



HAL
open science

Apport de la scintigraphie de perfusion cérébrale dans l'exploration de la démence sémantique

Thibaut Michelin

► **To cite this version:**

Thibaut Michelin. Apport de la scintigraphie de perfusion cérébrale dans l'exploration de la démence sémantique. Médecine nucléaire. 2015. dumas-01207454

HAL Id: dumas-01207454

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01207454>

Submitted on 10 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES
ET DE LA GUYANE
2015

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
2015AGUY0864

Apport de la scintigraphie de perfusion cérébrale dans l'exploration de la démence sémantique

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Médecine Hyacinthe BASTARAUD
des Antilles et de la Guyane
et examinée par les Enseignants de la dite Faculté

Le 8 juin 2015

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

MICHELIN Thibaut

Examineurs de la thèse :	Madame Aurélie KAS	Professeur en Médecine Présidente
	Madame Annie LANNUZEL	Professeur en Médecine
	Monsieur Régis DUVAUFERRIER	Professeur en Médecine
	Madame Marie-Odile HABERT	Maitre de Conférences
	Monsieur Georges BAILLET	Docteur en médecine
	Monsieur Karim FARID	Docteur en Médecine

UNIVERSITE DES ANTILLES ET DE LA GUYANE



FACULTE DE MEDECINE HYACINTHE BASTARAUD

Présidente de l'Université : Corinne MENCE-CASTER

Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine: Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Serge ARFI

Médecine interne

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 22 55 - Fax : 05 96 75 84 45

Pascal BLANCHET

Chirurgie Urologique

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 95 - Tel/Fax 05 90 89 17 87

André CABIE

Maladies Infectieuses

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 23 01

Philippe CABRE

Neurologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 22 61

Raymond CESAIRE

Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 24 11

Pierre COUPPIE

Dermatologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 39 53 39 - Fax : 05 94 39 52 83

Philippe DABADIE

Anesthésiologie/Réanimation

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 96 89 11 82

Thierry DAVID

Ophtalmologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51

Magalie DEMAR

Parasitologie et Infectiologue

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 39 53 09

Maryvonne DUEYMES-BODENES

Immunologie

CHU de FORT- DE – France

Tel : 05 96 55 24 24

Suzy DUFLO

ORL – Chirurgie Cervico-Faciale

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 93 46 16

Régis DUVAUFERRIER

Radiologie et imagerie Médicale

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 21 84

Bruno HOEN

Maladies Infectieuses

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 15 45

Eustase JANKY

Gynécologie-Obstétrique

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel 05 90 89 13 89 - Fax 05 90 89 13 88

Georges JEAN-BAPTISTE

Rhumatologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

Louis JEHEL

Psychiatrie Adulte

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 20 44

Annie LANNUZEL

Neurologie

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 13

Mathieu NACHER

Epidémiologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 93 50 24

François ROQUES

Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean ROUDIE

Chirurgie Digestive

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 21 01

Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38

Jean-Louis ROUVILLAIN

Chirurgie Orthopédique

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 22 28

Didier SMADJA

Neurologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 22 61 - Fax : 05 96 75 84 42

Guillaume THIERY

Réanimation

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 17 74

André-Pierre UZEL

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 14 66 – Fax : 0590 89 17 44

André WARTER

Anatomopathologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 23 50

Professeur des Universités Associé

Jeannie HELENE-PELAGE

Médecine générale

Cabinet libéral au Gosier

Tel : 05 90 84 44 40 - Fax : 05 90 84 78 90

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers

Christine AZNAR

Parasitologie

CH de CAYENNE

Tel : 05 94 39 50 54

Sébastien BREUREC

Bactériologie & Vénérologie

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 12 80

Christophe DELIGNY

Gériatrie et biologie du vieillissement

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 22 55

Franciane GANE-TROPLENT

Médecine générale

Cabinet libéral les Abymes

Tel : 05 90 20 39 37

Philippe GARSAUD

Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 90 89 14 55 - Fax : 05 90 89 14 51

