

Université Lumière Lyon 2

École doctorale Neurosciences et Cognition

Faculté de Psychologie

Laboratoire d'Étude des Mécanismes Cognitifs

Comportement et Dégénérescence Frontotemporale

*Apport de la cohorte nantaise, développement de l'échelle
DAPHNE et données neuropsychologiques*

par Claire Boutoleau-Bretonnière

Thèse de doctorat de Sciences Cognitives

Spécialité : Neuropsychologie

Dirigée par Madame le Dr Catherine Thomas-Antérion

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2015

Devant le jury composé de

Monsieur le Pr Mathieu Ceccaldi, Président,

Madame le Dr Catherine-Antérion, Directeur

Madame le Dr Florence Lebert, Rapporteur,

Monsieur le Pr Philippe Allain, Rapporteur,

Monsieur le Pr Olivier Koenig, Examineur.

Publications

Ce travail a été réalisé pendant 4 années (2012-2015).

Il a donné lieu :

- aux publications suivantes :

Boutoleau-Bretonnière C, Evrard C, Hardouin JB, Rocher L, Charriau T, Etcharry-Bouyx F, Auriacombe S, Richard-Mornas A, Lebert F, Pasquier F, Sauvaget A, Bulteau S, Derkinderen P, Vercelletto M, Bretonnière C, Thomas Antérion C.

DAPHNE: a new tool for assessment of behavioural variant of Frontotemporal Dementia.

Dement Geriatr Cogn Disord Extra, in press, 2015,

Boutoleau-Bretonnière C, Camuzat A, Le Ber I, Bouya-Ahmed K, Guerreiro R, Deruet AL, Evrard C, Bras J, Lamy E, Auffray-Calvier E, Pallardy A, Hardy J, Brice A, Derkinderen P, Vercelletto M.

A phenotype of atypical apraxia of speech in a family carrying SQSTM1 mutation.

J Alzheimers Dis. 2015;43(2):625-30,

Boutoleau-Bretonnière C, Lebouvier T, Vercelletto M.

Frontal variant of frontotemporal dementia].

Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2014 Mar;12(1):63-73,

Boutoleau-Bretonnière C, Vercelletto M, Thomas-Antérion C.

Les troubles du comportement dans la variante frontale de la DFT : comment les explorer ?

Rev Neuropsychol 2013 ; 5 (2) : 119-28,

Boutoleau-Bretonnière C, Lebouvier T, Volteau C, Jaulin P, Lacomblez L, Damier P, Thomas-Antérion C, Vercelletto M.

Prospective Evaluation of Behavioral Scales in the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia.

Dement Geriatr Cogn Disord. 2012 Aug 23;34(2):75-82,

- et à la soumission suivante :

Boutoleau-Bretonnière C, Bretonnière C, Evrard C, Rocher L, Mazzietti A, Koenig O, Vercelletto M, Derkinderen P, Thomas-Antérion C.

Ugly Aesthetic Perception Associated with Emotional Changes in Experience of Art in the behavioral variant of Frontotemporal Dementia

Brain, (soumission sept 2015).

Table des matières

PUBLICATIONS.....	I
TABLE DES MATIÈRES	II
RÉSUMÉ.....	VIII
ABSTRACT.....	IX
INTRODUCTION	1
PARTIE I - CONTEXTE THÉORIQUE.....	2
1 LA DÉGÉNÉRESCENCE FRONTOTEMPORALE (ARTICLE 1).....	2
1.1 HISTORIQUE : DE PICK À RASCOVSKY	2
1.2 PRÉVALENCE ET INCIDENCE	3
1.3 CLINIQUE	4
1.4 ÉVOLUTION	5
1.5 COMMENT PORTER LE DIAGNOSTIC ?	6
1.5.1 <i>Les échelles comportementales</i>	6
1.5.2 <i>Le bilan neuropsychologique</i>	8
1.5.3 <i>L'imagerie</i>	10
1.5.4 <i>Les biomarqueurs du sang et du liquide cébrospinal (LCS)</i>	10
1.5.5 <i>La génétique</i>	11
1.5.6 <i>La neuropathologie</i>	13
1.6 LES DIFFICULTÉS DU DIAGNOSTIC.....	14
1.7 PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	14
1.8 CONCLUSION	17
2 LES SYMPTÔMES COMPORTEMENTAUX, PIVOTS DE LA VFDFT.....	19
2.1 DÉFINITION	19
2.2 LES DIFFÉRENTS SYMPTÔMES COMPORTEMENTAUX.....	19
2.3 SYMPTÔMES COMPORTEMENTAUX DE LA DFT.....	21
2.4 STRUCTURES IMPLIQUÉES	25
2.5 EN RÉSUMÉ	26

3	LES SYMPTÔMES COGNITIFS DE LA VFDF	27
3.1	LES SYMPTÔMES DYSÉXÉCUTIFS	27
3.1.1	<i>Définitions</i>	27
3.1.2	<i>Circuits impliqués</i>	28
3.1.3	<i>Moyens d'investigation clinique</i>	29
3.1.4	<i>Syndrome dyséxécutif et vfDFT</i>	30
3.2	LES SYMPTÔMES MNÉSQUES DE LA VFDF	30
3.2.1	<i>La mémoire épisodique</i>	30
3.2.2	<i>Les circuits impliqués</i>	31
3.2.3	<i>Mémoire épisodique et vfDFT</i>	31
3.2.4	<i>Moyens d'investigation clinique</i>	32
3.3	LE LANGAGE	32
3.4	LES TROUBLES DE LA COGNITION SOCIALE	32
3.4.1	<i>La théorie de l'esprit</i>	32
3.4.2	<i>L'empathie</i>	37
3.4.3	<i>Les émotions</i>	39
3.4.4	<i>La pragmatique du langage</i>	44
3.4.5	<i>Cognition sociale et DFT</i>	46
4	CRÉATIVITÉ, JUGEMENT DU BEAU	48
4.1	CRÉATIVITÉ	48
4.1.1	<i>Généralités</i>	48
4.1.2	<i>Créativité et DFT</i>	49
4.2	JUGEMENT DU BEAU	51
4.2.1	<i>Généralités</i>	51
4.2.2	<i>Jugement du beau et littérature animale</i>	53
4.2.3	<i>Jugement du beau et DFT</i>	55
4.3	FAUT-IL ÊTRE CONNAISSEUR POUR AVOIR UN JUGEMENT ESTHÉTIQUE ?	55
4.4	AIRES CORTICALES IMPLIQUÉES DANS LE JUGEMENT ESTHÉTIQUE	56
4.5	LE RÔLE DU CIRCUIT DE LA RÉCOMPENSE DANS L'EXPÉRIENCE DE L'ART	57

PARTIE II - TRAVAUX EXPÉRIMENTAUX	60
PREMIER AXE : ÉTAT DES LIEUX DU RECUEIL DES TROUBLES COMPORTEMENTAUX	61
1 L'APPORT DE LA COHORTE NANTAISE	61
1.1 INTRODUCTION	61
1.2 L'ÉTUDE MÉMANTINE	62
1.2.1 <i>Description de l'étude</i>	62
1.2.2 <i>Résultats de l'étude</i>	64
ÉTUDE 1 : ÉTUDE ANCILLAIRE SUR L'ÉVALUATION DES TROUBLES DU COMPORTEMENT DANS LA COHORTE NANTAISE (ARTICLE 2).....	65
<i>Résumé de l'article</i>	65
<i>Points forts</i>	67
2 RÉFLEXION THÉORIQUE SUR LES OUTILS D'ÉVALUATION COMPORTEMENTALE : ÉTUDE 2 (ARTICLE 3).....	76
<i>Résumé de l'article</i>	76
<i>Points forts</i>	77
3 DESCRIPTION D'UN NOUVEAU PHÉNOTYPE CLINIQUE DE DFT ASSOCIANT APRAXIE DE LA PAROLE ET/OU TROUBLES DU COMPORTEMENT GRAVES : ÉTUDE 3 (ARTICLE 4).....	88
<i>Résumé de l'article</i>	88
<i>Points forts</i>	89
DEUXIÈME AXE : PROPOSITION D'UN NOUVEL OUTIL.....	96
1 CONSTRUCTION DE L'ÉCHELLE DAPHNE : ÉTUDE 4	96
1.1 INTRODUCTION	96
1.2 DESCRIPTION DE L'ÉCHELLE	97
1.3 CHOIX DES ITEMS ET MÉTHODE DELPHI.....	98
1.3.1 <i>Choix des items</i>	98
1.3.2 <i>La méthode Delphi</i>	99
1.4 DAPHNE	102
1.4.1 <i>L'échelle DAPHNE</i>	102
1.4.2 <i>Mode de passation</i>	103
2 VALIDATION DE DAPHNE : ÉTUDE 5 (ARTICLE 5).....	104
2.1 MATÉRIEL ET MÉTHODES.....	105
2.1.1 <i>Population étudiée</i>	105
2.1.2 <i>Modalités de recrutement</i>	105
2.1.3 <i>Les critères d'inclusion</i>	106
2.1.4 <i>Nombre de sujet inclus</i>	107
2.2 OBJECTIFS ET CRITÈRES DE JUGEMENT PRINCIPAL	107

2.2.1	Objectif	107
2.2.2	Critère d'évaluation principal	107
2.3	OBJECTIFS ET CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES	108
2.3.1	Objectifs secondaires.....	108
2.3.2	Critère(s) d'évaluation secondaire(s).....	108
2.4	DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE.....	108
2.4.1	Méthodologie générale de la recherche.....	108
2.4.2	Techniques d'études et d'analyses	109
2.5	RÉSULTATS	112
2.5.1	Caractéristiques cliniques et comportementales.....	112
2.5.2	Critère principal	113
2.5.3	Critères secondaires.....	115
2.6	DISCUSSION.....	122
2.6.1	DAPHNE et les critères révisés de vfDFT	122
2.6.2	DAPHNE, FBI et EDF.....	123
2.6.3	DAPHNE et la sensibilité au changement	124
2.6.4	DAPHNE et la CDR-DFT	125
2.6.5	DAPHNE et le fardeau.....	125
2.6.6	Limites	126
2.7	LES PERSPECTIVES	127
2.8	CONCLUSION	129
	Points forts.....	129
3	APPORT DES SYMPTÔMES COGNITIFS AU DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE VFDFT : ÉTUDE 6	130
3.1	ÉTAT DE LA QUESTION.....	130
3.2	OBJECTIFS	130
3.3	TESTS RÉALISÉS.....	131
3.4	STATISTIQUES.....	131
3.5	RÉSULTATS	131
3.5.1	Résultats intra groupe	131
3.5.2	Résultats inter groupes.....	133
3.5.3	Analyse des tests	136
3.5.4	Corrélations des tests neuropsychologiques et DAPHNE.....	137
3.6	DISCUSSION.....	138
3.6.1	Chaque groupe a-t-il le profil neuropsychologique attendu ?.....	138
3.6.2	Quel est donc l'apport de la neuropsychologie au diagnostic de vfDFT ?	138
3.7	CONCLUSION	140
	Points forts.....	141

TROISIÈME AXE : ÉMOTIONS, NEURO-ESTHÉTIQUE	142
1 ÉVALUATION DE LA SENSIBILITÉ ESTHÉTIQUE DES PATIENTS DFT DANS LA TÂCHE ORIGINALE TAbEAU :	
ÉTUDE 7 (ARTICLE 6)	142
<i>Résumé</i>	<i>142</i>
1.1 INTRODUCTION	144
1.2 MATÉRIEL ET MÉTHODES	145
1.2.1 <i>La tâche de jugement du beau : épreuve TaBeau</i>	<i>145</i>
1.2.2 <i>Procédure</i>	<i>147</i>
1.2.3 <i>Population étudiée</i>	<i>151</i>
1.2.4 <i>Analyses statistiques</i>	<i>151</i>
1.3 RÉSULTATS	153
1.3.1 <i>Caractéristiques des deux populations.....</i>	<i>153</i>
1.3.2 <i>Résultats de la tâche 1.....</i>	<i>154</i>
1.3.3 <i>Résultats de la tâche 2.....</i>	<i>156</i>
1.3.4 <i>Résultats des tests neuropsychologiques pour le groupe vfDFT.....</i>	<i>161</i>
1.3.5 <i>Relations entre émotions (Tâche Tabeau) et évaluations neuropsychologiques.....</i>	<i>162</i>
1.4 DISCUSSION.....	165
1.4.1 <i>Traitement implicite</i>	<i>165</i>
1.4.2 <i>Jugement esthétique et abstraction.....</i>	<i>166</i>
1.4.3 <i>Pertinence.....</i>	<i>167</i>
1.4.4 <i>Valence</i>	<i>167</i>
1.4.5 <i>Réaction émotionnelle.....</i>	<i>168</i>
1.4.6 <i>En résumé.....</i>	<i>169</i>
1.4.7 <i>Limites et perspectives</i>	<i>169</i>
<i>Points forts.....</i>	<i>170</i>
2 TÂCHE DU STROOP ÉMOTIONNEL : ÉTUDE 8	171
<i>Résumé de l'article</i>	<i>171</i>
2.1 INTRODUCTION	171
2.2 PROBLÉMATIQUE	173
2.3 MATÉRIEL ET MÉTHODES	173
2.3.1 <i>Procédure</i>	<i>173</i>
2.3.2 <i>Participants.....</i>	<i>174</i>
2.3.3 <i>Analyse statistique</i>	<i>174</i>
2.4 RÉSULTATS	175
2.4.1 <i>Résultats des analyses non-paramétriques (Kruskal-Wallis et U de Mann-Whitney) des témoins</i> <i>versus les groupes pathologiques.....</i>	<i>175</i>
2.4.2 <i>Comparaison des groupes pathologiques 2 à 2.....</i>	<i>176</i>

2.4.3	<i>Effet de valence</i>	177
2.5	DISCUSSION	177
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES		180
	IMPLICATIONS CLINIQUES	180
	PERSPECTIVES	181
	CONCLUSION	182
REFERENCES		183
LISTE DES ABRÉVIATIONS		195
LISTE DES TABLEAUX ET DES FIGURES		196
ANNEXES		198

Résumé

La dégénérescence frontotemporale est une pathologie rare, plaçant au premier plan les désordres comportementaux. Après analyse des troubles psycho-comportementaux et de leurs méthodes actuelles d'évaluation, nous avons élaboré et validé un nouvel outil, appelé DAPHNE (pour Desinhibition-Apathie-Persévérations-Hyperoralité-Négligence-Empathie) spécialement conçu pour dépister et quantifier la sévérité et la progression des troubles du comportement dans la variante frontale de dégénérescence frontotemporale (vfDFT), en pratique clinique courante. Cette validation a été effectuée de manière prospective, auprès d'une population de patients présentant une vfDFT suivis pendant 2 ans et également d'une population contrôle afin d'établir sa spécificité. DAPHNE, adaptée des critères révisés de vfDFT, présente d'excellentes caractéristiques psychométriques. Explorant six domaines et dix symptômes comportementaux, avec un système de cotation innovant en 5 points, elle permet à la fois le screening mais également une appréciation quantitative et une aide au diagnostic.

Parallèlement à cela, nous avons étudié les liens entre les différents troubles psycho-comportementaux, les fonctions cognitives proprement dites et la cognition sociale chez les patients vfDFT. Plus particulièrement, nous nous sommes intéressés à l'évaluation des troubles émotionnels des patients DFT. À l'aide d'une tâche originale TABEAU, portant sur l'étude de la sensibilité esthétique des patients DFT, nous avons observé des liens entre émotion et troubles du comportement (trouble de l'identification de certaines émotions et émoussement affectif etc.). Si le jugement esthétique est préservé en apparence, le patient est en difficulté sur le plan des processus cognitifs du fait de difficultés d'abstraction et en difficulté sur le plan des processus émotionnels. Ce travail montre quel spectateur est le patient DFT vis à vis de l'art et vient compléter les données de la littérature qui portaient jusque-là sur l'expression artistique. Ce type d'approche cognitive permet donc d'avancer dans la compréhension des interactions entre émotions et troubles du comportement, qui font toute la singularité de cette maladie.

Pris dans leur ensemble, nos résultats soulignent l'intérêt majeur de l'étude fine du comportement en pratique quotidienne. À l'ère des biomarqueurs, la clinique garde une place de choix pour le diagnostic et la compréhension des maladies neurodégénératives.

Mots Clés : variante frontale de dégénérescence frontotemporale, comportement, échelle, cognition, émotion

Abstract

Frontotemporal Degeneration and Behavior: contribution of Nantes' cohort, development of DAPHNE scale and neuropsychological studies.

Frontotemporal degeneration is a rare disease with early decline in social behavior and personal conduct. We have first presented behavioral disorders and their current evaluation methods. We developed and validated then a new tool, named DAPHNE (Disinhibition-Apathy-Perseverations-Hyperorality-Neglect-Empathy) specially designed to detect and quantify the severity and the progression of behavioral disorders in the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD), in clinical practice. This validation was performed prospectively, in patients with bvFTD with a follow-up of 2 years and also in AD, progressive supranuclear palsy and bipolar patients with cognitive disorders, in order to establish the specificity of this scale. DAPHNE, adapted from revised criteria of bvFTD, has excellent psychometric characteristics. Exploring six areas and ten behavioral symptoms, with an innovative scoring system in 5 points, it enables both the screening but also a quantitative assessment and a diagnostic support.

As a second part of our works, we studied the links between the various psycho-behavioral disorders, cognitive functions and social cognition in bvFTD patients. Specifically, we focused on emotion assessment of FTD patients. Using an original task entitled TABEAU, based on the study of aesthetic sensibility of FTD patients, we observed the links between emotions and behavior disorders (such as trouble identifying certain emotions or emotional blunting). The aesthetic judgment seemed preserved. But the patient is in trouble in terms of cognitive processes due to abstraction problems and difficulties with emotional processes. This work shows what type of viewer is the FTD patient in front of a piece of art. It adds to the literature data that were previously based only on artistic expression. This cognitive approach improves the understanding of interactions between emotions and behavior disorders which make the singularity of this disease.

Taken together, our results highlight the major interest of the detailed assessment of behavior in daily practice. In biomarkers' era, clinical practice remains central in diagnosing and understanding of neurodegenerative diseases.

Keywords: behavioral variant of frontotemporal dementia, behavior, scale, cognition, emotion

Introduction

La dégénérescence frontotemporale est une pathologie incontournable pour qui s'intéresse au fonctionnement cognitif et comportemental. Le lobe frontal qui représente chez l'homme 30% de la surface du cortex, nous définit en tant qu'être doué de la capacité à contrôler nos interactions avec le milieu extérieur, et donc à nous adapter.

L'atteinte précoce du lobe frontal dans la dégénérescence frontotemporale rend compte de désordres comportementaux tranchant généralement avec la personnalité antérieure.

L'étude du comportement ne va pas sans l'étude de la cognition et réciproquement. L'étude de la cognition comprend également la cognition sociale. C'est ainsi que ces dernières années, l'étude des émotions a commencé à être réellement prise en compte dans le fonctionnement neurocognitif des patients présentant une maladie psychiatrique ou neurologique, notamment une pathologie neurodégénérative.

En ce début de XXIème siècle, les confins de la neuropsychologie sont revisités par les neurosciences. Pour autant, la neuropsychologie garde une place prépondérante pour aider au diagnostic.

C'est dans ce contexte que s'inscrivent nos travaux portant tout d'abord sur l'évaluation comportementale avec d'une part un état des lieux, et d'autre part l'élaboration et la validation d'une échelle comportementale dédiée à cette population. Nous avons ensuite étudié les émotions subtiles que sont jugement esthétique et ressenti émotionnel dans une tâche originale avec l'espoir d'avancer dans la compréhension des interactions entre troubles du comportement et émotions qui font toute la singularité de cette maladie.

PARTIE I - Contexte théorique

1 La dégénérescence frontotemporale (article 1)

Cette partie correspond à l'article publié dans la revue *Gériatrie, Psychologie, Neuropsychiatrie du Vieillessement* et intitulé *La variante Frontale de Dégénérescence Frontotemporale* (Boutoleau-Bretonnière, 2014).

Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2014; 12 (1): 63-73

La variante frontale de dégénérescence frontotemporale

Frontal variant of frontotemporal dementia

CLAIRE BOUTOLEAU-BRETONNIERE
THIBAUD LÉBOUVIER
MARTINE VERCELLETTO

Centre mémoire ressources et recherche, Hôpital Laennec, CHU de Nantes, France ; Labo EMC, EA3082, Université Lyon 2, Bron, France
<claire.boutoleau-bretonniere@chu-nantes.fr>

Tirés à part :
C. Boutoleau-Bretonniere

Résumé. La variante frontale de la démence frontotemporale (vf-DFT), caractérisée par l'apparition progressive de troubles du comportement précoces et à un degré moindre ou plus tardivement de la cognition, est une maladie rare (5 000 cas en France). Les critères diagnostiques révisés en 2011 permettent de différencier trois niveaux de certitude diagnostique : possible, probable ou certain. Pour autant, il est encore parfois difficile de la distinguer d'autres affections telles les maladies psychiatriques. La recherche génétique et moléculaire a connu ces dernières années, un essor considérable. La dizaine de mutations découvertes depuis 15 ans, amène progressivement à préciser les phénotypes. Au plan thérapeutique, la mémantine, qui avait suscité de l'espoir, est abandonnée. Restent les classiques inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, qui ne soulagent que transitoirement l'important fardeau de l'aidant. L'évolution de la vf-DFT est plus rapide que celle de la MA notamment lorsqu'elle est associée (dans 15 % des cas) à une atteinte du motoneurone. L'espoir thérapeutique repose actuellement sur d'éventuels traitements à visée *disease modifying* qui pourraient découler des découvertes génétiques actuelles et à venir.

Mots clés : démence fronto-temporale, troubles du comportement, échelles comportementales, critères diagnostiques, génétique

1.1 Historique : de Pick à Rascovsky

En 1892, Arnold Pick (1851-1924), neuropathologiste, individualise pour la première fois les dégénérescences frontotemporales sous le terme d'atrophies circonscrites. Mais c'est Alois Alzheimer (1864-1915) qui décrit des anomalies cellulaires spécifiques, distinctes de celle de la maladie portant son nom, auxquelles il donna le nom de son élève, les corps de Pick. Puis, pendant plusieurs dizaines d'années, un amalgame entre atrophie focale et maladie de Pick a été fait, alors que les anomalies cellulaires, les corps de Pick n'étaient présents que dans un faible pourcentage de cas.

Arne Brun décrit en 1987 la démence frontale comme une démence présénile d'évolution progressive, prédominant au niveau du lobe frontal, mais touchant aussi les aires corticales antérieures des lobes temporaux (Brun, 1987). Puis, une conférence de consensus réunit en 1994

les équipes de *Lund et de Manchester* pour clarifier la nosographie clinique et pathologique et le terme de démence fronto-temporale (DFT) est retenu (Brun, 1994). En 1998, le terme générique de *dégénérescence lobaire frontotemporale* (DLFT) est proposé par Neary et collaborateurs, afin de réunir sur la base de caractéristiques épidémiologiques, cliniques et neuroradiologiques proches, l'ensemble des processus atrophiques focalisés touchant les lobes frontaux et/ou temporaux et d'en simplifier l'approche nosologique (Neary, 1998). C'est ainsi que trois entités syndromiques différentes sont identifiées :

La variante frontale de dégénérescence fronto-temporale (vfDFT), définie par une atteinte frontale et temporale antérieure bilatérale, le plus souvent symétrique, est marquée au premier plan par l'existence de troubles du comportement.

L'aphasie progressive non fluente (APNF) définie par une atrophie fronto temporale périsylvienne gauche, est responsable d'un discours réduit, haché avec un manque du mot, des erreurs phonémiques et syntaxiques mais une préservation de la compréhension du langage oral .

La démence sémantique (DS) [ou variant sémantique de la DFT (vs-DFT)] définie par une atteinte bilatérale, asymétrique prédominant dans la région temporale antérieure inféro-externe (gyrus médian et inférieur), se caractérise par un discours fluent avec perte du sens des mots et des concepts non verbaux.

La vfDFT est la plus fréquente puisqu'elle représente environ 75% des cas, la DS 15% et l'APPNF 10% (Snowden, 2002).

En 2011, une actualisation des critères de vfDFT est proposée par Rascovsky et al. (Rascovsky, 2011). Un consortium d'experts internationaux incluant 16 centres a étudié rétrospectivement les données concernant 137 observations de patients présentant une vfDFT confirmée anatomopathologiquement.

1.2 Prévalence et incidence

La vfDFT représenterait près de 12% de l'ensemble des démences et 20% de l'ensemble des démences préséniles uniquement (Neary, 1998; Snowden, 2002). Depuis Stevens (Stevens, 1998), huit études réalisées dans de nombreux pays ont recensé de façon exhaustive le nombre de patients atteints de vfDFT, entre 45 et 65 ans (Onyike et Diehl-Schmid, 2013). La prévalence de la vfDFT va de 15 à 22/100 000. Elle varie en fonction de l'âge passant de 2.2/100 000 entre 40-49 ans

à 8.9/100 000 entre 60 et 69 ans) (Stevens, 1998; Rosso, 2003; Knopman et Roberts, 2011). L'évaluation de l'incidence ne repose que sur 3 études, celle-ci varie de 2.7 à 4.1/100 000 (Onyike et Diehl-Schmid, 2013). Environ 3% des vfDFT peuvent survenir entre 75 et 85 ans (Gislason, 2003).

À partir de l'incidence, Ratnavalli et al. en 2002 (Ratnavalli, 2002) ont estimé la prévalence de la vfDFT à 15.1/100 000 chez les 45-65 ans au Royaume uni. La structure par âge de la population française étant voisine de celle de la population anglaise, le chiffre de 5000 pour la France pourrait être retenu, *versus* 850 000 cas de Maladie d'Alzheimer (MA). Aux États Unis on recense environ 10 000 patients atteints de vfDFT. La vfDFT bien que plus fréquente que l'APP et la DS, est donc une maladie rare.

1.3 Clinique

L'âge moyen de l'apparition des premiers signes de la vfDFT est de 58,5 ans (± 7.9), soit vingt ans de moins que pour la MA. La moyenne d'âge au moment où le diagnostic est posé est de 61,9 ans, c'est à dire 3,4 ans après le début des premiers symptômes (Garcin, 2009). On note une prédominance masculine. Il s'agit d'une pathologie comportementale qui débute dans 80% des cas par une apathie. Puis progressivement, la symptomatologie s'enrichit de signes comportementaux évocateurs d'un dysfonctionnement frontal dont la nature dépend de la localisation des lésions : altération des conduites personnelles et perte des convenances sociales, désinhibition (régions orbito-frontales et temporales antérieures et inférieures), impatience, impulsivité non contrôlée, conduites stéréotypées (atteinte striatale, cortex frontal et temporal), manque d'initiative, indifférence affective et absence d'empathie (régions dorso-latérales du cortex frontal). Les symptômes psychotiques (hallucinations, délires) sont rares (Mendez, 2008). L'examen neurologique est longtemps normal. A la phase de début, l'atteinte est essentiellement comportementale et les tests neuropsychologiques classiques sont peu altérés ou normaux.

Les critères de Rascovsky et al. mettent l'accent sur la désinhibition comportementale (perte des convenances sociales, non-respect des règles de conduite automobile, dépenses inconsidérées, désinhibition sexuelle...), l'apathie et l'inertie (perte d'initiative, perte d'intérêt social...), la perte de l'empathie ou de la sympathie (émoussement affectif, indifférence...), les persévérations, les idées fixes, les comportements stéréotypés (tics, collectionnisme, bruxisme...) et enfin, les troubles du comportement alimentaire (préférence nouvelle pour les sucreries, boulimie, glotonnerie). L'association de trois de ces symptômes est nécessaire pour porter le diagnostic de vfDFT avec trois

niveaux de certitude: diagnostic possible sur la clinique, probable sur la clinique et l'imagerie et certain sur la neuropathologie ou la génétique (Tableau 1) (Rascovsky, 2011).

1.4 Évolution

Il y a très peu d'études épidémiologiques incluant un large échantillon suivi longitudinalement, au cours desquelles la vfDFT est diagnostiquée et confirmée sur le plan neuropathologique. Pour Garcin, si l'on exclue les formes dites phénocopiques, l'évolution de la vfDFT, est de 5,4 ans entre le moment où le diagnostic est posé et le décès (Garcin, 2009). Lorsqu'une sclérose latérale amyotrophique (SLA) est associée à la DFT (dans 15% des cas), cela raccourcit la durée de la maladie qui est alors inférieure à 3 ans (Lomen-Hoerth, 2002; Vercelletto, 2003).

La durée d'évolution de la vfDFT est plus courte que celle de la MA : 6,9 ans en moyenne *versus* 9,3 ans (Lipton, 2005). Au fil du temps, on note une tendance à l'assimilation de signes et symptômes appartenant aux différents sous type de DFT. Ainsi pourra-t-on observer des signes d'aphasie non fluente apparaître ou s'accroître tels une réduction de langage, des persévérations, une écholalie, le tout allant jusqu'au mutisme en fin de maladie. On pourra également observer des signes du variant sémantique chez d'autres patients avec notamment d'importants troubles de la compréhension.

Au plan comportemental, comme dit précédemment, il existe peu de suivi de cohorte. De nombreux biais interviennent : hétérogénéité des stades de la maladie, des formes de DLFT, des outils d'évaluation etc. L'apathie semble se majorer ainsi que les troubles de type persévérations, comportement d'utilisation, incontinence... (Marczinski, 2004; Boutoleau-Bretonnière, 2012).

Cliniquement, on peut voir apparaître des signes de libération frontale tels qu'un grasping. Tardivement, une hypertonie des membres ou une apraxie de la marche peuvent entraîner progressivement un état grabataire. Il faut également surveiller l'apparition éventuelle de signes d'atteinte motoneuronale associée à un syndrome pyramidal, des fasciculations, une dysarthrie, des fausses routes etc. du fait de l'association fréquente DFT-SLA.

Certaines formes sont atypiques par l'extrême lenteur d'évolution (15 à 20 ans), il s'agit des formes dites « phénocopiques » décrites par Davies et al. (Davies, 2006). Ces formes, surviennent principalement chez les hommes, et sont caractérisées également par la rareté des troubles du comportement alimentaire, par la présence d'une imagerie normale, par une conservation de l'autonomie. L'étiologie de ce phénotype est indéterminée. Kipps et al. 2010 évoquent la possibilité

d'un syndrome d'Asperger décompensé après 50 ans (Kipps, 2010). Il n'y a pas de données neuropathologiques en dehors du cas de Brodtmann qui a montré chez le père d'un patient atteint de forme phénotypique, l'existence d'une atrophie frontale avec inclusions ubiquitine positives (Brodtmann, 2013). Khan et al. ont mis en évidence une mutation sur le gène *C9ORF72* dans 2 cas de formes phénotypiques (Khan, 2012).

1.5 Comment porter le diagnostic ?

1.5.1 Les échelles comportementales

Outre l'entretien clinique, il est indispensable d'utiliser des échelles comportementales pour évaluer les changements de personnalité qui caractérisent cette maladie (Vercelletto, 2006; Boutoleau-Brettonnière, 2013). Compte tenu de l'anosognosie que peut présenter le patient, il faut remplir ces questionnaires avec un aidant fiable. Nous citerons trois échelles actuellement à disposition.

L'Échelle de dyscomportement frontal (EDF)

(Lebert, 1998)

Elle permet grâce à un entretien semi structuré réalisé avec l'aidant de rechercher la présence ou l'absence de quatre sous-groupes de modifications comportementales : troubles du contrôle de soi, négligence physique, troubles de l'humeur, et manifestations de baisse d'intérêt. Les items de l'EDF reprennent les arguments principaux et complémentaires des critères de Lund et Manchester (Brun, 1994) modifiés par Neary et al. (Neary, 1998), ainsi que d'autres troubles du comportement, fréquents dans la vDFT, rapportés par Gregory et Hodges (Gregory et Hodges, 1996), tels que l'irritabilité, l'apathie, la labilité émotionnelle, la tendance à s'endormir sans stimulation. Ces troubles de la personnalité, pris de façon isolés, ne sont pas spécifiques. Cette échelle a cependant été validée chez 3 patients atteints de DFT, en comparaison à 43 patients atteints de MA et 16 atteints de démence vasculaire. Le score maximal est de 4, un score de 3 chez un patient atteint de démence légère à modérée (avec un MMSE > 18) est évocateur de DFT. La sensibilité de ce test pour différencier MA et DFT est de 100 %, la spécificité de 93 %, la valeur prédictive positive de 92 %, la valeur prédictive négative de 100 % et la fiabilité diagnostic de 97 %. Une échelle semi quantitative existe mais n'est pas validée (Grémoire, tests et échelles de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés, Collectif, éditions SOLAL).

L'inventaire neuropsychiatrique ou Neuropsychiatric Inventory (NPI)

d'après Cummings et al., traduit en français par Robert et al. (Cummings, 1994; Robert, 1998)

Le NPI est une échelle incontournable pour l'évaluation des troubles psycho-comportementaux. Cette échelle est basée sur l'interrogatoire de l'aidant naturel. Elle analyse 12 SCPD : idées délirantes, hallucinations, agitation et agressivité, dépression, anxiété, exaltation de l'humeur/euphorie, apathie/indifférence, désinhibition, irritabilité/instabilité de l'humeur, comportement moteur aberrant, sommeil, appétit/troubles de l'appétit. On évalue leur fréquence, leur sévérité et le retentissement sur l'aidant. Le score pour chaque domaine est le produit de la sévérité multipliée par la fréquence. Le score total additionne chaque domaine ; il varie de 0 à 144. L'étude princeps de validation a porté sur 40 patients ayant des troubles cognitifs de diverses origines dont 20 patients Alzheimer (Cummings, 1994). De nombreuses études ont fait suite dans la population Alzheimer notamment ((Mega, 1996; Frisoni, 1999). Cette échelle a été utilisée pour la première MMS moyen fois dans la DFT par Levy et al. (Wedderburn, 2008), en comparant le score de 22 patients DFT à celui de 30 patients présentant une maladie d'Alzheimer à un stade modéré des maladies. Cette échelle permettait de porter le diagnostic de DFT ou de MA pour 77% des patients de chaque groupe. Les patients DFT avaient des scores significativement plus élevés pour la désinhibition et l'apathie que les patients MA alors que ceux-ci avaient des scores plus élevés pour la dépression. Le score totale des patients DFT étaient globalement plus élevé que les patients Alzheimer, et la majorité de leurs difficultés apparaissaient pour les rubriques : apathie, désinhibition, euphorie et comportement moteur aberrant. Pour améliorer sa validité, Rosen et al. ont proposé le NPI-FTD en choisissant les 5 items les plus spécifiques de la pathologie frontale : l'euphorie, l'apathie, la désinhibition, le comportement moteur aberrant et les troubles du comportement alimentaires (Rosen, 2006).

Le Frontal Behavioral Inventory (FBI)

(Kertesz, 1997).

Le FBI, conçu pour la DFT, a été proposé par Kertesz en 1997. Il s'agit d'un entretien semi-structuré avec l'accompagnant dont la durée de passation est de 15 à 30 minutes. Cet inventaire comporte 24 items, divisés en 12 items positifs (persévération, irritabilité, jovialité excessive, irritabilité, comportement inadapté, impulsivité, agitation, agressivité, hyperoralité, hypersexualité, comportement d'utilisation et incontinence urinaire) et en 12 items négatifs (apathie, aspontanéité, indifférence affective, rigidité mentale, perte de l'autocritique, négligence personnelle, désorganisation, distractibilité, trouble du jugement, réduction du langage, apraxie

verbale, main capricieuse). Le score du FBI va de 0 à 72 (Kertesz, 1997; Godefroy, 2010; Boutoleau-Bretonnière, 2012). L'étude princeps a porté sur 12 patients avec DFT confirmées neuropathologiquement, 16 patients Alzheimer et 11 patients avec des troubles dépressifs. Le cut-off proposé pour le diagnostic de vDFT était de 27/72. La version française utilisée a été traduite par nos soins (<http://site-greco.net/>).

Ces échelles sont intéressantes pour le diagnostic mais peu pour le suivi. Dans une étude ancillaire comportementale de la cohorte nationale française visant à tester l'effet de la mémantine dans la DFT (Boutoleau-Bretonnière, 2012), avec un suivi prospectif de 49 patients, nous avons montré que le NPI n'était pas « un bon outil » pour le suivi des patients vDFT car le scores reste stable à 2 ans, contrairement au FBI dont le score se modifie.

Dans leur ensemble ces échelles restent difficiles à utiliser en routine. L'absence d'outil simple nous a incité à développer sur le mode de la CDR, une échelle intitulée DAPHNE (pour Dëshinibition, Apathie, Persévérations, Hyperoralité, Négligence et perte de l'Empathie.) qui est en cours de validation. L'objectif est de disposer d'une échelle simple, de passation courte (10 minutes), reproductible, pouvant être utilisée à visée diagnostique et pour le suivi.

1.5.2 Le bilan neuropsychologique

Si l'examen comportemental est primordial pour faire le diagnostic, un bilan neuropsychologique doit également être réalisé. Parmi les difficultés le plus souvent rapportées, on note des troubles attentionnels, une réduction de la fluence verbale, des troubles des fonctions exécutives et de la programmation. La batterie rapide d'efficacité frontale (BREF) permet une évaluation rapide de ces fonctions (Dubois, 2000). Néanmoins, cette évaluation cognitive standard peut s'avérer normale à la phase débutante, y compris les tests évaluant les fonctions exécutives (Lough, 2001). Le score au MMSE est souvent conservé au début de la maladie. Bien que peu représentatif de la vDFT, il reste un bon indicateur de la gravité de la démence puisqu'en dessous de 18, l'examen neuropsychologique est impossible (Pasquier, 1999). Le langage peut être normal au début de la maladie en dehors d'une réduction de la fluence verbale. Toutefois des paraphrasies sémantiques, un manque du mot et une anomie apparaissent le plus souvent rapidement et peuvent être mis en évidence avec des batteries de dénomination d'images telles que la dénomination orale 80 (Deloche et Hannequin, 1997). La présence de troubles du langage au moment où est posé le diagnostic, est de mauvais pronostic. À un stade plus évolué, l'évaluation cognitive est souvent difficile et incomplète le plus souvent à cause des troubles du comportement. L'habituelle

normalité des praxies gestuelles, constructives et l'absence de troubles visuo-spatiaux sont des éléments très importants pour différencier la vDFT de la MA, même si cette différence peut être prise en défaut.

On a longtemps considéré que la mémoire épisodique était peu perturbée au début de la maladie ce qui permettait de bien la distinguer de la MA. Cependant, il est maintenant acquis que des difficultés en mémoire épisodique ne sont plus un critère d'élimination du diagnostic (Hornberger et Piguet, 2012). A l'inverse de la MA, la mémoire autobiographique est altérée tôt (Thomas-Anterion, 2000) et son altération est corrélée au syndrome dysexécutif (Piolino, 2003). Les patients apathiques, obtiennent de moins bons résultats aux tests neuropsychologiques que les formes désinhibées. L'analyse qualitative des tests neuropsychologiques est souvent plus instructive que l'analyse quantitative : rapidité, impatience, distractibilité, impulsivité, tests bâclés, refus, persévérations idéiques et graphiques, effort minimum sont caractéristiques d'un dysfonctionnement frontal (Snowden, 2002). C'est ainsi que des persévérations graphiques, des troubles de l'organisation peuvent être confondus avec une apraxie constructive.

Si l'évaluation cognitive standard peut s'avérer normale à la phase débutante, il est aujourd'hui établi que les patients peuvent avoir des difficultés précoces portant sur la cognition sociale. En 1999, Lavenex et al. a mis en évidence des troubles de l'identification des émotions faciales à valence négative telles que la colère, le dégoût (Lavenex, 1999). En 2002, Gregory et al. montrent que les patients vDFT présentent aussi des difficultés précoces concernant la théorie de l'esprit (attribuer un état mental à l'autre, inférer à l'autre une croyance distincte de la sienne etc.) (Gregory, 2002). Depuis, de nombreux travaux ont été publiés sur ce sujet (Adenzato, 2010). Les tests couramment employés sont la reconnaissance des visages d'Ekman, le test des yeux (« reading mind in the eyes ») de Baron Cohen (Baron-Cohen, 1997), le test des faux pas (Stone, 1998). Une batterie courte d'évaluation de la cognition sociale (SEA) adaptée à cette population a été proposée récemment par Funkiewiez et al. en regroupant et validant en français plusieurs épreuves classiques anglosaxonnes (Funkiewiez, 2012).

Les activités de la vie quotidienne sont atteintes assez précocement (Boutoleau-Bretonnière, 2008) et plus perturbées que dans la MA, à niveau cognitif égal (Mioshi, 2010). Le fardeau de l'aidant, évalué avec l'échelle de Zarit est également plus lourd que dans la MA du fait des troubles du comportement (Boutoleau-Bretonnière, 2008).

1.5.3 L'imagerie

L'IRM encéphalique met en évidence une atrophie frontale et temporale antérieure. On peut également retrouver une atrophie au niveau du cingulum antérieur, de l'insula voire du thalamus. L'atrophie est souvent asymétrique (Schroeter, 2007). L'imagerie fonctionnelle de type tomographie par émissions de positons (PET) ou bien la Tomoscintigraphie à Émission Mono Photonique (TEMP) montre une hypofixation frontale ou frontotemporale. Les nouveaux traceurs tels le Pittsburgh compound B (PiB) ou le florbetapir sont intéressants pour le diagnostic différentiel avec la MA mais pas pour le diagnostic positif de DFT. Se fixant l'objectif de prédire la mutation génétique et les lésions neuropathologiques sous-jacentes en fonction du patron d'atrophie, Whitwell et al. ont montré récemment chez 80 patients vDFT que la majorité des sujets ayant une mutation C9ORF72 ou MAPT avaient une atrophie frontale symétrique alors que ceux ayant une mutation de la progranuline étaient asymétriques (Whitwell, 2013).

Les techniques d'imagerie telle l'IRM fonctionnelle au repos permettent d'étudier les réseaux de neurones mais avec des résultats pour l'instant contradictoires possiblement du fait de problèmes méthodologiques. L'intérêt pourrait résider dans la détection d'anomalies plus précoces que l'atrophie corticale recherchée avec les techniques d'IRM morphologique (Rohrer et Rosen, 2013). En effet, les explorations morphologiques et fonctionnelles actuelles peuvent être prises en défaut dans les formes très débutantes (Rascovsky, 2011).

1.5.4 Les biomarqueurs du sang et du liquide cébrospinal (LCS)

La protéine tau est connue comme étant un marqueur de dégénérescence et son dysfonctionnement est impliqué dans de nombreuses formes de DLFT. Pourtant, les concentrations de protéine tau totale et phosphorylée dans le LCS semblent normales dans des taupathies confirmées par la génétique ou par la neuropathologie (Bian, 2008).

L'intérêt du dosage réside dans le diagnostic différentiel avec la MA. En effet, certains patients peuvent présenter des troubles de la mémoire prédominants à la phase débutante qui vont faire évoquer une variante frontale de MA (Hodges, 2004). Dans la MA deux biomarqueurs, reflétant la physiopathologie de la maladie sont dosés : le peptide bêta amyloïde, impliquée dans la formation des plaques séniles, et la protéine tau. Dans cette maladie, les marqueurs biologiques auraient une spécificité et une sensibilité avoisinant les 90% par rapport aux témoins. Le profil biologique évocateur d'une MA est une diminution franche de la protéine bêta amyloïde, et une élévation des protéines tau et phospho tau.

En revanche, ces mêmes biomarqueurs ne permettent pas de différencier la vDFT d'une pathologie psychiatrique où les taux des 3 biomarqueurs (A β 1-42, tau, et phospho-tau) dans le LCS sont identiques à ceux des témoins. Le dosage de la protéine tau totale dans le LCS de patients schizophrènes n'est pas différent de celui d'une population témoins (Schonknecht, 2003).

Au total le dosage des biomarqueurs dans le LCR, est utile pour le diagnostic différentiel entre MA et DFT, mais n'est pas performant pour différencier la DFT d'une maladie psychiatrique ou d'une pathologie neurodégénérative autre que la MA (Boutoleau-Bretonnière, 2012).

Le dosage de la protéine TDP-43 dans le sang et le LCS a fait l'objet d'études mais il manque de spécificité. Le dosage de la progranuline est actuellement réalisé en première intention lors d'une analyse génétique. En effet son taux est abaissé chez les patients porteurs d'une mutation du gène PGRN, ce qui permet d'orienter les recherches. D'autres protéines sont en cours d'exploration pour tenter d'augmenter les performances diagnostiques telles FAS, ou TRAIL (Hales et Hu, 2013).

1.5.5 La génétique

Les facteurs génétiques suscitent actuellement un intérêt majeur. En effet, l'importante hétérogénéité des DFT prend sa source dans la diversité des gènes et protéines impliquées. Des antécédents familiaux de démence sont retrouvés chez 30 à 50% des patients atteints de DFT (Seelaar, 2008; Rohrer, 2009). En 1994 Lynch et al. ont décrit une famille présentant une forme autosomique dominante de DFT liée au chromosome 17, inconstamment associée à des signes parkinsoniens et à une amyotrophie (Lynch, 1994). Depuis de nombreux gènes ont été découverts. Les principaux gènes incriminés sont le gène codant pour la protéine tau (MAPT), le gène de la progranuline et plus récemment *C9ORF72* qui permet de faire le lien entre DFT et SLA. Quatre autres gènes ont également été impliqués avec une fréquence moindre. Il s'agit de valosin-containing protein (VCP), chromatin-modifying protein 2B (CHMP2B), transactive DNA-binding protein (TARDP) et fused-in-sarcoma (FUS). Par ailleurs des cas isolés ont été décrits avec des mutations portant sur la dynactine (DCTN1).

Les différents gènes connus à l'origine des DFT

Progranuline (14%): Des mutations sur le gène de la progranuline ont été identifiées en 2006 dans une forme autosomique dominante de DLFT-U en lien avec le chromosome 17. La progranuline est un facteur de croissance ayant de multiples rôles en périphérie (inflammation, réparation, croissance) mais son rôle au niveau du système nerveux central est mal connu. Plus de 50 mutations du gène PGRN ont été découvertes depuis 2006. Quand cette protéine est mutée, elle

est exprimée à 50% de son taux normal et occasionne donc une perte de fonction pour la cellule. A ces mutations correspondent les inclusions neuronales ubiquitines positives, composées majoritairement de la protéine TDP-43. Pour autant le lien entre perte de fonction de la progranuline et agrégation de la TDP-43 reste inconnu. Au plan clinique, le phénotype est très variable.

C9ORF72 (13%) : Récemment les expansions de répétitions de l'hexanucléotide GGGGCC ont été identifiées au niveau du gène *C9ORF72*, dans le chromosome 9. La protéine *C9ORF72*, qui est le fruit de l'expression du gène *C9ORF72*, n'est pas encore caractérisée et sa fonction cellulaire est inconnue. Sa conservation chez les vertébrés augure cependant une fonction importante, possiblement dans le remodelage de la membrane cellulaire. Les mutations du gène *C9ORF72* sont actuellement responsables de 65.9% des vfDFT associées aux SLA, 12.8% des DFT (Le Ber, 2008).

MAPT (10%) : Il s'agit du premier gène identifié dans cette maladie. A ce jour plus de 45 mutations sont décrites. Le gène *MAPT* code pour la protéine tau qui est impliquée dans l'assemblage et la stabilisation du cytosquelette. Les mutations entraînent soit des modifications sur la liaison aux microtubules, soit sur le ratio des isoformes de tau (isoformes 4R/3R) via des modifications sur le transcrit. Le phénotype le plus fréquemment associé à cette mutation est la vfDFT.

VCP (4%) : La première description d'une mutation du gène *VCP* associait une forme frontale de DFT, une maladie de Paget des os et une myopathie à inclusions (Watts, 2004). Il existe des variations phénotypiques selon les mutations décrites (au moins 15 à ce jour) mais également au sein d'une même famille. Le plus souvent c'est la myopathie qui prédomine, affectant 80% des patients. On les appelle actuellement des protéinopathies multisystémiques du fait de la richesse des symptômes.

CHMP2B (<1%) : La première mutation de ce gène a été identifiée au sein d'une famille danoise, avec une forme autosomique dominante (Skibinski, 2005). D'autres mutations ont été rapportées avec des vfDFT ou des associations DFT/SLA.

TARDP (0.5%) : Cette mutation a été décrite dans un premier temps dans une famille associant DFT et SLA. Il est très rarement trouvé dans les familles de DFT.

FUS : Les patients sont généralement très jeunes (20-45 ans) avec une présentation très comportementale (stéréotypies, troubles obsessionnels compulsifs, hypersexualité etc.). La particularité est également une importante atrophie caudée à l'imagerie cérébrale.

DCTN1 : Une mutation sur le gène DCTN1 encodant pour la dynactine, a été retrouvée dans une famille associant DFT et SLA (Munch, 2005). Des mutations sur ce gène ont également été rapportées à l'origine du syndrome de Perry associant syndrome parkinsonien, dysautonomie, hypoventilation et troubles du comportement (Caroppo, 2013).

SQSTM1 : Cette mutation codant pour la protéine p62, avait déjà été identifiée comme une cause de maladie de Paget et également de SLA. Ensuite elle a été retrouvée chez quelques familles présentant un phénotype de DFT. Nous avons également décrit en partenariat avec l'équipe de la Pitié-Salpêtrière, le phénotype clinique de 3 sœurs, porteuses de cette mutation et ayant une forme atypique d'apraxie de la parole (Boutoleau-Bretonnière, 2015).

1.5.6 La neuropathologie

Les DLFT sont hétérogènes sur le plan neuropathologique. La neuropathologie commune consiste en une atrophie « en lame de canif » avec des anomalies histopathologiques de type perte neuronale et gliose, vacuolisation du cortex superficiel (spongiose), neurones ballonnés...

Cette atrophie progresse des régions fronto-mésiales et orbitales vers les pôles temporaux, les hippocampes, le cortex dorsolatéral et les ganglions de la base (Broe, 2003).

Le spectre moléculaire des DLFT est très étendu sachant que le phénotype clinique vDFT peut se retrouver dans bon nombre d'anomalies :

-Les DLFT-taupathies (Maladie de Pick (3R), Paralyse supranucléaire progressive (PSP) (4R), Dégénérescence cortico-basale (DCB) (4R), Démence à grains argyrophiles (4R), Tauopathie sporadique multisystémique avec inclusions globulaires (4R), Démence à dégénérescence fibrillaire diffuse avec calcifications (3R+4R).

-Les DLFT-tardopathies par anomalie de la protéine TDP-43[(Type 1: prolongements dystrophiques (DN) abondants, Type 2: nombreuses inclusions cytoplasmiques neuronales (NCI) dans les couches corticales superficielles et profondes, Type 3: nombreux NCI, DN et inclusions intranucléaires neuronales (NII), type 4: nombreuses NII et quelques NCI/DN)]

-Les DLFT-FUS (maladie à inclusion neuronale de filaments intermédiaires, maladie à inclusion basophile, dégénérescence lobaire fronto-temporale atypique avec inclusions ubiquitines positives).

-Les autres: DLFT sans inclusions, DLFT avec immunohistochimie contre le système ubiquitine-protéasome.

1.6 Les difficultés du diagnostic

Le diagnostic de vfDFT est sous-estimé et car il est encore trop souvent confondu avec celui d'une pathologie psychiatrique. Une étude portant sur l'histoire naturelle des DFT conduite par Pasquier et al. a montré un plus long délai au diagnostic dans la DFT par rapport à la MA en regard des premiers symptômes (5.9 ans en moyenne) (Pasquier, 2004). En effet à la phase de début, l'apathie, l'anhédonie et parfois l'extraversion manquent de spécificité. Il est parfois difficile de trancher entre une vfDFT possible selon les critères de Rascovsky et une maladie psychiatrique d'apparition tardive telle une maladie bipolaire ou une schizophrénie. Par ailleurs une bipolarité vieillissante peut faire évoquer le diagnostic de vfDFT. Les hallucinations et les idées délirantes sont rares dans la vfDFT, mais peuvent s'observer et ont été rapportées dans des formes génétiques avec mutation sur la progranuline ou sur le C9ORF72, en particulier dans la DFT-SLA. La schizophrénie se déclare après 40 ans, dans 23% des cas (Le Ber, 2008; Lillo et Hodges, 2010) mais la recherche de mutations sur le C9ORF72 s'est pour autant avérée négative dans ces schizophrénies d'apparition tardive (Huey, 2013).

Une autre difficulté diagnostique est l'existence de troubles de la mémoire épisodique qui peuvent être au premier plan dans dix à quinze pour cent de cas confirmés sur le plan neuropathologique (Graham, 2005). Dans ces cas, le dosage des biomarqueurs du LCS (marqueurs amyloïde, tau et P-tau négatifs) est très utile pour confirmer le diagnostic.

1.7 Prise en charge thérapeutique

Il n'existe actuellement aucune prise en charge thérapeutique spécifique dans la vfDFT, très peu d'essais thérapeutiques en cours alors que les recherches thérapeutiques sont nombreuses dans la MA. Les difficultés à réaliser un essai thérapeutique dans la vfDFT s'expliquent par le fait qu'il s'agit d'une maladie rare et par son hétérogénéité sur le plan clinique et biochimique. La piste d'une action sur des neuromédiateurs dans la vfDFT se résume à un déficit sérotoninergique, non spécifique, à la base d'essais thérapeutiques avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRSS). Une dizaine d'études en ouvert ont été réalisées dans la vfDFT. Seules deux études ont été réalisées en double aveugle contre placebo (DACP). L'étude de Lebert et al. avec la *Trazodone* (26 cas) était positive, mettant en évidence une diminution de 50 % du score du NPI et celle de Deakin et al., avec la *Paroxétine* (10 cas) réalisée pendant six semaines était négative (Deakin, 2004; Lebert, 2004).

La méta-analyse d'Huey et al. en 2006, portant sur les études réalisées avec les IRSS, montrait une amélioration de 15 points au NPI (Huey, 2006). L'étude d'Herrmann et al. en 2012 montrait au bout de 6 semaines de prise de citalopram à 30 mg (15 cas) une amélioration du score total du NPI (en particulier sur les items désinhibition, dépression, et irritabilité) et du score total au FBI (Herrmann, 2012).

En dehors des essais cliniques avec les IRSS, d'autres essais thérapeutiques réalisés en ouvert, avec des molécules telles que les inhibiteurs de la monoamine-oxydase ou des traitements noradrénergiques n'ont pas montré de résultats probants. Deux essais ont été réalisés avec les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase alors qu'il n'y a pas de déficit cholinergique dans cette maladie. L'étude en ouvert de Moretti et al. en 2004, avec la *Rivastigmine* (20 cas) montre une amélioration du score total du NPI (Moretti, 2004). Cependant, Mendez dans une étude en DAPC réalisée avec le *Donepezil* (12 cas), montre une aggravation des troubles du comportement (Mendez, 2007). L'utilisation des antipsychotiques typiques ou atypiques est à considérer avec prudence dans cette maladie. Pijnenburg et al. (2003) rapportent chez un tiers des 61 cas de vDFT traité par neuroleptiques, l'apparition d'un syndrome parkinsonien, de troubles de la vigilance et une aggravation des troubles cognitifs (Pijnenburg, 2003). Les antiépileptiques type thymo-régulateur (*Valproate de sodium, Carbamazepine*) sont parfois utilisés en pratique courante, pour diminuer les troubles du comportement mais aucune étude n'a été effectuée dans cette-indication.

En 2005, la France et l'Allemagne se sont intéressées à la *Mémantine*. Un certain nombre de travaux suggère que cette molécule antagoniste des récepteurs NMDA, pourrait aussi agir sur l'agrégation de la protéine tau. L'étude française fut la première réalisée en DACP. Elle a porté sur 49 cas randomisés (Vercelletto, 2011). Au bout d'un an, il n'était pas noté de différence entre le groupe placebo et le groupe traité sur le critère de jugement principal (CIBIC-Plus). Une différence statistiquement significative a été constatée pour le score global au FBI ($P=0.0417$), critère de jugement secondaire, dans le bras traité. Une analyse qualitative de la CIBIC-Plus a montré une tendance à l'amélioration dans le groupe *mémantine* par rapport au groupe placebo. En effet, seulement 10 patients du groupe *mémantine* se sont aggravés *versus* 17 patients dans le groupe placebo.

Boxer et al. en 2013 ont montré qu'au bout de 26 semaines de traitement en DACP portant sur 81 patients, la *mémantine* manquait d'efficacité puisqu'après une amélioration transitoire à la sixième semaine du score total au NPI, il n'y avait pas de différence entre les deux bras (Boxer, 2013). Le consensus actuel est donc de ne pas utiliser la mémantine dans cette indication « *hope abandoned memantine therapy* » (Hodges, 2013).

Une autre piste thérapeutique publiée par Jesso et al. 2011, concerne l'*oxytocine* dans la cognition sociale et les troubles du comportement dans la vfDFT. L'*oxytocine* utilisée en spray nasal, dans la vfDFT (MMSE moyen à 23) a entraîné au bout de 20 minutes, une amélioration significative de la reconnaissance des émotions faciales (peur, colère, tristesse) avec un discret effet sur le score au NPI (amélioration de 10 %), sur celui du FBI (amélioration de 9 %) chez 20 patients vfDFT (Jesso, 2011). Une récente étude a testé la bonne tolérance de 3 doses différentes d'ocytocine chez 23 patients DFT (Finger, 2015).

Enfin, tout récemment, le complexe de nutriments élaboré par Danone, appelé SOUVENAID, ayant déjà montré efficacité dans la pathologie Alzheimer au plan mnésique, a amélioré les troubles du comportement et la théorie de l'esprit dans une étude contrôlée en double aveugle *versus* placebo, d'une durée de 3 mois, portant chez 26 patients vfDFT (Pardini, 2015).

Dans l'avenir, il pourrait s'avérer utile de s'intéresser à des agents Disease Modifying pouvant agir sur la TDP-43, la Progranuline ou C9ORF72 (Sha et Boxer, 2012). Des études pré-cliniques sont en cours (Boxer, 2013).

En pratique courante, pour contrôler les troubles du comportement de la vfDFT, nous utilisons des IRSS type *Citalopram*, à la dose de 30 ou 40 mg. Les neuroleptiques sont à utiliser avec prudence et aucun essai thérapeutique n'a apporté la preuve de l'efficacité des thymo-régulateurs.

Au plan de la prise en charge globale, on manque cruellement de structures adaptées à ces patients jeunes avec troubles psychocomportementaux. Des unités cognitivo-comportementales se développent et permettent de les accueillir ponctuellement. Un partenariat étroit avec une équipe de psychiatres permet quand cela est possible, de prendre en charge de manière optimale l'aspect comportemental. Par ailleurs, des formations spécifiques pour les aidants sont mises en place dans les centres référents.

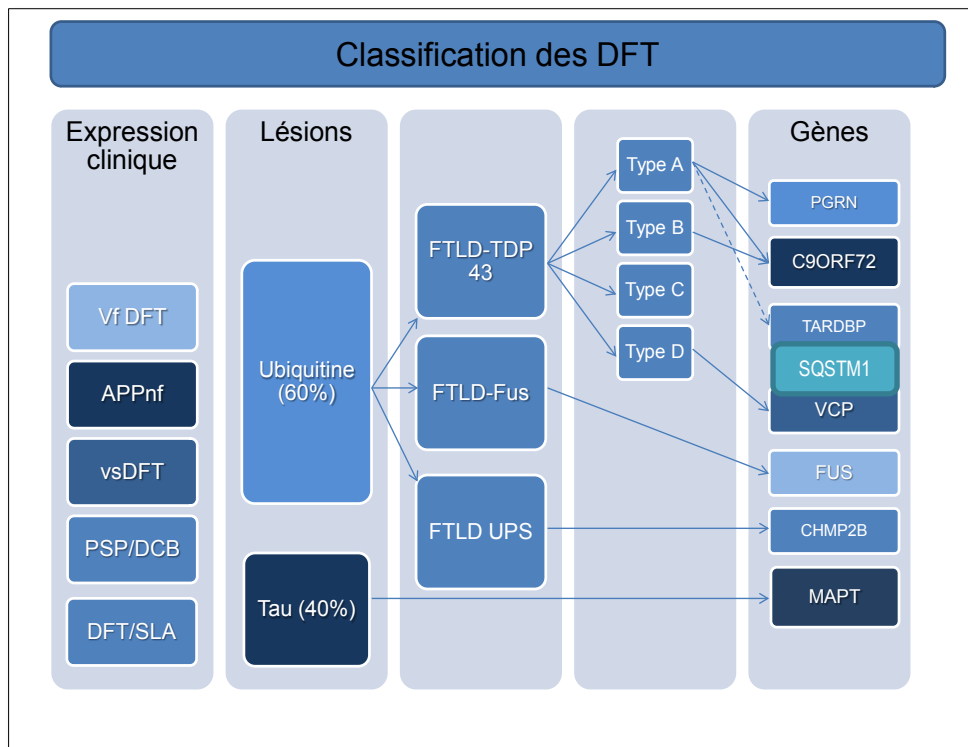
1.8 Conclusion

Les importantes avancées génétiques et moléculaires des dernières années ont permis de mieux comprendre la diversité des présentations cliniques de la vfDFT. Pour le clinicien, les enjeux sont : d'améliorer le diagnostic précoce, de disposer de biomarqueurs fiables corrélés à la pathologie sous-jacente et bien entendu de pouvoir traiter de manière curative.

Tableau 1. Les critères de vfDFT de Rascovsky (Rascovsky, 2011)

<p>VfDFT possible</p> <p>Trois des symptômes suivants doivent être présents :</p> <ul style="list-style-type: none">A Désinhibition comportementale précoce,B Apathie ou inertie précoce,C Perte précoce d'empathie ou de sympathie,D Comportements ritualisés, persévératifs, stéréotypés précoces,E Hyperoralité et changements alimentaires,F Neuropsychologie : troubles des fonctions exécutives, relative conservation de la mémoire épisodique et des fonctions visuospatiales.
<p>VfDFT probable</p> <p>Tous les signes suivants doivent être présents :</p> <ul style="list-style-type: none">A Critères de DFT possible,B Déclin fonctionnel significatif, rapporté par l'aidant ou mis en évidence par la CDR ou autre,C Imagerie compatible avec une vfDFT.
<p>VfDFT certaine</p> <p>Le critère A doit être présent et associé à B ou C :</p> <ul style="list-style-type: none">A Critère de vfDFT probable ou possible,B Confirmation anatomopathologique de DLFT par biopsie ou à l'autopsie,C Présence d'une mutation génétique causale.
<p>Exclusion</p> <ul style="list-style-type: none">Pathologie neurologique non dégénérative ou autre,Maladie psychiatrique,Biomarqueurs en faveur de maladie d'Alzheimer.

Figure 1. Classification clinique, biologique, pathologique et génétique des DLFT



2 Les symptômes comportementaux, pivots de la vfDFT

2.1 Définition

Lorsque l'on évoque le diagnostic de « démence », on fait généralement référence à un déclin des fonctions cognitives. Pour autant, les troubles psycho-comportementaux font également partie intégrante de la pathologie « démentielle ». Alois Alzheimer dans sa description de 1906, retenait les troubles du comportement comme des éléments prédominant de la symptomatologie avec notamment la paranoïa, les hallucinations... (Kozman, 2006). S'ils surviennent à un stade variable de la maladie d'Alzheimer, ils sont, par définition, révélateurs de la variante frontale de la dégénérescence frontotemporale.

Les troubles psycho-comportementaux (TPC) encore appelés symptômes comportementaux et psychologiques de la démence, sont définis comme des symptômes de distorsions de la perception, du contenu de la pensée, de l'humeur ou du comportement fréquemment observés chez les patients présentant des troubles cognitifs [(conférence de consensus de l'International Psychogeriatric Association (IPA, 2003)]. Ce ne sont pas des symptômes annexes des troubles cognitifs, mais des manifestations propres ayant des conséquences spécifiques sur la prise en charge et le pronostic fonctionnel.

2.2 Les différents symptômes comportementaux

Il existe plusieurs classifications. Il n'y a pas de consensus sur une classification donnée car l'association de différents symptômes comportementaux est la résultante de nombreux facteurs internes et externes.

Ils ont été classés par exemple, selon le type d'expression et regroupés en sous-groupes syndromiques: troubles affectifs et émotionnels, troubles psychotiques, troubles du comportement, troubles des fonctions élémentaires (IPA, 2003).

On distingue alors :

- Les troubles affectifs :
 - Anxiété,
 - Dépression,
 - Perturbations émotionnelles,

- Apathie,
- Les troubles psychotiques :
 - Idées délirantes,
 - Hallucinations,
 - Troubles de l'identification et troubles perceptifs,
- Les troubles comportementaux proprement dits :
 - Agitation,
 - Agressivité,
 - Stéréotypies,
 - Comportement moteur aberrant,
- Les troubles des fonctions instinctuelles :
 - Sommeil,
 - Appétit,
 - Sexualité.

Cette classification est construite sur le modèle des pathologies psychiatriques et peut de ce fait être plus ou moins adaptée aux maladies neurodégénératives.

