



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

L'utilisation d'une batterie de cognition sociale dans le cadre du diagnostic différentiel entre la démence lobaire frontotemporale de variant comportemental, la maladie d'Alzheimer de présentation comportementale et un trouble psychiatrique primaire.

Présentée et soutenue publiquement le 17 Octobre 2023
au Pôle Formation
par **Sami CHAAL**

JURY

Présidente :

Madame la Professeure Florence PASQUIER

Assesseurs :

Madame la Docteure Florence LEBERT

Monsieur le Docteur Xavier DELBEUCK

Directeurs de thèse :

Monsieur le Professeur Thibaud LEBOUVIER

Monsieur le Docteur Maxime BERTOUX

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

Résumé

Introduction Le variant comportemental de DLFT (DFT-c) fait partie du spectre des dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT) qui représentent la deuxième cause de démence dégénérative chez les patients âgés de moins de 65 ans. Ses deux diagnostics différentiels les plus fréquents sont la maladie d'Alzheimer de variant dysexécutif/comportemental (MAc) et les troubles psychiatriques primaires (TPP) qui sont deux entités se présentant en début d'évolution par des profils cliniques et d'imagerie aux nombreux recouvrements avec ceux d'une DFTc. La cognition sociale, un domaine supplémentaire de la cognition, pourrait être atteinte plus spécifiquement dans la DFTc. L'objectif de ce travail était de décrire la répartition des critères de Rascovsky *et al.* et d'évaluer l'utilisation la mini *Social cognition and emotional assessment* (mini-SEA) chez un groupe de patients adressés au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) de Lille pour une suspicion de DFTc et dont le diagnostic de DFTc, MAc ou TPP avait été corroboré *a posteriori* par le suivi évolutif.

Méthodes Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique. La population étudiée concernait les patients avec une suspicion de DFTc ayant consulté au CMRR de Lille et dont le diagnostic pour une DFTc, une MAc ou un TPP avait été corroboré par un suivi évolutif d'au moins deux ans. Nous avons recueilli pour chaque patient l'âge, le score au *mini mental state examination* (MMSE), la présence ou non de chacun des cinq critères comportementaux établis par Rascovsky *et al.* ainsi que les scores bruts aux tests de la reconnaissance des émotions faciales (score FER) et des faux pas modifiés (score mFP) qui sont les deux tests de la mini-SEA.

Résultats Nous avons pu inclure 78 patients dans trois groupes : DFTc (n = 38), MAc (n = 16) et TPP (n = 24). Le groupe MAc présentait un âge plus élevé ($65,9 \pm 7,2$ vs $59 \pm 8,1$) et un score MMSE plus bas ($20,1 \pm 4,4$ vs $24,5 \pm 3,3$) que ceux du groupe TPP ($p=0,007$ et $0,006$ respectivement). 75% des patients du groupe MAc et 58% du groupe TPP remplissaient les critères de DFTc possible selon Rascovsky *et al.* Nous décrivons des tendances à une hyperoralité (79% vs 69% vs 29%), une désinhibition (87% vs 69% vs 46%) et une perte d'empathie (68% vs 31% vs 46 %) plus importantes chez les DFTc (vs MAc et vs TPP respectivement) avec une moindre différence entre DFTc et MAc exceptée pour la perte d'empathie (68 vs 31%). A la mini-SEA, le groupe DFTc présentait un score FER ($20,2 \pm 6,2$) significativement inférieur aux groupes TPP ($25,3 \pm 4,4$ avec $p = 0,002$) et MAc ($24,56 \pm 4,1$ avec $p = 0,022$), ces résultats étaient maintenus après ajustement sur l'âge et sur le score au MMSE. Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives pour le score mFP, néanmoins ce paramètre présentait beaucoup de données manquantes (44%).

Conclusion Un diagnostic de DFTc possible et/ou probable ne permet pas d'écarter une MAc ou un TPP, l'utilisation plus fine des critères pourrait augmenter leur spécificité diagnostique et doit être encouragée. Le score FER est significativement inférieur dans la DFTc par rapport à la MAc ou les TPP, contrairement au score mFP, sous réserve de beaucoup de données manquantes. L'évaluation de la cognition sociale permettra une meilleure compréhension du phénotype de la MAc dont le diagnostic sera possible grâce à une application systématique des biomarqueurs devant une suspicion de DFTc. Une caractérisation sémiologique et diagnostique plus fine des patients avec un TPP, associée à une évaluation qualitative de la cognition sociale s'avère prometteuse pour ce défi diagnostique.

Liste des abréviations

DLFT : dégénérescence lobaire frontotemporale,

MA : maladie d'Alzheimer,

DFTc : variante comportementale de DFT,

TPP : trouble psychiatrique primaire,

MAc : la maladie d'Alzheimer de présentation comportementale,

IRM : imagerie par résonance magnétique,

TEP : tomographie par émission de positons,

18-FDG :18-fluorodésoxyglucose,

LCS : liquide cérébro-spinal,

NfL : chaînes légères des neurofilaments,

NPI : *Neuropsychiatric Inventory*,

FBI : *Frontal Behavioral Inventory*,

DAPHNE : *Disinhibition, Apathy, Perseveration, Hyperorality, early Negligence, and Empathy loss*,

CS: cognition sociale,

Mini-SEA: *mini-Social cognition and Emotion Assessment*

DSM-5: *Diagnostic and Stastical Manual of Mental Disorders*, 5ème édition

NIC-FTD : *Neuropsychiatric International Consortium on Frontotemporal Degeneration* ou consortium neuropsychiatrique international pour les DFTc

FER : *facial emotion recognition* ou reconnaissance des émotions faciales

mFP : *modified faux pas* ou test des faux pas modifié

CMRR : Centre Mémoire de Ressources et de Recherche

CHU : Centre hospitalo-universitaire

Table des matières

INTRODUCTION	7
1. GENERALITES	7
2. LES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS DE LA DFTC	8
3. LES OUTILS DU DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	11
4. LA COGNITION SOCIALE	14
5. OBJECTIFS	17
MATERIEL ET METHODES	20
1. POPULATION ETUDIEE	20
2. RECUEIL DES DONNEES	22
RESULTATS	24
1. POPULATION DE L'ETUDE	24
2. ÉVALUATION COMPORTEMENTALE	28
3. SCORES DE LA MINI-SEA	30
DISCUSSION	33
1. DESCRIPTION DES CRITERES DE RASCOVSKY DANS NOS TROIS GROUPES	33
2. COMPARAISON AVEC LA LITTERATURE ET INTERPRETATION DES RESULTATS AUX SCORES ET FER ET MFP DE LA MINI-SEA	36
3. PERSPECTIVES	40
4. FAIBLESSES ET FORCES DE L'ETUDE	42
CONCLUSION	46
ANNEXES	48
REFERENCES	53

Introduction

1. Généralités

Les dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT) regroupent des maladies hétérogènes tant sur le plan histopathologique que sur le plan phénotypique. Elles représentent la deuxième cause de démence neurodégénérative du sujet jeune après la maladie d'Alzheimer (MA) (1). La variante comportementale de DLFT, ou démence frontotemporale (DFTc) est la présentation clinique la plus fréquente des DLFT. Les critères diagnostiques actuels de DFTc ont été établis par le consortium sur la DFTc mené par Rascovksy en 2011 et sont basés sur cinq types de modifications comportementales associés à une altération sélective des fonctions exécutives (2). Ces modifications comportementales apparaissent de manière insidieuse et progressive et doivent représenter une rupture avec l'état antérieur du patient au cours des trois dernières années. En l'absence de biomarqueurs spécifiques de la pathologie, le diagnostic de DFTc reste un diagnostic de probabilité établi sur un profil comportemental et d'imagerie. Un diagnostic de certitude de DFTc n'est porté du vivant du patient que dans les formes génétiques, qui restent minoritaires, représentant environ 10 à 15% des cas sporadiques et plus de 80% des cas avec une histoire familiale (3,4). Ce caractère probabiliste du diagnostic de DFTc dans les formes non-génétiques le distingue du diagnostic de MA qui repose largement, en 2023, sur les biomarqueurs. Dans ce contexte, la DFTc est une maladie qui reste notoirement sous-diagnostiquée, et son diagnostic est souvent tardif. Environ 50% des cas reçoivent un diagnostic erroné au cours du suivi (5,6). Cette errance diagnostique n'est pas sans conséquences. Un diagnostic erroné peut mener à des prescriptions inadaptées (e.g. inhibiteurs de l'acétylcholine-estérase en cas de suspicion de MA, ou neuroleptiques

lorsqu'un trouble psychiatrique est envisagé), possiblement délétères pour ces patients (7,8).

2. Les diagnostics différentiels de la DFTc

Plusieurs diagnostics différentiels sont possibles tels que le trouble neurocognitif d'origine vasculaire, les troubles neurodéveloppementaux... Les troubles psychiatriques primaires (TPP) et la maladie d'Alzheimer de présentation comportementale (MAc), sont à la fois les deux principaux et les plus difficiles à écarter.

a. Trouble psychiatrique primaire

Les critères de DFTc mentionnent que les symptômes ne doivent pas être expliqués par un autre trouble mental, ce qui est souvent difficile à déterminer. En effet, la compréhension des mécanismes neuronaux et cognitivo-affectifs sous-tendant les symptômes comportementaux reste à ce jour partielle et il est parfois difficile de déterminer si ceux-ci (apathie, désinhibition, stéréotypies, perte d'empathie...) ont une origine organique ou si, au contraire, ils s'intègrent mieux dans des phénotypes psychiatriques. Ces derniers sont souvent regroupés, dans la littérature neurologique, sous le terme de « trouble psychiatriques primaire » (TPP). Il est estimé qu'environ un patient DFTc sur deux reçoit un diagnostic antérieur de TPP au cours de l'évolution de sa maladie (9), entraînant un retard diagnostique de 5 à 6 ans (6,10). Ne pas reconnaître un TPP devant une présentation clinique de DFTc est donc un enjeu cardinal car le retard à une prise en charge thérapeutique adaptée est particulièrement préjudiciable. C'est principalement le contexte qui guide le diagnostic au quotidien : un âge jeune (le plus souvent avant 35 ans), l'installation de troubles du comportement dans un contexte de troubles affectifs et l'absence d'atteinte cognitive initiale orientent

vers le diagnostic de TPP sans pour autant constituer des arguments déterminants (11,12). Considérés sans une lecture attentive du contexte, les modifications comportementales proposées par Rascovsky *et al.* peuvent être trompeuses. En effet, ces symptômes sont également retrouvés dans les troubles psychiatriques et leur installation insidieuse sans atteinte cognitive initiale fait rarement évoquer une pathologie neurodégénérative en première intention. La désinhibition est par exemple un symptôme commun dans certains troubles de la personnalité, la schizophrénie ou le trouble bipolaire (13,14). Les compulsions du trouble obsessionnel compulsif peuvent donner le change avec les stéréotypies des patients atteints d'une DFTc (15). L'apathie est souvent retrouvée dans l'épisode dépressif majeur ou le trouble bipolaire. Enfin, certaines atypies comportementales peuvent aussi se retrouver dans les troubles neurodéveloppementaux (16). Pour ne pas faciliter les choses, d'authentiques troubles psychiatriques ou du développement se retrouvent fréquemment dans l'histoire des patients ayant des formes génétiques de DLFT. Les personnes porteuses d'une expansion de répétitions dans le gène *C9orf72* ont souvent une longue histoire de trouble bipolaire, de schizophrénie ou parfois de trouble du spectre autistique avant de développer un phénotype de DFTc (17).

b. Variant comportemental de maladie d'Alzheimer

Le second diagnostic différentiel principal de la DFTc est la MA. Au cours des dernières décennies la caractérisation de la MA a connu de grandes avancées et ses critères diagnostiques n'ont cessé d'évoluer : à la définition clinico-pathologique originelle succède une définition clinico-radio-biologique dans les années 2000, puis une définition purement biologique à la fin des années 2010 (18). Si la MA se présente dans 85% des cas par une atteinte progressive de la mémoire épisodique avec un rappel libre altéré et non amélioré par l'indiçage (19), elle peut également être révélée

par des phénotypes hétérogènes non amnésiques (20), qui représentent environ 6 à 14% des cas (21). Ces « formes atypiques de MA » (22) peuvent être révélées par des phénotypes cliniques « communs » (car très évocateurs d'une MA), tels que l'aphasie logopénique ou le syndrome cortical postérieur (23). D'autres présentations sont plus rares et moins spécifiques. C'est le cas des formes dysexécutives/comportementales de MA (MAc) qui peuvent se présenter avec ou sans atteinte dysexécutive. Ce phénotype a été décrit dans plusieurs études dès les années 1990 et confirmé sur le plan pathologique pour la première fois par *Johnson et al* en 1999 qui identifia 3 patients ayant présenté, aux premiers stades du trouble neurocognitif majeur, un déficit cognitif prédominant sur les fonctions exécutives et des troubles psycho-comportementaux. L'étude pathologique de ces patients révélait un degré plus élevé de dégénérescence neurofibrillaire dans les régions frontales (24,25). Il existe évidemment un important chevauchement clinique entre une MAc et une DFTc. Il est estimé d'après la littérature qu'environ 10 à 40% des cas de DFTc diagnostiqués cliniquement présentent des biomarqueurs positifs (26) ou une pathologie de type Alzheimer à l'autopsie (27). Or les biomarqueurs de MA ne sont pas systématiquement pratiqués dans ce type de présentation clinique.

Ainsi, TPP et MAc sont des diagnostics différentiels difficiles et fréquents de la DFTc. La communauté scientifique et médicale s'est néanmoins saisie de ces enjeux au cours des dernières années. Si la distinction entre MAc et DFTc a été améliorée par les biomarqueurs, une meilleure caractérisation clinique des MAc est néanmoins nécessaire dans ce phénotype rare, peu d'études étant disponibles sur le sujet. Concernant les TPP, un consortium neuropsychiatrique international pour les DFTc, le *Neuropsychiatric International Consortium on Frontotemporal Degeneration* (NIC-FTD), auquel appartient le CMRR de Lille, a établi des recommandations pour le

diagnostic, en préconisant l'utilisation de marqueurs cliniques, biochimiques ou de neuroimagerie (28).

