
2. Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol*. 1982;11(6):592-8.
3. Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, Hurley RS, Geula C, Bigio EH, et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol*. oct 2014;10(10):554-69.
4. Guichart-Gomez É, Hahn V. Guide de diagnostic neuropsychologique: Troubles neurocognitifs et comportementaux des maladies neurodégénératives. De Boeck Supérieur; 2016. 210 p.
5. 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.
6. 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.
7. Hoffman P, Sajjadi SA, Patterson K, Nestor PJ. Data-driven classification of patients with primary progressive aphasia. *Brain Lang*. 1 nov 2017;174:86-93.
8. Kertesz A, Davidson W, McCabe P, Takagi K, Munoz D. Primary progressive aphasia: diagnosis, varieties, evolution. *J Int Neuropsychol Soc JINS*. juill 2003;9(5):710-9.
9. Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, Ogar J, Dronkers NF, Marcone A, et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology*. 14 oct 2008;71(16):1227-34.
10. Leyton CE, Ballard KJ. Primary progressive aphasia: conceptual evolution and challenges. *Neurosci Neuroeconomics*. 29 avr 2016;5:9-18.
11. Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. mars 2004;55(3):335-46.
12. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Master AV, et al. Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech. *Brain J Neurol*. mai 2012;135(Pt 5):1522-36.
13. Macoir J, Légaré A, Lavoie M. Contribution of the Cognitive Approach to Language Assessment to the Differential Diagnosis of Primary Progressive Aphasia. *Brain Sci*. 19 juin 2021;11(6):815.

14. Ash S, Evans E, O'Shea J, Powers J, Boller A, Weinberg D, et al. Differentiating primary progressive aphasias in a brief sample of connected speech. *Neurology*. 23 juill 2013;81(4):329-36.
15. Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, Wieneke C, Weintraub S, Mesulam MM. Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology*. 24 mai 2011;76(21):1804-10.
16. Nigro S, Tafuri B, Urso D, De Blasi R, Cedola A, Gigli G, et al. Altered structural brain networks in linguistic variants of frontotemporal dementia. *Brain Imaging Behav*. 10 nov 2021;
17. Agosta F, Galantucci S, Filippi M. Advanced magnetic resonance imaging of neurodegenerative diseases. *Neurol Sci*. 1 janv 2017;38(1):41-51.
18. Deuschländer AB, Ross OA, Dickson DW, Wszolek ZK. Atypical parkinsonian syndromes: a general neurologist's perspective. *Eur J Neurol*. janv 2018;25(1):41-58.
19. Peet BT, Spina S, Mundada N, La Joie R. Neuroimaging in Frontotemporal Dementia: Heterogeneity and Relationships with Underlying Neuropathology. *Neurotherapeutics* [Internet]. 13 août 2021 [cité 27 août 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01101-x>
20. Fittipaldi S, Ibanez A, Baez S, Manes F, Seden L, Garcia AM. More than words: Social cognition across variants of primary progressive aphasia. *Neurosci Biobehav Rev*. 1 mai 2019;100:263-84.
21. Filippi M, Agosta F, Ferraro PM. Charting Frontotemporal Dementia: From Genes to Networks. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging*. févr 2016;26(1):16-27.
22. Grossman M. The non-fluent/agrammatic variant of primary progressive aphasia. *Lancet Neurol*. juin 2012;11(6):545-55.
23. de la Sablonnière J, Tastevin M, Lavoie M, Laforce R. Longitudinal Changes in Cognition, Behaviours, and Functional Abilities in the Three Main Variants of Primary Progressive Aphasia: A Literature Review. *Brain Sci*. 14 sept 2021;11(9):1209.
24. 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*. 2008;63(6):709-19.
25. Risacher SL, Saykin AJ. Chapter 12 - Neuroimaging in aging and neurologic diseases. In: Dekosky ST, Asthana S, éditeurs. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 27 août 2021]. p. 191-227. (Geriatric Neurology; vol. 167). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128047668000121>
26. Balageas AC, Imbert M, Beaufile E. L'anarthrie primaire progressive : nouveaux critères diagnostiques. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 1 juin 2020;20(117):147-51.