Une autre possibilité est de classer les troubles comportementaux à partir d'une approche descriptive basée sur la présentation clinique dominante. En effet, le concept de « syndrome frontal » décrit par Luria comprenant impulsivité, persévérations, grasping etc., a évolué ces dernières années. Le Groupe de Réflexion sur l'Évaluation des Fonctions EXécutives (GREFEX) [commission du Groupe de Réflexion sur l'Évaluation Cognitive (GRECO)] a en effet distingué deux composantes : le syndrome dysexécutif cognitif et le syndrome dysexécutif comportemental (Godefroy et GREFEX, 2008). Dans le syndrome dyséxécutif comportemental, les perturbations du caractère et du comportement peuvent se manifester aussi bien dans le registre de la pseudo-psychoopathie que celui de la pseudo-dépression. En apparence opposées, ces deux modifications d'activité peuvent être observées chez un même patient. La pseudo-dépression rassemble un ensemble de comportements caractérisés par une hypoactivité globale (apathie, aspontanéité, etc.), tandis que la pseudo-psychoopathie rassemble des comportements caractérisés par une hyperactivité globale (comportement social inapproprié, impulsivité, distractibilité, désinhibition sexuelle, etc.). On observe également des persévérations de règles opératoires, des comportements stéréotypés et un syndrome de dépendance à l'environnement. Les confabulations et paramnésies reduplicatives, l'anosognosie et l'anosodiaphorie, les troubles émotionnels et du

comportement social, les troubles du comportement alimentaire, sexuel et sphinctérien sont considérés comme non spécifiques mais participent également au syndrome dysexécutif comportemental. Les mécanismes des troubles comportementaux sont peu connus. Certains troubles sont plutôt considérés comme l'expression d'un déficit cognitif dans le domaine comportemental. Ainsi, l'atteinte de la flexibilité conceptuelle serait responsable des persévérations, tandis qu'un déficit de l'attention sélective serait à l'origine de la distractibilité (Godefroy et Rousseaux, 1996). Les comportements d'utilisation et d'imitation traduiraient une atteinte du contrôle cognitif d'inhibition (Lhermitte, 1986; Shallice, 1989). Une autre manière de dichotomiser les troubles est d'opposer les troubles dits productifs ou positifs (comportement d'agitation, d'agressivité, symptômes psychotiques etc.) aux troubles dits de retrait ou négatifs (apathie, retrait social etc.).

Cette classification a été retenue par Kertesz pour l'élaboration de l'échelle FBI (Kertesz, 1997).

2.3 Symptômes comportementaux de la DFT

On mesure tout d'abord l'importance et le poids de ces symptômes comportementaux en s'intéressant à la maladie d'Alzheimer. Dans cette pathologie, la survenue et l'aggravation des symptômes comportementaux sont associées à un mauvais pronostic de la pathologie avec un déclin plus rapide, une répercussion sur l'autonomie (Lyketsos, 2007) et une altération de la qualité de vie. Cela a également des répercussions sur la prise en charge médico-économique. Il est très difficile d'appréhender la prévalence de ces troubles (van der Linde, 2012). Ceci est dû à la diversité des symptômes mais également aux différents outils utilisés pour les mesurer. De nombreuses études s'intéressent surtout à la dépression, à l'anxiété et non à la totalité des TPC. Il est rapporté que les TPC sont présents chez 50% des patients présentant une pathologie cognitive, suivis en consultation mémoire et chez plus de 75% des patients institutionnalisés (Zaudig, 2000). La dépression, l'anxiété et l'irritabilité sont les symptômes les plus fréquemment rapportés, suivis par l'apathie et l'agitation.

Or, dans la population des vfDFT, 100% des patients présentent des symptômes comportementaux puisque cela fait partie de critères de la maladie. On comprend de ce fait toute la difficulté de la prise en charge de cette maladie et ce dès le stade débutant.

Dans une étude prospective portant sur 119 patients et leurs aidants et évaluant le NPI, de Vugt et al. (de Vugt, 2006) ont montré que ce sont moins les troubles du comportement que la réaction

émotionnelle de l'aidant aux troubles psycho-comportementaux qui étaient prédictifs de l'entrée en institution. Il a par ailleurs été montré par Sink et al. (Sink, 2006) que certaines caractéristiques des aidants sont associées aux troubles psycho-comportementaux et ceci indépendamment des caractéristiques des patients et, notamment, de la sévérité de la démence. Ainsi le fait d'être un aidant jeune, avec un bas niveau d'éducation, dépressif, et de passer beaucoup de temps auprès de la personne malade, était associé à une augmentation du nombre de troubles du comportement rapportés ou de la majoration des troubles existants.

Dans la population vDFT, la réaction émotionnelle de l'aidant est également importante à prendre en compte. Il a en effet été démontré que le fardeau de l'aidant est très lourd dans cette affection et la dyade aidant-aidé tient bien entendu une place importante dans la majoration ou au contraire la minoration des répercussions des troubles au quotidien (Riedijk, 2006; Boutoleau-Bretonnière, 2008).

Deux formes principales de vDFT ont longtemps été proposées sur le plan comportemental : la forme apathique ou pseudo-dépressive considérée comme la plus fréquente et la forme désinhibée ou pseudo-maniaque (Snowden, 2001).

Tous les patients atteints de vDFT présentent des troubles du comportement et des troubles affectifs et émotionnels au moment du diagnostic (Pasquier, 1999) ou en tout cas, les symptômes comportementaux sont à l'avant-scène de la maladie, les troubles cognitifs pouvant être alors modérés voire absents. Si l'apathie est pour de nombreux auteurs le plus fréquent (Diehl-Schmid, 2006), la fréquence des troubles des fonctions élémentaires (sommeil, continence...) est beaucoup moins importante à la phase débutante (< 50%). Les conduites persévératives ou comportements ritualisés sont également très fréquents et assimilés aux troubles psychotiques dans la classification de l'IPA (Rascovsky, 2011). Mais il est important de noter qu'en revanche les symptômes psychotiques de type délire, hallucinations sont très rares (Mendez, 2008).

En 2011 est parue la révision des critères de DFT par le « FTDC consortium ». Ce consortium se composait de 16 équipes internationales avec une expérience clinicopathologique reconnue et 46 cliniciens « experts ».

L'étude a porté sur 137 observations clinicopathologiques avec données cliniques, neuropsychologiques et données d'imagerie. Cette cohorte comprenait 39,7% de tauopathies et 26,3% de cas avec une histoire familiale au premier degré de troubles cognitifs similaires. Cent quatre cas avaient bénéficié d'une exploration génétique dont 22,1% avec mutation identifiée (16 MAPT et 7 PGRN).

La cohorte se composait de 59% d'hommes. Le premier MMS moyen était à 22,2 (\pm 7.0). L'âge moyen de début était de 58 ans \pm 11.1 (71% avant 65 ans). Le premier diagnostic clinique évoqué était la DFT (69,3%). A noter 14,8% de diagnostic de maladie d'Alzheimer.

Selon ces critères, la vfDFT est possible si 3 critères parmi 6 dont 5 comportementaux, le sixième étant un syndrome dyséxecutif.

Tableau 2. Détails des critères cliniques de Rascovsky

(% : pourcentage de patients chez lesquels le critère est présent dans la cohorte neuropathologique)
(Rascovsky, 2011)

Critère 1 : Désinhibition comportementale précoce (76%)

- Comportement social inapproprié
- Perte des bonnes manières ou de la bienséance
- Actions impulsives, irréfléchies, sans prise en compte des conséquences : jeux d'argent, achats inconsidérés, conduite automobile...

Critère 2 : Apathie ou inertie précoce (84%)

- Apathie : perte de motivation ou d'intérêt
- Comportement passif ou aspontané
- Inertie : manque d'initiative, arrêt d'activités en cours

Critère 3 : Perte précoce de sympathie/empathie (72%)

- Incapacité à lire et interpréter les émotions, à imaginer le point de vue des autres, indifférence
- Réponses diminuées aux besoins et sentiments des autres
- Désintérêt social, détachement, comportement distant

Critère 4 : Comportements stéréotypés, persévératifs, compulsifs/rituels précoces (66%)

- Mouvements répétitifs simples
- Comportements répétitifs complexes, rituels
- Stéréotypies du discours

Critère 5 : Hyperoralité ou changement du comportement alimentaire (59%)

- Changement des goûts alimentaires
- Gloutonnerie, abus d'alcool ou de tabac
- Exploration orale ou consommation d'objets non alimentaires

Critère 6 : Profil neuropsychologique évocateur (60%)

- syndrome dyséxecutif : planification, initiation, abstraction, fluences, résolution de problèmes...
- préservation relative de la mémoire : verbale et non verbale
- préservation relative des fonctions visuospatiales : recopiage de figures géométriques, localisation, pas de désorientation spatiale

2.4 Structures impliquées

Les données de la littérature suggèrent depuis longtemps que les lésions anatomiques sous-tendant les troubles du comportement dépassent largement le lobe frontal (Canavan, 1985).

Lors d'une étude de morphométrie en IRM, des auteurs ont montré chez 26 patients DFT dont 12 patients vDFT que l'apathie était associée à une atrophie prédominante au niveau du noyau caudé droit (incluant le striatum ventral), la jonction temporopariétale, la partie postéroinférieure et temporal médial du lobe temporal et la région frontale operculaire (Eslinger, 2012). Il y a donc une altération des circuits des ganglions de la base qui rend compte de l'intrication des troubles du comportement, du déficit exécutif et social. Comme on l'a vu précédemment, les différences de flexibilité conceptuelle pourraient être à l'origine du comportement de persévérations.

Une autre étude portant sur 18 patients vDFT avec confirmation neuropathologique, a montré une atrophie significative et prédominante au niveau frontal mésial, suivie par l'atrophie insulaire et operculaire (Pereira, 2009).

Plus récemment, des auteurs se sont intéressés à la relation entre le comportement et la mesure prospective de l'atrophie chez 26 patients vDFT et plus particulièrement à l'impact de certains troubles du comportement à l'inclusion sur la progression de l'atrophie en suivi longitudinal. La progression de l'atrophie à 1 an dans le cortex ventromédial préfrontal était corrélée au domaine « comportement » de la CDR frontale, et aux items euphorie, apathie et désinhibition du NPI. Le score global du FBI était significativement associé à la perte totale de substance blanche et également à l'atrophie du lobe frontal (Lu, 2013).

D'autres font des distinctions entre les formes droite et gauche.

Enfin, il a très récemment été mis en évidence des phénotypes cliniques en lien avec des formes génétiques particulières. On citera la mutation FUS qui est à l'origine de moins de 10% des vDFT et entraîne une forme très jeune de la maladie avec un début précoce avant 45 ans, une évolution rapide et une expression comportementale sévère parfois pseudo psychotique. L'imagerie se caractérise par une atrophie des noyaux caudés et des hippocampes (Snowden, 2001).

2.5 En résumé

De nombreux facteurs de variabilité : prédominance hémisphérique, support neuropathologique, génétique... rendent compte de la diversité des présentations cliniques.

Les études longitudinales, portant sur de larges échantillons et utilisant une échelle standardisée sont peu nombreuses.

Les interactions entre comportement, cognition, facteurs psychologiques, sociaux et biologiques restent encore à déterminer.

Les caractéristiques des populations, les critères d'inclusion et d'exclusion, les facteurs de risques, la prévalence et la progression des symptômes comportementaux ont d'importantes implications en matière de prise en charge, d'où l'intérêt de mener une étude prospective sur un échantillon le plus large possible compte tenu de la faible prévalence de la maladie avec un suivi sur au moins 2 ans.

3 Les symptômes cognitifs de la vfDFT

Nous allons revoir succinctement comme nous l'avons fait pour les troubles du comportement, les symptômes cognitifs de vfDFT sans présenter tous les modèles théoriques, afin de positionner le sujet de notre thèse.

Concernant les fonctions exécutives nous nous rapportons au travail du GREFEX. Il faut rappeler dans ce contexte que les patients qui ont contribué à élaborer les règles de bonne pratique d'utilisation des tests exécutifs sont essentiellement des patients cérébro-lésés avec AVC et traumatismes crâniens.

De ce fait, les épreuves proposées pour évaluer les fonctions exécutives si elles restent intéressantes dans la DFT ne sont pas forcément adaptées à tous les patients. En outre, le travail de ce groupe n'aborde pas les interactions entre fonctions exécutives et cognition sociale, ce qui est le projet du groupe GREFEX II.

3.1 Les symptômes dyséxécutifs

3.1.1 Définitions

Les fonctions exécutives recouvrent une grande variété de processus cognitifs de haut niveau qui permettent la flexibilité et l'adaptation de la pensée et du comportement en réponse aux changements.

De nombreux modèles théoriques existent concernant le fonctionnement exécutif qui est assurément extrêmement complexe. Comme on l'a vu précédemment, le GREFEX, commission du GRECO, a distingué deux composantes : le syndrome dyséxécutif cognitif et le syndrome dyséxécutif comportemental.

Les troubles dits spécifiques du syndrome dyséxécutif sont divisés en cinq catégories :

1. Inhibition de réponse et attention focalisée

L'atteinte des mécanismes inhibiteurs est la difficulté la plus fréquemment associée à un dysfonctionnement frontal. Ce trouble peut aller dans le sens d'un excès, ou d'un défaut, causant dans le premier cas une réduction des activités auto-indicées, et dans le second une distractibilité

accrue aux facteurs environnementaux, des actions inappropriées, ou encore des persévérations. Le déficit de l'attention focalisée est fortement lié au mécanisme d'inhibition.

2. Déduction et génération de règles

Les erreurs des patients dysexécutifs sont dues à l'abandon prématuré de règles acquises et à la génération de règles irrationnelles. Plus les règles sont abstraites, plus cette aptitude est perturbée.

3. Maintien de règles et flexibilité

Les patients dysexécutifs ont des difficultés à passer d'un comportement à un autre, à adapter leur comportement en fonction des changements environnementaux qui se traduisent par des réponses stéréotypées.

4. Prise d'informations et stratégies

La prise d'informations, principalement dans le domaine visuel, est perturbée : elle peut être fragmentaire ou focalisée sur des détails peu importants. Les stratégies de récupération d'informations en mémoire peuvent également être perturbées, comme le montrent les performances déficitaires aux fluences verbales.

5. Planification et résolution de problèmes

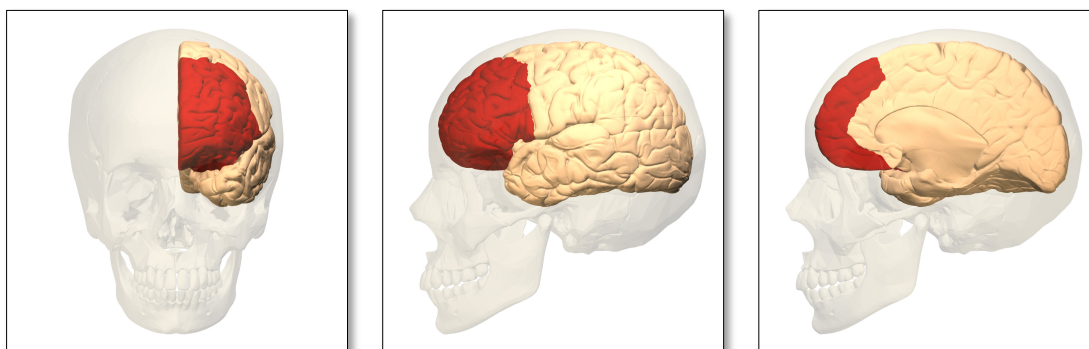
Les difficultés concernant « l'organisation d'une série d'actions visant à atteindre un but » sont multiples. Elles peuvent toucher la prise de conscience de l'existence d'un but à définir, la formulation de ce but, l'élaboration de différents plans d'actions possibles, le choix du plan d'action optimal, l'initiation du plan d'action choisi, et la régulation en fonction du résultat obtenu et des changements de l'environnement. Ainsi, certains patients, alors que leurs capacités de formulation de buts sont intactes, sont dans l'incapacité d'élaborer un plan d'action précis, ils n'ont pas de stratégie, peuvent omettre une étape importante ou être confus dans l'organisation temporelle. D'autres patients établissent des stratégies à partir d'une analyse superficielle, ce qui les conduit à proposer des plans irréalistes qui ne mènent pas à l'objectif.

3.1.2 Circuits impliqués

Le syndrome dyséxécutif est tellement complexe et multiple qu'il ne saurait être réduit au cortex préfrontal. Certains patients ayant une lésion frontale ne présentent en effet pas de syndrome dyséxécutif et à l'inverse des patients sans lésion frontale ont un syndrome dyséxécutif. Pour autant, l'atteinte du cortex préfrontal est au premier plan dans la genèse des troubles exécutifs des patients vFDFT.

Figure 2. Cortex préfrontal

(vues antérieure, latérale et de la face interne du cortex préfrontal gauche)



3.1.3 Moyens d'investigation clinique

Tableau 3. Principaux tests évaluant les fonctions exécutives
(d'après Godefroy et al., 2003)

Processus exécutifs	Tests
Inhibition	Go/No-Go Stroop Hayling
Division de l'attention	Tâches doubles
Déduction de règles	Induction temporelle Classement de carte
Maintien d'une règle correcte	Classement de carte de Brixton
Flexibilité conceptuelle	Trail making B Wisconsin
Génération d'informations	Fluences verbales et non verbales
Planification et résolution de problèmes	Tour de Londres
Processus stratégiques en mémoire épisodique	Épreuve du RL-RI 16 California verbal learning test

3.1.4 Syndrome dyséxécutif et vfDFT

Le syndrome dyséxécutif fait partie des critères révisés de vfDFT dans la forme possible. Pour autant comme on l'a déjà vu, celui-ci n'est ni nécessaire, ni suffisant pour poser le diagnostic de forme comportementale de DFT.

L'évaluation cognitive globale standard peut s'avérer normale à la phase débutante des démences frontales. Notamment les tests évaluant les fonctions exécutives peuvent être correctement réalisés (Lough, 2001). Les patients vfDFT, lorsqu'ils présentent un syndrome dyséxécutif, ont des difficultés dans la génération d'informations. Dans les tâches d'évocation lexicale, les patients produisent peu d'items du fait de stratégies de recherche pauvres, avec parfois des persévérations ou même des intrusions. L'explication de proverbes nécessitant un bon niveau d'abstraction, est souvent altérée. La flexibilité mentale est diminuée au Wisconsin ou à la partie B du TMT. Une moins bonne résistance aux interférences testées avec des épreuves de 'go - no go' ou encore dans le stroop est aussi une des difficultés exécutives pouvant être observées.

3.2 Les symptômes mnésiques de la vfDFT

3.2.1 La mémoire épisodique

Nous nous attacherons à l'étude des troubles de la mémoire épisodique chez les patients vfDFT. Un souvenir est épisodique s'il comporte encore les éléments de sa source porteur de multiples détails qui font naître et alimentent l'impression de revivre l'épisode. Un souvenir épisodique s'inscrit dans un contexte spatial, temporel et émotionnel. La mémoire épisodique sous-tend l'encodage, du stockage et de la récupération d'informations personnellement vécues.

Le souvenir épisodique est associé à un état de conscience dit « auto-noétique » qui offre à l'individu la capacité de « voyager mentalement dans le temps », de se représenter consciemment les événements passés et de les intégrer à un projet futur (Wheeler, 1997). La conscience auto-noétique donne la possibilité à l'individu de prendre conscience de sa propre identité dans un temps subjectif (le « Self ») qui s'étend du passé au futur et lui permet une impression subjective du souvenir (Tulving et Kroll, 1995; Wheeler, 1997).

3.2.2 Les circuits impliqués

La mémoire s'organise dans un vaste réseau neuronal comprenant le circuit de Papez avec notamment l'hippocampe et le cortex cingulaire, le cortex associatif pariétal et le cortex frontal. Le lobe frontal en plus d'être le principal support des activités cognitives complexes est impliqué dans le fonctionnement de la mémoire épisodique et de la métamémoire c'est à dire de la capacité d'un individu à juger de ses capacités mnésiques. Les lésions frontales perturbent les stratégies d'encodage et de récupération ainsi que la vérification de l'information récupérée. Lorsqu'un sujet avec un dysfonctionnement frontal doit évoquer une liste de mots appartenant à diverses catégories sémantiques (fruit, profession etc.), il s'aide peu des indices catégoriels et a tendance à produire des intrusions sémantiques. Enfin, il a du mal à reproduire l'ordre temporel de présentation des mots et à se souvenir du lieu de cette présentation.

3.2.3 Mémoire épisodique et vfDFT

On a longtemps opposé MA et vfDFT par le fait que la mémoire épisodique était peu perturbée dans cette dernière. Les critères de Neary rapportait : « Absence de troubles sévères de mémoire, de troubles visuo-spatiaux et perceptifs » (Neary, 1998).

Dans les critères révisés de Rascovsky on retrouve : « Préservation relative de la mémoire épisodique ».

Actuellement, on admet que des difficultés en mémoire épisodique ne sont plus un critère d'élimination du diagnostic de vfDFT (Hornberger et Piguet, 2012). Horneberger et Piguet ont montré dans une étude prospective que les patients vfDFT avaient des difficultés en mémoire antérograde épisodique significatives dans les épreuves de rappel libre. De plus, ces troubles mnésiques étaient associés à une atrophie corticale aussi sévère que celle observée chez les patients Alzheimer. L'intensité des troubles mnésiques des patients Alzheimer était corrélée à l'atrophie hippocampique et frontale. Les performances mnésiques des patients DFT n'étaient corrélées qu'à l'atrophie frontale. Ceci suggère que les patients MA et vfDFT peuvent avoir un déficit mnésique comparable mais que celui-ci est sous tendu par des atteintes neuronales et des mécanismes différents.

Enfin, l'absence d'amnésie serait surtout l'apanage des patients « phénocopiques ».

Ce point a pu entrainer des biais dans certaines études neuropsychologiques en sous estimant ce déficit retrouvé très fréquemment, en pratique clinique (Hornberger, 2010).

3.2.4 Moyens d'investigation clinique

Compte tenu de ce que nous venons d'exposer, on privilégie dans l'expertise des patients DFT des tests de mémoire avec contrôle de l'encodage, rappel libre et rappel indicé. Dans notre pratique les deux outils les plus utilisés sont le RL-RI 16 et le CLVT. Toutefois des outils sans contrôle de l'encodage peuvent avoir un intérêt car ils sont particulièrement difficiles à réaliser par ces patients et peuvent favoriser la génération d'intrusions ou de fabulations (liste des 15 mots de Rey, mémoire de récits).

3.3 Le langage

Dans les critères de Neary, les troubles du langage comprenaient 4 axes : altération de l'expression orale, discours réduit (aspontanéité ou logorrhée), discours stéréotypé, écholalie, mutisme. A la phase débutante, il est classique d'observer peu de difficultés dans les textes de langage formels (description de scènes, dénomination etc.) excepté parfois les fluences verbales. Ceci explique qu'il est relativement facile de mener un bilan neuropsychologique assez large avec ces patients à ce stade. En cela la vfDFT se distingue des 2 autres formes de DFT : le variant sémantique et l'aphasie primaire progressive non fluente. Quel que soit la présentation initiale, le tableau évolue vers un mutisme (Pasquier, 1999).

3.4 Les troubles de la cognition sociale

La cognition sociale réunit l'ensemble des aptitudes et expériences émotionnelles régulant les relations entre les individus et les prises de décisions : objectifs et buts de nos vies. Cela implique à la fois la représentation des états mentaux d'autrui avec la théorie de l'esprit (TDE) et le traitement des émotions. La littérature est devenue si importante avec plusieurs publications par semaine qu'il est impossible de faire un rapport exhaustif de toutes ces nouvelles données accumulées depuis le début des années 2000.

Nous présentons volontairement un résumé succinct en lien avec notre travail de thèse.

3.4.1 La théorie de l'esprit

Définition

Initialement le fait des primatologues Premack et Woodruff (1978), le concept de TDE se réfère à l'aptitude qu'auraient certaines espèces à comprendre que leurs semblables ont des états d'esprit,

des désirs, des émotions, des croyances, des intentions et à pouvoir préciser le contenu de ces représentations (Premack et Woodruff, 1978).

La capacité d'un individu à attribuer des états mentaux à lui-même et aux autres repose sur un système d'inférences et permet l'élaboration de prédictions, d'anticipation quant au comportement d'autrui. Les états mentaux peuvent être les états perceptifs (comme l'attention), les états volitionnels (comme les désirs), les états épistémiques (comme les connaissances, les intentions, les croyances) inobservables en tant que tels et à partir desquels il devient possible d'expliquer et de prédire des comportements. Pour Baron-Cohen, l'adaptation sociale découlerait de la TDE (Baron-Cohen, 1995).

Circuits impliqués

Il est habituel de distinguer deux types d'état mentaux inférés : cognitif et affectif.

Brothers et Ring font référence en 1992 au « froid » et au « chaud » pour désigner ces deux voies : cognitive et affective (Brothers et Ring, 1992).

Le processus cognitif « froid » sous-tend des inférences provenant des connaissances et croyances (inférer ce à quoi la personne pense). Ces processus sont organisés dans les cortex préfrontal dorsolatéral (DLPC) et dorsomédial (DMPC).

Le processus « chaud » sous-tend des inférences provenant des émotions : inférer ce que la personne éprouve. Ces processus sont organisés dans les cortex orbito-frontal (OFC) et inféro-latéral (ILFC).

Pour certains auteurs, la TDE (chaude) est très proche de l'empathie. Toutefois pour d'autres, l'empathie s'accompagne en plus de la TDE (chaude) du partage de l'émotion de l'autre. Pour autant on peut appréhender la tristesse de l'autre sans pour autant être affecté émotionnellement.

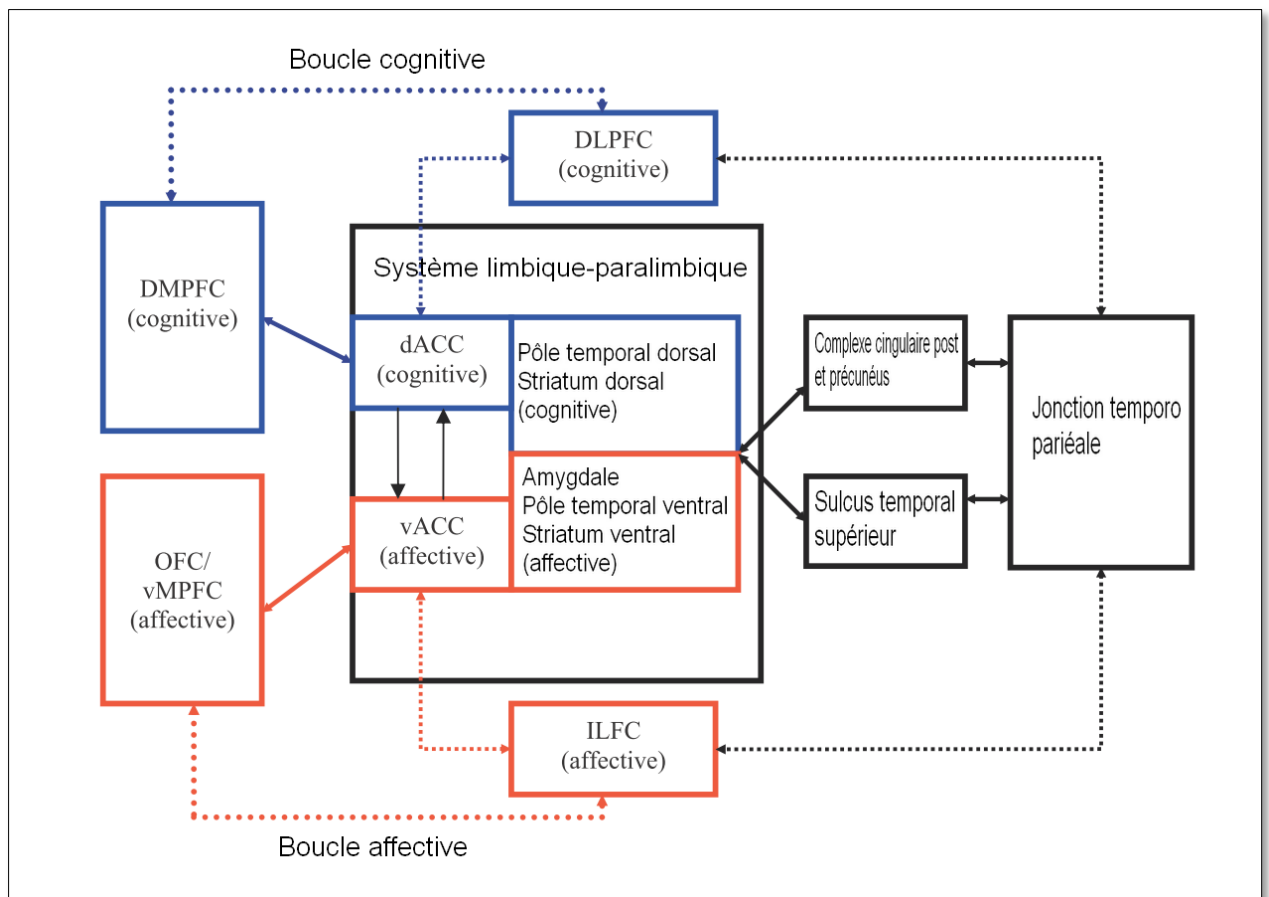
L'ensemble de ces réseaux neuronaux sont de surcroît, reliés au système limbique et au striatum (Abu-Akel et Shamay-Tsoory, 2011). Au plan pharmacologique, la dopamine et la sérotonine sont particulièrement impliquées dans le bon fonctionnement de ces circuits (Abu-Akel, 2003).

D'autres circuits sont impliqués notamment les fonctions associées à l'inférence. Lorsqu'un sujet doit inhiber sa propre perspective, il solliciterait le cortex préfrontal droit (van der Meer, 2011).

Lorsqu'un sujet oriente son attention vers les indices pertinents de l'environnement, il solliciterait la jonction temporo-pariétale gauche (Samson, 2004). Lorsque le sujet a une représentation

temporaire de l'état mental d'autrui, il sollicite ses capacités en mémoire de travail ainsi qu'un traitement de la pragmatique du langage.

Figure 3. Réseaux neuronaux des états mentaux affectif et cognitif (Abu-Akel et Shamay-Tsoory, 2011)



DLPFC : cortex préfrontal dorsolatéral ; DMPFC : cortex préfrontal dorsomédial ; dACC : cortex cingulaire antérieur dorsal ; vACC cortex cingulaire antérieur ventral ; OFC : cortex orbitofrontal ; vMPFC : cortex préfrontal médial ventral

Moyens d'investigation clinique

Les tests sont nombreux. Beaucoup d'entre eux ne sont pas traduits en langue française et sont plutôt utilisés chez les enfants autistes. De plus certains tests sont pluridimensionnels et peuvent évaluer plusieurs aspects de la cognition sociale : le test des faux pas permet ainsi d'évaluer des aspects cognitifs et des aspects affectifs. Nous présentons très brièvement selon les classifications les plus courantes, un certain nombre d'outils considérés comme des gold standard de l'évaluation de la cognition sociale.

Premièrement, il existe des tâches d'attribution d'états mentaux épistémiques. On peut citer les tests des fausses croyances de premier ordre. Ces tests cherchent à évaluer l'habileté d'un individu à inférer que quelqu'un a une fausse croyance qui diffère de la sienne. L'histoire de Sally et Anne en est un bon exemple (Baron-Cohen, 1985; Wellman, 2001).

Figure 4. Sally et Anne

(Baron-Cohen, 1985)

traduit en français



Dans les tests de la fausse croyance de 2^{ème} ordre, il ne suffit pas d'inférer les pensées d'une autre personne au sujet du monde mais il faut inférer la représentation mentale qu'une personne a de celle d'une autre personne. On peut citer là encore le test de Sally et Anne (Baron-Cohen, 1989). Comme dans l'histoire précédente, Anne voit Sally placer un objet à un certain endroit puis Sally quitte la pièce. Mais cette fois, quand Anne change l'objet de place, Sally regarde discrètement dans la salle et voit la nouvelle localisation de l'objet. On pose au sujet une série de questions sur les croyances de Sally et d'autres aspects de la scène.

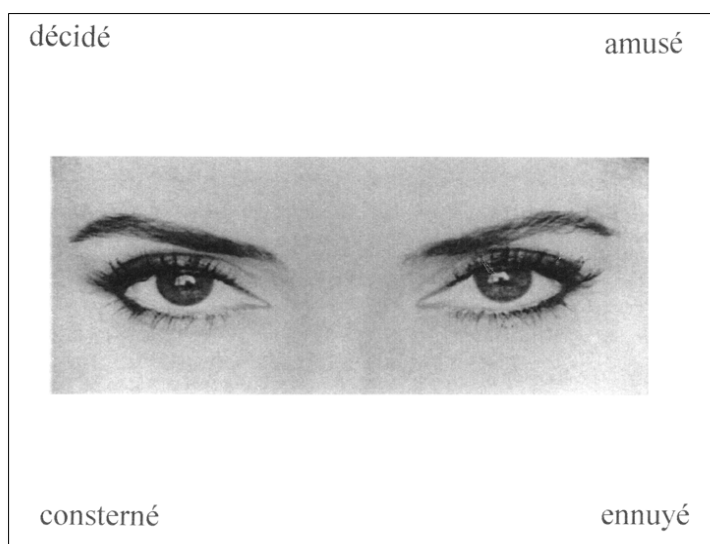
Dans cette mouvance, il existe d'autres épreuves comme le test des Voisins Curieux, plus adapté aux adultes. Cette épreuve comporte trois types de réponses proposées au patient : fausses croyances, vrais croyances et réponses habituelles attendues dans le scénario. Par exemple, l'objet est placé dans une boîte dont l'apparence est associée à un type de contenu (carton à pizza pour pizza et boîte à céréales pour céréales) et bien entendu un objet sans rapport est aussi utilisé dans le test. En cas de difficultés à suivre les indices pertinents de l'environnement, les erreurs portent sur les scénarii de fausses et de vraies croyances, avec des réponses correspondant au contenu habituel de la boîte (Samson, 2007).

Enfin il existe aussi en langue française le TOM 15 (Desgranges, 2012).

Deuxièmement, il existe des tâches d'attribution d'états mentaux affectifs. Le plus connu est le Test de "Reading the Mind in the Eyes (RME)".

Ce test consiste en la présentation de photos de la région des yeux de visages humains. Les participants doivent choisir 1 mot entre 4 imprimés sur une feuille et qui doit le mieux décrire ce que le regard photographié, exprime (Baron-Cohen, 1997; Baron-Cohen, 2001). Il existe une version française validée par l'équipe d'Angers (Thomassin-Havet, 2007).

Figure 5. Exemple de photographie de regard issu du test de Baron-Cohen (Baron-Cohen, 2001; Thomassin-Havet, 2007)



Un certain nombre d'épreuves ont des tâches mixtes. On peut citer le test des faux pas (Stone, 1998) dont il existe une version française (Boutantin, 2010). On peut citer encore le test de Yoni (Shamay-Tsoory, 2007).

Enfin, on distingue les tâches d'attribution d'intention (Sarfati, 1997).

Tableau 4. Récapitulatif des différents tests de cognition sociale

Test	Auteur	Domaine
Test de la fausse croyance de 1er ordre	Baron-Cohen, 1985	cognitif
Test de la fausse croyance de 2ème ordre	Baron-Cohen, 1989	cognitif
Test des fausses croyances TOM 15	Desgranges, 2012	cognitif
Test des voisins curieux	Samson, 2007	cognitif
Test de "Reading the Mind in the Eyes"	Baron-Cohen, 1997	affectif
Test des Faux pas	Stone, 1998	cognitif et affectif
Test de Yoni	Shamay-Tsoory, 2007	cognitif et affectif
Test d'attribution d'intention	Sarfati, 1997	intention

3.4.2 L'empathie

Définition

Decety propose deux définitions de l'empathie. Il la définit tout d'abord comme étant un sentiment de partage et de compréhension affective qui témoigne des mécanismes intersubjectifs propres à l'espèce humaine. Cette compétence renvoie à notre capacité à se mettre à la place de l'autre pour ressentir son état subjectif. Dans sa seconde définition, Decety propose que l'on définisse l'empathie en tant qu'émotion particulière ou attitude conduisant à des comportements prosociaux, altruistes (Decety, 2002).

La première définition en renvoyant à la capacité de comprendre l'état interne (psychologique) d'autrui à partir d'indices objectifs externes (expressions faciales, modulations de la voix, contenu sémantique du langage, etc.) est très proche comme on l'a vu précédemment, de la théorie de l'esprit émotionnelle.

La seconde définition en tant qu'attitude orientée vers le bien d'autrui s'inscrit davantage dans les mécanismes altruistes.

Les mécanismes mentaux nécessaires à l'empathie

L'empathie repose sur deux composants majeurs : une disposition innée et non consciente à ressentir que les autres personnes sont « comme nous », et une capacité consciente à nous mettre mentalement à la place d'autrui (Decety, 2002).

Le premier composant est automatique et apparaît dès la naissance. Tout comme les grands primates, nous possédons des « *neurones miroirs* » qui s'activent à la simple observation des actions de nos congénères. Ce composant est un élément nécessaire mais pas suffisant pour parler d'empathie. En effet, il se développe au cours du développement des capacités de contrôle et de manipulation des représentations mentales : les ressources exécutives dépendant des régions du cortex préfrontal.

Notre compréhension de l'état subjectif d'autrui doit se réaliser sans confusion avec le nôtre.

Les structures anatomiques dévolues à l'empathie

Les neurones miroirs s'organisent autour d'un vaste réseau : le gyrus temporal supérieur, du cortex frontal inférieur et du cortex pariétal postérieur (Meltzoff et Decety, 2003). De plus les régions du cortex préfrontal sont cruciales et ont une fonction d'interface entre émotion et cognition. De plus certaines aires temporales antérieures et préfrontales sont communes aux réseaux neuronaux de l'empathie et de la TDE ce qui confirme une réelle proximité de ces deux aspects de la cognition sociale.

Moyens d'investigation clinique

Il existe plusieurs échelles permettant l'évaluation de l'empathie. L'Index de réactivité interpersonnelle (IRI) (Davis, 1983) est la plus utilisée en pratique clinique et il existe une validation française. Cette échelle est composée de 28 items que la personne doit coter avec une échelle de Likert en 5 points (de 0 : ne me décrit pas bien à 4 : me décrit très bien). Les 28 items recouvrent 4 sous échelles de 7 items chacune, évaluant : l'empathie cognitive, le souci empathique, la détresse personnelle et la fantaisie.

3.4.3 Les émotions

Définition

Il existe de multiples définitions des émotions. Le terme *émotion*, du latin « ex-movere », signifie mouvement vers l'extérieur. Pour Damasio, les émotions sont d'ailleurs des actions (Damasio, 1999). La majorité des auteurs retient trois composantes : une composante physiologique/biologique, une composante comportementale et une composante cognitive (Watson et Clark, 1992).

Il est actuellement admis que les émotions sont des outils évolutifs, conçus pour faire face aux défis de la vie humaine (Lindquist, 2013). Autrement dit, nos émotions jouent le rôle de guide qui nous aident à naviguer dans un monde complexe (Sander in (Allain, 2012).

D'où viennent les émotions ?

Il existe deux grands courants : le modèle « universaliste » et le modèle « constructionniste ».

- *Le modèle universaliste ou catégoriel des émotions*

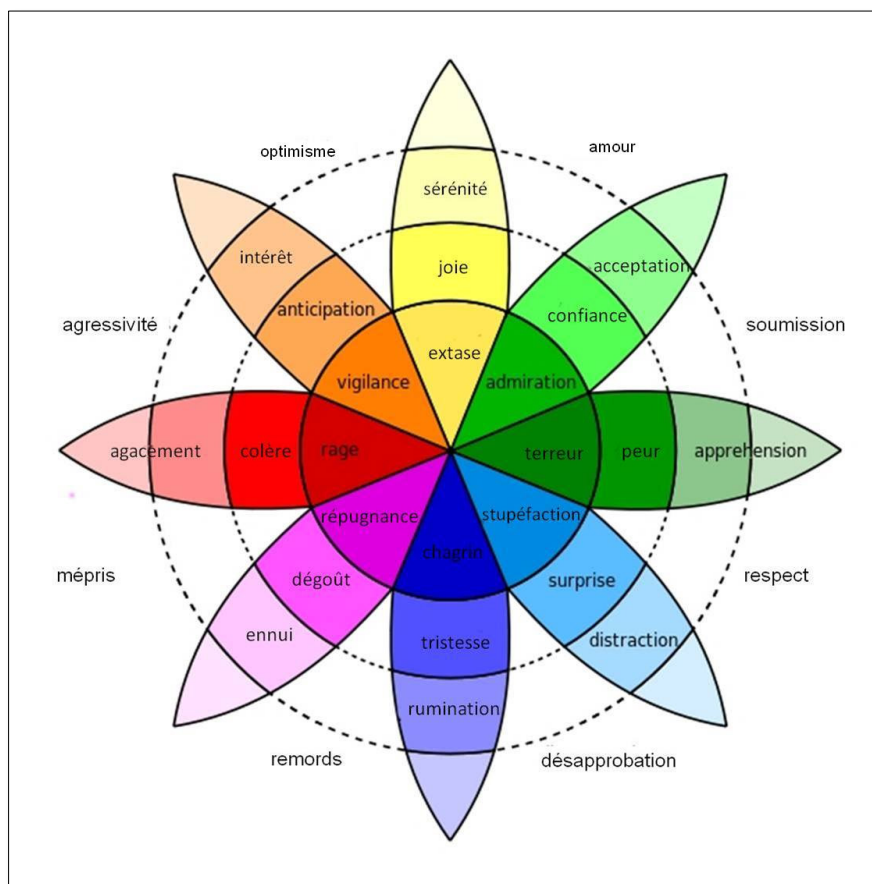
Charles Darwin (1809-1882) est à l'origine des premières théories scientifiques traitant de la dimension psychologique des émotions. Dans son ouvrage « *The Expression of Emotions in Man and Animals* », publié en 1872, il définit trois principes ayant présidé au développement des émotions : le principe d'utilité, le principe d'opposition ou d'antithèse, et le principe d'action directe de l'excitation nerveuse sur le corps. Les expressions faciales sont pour lui l'expression du ressenti subjectif, et elles sont utiles pour l'animal comme pour l'homme, car elles représentent un avantage adaptatif pour la survie. Les émotions sont pour une grande part innées ou héréditaires et donc universelles.

Pour les universalistes, l'émotion est une réaction aiguë et transitoire, provoquée par un stimulus spécifique et caractérisée par un ensemble cohérent de réponses qu'elles soient cognitives, physiologiques ou comportementales (Ekman et Davidson, 1994).

D'après Paul Ekman, l'émotion primaire a **neuf propriétés spécifiques**. Chacune des émotions possède un signal universel distinct, est présente chez d'autres primates que l'humain, a des caractéristiques physiologiques spécifiques, est associée à des événements déclencheurs universels distincts, se caractérise par des réactions émotionnelles ou des composantes convergentes, est rapidement déclenchée, est perçue et évaluée automatiquement, a une durée brève et elle apparaît spontanément (Ekman, 1992). Le nombre des émotions varie de 5 à 12 selon les auteurs,

le type de recueil et les critères utilisés. Les émotions les plus étudiées sont au nombre de 6 : colère, dégoût, peur, joie, tristesse, surprise. Une façon simple de classer les émotions est de les séparer en émotions positives et émotions négatives. Les émotions positives correspondent aux émotions agréables, orientant vers le rapprochement, et les émotions négatives correspondent aux émotions désagréables orientant vers l'évitement (Watson et Clark, 1992). Les combinaisons des émotions primaires seraient à l'origine des émotions *complexes* ou *secondaires* et des différentes nuances de l'expérience émotionnelle. Ainsi, dans le modèle de Plutchik (Plutchik, 1984), l'amour serait l'alliance de la joie et l'acceptation ou encore le mépris serait l'alliance de la colère et du dégoût. Par analogie, ces émotions complexes pourraient être comparées à un mélange de couleurs primaires et pourraient varier en intensité.

Figure 6. Les émotions primaires et complexes (Plutchik, 1984)



- *Le modèle constructionniste*

Pour les constructionnistes en revanche, les émotions émergent d'un processus qui implique des processus psychologiques de base non spécifiques des émotions (Barrett, 2006).

Dans ce modèle, les émotions ne sont ni universelles ni antérieures à la culture.

Les croyances et les jugements sont considérés comme *non-naturels*, avec des états mentaux dont le contenu est déterminé par les systèmes culturels, ainsi que par les normes et valeurs des communautés concernées.

Lindquist, insiste ainsi sur le fait que 2 personnes mises face à la même situation (un enfant désobéissant ou un interlocuteur insultant) ne vont pas exprimer les mêmes réactions émotionnelles (Lindquist, 2013).

- *Le modèle dimensionnel*

Lang en s'inspirant des travaux de Hebb (1949), réunit les 2 et définit deux principales caractéristiques quantifiables dans son modèle : la valence affective (positive / négative) et l'intensité (l'« arousal ») de l'activation. L'intensité correspond à la disposition de l'organisme à réagir selon différents seuils d'activation, tandis que la valence correspond à la disposition de l'organisme à émettre des comportements d'approche ou d'évitement. Lang plus récemment, se rallie à une théorie tridimensionnelle des émotions en distinguant valence, intensité et pertinence (Hebb, 1949; Lang, 1994). La pertinence permet d'adapter la réaction à ce qui est bon pour soi à un moment précis : en effet, selon un certain nombre de contingence interne et externe, une même situation peut être jugée agréable ou désagréable par deux individus y compris par le même individu à des moments différents. Les dimensions « plaisant-non plaisant » (valence) et « relaxation-tension » (intensité ou arousal) sont les facteurs qui ont le plus d'importance et de consistance dans le cadre des théories dimensionnelles.

Structures impliquées dans la perception et la reconnaissance des émotions

- *Perception visuelle*

La perception visuelle est un pré requis à la reconnaissance d'une émotion. Il existe une voie sous corticale rapide, constituée du colliculus supérieur, du pulvinar et de l'amygdale (Morris, 1998) qui va générer une réponse réflexe (comme par exemple sursaut de recul devant un stimulus évoquant

un danger). L'amygdale a fait l'objet de nombreux travaux mettant en avant son implication dans la reconnaissance d'expression faciale de peur (Adolphs, 1994; Breiter, 1996; Morris, 1996). Ainsi, la patiente SM présentant des calcifications amygdaliennes bilatérales, n'identifie pas la peur dans un certain nombre de tâches implicites et explicites (Adolphs, 1994). D'autres études ont montré que l'amygdale était aussi impliquée dans le traitement de la joie et de la tristesse (Morris, 1996; Blair, 1999). Il existe une voie corticale lente comprenant deux structures principales : le *fusiform face area (FFA)* qui est une région du gyrus fusiforme latéral et le sillon temporal supérieur (STS) qui traitent de façon plus détaillée les stimuli visuels (Haxby, 2000).

- *Cortex orbito-frontal*

L'identification des émotions met en lien les structures perceptives et diverses structures corticales. Et particulièrement le cortex orbitofrontal. Damasio et son équipe ont montré avec la description du cas de Phineas Gage, le rôle social de ce lobe au niveau des relations interpersonnelles (Damasio, 1994).

Il existe des liens étroits entre le cortex orbitofrontal et le lobe temporal interne (Kveraga, 2007).

- *Insula*

L'insula est impliquée dans l'identification des émotions et plus particulièrement dans la détection rapide des émotions aversives comme le dégoût. Elle est interconnectée avec les circuits gustatifs et olfactifs. Le patient NK, présentant une lésion de l'insula et du putamen à gauche, a un déficit sélectif pour la reconnaissance du dégoût chez un patient et n'éprouve que très rarement cette émotion (Calder, 2000). Enfin, l'enregistrement de potentiels évoqués intracérébraux chez des patients épileptiques a mis en évidence une réponse spécifique de l'insula lorsque ceux-ci identifient une expression faciale exprimant le dégoût, et seulement celle-ci (Krolak-Salmon, 2003).

- *Amygdale*

Selon de nombreux travaux, l'amygdale semble jouer un rôle capital dans le processus de détection de la pertinence d'un stimulus pour les besoins d'une personne (LaBar, 2001), ses buts (Cunningham, 2008) et ses valeurs (Brosch, 2011). Dans l'évaluation cognitive, la région des yeux semble particulièrement importante dans l'appréhension d'une émotion (Sander, 2007). Par exemple une expression de colère avec un regard directement dirigé sur soi est plus pertinente qu'une expression de colère avec un regard dirigé ailleurs. On rappelle que la patiente SM qui n'identifiait pas la peur sur les visages d'Ekman, ne dirigeait pas non plus correctement son regard sur le regard des visages qui lui étaient présentés (Adolphs, 1994).

- *Le rôle de la dopamine*

Un dérèglement des processus émotionnels a été mis en évidence dans de nombreuses pathologies touchant le système dopaminergique comme la maladie de Parkinson, la schizophrénie, l'autisme, la maladie de Huntington etc. (Salgado-Pineda, 2005). Dans certaines conditions, la reconnaissance de la peur est diminuée chez des sujets sains, lors de l'administration d'antagoniste dopaminergique (Lawrence, 2002).

Moyens d'investigation clinique

- *L'évaluation cognitive*

L'évaluation cognitive encore appelée « appraisal » a vu le jour au début des années 1960 avec les travaux de Magda Arnold et Richard Lazarus.

Un même événement peut entraîner différentes émotions chez différents individus ou chez un même individu à des moments différents.

Ce processus va associer l'évaluation de la valence, l'arousal ou l'intensité du stimulus et la pertinence.

- *En pratique, quels tests ?*

Le champ d'investigation des émotions est pour le moment le plus souvent essentiellement expérimental. En clair il y a peu de tâches accessibles aux cliniciens. On utilise essentiellement les émotions faciales dans des tâches d'appariement ou d'identifications. Dans ce domaine, le test de reconnaissances des émotions d'Ekman est probablement le plus usité. Ekman a mis au point le Facial Action Coding System (FACS), qui répertorie les 46 composantes de base des expressions du visage humain (clignement de l'œil, froncement de sourcils, serrement des lèvres, mouvement des narines, etc.). Grâce à cet outil, les auteurs ont identifié, chez l'adulte, des configurations d'expressions faciales associées aux six émotions de base. Soixante photographies de visages d'adultes acteurs exprimant ces émotions de base et la neutralité (aucune émotion) ont permis de développer un test de reconnaissance des émotions faciales (Ekman et Friesen, 1976; Ekman et Friesen, 1978). On utilise en France une version qui utilise 35 émotions. Il existe aussi des épreuves de reconnaissance des émotions utilisant des voix humaines et des vidéos.

Enfin, et même si ce sont des outils plutôt de recherche, nous citerons les paradigmes d'induction émotionnelle qui présentent aux participants des stimuli émotionnels susceptibles de provoquer une émotion que ce soit en modalités sonore, visuelle etc. Les stimuli utilisés sont considérés dans ces études comme étant des items prototypiques susceptibles de déclencher telle ou telle émotion chez tous les individus. Néanmoins, un certain nombre de travaux suggèrent que le même stimulus résonne de manière bien différente chez chaque individu (Lang et Bradley, 2010). La pertinence semble être comme on l'a vu, un paramètre fondamental pour le traitement émotionnel d'un individu mais il existe toutefois encore très peu d'outils prenant en compte ce paramètre.

3.4.4 La pragmatique du langage

Définitions

En 1995, Verschueren, Östman et Blommaert définissent la pragmatique par l'étude cognitive, sociale et culturelle du langage et de la communication. La pragmatique s'intéresse aux liens existants entre l'énoncé, l'intention qui en découle et le contexte.

Le langage permet de décrire et d'agir sur le monde. On distingue trois actes au langage : l'acte locutoire, l'acte illocutoire et l'acte perlocutoire. On distingue aussi, l'implicite du langage et l'action sous-tendue par le langage. L'acte locutoire renvoie à l'acte d'énonciation. L'acte illocutoire correspond à l'acte social sous-tendu par l'énoncé. Enfin, l'acte perlocutoire traduit l'effet produit par l'énoncé sur l'interlocuteur. En conversation, on peut évaluer quatre niveaux de performances :

quantité appropriée d'informations, qualité (sincérité du locuteur), relation (pertinence des informations) et manière (clarté du propos). Les troubles de la pragmatique en production, concernent le maintien/le changement de thèmes, la gestion des tours de parole, la pertinence de l'information délivrée. En réception, il s'agit de noter la compréhension des demandes indirectes, de l'implicite, de l'humour.

Selon Champagne-Lavau et Stip, la TDE interviendrait dans la compréhension du langage non-littéral, dans la mesure où pour comprendre une demande indirecte, il est nécessaire d'attribuer un état mental à autrui, pour ensuite interpréter l'intention qui en découle (Champagne-Lavau et Stip, 2010). Champagne-Lavau et Joannette ont mené une étude auprès de patients cérébro-lésés droits afin de déterminer l'existence d'un lien entre les capacités pragmatiques, la TDE et les fonctions exécutives. Les résultats suggèrent que les capacités pragmatiques seraient étroitement associées à la capacité à faire des inférences à propos des intentions d'autrui. L'intention de l'interlocuteur joue un rôle spécifique dans la compréhension pragmatique des aspects du langage, particulièrement dans la compréhension de l'ironie et des demandes indirectes (Champagne-Lavau et Joannette, 2009).

Nous avons participé à une étude multicentrique conduite par Mme Pauline Rapin sous l'égide du Pr Philippe Allain où 11 patients atteints de vfDFT ainsi que 12 sujets sains appariés, ont été évalués au moyen d'un protocole constitué d'épreuves mesurant la TDE et la pragmatique du langage (habiletés conversationnelles et compréhension de l'implicite). Les résultats obtenus, présentés dans l'annexe 1, montrent que les patients vfDFT présentent à la fois des troubles de la TDE et des troubles pragmatiques. De plus, ces déficits ne sont pas corrélés (Rapin, 2014).

Pour certains auteurs, la TDE possède un système de fonctionnement complexe et s'appuie sur de nombreuses compétences cognitives telles que la mémoire, l'exploration visuospatiale, les fonctions exécutives (Merceron et Prouteau, 2013). Selon Frith et Frith, les travaux en neuro-imagerie ont montré un recrutement cérébral relativement proche lors de tâches de TDE et lors de tâches sollicitant d'autres fonctions cognitives (Frith et Frith, 2003). Dans cette perspective, de nombreux auteurs se sont interrogés sur un éventuel lien entre TDE et fonctions exécutives. Peu d'écrits documentent les liens avec les autres fonctions cognitives qui pourraient intervenir dans les difficultés pragmatiques. La pragmatique du langage est l'un des niveaux les plus complexes du fonctionnement linguistique car elle fait intervenir de multiples connaissances et suppose l'interaction de différents systèmes cognitifs tels que la mémoire sémantique, la mémoire épisodique, la sphère langagière, les fonctions exécutives et toutes les fonctions inhérentes au fonctionnement de la cognition sociale. Champagne-Lavau et Joannette ont montré une co-

occurrence entre différents profils pragmatiques et différents profils dysexécutifs. L'altération des processus inhibiteurs participerait à l'altération du langage non littéral (métaphores, demandes indirectes). L'altération de la flexibilité participerait aux difficultés d'interprétation de phrases littérales (Champagne-Lavau et Joanette, 2009).

Le domaine de recherche sur les liens entre troubles de la pragmatique, troubles de la TDE et troubles du comportement dans la vfDFT apparaît donc un champ d'investigation prometteur.

Structures impliquées

La pragmatique est organisée essentiellement dans l'hémisphère droit qui sous-tend l'adaptation du langage par rapport au contexte: le traitement des inférences, la prosodie, la cohésion du discours (McDonald, 1993; Dardier, 2004). Le rôle du lobe frontal a été documenté par Alexander et al. Le cortex préfrontal, médian gauche et droit, les régions frontales postérieures et les régions sous-corticales interviennent dans la capacité à utiliser le langage en contexte (Alexander, 1989).

3.4.5 Cognition sociale et DFT

Un certain nombre des troubles psycho-comportementaux des DFT pourraient être expliqués par une altération de la TDE et notamment le manque d'empathie, l'égoïsme, l'indifférence affective etc. Ces questions deviennent de plus en plus présentes dans la littérature. Une revue publiée en 2013 a référencé plus de 15 études portant sur TDE et DFT, depuis 2002 (Henry, 2013).

L'étude de Gregory et al. portait sur 47 patients inclus (19 DFT, 12 MA et 16 contrôles). Les sujets réalisaient un bilan neuropsychologique classique et des tests de cognition sociale: fausses croyances 1 et 2^{ème} ordre, faux pas et Reading the Mind in the Eyes. Toutes les épreuves évaluant la cognition sociale étaient altérées chez les patients DFT tandis que seules les épreuves de fausses croyances de 2^{ème} ordre étaient pathologiques chez les patients Alzheimer, faisant discuter le rôle du déficit mnésique. Dans le groupe des sujets DFT, les auteurs ont retrouvé des corrélations entre TDE, fonctions exécutives et NPI ; entre faux pas et erreurs persévératives au Wisconsin ; et une corrélation négative entre performances aux fausses croyances de 2^{ème} ordre et aux faux pas et au NPI (plus le score au NPI était élevé, moins les tests étaient réussis). Les auteurs retrouvaient également une corrélation entre la baisse de performances dans les épreuves de cognition sociale et la présence d'atrophie frontale ventro-médiale à l'IRM (Gregory, 2002).

Kipps et al. en 2009, ont réalisé chez 51 patients (26 patients DFT, 9 patients MA et 16 contrôles) des épreuves émotionnelles et des tests d' « inférence sociale ». Les sujets devaient tout d'abord reconnaître les émotions de base, puis visionnaient 15 vidéos avec des scènes sarcastiques qu'ils devaient identifier. Les auteurs distinguent parmi les patients DFT un sous-groupe de patients avec atrophie orbitofrontale latérale marquée à l'IRM et un sous-groupe de patients sans atrophie. Seuls les premiers ont une diminution significative de la reconnaissance du sarcasme. Les auteurs ne retrouvent pas de corrélations entre performances dans l'épreuve des sarcasmes et atrophie du cortex dorso-latéral en charge des fonctions exécutives (Kipps, 2009).

L'équipe lilloise a été la première à montrer une moins bonne reconnaissance des 6 émotions de base (colère, la peur, la joie, la tristesse, la surprise et le dégoût), surtout de la peur, la tristesse et le dégoût, chez des patients DFT par rapport à des patients MA. L'étude concernait 52 sujets : 20 patients DFT, 20 patients MA et 12 personnes contrôles (Lavenex, 1999). En 2004, Rosen met en évidence une corrélation entre l'atrophie frontale et la bonne reconnaissance des émotions en comparant forme frontale et forme temporale de DFT en défaveur des premiers (Rosen, 2004).

De nombreux travaux ont porté sur le dégoût. Le mauvais niveau de performance de reconnaissance du dégoût sur les visages est corrélé à la réduction de taille de l'insula (Kipps, 2007) de même que la réduction de l'activité de l'insula antérieur gauche est corrélée aux moindres capacités de traitement de visages exprimant le dégoût (Hennenlotter, 2004).

Le dégoût est une émotion à étudier de façon privilégiée chez les patients DFT car la modification de son traitement a souvent une traduction clinique avec une tendance à la négligence physique et vestimentaire précoce. Parmi des patients ayant une DFT qui consultent dans un centre mémoire, 36 % répondent aux critères de syndrome de Diogène qui incluent la négligence physique, la négligence du domicile et le collectionnisme de déchets (Lebert, 2005). Une des caractéristiques du syndrome de Diogène dans la DFT est la rareté du symptôme « méfiance », à l'avant-scène des situations psychiatriques (Cooney et Hamid, 1995).

Dans un travail original, Bedoin et al. en 2009 ont, démontré que des patients DFT avec syndrome de Diogène, mettaient plus de temps à effectuer une tâche de décision lexicale lorsque les mots étaient inducteurs de l'émotion « dégoût » ainsi qu'une tâche implicite de comparaison numérique sur support de photos induisant du dégoût. Ceci suggère que les patients DFT ne sont pas insensibles aux scènes induisant du dégoût ainsi qu'aux mots dégoûtants, et qu'ils seraient même attirés par ces stimuli. Cette attirance freine leur performance et les auteurs font l'analogie avec les jeunes enfants ayant un lobe frontal en construction et étant attirés par les choses sales (Bedoin, 2009).

4 Créativité, jugement du beau

L'étude de la cognition sociale et en particulier celle des émotions amène tout naturellement à s'interroger sur les liens avec la créativité et le jugement du beau. Ainsi comme l'a dit Marcel Duchamp, l'acte de la création n'appartient pas qu'à la seule décision de l'artiste, c'est aussi le spectateur qui fait l'œuvre d'art en acceptant d'aller la voir. « L'œuvre c'est la relation entre soi et les autres individus. Les spectateurs deviennent acteurs de l'œuvre à condition de participer à celle-ci ». En effet, si comme on l'a vu, la survie, l'adaptation sociale, sont liées au développement de la cognition sociale, on peut se demander quelle est la place de l'art et du beau dans les interactions sociales et dans la sollicitation d'une théorie de l'esprit plutôt affective ou cognitive ? En effet, cette forme d'expression humaine est déjà signalée au néolithique ce qui laisse penser qu'elle a une haute valeur adaptative (Changeux, 2008). Certains éthologues rapprochent ainsi la recherche du beau, des parades érotiques de certains animaux notamment les oiseaux. Le Beau serait ainsi une forme de phénomène adaptatif acquis au cours de l'évolution, certains animaux à défaut d'être artistes, n'hésitant pas à colorer leur corps avec des pigments naturels dans les parades amoureuses.

4.1 Créativité

4.1.1 Généralités

L'idée créative répond à deux critères. Il s'agit d'abord d'une œuvre de l'esprit qui conduit à une production nouvelle et deuxièmement celle-ci est adaptée au contexte dans lequel elle survient (Heilman, 2003). Un troisième élément qui est rarement pris en compte pourrait être les conséquences générées par l'idée sur le contexte. Thomas-Antérion en 2014 soulignait : « Une idée créative peut être sans ou avec lendemain. Ainsi Fontaine (un urinal renversé), figure initiatrice du ready-made a été une idée novatrice, répondant au contexte artistique du moment qui a généré une révolution dans l'art, certains y voyant même maintenant la première œuvre conceptuelle du XXe siècle ce que bien sûr Marcel Duchamp ne revendiquait pas en 1917 et ne pouvait probablement pas imaginer. Ce fait est également illustré par quantité d'exemples en science, comme l'évolution des recherches en Physique après les propositions de Newton ou d'Einstein. » (Platel et Thomas-Antérion, 2014). La créativité est parfois considérée comme une combinaison de facteurs : les facteurs cognitifs (intelligence et connaissance), les facteurs conatifs (personnalité, et motivation), les facteurs émotionnels et l'environnement notamment la culture, l'histoire familiale,

l'époque historique et intellectuelle, etc. (Lubart, 2003). La création est une construction et certains travaux de neuroesthétique ont défini des stades : l'imagination, l'orientation, l'incubation, l'illumination, la fabrication. La créativité utilise de vastes réseaux neuronaux corticaux impliquant les lobes frontaux, les cortex associatifs notamment pariétaux (Lubart, 2007). L'hémisphère gauche est davantage sollicité pour l'émergence d'une solution créative et le traitement des détails. L'hémisphère droit intervient dans le traitement des émotions et la compréhension de sémaphores. Le corps calleux réunit les deux hémisphères afin de garantir leur fonctionnement de façon synchrone. La substance blanche serait une région clé des aptitudes créatives.

4.1.2 Créativité et DFT

Certains auteurs, ont souligné une libération possible de la créativité dans les dégénérescences frontotemporales mais essentiellement dans les formes temporeles notamment dans le variant sémantique de DFT ou dans le variant aphasique non fluent (Seeley, 2008). Une explication proposée pourrait être la libération des aires pariétales notamment droite du fait de la levée d'inhibition exercée habituellement par le lobe frontal sur ces structures (Kapur, 1996; Miller, 2000; Mendez, 2004). Les observations de ce type dans la vfDFT restent l'exception.

L'élément le plus commun dans toutes les observations publiées est le caractère compulsif ou tout au moins irrépessible de ces manifestations (Schott, 2012). Par ailleurs, on retrouve des éléments manifestes de compulsion dans la production: heures fixes (Thomas Anterion, 2002), activité envahissante (Miller, 1998), répétition du même thème (Rosso, 2001). Ainsi un homme de 76 ans qui présente une vfDFT d'évolution très lente, provoquant une perte de 6 points au MMS en 8 ans, occupe tous ses loisirs depuis plusieurs années à faire des petits tableaux en marqueterie. Le scénario est toujours le même. Il choisit une carte postale, la scanne et l'agrandit. Il découpe alors tout le jour - sa femme doit l'interrompre pour les activités de la vie quotidienne – des petits morceaux de bois de différentes tailles et couleurs qu'il ajuste au millimètre près sur les détails des photographies à la façon d'un puzzle et élabore ainsi des petits tableaux en bois. Il a toujours eu des loisirs de bricolage et aimait les travaux du bois, mais il a développé cette activité nouvelle en début de maladie. Il reste des journées entières à œuvrer, apportant un soin manifeste à découper des morceaux de bois de différentes sortes et à les assembler afin de réaliser des paysages réalistes aux proportions plus ou moins conservées. La variété des pathologies entraînant ces phénomènes suggèrent qu'elles ont en commun d'interrompre des réseaux frontotemporaux, limbiques et sous-corticaux. On rapporte notamment des observations dans des tableaux post AVC et hémorragies cérébrales (Platel et Thomas-Anterion, 2014).