Jocelyn INAMO

Cardiologie

CHU de FORT- DE - FRANCE

Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38

Marie-Laure LALANNE-MISTRIH

Nutrition

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 00

Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE

Endocrinologie

CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES

Tel : 05 90 89 13 03

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

BLETTERY Marie	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44
Xavier BOUILLOUX	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
Lauren BRUNIER-AGOT	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
Laurent BRUREAU	Urologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Philippe CARRERE	Médecine Générale CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES
Pierre CARRET	Orthopédie CHU de FORT –DE- FRANCE Tel : 05 90 55 22 28
Rémi EYRAUD	Urologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
Jérémy GUILLE	ORL CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
Natacha JACQUES-ROUSSEAU	Anesthésiologie/Réanimation CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 96 89 11 82
Cédric Sandy PIERRE	ORL CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
Katlyne POLOMAT	Médecine interne CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
ROUX Guillaume	Parasitologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 54 05 - Fax : 05 94 39 53 09
Julie SAMBOURG	Dermatologie – Maladies Infectieuses CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 59
SCHOELL Thibaut	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71 - Fax : 05 96 75 84 38
Teddy TOTO	Gynécologie Obstétrique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 0590 89 17 90

REMERCIEMENTS

A Madame le Professeur Aurélie KAS, qui a dirigé ce travail, et qui me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Tu m'as confié ce travail, toi pour qui j'ai le plus profond respect, et je t'en remercie sincèrement. Je te remercie également de m'avoir enseigné la médecine nucléaire, appris la rigueur et fais comprendre les fondements de la réflexion scientifique.

A Madame le Professeur Annie LANNUZEL, qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie de ce jury et d'évaluer ce travail.

A Monsieur le Professeur Régis DUVAUFFERIER, qui me fait l'honneur de juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir permis d'aborder la radiologie avec plus de sérénité grâce à vos précieux enseignements et votre bonne humeur indéfectible. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Madame le Docteur Marie-Odile HABERT, qui me fait l'honneur d'évaluer ce travail. Je te remercie de m'avoir fait découvrir la neurologie nucléaire, discipline passionnante à plus d'un titre, et de m'avoir prodigué une formation de grande qualité.

A Monsieur le Docteur Georges BAILLET, qui m'a fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Vous m'avez initié à cette belle spécialité qu'est la médecine nucléaire, m'avez donné envie de poursuivre dans cette voie, et m'avez fait profiter de la richesse de votre expérience humaine et scientifique.

A Monsieur le Docteur Karim FARID, qui m'a fait l'honneur d'accepter de faire partie du jury de cette thèse. Je te remercie pour la qualité de la formation et les précieux conseils que tu m'as dispensés tout au long de la période où j'ai eu la chance et le plaisir de travailler à tes côtés.

A mes parents.

A ma mère qui me supporte et me soutient depuis bientôt 30 ans et qui a toujours été là pour moi, une femme formidable que j'aime de tout mon cœur.

A mon père dont les enseignements riches de valeurs et les maximes latines me resteront toute la vie, un homme formidable que j'aime de tout mon cœur.

A mon frère Mathieu.

Pti'pote, basturk, pépé, tous ces surnoms sont le symbole de l'amour que je te porte et de la joie que j'ai lorsque je suis à tes côtés, merci pour ces moments partagés qui en appellent bien d'autres.

A ma tante Dominique.

Ta joie de vivre, ta bonne humeur et ta gentillesse de tous les instants ainsi que ta profonde empathie envers tes patients sont pour moi un modèle.

A mon oncle Jean-Michel.

Ta sérénité n'a d'égal que ton humour. Tes précieux conseils m'ont toujours été d'une grande aide, l'apanage des psychiatres j'imagine.

A ma tante Michèle.

Ta gentillesse et ta sensibilité ont souvent été pour moi un modèle. Merci pour nos week-ends à Saint Georges.

A mon oncle Richard.

Merci pour ta bonne humeur et ton sens de l'organisation, les flammes du BBQ et la daurade coryphène.

A ma tante Yolande.

Ta sensibilité ta détermination et ton goût pour la fête sont pour moi un exemple. Merci pour les après-midi James Bond et les soirées punch.

A mes cousins et cousines Barbara, Guillaume, Eve, Pauline et Charles.

Merci pour tous nos moments passés ensemble à Villebougis.

A ma grand-tante Jacqueline.