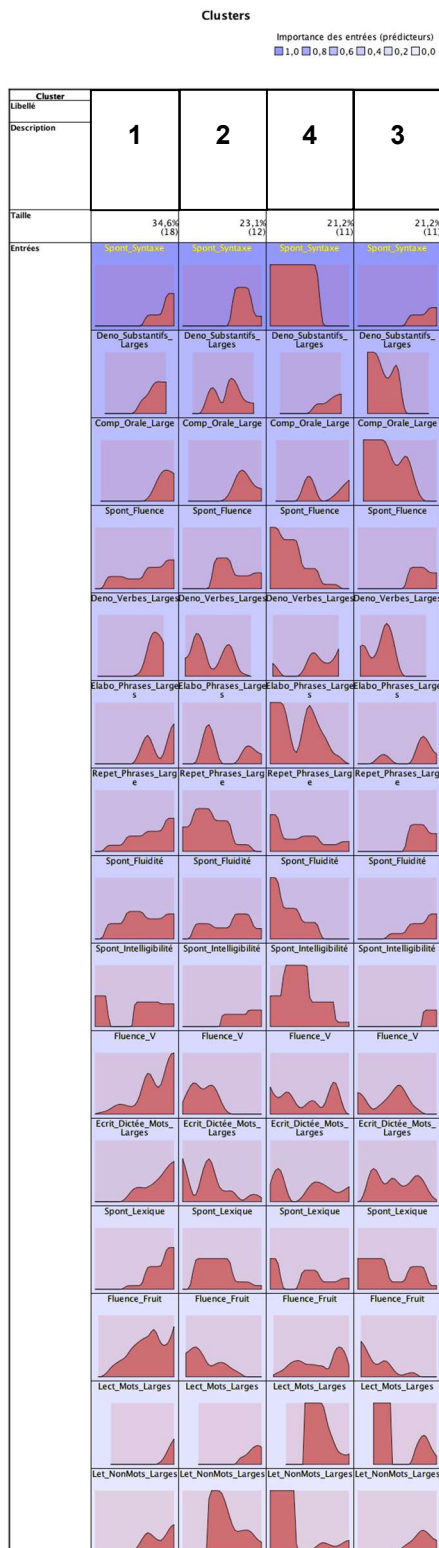
27. Botha H, Josephs KA. Primary Progressive Aphasias and Apraxia of Speech. *Contin Lifelong Learn Neurol*. févr 2019;25(1):101-27.
28. Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Layton KF, Parisi JE, et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain J Neurol*. juin 2006;129(Pt 6):1385-98.
29. Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. avr 2001;49(4):425-32.
30. Magnin E, Démonet JF, Wallon D, Dumurgier J, Troussière AC, Jager A, et al. Primary Progressive Aphasia in the Network of French Alzheimer Plan Memory Centers. *J Alzheimers Dis JAD*. 18 oct 2016;54(4):1459-71.
31. Johnson JK, Diehl J, Mendez MF, Neuhaus J, Shapira JS, Forman M, et al. Frontotemporal Lobar Degeneration: Demographic Characteristics of 353 Patients. *Arch Neurol*. 1 juin 2005;62(6):925-30.
32. Teichmann M, Kas A, Boutet C, Ferrieux S, Nogues M, Samri D, et al. Deciphering logopenic primary progressive aphasia: a clinical, imaging and biomarker investigation. *Brain*. 1 nov 2013;136(11):3474-88.
33. Miller ZA, Mandelli ML, Rankin KP, Henry ML, Babiak MC, Frazier DT, et al. Handedness and language learning disability differentially distribute in progressive aphasia variants. *Brain*. 1 nov 2013;136(11):3461-73.
34. Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, Santos-Santos MA, Seeley W, Miller BL, et al. Prevalence of amyloid- $\beta$  pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. nov 2018;84(5):729-40.
35. Chiari A, Vinceti G, Adani G, Tondelli M, Galli C, Fiondella L, et al. Epidemiology of early onset dementia and its clinical presentations in the province of Modena, Italy. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. janv 2021;17(1):81-8.
36. 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.
37. Borroni B, Alberici A, Grassi M, Turla M, Zanetti O, Bianchetti A, et al. Is frontotemporal lobar degeneration a rare disorder? Evidence from a preliminary study in Brescia county, Italy. *J Alzheimers Dis JAD*. 2010;19(1):111-6.
38. Sajjadi SA, Patterson K, Arnold RJ, Watson PC, Nestor PJ. Primary progressive aphasia: A tale of two syndromes and the rest. *Neurology*. 22 mai 2012;78(21):1670-7.
39. Gil-Navarro S, Lladó A, Rami L, Castellví M, Bosch B, Bargalló N, et al. Neuroimaging and Biochemical Markers in the Three Variants of Primary Progressive Aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2013;35(1-2):106-17.
40. Machulda MM, Whitwell JL, Duffy JR, Strand EA, Dean PM, Senjem ML, et al. Identification of an atypical variant of logopenic progressive aphasia. *Brain Lang*. 1 nov 2013;127(2):139-44.