Afin d'étudier la modification ou non de la créativité dans la vfDFT, des auteurs ont étudié un groupe de patients DFT avec des épreuves neuropsychologiques classiques, des épreuves de type TDE et les tests de pensée créative de Torrance (Torrance, 2004) (de Souza, 2010). Ces tests examinent 4 aspects cognitifs de la créativité : la fluence (la quantité de productions pertinentes), la flexibilité (le nombre de catégories de productions différentes), l'originalité (nombre de productions sortant de l'ordinaire) et l'élaboration (le degré de richesse des productions). Ils se divisent en deux parties : une partie verbale et une partie figurative.

Le test verbal est composé de 6 tâches. Lors des trois premières, le sujet doit poser des questions à partir d'une scène imagée (ex un garçon regarde son reflet dans l'eau) pour mieux comprendre la scène. Pour la quatrième épreuve, le sujet doit faire preuve de créativité pour améliorer un jouet en peluche en forme d'éléphant. Lors du cinquième test on demande au sujet de faire des suggestions concernant l'utilisation nouvelle de boîtes en cartons. Dans le sixième test, les sujets doivent imaginer des conséquences possibles suite à un événement invraisemblable. Sa visée est d'atteindre une dimension plus fantaisiste de l'imagination. Voici la consigne donnée : « On va vous proposer une situation que vous avez peu de chance de rencontrer dans la réalité et qui sans doute n'arrivera jamais. Faites comme si des ficelles étaient attachées aux nuages et pendaient jusqu'à terre. Que se passerait-il si cette situation invraisemblable existait vraiment? Vous avez certainement beaucoup d'idées, écrivez-les sur la page suivante. On dispose pour cette partie verbale d'un score global et de quatre sous scores : créativité, fluence, flexibilité et originalité.

La partie figurative du test est composée de 3 tâches. Dans le premier test, le sujet doit composer un dessin à partir d'une forme en papier de couleur verte pouvant ressembler à un œuf. Dans le deuxième test le sujet doit terminer une dizaine de dessins incomplets qui sont constitués soit d'une courbe ou d'un trait. Enfin le dernier test est composé de 30 groupements de deux lignes parallèles. La tâche consiste à compléter le plus de dessins possibles à partir des lignes parallèles. Selon le manuel de passation, ce test mesure l'aptitude à faire des associations multiples à partir d'un stimulus unique et constamment renouvelé. On dispose pour cette partie figurative d'un score global et de quatre sous scores : créativité, fluence, originalité et force créative. Ce test est complexe, fait appel à des données subjectives et objectives. Pour mémoire, nous rappelons que treize autres critères peuvent être utilisés : expressivité émotionnelle, histoires expressives, mouvement ou action, expressivité du titre, synthèse des figures incomplètes, synthèses des lignes, visualisation inhabituelle, visualisation interne, briser les frontières, humour, richesse des images, caractère coloré des images et fantaisie.

De Souza et al. ont montré une diminution significative de la créativité chez les 17 patients vDFT pour tous les scores et celle-ci était corrélée à l'hypofixation frontale ainsi qu'aux performances dans les tests de TDE et les épreuves exécutives (BREF, flexibilité TMT et fluences). Ce travail rejoint le fait que l'on observe peu de patients créatifs en pratique. Toutefois, on peut se demander si l'outil évaluant la créativité est pertinent chez des patients ayant des troubles importants des fonctions exécutives. De plus les tâches proposées génèrent de nombreuses réponses persévératives pénalisant les performances, ce qui n'est pas observé dans les autres groupes.

Si l'émergence d'activités artistiques relève probablement de phénomènes de libération, de levée d'inhibition, de désinhibition, et de mécanismes de compensation intriqués, il apparaît évident qu'en clinique neurologique ces manifestations s'observent seulement chez certains patients. Ribot en 1906, lorsqu'il se posait la question de l'imagination créative, fléchait trois soubassements : une susceptibilité innée (révélée ou non selon les circonstances et l'environnement), une compulsion à créer, et la situation singulière de chaque artiste (état interne personnel, histoire de vie, époque artistique). Il n'est pas exclu que les sujets chez qui la lésion crée le symptôme, aient un terrain inné favorisant à aller vers ce qu'ils n'ont pas exploré jusque-là, mais il est impossible de l'affirmer. Enfin, ces phénomènes méritent qu'on s'y intéresse, outre leur côté fascinant, car ils ouvrent le champ neuropsychologique très peu exploré jusque-là des mécanismes de compensation et de réorganisation cérébrale après une lésion ou dans une maladie chronique (Miller, 1998; Platel et Thomas-Antérion, 2014).

4.2 Jugement du beau

4.2.1 Généralités

Après nous être interrogés sur la créativité, nous abordons la place du spectateur face à l'œuvre d'art.

Selon Kant (1724-1804), lorsque nous jugeons qu'un objet est beau, c'est la représentation et non l'objet qui est cause du sentiment de plaisir ou de déplaisir. Pour formuler un jugement de goût, il faut être indifférent à l'existence de l'objet. Il ne doit pas nous affecter dans sa matérialité. « Le jugement de goût est seulement contemplatif. ». C'est pourquoi Kant parle d'une satisfaction désintéressée. L'intérêt est la satisfaction liée à la représentation de l'existence d'un objet. Dans la contemplation esthétique, aucun intérêt n'entre en jeu. C'est un plaisir libre, « une faveur » dit Kant. « Le goût est la faculté de juger d'un objet ou d'un mode de représentation sans aucun intérêt, par une satisfaction ou une insatisfaction. On appelle beau l'objet d'une telle satisfaction »

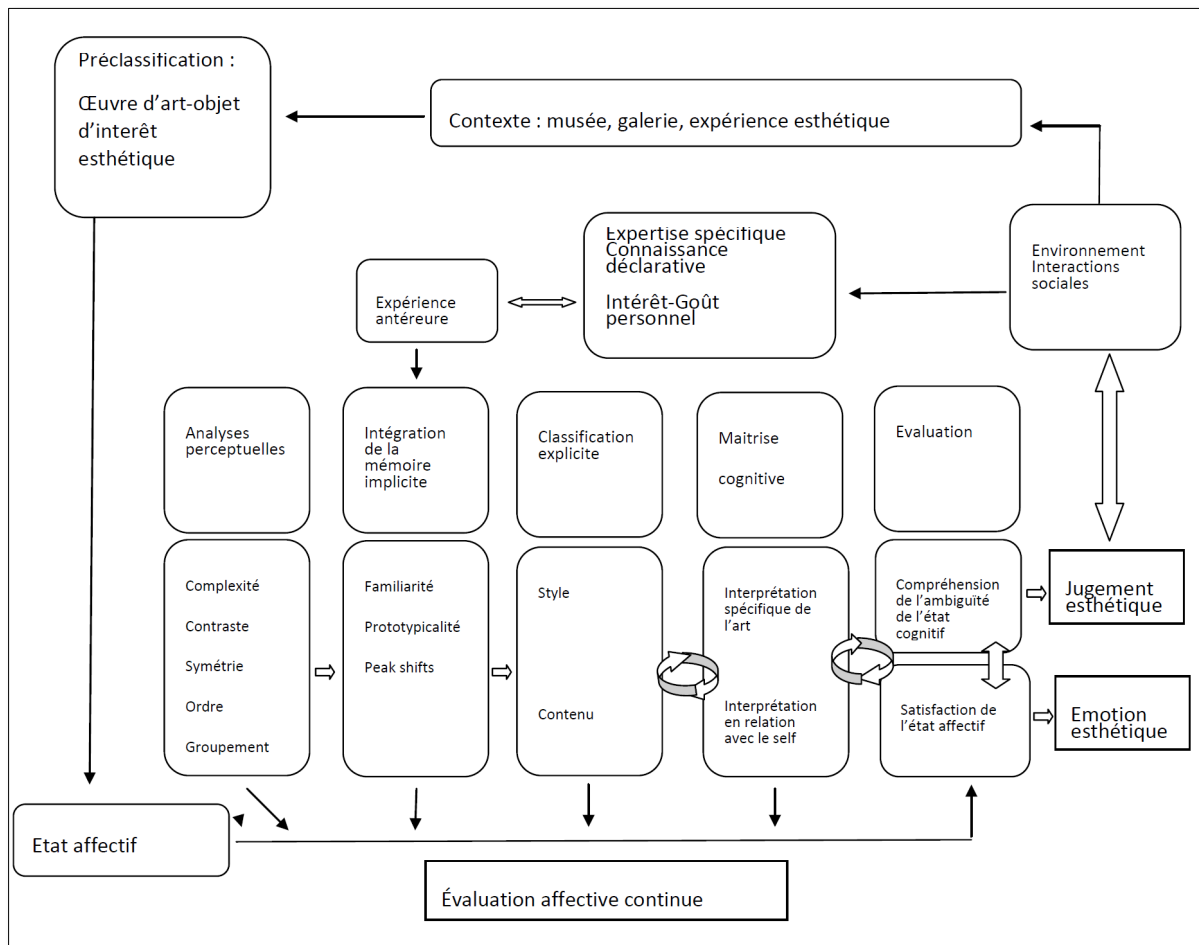
(Kant, 1790, critique du jugement). L'universalité de la satisfaction liée à son caractère désintéressé exprime le postulat d'un « sens commun esthétique ».

En bref donc selon Kant, le beau est *désintéressé* (l'utilité et l'agréable n'y prennent pas part) ; il plaît universellement sans concept (universalité subjective) ; enfin, c'est une finalité sans fin (il témoigne d'un ordre, d'un plan, mais ne vise rien au-delà de lui-même).

Hegel (1770-1831) reproche à Kant d'avoir conservé un point de vue subjectif sur l'art. Selon lui, une **science de l'art** est possible dans la mesure où l'art est une production de *l'esprit* (Geist), celui-ci n'étant pas individuel à la différence de la conscience. La science de l'art est historique, car l'idée de l'art se déploie elle-même dans l'histoire jusqu'à l'époque moderne.

Le modèle de Leder et collaborateurs, réunit ces 2 points de vue philosophiques en associant un jugement esthétique basé sur une cognition froide et un jugement émotionnel basé sur une cognition chaude (Leder, 2004).

Figure 7. Modèle de « l'expérience de l'art »
d'après (Leder, 2004)



4.2.2 Jugement du beau et littérature animale

Dans le domaine de la littérature scientifique animale, il existe des recherches étonnantes. Les travaux de Shigeru Watanabe sont les plus connus dans ce domaine. En 1995, il publie une étude pionnière sur les capacités de discriminations visuelles appliquées à des œuvres d'art chez des pigeons (Watanabe, 1995). Hervé Platel résume brièvement les résultats de cet auteur dans le livre sur l'art de la SNLF : « Dans une première phase les oiseaux sont conditionnés pour aller chercher la récompense derrière des paires d'images de tableaux de Monet ou Picasso. La moitié des pigeons est renforcée positivement soit sur Monet, soit sur Picasso. Après cette phase d'apprentissage, de nouvelles paires de peintures de Monet et de Picasso sont proposées aux oiseaux, qui généralisent avec facilité leur apprentissage initial sur des peintures nouvelles. Autrement dit les pigeons ont appris à reconnaître les caractéristiques perceptives distinctives entre des œuvres prototypiques de

Monet et de Picasso. De plus, lorsque sont proposées des paires de tableaux d'autres peintres (e.g. Cézanne vs Braque ou Renoir vs Matisse), les oiseaux initialement conditionnés à reconnaître Monet vont significativement privilégier Cézanne ou Renoir afin de trouver la récompense, montrant que les animaux ont intégré les caractéristiques perceptives permettant de distinguer le style pictural de ces peintres. Quand les peintures sont présentées à l'envers, cela perturbe les performances des pigeons conditionnés sur les peintures de Monet, mais pas sur les peintures de Picasso. Plus récemment, Watanabe (Watanabe, 2010) a montré que les pigeons sont capables de différencier des peintures d'enfants qui ont été classées en deux catégories : « belles » ou « laides ». À partir d'une base de données de dessins de jeunes enfants, classés en « beaux » ou « laids » par le professeur d'Art des enfants, Watanabe présente aux pigeons lors de la phase d'apprentissage conditionnée une partie de ces paires de peintures belles et laides. Comme précédemment, la moitié des animaux est conditionnée pour aller chercher la nourriture soit du côté des peintures « laides », soit des « belles ». Les résultats montrent, qu'après conditionnement, les oiseaux sont capables de généraliser leur apprentissage du « beau » et du « laid » à d'autres exemplaires de peintures encore jamais présentées. De manière intéressante, cette capacité de généralisation n'est pas affectée par la diminution en taille des images, mais uniquement lorsque les peintures sont proposées en nuances de gris plutôt qu'en couleurs, ou lorsque l'on détériore l'information spatiale des images en y appliquant un effet de mosaïque. Ainsi les informations pertinentes utilisées par les oiseaux afin de distinguer les peintures « laides » et « belles » sont la palette de couleurs et la structuration des images. Effectivement, on remarque que la classification entre les exemplaires « laids » et « beaux » se fonde particulièrement sur la qualité de l'organisation structurale des dessins, les dessins figuratifs étant préférés des dessins abstraits, et sur la cohérence de la palette utilisée (dominante de tons proches).

Les pigeons ne sont pas la seule espèce animale capable de telles performances discriminatives et de généralisation. Ainsi Wu et collaborateurs (2013) obtiennent les mêmes résultats que Watanabe et al. (1995) en prenant des abeilles à qui sont également proposées de discriminer des peintures de Monet et Picasso (Wu, 2013). La généralisation de l'apprentissage est également retrouvée chez ces insectes, ce qui montre qu'avec une architecture neurale relativement simple, ces animaux présentent déjà des comportements d'apprentissages perceptifs complexes » (Platel et Thomas-Antérion, 2014).

4.2.3 Jugement du beau et DFT

Les patients, en dépit de leur déficit cognitif, continuent bien souvent de s'intéresser à l'art de différentes manières alors même que certaines qualités perceptives, mnésiques ou affectives leur échappent (Schott, 2012). Ces données sont essentiellement issues de la pratique et il y a très peu de travaux à notre connaissance dans la littérature sur ce thème.

Halpern et O'Connor, récemment, ont montré une stabilité de la préférence artistique chez des patients DFT sachant que l'étude portait chez seulement 9 patients (4 vfDFT, 3 patients aphasiques non fluents et 2 patients avec un variant sémantique) (Halpern et O'Connor, 2013). Les patients réalisaient à 15 jours d'intervalle 3 tâches successives. La première consistait à classer selon leur préférence, 8 cartes représentant des œuvres d'art (figuratives, abstraites ou semi figuratives). Les 2 autres tâches étaient des tâches contrôles (classement de visages humains, classement de photographies d'objet par taille). Ils faisaient les même choix à deux semaines d'intervalle ce qui suggère que les réponses ne sont pas données au hasard et sont reproductibles.

4.3 Faut-il être connaisseur pour avoir un jugement esthétique ?

En conclusion, on peut se demander si le spectateur est véritablement naïf devant le beau ou s'il a besoin d'un relatif bagage culturel pour apprécier l'art.

Ainsi, Chatterjee et al. se sont intéressés aux attributs de l'art. Ils ont mis au point un questionnaire visant à évaluer l'expérience artistique des sujets, qui comporte 12 questions allant de : « combien d'années d'études sur l'art avez-vous suivie » à : « en moyenne, vous visitez les musées tous les combien ? » etc. Ils ont ensuite listé 12 attributs de l'art perceptuel ou représentationnels (Chatterjee, 2010) (Tableau 5).

Ils ont soumis des sujets experts ou naïfs en art, à 24 tableaux très connus d'artistes comme Vermeer, Pollock, Cassatt, Kahlo, Cézanne, Dali etc. en les interrogeant sur ces attributs.

Les sujets connaisseurs en art ne répondaient différemment des sujets naïfs que pour la température de la couleur (couleur chaude ou froide). Il existait également une petite différence (0,5) pour l'équilibre, la saturation et la profondeur. Aucun attribut ne sortait en analyse multivariée. Ceci légitime donc la poursuite des travaux dans ce domaine auprès de sujets naïfs.

Tableau 5. Description des 12 attributs de l'art
d'après (Chatterjee, 2010)

Attributs formels, perceptuels
Équilibre
Saturation de la couleur
Température de la couleur
Profondeur
Complexité
Trait
Attributs de contenu, représentationnel
Abstraction
Caractère animé
Émotion
Réalisme
Précision objective
Symbolisme

4.4 Aires corticales impliquées dans le jugement esthétique

Un certain nombre de régions cérébrales sont impliquées dans le réseau neuronal sous tendant le jugement esthétique. Dans l'étude de Jacobsen et al., on demandait à des participants de juger des stimuli graphiques selon deux types de critères : symétrique/asymétrique ou beau/pas beau. Une activité neuronale associée avec le jugement évaluatif, la prise de décision et la mémoire était observée pendant que des sujets étaient engagés dans des travaux artistiques. Si les 2 critères sont souvent liés aux mêmes stimuli (stimuli symétriques trouvés plus souvent beaux que les asymétriques), les auteurs ont observé en IRM fonctionnelle, des activations spécifiques lors du jugement esthétique, différentes des activations observées lors du jugement de symétrie. Dans la condition « jugement esthétique », les zones activées sont situées au niveau du précunéus inférieur, du cortex préfrontal ventral de manière bilatérale mais également le pôle temporal gauche et la jonction temporopariétale. En revanche, le jugement de symétrie implique les aires en lien avec le traitement visuospatial incluant le lobule pariétal supérieur, le sulcus intrapariétal et le cortex dorsal prémoteur. Quand un stimulus est jugé « beau » les zones du jugement esthétique en frontomédial mais également le sulcus intrapariétal gauche du jugement de symétrie ont un signal

BOLD augmenté. Lorsque l'on regarde de plus près les régions activées lorsqu'un stimulus est estimé beau, la région frontomédiale (jugement esthétique) mais également le sulcus intrapariétal gauche (jugement de symétrie) ont un signal bold augmenté. Ceci suggère que le jugement esthétique est relié d'une part à des valeurs sociales ou morales mais également à des valeurs perceptuelles (Jacobsen, 2006).

Cela-Conde et al. ont étudié en magnétoencéphalographie, les aires cérébrales activées lors de la perception visuelle de photographies de peintures de différents styles et de photographies naturelles. Les participants réalisaient une tâche de jugement esthétique : beau ou laid, en levant le doigt. Le cortex dorsolatéral préfrontal gauche était activé lorsque les sujets percevaient un stimulus « beau » aussi bien pour les stimuli naturels que pour les peintures, avec une différence très significative par rapport aux autres zones du cerveau. L'activation s'effectuait avec une latence de 400 à 1000 ms après l'activation du cortex visuel à 130 ms (Cela-Conde, 2004).

Les régions constamment observées comme impliquées dans le traitement du Beau dans les études de neuro-imagerie sont le cortex orbitofrontal (OFC), le cortex préfrontal ventro-médial (VMPFC), le cortex cingulaire antérieur, l'insula et le noyau accumbens.

4.5 Le rôle du circuit de la récompense dans l'expérience de l'art

Plusieurs études ont montré que les régions impliquées dans le circuit de la récompense jouaient un rôle important dans l'expérience de l'art en tant que spectateur. Il s'agit d'aires corticales : cingulum antérieur, lobe orbitofrontal et préfrontal ventro médial ainsi que de structures sous corticales : noyau caudé, noyau accumbens ainsi que d'éléments régulateurs de ce circuit : amygdale, thalamus et hippocampe.

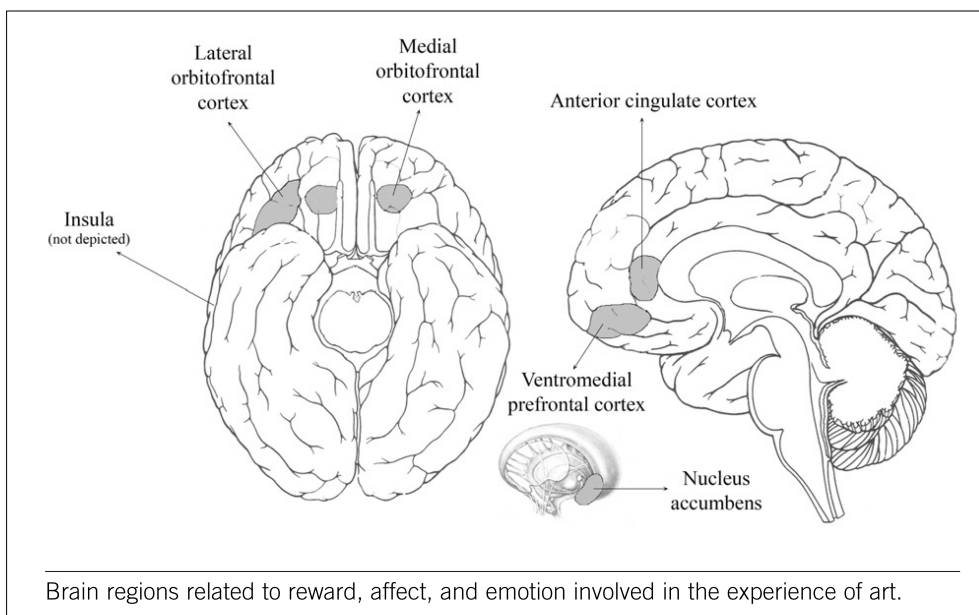
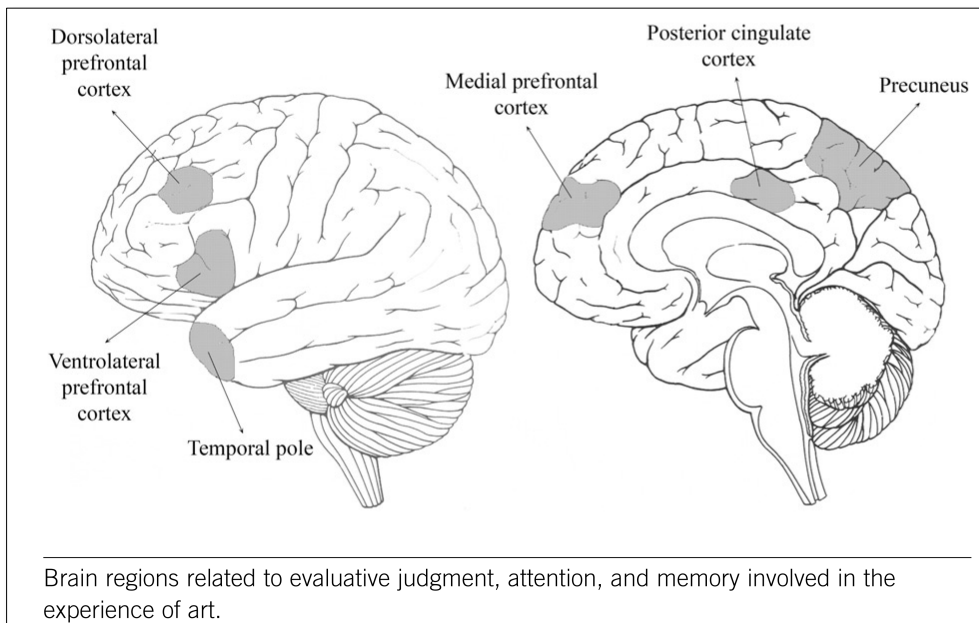
Kirk et al. ont observé une activité plus grande dans le noyau accumbens en IRMf quand les sujets regardaient des photographies de visages et d'immeubles qu'ils trouvaient attrayants *versus* non attrayants. Cet effet était indépendant de leur niveau d'expertise (un groupe de sujets architectes *versus* un groupe contrôle « naïf »). Les auteurs concluaient que l'importance de l'activité observée en IRM fonctionnelle reflète uniquement la pertinence du stimulus pour les sujets testés (Kirk, 2009). Lacey et al. ont utilisé un paradigme original pour relier l'activité cérébrale et le traitement original d'un stimulus identifié comme une œuvre d'art. L'étude portait sur 8 sujets (4 hommes et 4 femmes) qui regardaient 50 paires d'images (28 animées et 22 non animées). Chaque paire était composée d'une œuvre d'art appariée à une photographie très proche de l'œuvre d'art. Les images

étaient présentées dans un ordre aléatoire et les sujets devaient d'abord décider si les images représentaient une chose animée ou non, puis lors d'un 2ème passage, dire s'il trouvaient que l'image était une œuvre d'art ou pas. On observait une activité plus importante dans le striatum ventral lorsque les sujets observaient les stimuli identifiés comme des œuvres d'art (Lacey, 2011).

Certains émettent l'hypothèse que le striatum ventral pourrait être impliqué dans la genèse du plaisir que peut procurer l'expérience artistique (Kringelbach et Berridge, 2009).

En résumé le noyau accumbens, les cortex orbitofrontal, préfrontal ventromédial, cingulaire antérieur et l'insula, constituent un réseau étendu qui contribuerait aux ressentis affectif et émotionnel de l'expérience de l'art.

Figure 8. Zones corticales impliquées dans l'expérience de l'art
d'après (Nadal, 2013)



Partie II - Travaux expérimentaux

PREMIER AXE : ÉTAT DES LIEUX DU RECUEIL DES TROUBLES COMPORTEMENTAUX	61
1 L'APPORT DE LA COHORTE NANTAISE : ÉTUDE 1 (ARTICLE 2).....	61
2 RÉFLEXION THÉORIQUE SUR LES OUTILS D'ÉVALUATION COMPORTEMENTALE : ÉTUDE 2 (ARTICLE 3)	76
3 DESCRIPTION D'UN NOUVEAU PHÉNOTYPE CLINIQUE DE DFT ASSOCIANT APRAXIE DE LA PAROLE ET/OU TROUBLES DU COMPORTEMENT GRAVES : ÉTUDE 3 (ARTICLE 4)	88
DEUXIÈME AXE : PROPOSITION D'UN NOUVEL OUTIL.....	96
1 CONSTRUCTION DE L'ÉCHELLE DAPHNE : ÉTUDE 4	96
2 VALIDATION DE DAPHNE : ÉTUDE 5 (ARTICLE 5).....	104
3 APPORT DES SYMPTÔMES COGNITIFS AU DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE VF/DFT : ÉTUDE 6.....	130
TROISIÈME AXE : ÉMOTIONS, NEURO-ESTHÉTIQUE	142
1 ÉVALUATION DE LA SENSIBILITÉ ESTHÉTIQUE DES PATIENTS DFT AVEC TABEAU : ÉTUDE 7 (ARTICLE 6)	142
2 TÂCHE DU STROOP ÉMOTIONNEL : ÉTUDE 8	171

Premier axe : état des lieux du recueil des troubles comportementaux

1 L'apport de la cohorte nantaise

1.1 Introduction

Le Centre Mémoire de Nantes s'est intéressé dès le début des années 1990 à la dégénérescence frontotemporale. Notamment, le Dr Vercelletto a rapporté en 1995, les cas de 3 patients associant une DFT et une sclérose latérale amyotrophique puis 15 cas en 1999 (Vercelletto, 1995; Vercelletto, 1999). Nous avons rapidement intégré le groupe de recherche national sur la DFT après sa création.

Le projet d'un essai thérapeutique dans la DFT a progressivement vu le jour du fait de la carence dans cette pathologie. Les essais étaient peu nombreux. Ils portaient sur des échantillons de patients très restreints (16 au maximum), des durées de traitement courtes (3 à 14 mois) et reposaient sur des échelles d'évaluation non spécifiques.

Il a été fait l'hypothèse qu'un traitement anti-excitotoxique pourrait être un traitement efficace dans la DFT, soit en stoppant, soit en freinant ce processus. Le rationnel reposait sur le fait qu'il fallait agir sur une modification de l'expression et/ou de la phosphorylation de la protéine tau, afin de réduire l'excitotoxicité favorisant l'agrégation anormale de cette protéine, agrégation observée dans une grande majorité des cerveaux de patients atteints de DFT.

La mémantine, anti-glutamate, anti-excitotoxique, neuroprotecteur, molécule indiquée dans la MA à forme sévère à modérément sévère depuis 2003 a donc été testée chez les patients vfDFT, *versus* placebo.

1.2 L'étude mémantine

Journal of Alzheimer's Disease 23 (2011) 749–759
DOI 10.3233/JAD-2010-101632
IOS Press

Memantine in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Negative Results

Martine Vercelletto^{a,*}, Claire Boutoleau-Bretonnière^a, Christelle Volteau^b, Michèle Puel^c,
Sophie Auriacombe^d, Marie Sarazin^e, Bernard-François Michel^f, Philippe Couratier^g,
Catherine Thomas-Antérion^h, Patrice Verpillatⁱ, Audrey Gabelle^j, Véronique Golfier^k,
Evelyne Cerato^b and Lucette Lacomblez^l

1.2.1 Description de l'étude

Il a été conduit un essai thérapeutique de phase II, randomisé, multicentrique national, en double aveugle, en groupe parallèle, contre placebo. La mémantine (à la dose de 20 mg par jour en 2 prises) a été comparée au placebo chez des patients atteints de DFT selon les critères cliniques, neuropsychologiques et neuroradiologiques de Neary (Neary, 1998). L'évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la mémantine a eu lieu après 6 mois et un an de traitement.

Le critère principal d'évaluation était basé sur une échelle d'évaluation globale, réalisée par un évaluateur indépendant, la CIBIC-Plus. Les critères d'évaluation secondaires étaient basés sur (i) l'évaluation du comportement : l'inventaire neuropsychiatrique (NeuroPsychiatric Inventory ou NPI), et l'échelle de comportement frontal (Frontal Behavioral Inventory ou FBI), (ii) l'évaluation cognitive : l'échelle de démence de Mattis, le MMSE, (iii) sur les activités de la vie quotidienne (Dementia Assessment Disability DAD), et (iiii) sur le temps quotidien passé par l'accompagnant pour s'occuper du patient (Ressource Utilization in Dementia) et la charge du fardeau de l'aidant (échelle de Zarit).

Au terme de cette étude en double aveugle, une étude en ouvert pendant une durée de 1 an a été proposée aux patients ayant terminé la première partie de l'étude.

Une étude multicentrique nationale s'est avérée nécessaire compte tenu de la faible prévalence de la DFT. Ainsi, 12 centres mémoire de 10 centres hospitaliers universitaires (CHU) répartis sur l'ensemble du territoire français ont participé à cette étude. Ces centres étaient tous des Centres Mémoire Recherche Ressource et appartenaient pour la majorité au réseau national sur les aspects

cliniques et génétiques de la DFT de l'unité INSERM U 346 du Pr Brice [Paris (2 centres), Marseille (2 centres), Montpellier, Nantes, Saint Etienne, Rennes, Strasbourg].

L'évaluation clinique globale

L'évaluation clinique globale a reposé sur l'échelle CIBIC (*Clinician's Interview Based Impression of Change* = impression générale de changement), un outil d'évaluation clinique global dont l'objectif est de déterminer si les effets du médicament sont suffisants pour pouvoir être détectés par un évaluateur indépendant au cours d'entretiens semi-structurés effectués séparément, avec le patient (CIBIC) et avec l'accompagnant (Plus).

L'évaluation comportementale

Celle-ci a reposé sur :

- **L'Échelle de Dysfonctionnement Frontal (EDF)** (Lebert, 1998),
- **L'inventaire d'Apathie (IA)** (Robert, 2002),
- **L'inventaire neuropsychiatrique ou NeuroPsychiatric Inventory (NPI)** (Cummings, 1994),
- **L'inventaire de comportement frontal ou Frontal Behavioral Inventory (FBI)** (Kertesz, 1997).

L'évaluation cognitive

Celle-ci a reposé sur :

- **Le Mini Mental Status Examination (MMSE)** (Folstein, 1975),
- **La Batterie Rapide d'Efficiences Frontales (BREF)** (Dubois, 2000),
- **L'échelle d'évaluation de la démence de Mattis** dont il existe une version française consensuelle (GRECO 1994) (Mattis, 1976),
- **Le test de tri de cartes de Wisconsin** (Nelson, 1976)[version utilisée par le Groupe de Réflexion Et Fonctions Exécutives (GREFEX)],
- **Le test de fluences verbales** sémantique et littérale (Cardebat, 1990),
- **Le RL-RI 16** (Grober, 1988),

- **la DO 80** (Deloche et Hannequin, 1997).

L'évaluation de l'autonomie et du retentissement chez l'aidant

Elle a quant à elle, été réalisée grâce à :

- La **Disability Assessment Dementia (DAD)** (Gelinas, 1999),
- Le questionnaire **Ressource Utilization in Dementia (RUD)** (Wimo, 1998),
- **Echelle de Zarit** (Zarit, 1980),
- **NPI - Caregiver Distress Scale** (Kaufer, 1998).

1.2.2 Résultats de l'étude

L'étude thérapeutique s'est avérée négative (Vercelletto, 2011). Quarante-neuf patients ont été évalués en intention de traiter. À l'inclusion, la moyenne d'âge était de 65,5 ans et le score au MMSE de 25,0 (19-30). Sur la CIBIC plus, 52 semaines après la baseline, il n'était pas noté de différence statistiquement significative entre le groupe mémantine (n=23) et le groupe placebo (n=26) : $-0,79 \pm 1,60$ ($p=0,1098$), mais seulement 10 patients se sont aggravés dans le groupe mémantine contre 17 dans le groupe placebo. Il n'y avait pas de différence significative sur les critères secondaires, mais le score du FBI a augmenté plus rapidement et était plus élevé dans le groupe placebo que dans le groupe mémantine ($p=0,0417$).

Il s'agissait du premier essai thérapeutique effectué avec un grand nombre de patients atteints de vDFT, réalisé avec un traitement neuroprotecteur. L'analyse qualitative de la CIBIC-Plus montrait une tendance à la stabilisation des patients du groupe mémantine, mais sans différence statistiquement significative par rapport au groupe placebo. Le score FBI avait tendance à être moins élevé dans le groupe mémantine que dans le groupe placebo. Les résultats de cette étude étaient à confirmer par d'autres essais thérapeutiques incluant un plus grand nombre de patient.

Le suivi prospectif de 49 patients a permis de réaliser une étude ancillaire sur l'évaluation des troubles du comportement dans cette population mal connue, ce d'autant que 2 grandes échelles d'inventaire comportemental avaient été utilisées conjointement : le NPI et le FBI.

Étude 1 : Étude ancillaire sur l'évaluation des troubles du comportement dans la cohorte nantaise (article 2)

Résumé de l'article

Objectif et Méthode

La cohorte constituée par l'étude thérapeutique mémantine *versus* placebo étant conséquente, nous avons conduit une étude ancillaire visant à comparer les échelles comportementales NPI et FBI avec un suivi prospectif à 2 ans.

Comme l'étude thérapeutique s'est avérée négative, l'ensemble de la cohorte a pu être considérée comme homogène.

Les analyses ont donc porté sur 49 patients à l'inclusion, 42 à 1 an et 23 à 2 ans.

Résultats

- À l'inclusion

Tous les scores obtenus à l'inclusion étaient anormaux concernant l'évaluation comportementale que ce soit pour le NPI ou le FBI. Les scores des items négatifs étaient statistiquement plus élevés que ceux des items positifs.

Les symptômes détectés les plus fréquemment pour le FBI étaient apathie, logopénie, désorganisation et aspontanéité. Pour le NPI il s'agissait d'apathie, de troubles du comportement alimentaire, de comportement moteur aberrant et de désinhibition. Le délire et les hallucinations étaient très rarement rapportés.

Le score global de l'échelle de Mattis est apparu inversement corrélé à celui du FBI ($p < 0,016$) et aux items négatifs du FBI ($p < 0,0024$). Le score du MMSE était quant à lui inversement corrélé aux items négatifs du FBI. Comme attendu les scores du FBI et du NPI étaient corrélés entre eux de même que ceux de la Mattis et du MMSE. Les scores de l'échelle de Zarit étaient corrélés au NPI et au FBI aussi bien pour les items positifs que pour les items négatifs. Il n'a pas été mis en évidence de corrélation entre la Zarit et le MMSE ou la Mattis.

La Mattis était donc inversement corrélée aux items négatifs du FBI c'est à dire à la logopénie ($p=0.001$), la distractibilité ($p=0.002$), la désorganisation ($p=0.01$), l'aspontanéité ($p=0.03$) et l'apathie ($p=0.03$). Le MMSE était lui inversement corrélé aux items négatifs c'est à dire

l'aspontanéité ($p=0.005$), les troubles du jugement ($p=0.006$), l'apathie ($p=0.03$) et la distraction ($p=0.04$).

- *A 1 an*

Lorsque l'on compare l'ensemble des échelles chez les 42 patients entre l'inclusion et à 1 an, on note un changement de score significatif pour toutes sauf pour le NPI. Le score du FBI augmente significativement de 6,3 points à 1 an ($p<0,0002$). Toutes les corrélations observées à l'inclusion restent présentes à 1 an.

- *A 2 ans*

Pour les 23 patients qui ont réalisé les 3 évaluations, on note une augmentation significative du score du FBI, particulièrement pour les items positifs. Les items étant le plus sensibles au changement sont : les persévérations, la jovialité, le comportement d'utilisation et l'incontinence. En revanche, le score du NPI reste stable. Les scores du MMSE et de la Mattis diminuent de manière significative. Les corrélations entre les items négatifs du FBI et les scores du MMSE et de la Mattis ont été également retrouvées à 2 ans. La Zarit reste également corrélée aux scores du NPI et du FBI particulièrement avec les items positifs du FBI.

Discussion

Cette étude prospective avait pour but de comparer et d'évaluer les corrélations entre les échelles comportementales NPI et FBI et la cognition ainsi que le fardeau des aidants, afin de déterminer quelle échelle comportementale était la plus adaptée à cette population.

Elle a permis d'apporter des informations nouvelles par rapport à la littérature existante. De plus, cette étude a concerné uniquement les formes comportementales de DFT ce qui est rarement le cas dans la littérature où tous les types de DFT sont souvent inclus sans distinction. Il apparaît donc que le FBI est plus intéressant que le NPI pour suivre l'évolution des troubles du comportement. Un autre point intéressant est la corrélation des items négatifs du FBI avec les échelles de cognition globale et la corrélation des items positifs avec le fardeau de l'aidant. Par opposition, le score du NPI ne varie pas significativement en prospectif et n'est pas corrélé aux fonctions cognitives.

Conclusion

Nous avons confirmé sur une large population que le FBI est un meilleur outil que le NPI pour l'évaluation prospective des troubles du comportement des patients vDFT. De plus, cette échelle permet de distinguer les troubles comportementaux corrélés aux fonctions cognitives des patients, de ceux interférant avec le fardeau de l'aidant. Pour autant, cette échelle n'est pas toujours utilisable en routine. Nous avons besoin d'un outil simple, permettant le diagnostic précoce et le suivi comportemental.

Points forts

Le FBI (Annexe 2) est un meilleur outil que le NPI pour l'évaluation prospective des troubles du comportement des patients vDFT.

Les items négatifs du FBI apparaissent corrélés aux échelles de cognition globale (MMS, Mattis) et les items positifs au fardeau de l'aidant (Zarit).

*Les pages suivantes présentent l'article original tel qu'il est paru en 2012 dans le journal **Dementia Geriatrics Cognitive Disorders**.*

Prospective Evaluation of Behavioral Scales in the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia

Claire Boutoleau-Bretonnière^{a,b,d} Thibaud Lebouvier^{a,b} Christelle Volteau^c
Philippe Jaulin^a Lucette Lacomblez^e Philippe Damier^{a,b}
Catherine Thomas-Anterion^{d,f} Martine Vercelletto^{a,b}

^aCentre Mémoire Recherche et Ressources (CMRR), ^bInserm, CIC-04 and ^cPlateforme de Biométrie, CPRC, Nantes, ^dLaboratoire d'études des mécanismes cognitifs, EA 3082, Université Lyon 2, Bron, ^eFédération des maladies du système nerveux, APHP Hôpital de la Salpêtrière, UMPC Paris VI, Pharmacologie, Inserm U 678, Paris, and ^fCentre Mémoire Recherche et Ressources (CMRR), Saint Etienne, France

Key Words

Behavioral variant of frontotemporal dementia · Behavioral scales · Neuropsychiatric Inventory · Frontal Behavioral Inventory · Zarit Burden Inventory

Abstract

Background: The Neuropsychiatric Inventory (NPI) and the Frontal Behavioral Inventory (FBI) are widely used in patients with the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD). Yet, few data are available on the long-term relevance of these scales. **Material and Methods:** Based on a bvFTD population that participated in the Memantine Clinical Trial (NCT00200538), we studied the evolution and correlation between scores obtained on behavioral scales (NPI and FBI), cognitive scales [Mini-Mental State Examination (MMSE) and Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)] and a burden scale [Zarit Burden Inventory (ZBI)]. The assessments were performed at 1 year in 41 patients and at 2 years in 23 patients who agreed to participate in this open-label study. **Results:** The 2-year scores obtained on the FBI were significantly higher than the scores at inclusion while those obtained on the NPI did not change. There were significant correlations between the FBI, and the MDRS and MMSE, especially regarding the negative items. The ZBI correlated with behavioral scales at all stages for positive

items. **Conclusions:** This study based on a large population shows that the FBI is a better tool than the NPI for the long-term assessment of bvFTD patients. Moreover, the FBI allows a distinction to be made between behavioral disturbances that involve cognitive functions from those which have an important impact on caregiver burden.

Copyright © 2012 S. Karger AG, Basel

Introduction

The behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) is a rare form of dementia that affects young subjects. Cerebral dysfunction, especially involving the frontal cortex, can lead to a clinical syndrome that is characterized by an early decline in social and personal behavior [1]. Behavioral symptoms are the most common clinical features of bvFTD. Some scales, such as the Frontotemporal Behavioral Scale (FBS) [2], are useful to establish the initial diagnosis of bvFTD. However, few studies have examined the evolution of the behavioral disturbances during the course of the disease in bvFTD patients. A better understanding of the spectrum of behavioral disturbances at different stages of the disease would be very useful for future pharmacological interventions.

KARGER

Fax +41 61 306 12 34
E-Mail karger@karger.ch
www.karger.com

© 2012 S. Karger AG, Basel
1420-8008/12/0000-0000\$38.00/0

Accessible online at:
www.karger.com/dem

Claire Boutoleau-Bretonnière
Centre Mémoire Recherche et Ressources (CMRR)
Clinique Neurologique CHU Nord
FR-44093 Nantes (France)
Tel. +33 24 016 5422, E-Mail claire.boutoleau-bretonniere@chu-nantes.fr

The aim of this prospective study was to compare the scores obtained on the Neuropsychiatric Inventory (NPI) [3] and Frontal Behavioral Inventory (FBI) [4], then to describe the evolution of these scales and their correlation with cognitive efficiency and caregiver burden.

Patients and Methods

Ambulatory patients of either sex presenting with Neary's 5 criteria for bvFTD and aged between 45 and 75 years were included between September 2006 and June 2008 in a national, randomized, multicenter, parallel-group, double-blind, placebo-controlled phase II clinical trial of memantine (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00200538) [5]. Patients were recruited in 10 centers of the French FTD network (Nantes, Toulouse, Bordeaux, Paris, Marseille, Limoges, Saint-Etienne, Montpellier, Rennes and Strasbourg). To be included in the study, patients were required to have a history of bvFTD of at least 1 year, a Mini-Mental State Examination (MMSE) [6] score ≥ 19 , an FBS score > 3 . All patients underwent magnetic resonance imaging or cranial computed tomography to exclude focal lesions, and single-photon emission computed tomography. Any psychotropic treatment should have been unchanged for the previous 3 months. All patients gave written informed consent and were accompanied by a reliable caregiver who could provide information about them. Patients with the temporal variant of FTD (semantic dementia or progressive non-fluent aphasia) or motor neuron disease were excluded.

After a 1-year participation in the memantine study, the patients were offered to participate in the present open-label study, and a new consent form was given to them.

Test Instrument

Participants were administered a comprehensive neuropsychological test battery. These tests assessed cognition [MMSE and Mattis Dementia Rating Scale (MDRS)] [7], behavioral disturbances (NPI and FBI), and caregiver burden [Zarit Burden Inventory (ZBI)] [8]. Using the NPI and the FBI, caregivers were able to report changes in behavior and personality from the onset of dementia. The NPI, which was administered to a caregiver familiar with the patient, assesses 12 neuropsychiatric disturbances common in dementia: delusions, hallucinations, agitation, dysphoria, anxiety, apathy, irritability, euphoria, disinhibition, aberrant motor behavior, night-time behavior disturbances and eating abnormalities. Each domain was scored for frequency (maximum score of 4) and severity (maximum score of 3). Total scores were calculated by multiplying frequency by severity for each domain, and the overall score was the sum of these 12 total scores. The 5 items specific to frontal disease, also called NPI-FTD by Rosen et al. [9] (euphoria, apathy, disinhibition, aberrant motor behavior and eating disorders), were scored separately.

The FBI constructed by Kertesz et al. [4] in 1997 is a 24-item questionnaire that targets behaviors or personality changes specific to bvFTD. The items correspond to two types of behaviors: deficit (negative) and disinhibition (positive). The

12 negative items included apathy, asponaneity, indifference, inflexibility, concreteness, personal neglect, distractibility, inattention, loss of insight, logopenia, verbal apraxia and alien hand. The 12 positive items included perseveration, irritability, jocularity, irresponsibility, inappropriateness, impulsivity, restlessness, aggression, hyperorality, hypersexuality, utilization behavior and incontinence. All questions of the inventory were administered to a caregiver by a neuropsychologist. Each item was scored on a scale from 0 to 4 (0: none or never, 1: mild or occasional, 2: moderate, 3: severe or most of the time). The total score was the sum of all 24 items, with a maximum score of 72. The practical (sensitive) cut-off for the diagnosis of bvFTD was set at 27 [4, 10].

Caregiver burden was evaluated using the 22 items the 22-item ZBI [11], derived from a 29-item preliminary version [12]. ZBI is a standardized and validated scale and is the one most frequently used worldwide to assess caregiver burden. It consists of a semi-structured questionnaire administered during the assessment interview. It can be used to simultaneously evaluate both the material and emotional burden. The scale is made up of 22 items evaluating disease impact on caregiver's quality of life, psychological suffering, financial difficulties, shame, guilt and difficulties in social and familial relationships.

Scores obtained on behavioral scales were compared and correlated to global cognitive performance and caregiver burden at baseline, at 1 year and at 2 years. Because the clinical trial comparing the therapeutic effect of memantine versus placebo showed negative results [5], all patients were considered as a homogeneous group.

Statistical Analysis

All statistical tests were two-sided. p values < 0.05 were considered statistically significant. Multiple comparisons were made with the Tukey adjustment. Statistical analyses were performed with SAS 9.3 statistical software (SAS Institute, Cary, N.C., USA). Correlations between behavioral disorders (NPI and FBI) and the cognitive level of the disease (MMSE and MDRS) were tested with the Spearman rank correlation. The evolution of the patients was analyzed with a linear mixed model at 1 year and at 2 years. Fixed effects include time effect, group effect and interaction between time and group. Only available data were analyzed and no assumption was made about missing data.

Results

Analyses were performed on 49 patients at inclusion, 42 at 1 year and 23 at 2 years. Figure 1 shows the trial flowchart. In the intention-to-treat population, 8 patients dropped out of the study: w deaths (suicide, stroke), 1 patient who withdrew his consent, 4 were excluded by the investigator (acute renal insufficiency, erythrodermia, urticaria and psychomotor agitation) and 1 patient did not perform all the scales. At the end of the study with memantine, 23 patients accepted to participate in the

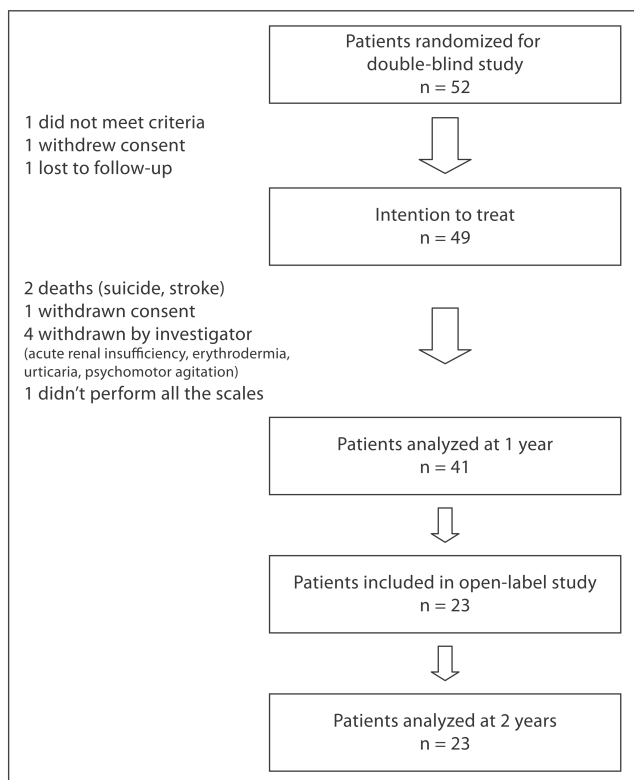


Fig. 1. Trial flowchart.

open-label study and thus account for more than half of the participants.

The analyses of fixed effects allowed considering all the patients as belonging to a homogeneous group.

At Inclusion

A total of 49 participants (31 men and 18 women) fulfilling Neary's criteria for bvFTD [1] were included. Patients' clinical characteristics at inclusion are summarized in table 1. Regarding psychobehavioral disturbances, the overall mean scores obtained on the NPI and FBI were abnormal at inclusion. The negative FBI score was higher (mean 18.7) than the positive FBI score (mean 8.5). The most common symptoms detected with the FBI were apathy, logopenia, disorganization and spontaneity. The most common symptoms detected with the NPI were apathy, eating abnormalities, aberrant motor behavior and disinhibition. Delusions and hallucinations were rare. At this stage, only the NPI correlated with estimated disease duration.

Correlations between behavioral disturbances, determined with the NPI and FBI, and cognitive level,

Table 1. Baseline demographic and clinical characteristics of bvFTD patients (mean \pm SD)

Characteristics	Inclusion (n = 49)
Age, years	65.5 \pm 7.4
Men, %	31 \pm 63.3
Education, years	8.8 \pm 4.01
Estimated duration of disease, years	4.5 \pm 3.3
MMSE score	24.8 \pm 3.2
MDRS score	114.3 \pm 20.9
NPI score	29.5 \pm 16.2
NPI _{FTD} score	19.5 \pm 8.7
FBI score	27.2 \pm 9.9
FBI - score	18.7 \pm 6.5
FBI + score	8.5 \pm 4.8
ZBI score	38.0 \pm 17.0

assessed with the MMSE and MDRS, are presented in table 2. There was no correlation between the scores obtained on the MDRS or MMSE and those obtained on the NPI or NPI-FTD. The MDRS scores were inversely correlated with the total FBI scores ($p < 0.016$) and with the scores obtained on the negative items of the FBI ($p < 0.0024$). The MMSE scores only inversely correlated with the scores obtained on the negative items of the FBI ($p < 0.024$). As expected, the MMSE and MDRS scores correlated as well as those obtained on the FBI and NPI. The scores obtained on the ZBI correlated with the NPI and FBI scores as well as its positive items but not with negative items. No correlations were found between the ZBI and MMSE or MDRS scores.

The MDRS scores inversely correlated with the scores obtained on the negative items of the FBI, such as logopenia ($p = 0.001$), distractibility ($p = 0.002$), disorganization ($p = 0.01$), spontaneity ($p = 0.03$) and apathy ($p = 0.03$). The MMSE scores also inversely correlated with the scores obtained on the negative items of the FBI ($p = 0.02$), such as spontaneity ($p = 0.005$), poor judgment ($p = 0.006$), apathy ($p = 0.03$) and distractibility ($p = 0.04$).

At 1 Year

When we compared the mean change in the different scales from inclusion to 1 year in the fully evaluable population ($n = 42$), we observed a significant change in all scales and tests, except for the NPI ($p = 0.056$). We noted a very significant increase in the FBI score [mean 6.3 points at 1 year ($p < 0.0002$)] (table 3).

All correlations observed at inclusion remained detectable at 1 year, notably the correlations between the



Table 4. Mean change (means \pm SD) in neuropsychological characteristics observed at 1 year and 2 years (n = 23)

Scale	0 vs. 1 year	0 vs. 2 years	1 vs. 2 years	p value
MMSE	-3.2 (4.0)	-4.4 (6.2)	-2.1 (4.6)	p < 0.05 ^b
MDRS	-8.0 (26.8)	-9.9 (3.0)	-10.7 (12.5)	p < 0.05 ^b
NPI	3.7 (14.5)	6.7 (30.8)	7.4 (31.4)	NS
NPI FTD	4.9 (11.0)	2.6 (14.8)	-0.1 (12)	NS
FBI	4.5 (10.3)	6.0 (14.6)	3.0 (6.2)	p < 0.05 ^b
FBI +	2.7 (4.8)	3.2 (5.9)	1.0 (5.0)	p < 0.05 ^{a,b}
FBI -	1.8 (6.9)	2.8 (9.9)	2.0 (4.2)	NS
ZBI	8.5 (14.2)	6.2 (13.3)	-4.5 (10.0)	p < 0.05 ^a

^a p < 0.05 0 vs. 1 year; ^b p < 0.05 0 vs. 2 years; ^c p < 0.05 1 vs. 2 years, NS = nonsignificant.

The FBI, which revealed an increase of more than 6 points at 1 year and a significant increase at 2 years, appeared to be the best scale to monitor the evolution of bvFTD patients. The negative items of the FBI correlated with lower cognitive function, and this correlation was very stable over time, considering that it was also found at 1 and 2 years. The positive items correlated with ZBI. By contrast, both at 1 and 2 years, the scores obtained on the NPI did not vary significantly and did not correlate with cognitive function. The NPI-FTD [9], which should be very specific to frontal behavior, did not correlate with cognitive function. At 1 year, the score increased significantly compared with inclusion but not at 2 years.

NPI and bvFTD

The NPI was first used in patients with FTD by Levy et al. [13] (1996), who compared the scores obtained on the NPI in 22 patients with FTD and 30 patients with Alzheimer's disease (AD). Using the NPI, 77% of patients with FTD and 77% of patients with AD could be assigned to the correct diagnostic group based on disinhibition, apathy and depression. Patients with FTD scored higher on disinhibition and apathy, but lower on depression than patients with AD. Patients with FTD had significantly higher total NPI scores than patients with AD and scored higher on apathy, disinhibition, euphoria and aberrant motor behavior. Diehl-Schmid et al. [14], using the NPI, compared the prevalence and severity of behavioral disturbances between 21 patients with mild bvFTD (CDR = 1; MMSE 23.2) and 19 patients with moderate bvFTD (CDR = 2-3; MMSE 15.4). A statistically significant difference was noted between the two groups. In the present study, apathy was the most common symptom,

as observed by Diehl-Schmid et al., followed by eating abnormalities. The NPI is useful to differentiate AD from bvFTD, but it is not highly specific. Indeed, some frontal behavioral disturbances (e.g. indifference or perseveration) are not detected with this inventory. In our study, the total NPI score at inclusion was pathological (mean 29.5 ± 16.2) and did not correlate with the scores obtained on the MDRS or MMSE. NPI-FTD score increased significantly at 1 year but not at 2 years. The NPI did not vary at 1 year or at 2 years, whichever group is considered. Thus, this tool does not seem interesting for the follow-up of bvFTD patients. It should be noted that Rosen et al. [9], in a cross-sectional study retrospectively assessing disease duration, showed that the NPI correlated with the estimation of disease duration in a sample of 50 patients. However, this point could not be confirmed in our prospective study. Similarly, the results of Diehl-Schmid et al. [14] in a cross-sectional study on patients with mild and moderate to severe stages of FTD could not be confirmed [14].

FBI and bvFTD

The FBI is a standardized behavioral inventory useful to discriminate bvFTD from other dementias. This scale distinguishes patients with FTD from patients with AD or depressive disorder with a sensitive cut-off of 27. In 1997, this scale was administered to 12 patients with bvFTD (10 neuropathological cases), 16 patients with AD, and 11 patients with depressive disorder. It was shown that a score ≥ 27 (maximum 72) was suggestive of bvFTD. The results of this pilot study were confirmed in 2000 in a retrospective study on 26 patients with bvFTD, 16 patients with vascular dementia, 38 patients with AD, 11 patients with progressive aphasia and 17 patients with depression (no major depression). The sensitivity in differentiating bvFTD from nonfrontal dementia was 93.9%. The specificity was 89.9% and the cut-off was 30. This study showed good inter-examiner reproducibility. The negative items of the FBI corresponded to apathetic forms, which are the most common forms of bvFTD [4, 10].

Our total score at inclusion (FBI = 27.2 ± 9.9 for an estimated disease duration of 4.5 ± 3.3 years) was below the cut-off of the FBI set at 30. In the study by Marczyński et al. [18], patients had more psychobehavioral disturbances with shorter durations (mean of 32.6 years, progression of 3.3 years), but with a lower MMSE at 20.7 ± 6 while at inclusion our population had a mean score of 24.8 ± 3.2 on the MMSE. This may be due to the fact that our patients were included at a very early stage of the disease and that disease duration is a questionable estimation.



Relevance of NPI and FBI Scales to Establish a Diagnosis and Monitor the Disease

The relevance and benefit of behavioral scales such as NPI or FBI in diagnosing dementia are well established. In 2007, Blair et al. [15] compared these two scales and stated that FBI discriminated better between different types of FTD. In a study on 35 patients with bvFTD, Milan et al. [16] also concluded that the FBI was superior to other scales. The FBI appeared to be more specific in detecting personality changes caused by frontal disorders. It incorporates the behavioral symptoms listed in Lund and Manchester's [1] criteria. Few studies, and they were usually cross-sectional, examined the evolution of psychobehavioral disorders over time in bvFTD. Moreover, FTD patients with primarily temporal disease onset (e.g. primary progressive aphasia or semantic dementia) were often included too. Our results show that disease duration is difficult to estimate in FTD patients. If the NPI score only correlated with this variable at inclusion, NPI eventually did not change prospectively. In cross-sectional studies, one needs to be very cautious with estimated disease duration. This notion is very subjective, especially because the patient's and his/her entourage's tolerance of early behavioral signs depends on a variety of psychological and social factors.

The mean NPI score obtained in the present study did not change significantly from inclusion to 2 years. NPI-FTD increased at 1 year, but not at 2 years. Thus, for patient follow-up, the FBI seems to be a much better tool. Indeed, at 1 year, it showed a mean increase of 6.3 points (± 9.1). However, in the subgroup with a follow-up of 2 years, there was only a significant difference between inclusion and 2 years, but not between 1 and 2 years. Our results in this subgroup are similar to those of Perry et al. [17] in 12 patients with bvFTD. Items that varied significantly were perseveration, jocularity, utilization behavior and incontinence. This limited progression of behavioral disturbances over time is probably due to the fact that behavioral disorders were largely present from the very onset of the disease.

Another important point is that the negative items negatively correlated with global cognitive scores. This correlation between negative symptoms (e.g. apathy, logopenia, asponaneity and poor judgment) and onset or increase in executive disturbances and language disorders is consistent with the spreading of lesions from the orbitofrontal cortex to the dorsolateral cortex. This is intuitively perceived by caregivers who look after bvFTD patients, but few studies demonstrated this point clinically or by functional imaging [17]. This course of

the disease is a reverse process to temporal forms. In these diseases, patients did not have behavioral disorders at the start of the disease, but they manifested and increased with time, especially positive items of the FBI [18].

A similar reasoning can be applied to explain the increasing score on the ZBI at 1 year and the relative stability observed at 2 years. The important, stable correlation between ZBI and behavioral disturbances and the lacking correlation with the cognitive scales confirm the results of one of our previous studies. Caregiver burden was heavier in relatives of FTD patients than in those of relatives of AD patients with the same cognitive efficiency, regardless of the loss of autonomy [19].

Other Behavioral Scales Used in bvFTD

Besides the NPI and FBI, other FTD behavioral scales have been developed, such as the informant-based questionnaire of Lund and Manchester [20], the questionnaire of the Cambridge group [21] and the Frontotemporal Behavioral Rating Scale (FRS) [2]. The latter indicates the presence of disturbances such as self-control disorder, physical neglect, mood disorder and lower general interest. The maximum score is 4, and a score of 3, with mild-to-moderate dementia ($MMSE > 18$) is in favor of bvFTD. This scale is easy to use in practice and is very useful for diagnostic purposes, but is not useful for the follow-up of symptom progression, e.g. in a therapeutic clinical trial. A longer version of this scale is undergoing validation. The FRS has recently been developed by Mioshi et al. [22]. This scale can be used to classify disease severity in FTD based on functional dependence and behavioral changes.

All these scales are intended for patients with important psychobehavioral disturbances at the time of diagnosis. This is also true for the new criteria for bvFTD proposed by Raskovsky et al. [23] as 5 out of 6 criteria concern psychobehavioral disturbances. The patients who participated in our study had lower behavioral changes than reported in the literature. It is well known now that personality and behavioral changes in patients with bvFTD may reflect impairment in theory of mind and understanding of emotions [24–26]. In the future, it would be interesting to be able to diagnose the disease from the very first stages, when the subjects present difficulties with social interaction and emotional numbing, but no major psychobehavioral disturbances. Therefore, tests assessing social cognition applicable in clinical practice should be developed and adapted to this population to allow for earlier diagnosis [27, 28].

Our study presents some limitations. Patients were recruited from a therapeutic study that tested a drug acting on psychobehavioral disturbances. But the results of this therapeutic clinical trial were negative, and statistical sensitivity tests showed no difference between study arms. Another limitation is the small group of patients at 2 years, which limits the power of the results. Nevertheless, this is the only study that simultaneously and prospectively compared scores obtained on different behavioral scales and analyzed the correlation between overall cognitive function and caregiver burden.

Conclusions

We confirm, in a large population, that the FBI scale is the most suitable tool to follow up bvFTD patients prospectively. Moreover, this scale allows a distinction to be made between behavioral disturbances that involve cognitive functions and behavioral disturbances that have an important impact on caregiver burden. Nevertheless, while psychobehavioral disturbances are core features, bvFTD is often diagnosed late. Therefore, new scales are needed in clinical settings to provide earlier diagnosis but also to improve patient's follow-up especially for future disease-modifying treatments.

References

- 1 Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998;51: 1546–1554.
- 2 Lebert F, Pasquier F, Souliez L, Petit H: Frontotemporal behavioral scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:335–339.
- 3 Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J: The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308–2314.
- 4 Kertesz A, Davidson W, Fox H: Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci* 1997;24: 29–36.
- 5 Vercelletto M, Boutoleau-Bretonnière C, Volteau C, Puel M, Auriacombe S, Sarazin M, Michel BF, Couratier P, Thomas-Anterion C, Verpillat P, Gabelle A, Golfier V, Cerato E, Lacomblez L: Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J Alzheimers Dis* 2011;23:749–759.
- 6 Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: Cognitive defect in medical illness. *Ann Intern Med* 1977;86:827–828.
- 7 Mattis S: Mental status examination for organic mental symptom in the elderly patient; in Bellak L, Karasu T (eds): *Geriatric Psychiatry: A Handbook for Psychiatrists and Primary Care Physicians*. New York, Grun & Stratten, 1976, pp 77–121.
- 8 Hébert R, Bravo G, Prévaille M: Reliability, validity and reference values of the Zarit Burden Interview for assessing informal caregivers of community-dwelling older persons with dementia. *Can J Aging* 2000;19: 494–507.
- 9 Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, Amici S, Rose K, Dronkers N, Miller BL, Gorno-Tempini ML: Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia. *Neurology* 2006;67:1752–1756.
- 10 Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W, Thomas AW: The frontal behavioral inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;6: 460–468.
- 11 Zarit SH, Orr NK, Zarit JM: *The Hidden Victims of Alzheimer's Disease: Families under Stress*. New York, New York University Press, 1985.
- 12 Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J: Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 1980;20: 649–655.
- 13 Levy ML, Miller BL, Cummings JL, Fairbanks LA, Craig A: Alzheimer disease and frontotemporal dementias. Behavioral distinctions. *Arch Neurol* 1996;53:687–690.
- 14 Diehl-Schmid J, Pohl C, Pernecky R, Forstl H, Kurz A: Behavioral disturbances in the course of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22:352–357.
- 15 Blair M, Kertesz A, Davis-Faroque N, Hsiung GY, Black SE, Bouchard RW, Gauthier S, Guzman DA, Hogan DB, Rockwood K, Feldman H: Behavioural measures in frontotemporal lobar dementia and other dementias: the utility of the frontal behavioural inventory and the neuropsychiatric inventory in a national cohort study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;23:406–415.
- 16 Milan G, Lamenza F, Iavarone A, Galeone F, Lore E, de Falco C, Sorrentino P, Postiglione A: Frontal behavioural inventory in the differential diagnosis of dementia. *Acta Neurol Scand* 2008;117:260–265.
- 17 Perry RJ, Graham A, Williams G, Rosen H, Erzincliglu S, Weiner M, Miller B, Hodges J: Patterns of frontal lobe atrophy in frontotemporal dementia: a volumetric MRI study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22: 278–287.
- 18 Marczyński CA, Davidson W, Kertesz A: A longitudinal study of behavior in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Cogn Behav Neurol* 2004;17: 185–190.
- 19 Boutoleau-Bretonnière C, Vercelletto M, Volteau C, Renou P, Lamy E: Zarit Burden Inventory and activities of daily living in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25:272–277.
- 20 Lund and Manchester groups: Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. The Lund and Manchester groups. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:416–418.
- 21 Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, Hodges JR: Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:178–186.
- 22 Mioshi E, Hsieh S, Savage S, Hornberger M, Hodges JR: Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. *Neurology* 2010;74:1591–1597.