Ta gentillesse et ton sens des valeurs sont un exemple pour moi, tout comme ta maîtrise du Scrabble et tes souvenirs d'Algérie.

A mon grand-père Jean.

Parti trop tôt, tes enseignements résonneront toujours en moi. Tes smatchs endiablés au ping-pong resteront dans ma mémoire.

A ma grand-mère Andrée.

Partie trop tôt, ta douceur et ta gentillesse sont un exemple. Une femme formidable, ça doit être génétique.

A ma grand-mère Pierrette.

Partie trop tôt, ta gentillesse et ta rigueur sont un exemple. Merci pour ton gâteau au yaourt et ta flamiche.

A mon grand-père Félix.

Pour ta sérénité et ta gentillesse, tes « ah ba bravo » et ton sucre dans ton miel.

Tchin be red

A Tania ma chérie, pour ta présence, pour ton soutien, pour tout ce que tu m'apportes.

A mes amis

A Laureline.

Ta douceur, ta gentillesse et tes conseils toujours pertinents me sont précieux depuis maintenant quinze ans. Tu es une personne formidable.

A Duc.

Le Duc de Martinique, le seul l'unique. Ta gentillesse indéfectible, ta rigueur et ton sens des valeurs sont pour moi un exemple. Nos virées brésiliennes resteront gravées.

Au FdProd (Gran'Tib, MasterBH, Pontono, Luigi, Raoustine, Mote).

A tous ces moments passés avec vous, de l'Ardèche Tour aux soirées au Rosa en passant par la Soul train dance line, vous êtes uniques.

Aux Internes Antilles Guyane.

Les bladas :

Martin, le surfeur d'argent, Romain, le surfeur en carton, Benoit l'explorateur et son hilux flambant neuf, les Bouzat et leur animalerie, Justine et sa bonne humeur, Elise et sa bonne humeur, Pauline et tous les autres.

Les martiniquais :

Philippe et sa bonne humeur, JB le radiologue-BG-squasheur, Marine, Hmidou ce héros, Stéphane et nos cafés sur le banc de PZQ, Dédé, Anne-Laure, Seb, Marie, Mathieu et nos folles soirées et tous les autres.

Les guadeloupéens :

Miss chachastrophe, Aimée et son sens aigu de la médecine vétérinaire, Lyza, Charlotte, Ludivine, Marcelle et tous les autres.

Aux saclayistes :

Soraya dont la gentillesse et la détermination sont inversement proportionnelles à la taille.

Jerem pour nos virées en moto sur la N118, qui nous auront coûté à chacun quelques points.

Sofiane, pour ta gentillesse et ta disponibilité, dédicace à Van Gogh !

Aurélien pour ton épicurisme et ton sens de la fête.

Farid, pour ta gentillesse et ta rigueur. Achaibou, les sushis à domicile.

Quentin, pour ton humour et nos déjeuners au petit KB.

Tous les autres pour nos soirées au Frog et nos matchs de Futsall dont Benoît, Clémence, Fanny, Blanche, Tumata, Thibaut, Dimitri et plus.

A mes colocs :

Christine et ses chats, Ophé et sa joie de vivre, Alexandre et ses locales, Edith et sa sensibilité, Adeline, Pauline et sa douceur, Zebinou tite chabine 972.

Enfin, à mes maîtres.

Au Dr Mehdi Lebbadi, squasheur émérite dont la gentillesse n'a d'égal que le professionnalisme.

Au Dr Ciprian Draganescu, qui m'a initié à la médecine nucléaire.

Au Dr Matthieu Riffaud, pour son humour et sa gentillesse.

Au Dr Natanaelle Yéni.

Au Dr Caroline Faes, pour ses précieux conseils.

Au Dr Lionel Bélia, pour sa détermination et ses conseils toujours avisés.

Je vous remercie pour la confiance que vous me témoignez pour les années à venir et qui je l'espère me permettront de parvenir à accomplir mon projet professionnel.

ABSTRACT

Contribution of brain perfusion SPECT in the study of semantic dementia

Objective

Semantic dementia (SD) is a clinical syndrom with proeminent language disturbance, belonging to primary progressive aphasia (PPA).

There is numerous diseases underlying this clinical syndrom including Alzheimer's disease (AD) and fronto-temporal lobar degeneration.