3. Les outils du diagnostic différentiel

a. Les outils paracliniques

i. L'imagerie

L'imagerie structurelle et fonctionnelle fait partie intégrante du diagnostic différentiel entre DFTc, TPP et MAc. La présence d'une atrophie en imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ou d'un hypométabolisme des régions frontales et antérieures sur la tomographie par émission de positons (TEP) au 18-fluorodésoxyglucose (18-FDG) augmentent fortement la probabilité diagnostique d'une DFTc "possible" qui devient "probable" (2). Cependant, ces deux modalités d'imagerie peuvent être prises en défaut pour plusieurs raisons. Premièrement, elles peuvent ne pas mettre en évidence d'atrophie ou d'hypométabolisme en début d'évolution et le diagnostic de DFTc ne peut être formellement exclu (27). Une seconde imagerie réalisée avec un délai d'au moins un an peut s'avérer utile chez certains patients (29). Deuxièmement, la méta-analyse récente d'Ugulut *et al.* (30) indique un chevauchement important de l'atrophie observée à l'imagerie structurelle entre DFTc et TPP. Par ailleurs, le patron d'hypométabolisme classique des patients DFTc peut être trompeur que ce soit dans le diagnostic différentiel avec un TPP ou bien une MAc. En effet, chez les patients atteints de MAc, deux profils d'hypométabolisme sur la TEP au 18-FDG ont été décrits, un plutôt typique d'une maladie d'Alzheimer avec une atteinte des aires associatives postérieures avec préservation relative des régions antérieures et un autre pouvant être évocateur de DFTc avec une atteinte plus

antérieure (29). Enfin des hypométabolismes frontaux sont également observés chez certains TPP, notamment le trouble bipolaire (33) et l'épisode dépressif majeur (34).

ii. Marqueurs biochimiques

Comme mentionné plus haut, la positivité des biomarqueurs du liquide cérébro-spinal (LCS) permet désormais un diagnostic de haute probabilité de MA. Bien que leur dosage ne soit pas encore systématique, de plus en plus de centres experts en France n'hésitent pas à réaliser ce dosage en présence d'un profil clinique, neuropsychologique et d'imagerie correspondant à une DFTc probable pour ne pas méconnaître ces présentations comportementales de MA (ou écarter une MA en cas de phénotype comportemental et amnésique).

Un des biomarqueurs du LCS, les chaînes légères des neurofilaments (NfL), fait l'objet d'un intérêt croissant pour le diagnostic différentiel entre DFTc et TPP. Les NfL sont des composants du cytosquelette axonal et leur présence dans le LCS est un marqueur non spécifique de neurodégénérescence, susceptible de séparer les DFTc de causes non-dégénératives (35). Néanmoins, l'expérience récemment acquise montre qu'il existe un recouvrement entre dosages normaux et pathologiques. La normalisation des mesures et l'établissement de valeurs seuils prenant en compte l'âge et certaines comorbidités sont encore requis pour une utilisation fiable des NfL à des fins diagnostiques (36).

Les outils paracliniques apportent ainsi peu de spécificité à notre diagnostic différentiel et souffrent de l'absence de biomarqueurs valides. Une expertise clinique pluridisciplinaire et approfondie reste donc primordial en présence d'une suspicion de DFTc.

b. Marqueurs cliniques

i. Les échelles psycho-comportementales

Pour aider les cliniciens, diverses échelles ont été développées au cours des dernières années pour quantifier ces changements comportementaux : le *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) notamment, ou bien encore le *Frontal Behavioral Inventory* (FBI) qui sont parmi les plus utilisées (37,38). D'autres échelles, comme l'échelle française DAPHNE (*Disinhibition, Apathy, Perseveration, Hyperorality, early Negligence, and Empathy loss*) ont été validées pour le diagnostic et le suivi d'une DFTc (39,40). Ducharme *et al.* ont également proposé en 2015 un algorithme diagnostique pouvant faciliter la distinction entre DFTc « possible » et TPP. Cet algorithme est rapporté et traduit dans la Figure 1 (16). L'interprétation de ces échelles psycho-comportementales doit rester prudente car elles sont très subjectives et reposent sur le témoignage des informants. Il a été démontré que certaines caractéristiques de l'informant telles que le jeune âge, le faible niveau d'éducation ou bien encore la dépression sont associés à une surestimation des problèmes de comportement (41).

ii. L'évaluation neuropsychologique

Si la prédominance de l'atteinte des fonctions exécutives est classiquement retrouvée dans la DFTc (42), certains patients peuvent avoir une atteinte cognitive plus diffuse ou même ne pas présenter initialement de trouble exécutif. La conception classique d'une préservation relative de la mémoire épisodique dans la DFTc a également été remise en cause : un patient DFTc sur deux présente un trouble mnésique authentique, compliquant le diagnostic différentiel avec la MA (43,44). En outre, une atteinte cognitive significative peut accompagner les TPP : dans le syndrome dépressif et le trouble bipolaire il est classiquement retrouvé une atteinte, le plus souvent modérée, de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives (45,46). Certaines

études ont retrouvé une altération sévère de ces fonctions chez des patients en phase aiguë symptomatique (phase maniaque d'un trouble bipolaire, lors d'un épisode dépressif majeur ou bien lors d'une décompensation aiguë psychotique chez un patient schizophrène) (47). En résumé, chez les patients atteints d'une DFTc, d'une MAc ou d'un TPP, l'altération de la mémoire épisodique ne doit pas être considérée comme un facteur discriminant, les fonctions visuo-spatiales sont classiquement préservées et les fonctions exécutives sont le plus souvent perturbées. Ainsi, l'évaluation neuropsychologique standard trouve ses limites dans le diagnostic différentiel d'une DFTc avec une MAc et un TPP.

La cognition sociale (CS), un domaine supplémentaire de la cognition, est mentionnée par Rascovsky et Barker *et al.* dans l'approche diagnostique d'une DFTc (2,48), la dernière version du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) l'a même intégrée dans les critères diagnostiques du « trouble neurocognitif frontotemporal majeur de variant comportemental » (équivalent DFTc) en y intégrant la présence d'un « **Important déclin de la cognition sociale** et/ou des fonctions exécutives » (49,50). (Voir annexes pour plus d'informations).

4. La cognition sociale

Elle se rapporte à un vaste ensemble de processus et de connaissances permettant aux individus d'interagir ensemble. Elle comprend différents processus neurocognitifs impliquant une connaissance des règles, valeurs et conventions sociales (sémantique sociale), la reconnaissance et la compréhension des émotions exprimées par soi-même et par la personne qu'on rencontre, la prise en compte du point de vue de la personne, ses intentions ainsi que les connaissances qu'elle est censée avoir de la situation (mentalisation ou théorie de l'esprit) (51). L'empathie

retrouvée dans les critères de Rascovsky *et al* (2) est un aspect majeur et transversal de la cognition sociale, aux multiples définitions : elle intègre “des étapes de mentalisation et de réponse émotionnelle déclenchée par la compréhension des états mentaux inférés” (52). Les notions d’empathie “cognitive” (compréhension de l’affect inféré) et “affective” (réaction affective à l’affect inféré) sont également retrouvées dans la littérature (53). La pragmatique, quant à elle, se réfère à l’utilisation du langage dans un contexte social. La cognition sociale (CS) ferait donc en partie appel à de nombreux processus plus ou moins complexes, mobilisés lors des interactions sociales. Tous ces processus, leurs définitions, leurs interactions entre eux et leurs bases neurales ne font pas consensus. Un bref résumé de ces processus est rapporté dans le tableau en fin d’introduction tiré de la revue *Neurologies* (54). Son bon fonctionnement reste dépendant d’un langage et une mémoire épisodique et sémantique adéquats, elle ne doit pas être interprétée isolément, tout comme les autres domaines classiques de la cognition.

Toutefois, cette distinction de la CS des autres domaines cognitifs « classiques » a une utilité, à la fois en pratique courante et en recherche. Plusieurs batteries ont ainsi été développées pour l’évaluation objective et quantitative de la CS. Parmi elles, la mini-SEA (*Social cognition and Emotional Assessment*) a notamment montré son utilité pour le diagnostic d’une DFTc (55). Elle est composée d’une version réduite d’un test de reconnaissance des émotions faciales basé sur les « visages d’Ekman » (56) et d’une version modifiée et réduite des Faux Pas (57) évaluant la théorie de l’esprit. C’est aujourd’hui la batterie la plus utilisée en France dans les services de neurologie pour l’évaluation de la cognition sociale en neurosciences clinique (57). La mini SEA a démontré d’une part son efficacité pour discriminer la DFT du vieillissement normal,

de la MA typique ou de la dépression (54,58), et d'autre part pour séparer les patients présentant une DFT de présentation amnésique des patients atteints de MA (60).

Néanmoins, les données sur l'évaluation de la CS dans le diagnostic différentiel entre les pathologies neurodégénératives et un TPP restent encore limitées. D'abord, peu d'études ont su démontrer son utilité en pratique courante et à l'échelle individuelle. Par ailleurs, les données d'évaluation de la CS chez les patients atteints d'une MAc sont encore marginales et reposent principalement sur des études de cas publiés en 2013 par De Souza *et al.* (61) puis en 2017 par Duclos *et al.* (62). Une seule étude récente de Singleton *et al.* (63) de 2022 a effectué une comparaison entre des groupes de patients DFTc, MAc et MA « typique ».

Enfin, la cognition sociale peut être altérée à des degrés divers dans les TPP et ces altérations se retrouvent parfois dans les critères diagnostiques du DSM-5 : par exemple, les difficultés d'identification des émotions faciales dans la schizophrénie (49). Une méta-analyse récente a confirmé que les patients atteints de trouble bipolaire présentait des altérations significatives par rapport à un groupe de sujets sains (64). Une revue de la littérature de 2014 décrit une altération de la cognition sociale comparativement à des sujets sains chez des patients présentant un épisode dépressif caractérisé (65).

L'intérêt de la batterie la plus utilisée pour évaluer la CS en neurologie pour le diagnostic différentiel entre ces 3 entités reste à démontrer.

5. Objectifs

Dans ce contexte, les objectifs de ce travail sont de (1) décrire la répartition des critères diagnostiques de Rascovsky *et al.* dans trois groupes cliniques différents (DFTc, MAc et TPP) suivis au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Lille pour une suspicion initiale de DFTc et (2) de déterminer si l'utilisation de la mini-SEA dans les pratiques neuropsychologiques permet de discriminer les patients avec un diagnostic final de DFTc des patients avec un TPP ou une MAc.

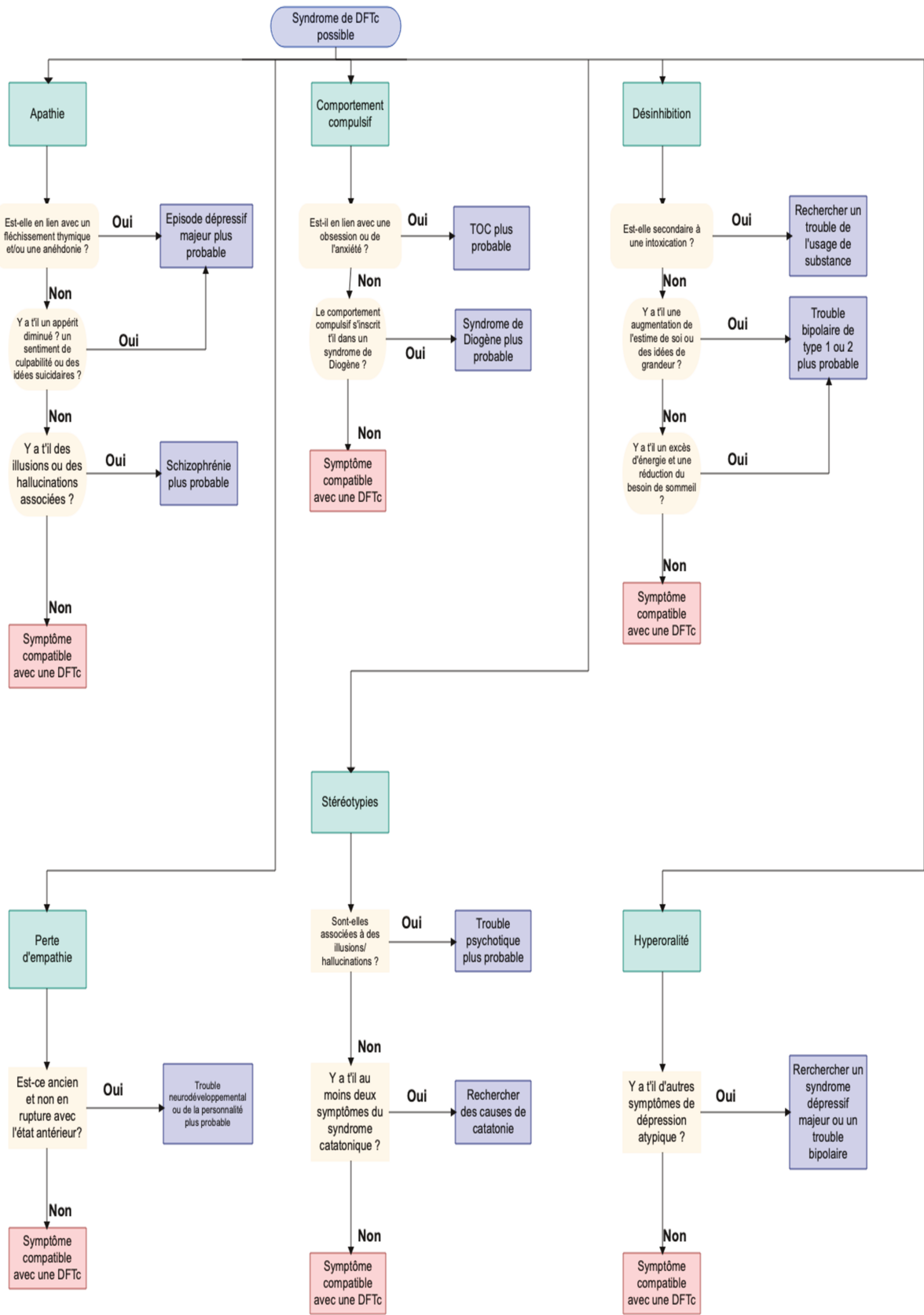


Figure 1 Tiré et traduit de Ducharme et al., 2015, Algorithme pour aider à déterminer si les symptômes comportementaux sont plus compatibles avec une DFTc ou un TPP.

Habilité cognitive clé	Processus impliqués	Symptômes associés
Mentalisation	Inférence des états mentaux, projection mentale.	Est insensible aux difficultés des autres ; n'anticipe pas les actions des autres ou leurs intentions ; blesse ses proches sans s'en rendre compte...
Fonctionnement émotionnel	Expression, reconnaissance, connaissance, réactivité et régulation émotionnelles.	Ne reconnaît plus la tristesse des autres ; ne ressent plus la peur ; devient irritable ; présente un appauvrissement des descriptions affectives...
Sémantique sociale	Acquisition, décodage et adhérence des/aux normes, convenances, règles sociales. Connaissance des concepts émotionnels, sociaux.	N'est plus poli ; se comporte comme s'il était chez lui ou elle ; se sert à manger avant tout le monde et mange sans attendre, coupe la file d'attente, ne respecte pas la quiétude de certains lieux...
Pragmatique	Produire/décoder humour, ironie, sarcasmes, discours implicites. Ajuster son discours. Respecter les tours de parole, le thème de la conversation.	Monopolise la parole ; change de sujets inopinément ; n'adapte pas la complexité ou la familiarité de son propos ; ne comprend pas l'implicite...