- 23 Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KB, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Poirieau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL: Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134: 2456–2477.
- 24 Rosen HJ, Pace-Savitsky K, Perry RJ, Kramer JH, Miller BL, Levenson RW: Recognition of emotion in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:277–281.
- 25 Lavenu I, Pasquier F: Perception of emotion on faces in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a longitudinal study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:37–41.
- 26 Gregory C, Lough S, Stone V, Erzinclioglu S, Martin L, Baron-Cohen S, Hodges JR: Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. *Brain* 2002;125:752–764.
- 27 Adenzato M, Cavallo M, Enrici I: Theory of mind ability in the behavioural variant of frontotemporal dementia: an analysis of the neural, cognitive, and social levels. *Neuropsychologia* 2010;48:2–12.
- 28 Funkiewiez A, Bertoux M, de Souza LC, Levy R, Dubois B: The SEA (social cognition and emotional assessment): a clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology* 2012;26: 81–90.

2 Réflexion théorique sur les outils d'évaluation comportementale : Étude 2 (article 3)

Résumé de l'article

L'étude de suivi de la cohorte mémantine reposait au plan de l'évaluation comportementale sur le FBI et le NPI. On a vu précédemment que le FBI a montré sa suprématie en termes de caractéristiques psychométriques pour le suivi des patients. Pour autant cette échelle a un temps de passation de 15 à 30 mn qui est peu compatible avec une activité de consultation mémoire standard.

Nous nous sommes donc intéressés de manière plus large aux principales échelles permettant d'évaluer les troubles du comportement des pathologies neurodégénératives ainsi qu'aux échelles couplant l'évaluation de l'autonomie et du comportement.

En pratique clinique, l'EDF (Lebert, 1998) est très intéressante pour aider au diagnostic de variant frontal de DFT. Le NPI (Cummings, 1994) et le FBI (Kertesz, 1997) sont les 2 échelles les plus utilisées dans les publications concernant cette population vDFT. Le FBI est un outil plus adapté que le NPI pour le suivi. Pour autant, la progression dans le temps des troubles comportementaux des démences frontales reste très mal connue et varie selon les patients, selon les formes des maladies (apathique/désinhibée, aphasique *versus* comportementale etc.). Knopman et al. ont proposé notamment dans une perspective d'essais thérapeutiques, la CDR frontale qui permet d'évaluer à la fois l'autonomie, les fonctions cognitives et le comportement (Knopman, 2008).

Il manque actuellement aux cliniciens une échelle d'utilisation rapide qui nous permettrait à la fois d'aider au diagnostic et de suivre l'évolution de la maladie à l'aide d'un système de cotation simple.

Points forts

De nombreuses échelles comportementales existent mais leur durée de passation, leur mode de cotation ou l'absence de validation dans la population concernée, voire en langue française, rendent leur utilisation complexe.

*Les pages suivantes présentent l'article original tel qu'il est paru en 2013 dans **La Revue Neuropsychologique**.*

Les troubles du comportement dans la variante frontale de la DFT : comment les explorer ?

Behavioral troubles in bv-FTD: how to explore them?

Claire Boutoleau-Bretonnière^{1,2},
Martine Vercelletto¹,
Catherine Thomas-Antérion^{2,3}

¹ CHU de Nantes - Plein-Ciel, hôpital Laennec, centre mémoire, ressources et recherche, 75, rue Bataille, 69008 Lyon, France
<claire.boutoleaubretonniere@chu-nantes.fr>

² Université Lyon 2, laboratoire EMC, EA 3082, 15, avenue Pierre-Mendès-France, 69500 Bron, France

³ Plein Ciel, 75, rue Bataille, 69008 Lyon

Pour citer cet article : Boutoleau-Bretonnière C, Vercelletto M, Thomas-Antérion C. Les troubles du comportement dans la variante frontale de la DFT : comment les explorer ? *Rev Neuropsychol* 2013 ; 5 (2) : 119-28 doi:10.1684/nrp.2013.0261

Résumé

Les symptômes psychocomportementaux sont au premier plan dans la variante frontale de la dégénérescence frontotemporale (vf-DFT) et ont des conséquences spécifiques sur la prise en charge et le pronostic fonctionnel des patients. En 2011, une actualisation des critères de la vf-DFT a été proposée par un consortium d'experts mettant l'accent sur cinq symptômes comportementaux : la désinhibition comportementale, l'apathie et l'inertie, la perte de l'empathie, les conduites persévératives, et enfin les troubles du comportement alimentaire. Les échelles permettant d'évaluer les troubles du comportement sont nombreuses. L'échelle de dyscomportement frontal (EDF) est surtout intéressante pour le diagnostic en pratique clinique, mais peu pour le suivi. L'inventaire neuropsychiatrique (NPI), développé dans la maladie d'Alzheimer, s'il reste très utilisé, est finalement peu adapté à la vf-DFT, notamment pour le suivi prospectif. Le Frontal Behavioral Inventory (FBI) semble l'échelle la plus appropriée pour le suivi prospectif des pathologies frontales. Enfin, des échelles moins connues en France combinent l'évaluation du comportement et de l'autonomie. Notamment, la Clinical Dementia Rating Scale (CDR) à laquelle on ajoute un domaine « langage » et un domaine « comportement » (CDR frontale) pourrait être sensible aux changements lors de l'évolution.

Mots clés : démence frontotemporale • troubles du comportement • évaluation comportementale

Abstract

Psychobehavioral disorders are core features of dementia. They have consequences on patients' treatments and outcome. They are particularly frequent for frontal (or behavioral) variant of frontotemporal dementia (fv-FTD). In 2011, an update of fv-FTD criteria was proposed by experts focusing on five behavioral symptoms: disinhibition, apathy and inertia, loss of empathy, perseverative behaviors, and finally eating disorders. Scales to assess behavioral problems are numerous. Thus, the Frontotemporal Behavioral Rating Scale is helpful for diagnosis in clinical practice but cannot be used for monitoring. The Neuropsychiatric Inventory is still widely used, but does not address this specific FTD population, particularly for prospective monitoring. The Frontal Behavioral Inventory (FBI) is useful to discriminate bv-FTD from other dementias. Less known scales combine behavioral assessment and autonomy. Frontal Clinical Dementia Rating Scale (FTD-CDR) seems promising because it adds to the classic CDR a language field and a behavioral field.

Key words: frontotemporal dementia • behavioral symptoms • symptom assessment

Correspondance :
C. Boutoleau-Bretonnière

■ Les symptômes comportementaux et psychologiques des démences (SCPD)

Lorsque l'on évoque le diagnostic de « démence », on fait généralement référence à un déclin des fonctions cognitives. Les troubles psychocomportementaux font pourtant partie intégrante de la démence. Ils surviennent à un stade variable de la maladie d'Alzheimer (MA) et sont, par définition, révélateurs d'autres maladies comme la variante frontale de la dégénérescence frontotemporale (vf-DFT).

Les troubles psychocomportementaux, encore appelés SCPD, sont définis comme des symptômes de distorsions de la perception, du contenu de la pensée, de l'humeur ou du comportement fréquemment observés chez les patients présentant des troubles cognitifs (conférence de consensus de l'International Psychogeriatric Association [IPA]) [1]. Ce ne sont pas des symptômes annexes des troubles cognitifs, mais des manifestations propres ayant des conséquences spécifiques sur la prise en charge et le pronostic fonctionnel. Ils ont été classés selon le type d'expression et regroupés en sous-groupes syndromiques : troubles affectifs et émotionnels, troubles psychotiques, troubles du comportement et troubles des fonctions élémentaires.

Dans les pathologies frontales et particulièrement dans la vf-DFT, les SCPD sont au premier plan. Le concept de « syndrome frontal », décrit par Luria avec des symptômes de type impulsivité, persévérations, grasping, etc., a évolué ces dernières années vers celui de « trouble dysexécutif comportemental » [2]. D'une part, différents auteurs ont souligné que les lésions anatomiques en lien avec ce tableau clinique dépassaient largement le lobe frontal [3]. D'autre part, cela permet de souligner que dans les mêmes régions sont organisés des processus de contrôle qui désorganisés peuvent induire soit un trouble cognitif, soit un trouble comportemental, soit les deux [4].

■ La variante frontale de la dégénérescence frontotemporale

La dégénérescence frontotemporale (DFT) est une maladie dégénérative caractérisée par l'apparition progressive de troubles du comportement précoces et prédominants et à un degré moindre ou plus tardivement de la cognition. C'est la première cause de démence du présénium (survenue avant 65 ans). Décrite il y a plus de 120 ans par Arnold Pick, après des années de littérature parfois confuse, alors que les signes cliniques étaient bien connus, il a fallu attendre la conférence de consensus de 1994 qui avait réuni les équipes de Lund et de Manchester [5] pour que le terme de démence frontotemporale soit retenu de manière consensuelle. En 1998, le terme de dégénérescence lobaire frontotemporale (DLFT) a été proposé lors d'une conférence de consensus nord américaine par Neary *et al.* [6]. Trois entités syndromiques, différentes en fonction du siège pré-

dominant du processus lésionnel (atteinte à prédominance frontale et/ou temporale symétrique ou non) répondent à des critères diagnostiques communs dont la sensibilité est de 85 % et la spécificité de 95 %. La variante comportementale ou frontale de DFT (vf-DFT) est la plus fréquente (trois quart des cas) suivie des deux variantes linguistiques ou temporales (vt-DFT) (aphasie progressive non fluente et démence sémantique).

En 2011, une actualisation des critères de la vf-DFT est proposée par Rascovsky *et al.* (tableau 1). Un consortium d'experts internationaux a étudié rétrospectivement les données concernant 137 observations de patients présentant une vf-DFT confirmée anatomopathologiquement [7].

Tableau 1. Critères de la variante frontale de la dégénérescence frontotemporale (vf-DFT).

vf-DFT possible

Trois des symptômes suivants doivent être présents

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

Vf-DFT probable

Tous les signes suivants doivent être présents

- A. Critères de DFT possible
- B. Déclin fonctionnel significatif, rapporté par l'aidant ou mis en évidence par la CDR ou autre
- C. Imagerie compatible avec une vf-DFT

Vf-DFT certaine

Le critère A doit être présent et associé à B ou C

- A. Critère de la vf-DFT probable ou possible
- B. Confirmation anatomopathologique de DLFT par biopsie ou à l'autopsie
- C. Présence d'une mutation génétique causale

Exclusion

- Pathologie neurologique non dégénérative ou autre
- Maladie psychiatrique
- Biomarqueurs en faveur de la maladie d'Alzheimer

DFT : dégénérescence frontotemporale ; CDR : Clinical Dementia Rating Scale ; DLFT : dégénérescence lobaire frontotemporale.

■ La variante frontale de la dégénérescence frontotemporale et les symptômes comportementaux et psychologiques des démences

Cette actualisation des critères de Neary *et al.* [6] permet de mettre l'accent sur la survenue précoce de troubles comportementaux prioritaires pour poser un diagnostic : la désinhibition comportementale (perte des convenances sociales, non-respect des règles de conduite automobile, dépenses inconsidérées, désinhibition sexuelle...), l'apathie et l'inertie (perte d'initiative, perte d'intérêt social...), la perte de l'empathie ou de la sympathie (émoussement affectif, indifférence...), les persévérations, les idées fixes, les comportements stéréotypés (tics, collectionnisme, bruxisme...) et, enfin, les troubles du comportement alimentaire (préférence nouvelle pour les sucreries, boulimie, glotonnerie). L'association de trois de ces symptômes (ou deux symptômes et un syndrome dysexécutif) est nécessaire au diagnostic de vf-DFT possible.

Tous les patients atteints de vf-DFT présenteraient des troubles du comportement et des troubles affectifs et émotionnels au moment du diagnostic [8] où, en tout cas, les symptômes comportementaux sont à l'avant-scène de la maladie, les troubles cognitifs pouvant être alors modérés, voire absents. L'apathie et l'hyperoralité sont les plus fréquentes [9]. La fréquence des troubles des fonctions élémentaires (sommeil, continence...) est, elle, beaucoup moins importante à la phase débutante (< 50 %). Les conduites persévératives ou comportements ritualisés sont également très fréquents (65 % selon Rascovsky *et al.*, 2011) et assimilés aux troubles psychotiques [7] dans la classification de l'IPA. Mais, il est important de noter qu'en revanche les symptômes psychotiques de type délire, hallucinations sont très rares [10].

De nombreux facteurs de variabilité – âge, prédominance hémisphérique, support neuropathologique, génétique... – rendent compte de la diversité des présentations cliniques. C'est ainsi que l'on peut distinguer de façon schématique la forme apathique ou « pseudodépressive » en rapport avec une atteinte frontale dorsolatérale et la forme désinhibée ou « pseudo-psycho-pathique » en rapport avec une atteinte orbitomédiale [11]. Pour porter le diagnostic, l'examen neuropsychologique est capital de même que l'imagerie morphologique et fonctionnelle. L'IRM encéphalique met classiquement en évidence une atrophie frontale et temporale antérieure et l'imagerie fonctionnelle, une hypofixation frontale ou frontotemporale (bilatérale, asymétrique ou non) [12, 13]. La découverte de la progranuline et de son dosage plasmatique et des nombreuses mutations génétiques a permis une nette avancée diagnostique pour les formes concernées [14].

■ La difficulté du diagnostic

Le diagnostic de vf-DFT reste néanmoins encore dans certains cas difficile à poser. Une étude portant sur l'histoire naturelle des DFT, conduite par l'équipe lilloise, a montré

un plus long délai entre les premiers symptômes et la date du diagnostic (5,9 ans en moyenne) que pour une pathologie de type Alzheimer [15]. Des troubles du comportement isolés, telles la dépression, les conduites sociopathiques, les pathologies addictives, la bipolarité, vont faire évoquer notamment une origine psychiatrique [16-18]. D'autres peuvent présenter des troubles de la mémoire prédominants dès la phase débutante qui vont faire évoquer une variante frontale de MA [19].

Si les progrès de l'imagerie, qu'elle soit morphologique ou fonctionnelle et l'apport des biomarqueurs ont permis une nette amélioration des performances diagnostiques, l'imagerie classique peut être prise en défaut dans 18 % des cas environ [7]. Les marqueurs de la pathologie amyloïde (type PIB ou β -amyloïde du liquide cérébrospinal) ainsi que les dosages de tau et P-tau permettent le diagnostic différentiel avec la MA, mais ne permettent pas le diagnostic positif. Certains patients présentant une symptomatologie évocatrice mais sans anomalies morphologiques ou fonctionnelles à l'imagerie ou marqueurs biologiques positifs sont appelés « forme phénocopique » [20].

Le suivi évolutif des patients permet dans un certain nombre de cas de trancher mais l'histoire naturelle et l'évolution des troubles du comportement au fil du temps est mal connue dans cette pathologie. Très peu d'études prospectives sont disponibles [21, 22]. De nombreux biais interviennent : hétérogénéité des stades de la maladie, des formes de DLFT, des outils d'évaluation, etc.

D'où l'intérêt de mener à bien une évaluation soignée des troubles psychocomportementaux, ce qui en pratique clinique courante n'est pas toujours aisé. Cela permet de rappeler que l'examen neuropsychologique comprend trois temps : l'entretien, le bilan cognitif et le bilan comportemental et qu'à l'origine, celui-ci s'appelait d'ailleurs « l'examen neuro-psychopathologique » [23]. Les tests et les échelles sont choisis en fonction de l'entretien. Au risque de paraître trivial, il faut rappeler qu'un bilan standardisé ciblé sur le repérage de la MA ou du diagnostic des symptômes de maladies psychiatriques ne conviendra pas dans bon nombre de ces situations (pour revue de question, Vercelletto *et al.* [24]).

■ Les échelles comportementales dans la dégénérescence frontotemporale et leur validation (tableau 2)

■ Échelles comportementales (liste non exhaustive)

L'échelle de dyscomportement frontal (EDF) [25]

Elle permet grâce à un entretien semi-structuré réalisé avec l'aide de rechercher la présence ou l'absence de quatre sous-groupes de modifications comportementales :

Tableau 2. Principales échelles comportementales disponibles évaluant la variante frontale de la dégénérescence frontotemporale (vf-DFT).

Échelles	Score (score total / seuil pathologique)	Points forts	Points faibles
Échelles comportementales			
Échelle de dyscomportement frontal (EDF)	Score sur 4 / > 3	Rapide	Ne permet pas le suivi
Neuropsychiatric Inventory (NPI)	Score sur 144 / ?	Version courte disponible	Non spécifique
Frontal Behavioral Inventory (FBI)	Score sur 72 / > 27	Spécifique Items positifs, items négatifs	Quelques items redondants Durée de passation > 15 minutes
Inventaire du syndrome dysexécutif et comportemental (ISDC)	Score sur 144 / ? (en cours)	Évaluation couplant l'aspect comportemental et dysexécutif	Validation en cours dans la DFT
Middleheim Frontality Score (MFS)	Score sur 10 / > 5	Cotation simple : signe présent ou absent Très rapide	Ne permet pas le suivi Pas de traduction française validée
Échelles associant comportement et autonomie			
Cambridge Behavioural Inventory (CBI)	Score sur 324 / ?	Échelle très complète	Pas de traduction française validée Passation longue
Frontotemporal Dementia Rating Scale (FRS)	Pourcentage à calculer / 6 stades de sévérité	Permet de classer les patients DFT en 6 stades Intéressant pour le suivi	Mode de cotation complexe Pas de traduction française validée
FTLD-modified Clinical Dementia Rating Scale (FTLD-modified CDR Scale)	Score sur 3 / ?	Échelle très complète Mode de cotation pratique	Évaluation comportementale très succincte Pas de traduction française validée

DFT : dégénérescence frontotemporale.

troubles du contrôle de soi, négligence physique, troubles de l'humeur et manifestations de baisse d'intérêt. Les items de l'EDF reprennent les arguments principaux et complémentaires des critères de Lund et Manchester [5], ainsi que d'autres troubles du comportement, fréquents dans la vf-DFT, tels que l'irritabilité, l'apathie, la labilité émotionnelle, la tendance à s'endormir sans stimulation. Cette échelle a été validée chez 43 patients atteints de MA, en comparai-

son à 33 patients atteints de DFT et 16 atteints de démence vasculaire. Le score maximal est de 4, un score de 3 chez un patient atteint de démence légère à modérée (avec un MMSE > 18) est évocateur de DFT. La sensibilité de ce test pour différencier MA et DFT est de 100 %, la spécificité de 93 %, la valeur prédictive positive de 92 %, la valeur prédictive négative de 100 % et la fiabilité diagnostique de 97 %. Une échelle semi-quantitative existe mais n'est

pas encore validée. L'EDF est donc une échelle facile et rapide à utiliser, très utile à visée diagnostique, mais elle est insuffisante pour suivre l'évolution de la symptomatologie lors d'un essai thérapeutique. Elle ne permet pas non plus de différencier les formes apathiques des formes désinhibées.

L'inventaire neuropsychiatrique ou Neuropsychiatric Inventory (NPI) de Cummings *et al.*, traduit en français par Robert *et al.* [26, 27]

Le NPI est une échelle incontournable pour l'évaluation des troubles psychocomportementaux. Cette échelle est basée sur l'interrogatoire de l'aidant naturel. Elle analyse 12 SCPD : idées délirantes, hallucinations, agitation et agressivité, dépression, anxiété, exaltation de l'humeur/euphorie, apathie/indifférence, désinhibition, irritabilité/instabilité de l'humeur, comportement moteur aberrant, sommeil, appétit/troubles de l'appétit. Sont évalués leur fréquence (1 à 4), leur gravité (1 à 3) et le retentissement (0 à 5) sur l'aidant. Le score pour chaque domaine est le produit de la gravité multipliée par la fréquence. Le score total additionne chaque domaine ; il varie de 0 à 144. L'étude princeps de validation a porté sur 40 patients ayant des troubles cognitifs de diverses origines dont 20 patients Alzheimer [26]. De nombreuses études ont fait suite dans la population Alzheimer notamment [28, 29].

Cette échelle a été utilisée pour la première fois dans la DFT par Levy *et al.* en 1996 [30], en comparant le score de 22 patients DFT à celui de 30 patients présentant une MA à un stade modéré des maladies. Cette échelle permettait de discriminer DFT et MA pour 77 % des patients de chaque groupe. Les patients DFT avaient des scores significativement plus élevés pour la désinhibition et l'apathie que les patients MA alors que ceux-ci avaient des scores plus élevés pour la dépression. Le score total des patients DFT étaient globalement plus élevé que celui des patients Alzheimer, et la majorité de leurs difficultés apparaissaient pour les rubriques : apathie, désinhibition, euphorie et comportement moteur aberrant. Pour améliorer sa validité, Rosen *et al.* ont proposé le NPI-FTD en choisissant les cinq items les plus spécifiques de la pathologie frontale : l'euphorie, l'apathie, la désinhibition, le comportement moteur aberrant et les troubles du comportement alimentaires (NPI-cinq items) [31]. Le NPI a été utilisé dans de nombreux essais thérapeutiques [32-34] en évaluant les troubles comportementaux de la vf-DFT. Pour autant, il n'est pas très spécifique puisqu'il n'a pas été développé pour cette pathologie. Ainsi, certains symptômes très fréquents et évocateurs tels que l'indifférence affective, les persévérations, les activités compulsives ou l'impatience ne sont pas répertoriés. De plus, nous avons récemment montré dans une étude ancillaire comportementale de la cohorte nantaise visant à tester la mémantine [34], avec suivi prospectif de 49 patients, que le NPI n'était pas un bon outil pour le suivi des patients

vf-DFT. Nous avons ainsi noté une absence de variation significative des scores à deux ans, alors que cliniquement les patients évoluaient [22].

Le Frontal Behavioral Inventory (FBI) [35]

Le FBI, conçu pour la DFT, a été proposé par Kertesz *et al.* en 1997. Il s'agit d'un entretien semi-structuré avec l'accompagnant dont la durée de passation est de 15 minutes environ. Cet inventaire comporte 24 items, divisés en 12 items positifs (persévération, irritabilité, jovialité excessive, troubles du jugement, comportement inadapté, impulsivité, hyperactivité, agressivité, hyperoralité, hypersexualité, comportement d'utilisation, incontinence urinaire) et en 12 items négatifs (apathie, spontanéité, indifférence affective, rigidité mentale, perte de la perspicacité, négligence personnelle, trouble de l'organisation, distractibilité, trouble de l'introspection, réduction du langage, apraxie verbale, main capricieuse). Le score du FBI va de 0 à 72 [35, 36]. L'étude princeps a porté sur 12 patients avec DFT confirmée neuropathologiquement, 16 patients Alzheimer et 11 patients avec des troubles dépressifs. Le *cut-off* proposé pour le diagnostic de vf-DFT était de 27/72. La sensibilité était de 93,9 % et la spécificité de 89,9 %. La reproductibilité inter-examineur était également bonne et les items négatifs fortement corrélés aux formes apathiques. Les résultats de cette étude pilote ont été confirmés en 2000 dans une étude rétrospective portant sur 26 patients vf-DFT, 16 patients vasculaires, 38 patients Alzheimer, 11 patients avec une aphasie progressive et 17 patients avec dépression. Dans l'étude de la cohorte nantaise, nous avons montré que les items positifs étaient corrélés au fardeau de l'aidant de manière significative et que les items négatifs étaient corrélés aux fonctions cognitives globales (MMSE et échelle de Mattis) [22]. Nous avons utilisé une version traduite par nos soins (<http://www.sitegreco.net/>).

L'inventaire du syndrome dysexécutif et comportemental (ISDC) [37, 38]

Il a pour but l'évaluation d'un syndrome dysexécutif comportemental. Il comporte 12 domaines : réduction des activités, troubles d'anticipation/organisation, désintérêt, euphorie, irritabilité, hyperactivité, persévération, dépendance environnementale, anosognosie, confabulations, troubles des conduites sociales et troubles des conduites instinctuelles. La cotation est similaire à celle du NPI avec tout d'abord une question préliminaire et en cas de réponse positive, d'autres questions qui sont posées à la suite. Comme nous l'avons vu précédemment, l'objectif est de développer des outils dans toutes les pathologies s'accompagnant d'un possible « syndrome frontal » ou de troubles dysexécutifs. Il a été ainsi validé sur 461 sujets ayant diverses affections – traumatisme crânien, accident vasculaire cérébral, MA, etc. – mais chez aucun sujet avec DFT. Une étude de validation est actuellement en cours dans cette population.

The Middleheim Frontality Score (MFS) [39]

Cette échelle comprend dix items (préservation initiale de la mémoire et des fonctions spatiales, défaut d'introspection et de jugement, désinhibition, hyperactivité alimentaire, changement dans le comportement sexuel, comportement stéréotypé, trouble du contrôle émotionnel, aspontanéité, troubles du langage, impatience). Chaque item est coté présent (1) ou absent (0), avec l'obtention d'un score sur dix. Son objectif est également l'aide au diagnostic. L'étude de validation a montré qu'en appliquant un *cut-off* à 5, elle permet de discriminer les patients DFT des patients Alzheimer avec une spécificité à 89 % et une sensibilité à 88,7 %, chez 400 patients Alzheimer et 62 patients DFT. Elle est peu usitée en France et il n'existe pas de traduction validée.

■ Échelles couplant l'évaluation de l'autonomie et du comportement

Le Cambridge Behavioral Inventory (CBI) [40]

C'est un inventaire comprenant 13 domaines (mémoire, orientation et attention, activités quotidiennes, autonomie, humeur, croyances, troubles du comportement, désinhibition, habitudes alimentaires, sommeil, comportements stéréotypés, motivation, introspection). La première version [40] comprenait 39 items puis 77 [41] puis, 81 items [42]. Chaque item est coté de 0 à 4. Il est complété par l'aidant donc pratique à utiliser. Il permet de distinguer les patients Alzheimer des patients DFT avec notamment une différence significative sur les items suivants : comportement stéréotypé, modifications alimentaires, désinhibition et diminution au plan des soins personnels [40, 41]. Toutefois, la cotation porte pour des raisons pratiques uniquement sur la fréquence et n'évalue pas bien l'intensité comparativement à une échelle comme le NPI où les deux paramètres sont pris en compte. Aucune étude concernant son apport dans le suivi des sujets n'est à notre connaissance disponible.

La Frontotemporal Dementia Rating Scale (FRS) [43]

La FRS est une échelle conçue spécifiquement pour les DFT, capable de caractériser la sévérité de la maladie et de détecter des changements au cours de l'évolution. Elle permet de s'affranchir de l'effet plancher inhérent aux tests cognitifs standards. L'étude princeps a porté sur 77 patients DFT. Soixante-quinze questions ont été extraites de la CBI [40] et de la Disability Assessment Dementia [44] ; deux échelles qui ont fait leur preuve pour évaluer les changements caractérisant la DFT au plan comportemental pour la première et au plan de l'autonomie uniquement pour la seconde. Sept domaines (comportement, sorties et courses, activités ménagères et téléphone, finances, médicaments, repas, soins personnels et mobilité) et 30 items ont fina-

lement été retenus. Le score est calculé en fonction du ratio du nombre d'items cotés normaux sur le nombre total d'items applicables ; ce pourcentage permet ensuite de définir un stade à l'aide d'un abaque (<http://www.ftdrg.org>). Cette échelle permet donc de définir six stades de sévérité clinique. Il n'existe pas à notre connaissance de version validée en français.

La Frontotemporal Lobar Dementia-Modified Clinical Dementia Rating Scale (FTLD-modified CDR Scale) [45]

Cette échelle associe à l'évaluation CDR classique [46], deux domaines évaluant le langage et le comportement avec le même mode de cotation (score de 0, 0,5, 1, 2 ou 3). Cette échelle a été validée auprès de 152 patients. Il n'y a pas de version traduite en français validée à notre connaissance. Nous avons réalisé à Nantes une traduction pour les deux domaines ajoutés dans cette version FTLD (*tableau 3*). Cette échelle permet de coupler à l'évaluation fonctionnelle, une évaluation succincte comportementale et langagière rendant compte des difficultés observées dans la vf-DFT mais également dans les formes langagières de DFT (aphasie progressive et variant sémantique). L'évaluation se fait selon un entretien semi-structuré. Elle a été proposée par l'équipe de Knopman pour les essais thérapeutiques dédiés aux DFT. En effet, l'évaluation comportementale en prospectif est difficile. Les troubles du comportement varient de manière aléatoire selon les pathologies DLFT (troubles du comportement augmentant au fil du temps chez les patients présentant une aphasie progressive, apathie augmentant chez certains patients vf-DFT avec le temps rendant compte d'une diminution des troubles du comportement productifs et donc une amélioration des scores etc.). Les auteurs ont montré que le score à la CDR huit domaines s'aggrave à 12-16 mois, chez beaucoup plus de patients que le NPI ou le FBI, sachant que c'est clairement le NPI, l'échelle la moins ciblée sur la DFT, qui a les moins bonnes performances, comme nous l'avons également montré, et ce y compris à 24 mois [22].

■ Conclusion et perspectives

Les échelles permettant d'évaluer les troubles du comportement sont nombreuses. En pratique clinique, l'EDF [25] est très intéressante pour aider au diagnostic de variant frontal de DFT. Le NPI et le FBI sont les deux échelles les plus utilisées dans les publications concernant cette population vf-DFT. Le FBI est un outil plus adapté que le NPI pour le suivi. Pour autant, la progression dans le temps des troubles comportementaux des démences frontales reste très mal connue et varie selon les patients, selon les formes des maladies (apathique/désinhibée, aphasique *versus* comportementale, etc.). C'est pourquoi Knopman *et al.* ont proposé notamment dans une perspective d'essais

Tableau 3. Items de la CDR-FTD de Knopman.

Domaine	Aucune démence (CDR 0)	Démence discutable (CDR 0,5)	Démence légère (CDR 1)	Démence modérée (CDR 2)	Démence sévère (CDR 3)	
Mémoire	Pas de perte de mémoire ou légers oublis irréguliers	Légers oublis réguliers, souvenir partiel des événements, oublis « bénins »	Perte modérée de la mémoire, plus marquée pour les événements récents, retentissement sur les activités quotidiennes	Perte sévère de la mémoire, se souvient seulement des choses acquises de longue date et ne retient pas les nouvelles informations	Perte sévère de la mémoire ; seuls des fragments demeurent	1
Orientation	S'oriente parfaitement	Parfaitement orienté à l'exception d'une légère difficulté de perception du temps	Difficultés temporelles modérées, orientation temporospatiale normale pendant l'examen mais des erreurs en d'autres lieux	Difficultés temporelles sévères : éprouve généralement des difficultés à se repérer dans le temps, et souvent à se situer dans l'espace	Peut seulement se repérer vis-à-vis des personnes	2
Capacité de jugement et résolution de problèmes	Résout les problèmes quotidiens : bonne capacité de jugement en comparaison avec les performances passées	Seulement une légère détérioration en ce qui concerne la résolution de problèmes, l'établissement de similitudes et de différences	Difficultés modérées en ce qui concerne la gestion des problèmes, l'établissement de similitudes et de différences	Difficultés sévères en ce qui concerne la gestion des problèmes, l'établissement de similitudes ou de différences ; au plan social, le jugement reste généralement bon	Incapable de porter un jugement ou de résoudre des problèmes	3
Activités hors de chez soi	Le degré d'indépendance est resté le même dans le travail, pour faire les courses, dans les aspects commerciaux et financiers, dans les activités bénévoles ou en groupe	Légère détérioration au niveau de ces activités	Incapable de pratiquer ces activités de manière autonome sans pour autant les avoir toutes abandonnées ; semble normal à première vue	Ne peut prétendre à aucune autonomie à l'extérieur. Semble suffisamment bien pour être accompagné pour des activités en dehors du domicile	Ne peut prétendre à aucune autonomie à l'extérieur. Semble trop atteint pour être accompagné pour des activités en dehors du domicile	4

Tableau 3. (Suite)

Domaine	Aucune démence (CDR 0)	Démence discutable (CDR 0,5)	Démence légère (CDR 1)	Démence modérée (CDR 2)	Démence sévère (CDR 3)	
Maison et passe-temps	Poursuite normale de la vie à la maison, des passe-temps, des activités intellectuelles	Légère détérioration dans la vie à la maison, les passe-temps, les activités intellectuelles	Légère détérioration mais réelle pour les activités domestiques ; les tâches les plus difficiles ont été abandonnées, de même que les passe-temps et les centres d'intérêt plus complexes	Seules des tâches simples continuent à être effectuées, centres d'intérêt très limités	Aucune fonction importante à la maison	5
Prise en charge personnelle	Est totalement capable de s'occuper de lui-même		À besoin d'être stimulé	À besoin d'aide pour s'habiller, pour les questions d'hygiène, pour l'entretien de ses effets personnels	À besoin d'une aide importante pour l'hygiène personnelle ; souvent incontinent	6
Langage	Pas de troubles du langage	Petite difficulté à trouver les mots ; simplification du choix des mots ; circonlocutions, ralentissement, petit trouble de la compréhension	Difficulté modérée à trouver les mots : réduction de la longueur des phrases, erreurs grammaticales ; réduction de la compréhension en conversation et en lecture	Troubles modérés à sévères en expression et en compréhension ; difficultés à exprimer ses pensées, écriture ralentie mais possible	Trouble sévère de la compréhension. Expression orale inintelligible	7
Comportement	Comportement socialement adapté	Doute sur le changement de comportement modification de l'empathie, action inappropriée	Troubles du comportement légers mais certains	Troubles du comportement modérés retentissement sur les relations interpersonnelles de manière significative	Troubles du comportement sévères avec relations interpersonnelles à sens unique	8
Score	0	0,5	1	2	3	

CDR : Clinical Dementia Rating Scale.

thérapeutiques, la CDR frontale qui permet d'évaluer à la fois l'autonomie, les fonctions cognitives et le comportement [45]. Si ces dernières années ont vu l'avènement de nombreux travaux sur la cognition sociale, il y a à notre connaissance, à l'heure actuelle, peu de travaux corrélant de manière précise, le comportement, les fonctions cognitives et la cognition sociale, ce qui devrait devenir un axe de recherche conséquent dans les années à venir.

Il nous manque actuellement une échelle d'utilisation rapide qui nous permettrait à la fois d'aider au diagnostic et de suivre l'évolution de la maladie à l'aide d'un système de cotation simple. ■

Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucuns liens d'intérêts.

Références

1. IPA. *Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)*. Northfield : IPA, 2003.
2. Godefroy O, GREFEX, eds. *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques*. Marseille : Solal, 2008.
3. Canavan AG, Janota I, Schurr PH. Luria's frontal lobe syndrome: psychological and anatomical considerations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 1049-53.
4. Godefroy O. Fonctions de contrôle frontales et syndromes dysexécutifs : quelles délimitations et quelles avancées ? *Rev Neuropsychol* 2008; 1: 12-5.
5. Brun A, Englund E, Gustafson L, et al. Clinical and neuropathological criteria for fronto-temporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 416-8.
6. Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51: 1546-54.
7. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011; 134: 2456-77.
8. Pasquier F, Lebert F, Lavenu I, et al. The clinical picture of frontotemporal dementia: diagnosis and follow-up. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10 (Suppl. 1): 10-4.
9. Diehl-Schmid J, Pohl C, Pernecky R, et al. Behavioral disturbances in the course of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006; 22: 352-7.
10. Mendez MF, Shapira JS, Woods RJ, et al. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: prevalence and review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008; 25: 206-11.
11. Snowden JS, Bathgate D, Varma A, et al. Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 323-32.
12. Hu WT, Wang Z, Lee VM, et al. Distinct cerebral perfusion patterns in FTLD and AD. *Neurology* 2010; 75: 881-8.
13. Rohrer JD. Structural brain imaging in frontotemporal dementia. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 325-32.
14. Rohrer JD, Warren JD. Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 542-9.
15. Pasquier F, Richard F, Lebert F. Natural history of frontotemporal dementia: comparison with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 253-7.
16. Passant U, Elfgrén C, Englund E, et al. Psychiatric symptoms and their psychosocial consequences in frontotemporal dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2005; 19 (Suppl. 1): S15-8.
17. Gigi A, Pirrotta R, Kelley-Puskas M, et al. Behavior disturbances in emergency psychiatry or fronto-temporal dementia diagnosis? A challenge for psychiatrists. *Encephale* 2006; 32: 775-80.
18. Lebert F, Pasquier F. Frontotemporal dementia: behavioral story of a neurological disease. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2008; 6: 33-41.
19. Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, et al. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2004; 56: 399-406.
20. Hornberger M, Shelley BP, Kipps CM, et al. Can progressive and non-progressive behavioural variant frontotemporal dementia be distinguished at presentation? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 591-3.
21. Marczyński CA, Davidson W, Kertesz A. A longitudinal study of behavior in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Cogn Behav Neurol* 2004; 17: 185-90.
22. Boutoleau-Bretonniere C, Lebouvier T, Volteau C, et al. Prospective evaluation of behavioral scales in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2012; 34: 75-82.
23. Thomas-Antérion C, Barbeau E. Ethics and neuropsychological assessment. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2012; 10: 445-52.
24. Vercelletto M, Lacomblez L, Renou P. Measurement instruments and assessment scales for frontotemporal dementia. *Rev Neurol (Paris)* 2006; 162: 244-52.
25. Lebert F, Pasquier F, Souliez L, et al. Frontotemporal behavioral scale. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998; 12: 335-9.
26. Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-14.
27. Robert P, Medecin I, Vincent S, et al. Inventaire neuropsychiatrique : validation de la version française d'un instrument destiné à évaluer les troubles du comportement chez les sujets déments. *Annee Gerontol* 1998; 5: 63-86.
28. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, et al. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996; 46: 130-5.
29. Frisoni GB, Rozzini L, Gozzetti A, et al. Behavioral syndromes in Alzheimer's disease: description and correlates. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 130-8.
30. Levy ML, Miller BL, Cummings JL, et al. Alzheimer disease and frontotemporal dementias. Behavioral distinctions. *Arch Neurol* 1996; 53: 687-90.
31. Rosen HJ, Allison SC, Ogar JM, et al. Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia. *Neurology* 2006; 67: 1752-6.
32. Lebert F, Stekke W, Hasenbroeckx C, et al. Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17: 355-9.
33. Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ, et al. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 172: 400-8.
34. Vercelletto M, Boutoleau-Bretonniere C, Volteau C, et al. Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. *J Alzheimers Dis* 2011; 23: 749-59.
35. Kertesz S, Davidson W, Fox H. Frontal Behavioral Inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *Can J Neurol Sci* 1997; 24: 29-36.
36. Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W, et al. The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 460-8.
37. Godefroy O, Azouvi P, Robert P, et al. Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study. *Ann Neurol* 2010; 68: 855-64.
38. Godefroy O, Brigitte A, Philippe A, et al. Frontal dysexecutive syndromes. *Rev Neurol (Paris)* 2004; 160: 899-909.
39. De Deyn PP, Engelborghs S, Saerens J, et al. The Middelheim Frontality Score: a behavioural assessment scale that discriminates frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 70-9.
40. Bozeat S, Gregory CA, Ralph MA, et al. Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69: 178-86.

41. Nagahama Y, Okina T, Suzuki N, *et al.* The Cambridge Behavioral Inventory: validation and application in a memory clinic. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2006; 19: 220-5.
42. Wedderburn C, Wear H, Brown J, *et al.* The utility of the Cambridge Behavioural Inventory in neurodegenerative disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 500-3.
43. Mioshi E, Hsieh S, Savage S, *et al.* Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia. *Neurology* 2010; 74: 1591-7.
44. Gelinas I, Gauthier L, McIntyre M, *et al.* Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia. *Am J Occup Ther* 1999; 53: 471-81.
45. Knopman DS, Kramer JH, Boeve BF, *et al.* Development of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 2008; 131: 2957-68.
46. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; 43: 2412-4.

3 Description d'un nouveau phénotype clinique de DFT associant apraxie de la parole et/ou troubles du comportement graves : Étude 3 (article 4)

Résumé de l'article

La dégénérescence lobaire frontotemporale comprend actuellement trois variants: le variant comportemental, le variant aphasique non fluent et le variant sémantique. Le diagnostic de certitude est basé sur la présence de TDP43 (FTLD-TDP), tau (FTLD-tau) ou les inclusions neuronales FUS-positives (Mackenzie, 2010).

Les formes familiales représentent environ 30% des cas avec une transmission autosomique dominante. Les mutations du gène *SQSTM1* codant pour la protéine p62 (sequestosome 1) ont d'abord été identifiées dans la maladie de Paget et plus récemment dans les formes familiales de sclérose latérale amyotrophique (SLA) (Fecto, 2011). Plus récemment les mutations *SQSTM1* ont été identifiées dans quelques familles vFDFT. Nous avons décrit un nouveau phénotype clinique associé à cette mutation. Trois sœurs ont développé des symptômes neurologiques entre 70 et 75 ans. Leurs parents étaient décédés respectivement à 58 et 44 ans sans maladie neurologique connue et l'histoire familiale était censurée dans les deux branches.

Une mutation hétérozygote, c.714_716delGAA, p.Lys238del, a été identifiée dans l'exon 5 du gène *SQSTM1* chez 3 sœurs.

Il est important de noter que les patients ne présentaient aucun signe de maladie de Paget, et ne remplissaient pas les critères de SLA après plusieurs années de suivi.

Au plan neurologique, deux d'entre eux présentaient une apraxie de la parole avec apraxie bucco-faciale, dysarthrie et anomie au stade débutant. Au plan comportemental, les patients étaient très apathiques et seulement l'un d'entre eux a également présenté d'emblée des symptômes psychotiques avec hallucinations très invalidantes. Les trois présentaient un profil neuropsychologique identique avec des difficultés visuo-constructives précoces. La mémoire épisodique a été très longtemps conservée. L'imagerie a montré une atrophie operculaire et péri-sylvienne majeure. Aucun d'entre eux ne répondait aux critères de vFDFT à la phase initiale ; ce diagnostic a pu être posé seulement chez le patient 008 avec la survenue de troubles du comportement majeurs avec automutilation.

Les patients, même si ils présentaient des troubles du langage, ne remplissaient pas les critères d'aphasie progressive primaire selon les critères de Gorno-Tempini, du fait de troubles visuo-constructifs précoces (Gorno-Tempini, 2011). Le pattern d'imagerie était également différent. De nombreux cas de DFT héréditaires ne remplissent pas les critères des différents variants. Les phénotypes associés à ces mutations sont donc hétérogènes. L'apraxie visuo-constructive avec troubles du comportement doit faire évoquer cette mutation SQSTM1 même en l'absence de maladie de Paget ou de SLA.

Prédire la pathologie sous-jacente à l'aide du phénotype clinique sera particulièrement important à l'heure des traitements ciblant spécifiquement tau ou TDP-43. Une étude neuropathologique a montré que les porteurs de mutation SQSTM1 avaient des inclusions TDP-43 et p62 au niveau du cortex frontal (Teyssou, 2013). Notre étude suggère un lien entre apraxie de la parole et TDP 43, ce qu'a également montré une étude neuropathologique récente (Deramecourt, 2010).

Points forts

La mutation *SQSTM1*, codant pour la protéine 62 a été identifiée dans la maladie de Paget, la SLA et beaucoup plus récemment la vfDFT. Nous rapportons un nouveau phénotype clinique associant apraxie de la parole et/ou troubles du comportement avec troubles visuo-constructifs sévères précoces. Cela permet d'élargir le spectre phénotypique de la DFT associé à cette nouvelle mutation.

*Les pages suivantes présentent l'article original tel qu'il est paru en 2015 dans **Journal of Alzheimer Disease**.*

A Phenotype of Atypical Apraxia of Speech in a Family Carrying *SQSTM1* Mutation

Claire Boutoleau-Bretonnière^{a,b,c,*}, Agnès Camuzat^{d,e,f}, Isabelle Le Ber^{d,e,f,g,h}, Kawtar Bouya-Ahmed^{d,e,f}, Rita Guerreiroⁱ, Anne-Laure Deruet^{a,b}, Christelle Evrard^{a,b}, José Brasⁱ, Estelle Lamy^{a,b}, Elisabeth Auffray-Calvier^j, Amandine Pallardy^k, John Hardyⁱ, Alexis Brice^{d,e,f}, Pascal Derkinderen^{a,b,l} and Martine Vercelletto^{a,b}

^aCHU Nantes, Centre de Mémoire et de Ressource et Recherche (CM2R), Nantes, France

^bInserm, CIC 04, Nantes, France

^cLaboratoire d'études des mécanismes cognitifs, EA 3082, Université Lyon 2, Bron F-69500, France

^dInserm, UMR_S1127, CRICM, F-75013, Paris, France

^eUPMC Univ Paris 06, UMR_S975, F-75013, Paris, France

^fCNRS UMR 7225, F-75013, Paris, France

^gAP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Centre de Référence des Démences Rares, F-75013, Paris, France

^hAP-HP, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Département de Neurologie, F-75013, Paris, France

ⁱDepartment of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology, London, UK

^jService de Neuroradiologie, CHU de Nantes, Nantes, France

^kService de Médecine Nucléaire, CHU de Nantes, Nantes, France

^lInserm, UMR 913, Nantes, France

Accepted 23 June 2014

Abstract. *SQSTM1* mutations, coding for the p62 protein, were identified as a monogenic cause of Paget disease of bone and of amyotrophic lateral sclerosis. More recently, *SQSTM1* mutations were identified in few families with frontotemporal dementia. We report a new family carrying *SQSTM1* mutation and presenting with a clinical phenotype of speech apraxia or atypical behavioral disorders, associated with early visuo-constructional deficits. This study further supports the implication of *SQSTM1* in frontotemporal dementia, and enlarges the phenotypic spectrum associated with *SQSTM1* mutations.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis, apraxia of speech, behavioral variant of FTD, frontotemporal lobar degeneration, non fluent variant of primary progressive aphasia, p62, Paget disease of bone, progressive non-fluent aphasia, progressive supranuclear palsy, *SQSTM1*

INTRODUCTION

Frontotemporal degeneration (FTD) defines a heterogeneous group of disorders that are interrelated. Clinical consensus criteria defined three variants according to the presenting symptoms: progressive

behavioral changes in the behavioral variant of FTD (bvFTD), and prominent linguistic impairment in agrammatic (nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia, PNFA) and semantic variants [1, 2]. The definite diagnosis is based on three major pathological subtypes of frontotemporal lobar degeneration (FTLD) characterized by the presence of TDP43 (FTLD-TDP), tau (FTLD-tau), or FUS-positive neuronal inclusions [3].

Thirty percent of FTD patients have a positive family history of the disease with an autosomal dominant

*Correspondence to: Claire Boutoleau-Bretonnière, Centre Mémoire Recherche et Ressources (CMRR), Clinique Neurologique CHU Nord, 44093 Nantes, France. Tel.: +33 240 165 422; Fax: +33 240 165 397; E-mail: claire.boutoleau-bretonniere@chu-nantes.fr.

inheritance. Mutations in the *SQSTM1* gene, coding for the p62 (sequestosome 1) protein, were initially identified as a cause of Paget's disease of bone (PDB) and, recently, as a cause of familial amyotrophic lateral sclerosis (ALS) [4]. More recently, *SQSTM1* mutations were also identified in few families with autosomal dominant bvFTD [5, 6]. We described here a new clinical phenotype associated to *SQSTM1* mutation.

PATIENTS AND METHODS

Patients

A French family has been studied (Fig. 1). Three siblings developed FTD at age ranging from 70 to 75 (patients 007, 008, 009). Their parents died at the age of 58 and 44 without known neurological disease. Family history was censored in both parental branches.

Molecular analyses

Blood samples of the three patients (007, 008, 009) were obtained; all participants signed an informed consent for genetic studies. This study was approved by the local research Ethics Committee (Ethics Committee from *Assistance-Publique Hôpitaux de Paris*). DNA was extracted from blood samples. Mutations in known FTD (*C9ORF72*, *MAPT*, *PGRN*, *VCP*, *CHMP2B*) and ALS genes (*SOD1*, *TARDBP*, *FUS/TLS*, *PFN1*, *UBQLN2*, *hnRNPA2/B1*, *hnRNPA1*, *MATR3*) were initially excluded by Sanger sequencing or by repeat-primed PCR (for *C9ORF72*). The whole exome was sequenced on DNA samples of the three patients. Briefly, genomic DNA of patients was prepared according to Illumina's TruSeq Sample Preparation v3 (Illumina, CA, USA) and sequence capture, enrichment, and elution was performed according

to manufacturer's protocols (Illumina's TruSeq Exome Enrichment). Sequencing was performed on Illumina's HiSeq2000 using 100 bp paired-end reads. Sequence alignment and variant calling was performed against the reference human genome (UCSC hg19) using bwa and the Genome Analysis Toolkit. Polymorphisms found in the public databases and in 50 in-house exomes of controls were excluded. Secondly, mutations identified in *SQSTM1* gene were validated by Sanger sequencing according to previously described methods [6]. The entire coding sequence was also sequenced in 350 French age-matched healthy controls.

RESULTS

Molecular analyses

A heterozygous mutation, c.714_716delGAA, p.Lys238del, was identified in the exon 5 of *SQSTM1* gene in the three affected siblings (007, 008, 009). The mutation was validated by the Sanger method in the three patients (Fig. 1). The Lys238 residue is conserved across species. The mutation was previously identified as a disease-causing mutation in ALS patients [4] and was predicted to be deleterious by SIFT/PROVEAN *in silico* software (score: -11.7). Furthermore, this mutation was absent from 350 French controls, from 6,503 individuals of the 'exome variant server' (<http://evs.gs.washington.edu/EVS/>), dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>) and 1000Genomes (<http://www.1000genomes.org/>) databases, thus strongly supporting its deleterious effect.

Clinical features

Patients' neuropsychological scores are summarized in Table 1.

Proband 007

This 77-year-old right-handed patient was evaluated in our Department after two years of language difficulty. He had endoprothetic treatment of the left hip at 67 years old and a right femoral fracture at the age of 75, without any obvious radiological or biological signs of PDB. Examination showed apraxia of speech characterized by an articulation planning deficit, dysarthria with hypokinetic features and buccofacial apraxia, associated with semantic and phonetic paraphasia. Phonemic and semantic fluency scores were low

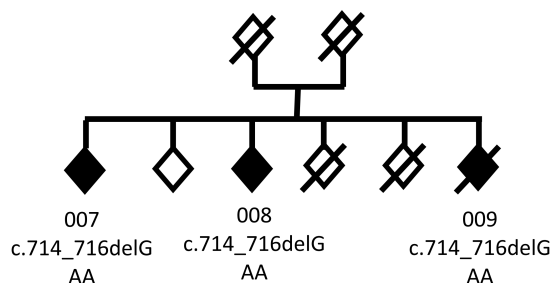


Fig. 1. Pedigree. The individuals are represented by diamonds for confidentiality. Black diamonds: FTD; white diamonds: non symptomatic individuals. Individuals 0007, 008, and 009 carried the c.714.716delGAA mutation.

Table 1
Neuropsychological scores of the patients

	Patient 007		Patient 008		Patient 009	
Age at evaluation, y	77	82	71	79	74	76
Disease duration, y	2	7	1	9	2	4
MMS/30	23	14	24	24	18	11
FCSRT						
Encoding/16	12*	13*	16	13*	14*	NA
Free recall 1,2,3/16	5/6/7	4/3/4*	6/9/9	6/7/8	5/5/9	NA
Cued recall 1,2,3/16	11/10/9	6/12/8	10/7/7	6/7/8	10/10/7	NA
Total recall/48	48	37*	48	42	46	NA
Recognition/16	16	16	16	16	16	NA
Delayed total recall	15	NA	NA	16	15	NA
Rey figure Copy/36	NA	NA	19	NA	17	18
Oral confrontation naming/80	69*	61*	80	73	75	73
Verbal fluency 2'						
P letter	12*	NA	23	20	10*	9*
Animals	2*	NA	20	30	6*	4*
Frontal Assessment Battery/18	5*	5*	15*	16	9*	3*
Wisconsin Card Sorting Test						
Criteria/6	1*	NA	2*	2*	NA	NA
Errors	21*	NA	20*	13*	NA	NA
Perseverations	3*	NA	9*	5*	NA	NA
TMT A	NA	NA	C0.75	C50 - 0.75	C0.75	C0.75
TMT B	NA	NA	Impossible*	Impossible*	Impossible*	Impossible*

MMS, Mini Mental Score; FCSRT, Free and Cued Selective Recall Reminding Test; TMT, Trail Making Test; NA: not available, *abnormal value.

(respectively 12 and 2 words in two minutes). Syntactic and single-word comprehensions were spared. Mild grammatical deficit appeared in his spoken picture description and in writing. Neuropsychological testing showed executive dysfunction associated with severe visuo-constructional impairment when copying the Rey figure but preservation of memory (Fig. 2, Table 1). Careful interview of the patient's caregiver revealed the absence of behavioral disorders. Deep tendon reflexes were increase in all limbs and plantar reflex was flexor bilaterally. He had no motor symptoms, no gaze limitation, and no parkinsonian signs. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed major diffuse cortical atrophy more marked on the frontal and temporal lobes. ECD single photon emission computed tomography (SPECT) of the brain revealed severe hypoperfusion of frontal and temporal lobes, predominantly on the right side, and hypoperfusion of basal ganglia (Fig. 3). Five years later, the patient displayed severe phonetic disintegration with worsening of agrammatism but comprehension was spared. There were no clinical or electromyographic signs of ALS.

Sibling 008

This 71-year-old right-handed patient developed apraxia over several months, without others behavioral troubles. On initial examination, he had a moderate dysarthria due to buccofacial apraxia.

There were no signs of upper or lower motor neurons dysfunctions. Neuropsychological testing showed executive dysfunction associated with visuo-constructional deficit, without aphasia. Brain MRI showed major diffuse atrophy more prominent on the frontal and parietal lobes. Brain SPECT revealed severe hypoperfusion of frontal and parietal lobes, particularly in bilateral sulcus centralis (Fig. 3). Eight years after the disease onset, the clinical features were highly consistent with apraxia of speech associated with visuo-constructional deficit. Executive functions also deteriorated (Table 1), but autonomy was still preserved with an overall slow progression.

Sibling 009

This 74-year-old right-handed patient presented with visual and auditory hallucinations by the age of 72. He had bilateral hip fractures at the age of 67 caused by falls, but had no obvious clinical, biological, or radiological signs of PDB. Neurological examination was normal. Neuropsychological testing showed preserved memory functions with severe executive syndrome and visuo-constructional disabilities (Fig. 2). CT scan showed bilateral frontal atrophy. Brain ECD-SPECT revealed cortical frontal and temporal hypoperfusion (Fig. 3). Severe behavioral disorders subsequently appeared, especially self-mutilation that required hand amputation. Cognitive deficit worsened over time lead-

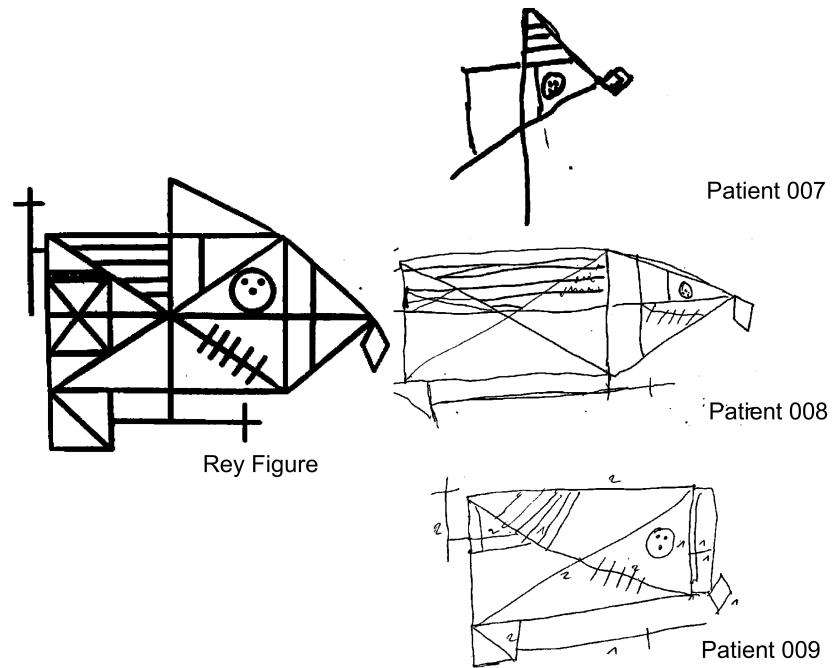
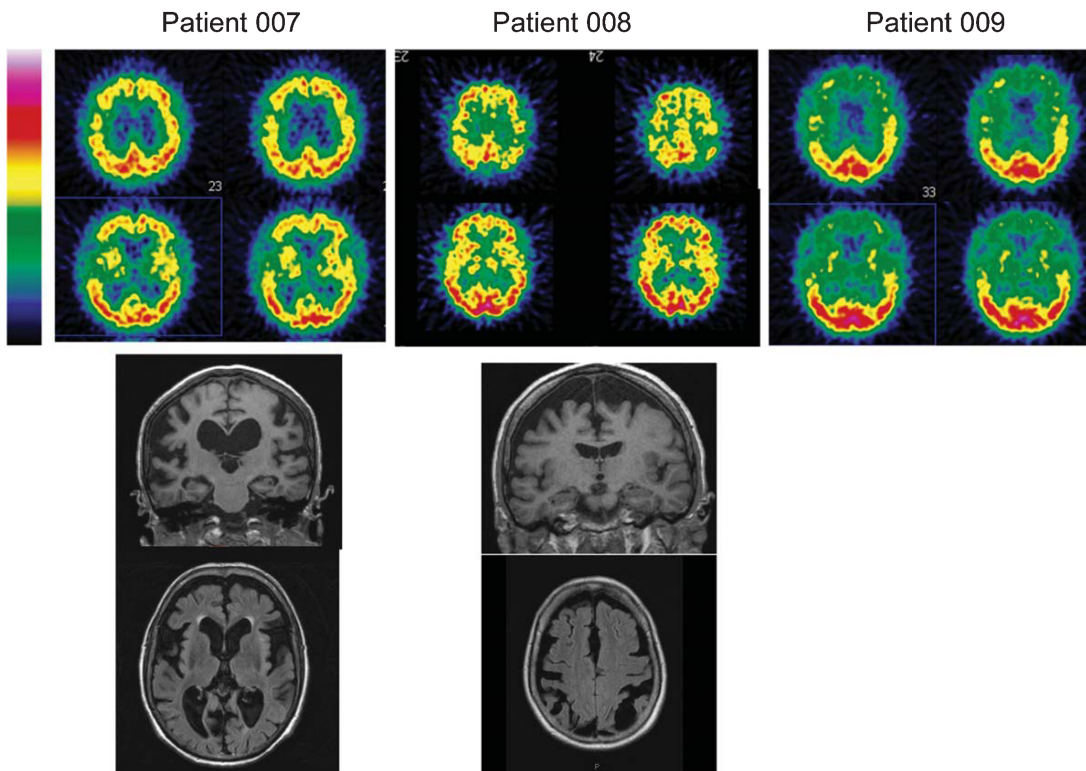
Fig. 2. Copy of Rey figure of the patients carrying *SQSTM1* mutations

Fig. 3. Brain imaging. ECD-SPECT (top) and brain MRI (coronal and axial sections, bottom) of patients 007, 008, and 009.

ing to the diagnosis of bvFTD. The patient was finally institutionalized and died at 80 years.

DISCUSSION

We describe a new family carrying a heterozygous p.Lys238del mutation in *SQSTM1* gene segregating with FTD. This study further demonstrates the implication of *SQSTM1* in FTL spectrum of diseases. Clinically, the three patients of the family were affected by atypical forms of FTD. Two patients had hip and femoral fractures, but none presented severe bone symptoms and deformations. The patients were not investigated specifically with biological testing or bone scintigraphy but no radiological signs of PDB were present on radiography. Furthermore, although the p.Lys238del mutation has been previously identified in ALS patients [4], motor neuron symptoms were absent in the three patients. ALS patients are often not tested for FTD symptoms, which could be the case for the ALS patient with the same mutation. This family thus illustrates the variability of bone and motor phenotype that can be moderate or absent in *SQSTM1* families. We propose that *SQSTM1* gene should be integrated in the 'multisystem proteinopathies' (MSP4), an emerging group of genetic diseases clinically characterized by variable association of FTD, ALS, PDB, and myopathy, and so far including *VCP* (MSP1), *hnRNPA2/B1* (MSP2), and *hnNPA2* genes (MSP3) [7].

The three patients exhibited a similar neuropsychological profile associating dysexecutive syndrome and early visuo-constructional disabilities. The episodic memory was for a long time preserved. The patients were mainly apathetic and one initially presented psychotic symptoms with hallucinations at onset. Brain imaging showed major opercular and perisylvian involvement. None of the three patients completely fit with the clinical criteria of bvFTD of Rascovsky [2] at onset. Patient 009 was the only one to fulfil these criteria after several years of evolution.

More interestingly, patient 007 presented apraxia of speech, with buccofacial apraxia dysarthria and anomia at onset. The patient 008 also had moderate symptoms of apraxia of speech. Apraxia of speech can be the initial sign of PNFA [2]. However, even if two patients presented with language problems, both of them presented early visuo-constructional disorders and, therefore, do not completely fit with the diagnosis of primary progressive aphasia according to the criteria of Gorno-Tempini et al. [2, 8]. They also showed different neuroimaging patterns, and neither of them presents the typical neuroimaging of nvf-PPA [2, 8].

Many genetic cases of FTD do not present with the typical features of sporadic FTD, or do not strictly meet the criteria for any of the clinical variants. Notably, in previous studies, all FTD patients carrying *SQSTM1* mutations presented a behavioral variant of FTD [5, 6]. This family demonstrates that the phenotypes associated with *SQSTM1* mutations are more heterogeneous, and that this gene should also be studied in patients presenting with speech apraxia or behavioral disorders associated with visuo-constructional deficit at onset, even in absence of PDB or ALS.

Predicting the underlying pathology in patients with FTD is difficult but will be particularly important for future treatments targeting tau or TDP-43 proteins. A pathological study previously showed that *SQSTM1* mutation carriers had TDP-43 and p62-immunoreactive neuronal inclusions in the prefrontal cortex [9]. So far, PNFA and more precisely, apraxia of speech, was rather considered predictive of FTLD-tau [10–12]. Our study supports a possible link between speech apraxia and FTLD-TDP. This finding is supported by a recent pathological study in 11 patients showing that nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia could be associated with FTLD-TDP pathology [13].

In conclusion, our report widens the phenotypic spectrum of *SQSTM1* mutations, and further illustrates the variability of phenotypes associated with *SQSTM1* mutations thus supporting a pleiotropic effect of the mutations.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was funded by the Neuromics FP7 contract E12009DD (to A.B.), the France Alzheimer Association contract R12091DD (to A.B.), 'The Programme Hospitalier de Recherche Clinique' (PHRC) (to I.L.B.), and from the program "Investissements d'avenir" ANR-10-IAIHU-06. This work was also funded in part, by Alzheimer's Research UK, by an anonymous donor, by the Wellcome Trust/MRC Joint Call in Neurodegeneration award (WT089698) to the UK Parkinson's Disease Consortium whose members are from the University College London/Institute of Neurology, the University of Sheffield, and the MRC Protein phosphorylation Unit at the University of Dundee, Scotland, and by a fellowship from Alzheimer's Research UK to Dr Guerreiro. We thank Ms. Lydia Guennec, Isabelle Lagroua, Sylvie Forlani and Christelle Dussert (DNA and cell bank of CR-ICM, Hôpital de la Salpêtrière, Paris) for their excellent technical assistance.

Authors' disclosures available online (<http://www.jalz.com/disclosures/view.php?id=2406>).