The aim of our study was to investigate brain perfusion differences among DS subgroups according to their cerebro-spinal fluid AD profiles

Methods

20 patients with a SD clinical diagnosis and who underwent lumbar puncture with measures of biomarkers (BM) and brain perfusion SPECT where retrospectively included.

DS patients where classified in two subgroups according to their tau/Abeta42 ratio : DS+ (with an AD CSF profile) and DS- (no having an AD CSF profile). The clinical diagnosis was made while blind to the biological classification and to the brain perfusion SPECT results.

The brain perfusion profiles of the DS subgroups where compared between each other and with those of 24 healthy subjects and 24 patients with a typical amnesic MA.

Results

DS patients had left-side predominant hypoperfusion in the temporal poles and among them those with an AD CSF profile had a more severe hypoperfusion in the left inferior parietal cortex. Compared to the typical amnesic MA, the DS+ had hypoperfusion in the left temporal pole.

Conclusion

Distinct hypoperfusion patterns in DS BM positive and DS BM negative patients were observed, similar to those that have been described for other PPA subtypes or fronto-temporal dementia. These results support using brain perfusion SPECT and CSF BM to classify SD.

TABLE DES MATIERES

GLOSSAIRE	15
I INTRODUCTION	18
1. Définition du syndrome clinique de démence sémantique	18
2. Les trois formes d'APP	18
3. Diagnostic histopathologique de la démence sémantique	20
4. Les biomarqueurs physiopathologiques de la MA	21
4.1 Les biomarqueurs du LCR	21
4.2 Les biomarqueurs physiopathologiques en imagerie	23
5. Les biomarqueurs topographiques de la MA	24
6. L'imagerie cérébrale dans la démence sémantique	24
7. Objectifs de l'étude	26
II MATERIEL ET METHODES.....	27
1. Population.....	27
2. Données neuropsychologiques.....	29
3. Dosage des biomarqueurs du LCR.....	30
4. Scintigraphie cérébrale de perfusion	31
5. Analyse statistique.....	32
5.1 Principe de l'approche voxel à voxel	32
5.2 Comparaisons de groupes réalisées.....	33
III RESULTATS.....	35
1 Population.....	35
2. Profils perfusionnels	36
2.1 Profil perfusionnel du groupe DS	36
2.2 Profil perfusionnel du groupe DS-	38
2.3 Profil perfusionnel du groupe DS+	40
2.4 Comparaison directe des groupes DS+ et DS-	42
2.5 Comparaison directe des groupes DS+ et MA	44
IV DISCUSSION.....	46
1. Résultats principaux.....	46
2. Proportion de DS avec pathologie MA.....	46
3. Perfusion corticale dans la démence sémantique.....	47
4. Démence sémantique et pathologie MA	48
5. Atteinte associative pariétale : signature de la MA ?.....	50
V CONCLUSION	52
REFERENCES.....	53
SERMENT D'HIPPOCRATE	60

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères diagnostiques de démence sémantique selon Gorno Tempini..... 28

Tableau 2 : Caractéristiques des sujets de l'étude..... 35

TABLE DES FIGURES

Figure 1 : Profil perfusionnel du groupe DS..... 37

Figure 2 : Profil perfusionnel du groupe DS –..... 39

Figure 3 : Profil perfusionnel du groupe DS +..... 41

Figure 4 : Comparaison directe des profils perfusionnels des groupes DS+ et DS- 43

Figure 5 : Comparaison directe des profils perfusionnels des groupes DS+ et MA 45

GLOSSAIRE

APP : Aphasie primaire progressive

BM : Biomarqueurs

C11 : Carbone 11

DCB : Dégénérescence cortico basale

DFT : Démence fronto-temporale

DLFT : Dégénérescence lobaire fronto-temporale

DNA : Acide désoxyribo nucléique

DNF : Dégénérescence neuro-fibrillaire

DS : Démence sémantique

ECD : Ethyl-cystéine-dimer

F18 : Fluor 18

FDG : Fluoro-désoxy-glucose

FTLD : Fronto-temporal lobar degeneration

FWHM : Full width at half maximum

IATI :Innotest amyloid tau index

IMMA : Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LPA : logopenic aphasia