Tableau tiré de Bertoux M ; Neurologies. 2022 résumant les habiletés cognitives et processus supposément impliqués dans la cognition sociale et des exemples de symptômes associés.

Matériel et Méthodes

1. Population étudiée

a. Critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective et monocentrique. Nous avons présélectionné l'ensemble des patients adressés au CMRR pour une suspicion de DFTc entre Mai 2016 et Septembre 2022 dont :

- Le dossier clinique était suffisamment détaillé pour retracer l'histoire de la maladie ;
- Le dossier clinique contenait au moins une évaluation neuropsychologique incluant une évaluation de la CS par la mini-SEA, en plus de l'évaluation neuropsychologique classique (mémoire, fonctions exécutives, langage et fonctions visuospatiales) ;
- Le suivi évolutif était d'au moins deux ans, pour augmenter la probabilité diagnostique.

Le prélèvement des biomarqueurs du LCS était requis en cas de diagnostic de DFTc ou de MAc ; il n'était pas requis en cas de diagnostic de TPP. Le diagnostic final de DFTc, MAc et TPP était établi selon les critères détaillés plus bas.

Le diagnostic de DFTc probable ou certaine était établi selon les critères comportementaux de Rascovsky *et al.* (2) (détaillés en Annexes). En outre, les biomarqueurs de MA dans le LCS devaient être négatifs.

Le diagnostic de MAc possible était établi selon les critères de recherche proposés par Ossenkopele *et al.* (66) (détaillés en Annexes), qui comprennent :

- La présence d'au moins **2 sur 5** des critères comportementaux des critères de Rascovsky *et al.* était requis.

- La présence d'un **déficit dans les tests des fonctions exécutives et/ou de la mémoire épisodique** avec une préservation relative des fonctions visuospatiales.
- **La présence de biomarqueurs in vivo d'une pathologie β -amyloïde et/ou d'une pathologie tau dans le liquide cébrospinal.**

Le diagnostic de TPP était établi si les patients remplissaient les critères du DSM-5 (49) de l'un des troubles suivants :

- Le trouble bipolaire (de type 1 ou 2) ;
- Le trouble dépressif caractérisé ;
- Le trouble schizo-affectif ;
- La schizophrénie.

Les diagnostics de DFTc, de MAc et de TPP ont été établis lors de réunions multidisciplinaires où chaque dossier a été étudié par deux neuropsychologues (dont 1 sénior) et deux neurologues (dont 1 sénior) pour les DFTc et MAc. Pour les TPP, deux psychiatres (dont 1 sénior) ont participé à la révision des dossiers.

b. Critères d'exclusion

Était considéré comme critère d'exclusion toute co-morbidité pouvant expliquer ou contribuer à la symptomatologie cognitive telle qu'une maladie épileptique, un antécédent de traumatisme crânien grave, un retard neuro-développemental, une sclérose en plaques avec retentissement cognitif, une atteinte vasculaire, ou bien encore un trouble de l'usage des toxiques, notamment l'alcool.

2. Recueil des données

a. Données démographiques

Les caractéristiques démographiques et cliniques suivantes ont été récupérées via la lecture des dossiers (papiers ou informatisés) pour chaque patient : sexe, date de naissance, âge lors de la réalisation de la mini-SEA, le score au mini mental state examination (MMSE) contemporain à l'évaluation de la cognition sociale par le mini-SEA (dans une fenêtre de temporalité d'un an), le niveau socio-culturel (NSC) était réparti en trois niveaux (1 pour inférieur au Baccalauréat, 2 pour niveau bac et 3 pour supérieur au bac).

b. Données cliniques

Elles ont été recueillies à partir des différents courriers médicaux émis par des neurologues ou psychiatres (consultation hospitalière ou libérale, hospitalisation de jour ou hospitalisation complète). Les critères de Rascovsky *et al.* ont été recueillis pour tous les patients de l'étude à partir de la lecture des courriers médicaux.

c. Données de cognition sociale (mini-SEA)

La mini-SEA est composée d'une version modifiée et réduite du test des faux pas (mFP) (57), qui évalue la capacité à comprendre les faux pas sociaux et à attribuer des états mentaux aux autres, et d'un test de reconnaissance des émotions faciales (FER) basé sur les visages d'Ekman (56).

Dans le mFP, dix histoires écrites étaient présentées aux patients après un exemple. Un faux pas était présent dans cinq histoires. Les patients devaient détecter la présence d'un faux pas et l'expliquer à travers 6 questions évaluant chacune la détection, l'identification, la compréhension, les intentions, la croyance et l'empathie.

Chacune de ces questions valait un point. Pour chacune des histoires sans faux pas, le patient se voyait attribuer deux points pour la première question uniquement (l'identification du faux pas). Nous avons retenu pour notre analyse le « score mFP » allant de 0 à 40 (score brut).

Dans le FER, 35 visages étaient présentés aux patients qui devaient identifier l'émotion exprimée parmi une liste présentée sous la photographie. Ils devaient choisir entre la joie, la peur, la tristesse, le dégoût, la surprise, la colère, et la neutralité. Le « score FER » était retenu pour l'analyse, de 0 à 35 (score brut).

3. Méthodologie statistique

Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SPSS 22 d'IBM. Après des tests préliminaires pour vérifier la normalité des variables, une analyse de variance (ANOVA) univariée paramétrique était ensuite appliquée afin de pouvoir comparer les moyennes de nos différentes variables pour les trois groupes (DFTc, MAc, TPP) et notamment celles des scores FER et mFP. En cas de différence significative retrouvée, une comparaison des moyennes entre chaque paire de groupes par des analyses *post-hoc* de Tukey était réalisée (Tableau en Annexes). Faisant l'hypothèse que l'âge et l'efficience cognitive globale peuvent avoir un impact sur la mini-SEA, ces deux variables ont été retenues comme des covariables de nuisance dans des ANOVAs parallèles. Les moyennes marginales estimées en fonction de l'âge et du MMSE (*i.e.* moyennes recalculées automatiquement pour annuler l'effet de l'âge et du MMSE sur elles) étaient ensuite comparées par paires de groupes après un test de Bonferroni pour comparaisons multiples.

Résultats

Toutes les analyses post-hoc et après ajustement sont détaillés en Annexes.

1. Population de l'étude

Sur les 422 patients ayant reçu au moins une évaluation par la mini-SEA entre Mai 2016 et Septembre 2022, 92 remplissaient les critères d'inclusion. Trois patients du groupe DFTc et 11 patients du groupe TPP avaient été exclus en raison de co-morbidités (épilepsie, alcool ...). Au total, 78 patients ont été analysés (Figure 2). Au sein du groupe TPP qui contenait 24 patients, 10 patients présentaient un trouble bipolaire et 12 patients un épisode dépressif caractérisé. Deux patients seulement présentaient un trouble schizo-affectif.

Il y avait 38 patients (24 hommes) dans le groupe DFTc avec un âge moyen de $61,8 \pm 7,8$ ans, 16 dans le groupe MAc (10 hommes) avec un âge moyen de $65,9 \pm 7,2$ ans et 24 dans le groupe TPP (12 hommes) avec un âge moyen $59 \pm 8,1$ ans (Tableau 1). Il existait une différence d'âge significative entre nos trois groupes ($p < 0,001$). Après une analyse inter-groupes (Tableau A en Annexes), **on retrouve une moyenne d'âge des patients du groupe MAc supérieure à celle du groupe TPP ($p=0,007$)**, mais pas de différence de moyenne d'âge entre les groupes DFTc et MAc ($p=0,152$) et DFTc et TPP ($p=0,195$). Il n'y avait pas de différence significative de sexe, de latéralité et de niveau socio-culturel.

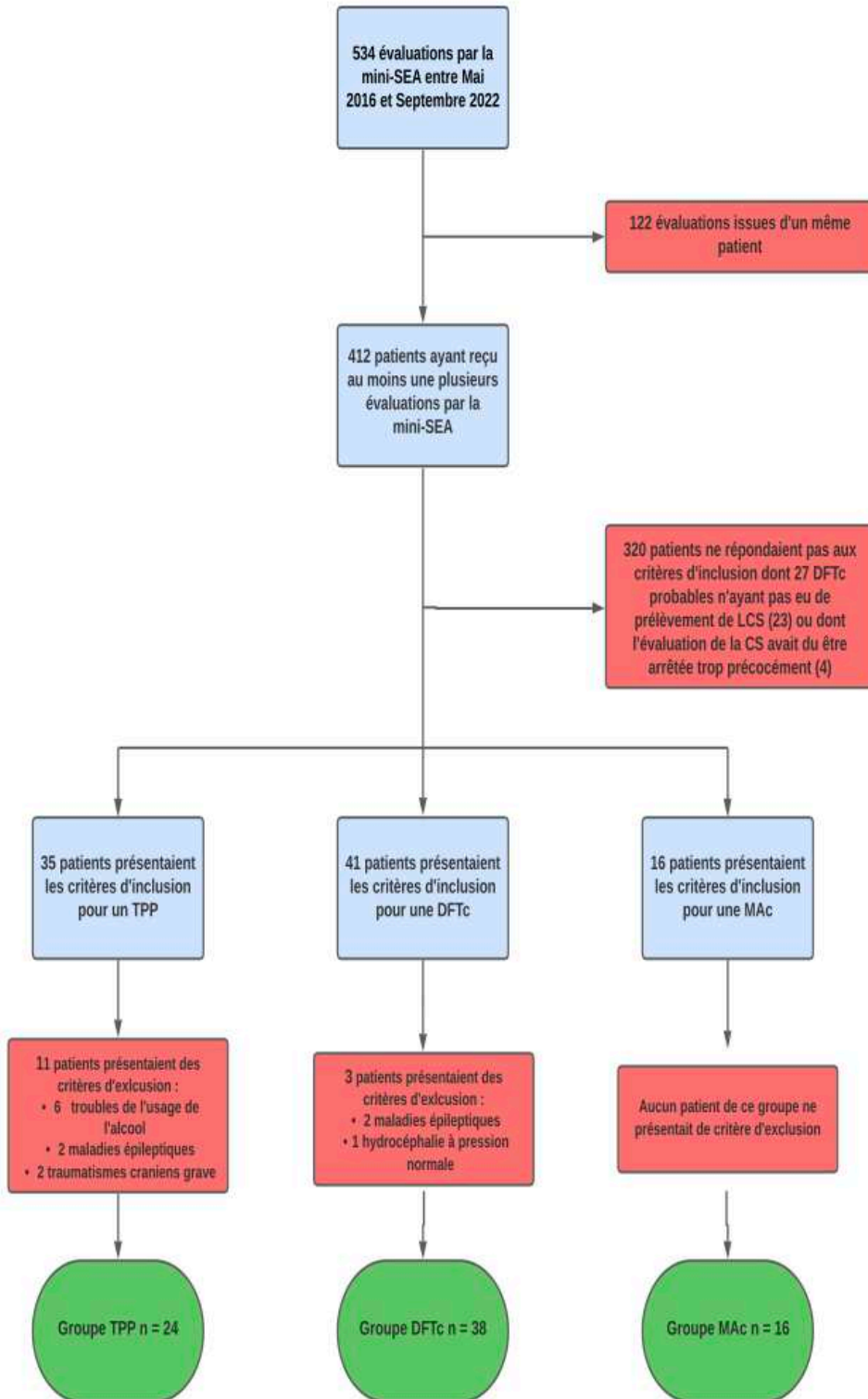


Figure 2 - Diagramme de flux.

		DFTc (n = 38)	TPP (n = 24)	MAc (n = 16)	p
Âge moyenne) (écart-type)		65.4 (8.59)	61.5 (8.79)	70.2 (8.10)	< 0,001
Sexe, n (%)	Masculin	24 (63%)	12 (50%)	10 (62%)	0,56
Latéralité, n (%)	Droitier	35 (92%)	21 (88%)	13 (81%)	0,56
NSC (1,2,3), n	1	21 (55%)	19 (79%)	9 (56%)	0,34
	2	5 (13%)	1 (4.2%)	1 (6.2%)	-
	3	12 (32%)	4 (17%)	6 (38%)	
Score moyen au MMSE (moyenne ± écart-type)		22,83 ± 4,66	20,13 ± 4,380	24,50 ± 3,349	0,008

Tableau 1. Caractéristiques des patients et significativité de l'ANOVA.

Le score moyen au MMSE (total sur 30) était de $22,8 \pm 4,7$ pour le groupe DFTc, pour le groupe MAc de $20,1 \pm 4,4$ et de $24,5 \pm 3,3$ pour le groupe TPP avec une différence significative entre les 3 groupes en ANOVA ($p = 0,008$) (Tableau 1). De manière similaire à l'âge, **le score moyen du MMSE différait uniquement entre les groupes MAc et TPP avec une moyenne significativement supérieure pour le groupe TPP ($p = 0,006$) en comparaison inter-groupe.**

Ces résultats sont illustrés par des box plots dans la [Figure 3](#).