REFERENCES

- [1] Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, van Swieten JC, Seelaar H, Dopper EG, Onyike CU, Hillis AE, Josephs KA, Boeve BF, Kertesz A, Seeley WW, Rankin KP, Johnson JK, Gorno-Tempini ML, Rosen H, Prioleau-Latham CE, Lee A, Kipps CM, Lillo P, Piguet O, Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD, Fox NC, Galasko D, Salmon DP, Black SE, Mesulam M, Weintraub S, Dickerson BC, Diehl-Schmid J, Pasquier F, Deramecourt V, Lebert F, Pijnenburg Y, Chow TW, Manes F, Grafman J, Cappa SF, Freedman M, Grossman M, Miller BL (2011) Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* **134**, 2456-2477.
- [2] Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, Ogar JM, Rohrer JD, Black S, Boeve BF, Manes F, Dronkers NF, Vandenberghe R, Rascovsky K, Patterson K, Miller BL, Knopman DS, Hodges JR, Mesulam MM, Grossman M (2011) Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* **76**, 1006-1014.
- [3] Mackenzie IR, Rademakers R, Neumann M (2010) TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Lancet Neurol* **9**, 995-1007.
- [4] Fecto F, Yan J, Vemula SP, Liu E, Yang Y, Chen W, Zheng JG, Shi Y, Siddique N, Arrat H, Donkervoort S, Ajroud-Driss S, Sufit RL, Heller SL, Deng HX, Siddique T (2011) SQSTM1 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* **68**, 1440-1446.
- [5] Rubino E, Rainero I, Chio A, Rogaeva E, Galimberti D, Fenoglio P, Grinberg Y, Isaia G, Calvo A, Gentile S, Bruni AC, St George-Hyslop PH, Scarpini E, Gallone S, Pinessi L (2012) SQSTM1 mutations in frontotemporal lobar degeneration and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* **79**, 1556-1562.
- [6] Le Ber I, Camuzat A, Guerreiro R, Bouya-Ahmed K, Bras J, Nicolas G, Gabelle A, Didic M, De Septenville A, Millicamps S, Lenglet T, Latouche M, Kabashi E, Campion D, Hannequin D, Hardy J, Brice A (2013) SQSTM1 mutations in French patients with frontotemporal dementia or frontotemporal dementia with amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol* **70**, 1403-1410.
- [7] Kim HJ, Kim NC, Wang YD, Scarborough EA, Moore J, Diaz Z, MacLea KS, Freibaum B, Li S, Molliex A, Kanagaraj AP, Carter R, Boylan KB, Wojtas AM, Rademakers R, Pinkus JL, Greenberg SA, Trojanowski JQ, Traynor BJ, Smith BN, Topp S, Gkazi AS, Miller J, Shaw CE, Kottlors M, Kirschner J, Pestronk A, Li YR, Ford AF, Gitler AD, Benatar M, King OD, Kimonis VE, Ross ED, Wehl CC, Shorter J, Taylor JP (2013) Mutations in prion-like domains in hnRNPA2B1 and hnRNPA1 cause multisystem proteinopathy and ALS. *Nature* **495**, 467-473.
- [8] Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, Johnson JK, Weiner MW, Miller BL (2004) Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* **55**, 335-346.
- [9] Teyssou E, Takeda T, Lebon V, Boillee S, Doukoure B, Bataillon G, Sazdovitch V, Cazeneuve C, Meininger V, LeGuern E, Salachas F, Seilhean D, Millicamps S (2013) Mutations in SQSTM1 encoding p62 in amyotrophic lateral sclerosis: Genetics and neuropathology. *Acta Neuropathol* **125**, 511-522.
- [10] Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Layton KF, Parisi JE, Hauser MF, Witte RJ, Boeve BF, Knopman DS, Dickson DW, Jack CR, Jr, Petersen RC (2006) Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* **129**, 1385-1398.
- [11] Grossman M (2010) Primary progressive aphasia: Clinicopathological correlations. *Nat Rev Neurol* **6**, 88-97.
- [12] Deramecourt V, Lebert F, Debachy B, Mackowiak-Cordoliani MA, Bombois S, Kerdraon O, Buee L, Maurage CA, Pasquier F (2010) Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders. *Neurology* **74**, 42-49.
- [13] Caso F, Mandelli ML, Henry M, Gesierich B, Bettcher BM, Ogar J, Filippi M, Comi G, Magnani G, Sidhu M, Trojanowski JQ, Huang EJ, Grinberg LT, Miller BL, Dronkers N, Seeley WW, Gorno-Tempini ML (2014) *In vivo* signatures of nonfluent/agrammatic primary progressive aphasia caused by FTL D pathology. *Neurology* **82**, 239-247.

Deuxième axe : Proposition d'un nouvel outil

1 Construction de l'échelle DAPHNE : Étude 4



Daphné changée en laurier, Antoine Bourdelle, 1910, bronze, Musée Bourdelle, Paris. © Musée Bourdelle

1.1 Introduction

Nous avons vu précédemment qu'il existe de nombreuses échelles comportementales. Certaines ne permettent pas le suivi et d'autres ne sont pas utilisables en pratique clinique courante du fait de leur temps de passation long.

Nous avons donc élaboré une échelle de quantification et de suivi des troubles psychocomportementaux dévolue spécifiquement aux patients présentant une DFT et utilisable en pratique clinique courante, et lors du suivi.

Cette échelle s'appelle DAPHNE pour *Désinhibition*, *Apathie*, *Persévérations*, *Hyperoralité*, *Négligence* et perte de *l'Empathie*. Comme nous l'avons vu, les critères de Rascovsky mettent l'accent sur 5 troubles psychocomportementaux : la désinhibition comportementale l'apathie et

l'inertie, la perte de l'empathie les persévérations, idées fixes, comportements stéréotypés et enfin, les troubles du comportement alimentaire.

La négligence personnelle (physique, vestimentaire...) n'en fait pas partie mais nous proposons de l'ajouter car elle fait partie de l'EDF 4 items de Lebert et Pasquier dans la version validée (Lebert, 1998) et est aussi présente dans le FBI (Kertesz, 1997). Elle semble très intéressante au stade débutant, dans notre expérience clinique. Cet item figurait d'ailleurs dans les critères de Neary (Neary, 1998).

Nous proposons ainsi une échelle constituée de 6 domaines : 3 domaines avec des items positifs (désinhibition, persévérations, hyperoralité) et 3 domaines avec des items négatifs (apathie, négligence, perte d'empathie). Nous avons en effet montré que les items négatifs étaient corrélés avec les fonctions cognitives et les items positifs avec le fardeau, d'où l'intérêt d'avoir une échelle équilibrée de ce point de vue (Boutoleau-Bretonnière, 2012).

1.2 Description de l'échelle

De nombreuses échelles existent déjà avec un système de cotation où la personne interrogée doit selon les domaines, apprécier l'intensité et/ou la fréquence du symptôme. Ceci est bien souvent très difficile à évaluer. Nous proposons donc une cotation du type de celle employée dans la Clinical Dementia rating scale (CDR) (Morris, 1993). Dans cette échelle, il convient à l'aide d'un entretien semi structuré, de définir pour chaque domaine étudié, à quel stade se situe le sujet sur une échelle de 0 à 3.

Une échelle reprenant le même type de cotation a été proposé pour l'évaluation des troubles du langage. Il s'agit de la Progressive Aphasia Severity Scale (PASS) (Sapolsky, 2010).

Tableau 6. Traduction française de l'échelle abrégée de sévérité de l'aphasie progressive (Sapolsky, 2010)

	Normal (0)	Trouble très léger (0,5)	Trouble léger (1)	Trouble modéré (2)	Trouble sévère (3)
<i>Fluence : normale ou interruption par hésitations, pauses, mots de remplissage ; la fluence réduite est associée à une diminution de la longueur des phrases et du nombre de mots par mn</i>	Fluence normale	Discours contient occasionnellement des pauses ou des mots de remplissage (heu...) ; nombre de mots par mn réduit et/ou réduction de la longueur des phrases	Phrases courtes, interruption avec pauses ou conduites d'approche, mais périodes de discours fluent	Altération de la fluence la plupart du temps, longueur de phrase dépasse rarement 3 mots	Trouble de la fluence sévère ; longueur de phrase ne dépasse pas 1 mot (mot-phrase), voire mutisme
<i>Syntaxe et grammaire : utilisation des règles grammaticales, utilisation des mots outils (le, un) et ordre des mots dans le discours et la phrase à l'oral ou à l'écrit</i>	Pas de difficulté dans l'usage de la grammaire et de la syntaxe	Agrammatisme occasionnel ou paragrammatisme (ex structure de phrase étrange : « je ma voiture conduit dans votre maison »), peut se plaindre de difficultés pour combiner les mots en discours ou phrases	Agrammatisme fréquent ; structures de phrase simplifiées, fréquent mésusage/omission de mots grammaticaux ou erreurs morphologique (temps, genre, nombre...)	L'expression contient principalement des mots signifiants (« mot clé », nom, adjectif, verbe...) avec rarement l'usage de mot de syntaxe ou erreurs morphologiques	Expression limitée à 1 mot isolé ou expression inexistante
<i>Compréhension des mots isolés : capacité à comprendre des mots à l'oral et l'écrit</i>	Pas de difficulté à comprendre des mots isolés en conversation ou situation de test	Difficultés occasionnelles pour comprendre les mots de basses fréquences (ex liège) ; peut questionner sur le sens des mots (Que veut dire ... ?)	Témoigne d'un manque de compréhension des mots plusieurs fois dans une courte conversation mais est capable de comprendre le sens d'une conversation simple	Ne comprend que quelques mots de haute fréquence ou familiers ; pose des questions sur le sens de la plupart des mots en conversation	Compréhension minimale de mots isolés

1.3 Choix des items et méthode Delphi

1.3.1 Choix des items

Nous avons sélectionné les différentes sous rubriques correspondant à chaque domaine avec un nombre variable de sous rubriques selon la diversité d'expression clinique de chaque domaine. Par exemple, l'apathie nécessite moins de sous rubriques que la désinhibition qui peut prendre de multiples formes. Nous avons proposé une graduation progressive de chaque trouble avec des exemples qui illustrent les différents niveaux de gravité et/ou de fréquence.

La liste d'exemples ne peut, bien entendu, être exhaustive. Aussi si le sujet présente un trouble du comportement similaire, l'examineur doit sélectionner la case qui correspond le mieux au profil du patient.

1.3.2 La méthode Delphi

Sur les conseils du Pr George Mikael, la validation des dimensions et des items retenus a reposé sur la méthode Delphi avec jugement d'un comité de 10 experts.

Description de la méthode Delphi

La méthode de Delphes encore appelée méthode Delphi est une méthode visant à organiser **la consultation d'experts sur un sujet précis**. Le terme d'« expert » renvoie aux personnes ayant une bonne connaissance pratique d'un sujet précis avec une légitimité suffisante. En 1975, Harold Linstone et Murray Turoff ont proposé une définition qui selon eux résume la méthode ainsi que ses objectifs : « La méthode Delphi peut être caractérisée comme une méthode pour structurer un procédé de communication de groupe de sorte que le processus soit efficace en permettant à un groupe d'individus, dans l'ensemble, de traiter un problème complexe ».

Pour compléter cette dernière on peut ajouter aussi la définition de l'IIASA (*International Institute for Applied Systems Analysis*) qui explique plus précisément le processus de cette méthode :

« La méthode de Delphes se compose d'une série d'interrogations répétées, habituellement au moyen de questionnaires, d'un groupe d'individus dont les avis ou les jugements sont d'intérêt. Après l'interrogation initiale de chaque individu, chaque interrogation suivante est accompagnée de l'information concernant les réponses du tour précédent. L'individu est ainsi encouragé à reconsidérer et, si approprié, à changer sa réponse précédente à la lumière des réponses des autres membres du groupe ».

Les analystes sont chargés d'organiser le dispositif Delphi, c'est-à-dire sélectionner les « experts », de rédiger les versions successives des questionnaires, d'analyser et d'exploiter les résultats.

Les experts sont les personnes qui seront consultées durant le processus Delphi (complètent les questionnaires). Le nombre d'experts n'est pas figé. Plus qu'à la quantité de ces derniers, il importe de veiller à la représentativité et à la légitimité de chacun.

Il existe de nombreuses variantes à la méthode de Delphes. Nous avons choisi une variante à 4 étapes.

- **Étape 1 : Définition rigoureuse et précise de l'échelle sur laquelle porte la méthode de Delphes.** L'objet correspond au problème que vont devoir examiner les experts et les grands questionnements liés à ce problème.
- **Étape 2 : Élaboration d'un questionnaire.** Les questions doivent être ciblées, précises et éventuellement quantifiables
- **Étape 3 : Choix des experts.** Ce choix s'effectue selon différents critères, notamment leur indépendance et leur excellente connaissance de l'objet. Il faut en prévoir un nombre important au départ pour tenir compte des refus et des abandons.
- **Étape 4 : Administration du questionnaire et traitement des réponses.** Le premier questionnaire, qui sert de base, sera juste enrichi, à chaque tour par des résultats et commentaires générés précédemment.

Au deuxième tour de questionnaire, les experts reçoivent les résultats du premier tour et doivent à nouveau se prononcer sur le questionnaire, connaissant désormais l'opinion du groupe.

La méthode permet de générer des consensus raisonnés permettant de légitimer certaines décisions à prendre sur un projet.

Mise en œuvre de la méthode Delphi



Vancouver, juillet 2012

Notre groupe était constitué des Pr Didier Hannequin (Rouen), Olivier Godefroy (Amiens), des Dr Sophie Auriacombe (Bordeaux), Frédérique Etcharry-Bouyx (Angers), Émilie Beaufiles (Tours), Catherine Belin (Paris), Bernard Croisile (Lyon), Florence Lebert (Lille), Pierre Jean Ousset (Toulouse) et Martine Vercelletto (Nantes), tous médecins exerçant dans un CMRR, la plupart étant présents à un colloque à Vancouver, en juillet 2012.

Nous avons soumis une première version de DAPHNE aux experts. Dans un premier temps, il leur a été demandé de coter de 1 à 4, les propositions de chaque item de l'échelle afin de graduer la sévérité du symptôme comportemental. Par ailleurs, ils pouvaient proposer des modifications et des commentaires. Nous avons recueilli les réponses et après analyse, toute proposition qui ne recueillait pas 80% de cotation identique était retravaillée. Nous avons également tenu compte des nombreux avis, commentaires et propositions de modifications. Nous avons une nouvelle fois soumis les énoncés aux experts qui ont attribué une note de 1 à 7 pour chaque proposition, 1 signifiant qu'ils trouvaient la proposition mauvaise et 7 qu'ils trouvaient que la proposition était adéquate au plan quantitatif et qualitatif.

1.4 DAPHNE

1.4.1 L'échelle DAPHNE

Tableau 7. Échelle DAPHNE (version française)

	Normal (0)	Trouble très léger (1)	Trouble léger (2)	Trouble modéré (3)	Trouble sévère (4)
1 Désinhibition					
Perte des convenances sociales	Pas de trouble	Le sujet fait des remarques désagréables, blessantes à ses proches; le sujet recherche des contacts avec des gens qu'il ne connaît pas.	Le sujet fait des remarques désagréables, gênantes, blessantes aux gens qu'il ne connaît pas.	Le sujet n'est plus capable de participer à une activité sociale du fait de conduites inappropriées (impatience aux caisses de supermarché etc.).	Le sujet interrompt les activités des gens qu'il ne connaît pas, a des actions inappropriées telles, qu'il trouble l'ordre social (propos obscènes, déambulation, urination...).
Jovialité inappropriée	Pas de trouble	Le sujet est jovial et rit excessivement mais dans des situations appropriées et peut se taire si on lui dit.	Le sujet est jovial et rit excessivement dans des situations appropriées mais sans pouvoir s'arrêter.	Le sujet est jovial dans des situations gênantes socialement (en abordant des inconnus...).	Le sujet est jovial et dit des choses inconvenantes et très gênantes (blagues, ricanement) dans des situations inappropriées (lors de funérailles, devant de jeunes enfants...).
Dépenses inconsidérées	Pas de trouble	Le sujet achète beaucoup par correspondance, par internet ou plusieurs fois un même objet de faible valeur mais peut être en partie raisonné.	Le sujet achète beaucoup par correspondance, par internet ou plusieurs fois un même objet de faible valeur sans pouvoir être raisonné.	Le sujet achète à de multiples reprises des objets qui ne lui servent à rien, des objets onéreux et ne comprend pas que c'est excessif.	Le sujet s'est endetté du fait de ses achats multiples, ou du fait de jeux d'argent (casino, grattage etc.).
Désinhibition sexuelle	Pas de trouble	Le sujet fait des blagues, tient des propos à caractère sexuel, non appropriés à la situation mais peut s'arrêter.	Le sujet fait des blagues, tient des propos à caractère sexuel, non appropriés à la situation et incontrôlés. Il peut joindre le geste à la parole.	Le sujet fait des blagues, tient des propos à caractère sexuel, non appropriés à la situation et incontrôlés. Il joint le geste à la parole et est indécent (se déshabille dans des endroits inappropriés).	Le sujet a des conduites sexuelles inappropriées (masturbation en public, zoophilie, attouchement sur mineurs...).
2 Apathie					
Perte d'initiative, d'intérêt social	Pas de trouble	Le sujet doit être stimulé pour faire des activités inhabituelles mais réussit à les faire.	Le sujet peut faire ses activités habituelles mais s'interrompt dans la réalisation d'une tâche habituelle. Il peut la reprendre si on le stimule.	Le sujet s'interrompt dans la réalisation d'une tâche et ne reprend pas quand on le stimule ou n'a plus envie de faire ses activités habituelles.	Le sujet n'est intéressé par rien, ne fait rien de la journée malgré les stimulations, il reste assis dans son fauteuil ou couché toute la journée.
3 Perte d'Empathie					
Émoussement affectif, indifférence	Pas de trouble	Le sujet se plaint d'avoir moins d'affects envers ses proches.	Le sujet s'intéresse moins aux récits de ses proches ou aux faits d'actualité connotés émotionnellement. Il exprime moins ses émotions.	Le sujet est indifférent vis-à-vis de ses proches au point de ne pas être attentionné ou n'est plus concerné lorsque l'on parle de lui.	Le sujet n'exprime ou ne décèle aucune émotion ; il peut avoir des réactions émotionnelles inappropriées.
4 Persévérations					
Idees fixes, comportements stéréotypés (tics, collectionnisme, bruxisme...)	Pas de trouble	Le sujet amasse des objets ou a du mal à jeter ou a une activité de plus en plus routinière.	Le sujet collectionne des objets inhabituels, ou ne jette plus rien ou a des activités ritualisées (même trajet...) ou des obsessions (heure...). Mais cela est compatible avec une vie sociale.	Le sujet accumule quantité d'objets ou a très souvent du mal à rester assis... Il a des rituels très fréquents au point de nuire à son entourage.	Le sujet à des rituels incessants : grincement de dents, frottement sur corps, (voire blessure par grattage), manipulation de vêtements, agrippement d'objets à sa portée, répétition de mots ou de phrases. Ne tient pas en place.
5 Hyperoralité					
Troubles du comportement alimentaire -préférence nouvelle pour les sucreries	Pas de trouble	Le sujet a une préférence nouvelle pour les sucreries alors qu'il n'en mangeait pas avant.	Le sujet a des préférences ou bizarreries alimentaires que l'on peut en partie raisonner.	Le sujet mange ou boit de manière excessive sans que l'on puisse le raisonner (cadenas sur les placards...)	Le sujet mange ou boit tout ce qui est à sa portée, y compris dans les assiettes et les verres des autres ou mange des choses non comestibles.
Boulimie, glotonnerie	Pas de trouble	Le sujet mange plus qu'avant, a pris du poids.	Le sujet mange de manière glotonne, voracement, sans cependant se salir.	Le sujet mange vite, salement, mange de grosses bouchées au risque de s'étouffer.	Le sujet mange salement, avec les mains, ne coupe plus ses aliments, garde les aliments dans la bouche. A pris beaucoup de poids.
6 Négligence					
Négligence de l'hygiène personnelle Négligence vestimentaire	Pas de trouble	Le sujet est moins coquet, moins soigné dans sa tenue.	Le sujet doit être stimulé pour aller se laver ou pour changer de vêtements.	Le sujet peut se laver ou changer de vêtements uniquement sous la menace ou par ruse de ses proches.	Incurie majeure (ongles sales, cheveux sales, vêtements tachés etc.).
<p>DAPHNE-6 (dépistage) est calculé à partir des 6 domaines. Pour chaque domaine, on cote 1 point si au moins un symptôme est présent, quel que soit le degré de sévérité. Le score maximum est 6.</p> <p>DAPHNE-40 (diagnostic) est calculé à partir de la somme de tous les items ("sum of the boxes"). Le score maximum est 40.</p>					

1.4.2 Mode de passation

Le mode de passation de DAPHNE se fait en hétéro évaluation auprès de l'aidant principal du patient. L'échelle est constituée pour chaque item de propositions semi structurées avec 5 réponses possibles (aucun trouble, très léger, léger, modéré et sévère).

On commence par poser la question de la présence ou non de chaque symptôme puis on fait préciser le degré de sévérité.

DAPHNE peut être proposée à l'aidant en auto-questionnaire mais avec une relecture en hétéro évaluation afin de valider les réponses avec l'examineur.

2 Validation de DAPHNE : Étude 5 (article 5)

Résumé

Rationnel : Le diagnostic de vfDT repose en premier chef sur des critères cliniques et reste dans certains cas difficile, malgré l'avènement des biomarqueurs.

Objectifs : Nous proposons une échelle rapide et facile d'utilisation intitulée DAPHNE permettant la quantification des troubles du comportement dans le variant frontal de DFT. Les domaines explorés, adaptés des critères révisés de vfDFT, sont au nombre de six: trois positifs (Désinhibition, Persévérations, Hyperoralité) et trois négatifs (Apathie, négligence personnelle et perte d'empathie). Cette échelle est composée de dix items avec cinq réponses possibles. Les objectifs de l'étude était 1) tester la validité et la fiabilité de DAPHNE, 2) évaluer son intérêt pour le diagnostic différentiel de la vfDFT.

Méthodes : DAPHNE a été administrée prospectivement aux aidants de 89 patients : 36 patients ayant une vfDFT, 22 patients Alzheimer, 15 patients PSP et 16 patients bipolaires. On a testé la fiabilité et la reproductibilité de l'échelle. Les performances diagnostiques de l'échelle ont été étudié en comparant DAPHNE aux échelles FBI et EDF.

Résultats : Deux scores ont été proposés: DAPHNE-6 (score de screening) à partir des six domaines avec un point comptabilisé si un item du domaine est positif quel que soit la sévérité, avec un score maximum de 6 et DAPHNE-40 (score diagnostique) avec la somme des 10 items, avec un score de type "sum of the boxes" sur 40. Le score moyen des patients vfDFT ($15.7 \pm 6.0/40$) était statistiquement supérieur à ceux de tous les autres groupes ($6.2 \pm 5.3/40$; $p < 0,0001$). La fiabilité et la reproductibilité étaient excellentes, de même que la validité externe. DAPHNE-6 permet le diagnostic de vfDFT (score ≥ 4), avec une sensibilité de 92%, et on obtient avec DAPHNE-40 (score ≥ 15) une spécificité de 92%.

Conclusion : DAPHNE est une échelle simple d'usage avec d'excellentes caractéristiques psychométriques qui peut être utilisée pour le screening mais également pour le diagnostic de la vfDFT en pratique clinique quotidienne.

2.1 Matériel et méthodes

2.1.1 Population étudiée

Nous avons inclus des patients référés en Centre Mémoire Ressource et Recherche pour la prise en charge de leur pathologie par leur médecin généraliste ou bien par des neurologues, gériatres ou psychiatres.

Un groupe était constitué de patients ayant une variante frontale de dégénérescence frontotemporale (vfDFT). La population DFT était suivie de manière prospective pendant 2 ans (Groupe 1).

Un deuxième groupe était constitué de patients ayant une maladie d'Alzheimer ou une paralysie supranucléaire progressive (PSP) ou un trouble bipolaire avec troubles cognitifs. Ils représentaient le groupe contrôle pathologique. Les patients de ce groupe ont été vus une seule fois (Groupe 2).

Le choix des patients contrôles s'est porté sur ces trois populations pour les raisons suivantes :

Les patients Alzheimer ne présentent habituellement pas de troubles du comportement majeurs à la phase débutante. Ils représentent donc le groupe « contrôles » proprement dit.

Les patients ayant une paralysie supranucléaire et les patients ayant une bipolarité avec troubles cognitifs présentent des troubles du comportement, qui posent dans un certain nombre de cas le problème du diagnostic différentiel avec un variant frontal de DFT.

Dans le cadre de cette étude aucun volontaire sain n'a été requis, s'agissant d'une étude de comparaison et de corrélation de paramètres au sein d'une population malade.

2.1.2 Modalités de recrutement

L'incidence et la prévalence de la DFT sont mal connues. On avance le chiffre de 5000 patients en France (Ratnavalli, 2002; Boutoleau-Brettonnière, 2008).

Le recrutement moyen au CMRR de Nantes (données Banque Nationale Alzheimer), est de 20 patients/an avec une file active d'environ 70 patients ayant une variante frontale.

C'est pourquoi nous avons proposé pour le recrutement des patients vfDFT, une étude multicentrique incluant les CMRR de Saint Etienne, Angers, Bordeaux, Lille, ainsi qu'une consultation de neurologie libérale lyonnaise.

Il a été proposé aux patients présentant une vfDFT de participer à cette étude, le suivi tous les 6 mois s'inscrivant dans le cadre du soin courant. Tous les patients ont reçu une note d'information et ont signé un consentement éclairé.

En ce qui concerne le groupe 2, on a proposé aux patients présentant une pathologie Alzheimer et suivis en consultation mémoire de participer à cette étude qui a consisté en une évaluation comportementale et cognitive, lors d'une seule passation. Ont également été inclus les patients présentant une PSP ou une bipolarité avec troubles cognitifs, suivis ou adressés en consultation mémoire pour avis sur leurs troubles cognitifs. On leur a proposé de la même façon de participer à cette étude qui a consisté là encore à la réalisation d'une évaluation comportementale et cognitive s'inscrivant dans les soins courants, et lors d'une unique passation.

2.1.3 Les critères d'inclusion

Groupe 1

- Patient (homme ou femme) présentant une variante frontale de DFT répondant aux critères diagnostiques révisés (Rascovsky, 2011),
- MMSE ≥ 18 ,
- Patient (et/ou son représentant légal) ayant signé le consentement éclairé,
- Présence d'un aidant pouvant assister à chaque visite,
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale.

Groupe 2

- Patient (homme ou femme) présentant :
 - soit une maladie d'Alzheimer selon les critères de Mackhan, (McKhann, 2011),
 - soit une paralysie supranucléaire selon les critères de Litvan, (Litvan, 1996),
 - soit une maladie bipolaire avec troubles cognitifs,
- MMSE ≥ 18 ,
- Patient (et/ou son représentant légal) ayant signé le consentement éclairé,
- Présence d'un aidant pouvant assister à la visite,
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale.

2.1.4 Nombre de sujet inclus

Les patients participant à la recherche pouvaient participer simultanément à une autre recherche. Quatre-vingt-neuf patients ont été inclus. Nous avons inclus 36 sujets vfDFT dans le groupe 1. Concernant le groupe 2, 53 sujets ont été inclus : 22 patients présentant une pathologie Alzheimer, 15 patients présentant une paralysie supra nucléaire progressive et 16 patients présentant une bipolarité avec troubles cognitifs.

2.2 Objectifs et critères de jugement principal

2.2.1 Objectif

L'objectif principal de cette étude était la validation interne d'une échelle de quantification et de suivi de troubles psycho-comportementaux destinée à des patients présentant une dégénérescence frontotemporale.

2.2.2 Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal était l'analyse des différentes facettes de la validité interne de l'échelle :

- Validité de face par la détection des effets planchers ou plafonds, et par l'analyse des taux de données manquantes,
- Validité de structure : par une analyse factorielle confirmatoire (CFA) afin de valider la nature unidimensionnelle du score. En cas de non-respect de l'unidimensionnalité, recherche d'une nouvelle structure multidimensionnelle,
- Validité convergente : par l'analyse des projections des items sur les axes factorielles,
- Validité discriminante (known-groups validity) : en étudiant les scores moyens dans les différents groupes de patients,
- Cohérence des réponses : par l'analyse des données à l'aide d'un modèle de Mokken,
- Fiabilité : étude de la cohérence interne à l'aide du coefficient alpha de Cronbach.

2.3 Objectifs et critères d'évaluation secondaires

2.3.1 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires de cette étude étaient :

- Validation externe d'une échelle de quantification et de suivi de troubles psycho-comportementaux destinée à des patients présentant une dégénérescence fronto-temporale,
- Étude de la reproductibilité et de la sensibilité au changement,
- Étude des propriétés diagnostiques du score pour distinguer les patients ayant une dégénérescence frontotemporale des autres patients.

2.3.2 Critère(s) d'évaluation secondaire(s)

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- Analyse de la validité externe de l'échelle (validité concurrente) : Corrélation du score de l'échelle DAPHNE avec ceux des échelles EDF 4 items, FBI, CDR frontale,
- Reproductibilité : Coefficient de corrélation intra-classe entre le score calculé à la première visite et celui calculé à partir du questionnaire renvoyé par la poste 15 jours plus tard (70 patients),
- Sensibilité au changement : le changement a été évalué par les échelles EDF et FBI au visite à 6 mois, 12 mois et 2 ans. Les variations de score de l'échelle DAPHNE ont été calculées chez les patients ayant évolué et chez les patients n'ayant pas évolué entre ces dates,
- Propriétés diagnostiques du score : on a recherché le meilleur seuil pour discriminer les patients DFT des autres patients et les sensibilité et spécificité du score ont été estimées à partir de ce seuil.

2.4 Dérroulement de l'étude

2.4.1 Méthodologie générale de la recherche

- Étude multicentrique
- Étude prospective
- Comprenant 2 groupes :

- Le groupe constitué de patients présentant une vDFT, appelé groupe 1, a été suivi 2 ans en prospectif.
- Le groupe contrôle, appelé groupe 2, a été vu une seule fois.

2.4.2 Techniques d'études et d'analyses

Description détaillée des paramètres d'évaluation

- *Évaluation clinique et paraclinique*

Les patients bénéficiaient d'une évaluation clinique et du recueil des paramètres paracliniques suivants :

- Âge de début de la maladie,
- Durée de la maladie,
- Niveau d'éducation,
- Qualité de l'aidant,
- Examen clinique neurologique,
- Recueil des traitements psychotropes,
- Résultats de l'imagerie morphologique et fonctionnelle, résultats des biomarqueurs du LCS (amyloïde, tau et p-tau si applicable).

- *Évaluation comportementale*

- DAPHNE,
- FBI,
- EDF,
- Zarit.

- *Évaluation des fonctions cognitives*

- CDR frontale (Knopman, 2008),
- MMSE (Folstein, 1975),
- Évaluation de la mémoire épisodique :
 - RL-RI 16 (Grober, 1988),
 - Figure de Rey mémoire,

- Évaluation de l'attention :
 - TMT A,
- Évaluation des fonctions exécutives :
 - BREF (Dubois, 2000),
 - TMT B,
 - Fluences verbales en 2mn (Cardebat, 1990),
 - Wisconsin (Nelson, 1976),
 - Test du Zoo issu de la BADS (Wilson, 1996; Allain, 2004),
- Évaluation du langage :
 - DO 80 (Deloche et Hannequin, 1997),
- Évaluation des praxies visuo-constructives :
 - Figure de Rey (Osterrieth, 1944) ,
- Évaluation de la cognition sociale :
 - Stroop émotionnel (*Il s'agit d'une tâche originale, développée pour ce travail, qui sera décrite ultérieurement*),
 - Test des faux pas (Stone, 1998),
 - Reading mind in the eyes (Baron-Cohen, 1997; Thomassin-Havet, 2007),
 - Visages d'Ekman (Ekman et Friesen, 1976),
 - Index de réactivité interpersonnelle (IRI) (Davis, 1983).

Déroulement pour chaque groupe

- *Groupe 1*

Les patients sont suivis en consultation mémoire pour la prise en charge de leur plainte cognitive ou comportementale. Ils sont recrutés lors d'une consultation de soins courants. Les patients, dans le cadre des soins courants, ont déjà bénéficié d'une IRM cérébrale, d'une imagerie fonctionnelle et/ou d'une ponction lombaire avec dosage des biomarqueurs (amyloïde, tau et P-tau) réalisées à but diagnostique.

Visite 1 : Visite d'inclusion (V1)

Au cours de cette visite, au centre mémoire, le neurologue-investigateur, après avoir vérifié les critères d'inclusions/exclusions :

- informe le patient des modalités, des contraintes suivant la notice d'information et recueille le consentement écrit,
- procède à un examen neurologique,
- recueille les traitements psychotropes en cours,
- vérifie l'ensemble des critères d'inclusion et de non inclusion.

Le bilan neuropsychologique et l'évaluation comportementale sont réalisés par un neuropsychologue et/ou un neurologue.

Lors de cette visite, le rendez-vous de la visite 2 est fixé.

Visite 2 : Visite de suivi à 6 mois (± 1 mois) (V2)

Visite 3 : Visite de suivi à 12 mois (± 1 mois) (V3)

Visite 4 : Visite de suivi à 18 mois (± 1 mois) (V4)

Visite 5 : Visite de suivi à 24 mois et fin d'étude (± 1 mois) (V5)

- *Groupe 2*

Les patients sont suivis en consultation mémoire pour la prise en charge de leur plainte cognitive ou comportementale. Ils sont recrutés lors d'une consultation de soins courants. Les patients, dans le cadre des soins courants, ont déjà bénéficié d'une IRM cérébrale et d'une imagerie fonctionnelle et/ou d'une ponction lombaire avec dosage des biomarqueurs (amyloïde, tau et P-tau) réalisées à but diagnostique.

Visite 1 : Visite d'inclusion (V1)

Au cours de cette visite, au centre mémoire, le neurologue-investigateur:

- informe le patient des modalités, des contraintes et recueille la non-opposition à cette étude qui sera noté dans le dossier clinique source,
- procède à un examen neurologique,

- recueille les traitements psychotropes en cours,
- vérifie l'ensemble des critères d'inclusion et de non inclusion.

Le bilan neuropsychologique et l'évaluation comportementale sont réalisés par un neuropsychologue et/ou un neurologue.

2.5 Résultats

2.5.1 Caractéristiques cliniques et comportementales

Quatre-vingt-neuf patients ont donc été inclus dans l'étude : trente-six patients ayant une vfDFT, 22 patients Alzheimer, 15 patients porteurs d'une PSP et 16 patients bipolaires avec troubles cognitifs.

Les caractéristiques démographiques sont résumées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Caractéristiques cliniques et comportementales des quatre groupes

	vfDFT n=36	MA n=22	PSP n=15	Bipolaires n=16	Tous les contrôles* n=53	<i>p-value**</i> 4 groupes/ 2 groupes
Âge, années	66,0±8,3	65,4±7,3	69,8±5,3	61,0±7,6	65,3±7,6	0,010/NS
Sexe (F)	42% (n=15)	45% (n=10)	40% (n=6)	69% (n=11)	51% (n=27)	NS/NS
Durée de la maladie (années)	4,5±2,7	3,8±1,3	3,0±1,4	19,6±15,6	8,4±11,3	0,0001/NS
Aidants, âge (années)	59,1±13,5	64,2±6,6	69,2±6,8	54,5±15,6	62,8±11,6	0,0032/NS
MMS /30	23,6±3,6	23,5±2,5	24,2±3,3	26,2±2,7	24,5±3,0	0,033/NS
DAPHNE /6	5,0±1,1	1,6±1,5	4,1±1,3	3,6±1,5	2,9±1,8	0,0001/0,0001
DAPHNE/40	15,7±6,0	2,6±2,6	10,2±5,3	7,6±5,1	6,2±5,3	0,0001/0,0001

* "Tous les contrôles" correspond à la somme des 3 groupes contrôles (MA, PSP et patients bipolaires).

** La première comparaison est faite entre les 4 groupes de patients (vfDFT, MA, PSP et bipolaires) et la deuxième compare les vfDFT *versus* tous les contrôles. Une *p-value* inférieure à 0.05 est considérée comme significative et reportée en caractère gras.

Par ailleurs, il est important de noter que trois patients avec la maladie d'Alzheimer, 14 patient PSP et 14 patients bipolaires remplissent à l'inclusion les critères de Rascovsky pour un diagnostic de vfDFT possible, avec au moins 3 ou plus critères cliniques positifs.

2.5.2 Critère principal

Validité de face

(par la détection des effets planchers ou plafonds, et par l'analyse des taux de données manquantes)

S'agissant d'une échelle reposant sur une hétéroévaluation, il n'y a pas de problème de compréhension des questions par les aidants.

Au plan des donnée manquantes, un seul item « non-respect des règles en voiture » (inclus dans le domaine « désinhibition ») a posé un problème car il n'était globalement rempli que pour 57% des patients (item non universel) et était relativement peu discriminant (DFT vs autres – $AUC_{ROC}=0.71$). Nous avons donc décidé de le retirer de l'échelle. L'analyse de la structure du questionnaire a été réalisée sans cet item.

Validité de structure

Il a été réalisé une analyse factorielle confirmatoire afin de valider la structure unidimensionnelle de l'échelle DAPHNE.

Cette analyse factorielle repose sur 3 indices d'adéquation : le Comparative-Fit-Index (CFI), le Root Mean Square Error of Approximation (RMSEA) et le Standardized Root Mean Square Residual (SRMR).

On obtient des résultats tout à fait satisfaisants.

Tableau 9. Validité de structure

	Seuil attendu	DAPHNE
RMSEA	<0,08	0,058
CFI	>0,9	0,97
SRMR	<0,08	0,049

Validité discriminante (known-groups validity)

Deux scores sont proposés en étudiant les scores moyens dans les différents groupes de patients.

- DAPHNE-6 est calculé à partir des 6 domaines : 1 point est comptabilisé si 1 item du domaine est positif quel que soit la sévérité. Le score maximum est 6.
- DAPHNE-40 est calculé en fonction de la somme des points obtenus aux 10 items (score de type « sum of the boxes ») avec un score maximum à 40.

Comme attendu, les patients ayant une vDFT ont obtenu des scores plus élevés que les patients Alzheimer ($p < 10^{-3}$). De même, les patients ayant une PSP et une bipolarité présentent également des scores statistiquement différents. Le score DAPHNE-6 et DAPHNE 40 sont significativement plus élevés que tous les autres groupes confondus (respectivement $5,0 \pm 1,1$ et $15,7 \pm 6,0$).

Cohérence des réponses et fiabilité

L'évaluation de la cohérence est obtenue par l'analyse des données à l'aide d'un modèle de Mokken et la fiabilité par l'étude de la cohérence interne à l'aide du coefficient alpha de Cronbach.

Pour chaque ensemble formé, on relève différents indicateurs

- Alpha de Cronbach (Alpha) : consistance interne des items, permet de vérifier que l'échelle est suffisamment longue et que les items sont corrélés [>0.7] ;
- Coefficient H de Loevinger (H) : cohérences des réponses aux items de l'échelle [>0.3] ;
- Coefficient minimal de Loevinger par item (Hjmin) : cohérence de l'item le plus mauvais [>0.3] ;
- Variance expliquée (%var) : part de la variance des items expliquée par chaque score (plus fort possible).

Tableau 10. Cohérence interne de DAPHNE

Échelles	Alpha	H	H _{jmin}	%var
DAPHNE-6	0,73	0,43	0,35	44%
DAPHNE-40	0,83	0,42	0,28 (désinhibition sexuelle)	42%

2.5.3 Critères secondaires

Analyse de la validité externe de l'échelle (validité concourante)

Les corrélations du score de l'échelle DAPHNE avec ceux des échelles EDF 4 items, FBI, CDR frontale sont calculés à l'aide du test de Spearman.

Tableau 11. Corrélations de DAPHNE avec EDF, FBI, CDR-FTD et ZARIT

	DAPHNE-6	DAPHNE-40
EDF	0,77	0,71
FBI	0,80	0,89
CDR-FTD	0,63	0,70
ZARIT	0,56	0,62

Reproductibilité

Le coefficient de corrélation intra-classe est obtenu entre le score calculé à la première visite et celui calculé à partir du questionnaire renvoyé par la poste 15 jours plus tard, cela concernant 70 patients.

La reproductibilité de DAPHNE est très bonne. En effet, un coefficient de corrélation intraclass supérieur à 0.8 représente une excellente reproductibilité. Or pour DAPHNE 6 on obtient un ICC à 0,84 et pour DAPHNE 40 un ICC à 0,94.

Sensibilité au changement

Le changement a été évalué par les échelles EDF et FBI aux visites à 6 mois et 12 mois. Une analyse est prévue à 2 ans. Les variations de score de l'échelle DAPHNE ont été calculées, de même que celle du FBI. Par ailleurs, nous avons analysé les corrélations entre DAPHNE et le FBI.

Sur les 36 patients vFDFT inclus, 29 ont été revus à 6 mois et 27 à 1 an. En effet, à 6 mois, 1 patient est décédé, 2 sont sortis d'étude du fait d'une aggravation majeure, 2 ont été perdus de vue et 2 n'ont pas pu être suivis du fait du retrait du centre, faute d'investigateur. A 1 an, 1 patient est décédé et 1 patient est perdu de vue.

Le MMS à 6 mois est à 21.9 ± 5.8 (3-30) et le MMS à 1 an est à 17.9 ± 10.2 (0-29).

Tableau 12. Variation des scores de DAPHNE 6 et 40 et du FBI à 6 mois et 1 an

	6 mois	1 an
DAPHNE 6	0,1 \pm 1,3 (-5+2)	0,3 \pm 0,9 (-1+2)
DAPHNE 10	1,1 \pm 4,0 (-8+8)	0,9 \pm 5,5 (-9+15)
FBI	0,4 \pm 7,7 (-15+13)	1,1 \pm 9,7 (-14+29)

Tableau 13. Variation items par items de DAPHNE 40 à 6 mois et 1 an

	6 mois		1 an	
	moyenne \pm SD	min-max	moyenne \pm SD	min-max
Perte convenance	0,26 \pm 0,86	-1 +2	0,04 \pm 1,25	-3+3
Jovialité	0,26 \pm 0,98	-2+2	0,15 \pm 1,12	-4+2
Dépenses	-0,52 \pm 1,25	-4+2	-1,03 \pm 1,43	-4+0
Désinhibition sexuelle	0,11 \pm 0,64	-1+3	-0,08 \pm 0,84	-2+2
Perte d'initiative	0,11 \pm 0,80	-2+2	0,42 \pm 0,90	-1+2
Émoussement affectif	0,22 \pm 0,97	-2+2	0,69 \pm 0,97	-1+3
Idées fixes	0,41 \pm 0,80	-1+2	0,65 \pm 0,89	0+3
Changement de gout alimentaire	0,30 \pm 0,99	-2+4	-0,07 \pm 1,55	-3+3
Boulimie, glotonnerie	-0,07 \pm 0,67	-2+1	-0,27 \pm 1,11	-3+1
Négligence	0,07 \pm 0,82	-2+2	0,42 \pm 1,10	-1+3

Figure 9. Variation des scores à 6 mois item par item

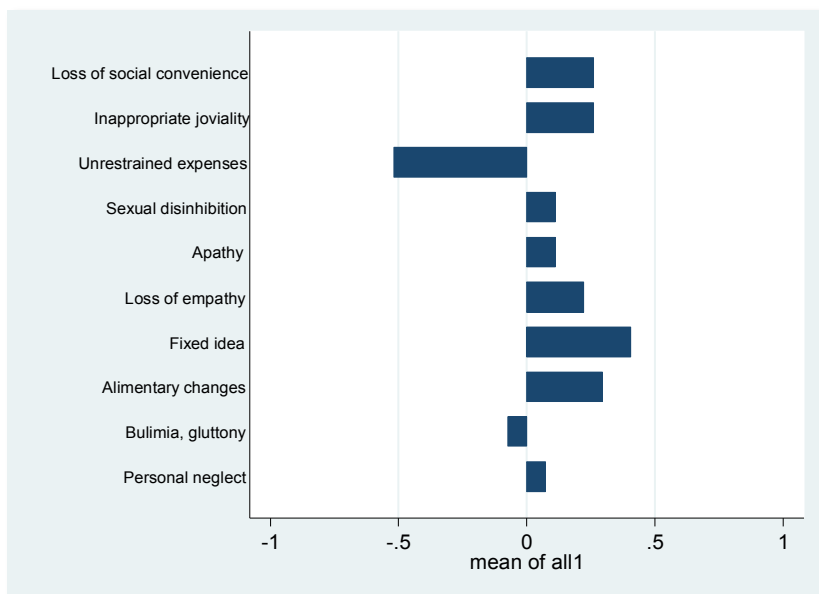


Figure 10. Variation des scores à 12 mois item par item

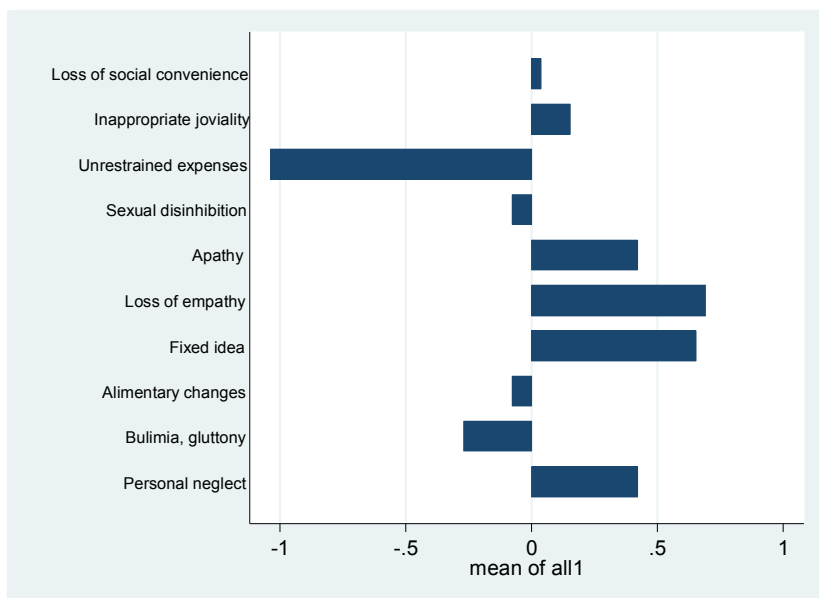


Tableau 14. Corrélation de Spearman à 6 mois et 1 an entre les variations de FBI et DAPHNE 6 et DAPHNE 40

	FBI 6 mois (n=27)	FBI 1 an (n=24)
DAPHNE 6	0,45	0,24
DAPHNE 40	0,75	0,70

Figure 11. Nuage de points représentant la variation de DAPHNE 40 vs le FBI à 6 mois

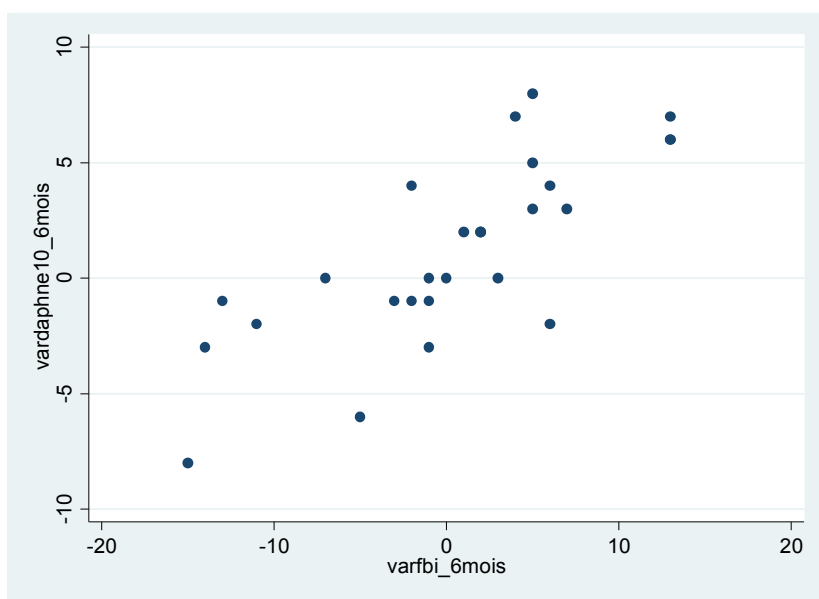
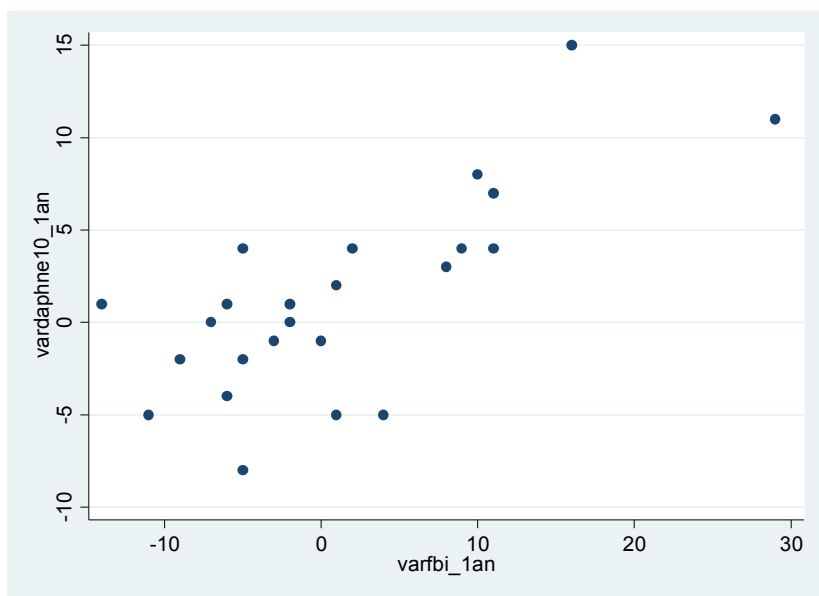


Figure 12. Nuage de points représentant la variation de DAPHNE 40 vs le FBI à 1 an



Propriétés diagnostiques du score

On a recherché le meilleur seuil pour discriminer les patients DFT des autres patients et les sensibilités et spécificités des scores ont été estimées à partir de ce seuil (Tableau 15).

Tableau 15. Performances diagnostiques des critères révisés et des échelles pour le diagnostic de vfDFT

	Seuil	Se	Spe	RV+
Critères de Rascovsky	≥3	100%	41%	1,7
DAPHNE-6	≥4	92%	57%	2,1
DAPHNE-40	≥15	56%	92%	7,0
DAPHNE "combiné"	-	92%	92%	11,5
EDF	≥3	97%	45%	1,7
FBI	≥27	67%	91%	7,4

Se: sensibilité; Sp: spécificité; RV+: rapport de vraisemblance positif.

RV+ montre l'intérêt de l'outil diagnostique quand il est supérieur à 5, et encore mieux si supérieur à 10. Les valeurs supérieures à 5 sont en gras.

Tableau 16. Performances diagnostiques des échelles comportementales pour chaque groupe (aire sous la courbe, sensibilité, spécificité)

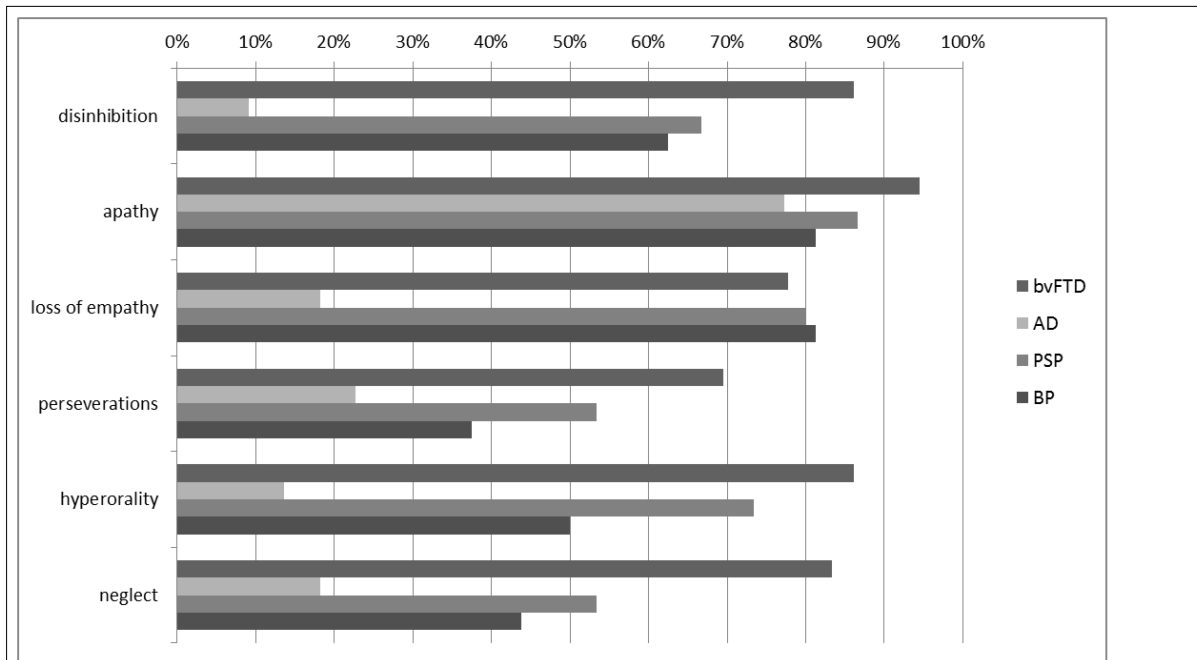
		vfDFT vs tous contrôles		vfDFT vs MA		vfDFT vs PSP		vfDFT vs Bipolaires	
Seuil	ASC	Se/Sp	ASC	Se/Sp	ASC	Se/Sp	ASC	Se/Sp	
		%		%		%		%	
DAPHNE-6	≥4	0,83 [0,74-0,91]	92/57	0,95 [0,90-1]	92/82	0,69 [0,52-,86]	92/40	0,78 [0,65-0,91]	92/38
DAPHNE-40	≥15	0,88 [0,81-0,95]	56/92	0,99 [0,97-1]	56/100	0,75 [0,61-0,90]	56/79	0,84 [0,73-0,96]	56/93
EDF	≥3	0,71 [0,63-0,82]	97/45	0,80 [0,70-0,91]	97/64	0,59 [0,48-0,69]	97/20	0,70 [0,58-0,83]	97/44
FBI	≥27	0,89 [0,83-0,96]	67/91	0,98 [0,95-1]	67/100	0,80 [0,68-0,92]	67/80	0,86 [0,76-0,96]	67/88

« tous contrôles » correspond à la somme des 3 groupes contrôles (patients MA, PSP et Bipolaires).

ASC=aire sous la courbe; Se=Sensibilité; Sp= spécificité; EDF=Échelle de dyscomportement frontal; FBI = Frontal behavioral Inventory

L'analyse de DAPHNE par domaine et par items est présentée dans les figures suivantes issues du manuscrit soumis.

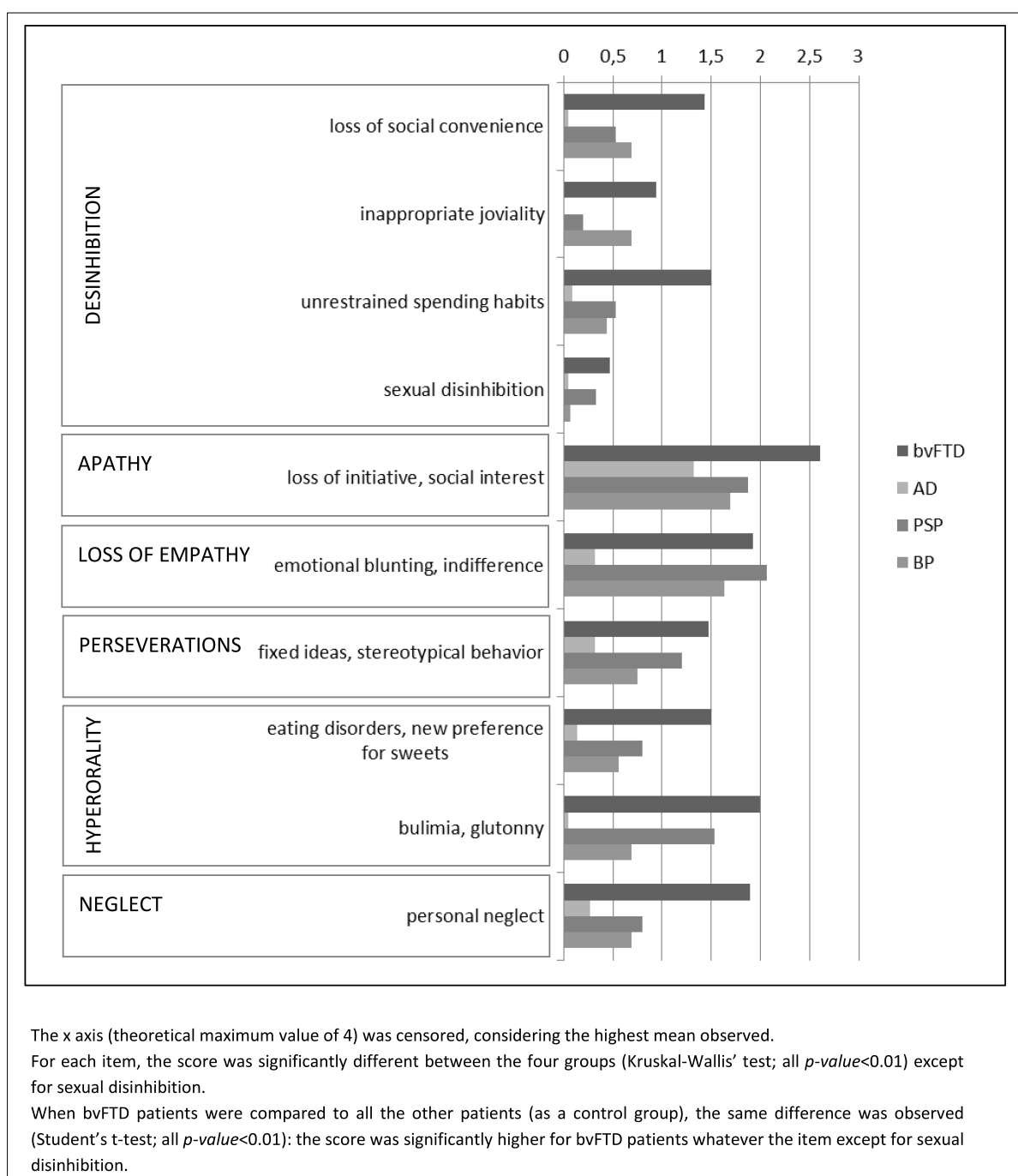
Figure 13. Résultats de DAPHNE par domaine pour chacun des groupes



For each domain, the proportion was significantly different between the four groups except for apathy (Fisher's exact test; all *p-values*<0.01).

When bvFTD patients were compared to all the other patients (as a control group), the same difference was observed: the proportion was significantly higher for bvFTD patients whatever the domain except for apathy (Fisher's exact test; *p*=0.04 for empathy; all other *p-values*<0.01).

Figure 14. Résultats de DAPHNE par items pour chacun des groupes



Une régression logistique des différents items a permis de déterminer un ensemble de 3 items discriminants :

- l'item binaire « Négligence de l'hygiène personnelle – négligence vestimentaire »,
- l'item « Jovialité inappropriée »,
- l'item « Dépenses inconsidérées ».

Tableau 17. Comparaison des groupes pour DAPHNE, les échelles FBI, EDF, CDR FTD et celle de Zarit

	vfFTD n=36	MA n=22	PSP n=15	Bipolaires n=16	Tous les contrôles* n=53	<i>p-value</i> ** 4 groupes/ 2 groupes
DAFHNE /6	5,0±1,1	1,6±1,5	4,1±1,3	3,6±1,5	2,9±1,8	<i>10⁻³/10⁻³</i>
DAFHNE/40	15,7±6,0	2,6±2,6	10,2±5,3	7,6±5,1	6,2±5,3	<i>10⁻³/10⁻³</i>
EDF/4	3,6±0,5	2,0±1,2	2,9±0,8	2,7±1,0	2,5±1,1	<i>10⁻³/10⁻³</i>
FBI /72	30,8±9,9	8,5±5,5	20,2±7,0	15,8±9,3	14,0±8,7	<i>10⁻³/10⁻³</i>
CDR-FTD /24	10,3±3,7	4,8±2,7	9,3±3,5	4,8±3,4	6,1±3,7	<i>10⁻³/10⁻³</i>
Zarit /88	45,8±20,0	19,5±13,1	34,2±16,5	37,7±17,8	29,0±17,4	<i>10⁻³/10⁻³</i>

* "Tous les contrôles" correspond à la somme des 3 groupes contrôles (MA, PSP et patients bipolaires).

** La première comparaison est faite entre les 4 groupes de patients (vfDFT, MA, PSP et bipolaires) et la deuxième compare les vfDFT versus tous les contrôles. *P-value* inférieure à 0.05 est considérée comme significative et reportée en caractère gras.

2.6 Discussion

Les cliniciens de consultation mémoire ont besoin d'outil simple d'usage pour le screening et le diagnostic de pathologies neurodégénératives. Les résultats obtenus par DAPHNE tant au plan de la validation interne qu'externe en font un outil tout à fait intéressant. La mise au point de deux scores obtenus avec la même passation selon les mêmes modalités en fait une échelle complète : DAPHNE-6 avec une sensibilité de 92% permet le screening pour guider les investigations permettant de valider l'hypothèse diagnostique et le score de DAPHNE 40 avec une spécificité de 92% permet d'aider au diagnostic différentiel et reflète la sévérité de la maladie.

2.6.1 DAPHNE et les critères révisés de vfDFT

Les domaines et items de DAPHNE ont été sélectionnés selon les critères de Rascovsky et collaborateurs, selon les échelles existantes mais également notre expérience.

Concernant notre population, bien entendu tous les patients vfDFT remplissaient les critères de Rascovsky pour le diagnostic de vfDFT probable puisque cela était un critère d'inclusion. Mais il est important de noter que les patients PSP et les patients bipolaires remplissaient aussi pour la plupart les critères de vfDFT possible.

Un récent travail de Kobylecki et al. a montré que 32 % des PSP remplissaient les critères diagnostiques de possible vfDFT (Kobylecki, 2015). DAPHNE apparaît donc complémentaire des critères et nous permet de discriminer différentes populations les unes des autres.

Pour les domaines, nous avons ajouté aux 5 critères comportementaux, la négligence précoce, qui est un symptôme très fréquent à la phase de début d'une vfDFT. Dans notre étude 80% des patients vfDFT ont ce symptôme. Selon Lebert et al. 36% des patients vfDFT répondent aux critères de syndrome de Diogène (Lebert, 2005). Ce symptôme est également présent dans les échelles FBI et EDF. Une analyse en régression logistique a montré que cet item négligence apparaît très discriminant vis-à-vis des patients ayant une PSP et une bipolarité. Le mode de quantification est également important à prendre en compte. En effet, un trouble du comportement comme l'apathie qui représente un enjeu majeur en termes de prise en charge médicamenteuse et non médicamenteuse, est présent dans tous les groupes. En revanche quantitativement les patients vfDFT se distinguent nettement selon le mode de cotation de DAPHNE (Figures 13 et 14).

2.6.2 DAPHNE, FBI et EDF

DAPHNE a été construite avec la même dichotomie que le FBI : un équilibre entre les symptômes comportementaux dits positifs (tels la désinhibition, les conduites persévératives et l'hyperoralité) et les symptômes comportementaux dits négatifs (tels l'apathie, l'émoussement affectif et la négligence). En 1997, il a été montré qu'un score au FBI supérieur à 27 (maximum 72) était en faveur du diagnostic de DFT. Le résultat de cette étude pilote fut confirmé en 2000 (Kertesz, 1997; Kertesz, 2000). Dans notre population, un cut-off supérieur à 27 pour le FBI correspond à une sensibilité à 61% et une spécificité à 96%, la valeur prédictive positive étant de 92%. Les caractéristiques psychométriques de DAPHNE sont donc meilleures que le FBI pour ce qui est de la sensibilité. La rapidité de passation et le système de cotation en font tout l'avantage. Le FBI est en effet composé de 24 items contre 10 pour DAPHNE. Le temps de passation de DAPHNE est de moins de 10 mn quand le FBI prend 15 à 30 mn selon les personnes interrogées. L'autre particularité de DAPHNE est bien entendu le système de cotation inspirée de la CDR qui permet d'aider les aidants à quantifier le troubles ce qui est très difficile à faire sur une échelle numérique.

Concernant l'EDF, le seuil proposé par les auteurs est supérieur ou égal à trois avec une sensibilité à 95% et une spécificité à 91% (Lebert, 1998). Quand on applique ce seuil à notre population, on obtient une excellente sensibilité à 97% une moins bonne spécificité à 64%. Ceci est tout à fait logique compte tenu du nombre d'items plus restreint de l'EDF. DAPHNE apparaît donc un bon

compromis entre une échelle longue à 24 items telle le FBI qui reste assurément le *gold standard* pour cette population de vfDFT comme on l'a démontré dans une étude de comparaison avec le NPI, et une échelle très courte, en permettant de gagner en sensibilité. La très bonne corrélation obtenue avec ces deux échelles renforce la pertinence de DAPHNE.

2.6.3 DAPHNE et la sensibilité au changement

Peu d'études dans la littérature se sont intéressées à la progression des troubles psycho-comportementaux des patients vfDFT. Le premier écueil de ce type de suivi longitudinal est l'espérance de vie courte des patients atteints de cette maladie avec la survenue au décours pour plus de 25% d'entre eux d'une SLA qui réduit encore l'espérance de vie. Notre cohorte s'inscrit dans ce cadre puisque sur 36 patients inclus, seuls 28 patients sont vus à 6 mois et 26 à 1 an. Sur les données dont on dispose au moment de la rédaction de ce mémoire (sachant que certains patients n'ont pas encore fait la visite des 18 mois), 7 patients sont décédés et 3 patients sont en fin de vie et 6 sont sortis d'étude.