MA : Maladie d'Alzheimer

NFPA : Non fluent progressive aphasia

NINCDS-ADRDA : National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stoke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

OSEM : Ordered subset expectation maximisation

PET : Positron emission tomography

PiB : Pittsburgh Compound B (N-methyl-[11C]2-(4"-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzo-thiazole)

SB : Substance blanche

Se : Sensibilité

SG : Substance grise

Sp : Spécificité

SPECT : Single photon emission computed tomography

SPM : Statistical parametric mapping

TAU : Tubuline associated unit

TAR : Trans Activation Response

TDP : Tar DNA binding protein

Tc99m : Technétium 99 métastable

TEMP : Tomographie d'émission monophotonique

TEP : Tomographie d'émission biphotonique

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : Valeur prédictive négative

I INTRODUCTION

1. Définition du syndrome clinique de démence sémantique

La démence sémantique (DS), aussi appelée aphasie asémantique, est un syndrome clinique caractérisé par des troubles du langage (1-7).

Ce syndrome fait partie des aphasies primaires progressives (APP) (7,8). Les APP incluent également l'aphasie logopénique et l'aphasie progressive non fluente(9).

Les APP se définissent cliniquement par des difficultés de langage représentant la principale cause de gêne dans les activités de la vie quotidienne. Ces symptômes sont prédominants au début et dans les premières années d'évolution de la maladie. Les autres troubles lorsqu'ils existent (troubles du comportement, troubles de la mémoire) sont au second plan de la présentation clinique (8,10-13)

2. Les trois formes d'APP

Sur le plan du langage, la **démence sémantique** se caractérise par la perte du sens des mots sans diminution de la fluence verbale (14-16). La compréhension de mots isolés est altérée (10,17), notamment pour des mots peu fréquemment utilisés (par exemple le mot « autruche » en comparaison au mot « chien »).

La mauvaise compréhension de mots simples (2,18,19)est souvent le symptôme le plus précoce et le plus visible, causant des problèmes de reconnaissance des objets et des personnes (6). Les déficits sémantiques touchent souvent la plupart des catégories (animaux, personnes, outils, végétaux...) mais peuvent parfois être plus limités, n'intéressant alors que les animaux ou les personnes. Ces troubles de

reconnaissance peuvent se retrouver même si les objets sont présentés sous d'autres modalités sensorielles que visuelle ou auditive (tactile, gustative, olfactive).

La DS peut se manifester par une dyslexie et une dysgraphie de surface (20), en rapport avec la lecture et l'écriture de mots « irréguliers » ou non « phonétiques ».

L'utilisation des marqueurs topographiques de dégénérescence neuronale comme l'atrophie corticale en IRM morphologique (1,2,18,21,22), l'hypoperfusion corticale en scintigraphie cérébrale (2,13,23,24) ou l'hypométabolisme glucidique cortical en tomographie par émission de positons (TEP) au 18F-FDG, montre dans la DS, une atteinte corticale bitemporale souvent asymétrique au détriment de la gauche et touchant préférentiellement les pôles temporaux (2,25,26).

L'aphasie logopénique se caractérise par des troubles de la récupération de mots simples dans le langage spontané, associés à des troubles de la dénomination et de la répétition de phrases avec un effet de longueur (5).

Le discours spontané se caractérise par sa fluence diminuée, ponctué par de nombreuses pauses (10,21). Dans ce syndrome on ne retrouve pas d'agrammatisme tandis que la compréhension de mots simples est relativement préservée (17). La répétition de phrases, de même que la compréhension de phrases, d'autant plus si elles sont longues, est altérée, du fait d'une atteinte de la mémoire de travail, alors que la répétition de mots simples est normale. On retrouve également des erreurs phonologiques dans le discours spontané.

Dans l'aphasie logopénique l'atteinte cérébrale prédomine sur le cortex temporal postéro-latéral et pariétal gauche ainsi que de la jonction temporo-pariétale gauche, épargnant généralement l'hémisphère droit (13,18,21,22,26,27).

L'aphasie non fluente se définit par un trouble de la production du langage associant une difficulté de production des mots avec un discours haché, des erreurs

phonémiques et des distorsions (10,19).