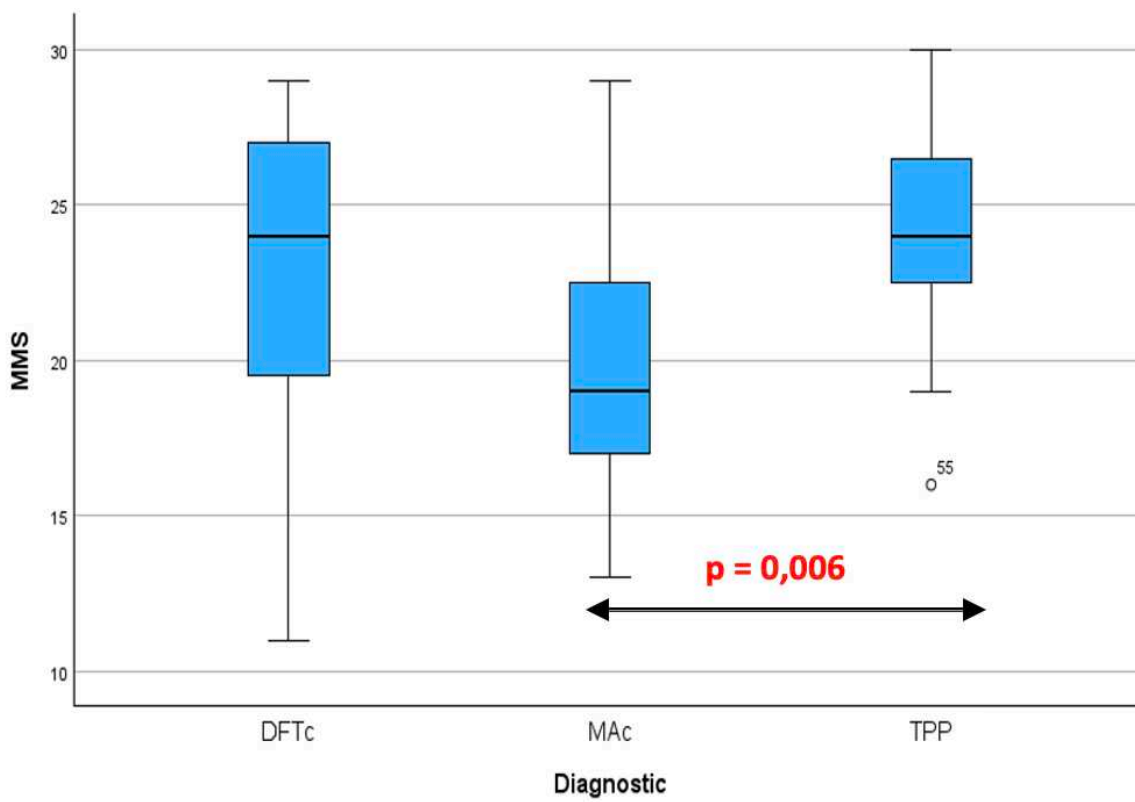
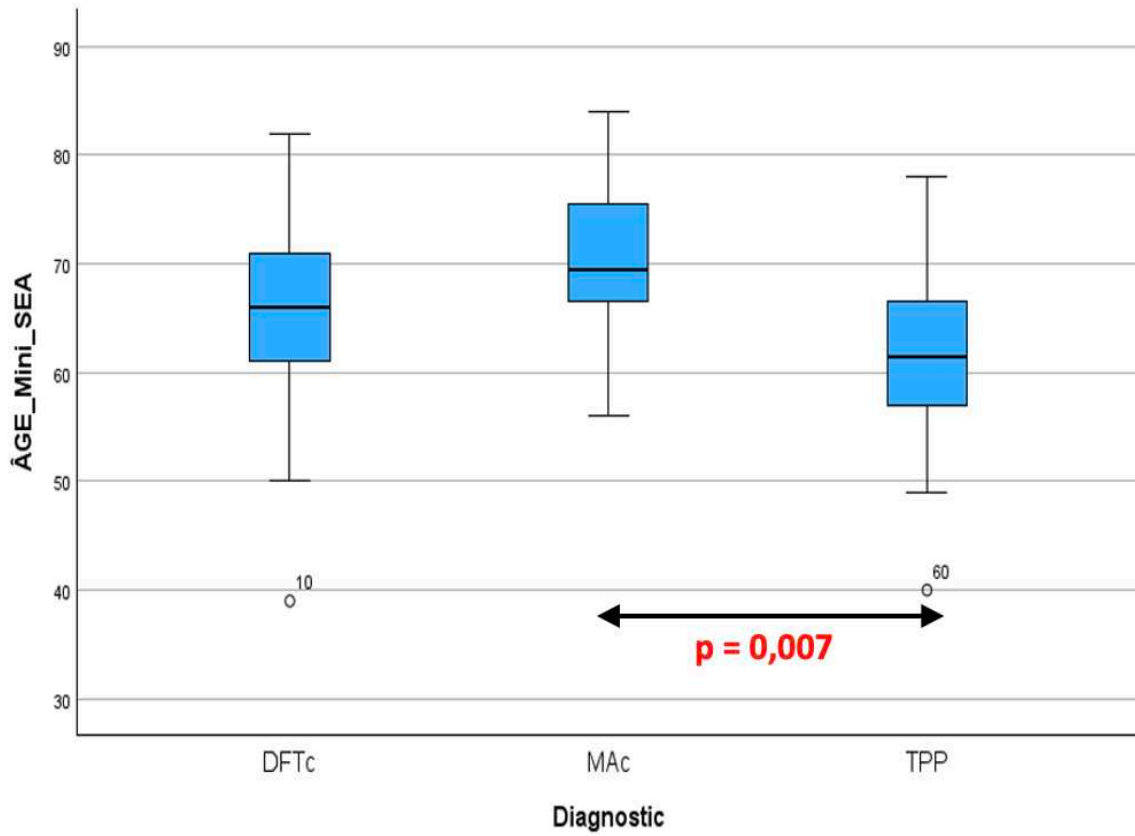


Figure 3. Box plots représentant la répartition des médianes d'âge et des scores MMSE. La barre noire à l'intérieur des boîtes (box) représente la moyenne.

2. Évaluation comportementale

En omettant le critère d'imagerie, 12 patients sur 16 du groupe MAc soit 75% et 14 patients sur 24 du groupe TPP soit 58% remplissaient au moins les critères de DFTc possible. L'apathie et les stéréotypies étaient deux symptômes répartis équitablement dans nos trois groupes. Les patients DFTc semblaient présenter davantage de perte d'empathie que les patients MAc. L'hyperorativité et la désinhibition semblaient être retrouvées plus fréquemment chez les patients DFTc et MAc par rapport au groupe TPP (Tableau 4 et Figure 4).

Critère validé	Groupe DFTc (n = 38)	Groupe TPP (n = 24)	Groupe MAc (n = 16)	p
Apathie, n (pourcentage)	33 (87%)	19 (79%)	11 (69%)	0.27
Désinhibition, n (pourcentage)	33 (87%)	11 (46%)	11 (69%)	<0.01
Hyperorativité, n (pourcentage)	30 (79%)	7 (29%)	11 (69%)	<0.001
Perte d'empathie, n (pourcentage)	26 (68%)	11 (46%)	5 (31%)	0.028
Stéréotypies, n (pourcentage)	28 (74%)	13 (54%)	13 (81%)	0.16

Tableau 4. Répartition des critères de Rascovsky en pourcentages.

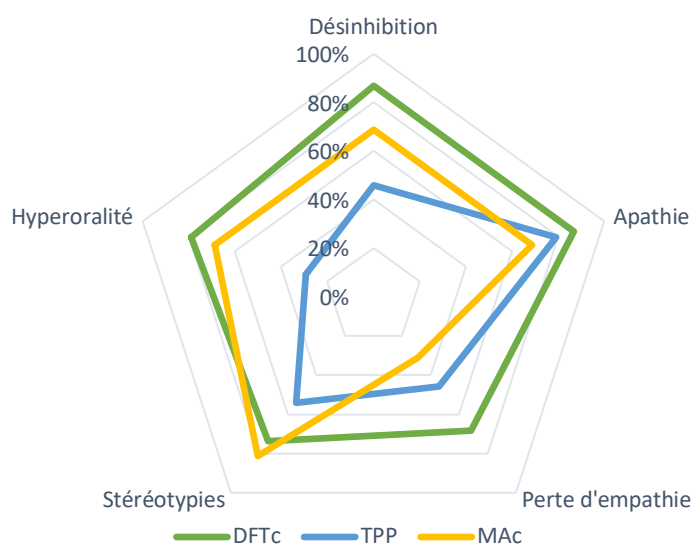


Figure 4. Radar chart indiquant la complétion des critères de Rascovsky dans nos trois groupes.

Nous avons ensuite comparé la répartition des critères de Rascovsky entre les patients du groupe DFTc et ceux des deux sous-groupes principaux du groupe TPP (Tableau 5 et 6) que sont le trouble bipolaire (n=10) et l'épisode dépressif caractérisé (n=12). Seule l'hyperoralité était significativement plus présente dans le groupe DFTc par rapport au groupe trouble bipolaire ($p < 0,001$). La désinhibition quant à elle était significativement plus présente dans le groupe DFTc par rapport au groupe de patients dépressifs ($p < 0,001$). Ces données sont illustrées dans la Figure 5.

Critère validé	Diagnostic DFTc (n = 38)	Diagnostic Trouble bipolaire (n = 10)	p
Apathie, n (pourcentage)	33 (87%)	7 (70%)	0,34
Désinhibition, n (pourcentage)	33 (87%)	7 (70%)	0,34
Hyperoralité, n (pourcentage)	30 (79%)	1 (10%)	<0.001
Perte d'empathie, n pourcentage	26 (68%)	4 (40%)	0.14
Stéréotypies, n (pourcentage)	28 (74%)	5 (50%)	0.25

Tableau 5. Répartition des critères de Rascovsky en pourcentages dans le groupe DFTc et le sous-groupe « Trouble bipolaire »

Critère validé	Diagnostic DFTc (n = 38)	Diagnostic Episode dépressif caractérisé (n = 12)	p
Apathie, n (pourcentage)	33 (87%)	11 (92%)	1
Désinhibition, n (pourcentage)	33 (87%)	3 (25%)	<0.001
Hyperoralité, n (pourcentage)	30 (79%)	6 (50%)	0,071
Perte d'empathie, n pourcentage	26 (68%)	6 (50%)	0.34
Stéréotypies, n (pourcentage)	28 (74%)	8 (67%)	0.72

Tableau 6. Répartition des critères de Rascovsky en pourcentages dans le groupe DFTc et le sous-groupe « Episode dépressif caractérisé »

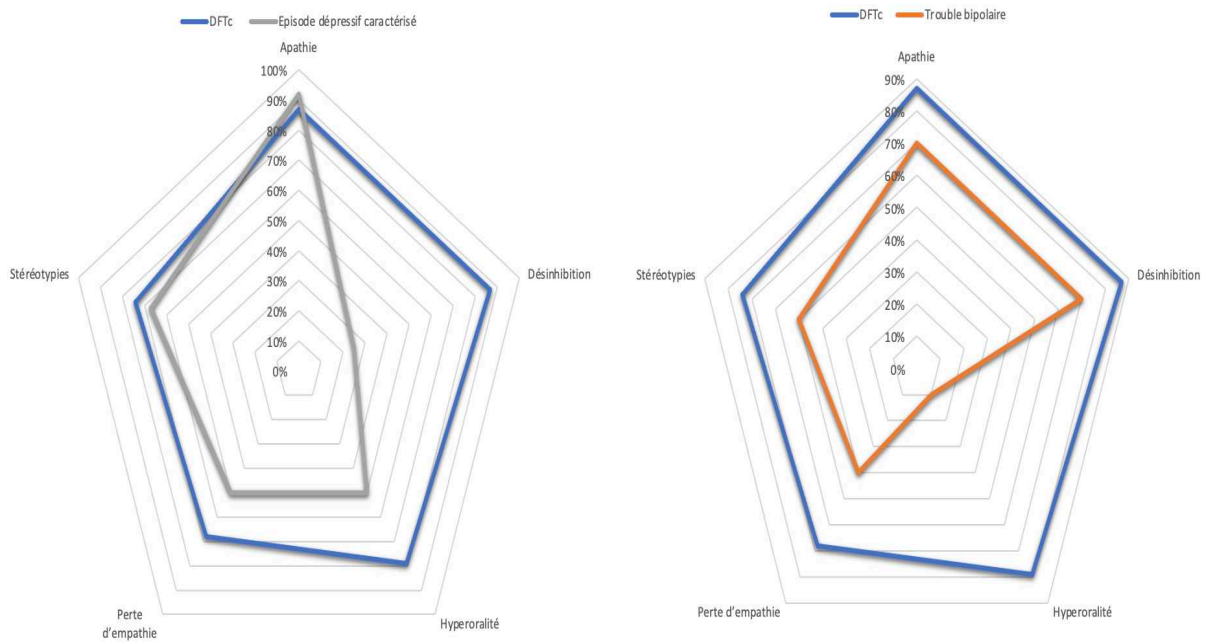


Figure 5. Radar chart comparant la complétion des critères de Rascovsky entre les patients DFTc et les patients présentant un épisode dépressif majeur et les patients avec un trouble bipolaire.

3. Scores de la mini-SEA

a. Avant ajustement

Sur les 78 patients de la cohorte, 34 patients n'avaient pas pu réaliser le test mFP, soit 44% des patients. Le score FER manquait pour seulement un patient du groupe TPP. Les analyses suivantes tiennent compte de ces effectifs. Entre les trois groupes, **une différence significative était retrouvée (Tableau 7) pour le score FER ($p < 0,001$)** et non pour le score mFP ($p = 0,916$). En analyse deux à deux, **les DFTc présentaient un score FER significativement inférieur aux groupes TPP ($p = 0,002$) et MAc ($p = 0,02$)**. Il n'y avait pas de différence entre nos paires de groupes pour le score mFP. Ces résultats sont illustrés par des box-plots dans la Figure 6.

	DFTc	MAc	TPP	p
Test des faux-pas modifié (mFP)	25,25 ± 7,697	26,44 ± 5,681	25,60 ± 6,957	0,916
Test de reconnaissance émotionnelle (FER)	20,24 ± 6,214	24,56 ± 4,098	25,30 ± 4,456	<0,001

Tableau 7. Score moyen FER et mFP dans chaque groupe (ANOVA).

b. Après ajustement

Après ajustement sur l'âge, le score total du FER pour le groupe DFTc restait significativement inférieur à celui des MAc ($p = 0,001$) et des TPP ($p = 0,003$). Il n'y avait pas de différences significatives des moyennes marginales estimées des scores mFP entre chaque paire de groupes en contrôlant l'âge. Après ajustement sur le MMSE, le score total du test FER des patients du groupe DFTc restait significativement inférieur aux groupes MAc ($p=0,036$) et TPP ($p=0,011$). Après ajustement sur le MMSE, il n'y avait toujours pas de différences inter-groupe du score total mFP.

Ces résultats après ajustement sont détaillés en Annexes sur les Tableaux B à E.