Nous avons précédemment montré lors de l'étude prospective visant à tester la mémantine dans la population vfDFT que le FBI était supérieure au NPI pour suivre l'évolution de la vfDFT avec une augmentation de 6 points en moyenne à 1 an (Boutoleau-Bretonnière, 2012).

Nos résultats étaient similaires à ceux obtenus par Kertesz et al. chez 12 patients (Marczinski, 2004).

On voit dans la population incluse dans l'étude de validation de DAPHNE que la variation est plus modeste (1,1 en moyenne au FBI). Cette progression limitée des troubles du comportement au cours du temps a plusieurs facteurs explicatifs. Notre cohorte actuelle est composée de patients ayant une durée de la maladie identique à 4,5 ans en moyenne mais avec un MMS plus bas de 1,2 points en moyenne à l'inclusion ; le score du FBI est quant à lui plus élevé à 30,8 *versus* 27,2 pour la cohorte mémantine. Il est donc possible que cette moindre variation soit due à la présence à l'inclusion de troubles du comportement déjà importants.

Proportionnellement, DAPHNE 40 varie au moins autant que le FBI puisqu'elle est sur 40 points et le FBI sur 72. Les items qui augmentent le plus à 1 an sont : **perte d'empathie, idées fixes, apathie et négligence.**

On voit que certains items comme « dépenses inconsidérées » diminuent avec l'évolution de la maladie et ce, pour 2 raisons : soit cet item n'est plus applicable car des mesures de protection de

biens ont été appliquées, soit l'apathie est telle que le sujet n'a plus d'envie. L'item « désinhibition sexuelle » diminue également à 1 an.

L'échelle DAPHNE ne comporte pas d'item concernant les fonctions sphinctériennes type « incontinence », or nous avons montré que c'était un des items du FBI qui variait significativement à 2 ans (Boutoleau-Bretonnière, 2012).

On présente ici des résultats préliminaires mais il semble que DAPHNE 40 pourrait être un outil intéressant pour le suivi des troubles du comportement dans la cadre de la consultation et par là même pour l'adaptation des traitements symptomatiques.

2.6.4 DAPHNE et la CDR-DFT

La CDR-FTD proposé par Knopman est une échelle permettant de mesurer à la fois la cognition (mémoire, orientation temporo-spatiale etc.), l'autonomie et également le langage et le comportement avec les deux domaines rajoutés à la CDR de Morris. Une étude portant sur 107 sujets (incluant 36vfDFT) a montré que la CDR-FTD permettait de mesurer la progression de la DFT (Knopman, 2008). La bonne corrélation de DAPHNE et de cette échelle à l'inclusion (DAPHNE-6=0.63; DAPHNE-40=0.70) vient compléter les bons résultats de DAPHNE au plan psychométrique. Ces échelles pourraient donc être complémentaires pour appréhender l'évolution de la vfDFT.

2.6.5 DAPHNE et le fardeau

La prise en charge quotidienne d'un patient présentant des troubles cognitifs et vivant à domicile est assumée le plus souvent par le conjoint ou par un des enfants. Cette prise en charge a des répercussions importantes sur la santé tant physique que psychologique des aidants. Beaucoup d'entre eux présentent des symptômes d'épuisement, de stress, de dépression...L'épuisement de l'aidant familial va conduire le plus souvent à l'institutionnalisation. Un certain nombre d'études ont mis en évidence des facteurs de risques d'institutionnalisation tel l'âge avancé et la santé précaire de l'aidant. Yaffe et al. dans une étude portant sur 5788 patients présentant une démence ont montré qu'il était important en la matière de prendre en compte la dyade patient-aidant (Yaffe, 2002). Ainsi, on peut selon eux, classer les binômes patient-aidant en binôme à haut risque ou bas risque de placement. Si les caractéristiques de chacun prises indépendamment permettent d'évaluer le placement, l'association des 2 est encore plus performante pour prédire l'institutionnalisation. Dans cette étude, les caractéristiques à risque des aidants étaient l'âge et

l'importance du fardeau mesuré par l'échelle de Zarit. On a montré que le fardeau dans la DFT était très important et supérieur à celui des aidants de patients Alzheimer du fait des troubles psycho-comportementaux puisque le fardeau était corrélé au NPI et non au déclin cognitif ou à la perte d'autonomie (Boutoleau-Bretonnière, 2008). Cette étude de validation de DAPHNE permet de conforter ces résultats puisque nous obtenons les mêmes résultats dans le groupe des patients Alzheimer. Les aidants de patients PSP et bipolaires ressentent également une lourde charge mais qui reste néanmoins en deçà de celle des aidants de vfdFT. La bonne corrélation de DAPHNE avec l'échelle de Zarit est également intéressante à noter.

2.6.6 Limites

Cette étude de validation a bien entendu un certain nombre de limites potentielles. Il nous a été reproché par certains relecteurs lors de la soumission de l'article, l'absence de groupe contrôle avec sujets sains. La première réponse est de dire que ni le FBI ni l'EDF dans leurs études publiées de validation ne se comparaient à un tel groupe. Le choix des populations contrôles est important pour la validation d'un outil. Or dans le cas d'une échelle visant à quantifier des symptômes comportementaux, il est clair que la valeur ajoutée d'une population dite « saine » est faible si ce n'est nulle. On compare en effet des paramètres pathologiques au sein d'une population malade. Il n'y a pas de fondement statistique à proposer un tel groupe comparatif.

Un autre point de discussion pourrait être l'absence de vérification neuropathologique des différents diagnostics, tout particulièrement concernant les patients Alzheimer et DFT.

Tous les patients Alzheimer ont bénéficié du fait de leur jeune âge d'un dosage de biomarqueurs du LCS ($A\beta$ 1-42, T-tau, and P-tau181P). Ces biomarqueurs étaient pour cette population, en accord avec les critères de MA, permettant d'éliminer une forme amnésique de DFT. À l'inverse, ils permettaient d'exclure une pathologie Alzheimer de forme frontale du fait de leur normalité chez les patients DFT chez qui ils ont été dosés (28 patients sur 36). De plus, tous les patients ont été recrutés dans des centres experts et évalués par des neurologues spécialisés dans les pathologies cognitives. Ils ont par ailleurs été suivis, pour les patients DFT, dans le cadre de l'étude qui durait 2 ans et pour les autres groupes dans le cadre du suivi habituel proposé selon le type de pathologie.

Une autre limite potentielle est le risque de circularité. En effet, DAPHNE est basée sur 5 des 6 nouveaux critères de diagnostic possible de vfdFT. L'idée d'une échelle a germé en 2010. Dans le même temps étaient présentés à Indianapolis, les nouveaux critères par Katia Rascofsky. Nous avons à l'époque sensiblement retenus les mêmes symptômes comportementaux avec en plus la

négligence précoce. Notre motivation principale était de trouver un système de cotation innovant puisqu'aucune échelle de comportement existante ne nous satisfaisait de ce point de vue.

DAPHNE apparaît clairement comme un outil qui vient aider le clinicien en pratique clinique quotidienne à rechercher les critères de la vfDFT. Chacun sait que l'on peut avoir les critères d'une maladie sans avoir la maladie et vice versa. Les critères sont nécessaires en recherche, et nécessaires mais pas suffisants en pratique quotidienne. Le fait que 3 patients Alzheimer, 14 patients PSP et 14 patients bipolaires, remplissent les critères de vfDFT possible soulignent bien cette distinction.

2.7 Les perspectives

DAPHNE se poursuit puisque le suivi de 2 ans n'est pas terminé pour un certain nombre de patients vfDFT. Nous attendons donc la fin de l'étude pour évaluer la sensibilité au changement à 2 ans.

Il serait intéressant de valider DAPHNE dans une population de vfDFT possible (et non plus probable), avec une évaluation de l'échelle en aveugle afin de conforter ses qualités psychométriques en termes de sensibilité et spécificité.

Un autre aspect à approfondir est celui de l'apport diagnostique de DAPHNE vis-à-vis des formes frontales de pathologie Alzheimer. Nous avons en effet, avec quelques cas, pu observer une bonne capacité de discrimination avec le seuil supérieur ou égal à 4 (voir à titre d'illustration la vignette clinique en page suivante), mais cela est à reproduire sur un plus grand échantillon.

Vignette clinique

Mr L, âgé de 56 ans est artisan plombier en activité. Il se trouve progressivement en difficulté pour gérer ses chantiers. Sa femme relate au premier plan une apathie, une indifférence vis-à-vis de ses proches et une importante irritabilité. Le bilan neuropsychologique montre au premier plan lors de la première évaluation une perte de la fluence verbale avec 11 mots en P et 21 animaux et une batterie rapide d'efficacité frontale à 13/18 avec perte de fluence là encore et consignes conflictuelles. Le RL-RI 16 est dans les normes ainsi que les autres fonctions instrumentales. Les différents examens complémentaires (IRM encéphalique, PET scan, dosage des biomarqueurs du LCS) sont discordants et ne permettent pas de trancher entre MA frontale ou vDFT. L'IRM montre en effet une atrophie frontopariétale, le PET scanner une hétérogénéité de fixation frontale mésiale et cingulaire et le dosage des biomarqueurs du LCS un peptide amyloïde 1-42 à 672 ng/l, une protéine tau à 203 ng/l et une protéine P-tau à 66 ng/l. Le ratio bêta 1-42/1-40 est à 0,047. Aucune anomalie concernant les gènes connus de DFT et de MA n'est retrouvée.

L'inventaire comportemental DAPHNE montre une absence de désinhibition, une absence de persévérations et une absence d'hyperoralité. Sont présents l'apathie cotée à 4, l'émoussement affectif à 3 et la négligence physique à 2.

L'évolution clinique de la maladie après 3 ans de suivi est en faveur d'une pathologie Alzheimer. Seule une étude neuropathologique pourrait permettre un diagnostic de certitude.

2.8 Conclusion

En conclusion, DAPHNE adaptée des nouveaux critères de vfDFT, présente d'excellentes caractéristiques psychométriques. Explorant six domaines et dix symptômes comportementaux, elle fait aussi bien que le FBI et mieux que l'EDF. Grâce à son système de cotation innovant en 5 points (aucun trouble, très léger, léger, modéré et sévère), elle permet, et ce de manière rapide, à la fois le screening mais également l'aide au diagnostic de vfDFT.

Points forts

- DAPHNE pour Désinhibition Apathie Persévérations Hyperoralité Négligence et perte de l'Empathie
- Six domaines, dix items
- Un système de cotation innovant en 5 points
- Une échelle, deux scores à l'issue d'une seule passation
- DAPHNE 6 permettant le screening avec une sensibilité à 92% pour un seuil $\geq 4/6$
- DAPHNE 40 permettant une appréciation quantitative et une aide au diagnostic avec une spécificité à 92% pour un seuil $\geq 15/40$

3 Apport des symptômes cognitifs au diagnostic différentiel de vfDFT : Étude 6

3.1 État de la question

Classiquement, chaque pathologie neurodégénérative a un profil cognitif attendu, permettant d'orienter le diagnostic. Celui-ci repose sur le bilan neuropsychologique mais comme nous l'avons vu, intègre d'autres éléments tels que le récit de l'aidant, la présentation générale du patient pendant l'entretien, le bilan comportemental et bien sûr, le bilan paraclinique d'imagerie, de biologie.

Le profil classique d'un patient vfDFT a déjà été décrit précédemment. Si le patient peut avoir des performances totalement normales à la phase débutante en ce qui concerne les tests neuropsychologiques classiques (Lough, 2001), on peut aussi déjà observer une atteinte exécutive, de discrets troubles langagiers (Hodges et Miller, 2001), voire une atteinte mnésique (Hornberger, 2010).

Le patient Alzheimer présente quant à lui une atteinte mnésique au premier plan, dans la forme prototypique de la maladie.

Le patient PSP a classiquement un ralentissement idéomoteur avec une importante atteinte exécutive (Bak, 2010).

Le patient bipolaire présente généralement une atteinte exécutive discrète, ce qui contribue, dans les formes à révélation tardive ou lors d'un diagnostic tardif à alimenter la discussion du diagnostic différentiel avec la DFT (Woolley, 2011).

Au plan de la cognition sociale, on s'attend à obtenir des résultats significativement différents entre les patients vfDFT et PSP *versus* les patients Alzheimer et bipolaires (Gregory, 2002; Kipps, 2009; Funkiewiez, 2012; Shany-Ur, 2012).

3.2 Objectifs

Les objectifs pour cette étude ancillaire étaient :

- 1) décrire le profil neuropsychologique de chacun de nos groupes,

- 2) comparer l'apport au diagnostic positif et au diagnostic différentiel de la vfDFT, de l'évaluation comportementale vis-à-vis du bilan neuropsychologique.

3.3 Tests réalisés

Les patients ont été évalués avec une batterie de tests neuropsychologiques comme décrit précédemment. Un sous-groupe de patients a bénéficié des tests du ZOO et des tests de cognition sociale, il s'agissait des 79 patients inclus à Nantes soit 88%.

3.4 Statistiques

Les variables continues ont été analysées en calculant les moyennes et les déviations standards. Les résultats des quatre groupes de patients ont été comparés à l'aide d'une ANOVA.

3.5 Résultats

3.5.1 Résultats intra groupe

Les résultats descriptifs sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 18).

Tableau 18. Scores aux tests neuropsychologiques -Étude descriptive / Comparaison des groupes (Kruskal-Wallis)

		vfDFT n=36	MA n=22	PSP n=15	Bipolaires n=16	Contrôles* n=53	<i>p-value**</i> 4 groupes/ 2 groupes
RL-RI 16	Rappel total /48	35,7±3,6	26,6±11,0	39,1±11,0	44,2±4,6	35,5±12,2	0,0001/0,67
	Rappel libre total /48	14,9±9,6	11,3±6,8	15,0±6,4	25,6±5,6	16,7±8,8	0,0001/0,26
	Reconnaissance /16	14,6±2,2	14,2±1,4	13,7±4,0	15,8±0,4	14,5±2,4	0,002/0,59
	Rappel total différé	12,1±4,6	9,4±4,9	13,6±4,4	14,6±1,8	12,4±4,5	0,005/0,66
Fluences verbales 2'	Lettre P	14,8±8,2	16,1±7,9	11,3±6,0	20,6±5,7	16,1±7,5	0,004/0,33
	Animaux	10,1±7,4	14,7±8,3	7,2±5,6	17,9±8,6	13,5±8,7	0,0004/0,53
Dénomination orale	/80	74,9±5,2	74,3±6,6	73,4±7,4	76,2±3,2	74,6±6,1	0,78/0,95
BREF	/18	12,2±4,1	13,7±3,1	9,9±3,2	14,6±3,9	12,9±3,9	0,002/0,39
Wisconsin Card Sorting Test	Critères /6	3,0±1,7	3,1±2,1	2,1±1,5	3,7±1,9	3,0±2,0	0,11/0,75
	Erreurs	16,2±8,9	12,5±7,3	26,1±10,6	16,5±12,3	17,5±11,2	0,004/0,94
	Persévérations	8,8±7,1	5,2±4,3	14,8±11,6	8,0±8,8	8,7±9,0	0,024/0,49
TMT A	Temps en s	80,5±40,1	80,2±44,9	130,9±80,5	63,6±37,3	88,8±60,1	0,003/0,71
TMT B	Temps en s	206,2±127,3	188,1±108,8	307,3±60,3	157,7±81,8	200,5±105,0	0,022/0,98
Figure de Rey	Copie	27,1±8,9	25,8±10,6	18,9±10,5	32,0±3,6	25,6±10,3	0,0011/0,049
	Mémoire	10,6±7,5	8,0±6,3	8,3±7,9	10,9±5,3	9,1±6,4	0,39/0,49

Groupe vfDFT

Les patients vfDFT présentent des troubles de la mémoire épisodique avec au rappel libre et au rappel total du RL-RI 16 des résultats en dessous des normes. Le score de la figure de Rey en mémoire est également déficitaire. Ils présentent un syndrome dyséxecutif tant au plan des fluences (à noter que l'on ne retrouve pas la classique dissociation fluence verbales et littérales habituelles), que de la BREF, et du Wisconsin. La dénomination orale est préservée. Au plan de la cognition sociale, l'ensemble des tests sont pathologiques.

Groupe MA

Les patients Alzheimer présentent un bilan neuropsychologique très semblable. Les troubles mnésiques sont plus marqués avec notamment un rappel différé pathologique.

Groupe PSP

Les patients PSP ont peu de troubles de la mémoire épisodique. Ils ont un très important syndrome dyséxécutif avec un ralentissement important visible notamment lors de la passation du TMT B. Au plan de la cognition sociale, tous les tests sont pathologiques.

Groupe bipolaires

Les patients bipolaires ont une mémoire antérograde préservée. Au plan exécutif on note uniquement un score limite au test de Wisconsin. Au plan de la cognition sociale, ils obtiennent les meilleurs scores.

3.5.2 Résultats inter groupes

Les résultats sont présentés ci-dessous (Tableau 19).

Tableau 19. Score aux tests optionnels - Étude descriptive / Comparaison des groupes (Kruskal-Wallis)

		vfDFT n=27	MA n=22	PSP n=15	Bipolaires n=16	Contrôles* n=53	p-value** 4 groupes/ 2 groupes
Zoo	Temps de latence	77,8±103,2	202,0±170,7	112,2±147,4	138,6±153,5	158,7±161,4	0,004/0,005
	Temps d'exécution	136,1±103,0	175,0±94,7	177,7±140,8	132,2±108,5	163,2±112,4	0,22/0,30
Test « Faux pas »	Détection /10	7,9±2,6	8,4±2,1	7,0±3,0	9,1±1,3	8,2±2,3	0,16/0,78
	Explication /100	53,2±35,6	59,5±27,0	50,1±37,4	77,9±25,5	62,3±31,1	0,09/0,29
	Non intentionnalité /100	31,0±25,2	30,4±26,7	23,2±28,9	50,6±37,3	34,4±32,0	0,13/0,95
	Score d'attrition /100	37,6±34,7	48,1±30,8	25,1±34,6	50,1±29,1	42,4±32,6	0,11/0,51
	Score global /60	30,2±15,2	34,7±13,3	23,8±15,0	41,5±12,2	33,5±14,8	0,014/0,39
Reading mind in the eyes	Score global /36	17,2±4,9	18,9±5,5	10,0±4,6	19,3±3,7	16,5±6,2	0,0001/0,90
Visages d'Ekman	Score global /35	21,4±6,3	26,0±3,8	17,2±5,5	26,7±4,9	23,8±6,1	0,0001/0,059
	Joie /5	4,6±1,0	4,9±0,3	4,3±0,8	4,9±0,3	4,7±0,6	0,021/0,75
	Surprise /5	2,9±1,5	4,3±0,8	2,2±1,9	4,2±0,9	3,7±1,5	0,0001/0,017
	Peur /5	1,9±1,4	1,7±1,4	1,8±1,3	2,2±1,5	1,9±1,4	0,60/0,99
	Dégoût /5	3,1±1,6	4,0±1,0	3,3±1,4	4,6±0,7	4,0±1,2	0,003/0,013
	Tristesse /5	2,9±1,2	3,7±1,2	1,2±1,4	3,4±1,4	2,9±1,7	0,0001/0,69
	Colère /5	2,7±1,4	3,2±1,3	1,6±1,4	3,1±1,8	2,7±1,6	0,016/0,87
	Neutre /5	3,1±1,7	4,2±1,1	2,9±1,7	4,6±0,7	3,9±1,4	0,003/0,035

Tableau 20. Comparaison des groupes par ANOVA

Score	DFT	MA	PSP	BP	p (comparaison des 4 groupes)	P (comparaison des groupes regroupés)	P (comparaison des groupes non regroupés)
DAPHNE 6	5,0±1,1	1,6±1,5	3,8±1,4		<0,0001	0,23	<0,0001
DAPHNE 40	15,7±6,0	2,6±2,6	8,9±5,2		<0,0001	0,17	<0,0001
MMS	23,7±3,2			26,2±2,7	0,0364	0,77	0,0045
RT/48	36,7±12,8	26,6±11,0		44,2±4,6	0,0001	0,32	<0,0001
TL total/48	13,8±8,3			25,6±5,6	<0,0001	0,20	<0,0001
Reconnaissance	14,5±2,3				0,070	0,07	NS
Rappel différé	13,1±4,1	9,4±4,9			0,0041	0,12	<0,002
DO80	74,7±5,7				0,58	0,58	NS
Fluence animaux	14,5±7,8			20,6±5,7	0,0067	0,14	0,0039
Fluence p	9,2±7,0	16,1±8,5			0,0004	0,23/0,21	0,0001
Rey copie	27,8±8,9		18,9±10,5		0,0020	0,11	0,0012
Rey mémoire	9,7±6,8				0,51	0,51	NS
Bref	13,2±3,9		9,9±3,2		0,0027	0,075	0,0026
TMT A temps	76,8±41,0		130,9±80,5		0,0024	0,49	0,0003
TMT A erreurs	0,8±2,0				0,055	0,055	-
TMT B temps	188,6±112,0		307,3±60,3		0,0203	0,38	0,0047
TMT B erreurs	2,4±3,2		6,6±5,0		0,0166	0,61	0,0022
Winsconsin # critères	3,2±1,9		2,1±1,5		0,154	0,66	0,0490
Winsconsin erreurs	15,0±9,4		26,1±10,6		0,0011	0,32	0,0002
Zoo latence	103,1±130,2	202,0±170,7			0,0316	0,34	0,0075
Zoo séquences	3,2±1,9		2,1±1,5		0,140	0,91	0,0204
Zoo lieu inapproprié	1,1±0,2				0,477	0,48	-
Faux pas score global	30,2±14,8			41,5±12,2	0,0091	0,10	0,0081
Faux pas détection	8,0±2,5	8,4±2,1			0,113	0,28	0,0502
Faux pas non intentionnalité	28,9±26,4			50,6±38,3	0,0700	0,65	0,0112
Reading mind in the eyes	18,3±4,9		10,0±4,6		<0,0001	0,35	<0,0001
Visage d'Ekman total	21,2±6,2	26,3±4,3	17,2±5,5		<0,0001	0,67	<0,0001
Visage d'Ekman joie	4,8±0,7		4,3±0,8		0,0389	0,16	0,0283
Visage d'Ekman surprise	2,7±1,7	4,3±0,8			<0,0001	0,11/0,96	<0,0001
Visage d'Ekman peur	1,9±1,4				0,73	0,73	-
Visage d'Ekman dégoût	3,1±1,5	4,2±1,0			0,0019	0,61/0,15	0,0004
Visage d'Ekman tristesse	3,3±1,3		1,2±1,4		<0,0001	0,069	<0,0001
Visage d'Ekman colère	3,0±1,5		1,6±1,4		0,0111	0,45	0,0019
Visage d'Ekman neutre	3,0±1,7	4,3±0,9			0,0010	0,53/0,41	0,0001

Pour chaque score, on a rassemblé les groupes qui ne sont pas significativement différents entre eux par une même couleur (rouge ou vert) (dans ces cas, une seule estimation des scores est donnée). Les cases en blanc se distinguent des autres de manière significative.

Dans chaque case, on trouve moyenne \pm écart-type.

Les 3 *p-values* correspondent :

- à la différence entre les 4 groupes,
- à la différence entre les groupes rassemblés,
- à la différence entre les groupes non rassemblés.

Groupe vfDFT vs MA

Au plan neuropsychologique, seul le rappel total et le rappel différé du RL-RI 16 sont en défaveur des patients MA. À noter qu'aucune des épreuves dyséxécutives ne distinguent les deux groupes, pas plus que le rappel libre du RL-RI 16. Seul le score de latence au test du ZOO est significativement différent avec une précipitation pour les patients vfDFT

Au niveau de la cognition sociale, pour le test des faux pas, seul le score de détection des faux pas est mieux réussi par les patients MA. Le test des visages d'Ekman permet lui la distinction entre les 2 groupes.

Seuls les deux scores de DAPHNE permettent une distinction entre les deux groupes de patients pour tous les sujets.

Groupe vfDFT vs PSP

Les patients PSP ont un syndrome dyséxécutif beaucoup plus marqué que les DFT ainsi que des résultats en cognition sociale très altérés.

Groupe vfDFT vs bipolaires

Concernant la distinction entre les patients bipolaires et les vfDFT, le test des Faux pas et le test des visages d'Ekman sont intéressants pour différencier les 2 groupes mais à noter que pour les faux pas, si le score global et le score de non intentionnalité sont meilleurs, le score de détection des faux pas n'est pas différent statistiquement entre les 2 groupes.

3.5.3 Analyse des tests

Il s'agit d'une autre manière de comparer les groupes qui peut paraître redondant mais apporte un éclairage différent.

Fonctions exécutives

Seul le test du ZOO est discriminant. Le temps de latence du ZOO est extrêmement intéressant puisqu'il permet de différencier les patients vfDFT des autres populations. En ANOVA, les patients Alzheimer se distinguent nettement, avec une latence beaucoup plus longue que les autres groupes pour démarrer la tâche.

Troubles mnésiques

- *RL-RI 16*

Au plan mnésique, seuls les patients bipolaires se démarquent avec des performances dans les normes en rappel libre et total ; En revanche ces paramètres ne permettent pas de faire la distinction entre les patients vfDFT, AD ou PSP. Seul le rappel différé semble distinguer les patients Alzheimer des autres groupes. La reconnaissance est identique pour tous les groupes.

- *Rey mémoire*

Le rappel de la figure de Rey mémoire est pathologique pour tous les groupes.

Dénomination orale

On n'observe aucune différence significative entre les groupes concernant la dénomination orale avec des scores dans les normes pour toutes les populations.

Figure de Rey

Seuls les patients bipolaires ont un score moyen dans la norme (32.0 ± 3.6).

Cognition sociale

- *Test des Faux pas*

Aucune différence significative n'est observée entre les 4 groupes pour le score de détection. L'analyse ANOVA permet la distinction entre les patients bipolaires et les 3 autres groupes puisque les patients bipolaires ont de meilleurs scores en détection et en non intentionnalité.

- *Test des regards (Reading mind in the eyes)*

Concernant le Reading Mind in the Eyes, tous les scores sont pathologiques mais seuls les patients PSP ont un score significativement inférieur aux 3 autres groupes. Ce test ne permet donc pas, là encore, de distinguer vfDFT et Alzheimer.

- *Test d'Ekman*

Seul le score total au test d'Ekman, permet de distinguer les patients vfDFT (21.4 ± 6.3) et PSP (17.2 ± 5.5), des patients Alzheimer (26.0 ± 3.8) et bipolaires (26.7 ± 4.9). L'analyse ANOVA permet même la distinction de 3 groupes: les PSP avec le moins bon score, les patients vfDFT et enfin un groupe formé des patients Alzheimer et bipolaires.

La surprise, le dégoût et les visages neutres sont significativement moins bien reconnus par les patients vfDFT et PSP par rapport aux patients MA et Bipolaires.

On n'observe pas de différence significative pour la peur. La tristesse et la colère sont moins bien reconnus par les patients PSP mais les scores ne permettent pas de départager les patients vfDFT, des patients Alzheimer ou bipolaires.

3.5.4 Corrélations des tests neuropsychologiques et DAPHNE

Au plan des corrélations avec DAPHNE, les corrélations significatives ont été obtenues avec le test du Zoo et le test d'Ekman. Les corrélations entre DAPHNE-6 et DAPHNE-40 avec le test du Zoo sont respectivement de -0.29 et -0.34 ; les corrélations entre DAPHNE-6 et DAPHNE-40 avec le test des visages d'Ekman sont respectivement de -0.34 and -0.38.

3.6 Discussion

3.6.1 Chaque groupe a-t-il le profil neuropsychologique attendu ?

A vu de nos résultats, on peut dire que les résultats des différents groupes correspondent globalement aux valeurs attendues. On confirme notamment sur notre population de 36 patients vfDFT, l'importance des troubles mnésiques à une phase relativement débutante. Les deux points surprenants sont l'importance de l'atteinte exécutive dans les 4 groupes et l'altération de la cognition sociale à des degrés divers dans les 4 groupes également.

3.6.2 Quel est donc l'apport de la neuropsychologie au diagnostic de vfDFT ?

Ces résultats montrent clairement les limites du bilan neuropsychologique pour discriminer les pathologies, particulièrement après quelques années d'évolution.

On s'attendait à observer un syndrome dyséxécutif plus important chez les patients DFT de même que chez les patients PSP. Or on s'aperçoit que dans la population étudiée constituée de patients jeunes (moyenne d'âge 65.3 ± 7.6), avec un MMS moyen à 24.5 ± 3.0 , seul le temps de latence du test du ZOO permet la distinction entre les patients vfDFT et les autres groupes. Les patients vfDFT en effet ont un comportement tout à fait différent des autres groupes dans ce test : ils se précipitent pour faire la tâche sans prendre le temps de la réflexion pour débiter, ce qui est à mettre en lien avec les conduites d'impulsivité bien connues dans cette maladie. On peut également rapprocher cela de la désinhibition. DAPHNE montre bien que les patients ont déjà de ce point de vue des difficultés flagrantes dans la vie courante.

Concernant la mémoire antérograde, nous avons déjà vu que la mémoire épisodique peut être précocement perturbée chez les patients vfDFT (Hornberger, 2010).

Les troubles mnésiques sévères sont au premier plan dans dix à quinze pour cent de cas confirmés sur le plan neuropathologique (Graham, 2005). Horneberger et al. ont montré dans une étude intéressant 64 patients Alzheimer, et 62 patients vfDFT, reclassés rétrospectivement en 39 patients DFT évolutifs et 23 patients phénocopiques, que le groupe des patients ayant une DFT évolutive, présentaient au stade du diagnostic, des troubles mnésiques similaires à ceux des patients Alzheimer (Hornberger, 2010).

Les mauvaises performances en mémoire source des vfDFT sont généralement attribuées au cortex préfrontal (Liu, 2004). En revanche les choses sont moins claires concernant les mauvaises performances au rappel libre et au rappel indicé d'une liste de mots. Les scores peuvent comme dans notre étude, apparaître non significativement différents, entre une vfDFT et une MA. Cela est-il en lien avec l'atrophie du cortex préfrontal ou bien du cortex hippocampique ? L'imagerie plaiderait pour une implication du cortex orbitofrontal (Pennington, 2011). Quant aux corrélations entre atteinte mnésique et protéinopathie, ont été mis en évidence des liens entre tardopathies et troubles mnésiques (mutation progranuline et C9ORF72) (Graham, 2005) mais également plus récemment avec MAPT (Whitwell, 2009).

Le rappel différé (en particulier pour les listes de mots) semble un bon prédicteur pour différencier vfDFT et MA avec de meilleures performances des patients vfDFT. En revanche, les épreuves de reconnaissance ne sont pas un bon marqueur. Nos résultats sont donc en accord avec la littérature.

Il apparaît donc que les tests neuropsychologiques traditionnels ne permettent pas ou peu de discriminer les patients vfDFT des patients Alzheimer, PSP ou bipolaires.

Qu'en est-il de la cognition sociale, les épreuves choisies de théorie de l'esprit et d'émotions sont-elles pertinentes pour distinguer les groupes pathologiques ?

Dans notre étude seul le test d'Ekman donc l'évaluation de la reconnaissance des émotions montre des capacités à discriminer des patients ayant une maladie d'Alzheimer de patients ayant une vfDFT, particulièrement pour les émotions de base telles la surprise et le dégoût. En effet, pour le test de théorie de l'esprit utilisé c'est-à-dire le test des faux pas, seul le score de non intentionnalité est différent. Pour la discrimination d'avec les patients bipolaires, le score de détection des faux pas est identique dans les deux groupes.

Ces résultats ne sont donc pas tout à fait en accord avec les travaux des dernières années notamment les travaux de Gregory et al. portant sur 19 patients vfDFT et 12 patients Alzheimer. Plus récemment, Funkiewiez et al. ont proposé une batterie appelée "the Social Cognition Emotional Assessment" (SEA) permettant le diagnostic des patients vfDFT *versus* Alzheimer (Funkiewiez, 2012). Cette batterie comprend des subtests adaptés du test d'Ekman, du test des Faux Pas. Bertoux et al. ont montré l'intérêt de cette batterie (Bertoux, 2013) pour discriminer des patients vfDFT (37 patients) et des patients ayant une dépression majeure (19 patients). Le test des Faux Pas implique la mémoire de travail, le contrôle attentionnel et une élaboration verbale qui peuvent être altérés autant dans la maladie d'Alzheimer que la PSP ou la bipolarité. Le test Reading

Mind in the Eyes est particulièrement mal réussi et on peut s'interroger sur l'emploi de ce test à ce niveau de MMS ?

Un autre point de vigilance est que les tests de cognition sociale utilisés ici ont été élaborés en premier chef pour des populations psychiatriques notamment autistiques. Leur utilisation dans les pathologies neurodégénératives doit donc être considérée avec prudence.

D'autres tests ont été développés tels que le test des voisins curieux (Samson, 2007), le test de Yoni (Shamay-Tsoory, 2007) etc. Il serait donc intéressant à l'avenir, de proposer pour cette évaluation de la théorie de l'esprit des tests plus récents, et probablement plus adaptés à notre population.

En résumé, il apparaît que l'évaluation neuropsychologique est assez décevante à l'échelle individuelle pour discriminer un variant comportementale de DFT d'une bipolarité ou d'un patient Alzheimer. Les troubles mnésiques sont souvent masqués par les troubles du comportement dans les vfDFT mais sont finalement fréquents. Il serait certainement nécessaire de revoir les critères diagnostiques actuels afin d'intégrer de possibles troubles mnésiques, en association bien entendu aux symptômes psycho-comportementaux.

L'évaluation comportementale est, au stade débutant mais également au stade modéré, un outil extrêmement pertinent. À noter également que les rares tests discriminants tels le Zoo ou le test des visages d'Ekman, sont très bien corrélés à DAPHNE.

3.7 Conclusion

L'évaluation comportementale apparaît donc comme le gold standard pour discriminer les patients vfDFT d'autres pathologies. Ni les fonctions exécutives, ni la mémoire antérograde, ni le langage ni la théorie de l'esprit n'apportent une aide aussi précieuse au diagnostic différentiel. L'évaluation comportementale et notamment DAPHNE, permet de discriminer non seulement la pathologie Alzheimer et la pathologie bipolaire mais également la PSP qui est une pathologie très proche puisqu'appartenant au grand cadre des dégénérescences lobaires frontotemporales élargi.

Points forts

Les tests neuropsychologiques classiques ne permettent pas de faire la distinction entre la vfDFT et nos populations contrôles.

Au plan de la cognition sociale, aucun test ne discrimine les vfDFT des 3 autres populations. Seule l'étude des émotions via le test d'Ekman, permet la distinction entre d'une part les vfDFT et PSP et d'autre part les MA et bipolaires

Finalement, l'évaluation comportementale est la meilleure méthode pour avancer cliniquement, au plan du diagnostic différentiel

Troisième axe : émotions, neuro-esthétique

1 Évaluation de la sensibilité esthétique des patients DFT dans la tâche originale TABEAU : Étude 7 (article 6)

Résumé

L'expérience esthétique à travers l'art est une fenêtre ouverte sur l'étude des émotions. Les patients ayant une variante frontale de dégénérescence frontotemporale (vfDFT) ont une modification précoce du traitement des émotions. Il a été rapporté chez certains de ces patients, une appétence nouvelle et pour beaucoup d'entre eux, un maintien de l'intérêt pour les activités artistiques, au point que l'on confie souvent ces sujets à des art-thérapeutes ou à des animateurs qui témoignent que les activités créatives leur conviennent et que pour certains celles-ci canalisent même des symptômes comportementaux tels que la désinhibition, l'impulsivité, la déambulation (données empiriques). Afin d'étudier leurs émotions en tant que spectateur devant une œuvre d'art, nous avons conçu une tâche informatisée utilisant 32 tableaux abstraits. Elle a permis d'évaluer le jugement esthétique (beau/laid), la pertinence émotionnelle (touché ou non par le tableau), la valence émotionnelle (agréable/désagréable), la réaction émotionnelle (choix d'adjectif) et l'intensité de tous ces paramètres. Une évaluation cognitive et comportementale y était associée.

Quinze patients présentant une vfDFT et 15 témoins ont été inclus. Les patients vfDFT étaient très peu touchés par les tableaux (pertinence). Le jugement esthétique et la valence émotionnelle étaient très différents entre les deux groupes, les patients DFT trouvant plus souvent les tableaux laids (biais esthétique négatif) et désagréables (biais émotionnel négatif) que les témoins. Valence et jugement esthétique étaient par ailleurs corrélés dans les deux groupes. Au plan de la réaction émotionnelle, les patients choisissaient préférentiellement l'adjectif « triste ».

Les patients vfDFT garderaient donc en apparence des capacités d'évaluation artistique (maintien de la corrélation laid/désagréable) mais ils différeraient des contrôles du fait de leur dysfonctionnement frontal comportemental et/ou dyséxecutif. Ils seraient ainsi en difficulté en tant que spectateurs sur le plan des processus cognitifs telles les difficultés d'abstraction (beau/laid) et

les difficultés attentionnelles (biais de négativité très important en implicite). Ils sembleraient également déficitaires sur le plan des processus émotionnels que ce soit la pertinence, la valence ou la réaction émotionnelle, ceci apparaissant très liés aux troubles du comportement tel l'émoussement émotionnel (et/ou le manque d'empathie) qui ici se traduit par le fait d'avoir un moindre ressenti émotionnel devant une œuvre (pertinence) ou bien encore en lien avec l'apathie, la négligence, notamment en ce qui concerne l'attraction pour les items tristes.

Ce travail montre quel spectateur est le patient vDFT vis à vis de l'art. Cette approche nous permet donc de mieux comprendre les interactions entre émotions et troubles du comportement. Il s'agit de notre point de vue de l'aspect le plus original de cette étude car la plupart des études s'intéressent à l'un ou à l'autre mais sans lien entre ces deux aspects.

1.1 Introduction

Si la production artistique a fait l'objet de nombreuses études, la question du spectateur est encore peu étudiée dans la littérature neuroscientifique. On peut penser que celui-ci apprécie une œuvre d'art de façon automatique et relativement commune à une génération ou une époque ou qu'il peut l'apprécier au regard d'œuvres qu'il a vues antérieurement ou de connaissances artistiques qu'il a acquises. Il est difficile de savoir pourquoi une œuvre d'art plait mais il est indéniable qu'un tableau, une musique, une poésie ont en commun de nous toucher ou pas du tout, de susciter un plaisir ou un déplaisir plus ou moins intense, et de nous conduire à porter un jugement esthétique de beauté ou de laideur. Il est actuellement admis que les patients vfDFT ont des modifications précoces du traitement des émotions (Lavenex, 1999), ceci en lien avec l'atrophie orbitofrontale et temporale (Kipps, 2009) et en dehors de toute atteinte de la reconnaissance faciale (Keane, 2002; Snowden, 2008). Certains d'entre eux, dans certaines conditions peuvent développer des compétences artistiques, le plus souvent en début de maladie au point de ne plus rien faire d'autre, libérant leur créativité (Miller, 1998) mais parfois aussi à un stade très évolué (Thomas Anterion, 2002). Au cours de la maladie, le style peut changer. Ainsi on peut souligner la situation de l'extraordinaire Anne Adams, qui, atteinte d'une aphasie progressive primaire, se mit à peindre des toiles abstraites avec une règle mathématique et formelle, inspirée par le boléro de Ravel avant de revenir à un style de dessin figuratif académique mais toutefois plus coloré, détaillé, et élaboré que lorsqu'elle faisait des croquis de paysages anglais avant la maladie, quinze ans plus tôt (Seeley, 2008). Il serait faux et réducteur de penser que la pathologie libère la créativité de tous les patients vfDFT car ces publications restent rares (Schott, 2012). De plus, les études de groupes menées sur l'intelligence ou l'inventivité créative de ces malades, ne vont pas dans ce sens. En effet, si on observe une modification de la créativité et du jugement esthétique, on retrouve plutôt un émoussement, qu'une amélioration de ceux-ci (de Souza, 2010). Nous avons tout de même souligné dans la partie théorique la limite de ces études utilisant des tests de créativité extrêmement difficiles à faire passer, à réaliser et à analyser de façon quantitative et qualitative. De nombreux travaux en neuroesthétique témoignent des interactions entre émotion, créativité et jugement esthétique (De Maere, 2014). Dans le débat que peut susciter une modification ou non de la créativité dans la vfDFT, à notre connaissance, aucune étude n'a porté sur les capacités de jugement esthétique et le ressenti émotionnel devant une œuvre d'art chez les patients vfDFT, ce qui est un autre versant de la relation à l'art. Cette question a notamment un intérêt dans une maladie où il n'y a pas à l'heure actuelle de traitement médicamenteux, et pour laquelle émergent des réflexions sur la prise en charge non médicamenteuse telles que les activités créatives ou les visites au musée.

La majorité des travaux portant sur les émotions dans la population DFT ont porté sur l'étude des émotions de base principalement avec le test des expressions faciales des visages d'Ekman. Dans ce test, on s'intéresse à l'identification des émotions faciales de bases telles que la colère, la peur, le dégoût, la joie, la tristesse. Une autre approche est celle de l'évaluation cognitive (Scherer, 2001). Les théories de l'évaluation cognitive proposent qu'une réponse émotionnelle soit déclenchée quand une personne évalue la pertinence d'un événement pour ses besoins, ses buts, ses valeurs et son bien-être. Le déclenchement et la différenciation des différentes émotions seraient basés sur l'évaluation subjective d'un stimulus selon des critères d'évaluation divers compatibles avec les normes et les valeurs d'un individu. Cette évaluation cognitive encore appelée « appraisal » a vu le jour au début des années 1960 avec les travaux de Magda Arnold (Arnold, 1960). Cela permet d'expliquer qu'un même événement puisse entraîner différentes émotions chez différents individus ou chez un même individu à des moments différents. Ce processus va associer l'évaluation de la valence : émotions positives versus émotions négatives, l'arousal du stimulus, la pertinence : ce stimulus est-il bon ou mauvais pour moi à un instant t ?

Le principal objectif de cette étude a donc été de mettre en évidence une altération du jugement émotionnel devant une œuvre d'art chez les patients DFT. Nous avons évalué le traitement conscient et inconscient vis-à-vis d'une œuvre d'art avec des tâches spécifiques. Notre hypothèse était que le jugement d'un plaisir/déplaisir (l'émotion artistique) serait émoussé chez les patients vDFT, lors d'une évaluation émotionnelle, face à une œuvre d'art, aux plans implicite et explicite en termes de valence émotionnelle (désagréable / agréable), de l'arousal (intensité du stimulus) et de la pertinence (sensibilité ou non à l'œuvre) alors que le jugement esthétique (beau/laid) pourrait être conservé.

Nous avons pour ce faire, utilisé une tâche originale.

1.2 Matériel et méthodes

1.2.1 La tâche de jugement du beau : épreuve TaBeau

La tâche a été élaborée en collaboration avec le groupe de l'ETF (Emotion Task Force) du Laboratoire EMC (Étude des Mécanismes Cognitifs), EA 3082 de l'Université Lyon 2 et comprend 32 tableaux abstraits qui ont été sélectionnés dans des banques internet type musées en ligne. Il s'agissait de tableaux peu connus (ceci a été vérifié sur un panel de 50 volontaires naïfs en art, âgés de 25 à 60 ans). Les tableaux figuraient tous dans des musées ou des collections privées, ce qui suggère qu'ils ont répondu à une forme de charte consensuelle justifiant qu'ils s'y trouvent, même

s'il est impossible de définir un goût universel. Ne comprenant pas d'objet d'emblée identifiable, les tableaux abstraits peuvent favoriser l'imagination, la sensibilité et l'imagerie mentale du sujet. Ils permettent d'évaluer le jugement esthétique et le ressenti émotionnel en éliminant un certain nombre de paramètres : thèmes plus ou moins appréciés au sein de l'art figuratif, époques et styles de prédilection ou au contraire objets de détestation, identification de visages et d'expressions émotionnelles venant brouiller l'étude des émotions ressenties, scène racontant une histoire, etc. Ces tableaux semblent spontanément pouvoir regrouper des stimuli plus homogènes même s'il est finalement impossible de contrôler strictement les formes, les couleurs, la luminance etc.

Dans un premier temps, 64 tableaux avaient été choisis et présentés à 80 sujets tous naïfs en art pictural afin de choisir les items les plus congruents entre les participants en termes d'émotions (et non pas de jugement esthétique). Tout au long de l'épreuve les sujets utilisaient pour coter leur réponse une échelle de Likert en 10 points (0 correspondant à « pas du tout », et 9 à « extrêmement »). Premièrement, les sujets formulaient un jugement de pertinence, c'est à dire à quel point le tableau les touchait ou pas (de 0 à 9). Deuxièmement, les sujets émettaient un jugement esthétique (« beau » ou « laid ») (de 0 à 9). Troisièmement, les sujets émettaient un jugement émotionnel (tableau « agréable » ou « désagréable » à regarder) (de 0 à 9). De plus, les sujets devaient qualifier chaque tableau par un adjectif parmi un choix de 8. À l'issue de ce pré-test, étaient déterminés les qualificatifs les plus souvent cités pour chaque tableau. Il s'agissait des adjectifs : relaxant, excitant, joyeux, triste, apaisant, angoissant, attirant et dégoûtant. Ensuite, 32 des 64 tableaux ont été sélectionnés et quatre des huit adjectifs proposés ont été conservés : « angoissant » et « triste » pour les qualificatifs négatifs et « apaisant » et « joyeux » pour les qualificatifs positifs.

1.2.2 Procédure

Avant de commencer l'expérience, les sujets remplissaient un questionnaire visant à appréhender leurs connaissances et pratiques artistiques (loisirs, fréquence, etc.). Ce questionnaire est adapté des travaux de Chatterjee (Chatterjee, 2004). Le même questionnaire pour le groupe des patients a été rempli avec un proche.

Il était explicitement dit aux sujets qu'ils allaient participer à une tâche concernant le jugement d'œuvres d'art. On leur précisait qu'il n'y avait pas besoin de connaissances particulières dans le domaine. Les expériences ont été programmées sur l'application Psyscope XB57D (MacIntosh) à partir d'images créées avec le logiciel Microsoft Office Powerpoint 2007. Les passations ont été réalisées sur un ordinateur Mac Book Pro portable de 15,4 pouces avec écran Retina®. L'épreuve se déroulait en 2 parties.

Tâche 1 : Tâche implicite des bordures (bordure task ; BT)

adaptée de Sanders et al. (Sander, 2005)

Les trente-deux reproductions de tableaux abstraits sélectionnés sont encadrées de 2 bordures : une bordure supérieure et une bordure inférieure. Chaque bordure est composée de rayures noires parallèles orientées soit vers la droite, soit vers la gauche, sur un fond blanc. Cette tâche de bordure comporte 4 conditions : 2 conditions congruentes (rayures haut et bas vers la gauche ou rayures haut et bas vers la droite) et 2 conditions non congruentes (rayures haut vers la droite et bas vers la gauche ou rayures haut vers la gauche et bas vers la droite). Le sujet se trouve à 30 cm de l'écran. Il a pour consigne de juger de la condition congruente ou non congruente encadrant l'image (les rayures sont-elles dans le même sens ou non ?) en tapant sur une touche verte pour la condition congruente et une touche rouge pour la condition non congruente, sans qu'il ne lui soit demandé explicitement de regarder l'image encadrée présentée à l'écran. On mesure le temps de réponse des sujets afin d'analyser si le traitement des images est différent selon l'émotion négative ou positive que les images véhiculent.

Les 32 reproductions de tableaux mesurent 8 cm de largeur sur 12 cm de long et sont présentées à l'écran consécutivement précédées d'une croix de fixation (selon des délais variables de 500 à 1000 ms par seuil de 50ms, et ce, jusqu'à la réponse du patient) (Figure 15).

Cette tâche est précédée d'un entraînement avec 15 images représentant des formes géométriques sur fond blanc encadrées de bordures.

Figure 15. Exemple de stimulus « non congruent » pour la tâche implicite des bordures



Tâche 2 : jugement explicite émotionnel et esthétique

Dans la 2^{ème} partie, les 32 mêmes items sont de nouveau présentés aux sujets, cette fois lors d'une tâche explicite. Il est précisé aux participants qu'il ne s'agit pas d'évaluer leurs connaissances en art, qu'il n'existe aucune « mauvaise » ou « bonne » réponse, que seul leur ressenti nous intéresse et qu'ils doivent réaliser la tâche le plus spontanément possible. Il est également précisé que toutes les combinaisons de réponses sont possibles : un tableau peut être jugé comme beau mais être ressenti comme désagréable, ou inversement comme laid mais agréable et que les participants sont libres de donner toutes les réponses qu'ils veulent sans chercher d'association. Tout au long de l'épreuve les sujets utilisent l'échelle de Likert en 10 points (0 correspondant à « pas du tout », et 9 à « extrêmement »), les touches du clavier de l'ordinateur de A à P étant numérotées de 0 à 9.

Les questions sont présentées dans l'ordre suivant : pertinence émotionnelle, jugement esthétique et intensité, valence émotionnelle et intensité et enfin réaction émotionnelle avec attribution d'adjectif en choix multiple.

Il est tout d'abord demandé au sujet d'évaluer à quel point le tableau le touche (de 0 à 9), afin d'évaluer la pertinence du stimulus pour chaque sujet. Dans un second temps, le sujet émet un jugement esthétique sur chaque tableau (« beau » ou « laid »), puis indique l'intensité de sa

réponse sur l'échelle de 0 à 9. Troisièmement on demande si le tableau semble agréable ou désagréable, puis on quantifie ce jugement sur l'échelle de 0 à 9. Enfin, une liste de 4 adjectifs est proposée : joyeux, triste, apaisant, angoissant. Le sujet est invité à donner l'adjectif qui, selon lui, qualifie le mieux le tableau, et à indiquer l'intensité de son jugement sur l'échelle de 0 à 9 (Figure 16).

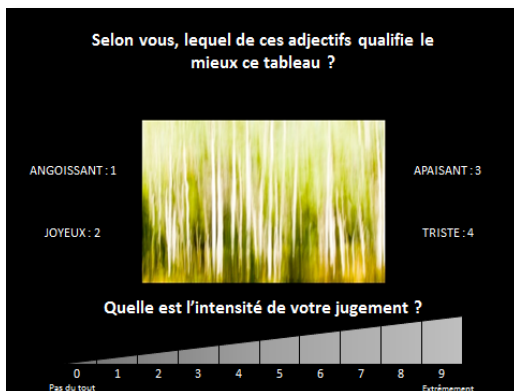
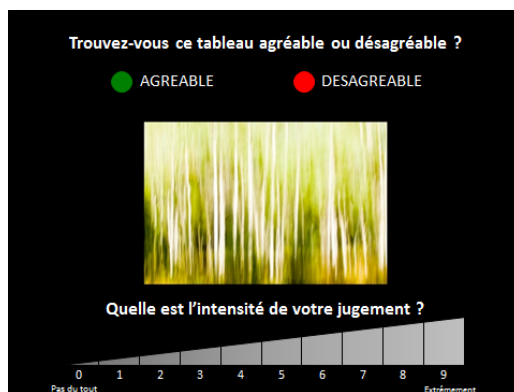
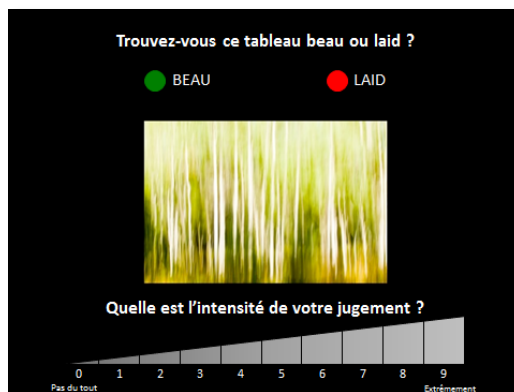
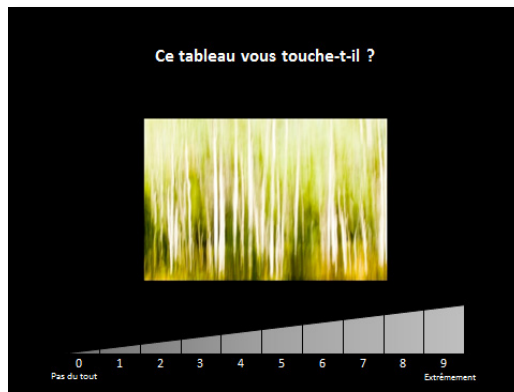


Figure 16. Présentation de la tâche de jugement explicite émotionnel et esthétique

Les patients vfDFT, en plus de la tâche TaBeau, ont bénéficié d'une évaluation neuropsychologique comprenant le MMSE, la DO 80, le test du ZOO, le test d'Ekman, le Reading Mind in the Eyes, le test des Faux Pas ainsi qu'une évaluation comportementale par l'échelle DAPHNE.

1.2.3 Population étudiée

Il a été proposé aux patients présentant une vfDFT et consultant au Centre Mémoire de Nantes dans le cadre des soins courants, de réaliser cette tâche. Ils devaient ne pas s'opposer oralement à la réalisation de cette tâche supplémentaire, lors du bilan programmé pour leur suivi.

Les patients vfDFT étaient examinés par des neurologues et des neuropsychologues expérimentés et le diagnostic établi après réalisation d'un examen clinique, de bilans neuropsychologiques, d'une IRM et d'une scintigraphie, le tout compatible avec les critères révisés de vfDFT probable.

Le groupe de personnes témoins était constitué majoritairement par les aidants de patients consultant au Centre Mémoire pour une vfDFT ou une pathologie Alzheimer et qui consentaient à réaliser cette tâche. Quinze patients présentant une vfDFT (4 femmes, 11 hommes) et 15 personnes contrôles (8 femmes et 7 hommes) ont participé à cette étude.

1.2.4 Analyses statistiques

Pour l'ensemble des données, le seuil de significativité retenu a été de 0,05. En cas de *p-value* supérieure à ce seuil, l'information était résumée en « *NS* » (pour non significatif). Pour un lien statistique plus marqué, l'information était résumée au-delà de 10^{-3} par la valeur la plus proche exprimée sous cette forme 10^x . Ainsi, « $<10^{-3}$ » indique une *p-value* comprise entre 10^{-4} et 10^{-3} ; « $<10^{-4}$ » indique une *p-value* comprise entre 10^{-5} et 10^{-4} . Pour des valeurs inférieures à 10^{-6} , l'information était résumée à « $<10^{-6}$ ».

Comparaison des caractéristiques des 2 groupes (DFT vs contrôles)

Les données continues ont été comparées selon leur rang grâce à des tests non paramétriques (Mann-Whitney, Wilcoxon). Les proportions (variables qualitatives) ont été comparées avec le test exact de Fischer. Les variables continues ont été présentées selon leur médiane et leurs premier et troisième quartiles entre crochets : médiane [IQR]. Les variables qualitatives sont présentées selon les effectifs assortis des proportions ou pourcentages.

Tâche des bordures

Les temps nécessaires à la réalisation de la tâche et la fréquence des erreurs ont été analysés. Une erreur correspondait aux situations suivantes : les bordures étaient qualifiées de congruentes alors qu'elles ne l'étaient pas ou bien elles étaient qualifiées de non congruentes alors qu'elles l'étaient.

Dans chacun des groupes de sujets (DFT puis témoins), les temps étaient comparés en fonction de la qualification des tableaux (triste, angoissant, apaisant, joyeux) grâce à un test de Kruskal et Wallis. Ces catégories étaient ensuite comparées 2 à 2 grâce au *post-test* de Dunns. La fréquence des erreurs a été comparée entre les groupes (DFT vs contrôles) et au sein de chaque groupe selon les catégories de tableaux grâce au test exact de Fischer.

Tâche explicite

- *Analyse des temps de réponses*

Les temps de réponse sont présentés selon leur moyenne et leur écart-type. Ils ont été comparés grâce au test de Student, entre les 2 groupes (DFT vs contrôles) puis au sein de chaque groupe selon le jugement esthétique.

- *Analyse de la pertinence émotionnelle, du jugement esthétique, de la valeur émotionnelle et de la réaction émotionnelle*

Les scores ont été comparés grâce au test de Student ; les proportions selon le test du Chi². Les comparaisons ont été effectuées à chaque étape pour l'ensemble de la population puis au sein de chacun des 2 groupes (DFT et contrôles). Enfin, les liens statistiques entre, par exemple, le jugement esthétique et la valence émotionnelle ont été testés en comparant les répartitions par le test du Chi² et en étudiant les corrélations de Pearson entre les scores.

Enfin, les scores d'intensité de la réaction émotionnelle ont été comparés grâce à une analyse de variance (ANOVA) ; les séries étant comparées deux à deux selon le post-test de Bonferroni.

L'utilisation de ces différents tests se justifie par le grand nombre de données analysées qui permet de considérer les distributions comme gaussiennes. Ce point a en outre été vérifié par l'analyse visuelle des distributions.

Les données ont été traitées sous EXCEL® de la suite MICROSOFT OFFICE® professionnelle plus 2010. Les analyses ont été réalisées sous GRAPHPAD Prism® 5 pour Windows v.5.02 et sous IBM SPSS® v19.0.

1.3 Résultats

Les patients ont réalisé la tâche de manière tout à fait satisfaisante, notamment aucun n'a souhaité interrompre la tâche.

1.3.1 Caractéristiques des deux populations

(Tableau 21)

La moyenne d'âge pour les 2 groupes était de 66 ans. Le sex ratio est en faveur des hommes pour le groupe DFT ce qui est en accord avec les données épidémiologiques de cette maladie (Ratnavalli, 2002). On ne retrouvait pas de différence significative concernant le niveau d'études et l'expérience de l'art, pour les années d'études concernant les arts plastiques, les visites de musées et la réalisation d'arts plastiques ; en revanche, le nombre d'heures par mois passées à regarder des œuvres d'art et la lecture ayant trait à l'art étaient plus important chez les témoins.

Aucun des patients n'était pris en charge dans un groupe artistique que ce soit en soins ou en accueil de jour.

Tableau 21. Caractéristiques des deux populations pour la tâche TaBeau

	15 vfdFT	15 Contrôles	<i>p</i>
Sexe (f/m)	4/11	8/7	<i>NS</i>
Âge	67 [45-76]	67 [53-76]	<i>NS</i>
Études (an)	9 [4-1]	12 [5-15]	<i>NS</i>
Études d'art (an)	0 [0-4]	1 [0-5]	<i>NS</i>
Lecture d'art (h)	0[0-2]	1 [0-6]	0,032
Visites d'art (h)	0[0-2]	1 [0-3]	0,015
Production artistique (h)	0[0-1]	0 [0-4]	<i>NS</i>

1.3.2 Résultats de la tâche 1

Analyse des temps de réponse (Figure 17)

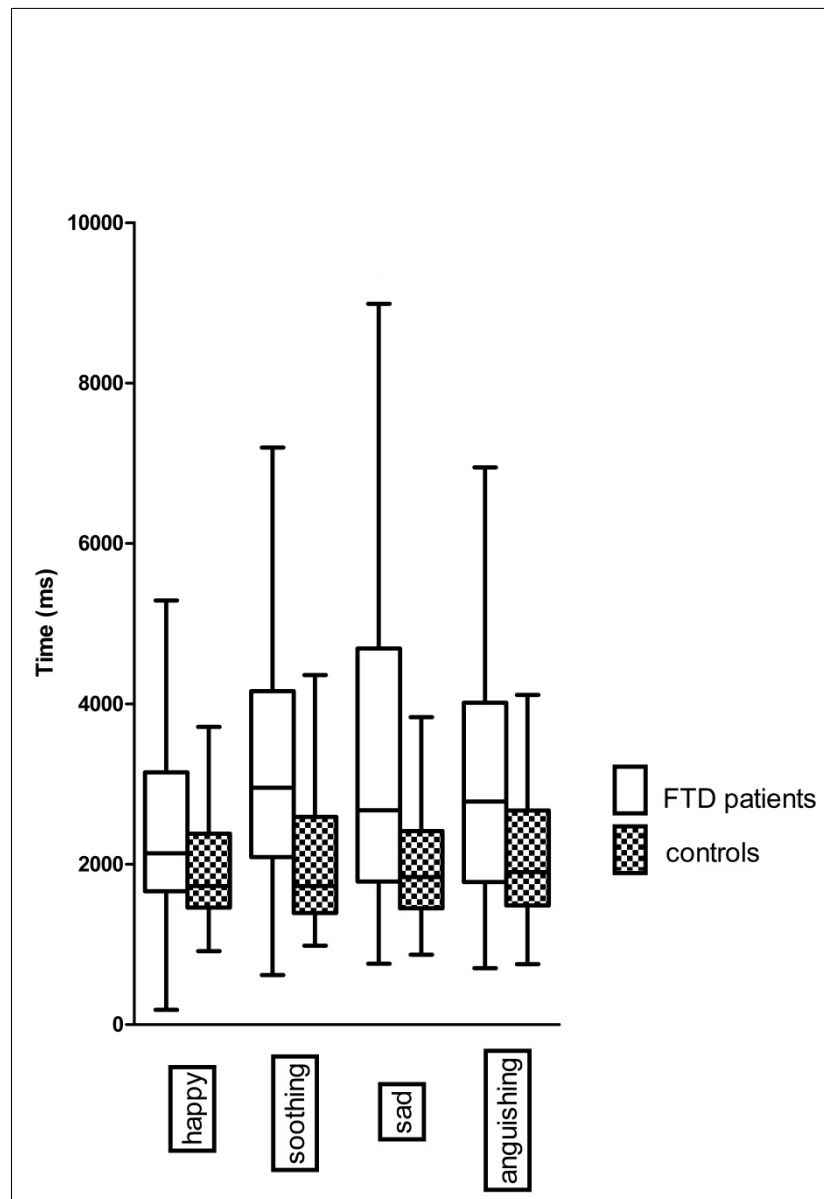
Pour l'ensemble de la tâche, les temps de réalisation pour les patients vfDFT sont beaucoup plus longs que pour les témoins ($p < 10^{-6}$).

L'analyse de variance des temps de réponses concernant l'ensemble de la population étudiée n'a pas mis en évidence de différence significative selon le type de stimuli. On ne retrouve pas non plus de différence dans le groupe témoin. Par contre, lorsque l'on s'intéresse au groupe vfDFT, on observe, à la différence du groupe des témoins, une différence significative pour les temps de réponse aux items jugés joyeux par rapport aux items jugés tristes, les patients répondant plus vite pour les items joyeux ($p < 0,01$). Il existe également une différence significative pour les temps de réponse entre les tableaux considérés comme joyeux et apaisant ; les patients répondant plus vite pour les items joyeux par rapport aux items apaisants ($p < 0,01$).

Analyse du nombre de bonnes réponses

L'ensemble des sujets a commis 11% d'erreurs. Les témoins en ont commis 4% et les DFT 18% ($p < 10^{-6}$). On n'a pas montré de différence significative pour le nombre d'erreurs en fonction du choix de l'adjectif (joyeux, apaisant, triste, angoissant).

Figure 17. Analyse des temps de réponses pour la tâche implicite



Les temps de réponse sont représentés par des boîtes à moustaches, pour les 2 groupes de sujets (patients DFT et contrôles) pour chacune des quatre catégories de peintures (un des quatre adjectifs suivants: «joyeux», «apaisant», «triste» ou «angoissant» selon la qualification faite par le sujet dans la tâche 2). Les boîtes à moustaches sont représentées selon la méthode de Tukey.

La comparaison intra-groupe (en analyse de la variance) n'a révélé aucune différence chez les contrôles pour les temps de réponse en fonction de la catégorie des adjectifs alors qu'elle montre des différences entre les catégories dans le groupe des patients DFT (test de Kruskal-Wallis; $p < 10^{-4}$). Dans le groupe DFT, le temps de réponse pour les peintures qualifiées avec l'adjectif «joyeux» était significativement plus court que le temps de réponse pour les catégories «triste» ou «apaisant» (test de comparaison multiple de Dunn; $p < 0,01$).

La comparaison inter-groupe (test de Mann-Whitney) a montré que le temps de réponse était plus élevé chez les patients que chez les contrôles quelle que soit la catégorie ($p < 10^{-2}$ pour «joyeux» et $p < 10^{-4}$ pour les trois autres catégories).

1.3.3 Résultats de la tâche 2

La tâche est réalisée dans son ensemble par les témoins et les DFT.

L'analyse des temps de réponse : comparaison entre les groupes

(Figure 18)

Les résultats des temps de réponse en fonction des différents stimuli sont présentés dans la Figure 18. Le temps A correspond à la présentation initiale du tableau après laquelle le sujet est invité à appuyer sur la barre espace pour débiter les questions s'y rapportant. Le temps B est le temps pour répondre à la question « est-ce que cela vous touche ? ». Le temps C correspond au temps pour le choix « beau/laid », le temps D pour « agréable/désagréable » et le temps E le temps nécessaire pour le choix de l'adjectif.