41. Wicklund MR, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Whitwell JL, Josephs KA. Quantitative application of the primary progressive aphasia consensus criteria. *Neurology*. 1 avr 2014;82(13):1119-26.
42. Deramecourt V, Lebert F, Debachy B, Mackowiak-Cordoliani MA, Bombois S, Kerdraon O, et al. Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders. *Neurology*. 5 janv 2010;74(1):42-9.
43. Mesulam MM, Wieneke C, Thompson C, Rogalski E, Weintraub S. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain J Neurol*. mai 2012;135(Pt 5):1537-53.
44. Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K, Hodges JR. Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. *Ann Neurol*. janv 2006;59(1):156-65.
45. Sagot C, Tran TM, Pariente J. Développement d'une batterie francophone pour l'évaluation des troubles du langage dans les maladies neurodégénératives : 10 ans de recherche sur les aphasies primaires progressives. *Rev Francaise Linguist Appl*. 23 nov 2012;(2):117-33.
46. Bézy C, Pariente J, Renard A, David D, Maurice S, Tran TM. Evaluation du langage dans les pathologies neurodégénératives. De Boeck Supérieur; 2016.
47. Pistono A, Jucla M, Bézy C, Lemesle B, Le Men J, Pariente J. Discourse macrolinguistic impairment as a marker of linguistic and extralinguistic functions decline in early Alzheimer's disease. *Int J Lang Commun Disord*. 2019;54(3):390-400.
48. Pistono A, Guerrier L, Péran P, Rafiq M, Giméno M, Bézy C, et al. Increased functional connectivity supports language performance in healthy aging despite gray matter loss. *Neurobiol Aging*. 1 févr 2021;98:52-62.
49. Pistono A, Senoussi M, Guerrier L, Rafiq M, Giméno M, Péran P, et al. Language network connectivity increases in prodromal Alzheimer's disease [Internet]. 2020 nov [cité 28 déc 2021] p. 2020.11.22.393199. Disponible sur: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.22.393199v1>
50. Pistono A, Pariente J, Bézy C, Lemesle B, Le Men J, Jucla M. What happens when nothing happens? An investigation of pauses as a compensatory mechanism in early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 18 févr 2019;124:133-43.
51. Bergeron D, Flynn K, Verret L, Poulin S, Bouchard RW, Bocti C, et al. Multicenter Validation of an MMSE-MoCA Conversion Table. *J Am Geriatr Soc*. mai 2017;65(5):1067-72.
52. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2 août 2016;87(5):539-47.

53. Kononenko I, Kukar M. Machine Learning and Data Mining - Cluster Analysis [Internet]. Woodhead Publishing; 2007 [cité 17 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781904275213500125>
54. Nichols TE, Holmes AP. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum Brain Mapp.* janv 2002;15(1):1-25.
55. Xia M, Wang J, He Y. BrainNet Viewer: a network visualization tool for human brain connectomics. *PloS One.* 2013;8(7):e68910.
56. Montembeault M, Brambati SM, Gorno-Tempini ML, Migliaccio R. Clinical, Anatomical, and Pathological Features in the Three Variants of Primary Progressive Aphasia: A Review. *Front Neurol.* 21 août 2018;9:692.
57. Landin-Romero R, Tan R, Hodges JR, Kumfor F. An update on semantic dementia: genetics, imaging, and pathology. *Alzheimers Res Ther.* 5 déc 2016;8(1):52.
58. Mesulam MM, Weintraub S. Is it time to revisit the classification guidelines for primary progressive aphasia? *Neurology.* 1 avr 2014;82(13):1108-9.
59. Leyton CE, Ballard KJ, Piguet O, Hodges JR. Phonologic errors as a clinical marker of the logopenic variant of PPA. *Neurology.* 6 mai 2014;82(18):1620-7.
60. Tippett DC. Classification of primary progressive aphasia: challenges and complexities. *F1000Research.* 2020;9:F1000 Faculty Rev-64.