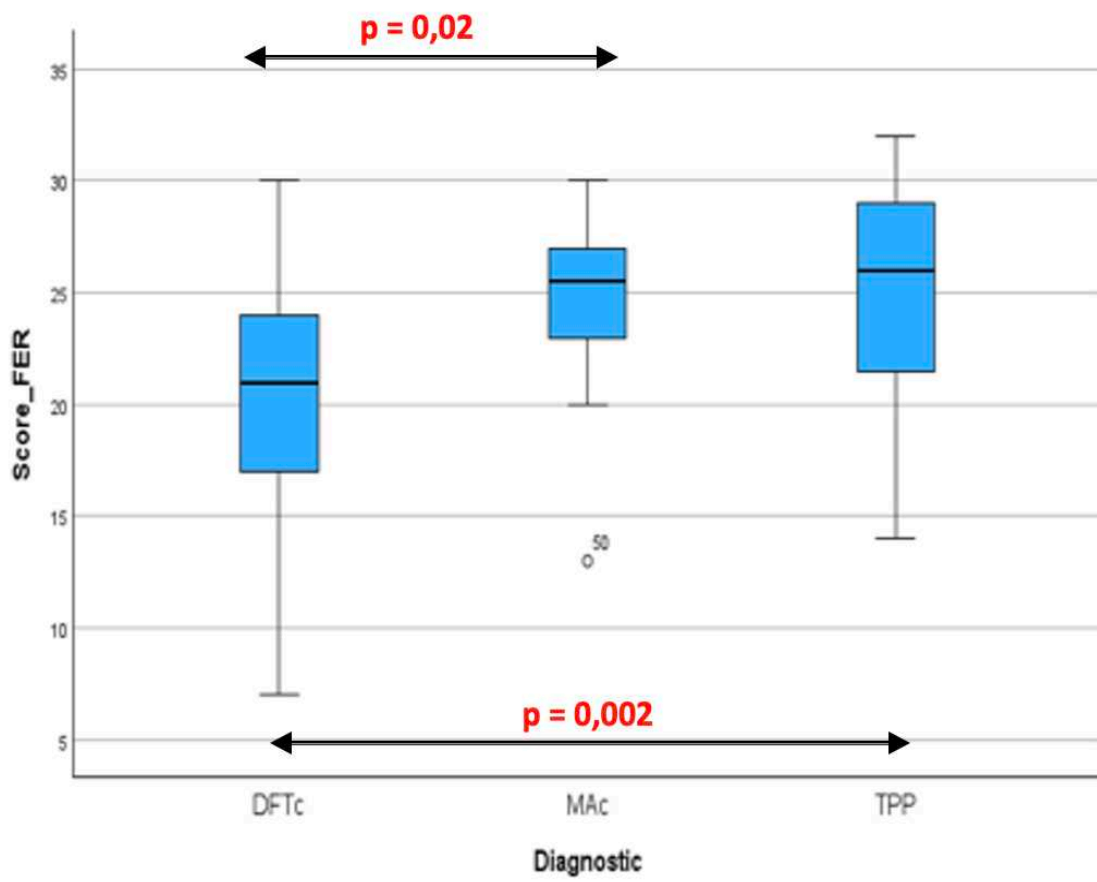


Figure 6. Box plots représentant la répartition des médianes aux scores FER.

Discussion

Dans cette étude monocentrique rétrospective comparant les symptômes comportementaux et les performances en cognition sociale chez des patients avec DFTc, MAc et TPP ayant tous fait l'objet d'une suspicion de DFTc, nous avons (1) décrit que tous les critères étaient plutôt bien distribués dans nos 3 groupes avec une tendance plus importante à la désinhibition, la perte d'empathie et l'hyperorativité chez les patients avec une DFTc. Ces tendances étaient moins marquées entre les groupes avec DFTc et Mac, sauf pour la perte d'empathie ; (2) les patients avec une DFTc avaient de moins bons résultats ceux avec une MAc ou un TPP au score FER ; et (3) que le score mFP n'avait pas permis de discriminer nos patients, notamment en raison de 44% de données manquantes.

A notre connaissance, cette étude est la première à décrire les critères de Rascovsky *et al.* et à apprécier les capacités discriminantes de l'évaluation de la cognition sociale dans le diagnostic différentiel entre une DFTc, une MAc et un TPP dans un contexte clinique déterminé par une suspicion initiale de DFTc. Cette analyse a été réalisée après l'étude rétrospective rigoureuse des dossiers de chaque patient de l'étude, une fois la suspicion renforcée ou écartée par les différents résultats d'examens et le suivi clinique, lesquels étaient appréciés lors de réunions multidisciplinaires expertes.

1. Description des critères de Rascovsky dans nos trois groupes

Selon les critères actuels proposés par Rascovsky *et al.* (2), 75% des patients avec MAc et 58% des patients avec TPP présentaient cliniquement une DFTc possible dans notre étude. L'apathie semble être le critère le plus fréquent dans le groupe TPP (79%), tandis que les stéréotypies étaient le critère le plus fréquent (81%) dans le groupe MAc. Si les autres critères de DFTc semblaient concerner moins d'un

patient sur deux dans le groupe TPP (Désinhibition et Perte d'empathie, 46% pour les deux), ils concernaient en revanche une majorité de patients avec MAc (Apathie, Désinhibition, Hyperoralité, 69% pour les trois), à l'exception de la perte d'empathie, rapportée uniquement chez 1 patient sur 3 dans le groupe MAc (31%). Celle-ci était rapportée à hauteur de 46% dans le groupe TPP. La méta-analyse d'Ossenkopele et al. sur laquelle se base les critères diagnostiques de MAc que nous avons retenus avait comparé les prévalences de chacun critère de Rascovksy (66) : la désinhibition et l'hyperoralité étaient significativement moins présentes dans le groupe MAc par rapport au groupe DFTc. Sur le plan descriptif, ce que nous retrouvons dans nos groupes semble cohérent avec ces résultats publiés, même si ces symptômes étant tout de même nettement partagés dans les deux groupes, ils ne sauraient orienter efficacement leur différenciation clinique.

Puisque le groupe de patients avec TPP est hétérogène sur le plan diagnostique, nous avons souhaité voir si les critères de Rascovsky *et al.* étaient remplis de la même manière selon le diagnostic psychiatrique. Ainsi, on peut noter que l'apathie était plus fréquemment retrouvée dans le sous-groupe de personnes avec épisode dépressif majeur (92%) que chez les personnes avec trouble bipolaire (70%) et qu'à l'inverse, la désinhibition était plus fréquente dans ce second groupe (70%) que chez le premier (25%). Ce dernier critère est le plus souvent rempli chez ces patients avec troubles bipolaires en raison d'une possible impulsivité et de la présence fréquente d'actes irréflechis (67), qui diffèrent cependant de la perte des convenances sociales ou d'un comportement socialement inapproprié retrouvés dans la DFTc, justifiant peut-être de démembrer le concept multidimensionnel de « désinhibition » dans de futures études. Une autre différence notable concerne l'hyperoralité, retrouvée chez 50% des patients avec une dépression (et seulement 10% des patients avec trouble bipolaire) sans

différence significative avec le groupe DFTc. La « *diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours* » fait en effet partie des critères diagnostiques de l'épisode dépressif majeur issu du DSM-5 (49).

Les stéréotypies, tout comme l'apathie, ne semblaient pas être un facteur discriminant entre nos trois groupes. Les patients avec troubles bipolaires présentent classiquement une agitation psychomotrice prenant la forme d'un comportement complexe ou ritualisé (va-et-vient incessants par exemple). Les ruminations, idées fixes et discours stéréotypés (centrées souvent sur la mort chez les patients âgés), et l'écholalie sont également fréquents en cas de dépression avec caractéristiques catatoniques. Une analyse plus fine de ce critère dans notre série retrouvait des comportements simples répétitifs (tapotements par exemple) plus fréquents chez les patients DFTc.

Si elles restent pertinentes pour identifier les symptômes / critères les plus spécifiques du diagnostic de DFTc (en l'occurrence, l'hyperoréalité et la perte d'empathie), ces données soulèvent plusieurs limites qui mériteraient d'être surmontées dans de futures études. L'étude étant basée sur une lecture rétrospective des dossiers, celle-ci a pu se limiter à la présence de mots clefs très dépendants de la subjectivité du clinicien, sans analyse clinique poussée. Les différences mentionnées plus haut sur des concepts cliniques aux acceptions larges et multiples, tels que la désinhibition, les stéréotypies ou l'apathie, expliquent sans doute les larges chevauchements retrouvés entre le groupe TPP et DFTc, voire entre DFTc et MAc.

A titre d'illustration, l'apathie, qui ne semble pas être un critère discriminant entre nos trois groupes, mérite néanmoins un approfondissement, d'autant plus que c'est le comportement le plus fréquemment observé chez les patients avec trouble neurocognitif majeur (68,69), avec une prévalence estimée à 90%. Elle est

fréquemment décrite comme un comportement aspécifique dans la littérature. Pourtant, son évaluation au quotidien repose encore trop souvent sur une définition traditionnelle et unitaire, déduite de l'observation comportementale, c'est-à-dire une « réduction des activités intentionnelles le plus souvent relié à un manque de motivation ». Cependant son origine serait plus complexe et non le résultat unique d'un manque de motivation (70), différents mécanismes reposant sur des processus neurocognitifs et affectifs distincts ont ainsi été proposés dans la littérature scientifique (e.g. Stuss et al. et Levy et al. (71,72). Plusieurs échelles psycho-comportementales intègrent certaines de ces distinctions, notamment L'*apathy evaluation scale* (73), qui n'avait pourtant pas réussi à discriminer les patients DFTc des patients MA « classique » (74). Nous n'avons pas retrouvé de données intégrant cette approche intégrative ou qualitative de l'apathie dans le diagnostic différentiel entre des patients DFTc, MAc ou TPP et cela pourrait faire l'objet de travaux futurs.

2. Comparaison avec la littérature et interprétation des résultats aux scores et FER et mFP de la mini-SEA

Le deuxième objectif de notre étude visait à étudier les performances discriminantes des deux tests de la mini-SEA dans le diagnostic différentiel entre les trois entités cliniques de notre étude.

a. Entre patients avec DFTc et patients avec MAc

Nous avons observé que les patients avec DFTc avaient des performances moindres en reconnaissance des émotions faciales par rapport aux patients avec MAc et TPP, cet effet étant préservé après ajustement sur l'âge et les performances cognitives globales. La question des troubles de la reconnaissance faciale dans la MA a souvent

fait débat depuis les premiers travaux, conduits à Lille (Lavenu et al. 1998 (75)). Depuis ces vingt dernières années, la littérature s'accorde sur le fait que ces troubles sont minimes au stade débutant de la MA, mais qu'avec l'avancée de la maladie, des troubles plus sévères s'observent, corrélés à différentes variables de sévérité (76).

Dans la MAc plus spécifiquement, les données d'évaluation de la cognition sociale sont plus rares et reposent principalement sur des études de cas. L'étude de 2013 de Souza *et al.* (61) décrivait un échantillon de 8 patients avec MAc avec une altération sévère du score FER (par rapport à une population de sujets sains) pour 5 d'entre eux. Une autre étude de cas rapportée par Duclos et al. en 2016 (62) décrivait le cas d'une patiente de 61 ans présentant 4 des 5 critères comportementaux proposés par Rascovsky *et al.*, une atrophie prédominant dans les régions frontales sur l'IRM cérébrale et des biomarqueurs du LCS en faveur d'une pathologie de type Alzheimer. Elle bénéficia de deux évaluations de la cognition sociale à deux temps T1 et T2 séparées d'un an et comparées à celle d'une population contrôle de 20 sujets sains similaire en âge et en niveau d'éducation. En bref, la patiente présentait des performances significativement inférieures en théorie de l'esprit (test du Tom-15) et en connaissance des normes sociales à la première évaluation, qui restaient globalement stables avec le temps.

Dans une étude récente évaluant la cognition sociale de Singleton *et al.* un groupe de patients avec une MAc avait été comparé à des patients avec DFTc et avec une MA « typique » : le score FER du groupe avec MAc était significativement supérieur à celui du groupe avec DFTc mais inférieur à celui du groupe avec MA « typique » (63). Ces résultats sont similaires à notre étude car les patients avec DFTc avaient de moins bonnes performances sur la reconnaissance des émotions faciales que les patients avec MAc et cela indépendamment de l'âge et de l'efficacité cognitive globale.

Nous n'avons pas retrouvé de données du test des faux pas (modifié ou non) chez des patients MAc.

En résumé, nos résultats semblent cohérents avec ceux de la littérature et nos données originales semblent apporter de nouveaux éléments montrant que l'évaluation actuelle de la cognition sociale ne permet pas une discrimination complète entre DFTc et Mac, malgré une différence observée dans la reconnaissance des émotions faciales. Notre étude montre néanmoins l'importance d'évaluer la cognition sociale dans ce phénotype rare de la MA, étant données les perturbations qui y sont retrouvées.

b. Entre patients avec une DFTc et ceux avec un TPP

Pour ce qui est de la comparaison avec un groupe de patients avec des TPP hétérogènes (c'est à dire composés de personnes avec des diagnostics psychiatriques variés), deux études de Gossink *et al.* en 2018 et Fieldhouse *et al.* en 2023 (77,78) retrouvaient des scores significativement inférieurs au test FER chez les patients avec une DFTc.

Les données issues du test des faux pas sont discordantes. En effet, tandis que cette même étude de Gossink *et al.*(78) ne retrouvait pas non plus de différence significative entre ces deux groupes. L'étude de Delbeuck *et al.* de 2020, retrouvait quant à elle une différence significative entre un groupe avec DFTc et un sous-groupe avec un TPP issu d'un groupe « non-DFTc » (79). Néanmoins, une discordance entre les deux études pourrait s'expliquer par le design de chaque étude : là où Gossink *et al.* incluaient 33 patients avec un TPP (pour spécifiquement tester la capacité discriminante de leurs tests à les différencier de la DFTc), Delbeuck *et al.* incorporaient certains patients avec un TPP dans un groupe plus hétérogène de 25 personnes sans

DFTc. Par rapport à ces deux études, nous avons utilisé une version modifiée et réduite du test des faux pas. Il est possible que la moindre fatigabilité ressentie lors de la passation de la mini-SEA puisse avoir joué un rôle dans la différence de nos résultats avec ces deux études, de même qu'on peut faire l'hypothèse d'une moindre sensibilité de la version de la mini-SEA (contenant moins d'items) par rapport à la version originale utilisée dans Delbeuck *et al.*(57). Enfin, la proportion importante de données manquantes au score mFP dans notre étude (44%) peut également expliquer cette discordance.

En marge de ces études considérant les patients avec un diagnostic psychiatrique dans un groupe hétérogène, formé en contraste à des patients DFTc, nous avons retrouvé trois études comparant un groupe de patients avec DFTc avec des groupes de patients avec un diagnostic psychiatrique homogène, sans suspicion de DFTc initiale. L'étude de Bertoux *et al.* publiée en 2012 (55) basée sur l'utilisation de la mini-SEA retrouvait une moins bonne performance du groupe avec DFTc pour chacun des sous-scores FER et mFP par rapport à des patients présentant un épisode dépressif majeur selon les critères du DSM-4 (80). L'étude de Chiu *et al.* de 2018 (81) portant sur deux groupes identiques retrouvait également une moins bonne performance chez les patients avec DFTc pour la reconnaissance des émotions faciales issu du *Facial Expression of Emotion : Stimuli and Test (FEEST)* de Young *et al.*(82) qui est également basé sur les visages dits « d'Ekman ». Lichtenstein *et al.* en 2022 (83) avaient comparé les scores issu d'un test similaire, *The Penn Emotion Recognition Task*,(84) et celui du test classique des Faux Pas; avec une différence significative entre les deux pour les deux scores, toujours en défaveur des patients avec une DFTc par rapport à un groupe de patients souffrant d'un épisode dépressif caractérisé. Une seule étude de Barbosa *et al.* en 2023 (basée sur la mini-SEA également) avait

effectué une comparaison avec un groupe de patients avec troubles bipolaires, sans retrouver de différence significative au score FER, ni au score mFP (85).