Cet agrammatisme se caractérise par la production de phrases courtes et simples. Le débit de paroles est ainsi notablement diminué (28). La compréhension de phrase est altérée initialement pour les phrases aux constructions grammaticales les plus complexes. A contrario, la compréhension des mots simples et la connaissance des objets est relativement préservée (17,29). Le profil lésionnel en TEP au FDG et en IRM morphologique est celui d'une atteinte corticale des régions périsylvienne gauche, frontale inférieure, prémotrice et des aires motrices supplémentaires gauches (13,18,21,22).

3. Diagnostic histopathologique de la démence sémantique

Les APP sont des syndromes cliniques sous-tendus par différentes pathologies parmi lesquelles la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT) avec ou sans pathologie tau (22), la maladie de Pick (7,30,31), la maladie d'Alzheimer (MA) (32-34), la dégénérescence cortico-basale (DCB) (30,35), les démences non spécifiques (7,36,37) ou encore la maladie de Creutzfeldt-Jakob (38).

La MA est la cause la plus fréquente de la variante logopénique (27,39).

Les DLFT avec inclusions tau (pour « tubuline associated unit ») (DLFT-T) représentent l'étiologie majoritaire de la variante non fluente (39), alors que les DLFT à inclusions d'ubiquitine (DLFT-U) et TDP (pour « Tar Dna binding Protein ») 43 mais sans inclusion tau, sont prédominantes dans la variante asémantique (9,39-41).

Cependant dans la littérature, des données *postmortem* ou d'imagerie moléculaire *in vivo* rapportent la présence de lésions cérébrales de MA, dans de rares cas de DS (9,26,39,41-43).

Les lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (MA) sont les plaques séniles,

dépôts extracellulaires et insolubles de substance béta amyloïde, et la dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF) qui résulte, elle, de l'agrégation intra-neuronale de filaments de protéines tau pathologiques.

4. Les biomarqueurs physiopathologiques de la MA

4.1 Les biomarqueurs du LCR

Il existe dans le LCR des biomarqueurs (BM) qui ciblent les lésions spécifiques de la MA. Leur intérêt est de pouvoir obtenir, *in vivo*, une évaluation de la présence de ces lésions caractéristiques de la MA.

Le peptide Abéta 42, la protéine tau et sa variante phosphorylée P-tau dosés dans le LCR sont ces biomarqueurs, reflet indirect des lésions de plaques séniles et de DNF.

L'étude de Toledo(44) montre une corrélation significative entre la diminution dans le LCR du peptide Abéta42 et la présence intracérébrale de plaques séniles de MA.

L'étude de Holzman(45) suppose que la diminution de la protéine Abéta42 dans le LCR pourrait être due au dépôt de ce peptide dans les plaques séniles, empêchant alors son transit du cerveau vers le LCR, ou pourrait être en rapport avec la diminution de sa formation par les neurones. Cette hypothèse est confortée par l'étude de Fagan (46) montrant une forte corrélation entre la diminution du taux de Abéta42 dans le LCR et la présence de plaques amyloïdes intracérébrales en imagerie TEP au Pittsburgh Compound B(PIB) et sur les analyses histologiques *post-mortem*(47).

Dans son étude, Tapiola (47) retrouve une corrélation inverse entre le taux du peptide Abéta42 dans le LCR et la charge amyloïde Abéta totale cérébrale. Quant à la mesure de tau dans le LCR, elle était corrélée à la présence de tau

hyperphosphorylée et la présence de DNF dans le néocortex(47).

L'augmentation de P-tau dans le LCR serait le reflet du métabolisme anormal de cet isoforme phosphorylé en Thréonine-231, à la fois sensible et spécifique de la MA (48,49).

A partir des valeurs individuelles des BM du LCR, il est possible de calculer des ratios (tau/Abéta, P-tau/Abéta) et des scores composites comme le Innotest amyloid tau index (IATI), calculé selon la formule $\text{Abéta42}/(240+(1,18 \times \text{tau}))$, afin de différencier la MA des autres démences neurodégénératives (50).