Lorsque le tableau est présenté (Temps A), les patients DFT vont beaucoup plus vite que les témoins pour débiter la tâche ($p=0,001$).

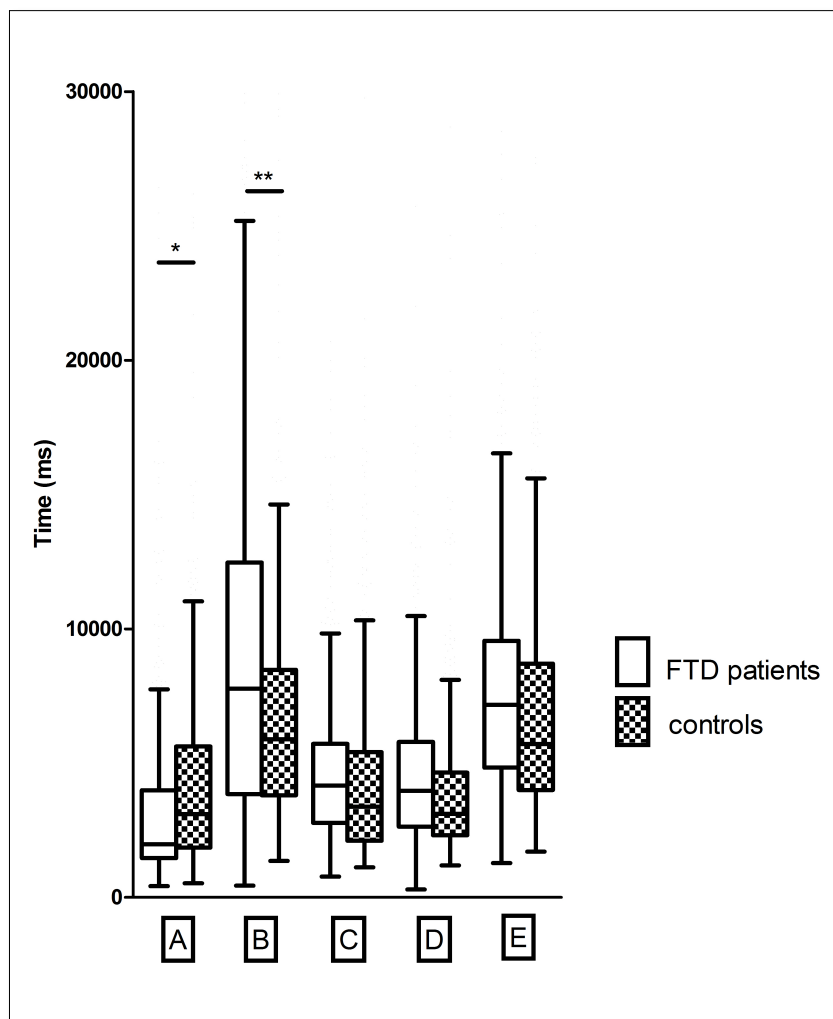
A la question « est-ce que cela vous touche ? » (Temps B), les DFT mettent beaucoup plus de temps à répondre que les témoins ($p<10^{-6}$).

Concernant les Temps C (beau/laid), D (agréable/désagréable) et E (choix adjectif), il n'y a pas de différences significatives entre les deux groupes.

Si on compare les temps de réaction en fonction du jugement esthétique (beau/laid), les témoins, s'ils jugent un tableau laid, regardent plus longtemps le tableau (biais de négativité) que s'ils le jugent beau ; ils mettent également plus de temps quand il est laid que lorsqu'ils le trouvent beau pour décider s'ils le trouvent agréable ou désagréable (temps D) et en revanche, ils décident plus vite du choix de l'adjectif.

Concernant les patients DFT, seul le temps B (est-ce que cela vous touche) est différent. Il est plus lent quand le tableau est jugé beau que quand il est trouvé laid (biais de positivité).

Figure 18. Analyse des temps de réponses pour la tâche explicite



Les comparaisons des temps de réponses entre les patients vDFT et les contrôles sont représentées par des boîtes à moustaches selon la méthode de Tukey. Temps **A** : temps de présentation initiale de la peinture ; Temps **B** : temps pour répondre à la question « est-ce que cela vous touche ? » ; Temps **C** : temps pour choisir « beau/laid » ; Temps **D** : « agréable/désagréable » ; Temps **E** : temps pour choisir l'un des 4 adjectifs. Chaque réponse est comparée entre les 2 groupes avec un test de Student. Les différences significatives sont indiquées par des astérisques (* $p < 10^{-3}$; ** $p < 10^{-4}$).

Pertinence, valence et jugement artistique

(Tableau 22)

Concernant la *pertinence émotionnelle* (réponse à la question « *est-ce que cela vous touche ?* ») : on observe une différence significative entre les 2 groupes, les patients DFT étant beaucoup moins touchés par les tableaux que les contrôles ($p < 10^{-3}$).

Concernant le *jugement esthétique* (laid/beau), les patients DFT jugent les tableaux plus souvent laids que les sujets contrôles ($p < 10^{-6}$), avec une intensité différente selon la connotation du jugement. L'intensité est en effet plus importante pour les tableaux jugés laids.

Concernant la *valence émotionnelle* (agréable/désagréable), les patients DFT jugent les tableaux plus souvent désagréables que les contrôles ($p < 10^{-6}$). L'arousal est plus intense pour les patients DFT en comparaison aux sujets contrôles.

Le jugement esthétique et la valence émotionnelle sont corrélés entre eux dans la population constituée par l'ensemble des participants et dans chacun des 2 groupes.

L'intensité du jugement esthétique et l'intensité de la valence émotionnelle sont également corrélés pour l'ensemble des sujets et chacun des 2 groupes ($p < 10^{-6}$) c'est-à-dire que plus un tableau est considéré comme laid avec une forte intensité de réponse sur l'échelle de Likert, plus celui-ci est considéré comme désagréable avec une forte intensité de réponse.

Nous avons également étudié la corrélation entre le jugement esthétique et l'intensité. L'intensité du jugement est plus élevée quand le tableau est jugé laid pour les patients DFT ($p < 10^{-6}$). Pour le groupe contrôle, en revanche, le choix "beau" ou "laid" n'influence pas l'intensité. Concernant la valence, une corrélation significative a été mise en évidence entre le choix "désagréable" et un fort arousal sur l'échelle de Likert pour les patients vfDFT ($p < 10^{-6}$), et le groupe contrôle ($p < 10^{-2}$).

Tableau 22. Pertinence, valence et jugement artistique

		vfDFT	Contrôles	<i>p</i>
Pertinence émotionnelle	Intensité	2,6	4,1	<10⁻⁴
Jugement esthétique	Beau/Laid	176/304	263/217	<10⁻⁶
	Intensité (0 to 9)	5,86	5,5	0,011
Valence émotionnelle	Agréable/Désagréable	200/280	271/209	<10⁻⁶
	Intensité (0 to 9)	5,94	5,63	<i>ns</i>
	Arousal (-9 +9)	-1,54	0,5	<10⁻³
Choix de l'adjectif	Intensité	5,83	5,63	<i>ns</i>

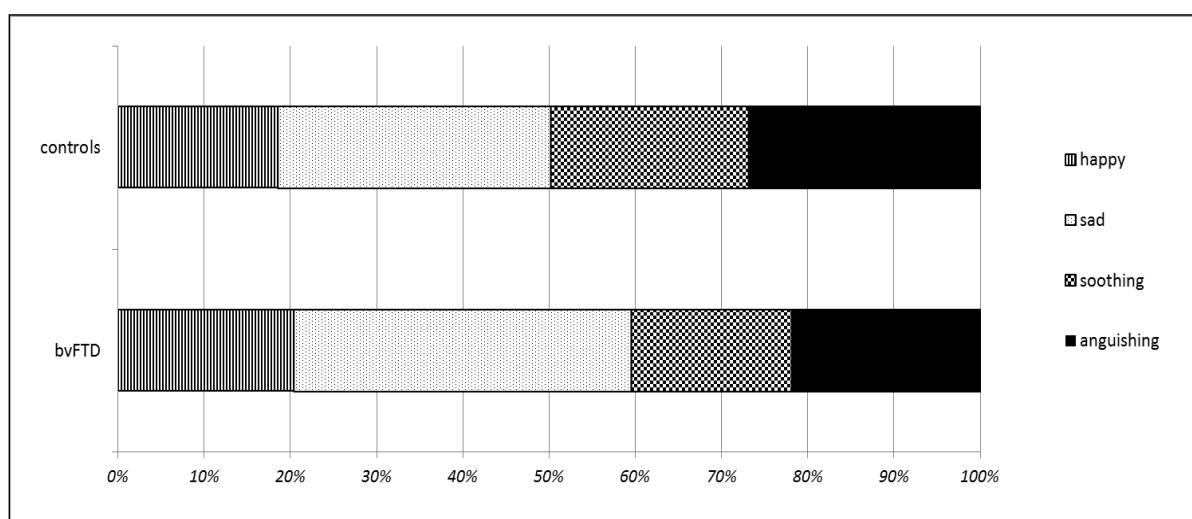
Comparaison entre les patients vfDFT et les contrôles : les différences significatives pour le jugement esthétique et la valence émotionnelle (test de CHI 2) et pour les intensités (Bonferroni) sont indiquées en gras.

Réaction émotionnelle

Concernant la *réaction émotionnelle* (Figure 19) évaluée par le choix d'un adjectif, on note une différence significative entre les 2 groupes ($p < 0,03$). L'adjectif « triste » est de loin le plus fréquemment choisi par les patients et cette différence (« triste » *versus* les autres adjectifs) est statistiquement significative entre les 2 groupes. Si on compare le choix des adjectifs par paires (angoissant/apaisant *versus* triste/joyeux), on observe qu'il existe une différence significative entre les deux groupes, les patients DFT choisissant plus souvent un des adjectifs de la paire « joyeux/triste » ($p < 0,02$) que les contrôles qui eux choisissent les deux types d'adjectifs de manière équilibrée.

L'analyse du choix des adjectifs (choix « observé ») comparé au qualificatif initial des tableaux (qualificatifs « théoriques ») montre une grande hétérogénéité des réponses. Celle-ci est statistiquement plus marquée chez les patients DFT dont le choix se porte beaucoup plus souvent sur la paire d'adjectifs « triste »/ «joyeux » (Tableau 23).

Figure 19. Réaction émotionnelle : choix de l'adjectif selon les groupes



Comparaison du choix de l'adjectif entre les patients vFTD et les contrôles. Les résultats sont présentés en pourcentage. La distribution des choix d'adjectifs est différente entre les 2 groupes ($p < 0.03$). L'adjectif « triste » est statistiquement différent entre les 2 groupes ($p < 0.02$). Les témoins choisissent les 2 paires d'adjectifs ("joyeux-triste" vs "angoissant-apaisant") dans les mêmes proportions alors que les patients DFT choisissent plus souvent la paire "joyeux-triste" ($p < 0.02$) et l'adjectif « triste » plus que les 3 autres.

Tableau 23. Adjectif choisi par l'ensemble des sujets selon le type de tableau

	adjectif choisi				total
	angoissant	apaisant	joyeux	triste	
type de tableau					
angoissant	99	30	18	93	240
apaisant	45	<u>77</u>	39	79	240
joyeux	28	55	113	44	240
triste	62	37	17	124	240
total	234	199	187	340	960

1.3.4 Résultats des tests neuropsychologiques pour le groupe vfDFT

(Tableau 24)

Les patients vfDFT présentaient des scores pathologiques aux épreuves de cognition sociale que sont le reading mind in the eyes, le test d'Ekman, le test des faux pas. L'échelle DAPHNE permettant l'inventaire comportemental des patients DFT trouve des scores élevés pour l'émoussement affectif, la perte d'initiative avec apathie, la négligence physique et l'hyperoralité.

Tableau 24. Résultats des tests neuropsychologiques des patients vfDFT (n=15)

		moyenne \pm SD
MMSE		23,3 \pm 4,1
DO 80		74,9 \pm 5,9
Zoo	Temps de latence	90,8 \pm 100
	Temps d'exécution	126 \pm 114
	Détection /10	8,9 \pm 1,5
	Explication /100	48,6 \pm 33
Test des « Faux pas »	Non intentionnalité /100	23,4 \pm 25
	Score d'attrition /100	41,1 \pm 35
	Score global /60	31,9 \pm 13,5
Reading mind in the eyes	Score global /36	17,5 \pm 4,2
	Score global/35	21,6 \pm 6,3
	Joie/5	4,8 \pm 0,6
Test d'Ekman	Surprise /5	3 \pm 1,3
	Peur /5	1,7 \pm 1,5
	Dégoût /5	3,4 \pm 1,4
	Tristesse /5	2,2 \pm 1,2
	Colère /5	2,8 \pm 1,6
	Neutre /5	3,5 \pm 1,2
DAPHNE 6 (6 domaines)	Score total /6	5,4 \pm 0,6
DAPHNE 40 (10 items)	Score total	16,1 \pm 5,4
DAPHNE	perte des convenances sociales /4	1,2 \pm 1,1
	Jovialité inappropriée /4	1,1 \pm 1,1
	Dépenses inconsidérées /4	1,6 \pm 1,3
	Désinhibition sexuelle /4	0,7 \pm 0,9
	Perte d'initiative, d'intérêt social /4	2,7 \pm 0,9
	Émoussement affectif, indifférence /4	2,2 \pm 0,8
	Idées fixes, comportements stéréotypés /4	1,4 \pm 1,1
	Troubles alimentaires, préférences nouvelles pour les sucreries /4	1,6 \pm 1,1
	Boulimie, gloutonnerie/4	1,9 \pm 1,3
	Négligence personnelle /4	1,9 \pm 1,1

1.3.5 Relations entre émotions (Tâche Tableau) et évaluations neuropsychologiques

(Tableaux 25 et 26)

Concernant l'efficacité cognitive globale, le MMS n'interfère pas avec la pertinence émotionnelle (« *est-ce que cela vous touche ?* »), ni avec le choix de l'adjectif. En revanche, les patients ayant les MMS les plus bas trouvent les tableaux plus laids et plus désagréables avec un plus fort arousal de manière statistiquement significative.

Le score global d'Ekman n'est lié statistiquement ni à la pertinence émotionnelle, ni au jugement esthétique, ni à la valence, ni à l'arousal. Le fait de mieux reconnaître les émotions n'interfère pas positivement avec la pertinence émotionnelle sauf pour la peur.

On note un lien statistique entre le score d'Ekman et le choix de l'adjectif, les patients ayant le meilleur score au test d'Ekman choisissant plus l'adjectif « joyeux ». La comparaison des différentes réponses au test de reconnaissance des émotions faciales et celles de la tâche Tableau montre que plus les sujets reconnaissent la peur, le dégoût et le neutre, plus ils jugent les tableaux « beau » et « agréable ». En revanche, mieux ils reconnaissent la colère, plus ils les jugent « laid » et « désagréable ». À noter que la meilleure reconnaissance de la joie, la surprise et la tristesse n'est pas liée au jugement esthétique et émotionnel.

Concernant l'évaluation comportementale, un score plus élevé à DAPHNE 40 est relié significativement à un moindre ressenti émotionnel, à un jugement de laideur et de valence négative (choix « désagréable ») plus fréquents. L'arousal et le choix de l'adjectif triste est également lié à un score DAPHNE 40 élevé. Si l'on regarde le détail des différents items, on voit que la perte des convenances sociales, l'apathie, l'émoussement affectif et la négligence sont liés à des jugements négatifs en termes de pertinence émotionnelle, jugement esthétique, valence émotionnelle et arousal. À noter un lien contraire entre la désinhibition sexuelle et la pertinence émotionnelle, les patients ayant un score de désinhibition sexuelle le plus élevé, étant plus touché par les tableaux ; autre résultat intéressant, le choix de l'adjectif « joyeux », plus fréquent chez les patients ayant un score de jovialité élevé.

Tableau 25. Liens statistiques entre émotions et évaluations neuropsychologiques chez les patients DFT

	pertinence émotionnelle			jugement esthétique			valence émotionnelle			arousal	
	touché	peu ou pas touché	p-value	beau	laïd	p-value	agréable	désagréable	p-value	r _s rho de Spearman	p-value
MMS	23,7 ±4,3	23,0 ±3,7	0,0523	24,8 ±4,0	22,3 ±3,7	<10 ⁻⁴	24,0 ±4,3	22,7 ±3,7	0,0005	0,121	0,0081
DAPHNE											
DAPHNE6	5,4 ±0,5	5,4 ±0,7	NS	5,2 ±0,5	5,5 ±0,6	<10 ⁻⁴	5,3 ±0,5	5,5 ±0,7	0,0099	-0,174	0,0001
DAPHNE40	15,2 ±5,7	16,7 ±4,8	0,0017	13,7 ±4,8	17,5 ±5,0	<10 ⁻⁴	14,8 ±5,4	17,0 ±5,0	<10 ⁻⁴	-0,173	0,0001
item1 - perte des convenances	1,1 ±1,1	1,5 ±1,1	0,0002	0,8 ±0,8	1,6 ±1,1	<10 ⁻⁴	1,0 ±1,0	1,5 ±1,1	<10 ⁻⁴	-0,270	<10 ⁻⁴
item2 - jovialité	0,9 ±1,1	1,1 ±1,2	NS	0,9 ±1,1	1,1 ±1,2	NS	1,1 ±1,1	1,0 ±1,2	NS	-0,079	0,0834
item3 - dépenses	1,5 ±1,2	1,7 ±1,4	NS	1,3 ±1,1	1,9 ±1,4	<10 ⁻⁴	1,4 ±1,2	1,8 ±1,4	0,0005	-0,093	0,0485
item4 - désinhibition sexuelle	0,9 ±1,0	0,6 ±0,8	0,0001	0,8 ±1,1	0,7 ±0,9	NS	0,4 ±1,0	0,7 ±0,9	0,0427	0,064	NS
item5 - perte d'initiative	2,5 ±0,9	2,8 ±0,8	<10 ⁻⁴	2,3 ±0,8	2,9 ±0,8	<10 ⁻⁴	2,4 ±0,8	2,9 ±0,9	<10 ⁻⁴	-0,187	<10 ⁻⁴
item6 - érousement affectif	2,0 ±0,7	2,3 ±0,8	<10 ⁻⁴	1,9 ±0,7	2,4 ±0,7	<10 ⁻⁴	2,0 ±0,7	2,3 ±0,7	<10 ⁻⁴	-0,195	<10 ⁻⁴
item7 - idées fixes	1,4 ±1,1	1,4 ±1,1	NS	0,1 ±1,0	1,6 ±1,1	<10 ⁻⁴	1,2 ±1,2	1,5 ±1,0	0,0103	-0,128	0,0049
item8 - troubles alimentaires	1,5 ±0,8	1,7 ±1,1	0,0500	1,5 ±0,7	1,7 ±1,1	0,0144	1,6 ±0,7	1,6 ±1,1	NS	-0,040	NS
item9 - boulimie	1,7 ±1,3	2,0 ±1,2	0,0468	1,7 ±1,2	2,0 ±1,3	0,0175	1,9 ±1,2	1,9 ±1,3	NS	0,073	NS
item10 - hygiène	1,7 ±0,9	2,0 ±1,2	0,0003	1,6 ±1,0	2,0 ±1,1	<10 ⁻⁴	1,6 ±0,9	2,1 ±1,1	<10 ⁻⁴	-0,148	0,0011
Ekman											
global	21,0 ±6,5	22,0 ±5,8	0,0737	22,0 ±6,7	21,3 ±5,6	NS	21,7 ±6,8	21,5 ±5,5	NS	0,055	NS
item1 - joie	4,6 ±0,7	4,9 ±0,4	<10 ⁻⁴	4,7 ±0,6	4,8 ±0,5	0,0996	4,7 ±0,6	4,8 ±0,5	NS	-0,199	<10 ⁻⁴
item2 - surprise	2,9 ±1,2	3,2 ±1,2	0,0028	3,0 ±1,2	3,1 ±1,2	NS	3,0 ±1,3	3,1 ±1,2	NS	-0,024	NS
item3 - peur	1,9 ±1,4	1,6 ±1,4	0,0131	2,0 ±1,4	1,5 ±1,4	0,0004	2,0 ±1,4	1,5 ±1,4	0,0002	0,212	<10 ⁻⁴
item4 - dégoût	3,5 ±1,4	3,4 ±1,4	NS	3,7 ±1,3	3,2 ±1,4	0,0003	3,7 ±1,3	3,3 ±1,4	0,0017	0,196	<10 ⁻⁴
item5 - tristesse	2,1 ±1,1	2,3 ±1,3	0,0534	2,3 ±1,2	2,2 ±1,2	NS	2,3 ±1,2	2,2 ±1,2	NS	0,019	NS
item6 - colère	2,5 ±1,8	3,1 ±1,4	<10 ⁻⁴	2,5 ±1,8	3,1 ±1,4	<10 ⁻⁴	2,5 ±1,8	3,1 ±1,4	<10 ⁻⁴	-0,177	0,0002
item7 - neutre	3,4 ±1,2	3,5 ±1,1	NS	3,7 ±1,3	3,4 ±1,0	0,0006	3,6 ±1,4	3,4 ±0,9	0,0941	0,067	NS

Les scores obtenus aux différentes épreuves neuropsychologiques sont comparés (test de Student) selon 2 modalités : successivement « touché » versus « peu ou pas touché » (pertinence émotionnelle) puis « beau » versus « laïd » (jugement esthétique) et enfin « agréable » versus « désagréable » (valence émotionnelle). Leur lien (corrélation de Spearman) est ensuite envisagé avec l'arousal (intensité qui peut être soit négative dans le cas d'une émotion jugée comme une expérience désagréable, soit positive dans le cas contraire). Les liens statistiquement significatifs sont matérialisés par des cases colorées en bleu dans le cas où les scores reflétant un bilan plus altéré sont observés pour les patients peu ou pas touchés, jugeant les tableaux laïds, ou témoignant d'une expérience désagréable ou enfin ceux ayant un arousal plus bas. En revanche, les liens statistiques observés dans un sens opposé sont en orange. Les couleurs sont plus intenses en cas de lien statistiquement plus marqué : zones colorées claires pour 0,01 < p < 0,05 et plus foncées pour p < 0,01.

Tableau 26. Liens statistiques entre réaction émotionnelle (choix de l'adjectif) et évaluations neuropsychologiques chez les patients DFT

	choix de l'adjectif				p-value	choix de l'adjectif (2)		
	1 apaisant	2 triste	3 angoissant	4 joyeux		triste	autre adjectif	p-value
MMS	22,8 ±4,3	23,2 ±3,6	23,4 ±3,8	23,7 ±4,4	NS	23,2 ±3,7	23,3 ±4,2	NS
DAPHNE								
DAPHNE6	5,5 ±0,6	5,4 ±0,7	5,4 ±0,6	5,4 ±0,6	NS	5,4 ±0,7	5,4 ±0,6	NS
DAPHNE40	15,8 ±5,2	17,1 ±5,1	14,2 ±4,8	16,4 ±5,5	NS	17,1 ±5,1	15,4 ±5,3	0,0005
item1 - perte des convenances	0,8 ±0,9	1,4 ±1,1	1,3 ±1,1	1,6 ±1,1	<10 ⁻⁴	1,4 ±1,1	1,3 ±1,1	NS
item2 - jovialité	1,0 ±1,1	1,1 ±1,1	0,7 ±1,1	1,2 ±1,2	0,0049	1,1 ±1,1	1,0 ±1,2	NS
item3 - dépenses	1,6 ±1,4	1,5 ±1,4	1,8 ±1,4	1,9 ±1,2	0,0750	1,5 ±1,4	1,8 ±1,3	0,0184
item4 - désinhibition sexuelle	0,8 ±1,1	0,8 ±0,9	0,4 ±0,7	1,0 ±1,0	0,0001	0,8 ±0,9	0,7 ±0,9	NS
item5 - perte d'initiative	2,5 ±0,9	3,0 ±0,9	2,5 ±0,8	2,5 ±0,7	<10 ⁻⁴	3,0 ±0,9	2,5 ±0,8	<10 ⁻⁴
item6 - émoussement affectif	2,2 ±0,8	2,2 ±0,7	2,2 ±0,8	2,1 ±0,8	NS	2,2 ±0,7	2,2 ±0,8	NS
item7 - idées fixes	1,2 ±1,2	1,5 ±1,1	1,2 ±0,9	1,6 ±1,0	0,0065	1,5 ±1,1	1,4 ±1,1	NS
item8 - troubles alimentaires	1,6 ±0,9	1,9 ±1,1	1,3 ±0,8	1,5 ±0,8	<10 ⁻⁴	1,8 ±1,1	1,5 ±0,8	<10 ⁻⁴
item9 - boulimie	2,1 ±1,1	2,0 ±1,3	1,3 ±1,2	1,9 ±1,3	<10 ⁻⁴	2,0 ±1,3	1,8 ±1,2	0,0254
item10 - hygiène	2,0 ±0,8	2,3 ±1,1	1,7 ±1,0	1,2 ±1,0	<10 ⁻⁴	2,3 ±1,1	1,6 ±1,0	<10 ⁻⁴
Ekman								
global	21,8 ±5,7	21,6 ±5,4	20,3 ±6,1	23,0 ±7,7	0,0320	21,6 ±5,4	21,6 ±6,5	NS
item1 - joie	4,9 ±0,3	4,9 ±0,4	4,6 ±0,7	4,7 ±0,7	0,0002	4,9 ±0,4	4,7 ±0,6	0,0208
item2 - surprise	3,1 ±1,2	3,0 ±1,1	2,9 ±1,2	3,4 ±1,5	0,0502	3,0 ±1,1	3,1 ±1,3	NS
item3 - peur	1,9 ±1,3	1,6 ±1,4	1,5 ±1,5	2,2 ±1,4	0,0031	1,6 ±1,4	1,8 ±1,5	NS
item4 - dégoût	3,5 ±1,4	3,4 ±1,3	3,3 ±1,3	3,6 ±1,6	NS	3,4 ±1,3	3,5 ±1,4	NS
item5 - tristesse	2,4 ±0,9	2,2 ±1,1	2,1 ±1,2	2,4 ±1,6	NS	2,2 ±1,1	2,3 ±1,3	NS
item6 - colère	2,5 ±1,7	3,2 ±1,4	2,5 ±1,6	3,1 ±1,6	0,0001	3,2 ±1,4	2,6 ±1,7	0,0003

Les scores obtenus aux différentes épreuves neuropsychologiques sont comparés (ANOVA) selon l'adjectif choisi (apaisant, triste, joyeux ou angoissant) puis selon 2 modalités (« triste » versus les 3 autres ; test de Student). Les liens statistiquement significatifs sont matérialisés par des cases colorées en bleu dans le cas où les scores reflétant un bilan plus altéré sont observés pour les patients jugeant les tableaux tristes. En revanche, les liens statistiques observés dans un sens opposé sont en orange. Les couleurs sont plus intenses en cas de lien statistiquement plus marqué : zones colorées claires pour $0,01 < p < 0,05$ et plus foncées pour $p < 0,01$.

1.4 Discussion

Plusieurs études ont montré une altération précoce de la cognition sociale et émotionnelle chez les patients vfDFT (Rahman, 1999; Lough, 2001; Torralva, 2009; Funkiewiez, 2012) en lien avec l'atteinte orbitofrontale. Pour autant les patients ont des régions pariétales et occipitales préservées et de ce fait, ne sont pas agnosiques. Ils peuvent donc regarder formellement des œuvres d'art. La question en suspens est celle de leur ressenti vis-à-vis de ces œuvres.

La tâche TaBeau nous a permis de mettre en évidence d'importantes différences entre une population de patients vfDFT et une population témoin : différence de jugement esthétique, de valence, de réaction émotionnelle et de pertinence émotionnelle. Les patients DFT ont en effet une pertinence émotionnelle très différente de celle des témoins vis-à-vis des tableaux abstraits. Ils trouvent également plus souvent les tableaux laids et désagréables. Valence et esthétique sont par ailleurs bien corrélés: trouver quelque chose de désagréable prédit donc de le trouver laid et réciproquement. Enfin, ils choisissent également plus souvent l'adjectif triste pour les qualifier.

Peu d'études se sont intéressées à cette question du jugement esthétique dans la littérature, y compris chez les sujets sains. Comme on l'a vu précédemment, Halpern et O'Connor ont montré une stabilité de la préférence artistique chez des patients DFT sachant que l'étude portait chez seulement 9 patients (4 vfDFT, 3 patients aphasiques non fluents et 2 patients avec un variant sémantique) (Halpern et O'Connor, 2013). Les patients réalisaient à 15 jours d'intervalle 3 tâches successives. La première consistait à classer selon leur préférence, 8 cartes représentant des œuvres d'art (figuratives, abstraites ou semi figuratives). Les 2 autres tâches étaient des tâches contrôles (classement de visages humains, classement de photographies d'objets par taille).

1.4.1 Traitement implicite

On observe chez les patients vfDFT à la différence du groupe des témoins, une différence significative pour les temps de réponse aux items jugés tristes par rapport aux items jugés joyeux, les patients répondant plus lentement pour les items tristes ($p < 0,01$). Il existe donc en implicite, un effet de biais attentionnel pour la tristesse. Ceci suggère que les tableaux connotés négativement « ne sont pas neutres » pour les patients et qu'ils continuent donc à traiter la valence. Ce biais de négativité est classiquement rapporté chez les sujets sains mais également dans de nombreuses pathologies, notamment la dépression (Mogg et Bradley, 1998). L'importance de ce biais chez nos patients vfDFT plaiderait pour l'hypothèse selon laquelle les items négatifs nécessitent un

traitement plus complexe. Ce traitement négatif nécessite en effet d'importantes capacités attentionnelles (Wentura, 2000) qui par définition font souvent défaut aux patients vfDFT. Les patients DFT sont également beaucoup plus lents pour accomplir la tâche. Ceci expliquerait l'importante différence avec les témoins qui eux pour cette tâche implicite, n'ont pas de biais quel que soit la valence des tableaux présentés.

1.4.2 Jugement esthétique et abstraction

Dans notre travail les patients vfDFT conservent comme les témoins une capacité à émettre un jugement esthétique. Ils ne sont pas déroutés par la question, et leurs réponses au vu des analyses sont cohérentes. En revanche, ils n'ont clairement pas les mêmes réactions vis-à-vis de l'art abstrait que les témoins puisque les tableaux leur paraissent plus souvent laids avec un biais esthétique négatif significatif.

Lagarde et al. ont montré récemment que les patients vfDFT avaient moins la capacité d'imaginer, de faire « abstraction » (Lagarde, 2015) que les témoins. Ils ont étudié chez une population vfDFT comparées à des patients contrôles, PSP et Alzheimer un paradigme expérimental appelé « verbal concept formation task » qui est basée sur des tests de similitudes. Les patients vfDFT reliaient les items sur des bases concrètes plutôt qu'abstraites contrairement aux témoins (pour la comparaison soie et laine, les sujets diront davantage vêtement que tissu). Ce déficit semble en lien, toujours selon les travaux de ces auteurs, avec le noyau caudé et le lobe frontal gauche. On comprend que si les informations descendantes ("top down") ne permettent pas d'accéder au concept ou à la signification, l'expérience sera déplaisante et le jugement esthétique négatif. « *When is not possible to understand the art work or when adequate topdown information about concept and possible meaning are not available, displeasure results and the aesthetics judgment might also be negative* » (Leder, 2004).

La corrélation MMS bas et donc efficacité cognitive globale basse et jugement esthétique de laideur (corrélation qui n'est pas retrouvée pour la pertinence), plaide également dans ce sens.

D'autres travaux ont également montré chez les sujets sains, l'implication du lobe frontal gauche dans le jugement esthétique (qualifier un stimulus de « beau ») (Cela-Conde, 2004)

1.4.3 Pertinence

Lorsqu'on demande aux sujets vfDFT s'ils sont touchés c'est-à-dire quelle est leur pertinence émotionnelle, ils sont beaucoup plus lents dans leur réponse que les témoins ce qui montre que pour cette question, ils ne se précipitent pas pour répondre. Est-ce à dire qu'ils sont en difficultés pour ressentir ou exprimer leurs émotions ?

Ceci est observé particulièrement lorsque le tableau est jugé beau. Les témoins ont, eux, à l'inverse un biais de négativité puisqu'ils regardent plus longtemps les tableaux laids. Ce résultat s'oppose à celui de la tâche implicite, en apparence. Mais ici la tâche est, de manière explicite, un traitement émotionnel. Les patients DFT qui ne sont majoritairement pas touchés et trouvent les tableaux laids et désagréables seraient ainsi en difficulté pour se prononcer devant un tableau connoté positivement. Alors que les témoins eux, dans ce traitement explicite, ont un traitement plus rapide des émotions positives, c'est-à-dire le biais de négativité classique dans la littérature (Unkelbach, 2008) comme on l'a vu précédemment. Les patient vfDFT se distinguent des témoins en perdant le biais de négativité qu'ils avaient en implicite mais en conservant un traitement émotionnel puisqu'il y a cette fois un biais de positivité.

Par ailleurs, la diminution de pertinence émotionnelle observée chez les sujets vfDFT, qui sont moins touchés par les tableaux que les témoins, est statistiquement en lien avec les symptômes comportementaux de type émoussement affectif, indifférence et manque d'empathie mais également l'apathie et la négligence. Le patient vfDFT spectateur de l'art perdrait la pertinence de cette expérience comme la pertinence de quantité d'activités humaines, « les sujets seraient peu concernés » par l'art comme ils le sont peu pour beaucoup de situations rapportées par leur proche.

1.4.4 Valence

Les sujets vfDFT jugent les tableaux plus souvent « désagréables » que les témoins.

Bédoin et al. en 2009 ont, chez des patients DFT avec syndrome de Diogène, mis en évidence que contrairement aux sujets contrôles appariés par l'âge, les patients DFT mettaient plus de temps à effectuer une tâche de décision lexicale lorsque les mots étaient inducteurs de l'émotion « dégoût » ainsi que dans une tâche implicite de comparaison numérique sur support de photos induisant du dégoût. Les patients DFT n'apparaissent donc pas insensibles aux scènes induisant du dégoût, comme souvent rapportés, mais traitent différemment des témoins cette émotion.

L'hypothèse avancée par les auteurs est qu'ils pourraient même être attirés par les stimuli dégoûtants ce qui freineraient leur performance avec une analogie avec les jeunes enfants ayant un lobe frontal en construction et étant attirés par les choses sales (Bedoin, 2009). Les patients vfDFT garderaient donc un traitement émotionnel esthétique mais celui-ci se distinguerait de celui des témoins du fait de leur syndrome frontal avec une levée d'inhibition et/ou une attirance pour les choses laides et désagréables et donc susceptibles d'être excitantes et d'induire une réaction. Ceci est un trait clinique fréquent de ces sujets, avec une tendance à la négligence physique et vestimentaire précoce. Ainsi parmi les patients ayant une DFT qui consultent dans un centre mémoire, 36 % répondent dans une cohorte française aux critères de syndrome de Diogène qui incluent la négligence physique, la négligence du domicile et le collectionnisme de déchets, selon Lebert et al. (Lebert, 2005). L'item négligence à l'échelle DAPHNE est d'ailleurs très significativement lié dans notre population à la pertinence, au jugement esthétique de laideur, à la valence désagréable et à l'arousal. On peut également y voir une voie d'explication pour le biais de négativité très fort exprimé par les patients vfDFT dans la tâche implicite.

1.4.5 Réaction émotionnelle

Il est très intéressant de noter que les sujets vfDFT choisissent préférentiellement l'adjectif *triste* pour qualifier un tableau. Si cela témoigne d'une concordance entre les résultats aux tâches de jugement esthétique, de valence émotionnelle et ceux concernant la réaction émotionnelle, ceci n'apparaît pas statistiquement lié avec leurs performances au test d'Ekman. A l'inverse même dans ce test, la tristesse est très mal reconnue alors que la joie l'est très bien. Le cortex cingulaire antérieur est impliqué dans la reconnaissance de la tristesse (Phan, 2002; Vogt, 2003) et cette même région est impliquée dans la non reconnaissance de cette émotion dans la pathologie DFT (Kumfor, 2013). La joie implique des régions plus diffuses et notamment à la fois le cingulum postérieur et le cingulum antérieur. Or les patients vfDFT ont très précocement une atrophie qui touche préférentiellement le cortex orbitofrontal, médial et cingulaire antérieur. Il a également été montré que les mimiques faciales sont nécessaires à une bonne reconnaissance des émotions impliquant les neurones miroirs (Chang, 2014). Les patients vfDFT sont rarement tristes et l'on note même souvent une jovialité inappropriée. Pour autant, cette mauvaise reconnaissance de l'expression faciale « triste » ne semble pas interférer dans notre tâche avec leur réaction émotionnelle. Mais le score global du test d'Ekman influe néanmoins sur la tâche dans le sens où ce sont les patients qui ont le meilleur score en reconnaissance émotionnelle qui choisissent « joyeux ».

1.4.6 En résumé

Les patients vfDFT garderaient donc en apparence un jugement esthétique et émotionnel tant implicite qu'explicite comme en témoigne la bonne corrélation entre le jugement esthétique et la valence.

Mais ils seraient en difficulté en tant que spectateurs sur le plan des processus cognitifs telles que les difficultés d'abstraction (beau/laid) et les difficultés attentionnelles (biais de négativité très important en implicite). Ils apparaissent également déficitaires sur le plan des processus émotionnels que ce soit la pertinence, la valence ou la réaction émotionnelle, ceci apparaissant très liés aux troubles du comportement tel que l'éroussement émotionnel (et/ou le manque d'empathie) qui ici se traduit par le fait d'avoir un moindre ressenti émotionnel devant une œuvre (pertinence) ou bien encore l'apathie, la négligence, notamment concernant l'attraction pour les items tristes.

Nous n'observons donc pas contrairement à Balconi et al. de franche discordance entre le traitement implicite et le traitement explicite des tableaux abstraits. Ces auteurs ont récemment mis en évidence un mismatch entre une tâche implicite enregistrant la conduction cutanée et le rythme cardiaque et une tâche explicite évaluant la valence et l'arousal de 25 stimuli chez 16 patients DFT. Les patients produisaient de bonnes réponses en classant correctement les stimuli présentés (images agréables, désagréables et neutres) mais n'avaient pas de réactions adaptées du système nerveux autonome avec notamment l'absence d'accélération cardiaques devant des stimuli à fort arousal (Balconi, 2015). Le seul mismatch observé dans notre étude se situe entre la tâche implicite avec biais de négativité très important et la tâche explicite de pertinence avec biais positif.

1.4.7 Limites et perspectives

Plusieurs limites à cette étude doivent être soulignées. Tout d'abord, une confirmation de ces résultats sera nécessaire en raison du relativement faible effectif de patients. La réalisation de tests ou d'expériences dans la DFT est toujours difficile car on mesure mal ce qui peut éventuellement relever du manque de motivation de sujets. Ce biais éventuel existe sûrement dans cette tâche mais pas plus que dans l'ensemble des tests qu'ont réalisés nos patients. De plus le profil de réponse suggère que les données sont interprétables.

Un autre point de réflexion porte sur la mauvaise concordance des choix d'adjectifs pour les tableaux entre la tâche telle qu'elle a été validée dans une population de témoins jeunes et nos

résultats tant chez les patients vfDFT que chez les contrôles âgés de 66 ans en moyenne. C'est pourquoi nous avons décidé de baser notre analyse sur le choix des sujets de notre étude plutôt que sur l'attribution première.

Il serait intéressant de développer une tâche utilisant des œuvres d'art figuratif afin de vérifier nos résultats. Si on reprend les fameux travaux de Watanabe depuis 1995, on voit que les pigeons, s'ils sont capables de classer les exemplaires laids et beaux qu'on leur propose (dessin d'enfants) sont aussi capables de généraliser ce jugement esthétique pour des dessins qu'ils n'ont pas vu préalablement (Watanabe, 1995). La classification entre les exemplaires «laid» et «beau» se fonde particulièrement sur la qualité de l'organisation structurale des dessins, les dessins figuratifs étant préférés aux dessins abstraits. On pourrait se demander si dans le développement phylogénétique, le sentiment du beau aurait à voir avec le sens du monde et donc les objets figuratifs. Dans ce sens, les peintures rupestres sont majoritairement des peintures d'animaux, de décors naturels (rochers) d'aplats de mains humaines et de signes très probablement symboliques et comportant très peu de dessins abstraits. Beaucoup d'auteurs, notamment les philosophes, objectivent que la fonction de l'art est avant toute chose, la représentation du monde animé. De ce fait il mérite vraiment de s'intéresser, malgré les biais inhérents à ces items (cultures, goût personnel, représentation), à l'art figuratif.

Enfin, les perspectives d'évaluations écologiques lors de «visites au musées» pourraient venir étayer en situation réelle ces données et permettre de mieux identifier quoi proposer aux sujets comme activité et à quels sujets.

Ce type d'approche cognitive permet donc d'avancer dans la compréhension des interactions entre émotions et troubles du comportement, qui font toute la singularité de cette maladie.

Points forts

Tâche originale évaluant le jugement esthétique et émotionnel des patients vfDFT à l'aide de tableaux abstraits.

La pertinence, la valence et le jugement esthétique seraient modifiés du fait de **l'émoussement affectif et les difficultés d'abstraction** tandis que l'attraction pour les items triste en implicite et en réponse émotionnelle serait ainsi en lien notamment avec la **négligence** des patients.

2 Tâche du Stroop émotionnel : Étude 8

Résumé de l'article

La version émotionnelle de la tâche de Stroop est un des paradigmes expérimentaux les plus utilisés afin d'étudier le biais attentionnel à l'égard de l'information négative. Les patients vfDFT ayant des troubles du ressenti émotionnel, nous avons comparé leurs réponses à des témoins et également des patients Alzheimer, PSP et bipolaires. Cinquante-six patients ont été inclus dans cette étude: 20 patients vfDFT, 19 patients Alzheimer, 13 patients bipolaires et 11 patients PSP ainsi que 13 témoins appariés pour l'âge.

Tout d'abord on note l'absence d'effets de Stroop dans le groupe des témoins.

Tous les groupes de patients sont plus lents que les témoins. Seuls les patients vfDFT ont un effet de biais attentionnel tant pour les items positifs que les négatifs *versus* les items neutres.

Ce paradigme bien que de mise en œuvre et d'interprétation difficile dans les groupes pathologiques, semble permettre la distinction entre vfDFT et les autres groupes pathologiques pour l'effet de valence.

2.1 Introduction

La tâche de Stroop a été créée en 1935 et est souvent utilisée pour étudier les processus attentionnels et plus précisément l'attention sélective. Cette tâche consiste à dénommer la couleur de l'encre avec laquelle des items sont écrits et à ignorer l'item lui-même. Ces items peuvent être de quatre types : des symboles sans signification (par exemple des X), des non-mots, des mots ou des noms de couleur. L'étude des temps de réponse révèle une différence entre le temps nécessaire pour dénommer la couleur avec laquelle un nom de couleur est écrit (condition expérimentale) et le temps mis pour dénommer la couleur d'un symbole, d'un non-mot ou d'un nom (condition contrôle). Lorsque l'on soustrait le temps de réponse obtenu dans la condition contrôle à celui obtenu dans la condition expérimentale, on obtient un score d'interférence. Il reflète la difficulté à inhiber l'information sémantique (le nom de couleur écrit) pour porter son attention sur l'information chromatique.

De nombreuses variantes de la tâche de Stroop ont été élaborées et notamment une variante émotionnelle. Dans cette version, les stimuli non congruents sont des mots connotés

émotionnellement et les stimuli contrôles sont des mots neutres. Le sujet doit dénommer la couleur du mot qui apparaît à l'écran le plus rapidement possible sans porter attention au contenu sémantique du mot. Par exemple, il faut répondre « vert » lorsque le stimulus « patience » écrit en vert est présenté. L'interférence correspond à la différence entre le temps mis pour dénommer la couleur des stimuli émotionnels et le temps mis pour dénommer la couleur des stimuli contrôles.

Les travaux utilisant la tâche de Stroop émotionnel ont pu mettre en évidence une interférence plus importante pour les mots connotés émotionnellement que pour les mots neutres. Des études ont été menées, entre autres, auprès de patients anxieux (Mathews et MacLeod, 1985; Mogg et Bradley), dépressifs (Gotlib et Cane, 1987), ou ayant des troubles cognitifs (Dudley, 2002).

Par exemple, Mogg et al. ont montré chez des sujets anxieux qu'ils étaient plus lents à dénommer la couleur des mots menaçants, ce phénomène étant interprété comme un biais attentionnel orienté vers les stimuli menaçants (Mogg et Bradley, 1998).

La version émotionnelle de la tâche de Stroop est un des paradigmes expérimentaux les plus utilisés afin d'étudier le biais attentionnel à l'égard de l'information négative.

Ce biais s'observe également chez les personnes dépressives vis-à-vis des mots relatifs à la dépression. Dans une étude comparative entre des patients dépressifs, des patients ayant des troubles cognitifs et des sujets contrôles, Dudley et al. obtiennent trois profils de résultats lors de la présentation d'un Stroop émotionnel. Les patients altérés cognitivement et les dépressifs sont plus lents à dénommer la couleur des mots, toute valence confondue. Les dépressifs sont d'autant plus lents lorsqu'il s'agit de mots négatifs en lien avec la dépression alors que les patients ayant des troubles cognitifs, de même que les sujets contrôles ont des temps de réponses équivalents pour les mots positifs, négatifs ou neutres (Dudley, 2002).

Les résultats observés dans la tâche de Stroop sont expliqués par le fait que l'attention serait attirée de façon prioritaire par les stimuli dont le contenu est potentiellement dangereux. Ainsi, les ressources ne seraient pas disponibles pour la tâche requise à savoir, dénommer la couleur.

2.2 Problématique

Nos objectifs étaient :

- tout d'abord d'analyser comment les sujets contrôles âgés et les patients vDFT, bipolaires, PSP et Alzheimer réalisaient la tâche de Stroop attentionnel et notamment mettre en évidence un ralentissement de l'ensemble des groupes pathologiques en comparaison aux témoins ;
- ensuite de rechercher un effet Stroop, c'est à dire un biais attentionnel chez les sujets âgés comme celui rapporté chez les sujets jeunes dans la littérature ;
- enfin, si l'effet Stroop est présent chez les patients vDFT, en quoi leurs performances se distinguent de celle des témoins et des autres groupes pathologiques.

2.3 Matériel et Méthodes

2.3.1 Procédure

Il s'agit d'une expérience originale développée dans l'unité EA 3082 et utilisée en collaboration avec Mme Céline Borg.

Les mots sélectionnés pour l'expérience ont été extraits d'une base préalablement pré testée. Ce pré-test papier-crayon a été réalisé sur des étudiants afin de pouvoir juger de la valence affective des mots. Pour ce faire, une liste de 360 mots a été proposée à 10 participants, lesquels devaient indiquer si les mots présentés étaient positifs, négatifs ou neutres. Un mot était retenu si et seulement si une réponse au plus sur les dix fournies était différente des neuf autres. De plus, une recherche sur la base de données informatisée Brulex (Content, 1990) a permis de sélectionner ces mots en fonction de leur fréquence relative, de leur valeur d'imagerie et du nombre de voisins orthographiques. Il s'agissait de mots de 5 à 7 lettres, et de 1 à 2 syllabes. Vingt mots ont été retenus pour chaque catégorie, c'est-à-dire positive, neutre, et négative. Ils apparaissaient centrés sur l'écran, un par un.

L'expérience a été créée au moyen du logiciel Psyscope (Cohen, 1993). Elle était présentée sur un ordinateur Macintosh. Pour répondre les sujets ont utilisé un micro relié à une clé vocale qui permet de détecter la voix et d'enregistrer le temps de réponse entre l'apparition du mot et la réponse. Dans cette tâche, les sujets voyaient apparaître à l'écran des mots en couleur dont ils

devaient dénommer la couleur d'écriture le plus rapidement possible. Ces mots étaient des noms communs de valence positive, négative ou neutre. Cette expérience se déroulait en trois temps : un bloc de 6 essais d'entraînement pour s'assurer que les sujets avaient bien compris la tâche à réaliser, puis l'épreuve se divisait en deux blocs, un 1^{er} bloc de 60 mots (20 items par valence émotionnelle) puis un 2^{ème} bloc portant sur le même nombre d'items.

BONHEUR

TAPIS

TERREUR

2.3.2 Participants

Cinquante-six patients ont été inclus dans cette étude: 20 patients vfDFT, 19 patients Alzheimer, 13 patients bipolaires, 11 patients PSP et 13 témoins appariés pour l'âge.

2.3.3 Analyse statistique

Dans un premier temps, des analyses non-paramétriques (Kruskal-Wallis et U de Mann-Whitney) ont été effectuées entre les groupes pour chaque condition (neutre, négative et positive) sur les temps de réactions. Plus précisément, une comparaison a été réalisée entre TM, TB, MA, DFT et PSP avec le Kruskal-Wallis puis deux à deux TM/TB, TM/MA, TM/DFT et TM/PSP avec un Mann-Whitney.

Dans un second temps, une analyse intra-groupe a été réalisée en vue de vérifier l'effet de la valence pour chacun des groupes. Des comparaisons deux à deux ont été réalisées avec un test de Wilcoxon.

2.4 Résultats

Il s'agit d'une tâche difficile, et notre premier résultat est que la majorité des patients y compris les PSP dont nous avons vu précédemment qu'ils sont très lents dans les diverses tâches proposées, ont pu la mener à bien.

À noter qu'une dizaine de patients DFT, MA et bipolaires ont refusé cette expérience supplémentaire et 4 patients PSP n'ont pas pu mener à bien la tâche du fait de leur hypophonie qui rendait impossible l'utilisation de la clé vocale.

Tableau 27. Caractéristiques démographiques des groupes ayant réalisé le Stroop émotionnel

	DFT (n=20)	MA (n=19)	PSP (n=11)	Bipolaires (n=13)	Témoins (n=13)
Âge	65.2±9.9	65.4±7.7	69.8±5.3	59.9±6.1	66.1±6.7
Sexe (H/F)	8/12	11/8	7/4	3/10	5/8
Années d'études (années)	8.3±2.8	10.1±3.3	7±2.6	10.2±3.4	-
Durée maladie (mois)	50.4±32.4	46.7±16.8	35.4±18.9	195.2±135.9	-
MMSE	23.7±3.4	23.3±2.5	23.6±3.3	25.8±2.7	-

2.4.1 Résultats des analyses non-paramétriques (Kruskal-Wallis et U de Mann-Whitney) des témoins *versus* les groupes pathologiques

L'analyse non-paramétrique (Kruskal-Wallis) a mis en évidence des différences significatives entre les groupes TM, TB, MA, DFT et PSP pour la condition négative ($\chi(4) = 17,95, p=0,001$), neutre ($\chi(4) = 19,86, p = 0,0005$) et positive ($\chi(4) = 23,19, p=0,0001$).

Tous les groupes pathologiques sont significativement plus lents que les témoins.

TM vs TB

Des différences significatives ont été observées entre les groupes pour chacune des conditions : négative ($z = 2,05, p = 0,04$), neutre ($z = 2,61, p = 0,008$) et positive ($z = 2,35, p = 0,01$).

TM vs DFT

Des différences significatives ont été observées entre les groupes pour chacune des conditions : négative ($z = 3,62, p = 0,0002$), neutre ($z = 3,59, p = 0,0003$) et positive ($z = 3,62, p = 0,0002$).

TM vs MA

Des différences significatives ont été observées entre les groupes pour chacune des conditions : négative ($z = 3,1, p = 0,001$), neutre ($z = 3,56, p = 0,0003$) et positive ($z = 2,72, p = 0,006$).

TM vs PSP

Des différences significatives ont été observées entre les groupes pour chacune des conditions : négative ($z = 3,53, p = 0,0004$), neutre ($z = 3,24, p = 0,001$) et positive ($z = 3,47, p = 0,0005$).

2.4.2 Comparaison des groupes pathologiques 2 à 2

Les performances des patients DFT ne se distinguent ni de celles des MA ni de celles des PSP. Par contre elles se distinguent de celles des patients bipolaires et ce pour chacune des conditions : négative ($z = 2,58, p = 0,009$), neutre ($z = 2,15, p = 0,03$) et positive ($z = 2,37, p = 0,01$).

Les bipolaires se distinguent par ailleurs aussi des 2 autres groupes pathologiques (MA et PSP). Lorsqu'on les compare aux patients MA, des différences significatives entre les groupes sont observées uniquement pour la condition neutre ($z = 2,04, p = 0,03$).

Et lorsqu'on les compare aux patients PSP, des différences significatives sont observées entre les groupes pour chacune des conditions : négative ($z = 2,66, p = 0,007$), neutre ($z = 2,08, p = 0,03$) et positive ($z = 2,37, p = 0,01$).

2.4.3 Effet de valence

Une analyse intra-groupe a été réalisée en vue de vérifier l'effet de la valence pour chacun des groupes. Des comparaisons deux à deux ont été réalisées avec un test de Wilcoxon.

L'analyse ne révèle pas de différence significative pour les contrôles et les patients MA et bipolaires.

Une différence significative a été montrée pour le groupe DFT entre les stimuli négatifs et neutres ($z = 2,31, p = 0,02$) et entre les stimuli positifs et neutres ($z = 2,42, p = 0,01$).

Une tendance a été montrée pour le groupe PSP entre les stimuli négatifs et neutres ($z = 1,77, p = 0,07$).

2.5 Discussion

Le premier résultat intéressant de cette étude est l'absence d'effets de Stroop dans le groupe des témoins. Dans la littérature, la disparition des biais attentionnels concernant la valence n'est pas rare. Quelques travaux indiquent la présence d'un biais attentionnel (Mather et Carstensen, 2003) en faveur de l'information positive mais l'état de connaissance des capacités de régulation émotionnelle des personnes âgées reste embryonnaire. Chez les jeunes adultes, ce biais, naturellement présent (Fredrickson, 1998), se traduit par une saillance de l'information négative dans le système attentionnel. Des études menées auprès de personnes âgées ont démontré une diminution du biais attentionnel négatif (Mather et Carstensen, 2003; Knight, 2007).

Il existerait en effet un changement avec l'âge dans la régulation émotionnelle avec atténuation des émotions désagréables et augmentation ou maintien des émotions agréables (Isaacowitz, 2006).

L'attention diminue avec l'âge et notamment l'attention négative avec également une moindre réponse physiologique face à une stimulation émotionnelle ce qui peut expliquer l'absence d'effet en général. Certains travaux ont au contraire retrouvé un biais de positivité, mais ici, le matériel utilisé n'est assurément pas suffisamment intense pour capter l'attention des sujets âgés et révéler ce biais. L'absence de biais peut aussi s'expliquer par des temps de réponses plus lents que chez les sujets jeunes, ce qui fait disparaître l'effet de capture propre au biais attentionnel et/ou un émoussement ou une réorganisation émotionnelle avec l'âge.

Tous les groupes pathologiques sont encore plus lents que les témoins dans cette tâche.

Les différences observées pourraient être davantage en lien avec le ralentissement idéomoteur qu'avec le biais émotionnel compte tenu du fait que le ralentissement s'observe pour les trois types de mots : neutres, positifs et négatifs.

En tous cas, les patients MA sont plus lents que les témoins pour toutes les modalités de valences mais ont le même profil de réponse c'est à dire qu'ils n'ont pas de biais attentionnel pour les mots connotés. Ils semblent se comporter dans cette tâche comme les témoins, ce qui a déjà été rapporté dans la littérature (Williams, 1988).

Concernant les patients DFT, il est intéressant de voir que si leurs réponses sont plus lentes que celles des témoins, ces sujets et seulement eux, ont un effet de biais attentionnel pour les items connotés et ce aussi bien pour les items positifs que négatifs. Ceci suggère en tous cas que les mots connotés « ne sont pas neutres » pour les patients et qu'ils continuent donc à traiter la valence. Toutefois, il n'y a pas de biais de positivité et surtout de négativité comme on l'observe chez les témoins jeunes en général dans la plupart des pathologies psychiatriques (items menaçants etc.). Il s'agit d'un résultat difficile à interpréter de façon catégorique mais on pourrait supposer que les patients gardent un traitement émotionnel et une capacité de capture attentionnelle sans toutefois être plus lents comme attendu pour les items négatifs puisqu'ils sont émoussés pour la valence négative notamment comme nous l'avons vu dans la tâche des visages d'Ekman et dans la tâche TaBeau. Ce traitement particulier des items négatifs rejoint les données de Bedoin et al., bien que les tâches soient très différentes et qu'il soit difficile de les comparer, le dénominateur commun semble bien être un traitement spécifique de la valence négative (Bedoin, 2009).

Un argument supplémentaire est le fait que les patients PSP ont un profil de réponse proche des patients DFT et en tous cas une tendance à être plus lents pour les mots négatifs et seulement pour eux par rapport aux mots neutres.

Enfin, un résultat très intéressant concerne les patients bipolaires. Ceux-ci sont comme attendu, plus lents que les témoins. Leur profil de réponse ne se distingue pas de celui des témoins et en tous cas, leur profil n'est pas du tout celui observé dans la DFT. Nous rappelons que dans l'évaluation de la cognition sociale, ces sujets bien qu'avec des performances en dessous des normes, se distinguaient dans la tâche des faux pas (meilleur score de non intentionnalité) et dans la tâche des visages d'Ekman par rapport aux patients vDFT. Ceci souligne que si la présentation des patients bipolaires est parfois trompeuse en consultation *versus* celle des patients DFT, une étude soigneuse du comportement, dans notre travail avec l'échelle DAPHNE, distingue clairement

les patients et une évaluation approfondie de la cognition sociale et plus particulièrement des émotions, semble également très pertinente pour cette distinction, là où la neuropsychologie classique est prise en défaut.

Nous présentons ici des résultats préliminaires. Les données sont encore en cours de traitement de même que la rédaction de l'article sous l'égide de Céline Borg, neuropsychologue.

Conclusions et perspectives

Implications cliniques

Le premier objectif de ce travail était la mise au point d'un outil d'évaluation comportementale dédié à la population vDFT pour la pratique clinique quotidienne. DAPHNE adaptée des nouveaux critères de vDFT, présente d'excellentes caractéristiques psychométriques. Explorant six domaines et dix symptômes comportementaux, elle est dotée d'un système de cotation innovant en 5 points (aucun trouble, très léger, léger, modéré et sévère) permettant le screening mais également l'aide au diagnostic différentiel de vDFT. Les premiers résultats dont on dispose sur sa sensibilité au changement en font un outil également utile en pratique quotidienne pour le suivi des patients.

Ni l'étude des fonctions exécutives, de la mémoire antérograde, du langage ou de la théorie de l'esprit n'apportent une aide aussi précieuse au diagnostic différentiel que l'étude soignée de l'apparition de désordres comportementaux. Selon nos travaux, seule l'étude des émotions permet une franche distinction entre les vDFT, Alzheimer et bipolaires.

Les interactions entre comportement et émotions, si évidentes soient-elles à première vue, sont difficiles à établir comme cela a été rapporté dans de nombreux travaux.

La tâche TaBeau et les résultats obtenus dans la population vDFT apportent une pierre à l'édifice de la compréhension des liens. Les patients seraient en effet déficitaires sur le plan des processus émotionnels que ce soit la pertinence, la valence ou la réaction émotionnelle, ceci apparaissant très liés aux troubles du comportement tel l'éroussement émotionnel (et/ou le manque d'empathie) ou bien encore en lien avec l'apathie et la négligence.

La pathologie vDFT est extrêmement lourde pour les aidants, qui ont du mal à comprendre et/ou accepter les modifications comportementales de leur proche. Une meilleure connaissance de la maladie et de la genèse des troubles est un moyen particulièrement efficace pour diminuer leur fardeau et par là même, améliorer la prise en charge de la dyade « aidant-aidé ».

Perspectives

Ces travaux se sont déroulés sur une période de quatre ans et faisaient suite à de nombreuses années de consultation mémoire auprès de patients vFDFT. Il va donc sans dire que notre souhait est de continuer dans cette voie.

Concernant DAPHNE, il nous faut

- poursuivre le suivi longitudinal,
- étendre la validation de DAPHNE aux patients ayant une vFDFT possible,
- étendre l'étude de DAPHNE à des patients qui présentent des tableaux cliniques posant un problème tels que les formes phénocopiques de vFDFT (baseline et suivi), les formes frontales de maladie d'Alzheimer etc.,
- poursuivre la diffusion de DAPHNE en France pour que cela puisse devenir un outil de référence en pratique clinique.

L'étude de la cognition sociale et plus particulièrement des émotions chez les patients vFDFT s'est avérée passionnante.

Les résultats obtenus avec la tâche de « jugement du beau » nous ont donné l'envie d'investir davantage le domaine et de poursuivre sur deux plans :

- élaborer des travaux scientifiques sur l'art figuratif pour faire suite à nos travaux sur l'art abstrait dans cette population,
- associer une étude d'imagerie pour étayer nos résultats,
- nous appuyer sur les résultats obtenus pour conduire une analyse des pratiques avec rigueur et méthodologie et investir le champ psychosocial pour améliorer l'accompagnement de ces patients.

Par ailleurs, les résultats préliminaires des travaux auxquels nous avons participé, initiés par le Laboratoire de Psychologie des Pays de la Loire, sur les liens entre pragmatique du langage et comportement, sont, on l'espère, le début d'une riche collaboration.

Conclusion

À l'ère de l'imagerie fonctionnelle, de la biologie moléculaire, de la génétique, le clinicien continue d'apporter sa pierre à l'édifice de la compréhension des maladies neurodégénératives. Il va permettre de faire avancer les connaissances des phénotypes clinico-biologiques. Les récentes données épigénétiques plaident pour une meilleure compréhension de la clinique et notamment de la neuropsychologie. Cette expertise neuropsychologique va également permettre de développer des travaux dans le champ psychosocial.

Pour autant être clinicien en 2015 est une tâche ardue, car les sciences fondamentales pèsent actuellement plus lourd que la clinique aux yeux de beaucoup d'instances. Nous espérons avoir démontré ici qu'il reste une place pour la recherche clinique faisant partie intégrante des neurosciences...

REFERENCES

- Abu-Akel, A. (2003). "The neurochemical hypothesis of 'theory of mind'." Med Hypotheses **60**(3): 382-386.
- Abu-Akel, A. and Shamay-Tsoory, S. (2011). "Neuroanatomical and neurochemical bases of theory of mind." Neuropsychologia **49**(11): 2971-2984.
- Adenzato, M., Cavallo, M., et al. (2010). "Theory of mind ability in the behavioural variant of frontotemporal dementia: an analysis of the neural, cognitive, and social levels." Neuropsychologia **48**(1): 2-12.
- Adolphs, R., Tranel, D., et al. (1994). "Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala." Nature **372**(6507): 669-672.
- Alexander, M. P., Benson, D. F., et al. (1989). "Frontal lobes and language." Brain and language **37**(4): 656-691.
- Allain, P., Roy, A., et al. (2004). "Fonctions exécutives et traumatisme crânien sévère: évaluation à l'aide de "Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome"." Revue de neuropsychologie **14**(3): 285-323.
- Allain, P., Aubin, G., et al. (2012). Cognition sociale et neuropsychologie. Marseille.
- Bak, T. H., Crawford, L. M., et al. (2010). "Behavioural symptoms in progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia." Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry **81**(9): 1057-1059.
- Balconi, M., Cotelli, M., et al. (2015). "Understanding Emotions in Frontotemporal Dementia: The Explicit and Implicit Emotional Cue Mismatch." J Alzheimers Dis.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., et al. (1985). "Does the autistic child have a "theory of mind"?" Cognition **21**(1): 37-46.
- Baron-Cohen, S. (1989). "Perceptual role-taking and protodeclarative pointing in autism." British Journal of Developmental Psychology **7**: 113-127.
- Baron-Cohen, S. (1995). Mindblindness : an essay on autism and theory of mind. . Bigler. Cambridge, MA, MIT Press.
- Baron-Cohen, S., Jolliffe, T., et al. (1997). "Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or asperger syndrome." J Child Psychol Psychiatry **38**(7): 813-822.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., et al. (2001). "The "Reading the Mind in the Eyes" Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism." Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines **42**(2): 241-251.
- Barrett, L. F. (2006). "Are emotions natural kinds?" Perspectives on psychological sciences **1**: 28.
- Bedoin, N., Thomas-Anterion, C., et al. (2009). "Implicit sensitivity to disgust-inducing stimuli in self-neglect FTD patients." Cogn Behav Neurol **22**(4): 236-241.
- Bertoux, M., Funkiewiez, A., et al. (2013). "Sensitivity and specificity of ventromedial prefrontal cortex tests in behavioral variant frontotemporal dementia." Alzheimers Dement **9**(5 Suppl): S84-94.
- Bian, H., Van Swieten, J. C., et al. (2008). "CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology." Neurology **70**(19 Pt 2): 1827-1835.
- Blair, R. J., Morris, J. S., et al. (1999). "Dissociable neural responses to facial expressions of sadness and anger." Brain **122 (Pt 5)**: 883-893.
- Boutantin, J., Moroni, C., et al. (2010). Normalisation du test des faux pas auprès d'une population adulte. Lille, Réunion de Printemps de la Société Française de Neuropsychologie de Langue Française.
- Boutoleau-Brettonnière, C., Vercelletto, M., et al. (2008). "Zarit burden inventory and activities of daily living in the behavioral variant of frontotemporal dementia." Dement Geriatr Cogn Disord **25**(3): 272-277.