# ANNEXES

## 1. Classification non-supervisée : ordre d'importance des variables du GREMOTs



1. Syntaxe (*Discours spontané*)
2. Dénomination de substantifs (score large)
3. Compréhension lexicale orale (score large)
4. Fluence (*Discours spontané*)
5. Dénomination de verbes (score large)
6. Elaboration de phrases (score large)
7. Répétition de phrases (score large)
8. Fluidité (*Discours spontané*)
9. Intelligibilité (*Discours spontané*)
10. Fluence mots en V
11. Ecriture sous dictée de mots (score large)
12. Lexique (*Discours spontané*)
13. Fluence de fruits
14. Lecture de mots (score large)
15. Lecture de non-mots (score large)



## 2. Résultats des autres variables du GREMOTS

(ET) = écart-types ; \* p-value après correction de Holm pour les comparaisons multiples ;  
NS = non significatif

	APP-S (n=14)	APP-L (n=10)	APP-A (n=14)	AnPP (n=8)	APP-NC (n=11)	p-value*
<b>Discours spontané</b>						
<i>Total</i>	46.43 (3.63)	44.60 (3.69)	35.57 (8.22)	42.25 (7.30)	40.82 (8.80)	NS
<i>Compréhension</i>	4.71 (0.83)	4.70 (0.67)	4.79 (0.58)	4.75 (0.71)	4.27 (1.01)	NS
<i>Informativité</i>	4.64 (0.74)	4.20 (0.92)	3.57 (1.55)	4.63 (0.74)	3.91 (1.22)	NS
<i>Pragmatique</i>	4.79 (0.43)	4.80 (0.63)	4.21 (1.25)	4.88 (0.35)	4.36 (1.29)	NS
<i>Attention</i>	5.00 (0.00)	4.90 (0.32)	5.00 (0.00)	4.88 (0.35)	4.91 (0.30)	NS
<b>Répétition mots</b>	9.93 (0.29) (n=12)	9.50 (0.71)	7.79 (2.94)	8.63 (3.50)	9.55 (0.69)	NS
<b>Fluence verbes</b>	14.57 (6.84)	11.00 (5.01)	10.14 (9.52)	14.86 (6.82) (n=7)	15.27 (11.17)	NS
<b>Exécution d'ordres (total)</b>	5.50 (1.17)	5.50 (0.53) (n=8)	5.43 (0.76)	5.86 (0.38) (n=7)	5.18 (1.25)	NS
<b>Dénominations substantifs</b>						
<i>Fréquences hautes</i>	7.57 (3.06)	10.10 (1.37)	10.79 (1.12)	11.13 (1.25)	9.45 (2.11)	NS
<i>Fréquences moyennes</i>	5.93 (3.63)	8.60 (2.55)	9.79 (1.97)	11.00 (0.93)	9.09 (3.24)	NS
<b>Dénomination verbes</b>						
<i>Verbes - fréquences hautes</i>	8.77 (2.95) (n=13)	7.40 (3.27)	8.92 (2.18) (n=13)	10.75 (1.28)	8.70 (2.98) (n=10)	NS
<i>Verbes - fréquences basses</i>	4.77 (3.24) (n=13)	4.60 (2.32)	6.92 (2.78) (n=13)	9.38 (2.39)	6.90 (3.31) (n=10)	NS
<i>Verbes - fréquences moyennes</i>	6.92 (3.40) (n=13)	7.00 (3.13)	8.46 (2.11) (n=13)	9.88 (2.59)	8.90 (3.70) (n=10)	NS
<i>Verbes - 1 syllabe</i>	6.38 (2.81) (n=13)	6.50 (2.80)	7.92 (1.89) (n=13)	9.13 (1.73)	7.90 (3.14) (n=10)	NS
<i>Verbes - 2 syllabes</i>	7.46 (2.67) (n=13)	6.60 (2.84)	9.08 (2.25) (n=13)	11.00 (1.31)	8.80 (2.66) (n=10)	NS
<i>Verbes - 3 syllabes</i>	6.62 (3.07) (n=13)	5.90 (3.18)	7.31 (2.63) (n=13)	9.88 (2.59)	7.80 (3.97) (n=10)	NS
<b>Dénomination noms propres</b>	0.85 (1.21) (n=13)	2.40 (2.63)	7.00 (2.48) (n=13)	8.71 (1.60) (n=7)	4.50 (2.51) (n=10)	NS
<b>Narratif</b>						
<i>Total</i>	22.42 (6.16) (n=12)	20.80 (4.92)	20.85 (5.24) (n=13)	28.43 (1.90) (n=7)	22.30 (9.75) (n=10)	NS
<i>Action</i>	2.83 (1.80) (n=12)	2.90 (1.66)	2.77 (1.64) (n=13)	4.57 (0.53) (n=7)	3.40 (1.84) (n=10)	NS
<i>Lexique</i>	3.33 (1.37) (n=12)	2.80 (0.79)	4.00 (0.82) (n=13)	4.57 (0.53) (n=7)	3.10 (1.60) (n=10)	NS
<i>Syntaxe</i>	4.33 (0.78) (n=12)	3.90 (0.74)	3.00 (1.08) (n=13)	4.71 (0.49) (n=7)	3.80 (1.75) (n=10)	NS
<i>Récit</i>	4.08 (0.90) (n=12)	3.80 (0.79)	3.54 (0.78) (n=13)	4.71 (0.49) (n=7)	4.00 (1.63) (n=10)	NS
<i>Informativité</i>	3.17 (1.80) (n=12)	3.20 (1.32)	3.31 (1.38) (n=13)	4.86 (0.38) (n=7)	3.60 (1.96) (n=10)	NS
<i>Pragmatique</i>	4.67 (0.89) (n=12)	4.20 (1.62)	4.23 (1.01) (n=13)	5.00 (0.00) (n=7)	4.40 (1.58) (n=10)	NS
<b>Compréhension syntaxique</b>	19.43 (6.01) (n=14)	16.10 (5.61)	17.57 (2.10)	21.13 (1.81)	16.60 (8.15) (n=10)	NS