Considérés ensemble, les études semblent cependant concorder sur la capacité du test FER à retrouver une différence entre les groupes, ce qui en soit va dans le sens des recommandations établies récemment par Ducharme et *al.* en 2020 (28). En parallèle, les études focalisées sur des groupes homogènes en termes de diagnostic psychiatrique semblent, elles, retrouver des différences nettes aux deux tests lorsque la DFTc est comparée à la dépression (Bertoux *et al.*, Chiu *et al.*), mais pas au trouble bipolaire (Barbosa *et al.*). Notons que l'étude de Barbosa intégrait des diagnostics de troubles bipolaires de types 1 et 2, un élément à dissocier dans de futures études.

3. Perspectives

a. Dépasser le concept de TPP

Le contexte choisi dans notre étude est le contexte idéal - car le plus réaliste - pour investiguer les différences cognitives entre DFTc et TPP. En effet, puisque nous sommes partis d'une suspicion initiale de DFTc, les patients avec TPP avaient forcément des points communs cliniques notables avec la DFTc, et ainsi on peut faire l'hypothèse de points communs cognitifs qui expliqueraient ces similarités cliniques qui mettent en échec le diagnostic différentiel. Dans ce contexte défini par la suspicion initiale de DFTc, il n'est ainsi pas surprenant que nos populations soient moins différentes sur les tests utilisés pour les évaluer. Par ailleurs, le concept de TPP fait inclure dans un même groupe des sujets hétérogènes sur le plan diagnostique pouvant expliquer également l'absence de différence de résultats. Ainsi, il est possible qu'avoir à la fois des patients avec un trouble dépressif majeur et d'autres avec un trouble

bipolaire vienne niveler les différences potentielles. Cependant, nos effectifs étaient trop faibles pour que des analyses en sous-groupes soient robustes, surtout lorsqu'on considère les données manquantes au test mFP. De futures études pourront investiguer si, au sein d'un groupe TPP, des profils différents existent selon les diagnostics psychiatriques. Ainsi, notre étude partage les forces des études de Gossink *et al.* et Delbeuck *et al.*, à savoir un contexte d'évaluation marqué par une suspicion de DFTc. Mais elle en partage également les faiblesses, telle qu'une confusion des diagnostics psychiatriques en un groupe unique. Il semble évident d'aller au-delà du concept – simpliste - de TPP pour évaluer les différences avec les sous-groupes psychiatriques. Par ailleurs, nous n'avons pas pris en considération les antécédents psychiatriques des patients DFTc (ou Mac), ce qui ajoute un potentiel facteur confondant.

b. Approche qualitative de la cognition sociale

Notre étude s'est focalisée sur les sous-scores. Pourtant, les neuropsychologues rapportent souvent des différences qualitatives, qui n'ont jusqu'à présent fait l'objet d'aucune étude systématique. L'analyse des réponses et des erreurs aux tests, et notamment à ceux évaluant la cognition sociale, pourrait ainsi permettre de dégager des profils qualitatifs différents entre DFTc et TPP. On pourrait faire l'hypothèse d'un échec au test des faux pas causé par une sous-mentalisation dans la DFTc, et par une sur-mentalisation en cas de trouble anxieux, par exemple. Ainsi, l'étude de *Barbosa et al.* (85) qui ne retrouvait aucune différence sur le score total du mFP mettait toutefois en évidence une différence significative sur la capacité à détecter les faux pas, plus élevée dans le trouble bipolaire que dans la DFTc. Ainsi, si les deux groupes cliniques sont marqués par des difficultés à expliquer les faux pas, les patients avec DFTc seraient malgré tout plus gênés à les identifier en premier lieu. Dans cette optique

qualitative, l'administration du test complet des faux pas pourrait être plus efficace, même si elle apparaît comme une solution moins pratique, son administration en pratique courante semblant impliquer plusieurs limites (notamment au niveau du temps d'administration). De manière similaire, une approche qualitative pourrait être envisagée avec le test FER : des analyses de persévérations pourraient ainsi être plus fréquentes dans la DFTc. Dans l'étude de Chiu *et al.* (74) les patients devaient estimer l'intensité de l'émotion des visages en fonction d'une autre émotion qui leur était proposée, celle-ci était soit congruente (par exemple, ils devaient estimer l'intensité de la tristesse lorsqu'un visage triste était montré), soit incongruente (estimer l'intensité de la tristesse lorsqu'un visage joyeux était montré). De manière intéressante, les patients déprimés surestimaient uniquement les émotions faciales négatives congruentes (surestimation de la tristesse devant un visage triste par exemple) tandis que les patients avec DFTc sous-estimaient les émotions congruentes et surestimaient les émotions non-congruentes (81).

4. Faiblesses et forces de l'étude

Le caractère monocentrique est évidemment une des principales faiblesses de notre étude. A ce titre, les efforts du NIC-FTD pourront palier à cette faiblesse en permettant le partage de données issues de plusieurs pays. La mini-SEA étant la batterie la plus utilisée en Europe (sondage du consortium SIGNATURE mené en 2023), une telle étude paraît faisable avec cette batterie. Le biais de recrutement d'un centre expert était négligeable car nous nous sommes justement intéressés à une population de patients au cœur d'un diagnostic difficile malgré plusieurs évaluations parfois pluridisciplinaires.

Aucun patient de notre groupe MAc n'avait de confirmation diagnostique certaine sur le plan histopathologique ; ainsi une possible co-pathologie du spectre DLFT ne pouvait être écartée dans ce groupe. A l'inverse, 11 patients sur 38 présentaient une DFTc certaine confirmée par l'étude génétique ou histopathologique. Néanmoins, cela reste une limite commune à la majorité des études conduites dans le domaine. De plus le prélèvement de LCS qui était requis chez tous nos patients avec une DFTc « probable » rendaient hautement improbable la présence d'une pathologie de type Alzheimer chez ces patients et renforçait leur comparabilité avec le groupe MAc.

Nous l'avons déjà mentionné, l'inclusion dans le groupe TPP de troubles hétérogènes est une limite certaine à notre étude. Les fluctuations des symptômes psychologiques et comportementaux sont classiques chez les patients avec un TPP, notamment selon le type (trouble bipolaire de type 1, type 2, etc.) ou la phase (bipolaire en phase euthymique, maniaque ou bien dépressive par exemple) de leur maladie. De plus nous n'avons pas intégré de données sémiologiques pour nos patients avec un TPP : le caractère mélancolique ou catatonique d'un trouble dépressif serait par exemple une donnée clinique majeure et sa caractérisation est bien établie dans le DSM-5. L'impact de ces facteurs propres aux TPP sur la cognition sociale est incertaine.

Le fait qu'il y ait plus de 40% de données manquantes pour le score mFP est également une limite importante, même si elle traduit une réalité clinique : l'évaluation neuropsychologique privilégie les tests sujets à moins de facteurs confondants, et de préférence rapides, pour pouvoir être administrés en plus du bilan global, et pour diminuer la fatigabilité des patients. En cas d'évaluation de la cognition sociale, soumis à de fortes contraintes de temps, les neuropsychologues semblent privilégier la reconnaissance des émotions faciales en pratique courante, probablement en raison d'un rapport coût - bénéfice plus avantageux (plus rapide, moins sujets à des variables

confondantes que le mFP, induisant moins de sentiment d'échec et de fatigue, plus structuré...). Une des solutions passe par l'organisation rapide d'un bilan complémentaire dédié à la CS dès qu'il y a suspicion de DFTc sur l'évaluation clinique initiale. Cette solution pourrait aussi permettre une évaluation plus approfondie et multi-dimensionnelle intégrant d'autres niveaux non évalués par mini-SEA. Ce dernier point sera prochainement au cœur des recommandations d'un consortium d'harmonisation des pratiques neuropsychologiques relatives à la cognition sociale en Europe (SIGNATURE Initiative).

Il subsiste un manque certain d'études dans le domaine du diagnostic différentiel entre DFTc et TPP, ainsi qu'un manque d'études focalisées sur les mécanismes de la cognition sociale dans les maladies neurologiques en général. A ce titre, les études en psychiatrie sont plus développées. Nous considérons que le fait que cette étude soit le fruit d'une interaction pluridisciplinaire entre neurologues, psychiatres et neuropsychologues est une force, et devrait être une constante.

Tous les patients ont été inclus sur la base d'un "phénotype" comparable avec des symptômes comportementaux d'apparition tardive faisant évoquer une DFTc, un TPP ou une MAc et reflétant ainsi un scénario clinique difficile, mais réaliste.

Nous disposons d'un groupe conséquent de patients (n=16) dans le groupe "MAc", un point qui fait défaut à la plupart des études publiées (e.g. de Souza *et al.*) étant donnée la rareté de ce phénotype.

Il s'agit d'une tentative de réplique importante de résultats précédents, dont les résultats ont une grande valeur d'informativité pour les pratiques neurologiques et neuropsychologiques. Ces données soulignent que la CS peut donner des

informations importantes dans un raisonnement diagnostique, mais bien évidemment, comme tout signe clinique, ne doit pas être interprétée seule.

Conclusion

Porter un diagnostic de DFTc possible et/ou probable selon les critères actuels semble avoir trouvé ses limites dans le diagnostic différentiel avec une MAc ou un TPP.

L'utilisation constante des biomarqueurs permettra de mieux identifier la MAc. Elle reste un phénotype rare et peu décrit intégrant une altération de la cognition sociale qui mérite d'être étudiée.

Une atteinte sévère prédominant sur la reconnaissance des émotions faciales en début d'évolution pourrait orienter le clinicien vers une DFTc. Cependant, un tel résultat reste délicat à interpréter à l'échelle de l'individu et doit toujours s'intégrer dans un raisonnement diagnostique multimodal.

Une approche combinant le taux de NfL, une évaluation qualitative de la cognition sociale et l'établissement de grandes cohortes de TPP homogènes à la fois bien caractérisés sémiologiquement et potentiellement suspects de DFTc pourrait sûrement apporter une aide capitale à ce défi diagnostique.

De nombreuses études, à des niveaux aussi bien théoriques que cliniques sont encore nécessaires. Elles devront immanquablement impliquer neurologues, psychiatres et neuropsychologues pour garantir l'importance de l'évaluation de la cognition sociale dans les cas épineux de DFTc.

Annexes

Variable dépendante	(I) Diagnostic	(J) Diagnostic	Différence moyenne (I-J)	Erreur standard	p
Age	DFTc	MAc	-4,793	2,551	,152
		TPP	3,895	2,231	,195
	MAc	DFTc	4,793	2,551	,152
		TPP	8,688*	2,762	,007
	TPP	DFTc	-3,895	2,231	,195
		MAc	-8,688*	2,762	,007
MMSE	DFTc	MAc	2,708	1,271	,091
		TPP	-1,667	1,115	,299
	MAc	DFTc	-2,708	1,271	,091
		TPP	-4,375*	1,366	,006
	TPP	DFTc	1,667	1,115	,299
		MAc	4,375*	1,366	,006
Score mFP	DFTc	MAc	-1,194	2,846	,908
		TPP	-,350	2,422	,989
	MAc	DFTc	1,194	2,846	,908
		TPP	,844	2,990	,957
	TPP	DFTc	,350	2,422	,989
		MAc	-,844	2,990	,957
Score FER	DFTc	MAc	-4,326*	1,594	,022
		TPP	-5,068*	1,413	,002
	MAc	DFTc	4,326*	1,594	,022
		TPP	-,742	1,741	,905
	TPP	DFTc	5,068*	1,413	,002
		MAc	,742	1,741	,905

Tableau A. Comparaisons par paires de groupes des moyennes d'âge, du score au MMSE, du score total mFP et du score total FER.

(I) Diagnostic	(J) Diagnostic	Différence moyenne (I-J)	Erreur standard	Sig. ^a	Intervalle de confiance à 95 % pour la différence ^a	
					Borne inférieure	Borne supérieure
DFTc	MAc	-5,475*	1,808	,010	-9,908	-1,042
	TPP	-5,251*	1,518	,003	-8,973	-1,529
MAc	DFTc	5,475*	1,808	,010	1,042	9,908
	TPP	,224	2,022	1,000	-4,733	5,181
TPP	DFTc	5,251*	1,518	,003	1,529	8,973
	MAc	-,224	2,022	1,000	-5,181	4,733

a. Ajustement pour les comparaisons multiples : Bonferroni.

Tableau B. Comparaisons par paires des moyennes marginales estimées du score total FER pour chaque groupe en fonction de l'âge.

(I) Diagnostic	(J) Diagnostic	Différence moyenne (I-J)	Erreur standard	Sig. ^a	Intervalle de confiance à 95 % pour la différence ^a	
					Borne inférieure	Borne supérieure
DFTc	MAc	-,430	3,154	1,000	-8,330	7,470
	TPP	,541	2,519	1,000	-5,767	6,849
MAc	DFTc	,430	3,154	1,000	-7,470	8,330
	TPP	,971	3,369	1,000	-7,467	9,409
TPP	DFTc	-,541	2,519	1,000	-6,849	5,767
	MAc	-,971	3,369	1,000	-9,409	7,467

a. Ajustement pour les comparaisons multiples : Bonferroni.

Tableau C. Comparaisons par paires des moyennes marginales estimées du score total mFP pour chaque groupe en fonction de l'âge.

(I) Diagnostic	(J) Diagnostic	Différence moyenne (I- J)	Erreur standard	Sig. ^b	Intervalle de confiance à 95 % pour la différence ^b	
					Borne inférieure	Borne supérieure
DFTc	MAc	-4,341*	1,685	,036	-8,475	-,207
	TPP	-4,290*	1,432	,011	-7,802	-,777
MAc	DFTc	4,341*	1,685	,036	,207	8,475
	TPP	,051	1,873	1,000	-4,544	4,646
TPP	DFTc	4,290*	1,432	,011	,777	7,802
	MAc	-,051	1,873	1,000	-4,646	4,544

b. Ajustement pour les comparaisons multiples : Bonferroni.