Ainsi, dans son article, Welge (51) suggère que la combinaison de P-tau et du ratio Abéta42/Abéta38 a une sensibilité de 94% pour diagnostiquer des lésions de MA et une spécificité de 85% pour exclure les démences autres que la MA, tandis que le ratio P-tau/Abéta42 a une performance diagnostique de 89%.

Dans son étude, De Souza *et coll*(52) retrouvent une sensibilité et une spécificité du dosage de ces BM dans le diagnostic différentiel entre la MA et la DS respectivement de 95% et 84,2% pour un ratio tau/Abéta > 1,23pg/ml, et de 98,3% et 84,2% pour le ratio P-tau/Abéta > 0,211pg/ml. La même étude suggérait que la combinaison des deux ratios permettait de différencier la MA de la DS avec une sensibilité (Se) de 95%, une spécificité (Sp) de 94%, une valeur prédictive positive (VPP) de 93% et une valeur prédictive négative (VPN) de 95,4%.

L'étude de Bian (53) retrouvait pour le ratio tau/Abéta avec une valeur seuil de 1,06 une Se de 78,9%, une Sp de 96,6% et une VPP de 93,75% pour la distinction entre la MA et la DLFT. La même étude montrait pour la protéine tau mesurée isolément dans le LCR, avec une valeur seuil de 403,05 pg/ml, une Se de 68,4%, une Sp de 89,7% et une VPP de 81,25% pour distinguer une MA d'une DLFT.

4.2 Les biomarqueurs physiopathologiques en imagerie

La charge amyloïde dans la MA peut également être étudiée de façon non invasive, en imagerie, grâce à la TEP et l'utilisation de radiopharmaceutiques capables de se fixer de façon spécifique sur les plaques séniles. C'est le cas du PIB qui se lie de manière spécifique aux dépôts intracérébraux d'agrégats fibrillaires de protéine Abéta amyloïde (54,55). Ainsi le PIB marqué au carbone 11 permet d'évaluer en TEP la charge amyloïde cérébrale, reflet des plaques séniles (56,57).

D'autres radiopharmaceutiques avec une affinité pour les plaques amyloïdes cérébrales, marqués au fluor 18, ont été développés depuis l'émergence dans les années 80 du PIB.

Le Florbetapir (ou AV45-F18) a montré une Se de 92% et une Sp de 100% pour la détection de plaques amyloïdes corticales *post-mortem*(58), et l'accumulation de ce traceur, en TEP, était fortement corrélée à la présence de lésions amyloïdes lors d'analyses histologiques *post-mortem*(59,60).

Le Florbetaben (ou 18F-BAY94-9172), autre ligand amyloïde marqué au fluor 18, a montré une Se de 100% et une Sp de 90% en interprétation visuelle pour la détection de lésions amyloïdes de MA d'après l'étude de Rowe(61).

Plusieurs études ont relevé l'absence de corrélation entre la charge amyloïde mesurée en TEP et la sévérité des symptômes cliniques et des troubles cognitifs. En effet, l'article de Sperling (48) suggère que la charge amyloïde cérébrale débute lors de la phase présymptomatique de la MA et que cette charge a atteint déjà un plateau lorsqu'apparaissent les premiers symptômes. Puis elle n'augmente que très peu au cours de l'évolution de la maladie (55,57).

5. Les biomarqueurs topographiques de la MA

Il y a une seconde catégorie de biomarqueurs dans la MA. Ils sont le reflet de la DNF et la conséquence de la dégénérescence neuronale : il s'agit de la clinique et notamment du syndrome amnésique hippocampique, de l'atrophie hippocampique en IRM, et de l'hypoperfusion et l'hypométabolisme corticaux mesurés respectivement en TEMP de perfusion cérébrale(62) et en TEP au FDG du métabolisme cérébral(63).

La perfusion et le métabolisme corticaux sont fortement corrélés à la symptomatologie clinique(64). Ce sont des marqueurs de sévérité, capables de suivre la progression de la maladie(65-68). En revanche, ces marqueurs ne sont que « topographiques » et non spécifiques de la MA, la perfusion et le métabolisme cérébral pouvant être altérés pour d'autres raisons (ischémie, inflammation), indépendamment des processus physiopathologiques liés à la MA.

6. L'imagerie cérébrale dans la démence sémantique

La DS a été étudiée en imagerie morphologique et en imagerie fonctionnelle.