- Boutoleau-Brettonnière, C., Lebouvier, T., et al. (2012). "Value of neuropsychological testing, imaging, and CSF biomarkers for the differential diagnosis and prognosis of clinically ambiguous dementia." J Alzheimers Dis **28**(2): 323-336.
- Boutoleau-Brettonnière, C., Lebouvier, T., et al. (2012). "Prospective evaluation of behavioral scales in the behavioral variant of frontotemporal dementia." Dement Geriatr Cogn Disord **34**(2): 75-82.
- Boutoleau-Brettonnière, C., Vercelletto, M., et al. (2013). "Les troubles du comportement dans la variante frontale de la DFT: comment les explorer?" Rev de Neuropsychologie (Paris) **5**: 119-128.
- Boutoleau-Brettonnière, C., Camuzat, A., et al. (2015). "A phenotype of atypical apraxia of speech in a family carrying SQSTM1 mutation." Journal of Alzheimer's disease : JAD **43**(2): 625-630.
- Boxer, A. L., Gold, M., et al. (2013). "The advantages of frontotemporal degeneration drug development (part 2 of frontotemporal degeneration: the next therapeutic frontier)." Alzheimers Dement **9**(2): 189-198.
- Boxer, A. L., Knopman, D. S., et al. (2013). "Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial." Lancet Neurol **12**(2): 149-156.
- Breiter, H. C., Etcoff, N. L., et al. (1996). "Response and habituation of the human amygdala during visual processing of facial expression." Neuron **17**(5): 875-887.
- Brodtmann, A., Cowie, T., et al. (2013). "Phenocopy or variant: a longitudinal study of very slowly progressive frontotemporal dementia." BMJ Case Rep **2013**.
- Broe, M., Hodges, J. R., et al. (2003). "Staging disease severity in pathologically confirmed cases of frontotemporal dementia." Neurology **60**(6): 1005-1011.
- Brosch, T., Coppin, G., et al. (2011). "Generating value(s): psychological value hierarchies reflect context-dependent sensitivity of the reward system." Soc Neurosci **6**(2): 198-208.
- Brothers, L. and Ring, B. (1992). "A neuroethological framework for the representation of minds." J Cogn Neurosci **4**(2): 107-118.
- Brun, A. (1987). "Frontal lobe degeneration of non-Alzheimer type. I. Neuropathology." Arch Gerontol Geriatr **6**(3): 193-208.
- Brun, A., Englund, E., et al. (1994). "Clinical and neuropathological criteria for fronto-temporal dementia." J Neurol Neurosurg Psychiatry **57**: 416-418.
- Calder, A. J., Keane, J., et al. (2000). "Impaired recognition and experience of disgust following brain injury." Nat Neurosci **3**(11): 1077-1078.
- Canavan, A. G., Janota, I., et al. (1985). "Luria's frontal lobe syndrome: psychological and anatomical considerations." J Neurol Neurosurg Psychiatry **48**(10): 1049-1053.
- Cardebat, D., Doyon, B., et al. (1990). "[Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]." Acta neurologica Belgica **90**(4): 207-217.
- Caroppo, P., Le Ber, I., et al. (2013). "DCTN1 mutation analysis in families with PSP-like phenotypes." Jama Neurology **in press**.
- Cela-Conde, C. J., Marty, G., et al. (2004). "Activation of the prefrontal cortex in the human visual aesthetic perception." Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America **101**(16): 6321-6325.
- Champagne-Lavau, M. and Joannette, Y. (2009). "Pragmatics, theory of mind and executive functions after a right-hemisphere lesion : different patterns of deficits." Journal of Neurolinguistics **22**: 413-426.
- Champagne-Lavau, M. and Stip, E. (2010). "Pragmatic and executive dysfunction in schizophrenia." Journal of Neurolinguistics **23**(3): 285-296.
- Chang, J., Zhang, M., et al. (2014). "When you smile, you become happy: evidence from resting state task-based fMRI." Biol Psychol **103**: 100-106.
- Changeux, J. P. (2008). Du vrai, du beau, du bien (une nouvelle approche neuronale). Paris, Odile Jacob.

- Chatterjee, A. (2004). "The neuropsychology of visual artistic production." Neuropsychologia **42**(11): 1568-1583.
- Chatterjee, A., Widick, P., et al. (2010). "The assessment of art attributes." Empir. Stud. Arts **28**: 207-222.
- Cohen, J. D., MacWhinney, B., et al. (1993). "PsyScope: A new graphic interactive environment for designing psychology experiments." Behavioral Research Methods, Instruments, and Computers **25**(2): 257-271.
- Content, A., Mousty, P., et al. (1990). "Brulex : Une base de données lexicales informatisées pour le français écrit et parlé." L'Année Psychologique **90**: 551-566.
- Cooney, C. and Hamid, W. (1995). "Review: diogenes syndrome." Age Ageing **24**(5): 451-453.
- Cummings, J. L., Mega, M., et al. (1994). "The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia." Neurology **44**(12): 2308-2314.
- Cunningham, W. A., Van Bavel, J. J., et al. (2008). "Affective flexibility: evaluative processing goals shape amygdala activity." Psychol Sci **19**(2): 152-160.
- Damasio, A., Ed. (1999). Le sentiment même de soi. Paris.
- Damasio, H., Grabowski, T., et al. (1994). "The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient." Science (New York, N.Y.) **264**(5162): 1102-1105.
- Dardier, V. (2004). Pragmatique et pathologies, comment étudier les troubles de l'usage de la parole. Cahors, France Bréal.
- Davies, R. R., Kipps, C. M., et al. (2006). "Progression in frontotemporal dementia: identifying a benign behavioral variant by magnetic resonance imaging." Arch Neurol **63**(11): 1627-1631.
- Davis, M. H. (1983). "Measuring individual differences in empathy: Evidence for a multidimensional approach. ." Journal of Personality and Social Psychology **44**: 113-126.
- De Maere, J. (2014). Le chef d'oeuvre, le connoisseur et les neurosciences. Neuropsychologie et arts: théories et applications cliniques. Solal and D. Boeck: 97-126.
- de Souza, L. C., Volle, E., et al. (2010). "Poor creativity in frontotemporal dementia: a window into the neural bases of the creative mind." Neuropsychologia **48**(13): 3733-3742.
- de Vugt, M. E., Riedijk, S. R., et al. (2006). "Impact of behavioural problems on spousal caregivers: a comparison between Alzheimer's disease and frontotemporal dementia." Dement Geriatr Cogn Disord **22**(1): 35-41.
- Deakin, J. B., Rahman, S., et al. (2004). "Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial." Psychopharmacology (Berl) **172**(4): 400-408.
- Decety, J. (2002). "[Naturalizing empathy]." L'Encephale **28**(1): 9-20.
- Deloche, G. and Hannequin, D., Eds. (1997). DO 80 Epreuve de dénomination orale d'images. Paris.
- Deramecourt, V., Lebert, F., et al. (2010). "Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders." Neurology **74**(1): 42-49.
- Desgranges, B., Laisney, M., et al. (2012). "TOM-15 : Une épreuve de fausses croyances pour évaluer la théorie de l'esprit cognitive." Rev Neuropsychol **4**(3): 216-220
- Diehl-Schmid, J., Pohl, C., et al. (2006). "Behavioral disturbances in the course of frontotemporal dementia." Dement Geriatr Cogn Disord **22**(4): 352-357.
- Dubois, B., Slachevsky, A., et al. (2000). "The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside." Neurology **55**(11): 1621-1626.
- Dudley, R., O'Brien, J., et al. (2002). "Distinguishing depression from dementia in later life: a pilot study employing the Emotional Stroop task." International journal of geriatric psychiatry **17**(1): 48-53.
- Ekman, P. and Friesen, W. V. (1976). Pictures of facial affect. Palo Alto, CA, Consulting Psychologists Press.

- Ekman, P. and Friesen, W. V. (1978). Facial action coding system: A technique for the measurement of facial movement. Palo Alto, CA, Consulting Psychologists Press.
- Ekman, P. (1992). "Facial expression of emotion : new findings, new questions." Psychological science **3**: 34-38.
- Ekman, P. and Davidson, R. (1994). *The nature of emotion*. O. U. Press. New York.
- Eslinger, P. J., Moore, P., et al. (2012). "Apathy in frontotemporal dementia: behavioral and neuroimaging correlates." Behavioural neurology **25**(2): 127-136.
- Fecto, F., Yan, J., et al. (2011). "SQSTM1 mutations in familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis." Arch Neurol **68**(11): 1440-1446.
- Finger, E. C., MacKinley, J., et al. (2015). "Oxytocin for frontotemporal dementia: a randomized dose-finding study of safety and tolerability." Neurology **84**(2): 174-181.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., et al. (1975). "'Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician." Journal of psychiatric research **12**(3): 189-198.
- Fredrickson, B. L. (1998). "What Good Are Positive Emotions?" Review of general psychology : journal of Division 1, of the American Psychological Association **2**(3): 300-319.
- Frisoni, G. B., Rozzini, L., et al. (1999). "Behavioral syndromes in Alzheimer's disease: description and correlates." Dement Geriatr Cogn Disord **10**(2): 130-138.
- Frith, U. and Frith, C. D. (2003). "Development and neurophysiology of mentalizing." Philosophical Transaction of the Royal Society Biological Sciences **358**: 459-473.
- Funkiewiez, A., Bertoux, M., et al. (2012). "The SEA (Social cognition and Emotional Assessment): a clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration." Neuropsychology **26**(1): 81-90.
- Garcin, B., Lillo, P., et al. (2009). "Determinants of survival in behavioral variant frontotemporal dementia." Neurology **73**(20): 1656-1661.
- Gelinas, I., Gauthier, L., et al. (1999). "Development of a functional measure for persons with Alzheimer's disease: the disability assessment for dementia." Am J Occup Ther **53**(5): 471-481.
- Gislason, T. B., Sjogren, M., et al. (2003). "The prevalence of frontal variant frontotemporal dementia and the frontal lobe syndrome in a population based sample of 85 year olds." J Neurol Neurosurg Psychiatry **74**(7): 867-871.
- Godefroy, O. and Rousseaux, M. (1996). "Divided and focused attention in patients with lesion of the prefrontal cortex." Brain and cognition **30**(2): 155-174.
- Godefroy, O. and GREFEX, Eds. (2008). Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Marseille, Solal.
- Godefroy, O., Azouvi, P., et al. (2010). "Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study." Ann Neurol **68**(6): 855-864.
- Gorno-Tempini, M. L., Hillis, A. E., et al. (2011). "Classification of primary progressive aphasia and its variants." Neurology **76**(11): 1006-1014.
- Gotlib, I. H. and Cane, D. B. (1987). "Construct accessibility and clinical depression: a longitudinal investigation." Journal of abnormal psychology **96**(3): 199-204.
- Graham, A., Davies, R., et al. (2005). "Pathologically proven frontotemporal dementia presenting with severe amnesia." Brain **128**(Pt 3): 597-605.
- Gregory, C., Lough, S., et al. (2002). "Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications." Brain **125**(Pt 4): 752-764.
- Gregory, C. A. and Hodges, J. R. (1996). "Clinical features of frontal lobe dementia in comparison to Alzheimer's disease." Journal of neural transmission. Supplementum **47**: 103-123.
- Grober, E., Buschke, H., et al. (1988). "Screening for dementia by memory testing." Neurology **38**(6): 900-903.

- Hales, C. M. and Hu, W. T. (2013). "From frontotemporal lobar degeneration pathology to frontotemporal lobar degeneration biomarkers." Int Rev Psychiatry **25**(2): 210-220.
- Halpern, A. R. and O'Connor, M. G. (2013). "Stability of art preference in frontotemporal dementia." Psychology of Aesthetics, Creativity, and the Arts **7**(1): 95-99.
- Haxby, J. V., Hoffman, E. A., et al. (2000). "The distributed human neural system for face perception." Trends Cogn Sci **4**(6): 223-233.
- Hebb, D. O. (1949). The organization of behavior : a neuropsychological theory New York, Wiley.
- Heilman, K. M., Nadeau, S. E., et al. (2003). "Creative innovation: possible brain mechanisms." Neurocase **9**(5): 369-379.
- Hennenlotter, A., Schroeder, U., et al. (2004). "Neural correlates associated with impaired disgust processing in pre-symptomatic Huntington's disease." Brain **127**(Pt 6): 1446-1453.
- Henry, J. D., Phillips, L. H., et al. (2013). "A meta-analytic review of age differences in theory of mind." Psychol Aging **28**(3): 826-839.
- Herrmann, N., Black, S. E., et al. (2012). "Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia." Am J Geriatr Psychiatry **20**(9): 789-797.
- Hodges, J. R. and Miller, B. (2001). "The neuropsychology of frontal variant frontotemporal dementia and semantic dementia. Introduction to the special topic papers: Part II." Neurocase **7**(2): 113-121.
- Hodges, J. R., Davies, R. R., et al. (2004). "Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia." Ann Neurol **56**(3): 399-406.
- Hodges, J. R. (2013). "Hope abandoned: memantine therapy in frontotemporal dementia." Lancet Neurol **12**(2): 121-123.
- Hornberger, M., Piguet, O., et al. (2010). "How preserved is episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia?" Neurology **74**(6): 472-479.
- Hornberger, M. and Piguet, O. (2012). "Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review." Brain **135**(Pt 3): 678-692.
- Huey, E. D., Putnam, K. T., et al. (2006). "A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia." Neurology **66**(1): 17-22.
- Huey, E. D., Nagy, P. L., et al. (2013). "C9ORF72 repeat expansions not detected in a group of patients with schizophrenia." Neurobiol Aging **34**(4): 1309 e1309-1310.
- IPA (2003). Behavioral and Psychological symptoms of dementia (BPSD). Northfield.
- Isaacowitz, D. M., Wadlinger, H. A., et al. (2006). "Is there an age-related positivity effect in visual attention? A comparison of two methodologies." Emotion (Washington, D.C.) **6**(3): 511-516.
- Jacobsen, T., Schubotz, R. I., et al. (2006). "Brain correlates of aesthetic judgment of beauty." Neuroimage **29**(1): 276-285.
- Jesso, S., Morlog, D., et al. (2011). "The effects of oxytocin on social cognition and behaviour in frontotemporal dementia." Brain **134**(Pt 9): 2493-2501.
- Kapur, N. (1996). "Paradoxical functional facilitation in brain-behaviour research. A critical review." Brain : a journal of neurology **119** (Pt 5): 1775-1790.
- Kaufers, D. I., Cummings, J. L., et al. (1998). "Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: the Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale." Journal of the American Geriatrics Society **46**(2): 210-215.
- Keane, J., Calder, A. J., et al. (2002). "Face and emotion processing in frontal variant frontotemporal dementia." Neuropsychologia **40**(6): 655-665.
- Kertesz, A., Davidson, W., et al. (1997). "Frontal behavioral inventory: diagnostic criteria for frontal lobe dementia." Can J Neurol Sci **24**(1): 29-36.

- Kertesz, A., Nadkarni, N., et al. (2000). "The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia." *J Int Neuropsychol Soc* **6**(4): 460-468.
- Khan, B. K., Yokoyama, J. S., et al. (2012). "Atypical, slowly progressive behavioural variant frontotemporal dementia associated with C9ORF72 hexanucleotide expansion." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **83**(4): 358-364.
- Kipps, C. M., Duggins, A. J., et al. (2007). "Disgust and happiness recognition correlate with anteroventral insula and amygdala volume respectively in preclinical Huntington's disease." *J Cogn Neurosci* **19**(7): 1206-1217.
- Kipps, C. M., Nestor, P. J., et al. (2009). "Understanding social dysfunction in the behavioural variant of frontotemporal dementia: the role of emotion and sarcasm processing." *Brain* **132**(Pt 3): 592-603.
- Kipps, C. M., Hodges, J. R., et al. (2010). "Nonprogressive behavioural frontotemporal dementia: recent developments and clinical implications of the 'bvFTD phenocopy syndrome'." *Curr Opin Neurol* **23**(6): 628-632.
- Kirk, U., Skov, M., et al. (2009). "Modulation of aesthetic value by semantic context: an fMRI study." *Neuroimage* **44**(3): 1125-1132.
- Knight, M., Seymour, T. L., et al. (2007). "Aging and goal-directed emotional attention: distraction reverses emotional biases." *Emotion (Washington, D.C.)* **7**(4): 705-714.
- Knopman, D. S., Kramer, J. H., et al. (2008). "Development of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration." *Brain* **131**(Pt 11): 2957-2968.
- Knopman, D. S. and Roberts, R. O. (2011). "Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population." *J Mol Neurosci* **45**(3): 330-335.
- Kobylecki, C., Jones, M., et al. (2015). "Cognitive-behavioural features of progressive supranuclear palsy syndrome overlap with frontotemporal dementia." *J Neurol*.
- Kozman, M. N., Wattis, J., et al. (2006). "Pharmacological management of behavioural and psychological disturbance in dementia." *Hum Psychopharmacol* **21**(1): 1-12.
- Kringelbach, M. L. and Berridge, K. C. (2009). "Towards a functional neuroanatomy of pleasure and happiness." *Trends Cogn Sci* **13**(11): 479-487.
- Krolak-Salmon, P., Henaff, M. A., et al. (2003). "An attention modulated response to disgust in human ventral anterior insula." *Ann Neurol* **53**(4): 446-453.
- Kumfor, F., Irish, M., et al. (2013). "Discrete Neural Correlates for the Recognition of Negative Emotions: Insights from Frontotemporal Dementia." *PLoS One* **8**(6): e67457.
- Kveraga, K., Ghuman, A. S., et al. (2007). "Top-down predictions in the cognitive brain." *Brain Cogn* **65**(2): 145-168.
- LaBar, K. S., Gitelman, D. R., et al. (2001). "Hunger selectively modulates corticolimbic activation to food stimuli in humans." *Behav Neurosci* **115**(2): 493-500.
- Lacey, S., Hagtvædt, H., et al. (2011). "Art for reward's sake: visual art recruits the ventral striatum." *Neuroimage* **55**(1): 420-433.
- Lagarde, J., Valabregue, R., et al. (2015). "Why do patients with neurodegenerative frontal syndrome fail to answer: 'In what way are an orange and a banana alike?'" *Brain* **138**(Pt 2): 456-471.
- Lang, P. J. (1994). "The varieties of emotional experience: a meditation on James-Lange theory." *Psychol Rev* **101**(2): 211-221.
- Lang, P. J. and Bradley, M. M. (2010). "Emotion and the motivational brain." *Biol Psychol* **84**(3): 437-450.
- Lavenu, I., Pasquier, F., et al. (1999). "Perception of emotion in frontotemporal dementia and Alzheimer disease." *Alzheimer Dis Assoc Disord* **13**(2): 96-101.
- Lawrence, A. D., Calder, A. J., et al. (2002). "Selective disruption of the recognition of facial expressions of anger." *Neuroreport* **13**(6): 881-884.

- Le Ber, I., Camuzat, A., et al. (2008). "Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study." Brain **131**(Pt 3): 732-746.
- Lebert, F., Pasquier, F., et al. (1998). "Frontotemporal behavioral scale." Alzheimer Dis Assoc Disord **12**(4): 335-339.
- Lebert, F., Stekke, W., et al. (2004). "Frontotemporal dementia: a randomised, controlled trial with trazodone." Dement Geriatr Cogn Disord **17**(4): 355-359.
- Lebert, F. (2005). "Diogene syndrome, a clinical presentation of fronto-temporal dementia or not?" Int J Geriatr Psychiatry **20**(12): 1203-1204.
- Leder, H., Belke, B., et al. (2004). "A model of aesthetic appreciation and aesthetic judgments." Br J Psychol **95**(Pt 4): 489-508.
- Lhermitte, F., Pillon, B., et al. (1986). "Human autonomy and the frontal lobes. Part I: Imitation and utilization behavior: a neuropsychological study of 75 patients." Annals of neurology **19**(4): 326-334.
- Lillo, P. and Hodges, J. R. (2010). "Cognition and behaviour in motor neurone disease." Curr Opin Neurol **23**(6): 638-642.
- Lindquist, K. A., Siegel, E. H., et al. (2013). "The hundred-year emotion war: are emotions natural kinds or psychological constructions? Comment on Lench, Flores, and Bench (2011)." Psychol Bull **139**(1): 255-263.
- Lipton, A. M., Ohman, K. A., et al. (2005). "Subscores of the FAB differentiate frontotemporal lobar degeneration from AD." Neurology **65**(5): 726-731.
- Litvan, I., Hauw, J. J., et al. (1996). "Validity and reliability of the preliminary NINDS neuropathologic criteria for progressive supranuclear palsy and related disorders." J Neuropathol Exp Neurol **55**(1): 97-105.
- Liu, W., Miller, B. L., et al. (2004). "Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia." Neurology **62**(5): 742-748.
- Lomen-Hoerth, C., Anderson, T., et al. (2002). "The overlap of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia." Neurology **59**(7): 1077-1079.
- Lough, S., Gregory, C., et al. (2001). "Dissociation of social cognition and executive function in frontal variant frontotemporal dementia." Neurocase **7**(2): 123-130.
- Lu, P. H., Mendez, M. F., et al. (2013). "Patterns of brain atrophy in clinical variants of frontotemporal lobar degeneration." Dementia and geriatric cognitive disorders **35**(1-2): 34-50.
- Lubart, T. I., Mouchiroud, C., et al. (2003). Psychologie de la créativité. Paris, Armand Colin.
- Lubart, T. I., Borst, G., et al. (2007). Intelligence, créativité et leur localisation dans le cerveau. Localisation cérébrale des fonctions mentales V. S. Nicolas. Marseille, Solal.
- Lyketsos, C. G., Samus, Q. M., et al. (2007). "Effect of dementia and treatment of dementia on time to discharge from assisted living facilities: the Maryland assisted living study." J Am Geriatr Soc **55**(7): 1031-1037.
- Lynch, T., Sano, M., et al. (1994). "Clinical characteristics of a family with chromosome 17-linked disinhibition-dementia-parkinsonism-amyotrophy complex." Neurology **44**(10): 1878-1884.
- Mackenzie, I. R., Rademakers, R., et al. (2010). "TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia." The Lancet. Neurology **9**(10): 995-1007.
- Marczinski, C. A., Davidson, W., et al. (2004). "A longitudinal study of behavior in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia." Cogn Behav Neurol **17**(4): 185-190.
- Mather, M. and Carstensen, L. L. (2003). "Aging and attentional biases for emotional faces." Psychological science **14**(5): 409-415.
- Mathews, A. and MacLeod, C. (1985). "Selective processing of threat cues in anxiety states." Behaviour research and therapy **23**(5): 563-569.

- Mattis, S. (1976). Mental status examination for organic mental symptom in the elderly patient. Geriatric psychiatry : a handbook for psychiatrists and primary care physicians. L. Bellak and T. Karasu. New York, Grun and Stratten: 77-121.
- McDonald, S. (1993). "Viewing the brain sideways ? Frontal versus right hemisphere explanations of non aphasic language." Aphasiology **7**: 535-549.
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., et al. (2011). "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 **7**(3): 263-269.
- Mega, M. S., Cummings, J. L., et al. (1996). "The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease." Neurology **46**(1): 130-135.
- Meltzoff, A. N. and Decety, J. (2003). "What imitation tells us about social cognition: a rapprochement between developmental psychology and cognitive neuroscience." Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences **358**(1431): 491-500.
- Mendez, M. F. (2004). "Dementia as a window to the neurology of art." Medical hypotheses **63**(1): 1-7.
- Mendez, M. F., Shapira, J. S., et al. (2007). "Preliminary findings: behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia." Am J Geriatr Psychiatry **15**(1): 84-87.
- Mendez, M. F., Shapira, J. S., et al. (2008). "Psychotic symptoms in frontotemporal dementia: prevalence and review." Dement Geriatr Cogn Disord **25**(3): 206-211.
- Merceron, K. and Prouteau, A. (2013). "Evaluation de la cognition sociale en langue française chez l'adulte : outils disponibles et recommandations de bonne pratique clinique." L'évolution psychiatrique **78**: 53-70.
- Miller, B. L., Cummings, J., et al. (1998). "Emergence of artistic talent in frontotemporal dementia." Neurology **51**(4): 978-982.
- Miller, B. L., Boone, K., et al. (2000). "Functional correlates of musical and visual ability in frontotemporal dementia." The British journal of psychiatry : the journal of mental science **176**: 458-463.
- Mioshi, E., Hsieh, S., et al. (2010). "Clinical staging and disease progression in frontotemporal dementia." Neurology **74**(20): 1591-1597.
- Mogg, K. and Bradley, B. P. (1998). "Attentional bias in generalized anxiety disorder versus depressive disorder." Cognitive Therapy and Research **29**(1): 29-45.
- Moretti, R., Torre, P., et al. (2004). "Rivastigmine in frontotemporal dementia: an open-label study." Drugs Aging **21**(14): 931-937.
- Morris, J. C. (1993). "The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules." Neurology **43**(11): 2412-2414.
- Morris, J. S., Frith, C. D., et al. (1996). "A differential neural response in the human amygdala to fearful and happy facial expressions." Nature **383**(6603): 812-815.
- Morris, J. S., Ohman, A., et al. (1998). "Conscious and unconscious emotional learning in the human amygdala." Nature **393**(6684): 467-470.
- Munch, C., Rosenbohm, A., et al. (2005). "Heterozygous R1101K mutation of the DCTN1 gene in a family with ALS and FTD." Ann Neurol **58**(5): 777-780.
- Nadal, M. (2013). "The experience of art: insights from neuroimaging." Progress in brain research **204**: 135-158.
- Neary, D., Snowden, J. S., et al. (1998). "Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria." Neurology **51**(6): 1546-1554.
- Nelson, H. E. (1976). "A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects." Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior **12**(4): 313-324.
- Onyike, C. U. and Diehl-Schmid, J. (2013). "The epidemiology of frontotemporal dementia." Int Rev Psychiatry **25**(2): 130-137.

- Osterrieth, P. A. (1944). "« Le test de copie d'une figure complexe: Contribution à l'étude de la perception et de la mémoire »." Archives de Psychologie **30**: 286-356.
- Pardini, M., Serrati, C., et al. (2015). "Souvenaid reduces behavioral deficits and improves social cognition skills in frontotemporal dementia: a proof-of-concept study." Neuro-degenerative diseases **15**(1): 58-62.
- Pasquier, F., Lebert, F., et al. (1999). "The clinical picture of frontotemporal dementia: diagnosis and follow-up." Dement Geriatr Cogn Disord **10 Suppl 1**: 10-14.
- Pasquier, F., Richard, F., et al. (2004). "Natural history of frontotemporal dementia: comparison with Alzheimer's disease." Dement Geriatr Cogn Disord **17**(4): 253-257.
- Pennington, C., Hodges, J. R., et al. (2011). "Neural correlates of episodic memory in behavioral variant frontotemporal dementia." Journal of Alzheimer's disease : JAD **24**(2): 261-268.
- Pereira, J. M., Williams, G. B., et al. (2009). "Atrophy patterns in histologic vs clinical groupings of frontotemporal lobar degeneration." Neurology **72**(19): 1653-1660.
- Phan, K. L., Wager, T., et al. (2002). "Functional neuroanatomy of emotion: a meta-analysis of emotion activation studies in PET and fMRI." Neuroimage **16**(2): 331-348.
- Pijnenburg, Y. A., Sampson, E. L., et al. (2003). "Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration." Int J Geriatr Psychiatry **18**(1): 67-72.
- Piolino, P., Desgranges, B., et al. (2003). "Autobiographical memory and auto-nostalgic consciousness: triple dissociation in neurodegenerative diseases." Brain **126**(Pt 10): 2203-2219.
- Platel, H. and Thomas-Antérion, C. (2014). Neuropsychologie et art : Théories et applications cliniques. Marseille, Solal.
- Plutchik, R. (1984). "A psychoevolutionary theory of emotions." Social science information studies **21**: 529-553.
- Premack, D. and Woodruff, G. (1978). "Does the chimpanzee have a theory of mind?" Behav Brain Sci **1**: 515-526.
- Rahman, S., Sahakian, B. J., et al. (1999). "Specific cognitive deficits in mild frontal variant frontotemporal dementia." Brain **122 (Pt 8)**: 1469-1493.
- Rapin, P., Boutoleau-Bretonniere, C., et al. (2014). "Theory of mind and linguistic pragmatic difficulties in behavioural-variant frontotemporal dementia." Am J Neurodegener Dis **3**(Suppl 1): 1-375.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., et al. (2011). "Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia." Brain **134**(Pt 9): 2456-2477.
- Ratnavalli, E., Brayne, C., et al. (2002). "The prevalence of frontotemporal dementia." Neurology **58**(11): 1615-1621.
- Riedijk, S. R., De Vugt, M. E., et al. (2006). "Caregiver Burden, Health-Related Quality of Life and Coping in Dementia Caregivers: A Comparison of Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease." Dement Geriatr Cogn Disord **22**(5-6): 405-412.
- Robert, P., Medecin, I., et al. (1998). "Inventaire neuropsychiatrique: validation de la version française d'un instrument destiné à évaluer les troubles du comportement chez les sujets déments." L'année gériatologique **5**: 63-86.
- Robert, P. H., Claret, S., et al. (2002). "The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment." International journal of geriatric psychiatry **17**(12): 1099-1105.
- Rohrer, J. D., Guerreiro, R., et al. (2009). "The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration." Neurology **73**(18): 1451-1456.
- Rohrer, J. D. and Rosen, H. J. (2013). "Neuroimaging in frontotemporal dementia." Int Rev Psychiatry **25**(2): 221-229.

- Rosen, H. J., Pace-Savitsky, K., et al. (2004). "Recognition of emotion in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia." Dement Geriatr Cogn Disord **17**(4): 277-281.
- Rosen, H. J., Allison, S. C., et al. (2006). "Behavioral features in semantic dementia vs other forms of progressive aphasia." Neurology **67**(10): 1752-1756.
- Rosso, S. M., Roks, G., et al. (2001). "Complex compulsive behaviour in the temporal variant of frontotemporal dementia." Journal of neurology **248**(11): 965-970.
- Rosso, S. M., Donker Kaat, L., et al. (2003). "Frontotemporal dementia in The Netherlands: patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study." Brain **126**(Pt 9): 2016-2022.
- Salgado-Pineda, P., Delaveau, P., et al. (2005). "Dopaminergic contribution to the regulation of emotional perception." Clin Neuropharmacol **28**(5): 228-237.
- Samson, D., Apperly, I. A., et al. (2004). "Left temporoparietal junction is necessary for representing someone else's belief." Nature neuroscience **7**(5): 499-500.
- Samson, D., Apperly, I. A., et al. (2007). "Error analyses reveal contrasting deficits in "theory of mind": neuropsychological evidence from a 3-option false belief task." Neuropsychologia **45**(11): 2561-2569.
- Sander, D., Koenig, O., et al. (2005). "[Emotional processes in schizophrenia: investigation of the evaluative component]." Encephale **31**(6 Pt 1): 672-682.
- Sander, D., Grandjean, D., et al. (2007). "Interaction effects of perceived gaze direction and dynamic facial expression : evidence for appraisal theories of emotion." European Journal of Cognitive Psychology **19**: 470-480.
- Sapolsky, D., Bakkour, A., et al. (2010). "Cortical neuroanatomic correlates of symptom severity in primary progressive aphasia." Neurology **75**(4): 358-366.
- Sarfati, Y., Hardy-Bayle, M. C., et al. (1997). "Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: a non-verbal exploration with comic strips." Schizophrenia research **25**(3): 199-209.
- Schonknecht, P., Hempel, A., et al. (2003). "Cerebrospinal fluid tau protein levels in schizophrenia." European archives of psychiatry and clinical neuroscience **253**(2): 100-102.
- Schott, G. D. (2012). "Pictures as a neurological tool: lessons from enhanced and emergent artistry in brain disease." Brain **135**(Pt 6): 1947-1963.
- Schroeter, M. L., Raczka, K., et al. (2007). "Towards a nosology for frontotemporal lobar degenerations-a meta-analysis involving 267 subjects." Neuroimage **36**(3): 497-510.
- Seelaar, H., Kamphorst, W., et al. (2008). "Distinct genetic forms of frontotemporal dementia." Neurology **71**(16): 1220-1226.
- Seeley, W. W., Matthews, B. R., et al. (2008). "Unravelling Bolero: progressive aphasia, transmodal creativity and the right posterior neocortex." Brain : a journal of neurology **131**(Pt 1): 39-49.
- Sha, S. J. and Boxer, A. (2012). "Treatment implications of C9ORF72." Alzheimers Res Ther **4**(6): 46.
- Shallice, T., Burgess, P. W., et al. (1989). "The origins of utilization behaviour." Brain : a journal of neurology **112** (Pt 6): 1587-1598.
- Shamay-Tsoory, S. G., Tibi-Elhanany, Y., et al. (2007). "The green-eyed monster and malicious joy: the neuroanatomical bases of envy and gloating (schadenfreude)." Brain : a journal of neurology **130**(Pt 6): 1663-1678.
- Shany-Ur, T., Poorzand, P., et al. (2012). "Comprehension of insincere communication in neurodegenerative disease: lies, sarcasm, and theory of mind." Cortex **48**(10): 1329-1341.
- Sink, K. M., Covinsky, K. E., et al. (2006). "Caregiver characteristics are associated with neuropsychiatric symptoms of dementia." J Am Geriatr Soc **54**(5): 796-803.
- Skibinski, G., Parkinson, N. J., et al. (2005). "Mutations in the endosomal ESCRTIII-complex subunit CHMP2B in frontotemporal dementia." Nat Genet **37**(8): 806-808.

- Snowden, J. S., Bathgate, D., et al. (2001). "Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **70**(3): 323-332.
- Snowden, J. S., Neary, D., et al. (2002). "Frontotemporal dementia." *Br J Psychiatry* **180**: 140-143.
- Snowden, J. S., Austin, N. A., et al. (2008). "Emotion recognition in Huntington's disease and frontotemporal dementia." *Neuropsychologia* **46**(11): 2638-2649.
- Stevens, M., van Duijn, C. M., et al. (1998). "Familial aggregation in frontotemporal dementia." *Neurology* **50**(6): 1541-1545.
- Stone, V. E., Baron-Cohen, S., et al. (1998). "Frontal lobe contributions to theory of mind." *J Cogn Neurosci* **10**(5): 640-656.
- Teyssou, E., Takeda, T., et al. (2013). "Mutations in SQSTM1 encoding p62 in amyotrophic lateral sclerosis: genetics and neuropathology." *Acta neuropathologica* **125**(4): 511-522.
- Thomas-Anterion, C., Jacquin, K., et al. (2000). "Differential mechanisms of impairment of remote memory in Alzheimer's and frontotemporal dementia." *Dement Geriatr Cogn Disord* **11**(2): 100-106.
- Thomas Anterion, C., Honore-Masson, S., et al. (2002). "Lonely cowboy's thoughts." *Neurology* **59**(11): 1812-1813.
- Thomassin-Havet, V. (2007). *Théorie de l'esprit et lobe frontal: contributions de la neuropsychologie clinique*, Université d'Angers.
- Torralva, T., Roca, M., et al. (2009). "A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia." *Brain* **132**(Pt 5): 1299-1309.
- Torrance, E. P. (2004). "Un résumé historique des tests de pensée créative de Torrance." *Rev. Eur. Psychol. Appl.* **54**: 57-63.
- Tulving, E. and Kroll, N. (1995). "Novelty assessment in the brain and long-term memory encoding." *Psychonomic bulletin & review* **2**(3): 387-390.
- Unkelbach, C., Fiedler, K., et al. (2008). "Why positive information is processed faster: the density hypothesis." *Journal of personality and social psychology* **95**(1): 36-49.
- van der Linde, R. M., Stephan, B. C., et al. (2012). "Systematic reviews on behavioural and psychological symptoms in the older or demented population." *Alzheimers Res Ther* **4**(4): 28.
- van der Meer, L., Groenewold, N. A., et al. (2011). "Inhibit yourself and understand the other: neural basis of distinct processes underlying Theory of Mind." *Neuroimage* **56**(4): 2364-2374.
- Vercelletto, M., Bertout, C., et al. (1995). "[Frontal type dementia and amyotrophic lateral sclerosis. 3 cases with (HmPAO Tc99m) single-photon emission tomography study]." *Revue neurologique* **151**(11): 640-647.
- Vercelletto, M., Ronin, M., et al. (1999). "Frontal type dementia preceding amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychological and SPECT study of five clinical cases." *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies* **6**(3): 295-299.
- Vercelletto, M., Belliard, S., et al. (2003). "[Neuropsychological and scintigraphic aspects of frontotemporal dementia preceding amyotrophic lateral sclerosis]." *Rev Neurol (Paris)* **159**(5 Pt 1): 529-542.
- Vercelletto, M., Lacomblez, L., et al. (2006). "[Measurement instruments and assessment scales for frontotemporal dementia]." *Rev Neurol (Paris)* **162**(2): 244-252.
- Vercelletto, M., Boutoleau-Bretonnière, C., et al. (2011). "Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results." *J Alzheimers Dis* **23**(4): 749-759.
- Vogt, B. A., Berger, G. R., et al. (2003). "Structural and functional dichotomy of human midcingulate cortex." *Eur J Neurosci* **18**(11): 3134-3144.
- Watanabe, S., Sakamoto, J., et al. (1995). "Pigeons' discrimination of paintings by Monet and Picasso." *J Exp Anal Behav* **63**(2): 165-174.

- Watanabe, S. (2010). "Pigeons can discriminate "good" and "bad" paintings by children." *Anim Cogn* **13**(1): 75-85.
- Watson, D. and Clark, L. A. (1992). "On traits and temperament: general and specific factors of emotional experience and their relation to the five-factor model." *J Pers* **60**(2): 441-476.
- Watts, G. D., Wymer, J., et al. (2004). "Inclusion body myopathy associated with Paget disease of bone and frontotemporal dementia is caused by mutant valosin-containing protein." *Nat Genet* **36**(4): 377-381.
- Wedderburn, C., Wear, H., et al. (2008). "The utility of the Cambridge Behavioural Inventory in neurodegenerative disease." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79**(5): 500-503.
- Wellman, H. M., Cross, D., et al. (2001). "Meta-analysis of theory-of-mind development: the truth about false belief." *Child development* **72**(3): 655-684.
- Wentura, D., Rothermund, K., et al. (2000). "Automatic vigilance: the attention-grabbing power of approach- and avoidance-related social information." *Journal of personality and social psychology* **78**(6): 1024-1037.
- Wheeler, M. A., Stuss, D. T., et al. (1997). "Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autonoetic consciousness." *Psychological bulletin* **121**(3): 331-354.
- Whitwell, J. L., Przybelski, S. A., et al. (2009). "Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study." *Brain* **132**(11): 2932-2946.
- Whitwell, J. L., Xu, J., et al. (2013). "Frontal asymmetry in behavioral variant frontotemporal dementia: clinicoimaging and pathogenetic correlates." *Neurobiol Aging* **34**(2): 636-639.
- Williams, J. M., Watts, F. N., et al. (1988). *Cognitive psychology and emotional disorders*. Chichester, England, Wiley.
- Wilson, B. A., Alderman, N., et al. (1996). *The behavioural assessment of the dysexecutive syndrome*. Thames Valley Company, Bury St Edmunds.
- Wimo, A., Wetterholm, A. L., et al. (1998). Evaluation of the resource utilization and caregiver time in anti-dementia drug trials : a quantitative battery. *The health economics of dementia*. K. G. Wimo A, Jönsson B, Winblad B. London, Wiley: 465-499.
- Woolley, J. D., Khan, B. K., et al. (2011). "The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease." *The Journal of clinical psychiatry* **72**(2): 126-133.
- Wu, W., Moreno, A. M., et al. (2013). "Honeybees can discriminate between Monet and Picasso paintings." *Journal of comparative physiology. A, Neuroethology, sensory, neural, and behavioral physiology* **199**(1): 45-55.
- Yaffe, K., Fox, P., et al. (2002). "Patient and caregiver characteristics and nursing home placement in patients with dementia." *Jama* **287**(16): 2090-2097.
- Zarit, S. H., Reever, K. E., et al. (1980). "Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden." *Gerontologist* **20**(6): 649-655.
- Zaudig, M. (2000). "A risk-benefit assessment of risperidone for the treatment of behavioural and psychological symptoms in dementia." *Drug Saf* **23**(3): 183-195.

Liste des Abréviations

CDR	Clinical Dementia Rating
CHMP2B	CHromatin-Modifying Protein 2B
CIBIC	Clinician's Interview-Based Impression of Change
CIBIC-Plus	Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input
CLVT	California Verbal Learning Test
dACC	cortex cingulaire antérieur dorsal
DACP	double aveugle contre placebo
DCB	Dégénérescence Cortico-Basale
DFT	Dégénérescence FrontoTemporale
DLPFC	cortex préfrontal dorso-latéral
DMPFC	cortex préfrontal dorso-médial
FBI	Frontal Behavioral Inventory
FTLD-CDR	FrontoTemporal Lobar Degeneration - modified Clinical Dementia Rating
FUS	FUsed-in-Sarcoma
GRECO	Groupe de Réflexion sur l'Évaluation Cognitive
GREFEX	Groupe de Réflexion sur l'Évaluation des Fonctions Exécutives
MA	Maladie d'Alzheimer
MMSE	Mini Mental Status Examination
NPI	Neuropsychiatric Inventory
OFC	cortex orbito-frontal
PSP	Paralyse Supranucléaire Progressive
RL-RI 16	Rappel Libre - Rappel Indiqué 16 items
SEA	Social cognition and Emotional Assessment
SLA	Sclérose Latérale Amyotrophique
SNLF	Société de Neuropsychologie de Langue Française
TARDBP	TAR DNA-Binding Protein
TDE	Théorie de l'Esprit
TPC	Troubles Psycho-Comportementaux
vACC	cortex cingulaire antérieur ventral
VCP	Valosin-Containing Protein
vfDFT	variant frontal de Dégénérescence FrontoTemporale
vMPFC	cortex préfrontal médial ventral

Liste des Tableaux et des Figures

TABLEAU 1. LES CRITÈRES DE VFDT DE RASCOVSKY	17
TABLEAU 2. DÉTAILS DES CRITÈRES CLINIQUES DE RASCOVSKY	24
TABLEAU 3. PRINCIPAUX TESTS ÉVALUANT LES FONCTIONS EXÉCUTIVES	29
TABLEAU 4. RÉCAPITULATIF DES DIFFÉRENTS TESTS DE COGNITION SOCIALE.....	37
TABLEAU 5. DESCRIPTION DES 12 ATTRIBUTS DE L'ART	56
TABLEAU 6. TRADUCTION FRANÇAISE DE L'ÉCHELLE ABRÉGÉE DE SÉVÉRITÉ DE L'APHASIE PROGRESSIVE	98
TABLEAU 7. ÉCHELLE DAPHNE (VERSION FRANÇAISE)	102
TABLEAU 8 : CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET COMPORTEMENTALES DES QUATRE GROUPES	112
TABLEAU 9. VALIDITÉ DE STRUCTURE.....	113
TABLEAU 10. COHÉRENCE INTERNE DE DAPHNE	115
TABLEAU 11. CORRÉLATIONS DE DAPHNE AVEC EDF, FBI, CDR-FTD ET ZARIT	115
TABLEAU 12. VARIATION DES SCORES DE DAPHNE 6 ET 40 ET DU FBI À 6 MOIS ET 1 AN	116
TABLEAU 13. VARIATION ITEMS PAR ITEMS DE DAPHNE 40 À 6 MOIS ET 1 AN.....	116
TABLEAU 14. CORRÉLATION DE SPEARMAN À 6 MOIS ET 1 AN ENTRE LES VARIATIONS DE FBI ET DAPHNE 6 ET DAPHNE 40...	118
TABLEAU 15. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES CRITÈRES RÉVISÉS ET DES ÉCHELLES POUR LE DIAGNOSTIC DE VFDT	119
TABLEAU 16. PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES DES ÉCHELLES COMPORTEMENTALES POUR CHAQUE GROUPE.....	119
TABLEAU 17. COMPARAISON DES GROUPES POUR DAPHNE, LES ÉCHELLES FBI ET EDF ET LA CDR DFT ET L'ÉCHELLE DE ZARIT.	122
TABLEAU 18. SCORES AUX TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES -ÉTUDE DESCRIPTIVE / COMPARAISON DES GROUPES	132
TABLEAU 19. SCORE AUX TESTS OPTIONNELS - ÉTUDE DESCRIPTIVE / COMPARAISON DES GROUPES (KRUSKAL-WALLIS)	133
TABLEAU 20. COMPARAISON DES GROUPES PAR ANOVA.....	134
TABLEAU 21. CARACTÉRISTIQUES DES DEUX POPULATIONS POUR LA TÂCHE TABLEAU.....	153
TABLEAU 22. PERTINENCE, VALENCE ET JUGEMENT ARTISTIQUE.....	159
TABLEAU 23. ADJECTIF CHOISI PAR L'ENSEMBLE DES SUJETS SELON LE TYPE DE TABLEAU	160
TABLEAU 24. RÉSULTATS DES TESTS NEUROPSYCHOLOGIQUES DES PATIENTS VFDT (N=15).....	161
TABLEAU 25. LIENS STATISTIQUES ENTRE ÉMOTIONS ET ÉVALUATIONS NEUROPSYCHOLOGIQUES CHEZ LES PATIENTS DFT.....	163
TABLEAU 26. LIENS STATISTIQUES ENTRE RÉACTION ÉMOTIONNELLE (CHOIX DE L'ADJECTIF) ET ÉVALUATIONS NEUROPSYCHOLOGIQUES CHEZ LES PATIENTS DFT	164
TABLEAU 27. CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES GROUPES AYANT RÉALISÉ LE STROOP ÉMOTIONNEL.....	175

FIGURE 1. CLASSIFICATION CLINIQUE, BIOLOGIQUE, PATHOLOGIQUE ET GÉNÉTIQUE DES DLFT.....	18
FIGURE 2. CORTEX PRÉFRONTAL.....	29
FIGURE 3. RÉSEAUX NEURONAUX DES ÉTATS MENTAUX AFFECTIF ET COGNITIF.....	34
FIGURE 4. SALLY ET ANNE.....	35
FIGURE 5. EXEMPLE DE PHOTOGRAPHIE DE REGARD ISSU DU TEST DE BARON-COHEN.....	36
FIGURE 6. LES ÉMOTIONS PRIMAIRES ET COMPLEXES.....	40
FIGURE 7. MODÈLE DE « L'EXPÉRIENCE DE L'ART ».....	53
FIGURE 8. ZONES CORTICALES IMPLIQUÉES DANS L'EXPÉRIENCE DE L'ART.....	59
FIGURE 9. VARIATION DES SCORES À 6 MOIS ITEM PAR ITEM.....	117
FIGURE 10. VARIATION DES SCORES À 12 MOIS ITEM PAR ITEM.....	117
FIGURE 11. NUAGE DE POINTS REPRÉSENTANT LA VARIATION DE DAPHNE 40 VS LE FBI À 6 MOIS.....	118
FIGURE 12. NUAGE DE POINTS REPRÉSENTANT LA VARIATION DE DAPHNE 40 VS LE FBI À 1 AN.....	118
FIGURE 13. RÉSULTATS DE DAPHNE PAR DOMAINE POUR CHACUN DES GROUPES.....	120
FIGURE 14. RÉSULTATS DE DAPHNE PAR ITEMS POUR CHACUN DES GROUPES.....	121
FIGURE 15. EXEMPLE DE STIMULUS « NON CONGRUENT » POUR LA TÂCHE IMPLICITE DES BORDURES.....	148
FIGURE 16. PRÉSENTATION DE LA TÂCHE DE JUGEMENT EXPLICITE ÉMOTIONNEL ET ESTHÉTIQUE.....	150
FIGURE 17. ANALYSE DES TEMPS DE RÉPONSES POUR LA TÂCHE IMPLICITE.....	155
FIGURE 18. ANALYSE DES TEMPS DE RÉPONSES POUR LA TÂCHE EXPLICITE.....	157
FIGURE 19. RÉACTION ÉMOTIONNELLE : CHOIX DE L'ADJECTIF SELON LES GROUPES.....	160


Annexes

Annexe 1 : Communication affichée Vancouver (Rapin, 2014)

Theory of mind and linguistic pragmatic difficulties in behavioural-variant frontotemporal dementia

Pauline Rapin¹, Claire Boutoleau-Brettonnière², Virginie Dardier³, Jeremy Besnard¹, Philippe Allain¹

1. LUNAM Université, Laboratoire de Psychologie des Pays de Loire (UPRES EA 4638), Université d'Angers; 2. Centre Mémoire Ressources et Recherche (CMRR), CHU Nantes, Inserm CIC 04, Nantes; Laboratoire d'études des mécanismes cognitifs, EA 3082, Université de Lyon, Bron F-69500; 3. Centre de Recherches en Psychologie, Cognition et Communication (CRPCC, EA 1285, Université de Rennes 2)



Introduction

Frontotemporal dementia (FTD) is the second most common form of dementia after Alzheimer's disease. Its behavioral variant (bvDFT) is characterized by a long phase of behavioral changes and social conduct disorders, associated with a progressive modification of personality. These disorders have been related to social cognition impairments which comprise many psychological processes that enable an individual to participate in social interactions. These include theory of mind (i.e., the ability to attribute and understand other people's desires and intentions as distinct from one's own) and linguistic pragmatic skills (i.e., social use of language), which may share common characteristics. Several studies have shown that deficits in theory of mind are one of the key features of patients with bvDFT. Deficits of pragmatics aspects of language have been rarely reported in these patients.

Aim

The aim of this study was to examine Theory of Mind (ToM) abilities and linguistic pragmatic skills in bvDFT patients and to look at the relations between these two kind of abilities.

Subjects

Eleven bvDFT patients were recruited (Centre Mémoire Ressources et Recherche, CHU Nantes). bvDFT diagnosis was made by applying Rascovsky's criteria (Rascovsky et al., 2011). Inclusion criteria were : french mother language, early stage of bvDFT determined on the basis of a score $\geq 19/30$ on the MMSE (Folstein et al., 1975). All patients underwent a standard examination battery including neurological, neuropsychological assessments.

Twelve healthy controls subjects were recruited in the same geographical area and were matched with bvDFT patients. Their MMSE score $\geq 26/30$.

Exclusion criteria for all subjects: neurological and/or psychiatric history, agnosia, aphasia, visual and/or hearing impairment uncorrected.

Method


ToM abilities were tested with the **Faux Pas Recognition Test** (Stone et al., 1998; translated in french by Boutantin et al., 2010). Participants read stories (20 stories) that may contain a social faux pas (10 stories). After each story, participants are asked whether something inappropriate was said, and if so, asked to give an explanation as to why it was inappropriate. The participant has to represent 2 mental states in order to understand that a faux pas has occurred: (1) that the subject committing the faux pas is unaware that he has said something inappropriate and, (2) that the subject hearing it might feel hurt or insulted. Each story is presented in front of the patient in order to limit working memory load. A memory question is used as a control to check that certain aspects of the stories are retained. The percentage of correct response (number of correctly detected faux pas + number of correctly detected non-faux pas) was used as dependant variable.

Linguistic pragmatic skills were evaluated with two tasks: an interview situation and an implicit language comprehension task (indirect request) already used in patients with traumatic brain injury (Dardier et al., 2011).


Interview situation. The examiner initiates a biographical interview with each participant and used indirect forms (allusive requests) during the interview. This task allows the examiner to assess the understanding of indirect language, spontaneously, in an ordinary conversation. The adjustment of the participant is measured by the percentage of adequate information provided supplements following an indirect request from the examiner.

Implicit language comprehension task (indirect request). The material consisted of 12 stories made up of five photographs (see the example below). Two people appear in everyday-life situations. The first two photographs show the context, characters and indirect request produced by the speaker. The following photographs show the three possible endings. The participant has to choose the end of the story (pragmatic evaluation) and to justify his/her answer (metapragmatic evaluation). The performance indexes used are the percentage of correct answers and the percentage of central justifications by correct answer.


Example of story




Theo reads a book in her room. His mother enters the room and said : " There is a lot of mess in your room !"



Theo plays with Legos



Theo puts his room



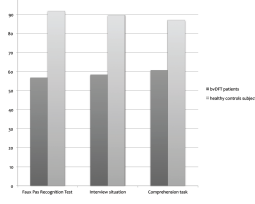
Theo continue to read

Results

Intergroup results

BvDFT patients performed worse than control subjects in all tasks ToM abilities ($U=3,5$; $z=-3,7$; $p<.001$), Interview situation ($U=4,5$; $z=-3,8$; $p<.001$), Comprehension task ($U=8,5$; $z=-3,5$; $p<.001$).

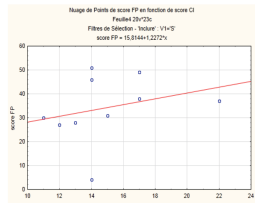
Figure 1. Percentage of correct answers for theory of mind and pragmatic tests



Correlations

ToM performance didn't correlate with linguistic pragmatic skills. However, there is a trend between ToM score and implicit language comprehension score.

Figure 2. Scatter plots showing the relationship between theory of mind test and implicit language comprehension test.



Conclusion

Severe ToM and pragmatic language deficits were observed in the group of patients with bvDFT. There was no correlation between ToM abilities and pragmatic language ability in both groups. These results confirm past findings, but are not in favor toward overlap of these two types of social cognition skills.

References

Boutantin, J., Moreni, C., Demerutsis, E., Marchand, F., Lys, H., Pasquier, F., & Dell'Acqua, X. (2010). *Normalisation du test des faux pas auprès d'une population adulte*. Communication présentée aux 34èmes journées de printemps de Société de Neuropsychologie de Langue Française, Lille, France.

Dardier, V., Bernisot, J., Delaout, A., Vanbertin, M., Fayada, C., Chevignard, M., Delaye, C., Laureni-Vannier, A., Dubois, B. (2011). Severe traumatic brain injury, frontal lesions and social aspects of language use : a study of french speaking adults. *Journal of Communication Disorders*, 44, 3, 259-278.

Dardier, V., Bernisot, J., Goumi, A. & Ormon, C. (2012). Evaluation des capacités langagières pragmatiques et vieillissement. Dans A. Philippe, G. Aubain et D. Le Gall (dir.), *Cognition sociale et neuropsychologie* (p. 283-303). Marseille, France : Solal.

Folstein, M., Folstein, S. E. & McHugh, P. R. (1975). « Mini-mental state »: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 129-138.

Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., & al. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134, 2456-2477.

Stone, V. E., Barco-Cohen, S., & Knight, R. T. (1998). Frontal lobe contributions to theory of mind. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 10, 640-656.

	BvDFT Subjects (n = 11)	Healthy controls subjects (n = 12)
Sexe (Woman/Men)	1/10	2/10
Age	67.8 (6)	64.8 (6.5)
Level of education	9.8 (4)	10 (3.8)
Duration of disease	6.6 (3.3)	/
Score on MMSE	24.7 (3.5)	29 (1.2)

Table 1. Characteristics of bvDFT subjects and healthy controls subjects.

Annexe 2 : Version française du Frontal Behavioral Inventory (FBI)

Version CMRR Nantes

Frontal Behavioral Inventory (FBI) ou Inventaire Comportement Frontal de Kertesz

Kertesz A, Davidson W, Fox H. Frontal Behavioural Inventory: Diagnostic criteria for frontal lobe dementia. Can J Neurol Sciences 1997; 24 : 29-36.

Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W, Thomas AW. The frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of fronto-temporal dementia. J Int Neuropsych Soc. 2001; 6: 460-468.

Le FBI, conçu pour la DFT, a été proposé par Kertesz en 1997. Il s'agit d'un entretien semi-structuré avec l'accompagnant dont la durée de passation est de 15 à 30 minutes. Cet inventaire comporte 24 items, divisés en **12 items positifs** (persévération, irritabilité, jovialité excessive, irritabilité, comportement inadapté, impulsivité, agitation, agressivité, hyperoralité, hypersexualité, comportement d'utilisation et incontinence urinaire) et en **12 items négatifs** (apathie, aspontanéité, indifférence affective, rigidité mentale, perte de l'autocritique, négligence personnelle, désorganisation, distractibilité, trouble du jugement, réduction du langage, apraxie verbale, main capricieuse).

Le score du FBI va de 0 à 72.

Modalités de passation

Expliquer à l'aidant que ce sont les changements dans le comportement et la personnalité du sujet qui sont recherchés. Les réponses aux questions doivent se faire en comparaison avec le caractère antérieur du patient. Poser ces questions à l'aidant en l'absence du patient. Donner plus de détails si nécessaire. A la fin de chaque question, évaluer l'importance du changement comportemental, et coter le selon les critères suivants :

Cotation

0 : absence de trouble

1 : trouble léger, occasionnel

2 : trouble modéré

3 : trouble sévère, survenant pratiquement tout le temps

	Item	Description	0	1	2	3
1	Apathie	A-t-il (elle) perdu de l'intérêt pour ses amis ou ses activités habituelles ?				
2	Aspontanéité	Commence-t-il (elle) de lui même ses activités ou doit-il (elle) être stimulé pour le faire ?				
3	Emoussement affectif	A t'il des manifestations de joie ou de tristesse adaptées aux situations ou a-t-il (elle) perdu sa capacité de réagir au plan émotionnel ?				
4	Rigidité mentale	Peut il changer d'avis en raisonnant ou apparaît il (elle) comme borné, rigide du point de vue intellectuel ces derniers temps ?				
5	Perte de la perspicacité	Interprète-t-il (elle) ce qui est dit de façon appropriée ou choisit-il uniquement les significations concrètes de ce qui est dit ?				
6	Négligence physique et vestimentaire	Pense t'il à changer de vêtements, se préoccupe t'il de son hygiène et de son apparence comme autrefois ?				
7	Troubles de l'organisation	Peut-il/elle planifier et organiser des activités complexes ou est-il/elle facilement distrait(e), inconstant, ou incapable d'accomplir une tâche ?				
8	Distractibilité	Est-il distractible, fait-il/elle attention à ce qui se passe ou semble-t-il/elle perdre le fil ou ne pas suivre du tout ?				
9	Trouble de l'introspection	Est-il/elle conscient des problèmes ou des changements, ou en est-il/elle inconscient ou les nie quand on en parle ?				
10	Réduction du langage	Bavarde-t-il/elle comme avant ou son discours a-t-il considérablement diminué ?				
11	Apraxie verbale	S'exprime-t-il/elle clairement ou commet-il/elle des erreurs en parlant ? Bafouille-t-il/elle ou hésite-t-il/elle ?				
12	Persévérations	Fait il les mêmes gestes, les mêmes actions, répète-t-il/elle ou persévère-t-il/elle sur des actions ou des remarques ?				
13	Irritabilité	Est-il/elle irritable, s'emporte t'il ou réagit-il/elle au stress et à la frustration comme il/elle l'a toujours fait ?				
14	Jovialité excessive ou inappropriée	Fait-il/elle des blagues ou des jeux de mots en excès ou à mauvais escient ?				
15	Trouble du jugement	Agit-il avec discernement pour des décisions ou pour la conduite, ou se conduit-il/elle de manière irresponsable, de façon négligente ou sans discernement ?				
16	Comportement inadapté ou inapproprié	Respecte-t-il/elle les règles et les convenances sociales ou a-t-il/elle fait ou dit des choses inacceptables à l'extérieur ? A-t-il/elle été				

		grossier, puéril ou impudique ?				
17	Impulsivité	Parle-t-il (elle) et agit-il (elle) sans mesurer les conséquences de ses actes ? A-t-il/elle agit ou parlé sans discernement, sur un coup de tête ?				
18	Hyperactivité	Est-il/elle agité ou hyperactif ou son niveau d'activité est-il resté normal ?				
19	Agressivité	Se montre-t-il/elle agressif, ou crie-t-il/elle ou agresse-t-il/elle physiquement n'importe qui ?				
20	Hyperoralité	Boit-il/elle plus que de coutume, mange-t-il/elle n'importe quel aliment en vue et de manière excessive, ou même, met-il/elle des objets à la bouche ?				
21	Hypersexualité	A-t-il des comportements sexuels inhabituels ou excessifs ?				
22	Comportement d'utilisation	A-t-il/elle besoin de toucher, sentir, examiner, ou saisir des objets à sa portée et en vue ?				
23	Incontinence	Se mouille-t-il/elle ou se souille-t-il/elle ? (à l'exclusion d'une maladie physique, comme une infection urinaire ou une immobilité).				
24	Main étrangère	A-t-il des problèmes pour utiliser sa main sans interférer avec l'autre main ? (à l'exclusion d'une arthrite, d'un traumatisme, d'une paralysie, etc.)				
	Score total (0 – 72)					

Comportement et Dégénérescence Frontotemporale

Apport de la cohorte nantaise, développement de l'échelle DAPHNE et données neuropsychologiques

Résumé : La dégénérescence frontotemporale est une pathologie rare, plaçant au premier plan les désordres comportementaux. Après analyse des troubles psycho-comportementaux et de leurs méthodes actuelles d'évaluation, nous avons élaboré et validé un nouvel outil, appelé DAPHNE (pour Desinhibition-Apathie-Persévérations-Hyperoralité-Négligence-Empathie) spécialement conçu pour dépister et quantifier la sévérité et la progression des troubles du comportement dans la variante frontale de dégénérescence frontotemporale (vfDFT), en pratique clinique courante. Cette validation a été effectuée de manière prospective, auprès d'une population de patients présentant une vfDFT suivis pendant 2 ans et également d'une population contrôle afin d'établir sa spécificité. DAPHNE, adaptée des critères révisés de vfDFT, présente d'excellentes caractéristiques psychométriques. Explorant six domaines et dix symptômes comportementaux, avec un système de cotation innovant en 5 points, elle permet à la fois le screening mais également une appréciation quantitative et une aide au diagnostic.

Parallèlement à cela, nous avons étudié les liens entre les différents troubles psycho-comportementaux, les fonctions cognitives proprement dites et la cognition sociale chez les patients vfDFT. Plus particulièrement, nous nous sommes intéressés à l'évaluation des troubles émotionnels des patients DFT. À l'aide d'une tâche originale TABEAU, portant sur l'étude de la sensibilité esthétique des patients DFT, nous avons observé des liens entre émotion et troubles du comportement (trouble de l'identification de certaines émotions et émoussement affectif etc.). Si le jugement esthétique est préservé en apparence, le patient est en difficulté sur le plan des processus cognitifs du fait de difficultés d'abstraction et en difficulté sur le plan des processus émotionnels. Ce travail montre quel spectateur est le patient DFT vis à vis de l'art et vient compléter les données de la littérature qui portaient jusque-là sur l'expression artistique. Ce type d'approche cognitive permet donc d'avancer dans la compréhension des interactions entre émotions et troubles du comportement, qui font toute la singularité de cette maladie.

Pris dans leur ensemble, nos résultats soulignent l'intérêt majeur de l'étude fine du comportement en pratique quotidienne. À l'ère des biomarqueurs, la clinique garde une place de choix pour le diagnostic et la compréhension des maladies neurodégénératives.

Mots Clés : variante frontale de dégénérescence frontotemporale, comportement, échelle, cognition, émotion

Frontotemporal Degeneration and Behavior

Contribution of Nantes' cohort, development of DAPHNE scale and neuropsychological studies

Abstract: Frontotemporal degeneration is a rare disease with early decline in social behavior and personal conduct. We have first presented behavioral disorders and their current evaluation methods. We developed and validated then a new tool, named DAPHNE (Disinhibition-Apathy-Perseverations-Hyperorality-Neglect-Empathy) specially designed to detect and quantify the severity and the progression of behavioral disorders in the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD), in clinical practice. This validation was performed prospectively, in patients with bvFTD with a follow-up of 2 years and also in AD, progressive supranuclear palsy and bipolar patients with cognitive disorders, in order to establish the specificity of this scale. DAPHNE, adapted from revised criteria of bvFTD, has excellent psychometric characteristics. Exploring six areas and ten behavioral symptoms, with an innovative scoring system in 5 points, it enables both the screening but also a quantitative assessment and a diagnostic support.

As a second part of our works, we studied the links between the various psycho-behavioral disorders, cognitive functions and social cognition in bvFTD patients. Specifically, we focused on emotion assessment of FTD patients. Using an original task entitled TABEAU, based on the study of aesthetic sensibility of FTD patients, we observed the links between emotions and behavior disorders (such as trouble identifying certain emotions or emotional blunting). The aesthetic judgment seemed preserved. But the patient is in trouble in terms of cognitive processes due to abstraction problems and difficulties with emotional processes. This work shows what type of viewer is the FTD patient in front of a piece of art. It adds to the literature data that were previously based only on artistic expression. This cognitive approach improves the understanding of interactions between emotions and behavior disorders which make the singularity of this disease.

Taken together, our results highlight the major interest of the detailed assessment of behavior in daily practice. In biomarkers' era, clinical practice remains central in diagnosing and understanding of neurodegenerative diseases.

Keywords: behavioral variant of frontotemporal dementia, behavior, scale, cognition, emotion