Tableau D. Comparaisons par paires des moyennes marginales estimées du score total FER pour chaque groupe en fonction du MMSE.

(I) Diagnostic	(J) Diagnostic	Différence moyenne (I- J)	Erreur standard	Sig. ^a	Intervalle de confiance à 95 % pour la différence ^a	
					Borne inférieure	Borne supérieure
DFTc	MAc	-3,389	3,371	,964	-11,854	5,075
	TPP	-,191	2,434	1,000	-6,302	5,920
MAc	DFTc	3,389	3,371	,964	-5,075	11,854
	TPP	3,198	3,469	1,000	-5,512	11,908
TPP	DFTc	,191	2,434	1,000	-5,920	6,302
	MAc	-3,198	3,469	1,000	-11,908	5,512

a. Ajustement pour les comparaisons multiples : Bonferroni.

Tableau E. Comparaisons par paires des moyennes marginales estimées du score total mFP pour chaque groupe en fonction du MMSE.

Critères de Rascovsky (traduits en Français)

1. Pathologie neurodégénérative : Le critère suivant doit être présent

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

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

A. Désinhibition comportementale précoce^a

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

B. Apathie/Inertie précoce^a

Apathie
Inertie

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

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

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

Mouvements répétitifs simples
Comportements complexes compulsifs ou ritualisés
Stéréotypies verbales

E. Hyperoralité et changement des habitudes alimentaires^a

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

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

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

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

A. Remplit les critères de variant comportemental de DFT possible

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

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

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

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

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

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

C. Présence d'une mutation génétique pathogène

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

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

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

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

^aUn des symptômes suivants doit être présent.

Clinical bvAD

1. The clinical syndrome is characterized by:
 - A. Early, persistent, predominant, and progressive change or exacerbation of at least 2 of 5 core behavioral features of the diagnostic criteria for behavioral variant frontotemporal dementia (Rascovsky et al¹⁴):
 - I. Behavioral disinhibition (1 of the following symptoms must be present):
 - Socially inappropriate behavior
 - Loss of manners or decorum
 - Impulsive, rash, or careless actions
 - II. Apathy or inertia (1 of the following symptoms must be present):
 - Apathy
 - Inertia
 - III. Loss of empathy or sympathy (1 of the following symptoms must be present):
 - Diminished response to other people's needs and feelings
 - Diminished social interest, interrelatedness, or personal warmth
 - IV. Perseverative, stereotyped, or compulsive or ritualistic behavior (1 of the following symptoms must be present):
 - Simple, repetitive movements
 - Complex, compulsive, or ritualistic behaviors
 - Stereotypy of speech
 - V. Hyperorality and dietary changes (1 of the following symptoms must be present):
 - Altered food preferences
 - Binge eating or increased consumption of alcohol or cigarettes
 - Oral exploration or consumption of inedible objects
 - B. In addition, documented impairment in executive functions and/or episodic memory with relatively preserved language and visuospatial abilities.
2. Criteria for clinical bvAD are not met if the behavioral deficits are (better) accounted for by another concurrent (active) neurological (eg, Lewy body dementia) or nonneurological medical (eg, psychiatric) comorbidity, a known genetic variant associated with familial behavioral variant of frontotemporal dementia, or the use of medication.
3. Supportive features (not mandatory; categories A and B must be met):
 - A. Presence of hallucinations and/or delusions.
 - B. Alzheimer disease-specific (ie, temporoparietal pattern) and/or behavioral variant of frontotemporal dementia-specific neuroimaging features (ie, frontotemporal pattern) on magnetic resonance imaging, computed tomography, perfusion single-photon emission computed tomography, and/or fluorodeoxyglucose-positron emission tomography.

Possible bvAD

1. Meets criteria for clinical bvAD and
2. There is in vivo biomarker evidence for the presence of (1) β -amyloid pathology on amyloid positron emission tomography and/or in cerebrospinal fluid and/or (2) tau pathology in cerebrospinal fluid and/or plasma.

Probable bvAD

1. Meets criteria for clinical bvAD or possible bvAD, with additional in vivo tau positron emission tomography evidence for the presence of neocortical tau aggregates.

Definite bvAD

1. Meets criteria for clinical bvAD, possible bvAD, or probable bvAD, and
2. Presence of AD is established by
 - A. Histopathological indication of AD as the primary pathology on biopsy or at autopsy, or
 - B. Presence of a known genetic variant associated with familial AD.

Tiré d'Ossenkopele et al. 2022

Critères de recherche pour le variant comportemental de maladie d'Alzheimer proposé par Ossenkopele *et al* (66)

Critères diagnostiques d'un trouble neurocognitif frontotemporal (tirés du DSM-5) (49) .

A. Les critères d'un trouble neurocognitif majeur ou léger sont remplis.

B. Le trouble a un début insidieux et une progression graduelle.

C. Soit 1 ou 2 :

1. Variante comportementale :

a. Trois ou plus des symptômes comportementaux suivants :

i. Désinhibition comportementale.

ii. Apathie ou inertie.

iii. Pertes des capacités de sympathie ou d'empathie à l'égard d'autrui.

iv. Comportements persévérants, stéréotypés ou compulsifs/ritualisés.

v. Hyperoralité et modifications des comportements alimentaires.

b. Important déclin de la cognition sociale et/ou des fonctions exécutives.

2. Variante verbale :

a. Important déclin des habiletés langagières, sous la forme d'un appauvrissement du discours, d'un manque du mot, de la dénomination des objets, de la grammaire ou de la compréhension des mots.

D. Apprentissage, mémoire et fonctions perceptivomotrices relativement préservées.

E. La perturbation n'est pas mieux expliquée par une maladie cérébrovasculaire, une autre maladie neurodégénérative, les effets d'une substance ou un autre trouble mental, neurologique ou systémique.

Définition d'un trouble neurocognitif selon le DSM-5 (49).

Les troubles neurocognitifs (TNC) (correspondant dans le DSM-IV à « Démence, delirium, troubles amnésiques et autres troubles cognitifs ») commencent par l'état confusionnel, suivi des syndromes de TNC majeur, TNC léger, et leurs sous-types étiologiques. Les sous-types de TNC majeur ou léger sont le TNC dû à la maladie d'Alzheimer, le TNC vasculaire, le TNC avec corps de Lewy, le TNC dû à la maladie de Parkinson, le TNC frontotemporal, le TNC dû à une lésion cérébrale traumatique, le TNC dû à une infection par le VIH, le TNC dû à l'utilisation d'une substance/d'un médicament, le TNC dû à la maladie de Huntington, le TNC dû à une maladie à prions, le TNC dû à une autre affection médicale, le TNC dû à des étiologies multiples et le TNC non spécifié. La catégorie TNC recouvre le groupe des troubles dans lesquels le déficit clinique initial concerne les fonctions cognitives, et qui sont acquis plutôt que de nature développementale. Bien que des troubles cognitifs soient observables dans la plupart voire dans tous les troubles mentaux (p. ex. schizophrénie, troubles bipolaires), seuls les troubles dont les symptômes fondamentaux sont de nature cognitive sont inclus dans la catégorie TNC. Les TNC sont des troubles dans lesquels le déficit cognitif n'a pas été présent dès la naissance ou dans la petite enfance, et représentent donc un déclin par rapport à un niveau de fonctionnement antérieurement atteint. Les TNC sont les seuls au sein des catégories diagnostiques du DSM-5 à être des syndromes pour lesquels la neuropathologie sous-jacente, ainsi que fréquemment l'étiologie, peuvent potentiellement être déterminées.

Références

1. Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology*. 11 juin 2002;58(11):1615-21.
2. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. sept 2011;134(9):2456.
3. Greaves CV, Rohrer JD. An update on genetic frontotemporal dementia. *J Neurol*. 1 août 2019;266(8):2075-86.
4. Sellami L, Saracino D, Le Ber I. Genetic forms of frontotemporal lobar degeneration: Current diagnostic approach and new directions in therapeutic strategies. *Rev Neurol (Paris)*. sept 2020;176(7-8):571-81.
5. Rosso SM, Kaat LD, Baks T, Joosse M, de Koning I, Pijnenburg Y, et al. Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*. 1 sept 2003;126(9):2016-22.
6. Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, Miller BL, Rankin KP. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease; rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *J Clin Psychiatry*. févr 2011;72(2):126-33.
7. Mendez MF, Shapira JS, McMurtray A, Licht E. Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. janv 2007;15(1):84-7.
8. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal dementia - Kerrsens - 2008 - *European Journal of Neurology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 27 juill 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2007.02035.x>
9. Ducharme S, Pearl-Dowler L, Gossink F, McCarthy J, Lai J, Dickerson BC, et al. The Frontotemporal Dementia versus Primary Psychiatric Disorder (FTD versus PPD) Checklist: A Bedside Clinical Tool to Identify Behavioral Variant FTD in Patients with Late-Onset Behavioral Changes. *J Alzheimers Dis JAD*. 2019;67(1):113-24.
10. Ducharme S, Bajestan S, Dickerson BC, Voon V. Psychiatric Presentations of C9orf72 Mutation: What Are the Diagnostic Implications for Clinicians? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. juill 2017;29(3):195-205.
11. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Merikangas KR, Walters EE. Lifetime Prevalence and Age-of-Onset Distributions of DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry*. 1 juin 2005;62(6):593-602.
12. Kessler RC, Wang PS. The descriptive epidemiology of commonly occurring mental disorders in the United States. *Annu Rev Public Health*. 2008;29:115-29.
13. Karakus G, Tamam L. Impulse control disorder comorbidity among patients with bipolar I disorder. *Compr Psychiatry*. 2011;52(4):378-85.
14. Hollander E, Rosen J. Impulsivity. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2000;14(2 Suppl 1):S39-44.
15. Figee M, Pattij T, Willuhn I, Luigjes J, van den Brink W, Goudriaan A, et al. Compulsivity in obsessive-compulsive disorder and addictions. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll*

Neuropsychopharmacol. mai 2016;26(5):856-68.

16. Ducharme S, Price BH, Larvie M, Dougherty DD, Dickerson BC. Clinical Approach to the Differential Diagnosis Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Primary Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry*. sept 2015;172(9):827-37.

17. Pasquier F, Lebouvier T, Lebert F. Pasquier F, Lebouvier T, Lebert F. Frontotemporal Dementia Neuropsychiatric Symptoms of Cognitive Impairment and Dementia, vol. 51. Cham: Springer International Publishing; 2016. p. p. 279–302. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-39138-0_13.

18. Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 1 avr 2018;14(4):535-62.

19. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. mai 2011;7(3):263-9.

20. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chételat G, Teunissen CE, et al. Alzheimer's disease. *Lancet Lond Engl*. 24 avr 2021;397(10284):1577-90.

21. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: A retrospective study. *Lancet Neurol*. sept 2011;10(9):785-96.

22. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol*. 1 nov 2010;9(11):1118-27.

23. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. juin 2014;13(6):614-29.

24. Frontotemporal dementia: Clinicopathological correlations - Forman - 2006 - *Annals of Neurology* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 2 juill 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ana.20873>

25. Johnson JK, Head E, Kim R, Starr A, Cotman CW. Clinical and Pathological Evidence for a Frontal Variant of Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 1 oct 1999;56(10):1233-9.

26. Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, Kornak J, Furst AJ, Agarwal N, et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. *Neurology*. 6 déc 2011;77(23):2034-42.

27. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. Accuracy of the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease at National Institute on Aging Alzheimer's Disease Centers, 2005–2010. *J Neuropathol Exp Neurol*. avr 2012;71(4):266-73.

28. Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, van den Stock J, et al. Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders. *Brain J Neurol*. 1 juin 2020;143(6):1632-50.

29. Bergeron D, Beaugard JM, Guimond J, Fortin MP, Houde M, Poulin S, et al. Clinical Impact of a Second FDG-PET in Atypical/Unclear Dementia Syndromes. *J Alzheimers Dis JAD*. 2016;49(3):695-705.

30. Ulugut H, Trieu C, Groot C, van 't Hooft JJ, Tijms BM, Scheltens P, et al. Overlap of Neuroanatomical Involvement in Frontotemporal Dementia and Primary Psychiatric Disorders: A Meta-analysis. *Biol Psychiatry*. 1 mai 2023;93(9):820-8.
31. Phillips JS, Da Re F, Irwin DJ, McMillan CT, Vaishnavi SN, Xie SX, et al. Longitudinal progression of grey matter atrophy in non-amnesic Alzheimer's disease. *Brain*. 1 juin 2019;142(6):1701-22.
32. Singleton EH, Pijnenburg YAL, Sudre CH, Groot C, Kochova E, Barkhof F, et al. Investigating the clinico-anatomical dissociation in the behavioral variant of Alzheimer disease. *Alzheimers Res Ther*. 14 nov 2020;12(1):148.
33. Bøen E, Hjørnevik T, Hummelen B, Elvsåshagen T, Moberget T, Holtedahl JE, et al. Patterns of altered regional brain glucose metabolism in borderline personality disorder and bipolar II disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2019;139(3):256-68.
34. Hurwitz TA, Clark C, Murphy E, Klonoff H, Martin WRW, Pate BD. Regional Cerebral Glucose Metabolism in Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry*. 1 nov 1990;35(8):684-8.
35. Vijverberg EGB, Dols A, Krudop WA, Del Campo Milan M, Kerssens CJ, Gossink F, et al. Cerebrospinal fluid biomarker examination as a tool to discriminate behavioral variant frontotemporal dementia from primary psychiatric disorders. *Alzheimers Dement Amst Neth*. 2017;7:99-106.
36. Coppens S, Lehmann S, Hopley C, Hirtz C. Neurofilament-Light, a Promising Biomarker: Analytical, Metrological and Clinical Challenges. *Int J Mol Sci*. janv 2023;24(14):11624.
37. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. déc 1994;44(12):2308-14.
38. Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. févr 1997;24(1):29-36.
39. Boutoleau-Bretonnière C, Evrard C, Hardouin JB, Rocher L, Charriau T, Etcharry-Bouyx F, et al. DAPHNE: A New Tool for the Assessment of the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord EXTRA*. 18 déc 2015;5(3):503-16.
40. Lehingue E, Gueniat J, Jourdaa S, Hardouin JB, Pallardy A, Courtemanche H, et al. Improving the Diagnosis of the Frontal Variant of Alzheimer's Disease with the DAPHNE Scale. Hornberger M, éditeur. *J Alzheimers Dis*. 16 févr 2021;79(4):1735-45.
41. Sink KM, Covinsky KE, Barnes DE, Newcomer RJ, Yaffe K. Caregiver characteristics are associated with neuropsychiatric symptoms of dementia. *J Am Geriatr Soc*. mai 2006;54(5):796-803.
42. Harciarek M, Cosentino S. Language, executive function and social cognition in the diagnosis of frontotemporal dementia syndromes. *Int Rev Psychiatry Abingdon Engl*. avr 2013;25(2):178-96.
43. Bertoux M, Souza LC de, Corlier F, Lamari F, Bottlaender M, Dubois B, et al. Two Distinct Amnesic Profiles in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Biol Psychiatry*. 1 avr 2014;75(7):582-8.
44. Bertoux M, Cassagnaud P, Lebouvier T, Lebert F, Sarazin M, Le Ber I, et al. Does amnesia specifically predict Alzheimer's pathology? A neuropathological study. *Neurobiol Aging*. nov 2020;95:123-30.
45. Baena-Oquendo S, García Valencia J, Vargas C, López-Jaramillo C. Neuropsychological aspects of bipolar disorder. *Rev Colomb Psiquiatr Engl Ed*. 2022;51(3):218-26.