<b>Ecriture</b>						
<i>Dictée logatome</i>	5.71 (0.49) (n=7)	4.89 (1.05) (n=9)	4.00 (2.24) (n=11)	6.00 (0.00) (n=7)	5.33 (2.00) (n=9)	NS
<i>Automatique</i>	6.00 (0.00) (n=13)	5.50 (0.97)	5.86 (0.53)	6.00 (0.00) (n=7)	6.00 (0.00) (n=10)	NS
<i>Dictée phrases</i>	20.77 (9.47) (n=13)	14.30 (9.33)	18.58 (7.94) (n=12)	24.33 (2.07) (n=6)	21.78 (8.48) (n=9)	NS
<b>Compréhension écrite</b>						
<i>Texte</i>	2.75 (0.62) (n=12)	2.20 (1.03)	2.64 (0.50)	2.67 (0.52) (n=6)	2.50 (0.76) (n=8)	NS
<i>Mots</i>	11.73 (4.34) (n=11)	14.50 (1.78)	16.60 (0.97) (n=10)	13.86 (6.20) (n=7)	15.29 (2.14) (n=7)	NS
<b>TEMPS</b>						
<i>Lecture mots</i>	60.76 (39.10) (n=14)	53.21 (13.62)	64.47 (26.21)	61.67 (16.13)	67.84 (52.18)	NS
<i>Lecture logatomes</i>	29.02 (3.88) (n=12)	35.60 (8.14)	49.06 (33.40) (n=12)	42.73 (12.05)	46.59 (33.67)	NS



### 3. Résultats des comparaisons VBM

FWE = Family wise error ; FDR = False discover rate

Comparaisons inter-groupes de la cohorte :