46. Rock PL, Roiser JP, Riedel WJ, Blackwell AD. Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* juill 2014;44(10):2029-40.
47. Vijverberg EGB, Schouws S, Meesters PD, Verwijk E, Comijs H, Koene T, et al. Cognitive Deficits in Patients With Neuropsychiatric Symptoms: A Comparative Study Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Primary Psychiatric Disorders. *J Clin Psychiatry.* 25 juill 2017;78(8):12723.
48. Barker MS, Gottesman RT, Manoochehri M, Chapman S, Appleby BS, Brushaber D, et al. Proposed research criteria for prodromal behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain J Neurol.* 29 avr 2022;145(3):1079-97.
49. Crocq MA, Guelfi JD. *DSM-5: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015.
50. Sachdev PS, Blacker D, Blazer DG, Ganguli M, Jeste DV, Paulsen JS, et al. Classifying neurocognitive disorders: the DSM-5 approach. *Nat Rev Neurol.* nov 2014;10(11):634-42.
51. Samson, D. (2014). L'évaluation des troubles de la cognition sociale. In X. Seron & M. Van der Linden, M. (2014). *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte: Tome 1 - Evaluation* (2ème édition). De Boeck – Solal: Louvain la Neuve.
52. Batson CD. These things called empathy: Eight related but distinct phenomena. In: *The social neuroscience of empathy.* Cambridge, MA, US: Boston Review; 2009. p. 3-15. (Social neuroscience).
53. Shamay-Tsoory S. The neuropsychology of empathy: evidence from lesion studies. *Rev Neuropsychol.* 2015;7(4):237-43.
54. Bertoux M. La cognition sociale dans les maladies neurodégénératives : définition, fonctions, symptômes, bases neurales et évaluation [Internet]. *Neurologies.* 2022 [cité 12 juill 2023]. Disponible sur: <https://neurologies.fr/la-cognition-sociale-dans-les-maladies-neurodegeneratives-definition-fonctions-symptomes-bases-neurales-et-evaluation/>
55. Bertoux M, Delavest M, de Souza LC, Funkiewiez A, Lépine JP, Fossati P, et al. Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 2012;83(4):411-6.
56. *Unmasking the Face: A Guide to Recognizing Emotions from Facial Clues* - Paul Ekman, Wallace V. Friesen - Google Livres [Internet]. [cité 12 juill 2023]. Disponible sur: https://books.google.fr/books/about/Unmasking_the_Face.html?id=TukNoJDgMTUC&redir_esc=y
57. Stone VE, Baron-Cohen S, Knight RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci.* sept 1998;10(5):640-56.
58. Quesque F, Nivet M, Etchepare A, Wauquiez G, Prouteau A, Desgranges B, et al. Social cognition in neuropsychology: A nationwide survey revealing current representations and practices. *Appl Neuropsychol Adult.* 2022;0(0):1-14.
59. Bertoux M, Funkiewiez A, O'Callaghan C, Dubois B, Hornberger M. Sensitivity and specificity of ventromedial prefrontal cortex tests in behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* oct 2013;9(5 Suppl):S84-94.
60. Bertoux M, de Souza LC, O'Callaghan C, Greve A, Sarazin M, Dubois B, et al. Social Cognition Deficits: The Key to Discriminate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia from Alzheimer's Disease Regardless of Amnesia? *J Alzheimers Dis JAD.* 2016;49(4):1065-74.
61. de Souza LC, Bertoux M, Funkiewiez A, Samri D, Azuar C, Habert MO, et al. Frontal

- presentation of Alzheimer's disease: a series of patients with biological evidence by CSF biomarkers. *Dement Neuropsychol.* 2013;7(1):66-74.
62. Duclos H, De La Sayette V, Bonnet AL, Viard A, Eustache F, Desgranges B, et al. Social Cognition in the Frontal Variant of Alzheimer's Disease: A Case Study. Bertoux M, éditeur. *J Alzheimers Dis.* 19 nov 2016;55(2):459-63.
63. Singleton EH, Fieldhouse JLP, van 't Hooft JJ, Scarioni M, van Engelen MPE, Sikkes SAM, et al. Social cognition deficits and biometric signatures in the behavioural variant of Alzheimer's disease. *Brain.* 21 oct 2022;awac382.
64. Gillissie ES, Lui LMW, Ceban F, Miskowiak K, Gok S, Cao B, et al. Deficits of social cognition in bipolar disorder: Systematic review and meta-analysis. *Bipolar Disord.* mars 2022;24(2):137-48.
65. Weightman MJ, Air TM, Baune BT. A Review of the Role of Social Cognition in Major Depressive Disorder. *Front Psychiatry.* 11 déc 2014;5:179.
66. Ossenkuppele R, Singleton EH, Groot C, Dijkstra AA, Eikelboom WS, Seeley WW, et al. Research Criteria for the Behavioral Variant of Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 1 janv 2022;79(1):48-60.
67. Woolley JD, Wilson MR, Hung E, Gorno-Tempini ML, Miller BL, Shim J. Frontotemporal dementia and mania. *Am J Psychiatry.* déc 2007;164(12):1811-6.
68. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry.* févr 2008;23(2):170-7.
69. Onyike CU, Sheppard JME, Tschanz JT, Norton MC, Green RC, Steinberg M, et al. Epidemiology of apathy in older adults: the Cache County Study. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry.* mai 2007;15(5):365-75.
70. Starkstein SE, Leentjens AFG. The nosological position of apathy in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 oct 2008;79(10):1088-92.
71. Levy R, Dubois B. Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex–Basal Ganglia Circuits. *Cereb Cortex.* 1 juill 2006;16(7):916-28.
72. Stuss DT, Van Reekum R, Murphy KJ. Differentiation of states and causes of apathy. In: *The neuropsychology of emotion.* New York, NY, US: Oxford University Press; 2000. p. 340-63. (Series in affective science).
73. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res.* août 1991;38(2):143-62.
74. Derouesné C, Lacomblez L, Fiori N, Gély-Nargeot MC, Bungener C. L'apathie dans la démence frontotemporale et la maladie d'Alzheimer : existe-t-il des profils distincts ? *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 1 mars 2012;10(1):107-15.
75. Lavenu I, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Van der Linden M. Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1999;13(2):96-101.
76. Bertoux M, de Souza LC, Sarazin M, Funkiewiez A, Dubois B, Hornberger M. How Preserved is Emotion Recognition in Alzheimer Disease Compared With Behavioral Variant Frontotemporal Dementia? *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2015;29(2):154-7.

77. Fieldhouse JLP, Singleton EH, van Engelen MPE, Van't Hooft JJ, de Boer SCM, Froeling VE, et al. Decreased emotion recognition and reduced focus on facial hallmarks in behavioral variant frontotemporal dementia compared to primary psychiatric disorders and controls. *Eur J Neurol*. août 2023;30(8):2222-9.
78. Gossink F, Schouws S, Krudop W, Scheltens P, Stek M, Pijnenburg Y, et al. Social Cognition Differentiates Behavioral Variant Frontotemporal Dementia From Other Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. mai 2018;26(5):569-79.
79. Delbeuck X, Pollet M, Pasquier F, Bombois S, Moroni C. The Clinical Value of the Faux Pas Test for Diagnosing Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. janv 2022;35(1):62-5.
80. Guelfi JD, Crocq MA. DSM-IV-TR: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux [Internet]. 4e éd., texte rév. Paris: Masson; 2003 [cité 10 oct 2023]. 1065 p. Disponible sur: <http://www.uqtr.ca/biblio/notice/tablemat/18036078TM.html>
81. Chiu I, Piguet O, Diehl-Schmid J, Riedl L, Beck J, Leyhe T, et al. Facial Emotion Recognition Performance Differentiates Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(1):16m11342.
82. AW Y, Perrett D, Calder A, Sprengelmeyer R, Ekman P. Facial expressions of emotion: Stimuli and tests (FEEST). Thames Val Test Co TVTC. 1 janv 2002;
83. Lichtenstein ML, Stewart PV, Kirchner HL, Finney G, Feldman HH. Exploring Social Cognition Tests to Differentiate Frontotemporal Dementia from Depression: A Two-Step Pilot Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. :10.1097/WAD.0000000000000526.
84. Kohler CG, Turner TH, Gur RE, Gur RC. Recognition of facial emotions in neuropsychiatric disorders. *CNS Spectr*. avr 2004;9(4):267-74.
85. Barbosa IG, Leite F da MC, Bertoux M, Guimarães HC, Mariano LI, Gambogi LB, et al. Social cognition across bipolar disorder and behavioral-variant frontotemporal dementia: an exploratory study. *Braz J Psychiatry*. 19 avr 2023;45(2):132-6.
86. Krudop WA, Kerssens CJ, Dols A, Prins ND, Möller C, Schouws S, et al. Building a new paradigm for the early recognition of behavioral variant frontotemporal dementia: Late Onset Frontal Lobe Syndrome study. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. juill 2014;22(7):735-40.
87. Fernandez-Duque D, Black SE. Impaired recognition of negative facial emotions in patients with frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*. 2005;43(11):1673-87.

AUTEUR : Nom : CHAAL

Prénom : Sami

Date de soutenance : 17 Octobre 2023

Titre de la thèse : L'utilisation d'une batterie de cognition sociale dans le cadre du diagnostic différentiel entre la maladie d'Alzheimer de présentation comportementale, la démence lobaire fronto-temporale de variant comportemental et un trouble psychiatrique primaire.

Thèse - Médecine - Lille « 2023 »

Cadre de classement : Neurologie

DES Neurologie

Mots-clés : cognition sociale, mini-SEA, démence lobaire fronto-temporale de variant comportementale, maladie d'Alzheimer de présentation comportementale, trouble psychiatrique primaire, diagnostic différentiel

Introduction Le variant comportemental de DLFT (DFT-c) fait partie du spectre des dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT) qui représentent la deuxième cause de démence dégénérative chez les patients âgés de moins de 65 ans. Ses deux diagnostics différentiels les plus fréquents sont la maladie d'Alzheimer de variant dysexécutif/comportemental (MAc) et les troubles psychiatriques primaires (TPP) qui sont deux entités se présentant en début d'évolution par des profils cliniques et d'imagerie aux nombreux recouvrements avec ceux d'une DFTc. La cognition sociale, un domaine supplémentaire de la cognition, pourrait être atteinte plus spécifiquement dans la DFTc. L'objectif de ce travail était de décrire la répartition des critères de Rascovsky *et al.* et d'évaluer l'utilisation la mini *Social cognition and emotional assessment* (mini-SEA) chez un groupe de patients adressés au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) de Lille pour une suspicion de DFTc et dont le diagnostic de DFTc, MAc ou TPP avait été corroboré *a posteriori* par le suivi évolutif.

Méthodes Il s'agit d'une étude rétrospective et monocentrique. La population étudiée concernait les patients avec une suspicion de DFTc ayant consulté au CMRR de Lille et dont le diagnostic pour une DFTc, une MAc ou un TPP avait été corroboré par un suivi évolutif d'au moins deux ans. Nous avons recueilli pour chaque patient l'âge, le score au *mini mental state examination* (MMSE), la présence ou non de chacun des cinq critères comportementaux établis par Rascovsky *et al.* ainsi que les scores bruts aux tests de la reconnaissance des émotions faciales (score FER) et des faux pas modifiés (score mFP) qui sont les deux tests de la mini-SEA.

Résultats Nous avons pu inclure 78 patients dans trois groupes : DFTc (n = 38), MAc (n = 16) et TPP (n = 24). Le groupe MAc présentait un âge plus élevé ($65,9 \pm 7,2$ vs $59 \pm 8,1$) et un score MMSE plus bas ($20,1 \pm 4,4$ vs $24,5 \pm 3,3$) que ceux du groupe TPP ($p=0,007$ et $0,006$ respectivement). 75% des patients du groupe MAc et 58% du groupe TPP remplissaient les critères de DFTc possible selon Rascovsky *et al.* Nous décrivons des tendances à une hyperoralité (79% vs 69% vs 29%), une désinhibition (87% vs 69% vs 46%) et une perte d'empathie (68% vs 31% vs 46%) plus importantes chez les DFTc (vs MAc et vs TPP respectivement) avec une moindre différence entre DFTc et MAc exceptée pour la perte d'empathie (68 vs 31%). A la mini-SEA, le groupe DFTc présentait un score FER ($20,2 \pm 6,2$) significativement inférieur aux groupes TPP ($25,3 \pm 4,4$ avec $p = 0,002$) et MAc ($24,56 \pm 4,1$ avec $p = 0,022$), ces résultats étaient maintenus après ajustement sur l'âge et sur le score au MMSE. Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives pour le score mFP, néanmoins ce paramètre présentait beaucoup de données manquantes (44%).

Conclusion Un diagnostic de DFTc possible et/ou probable ne permet pas d'écarter une MAc ou un TPP, l'utilisation plus fine des critères pourrait augmenter leur spécificité diagnostique et doit être encouragée. Le score FER est significativement inférieur dans la DFTc par rapport à la MAc ou les TPP, contrairement au score mFP, sous réserve de beaucoup de données manquantes. L'évaluation de la cognition sociale permettra une meilleure compréhension du phénotype de la MAc dont le diagnostic sera possible grâce à une application systématique des biomarqueurs devant une suspicion de DFTc. Une caractérisation sémiologique et diagnostique plus fine des patients avec un TPP, associée à une évaluation qualitative de la cognition sociale s'avère prometteuse pour ce défi diagnostique.

Composition du Jury :

Présidente : Madame la Professeur Florence PASQUIER

Assesseurs :

Madame la Docteur Florence LEBERT

Monsieur le Docteur Xavier DELBEUCK

Directeurs de thèse :

Monsieur le Professeur LEBOUVIER Thibaud

Monsieur le Docteur Maxime BERTOUX