	Cluster	Cluster	Cluster	Peak	Peak	Peak	Peak			
	p (FWE)	p	k	p (FWE)	p (FDR)	T	p	x (mm)	y (mm)	z (mm)
<b>APP-S versus Tous</b>			592	0.0020	0.0074	8.20	0.0001	-21	12	-34
			255	0.0078	0.0074	7.09	0.0001	-33	-14	-45
<b>APP-L versus tous</b>			1940	0.0636	0.1925	7.24	0.0001	63	-36	-30
				0.0673	0.1925	7.18	0.0001	63	-48	-27
				0.1261	0.1925	6.46	0.0002	64	-54	-21
			94	0.2173	0.1925	5.84	0.0001	-9	-28	-9
				0.4092	0.1925	5.00	0.0001	-2	-22	-9
				0.5088	0.2076	4.68	0.0003	-12	-21	-4
			173	0.2733	0.2076	5.55	0.0003	-12	72	8
				0.3567	0.1925	5.21	0.0001	-3	69	4
			0.7161	0.1925	4.06	0.0002	6	72	2	
<b>APP-L versus APP-A</b>			8225	0.2033	0.0620	16.17	0.0005	68	-26	-30
				0.3367	0.0620	8.02	0.0005	66	-51	-21
				0.3492	0.0620	7.68	0.0005	58	-50	-30
			9187	0.2043	0.0620	16.12	0.0005	-33	-33	0
				0.3017	0.0620	9.46	0.0005	-10	-22	-6
				0.3272	0.0620	8.18	0.0005	12	-22	-6
			601	0.2642	0.0620	12.29	0.0005	2	2	8
				0.3696	0.0620	7.34	0.0005	-9	0	9
				0.7942	0.0960	4.68	0.0025	-3	-12	16
			224	0.3656	0.0620	7.38	0.0005	40	51	30
				0.8107	0.0746	4.61	0.0010	46	45	30
			4017	0.4391	0.0620	6.62	0.0005	-50	-84	18
				0.4695	0.0620	6.29	0.0005	-44	-90	20
				0.7168	0.0746	5.13	0.0010	10	-84	45
			1210	0.4875	0.0620	6.15	0.0005	0	68	3
				0.5370	0.0620	5.94	0.0005	-9	72	8
				0.5739	0.0620	5.79	0.0005	14	74	-2
			415	0.6214	0.0831	5.57	0.0015	34	-27	6
		1075	0.7712	0.0746	4.84	0.0010	4	-70	60	
			0.7797	0.0746	4.78	0.0010	12	-69	66	
			0.8367	0.0911	4.44	0.0020	24	-52	58	
<b>APP-A versus APP-S</b>			6574	0.5023	0.6805	5.20	0.0002	-24	-86	-54
				0.9350	0.6805	3.84	0.0016	-20	-92	-46
				0.9431	0.6805	3.79	0.0020	20	-56	-68
			8435	0.5164	0.6805	5.16	0.0003	21	-2	4
				0.7387	0.6805	4.52	0.0004	26	8	2
				0.9384	0.6805	3.82	0.0015	12	8	20
			3054	0.6074	0.6805	4.90	0.0006	-24	8	3
				0.6191	0.6805	4.86	0.0004	-26	-2	14
				0.8982	0.6805	3.99	0.0010	-20	-2	8
			1529	0.6654	0.6805	4.73	0.0007	18	-44	-33
				0.9862	0.6805	3.41	0.0024	15	-30	-28
				0.9881	0.6805	3.99	0.0010	-20	-2	8

			4929	0.7304	0.6805	4.54	0.0005	-39	-3	30
				0.7506	0.6805	4.49	0.0006	-64	6	21
				0.8946	0.6805	4.01	0.0012	-46	0	28
			1659	0.7596	0.6805	4.46	0.0006	-28	34	16
				0.9067	0.6805	3.96	0.0015	-21	38	20
				0.9786	0.6805	3.52	0.0028	-15	69	18
<b>AnPP versus tous</b>			834	0.0778	0.7681	4.44	0.0004	-10	-27	54
			604	0.1490	0.7681	4.11	0.0008	-4	12	50
			131	0.4172	0.7681	3.46	0.0008	22	33	-9
			409	0.4394	0.7681	3.41	0.0006	6	44	27
				0.4928	0.7681	3.31	0.0006	10	27	38
			264	0.4520	0.7681	3.39	0.0024	26	4	22
				0.5088	0.7681	3.28	0.0026	32	-2	27
				0.5998	0.7681	3.13	0.0052	39	2	27

Comparaisons inter-groupes de la classification non-supervisée :

	Cluster	Cluster	Cluster	Peak	Peak	Peak	Peak			
	p (FWE)	p	k	p (FWE)	p (FDR)	T	p	x (mm)	y (mm)	z (mm)
<b>Cluster 3 versus tous</b>			31094	0.0016	0.0190	6.13	0.0001	-20	6	-27
				0.0019	0.0190	6.08	0.0001	-32	-6	-28
				0.0083	0.0190	5.50	0.0001	-33	18	-28
<b>Cluster 4 versus tous</b>			2042	0.2415	0.2893	3.90	0.0005	14	-30	68
				0.3222	0.2893	3.71	0.0008	16	-27	78
				0.3578	0.2893	3.64	0.0004	2	-6	57
			243	0.4825	0.2893	3.42	0.0007	42	-16	57
<b>Cluster 4 versus Cluster 1</b>			2190	0.6982	0.6982	4.49	0.0017	6	-16	62
				0.7611	0.6982	4.25	0.0012	10	-24	66
			1852	0.7506	0.6982	4.31	0.0029	0	36	75
<b>Cluster 4 versus Cluster 2</b>			2190	0.6958	0.6982	4.49	0.0017	6	-16	62
				0.7611	0.6982	4.25	0.0012	10	-24	66
			1852	0.7506	0.6982	4.31	0.0029	0	36	75
				0.7850	0.6982	4.17	0.0017	27	39	63
				0.7960	0.6982	4.11	0.0017	0	45	74
<b>Cluster 4 versus Cluster 3</b>			597	0.3904	0.7338	6.57	0.0006	-24	3	10
			2300	0.7319	0.7338	5.06	0.0006	22	6	9

**AUTEUR : Nom : TROGNEUX**

**Prénom : Lionel**

**Date de soutenance : 30/09/2022**

**Titre de la thèse : Classification non supervisée des aphasies primaires progressives**

**Thèse - Médecine - Lille « 2022 »**

**Cadre de classement : Neurologie**

**DES + FST/option : Neurologie**

**Mots-clés : aphasie primaire progressive, classification non-supervisée, GREMOTs, IRM, biomarqueurs.**

**Résumé :**

**Introduction :** Les aphasies primaires progressives (APP) sont des présentations rares des maladies neurodégénératives. La classification de référence actuelle les divisent en 3 variantes, mais ne permet pas de caractériser tous les patients. La place des patients non-classés reste à définir. D'autre part, les anarthries primaires progressives (AnPP) sont une forme de trouble du langage proche de la variante agrammatique des APP et sa place dans le spectre des troubles neurodégénératifs du langage reste à définir.

**Méthode :** Nous avons recruté rétrospectivement les patients suivis au CHU de Lille pour une APP entre 2017 et 2022 et ayant été évalués par la batterie du GREMOTs. Nous avons comparé les différentes variantes entre-elles. Nous avons réalisé une classification non-supervisée à partir de 15 variables du GREMOTs sélectionnées *à priori*.

**Résultats :** Nous avons inclus 57 patients (14 APP sémantiques, 10 logopéniques, 14 agrammatiques, 8 AnPP et 11 patients non-classés). Nous avons créés 4 clusters par une classification non-supervisée qui retrouvent les 3 variantes de la classification internationale des APP.

**Discussion :** Il s'agit à notre connaissance de la première étude établissant une classification non-supervisée des APP à partir du GREMOTs. Nous montrons que les données psychométriques brutes du GREMOTs permettent de discriminer les principales variantes des APP. Nous n'avons pas mis en évidence de nouvelle variante, cependant notre étude confirme la classification des APP en au moins 3 variantes et la place de la variante logopénique. Les patients non-classés sont pour la plus part assimilés au cluster des AnPP du fait probable d'une atteinte plus légère du langage. D'autres études seront à mener sur des effectifs plus importants afin d'améliorer les classifications non-supervisées par l'utilisation d'un plus grand nombre de variables linguistiques, neuropsychologiques et d'imagerie.

**Composition du Jury :**

**Président : Madame le Professeur Florence PASQUIER**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Vincent DERAMECOURT**

**Madame le Professeur Thi Mai TRAN**

**Directeurs de thèse :**

**Monsieur le Professeur Thibaud LÉBOUVIER**

**Monsieur le Docteur Maxime-Louis BERTOUX**