De nombreuses études en IRM cérébrale (2,6,69-74) ont permis de caractériser le profil d'atrophie corticale de la DS.

La DS se caractérise par une atrophie bilatérale des pôles des lobes temporaux prédominant à gauche(21,74). L'atteinte touche aussi de manière bilatérale la portion antérieure des hippocampes, les giri temporaux inférieur, moyen et supérieur et les giri fusiformes.

La DS a aussi été évaluée en imagerie fonctionnelle du métabolisme cérébral avec la TEP au FDG (75).

L'étude de Rabinovici (26) retrouvait chez les patients DS un hypométabolisme temporal antérieur bilatéral, plus marqué à gauche qu'à droite.

L'étude de Drzezga (76) retrouvait un hypométabolisme sévère et étendu temporal bilatéral prédominant à gauche et sur les portions antérieures des lobes temporaux. Un hypométabolisme plus modéré frontal mésial bilatéral prédominant à gauche était également décrit dans leur population de patients DS.

La DS a aussi été étudiée en TEP cérébrale des plaques amyloïdes, à l'aide du C11-PIB.

Dans son étude Rabinovici (26) décrit le profil de captation cérébral du PIB d'un patient DS décrit comme « positif », avec une fixation corticale bilatérale et globalement symétrique des lobes frontaux, pariétaux et temporaux latéraux. La charge cérébrale amyloïde de ce patient DS était similaire à ceux décrits et considérés comme « positifs » chez les patients avec une MA typique, une APP logopénique ou une APP non fluente.

Ce patient avec un TEP PIB « positif » présentait le même profil de résultats aux tests neuropsychologiques et orthophoniques que les DS avec un TEP PIB « négatif ». Pareillement, le profil d'hypométabolisme cérébral en FDG de ce patient DS PIB « positif » était similaire au profil d'hypométabolisme cérébral en FDG des autres patients DS avec un TEP PIB « négatif ».

Dans son étude, Drzezga (76) ne retrouvait pas chez les DS, de fixation corticale du PIB en les comparant aux sujets MA. Ces DS, avec un TEP PIB dit « négatif », présentaient une fixation du PIB très modérée et principalement de la substance blanche, semblable à celui des sujets sains (56). Comparativement aux MA, les DS ne présentaient donc pas de rétention pathologique du PIB, même dans les zones corticales plus sévèrement touchées en TEP FDG.

Les études en TEP PIB dans la DS suggèrent que les dépôts intracérébraux de

substance amyloïde, du fait d'une MA sous-jacente, ne sont pas directement corrélés à la dégénérescence neuronale, et par conséquent à la symptomatologie clinique, comme le suggèrent Mesulam et Rabinovici (26,42).

Comme dans la plupart des pathologies neurodégénératives, déduire l'atteinte histologique sous-jacente en se basant sur le phénotype clinique d'APP relève des relations probabilistes entre le syndrome clinique, les anomalies anatomiques et la pathologie sous-jacente.

7. Objectifs de l'étude

Notre objectif était d'étudier dans une cohorte de patients pris en charge pour une DS le profil perfusionnel cérébral en fonction du profil biologique déterminé par le dosage des biomarqueurs de la MA dans le LCR afin de déterminer si ce profil était en tout point semblable ou présentait des différences entre les DS secondaires à un processus dégénératif non MA (DLFT) et les DS secondaires à une MA.

II MATERIEL ET METHODES

1. Population

Nous avons sélectionné dans la base des patients suivis pour une APP de 2007 à 2013 à l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (IM2A) de l'hôpital de la Pitié Salpêtrière, les patients qui :

- Répondaient aux critères cliniques de DS
- Avaient bénéficié d'une ponction lombaire pour la mesure des biomarqueurs de la MA dans le LCR
- Avaient eu une scintigraphie cérébrale de perfusion

Le diagnostic clinique des patients était posé par deux neurologues experts en pathologies neurodégénératives et troubles du langage (MT, LM). Celui-ci était évoqué en cas de difficultés de langage au premier plan de la symptomatologie, de troubles de dénomination, de troubles de la compréhension de mots isolés, de troubles de la connaissance des objets notamment les moins fréquents ou les moins familiers, ainsi qu'une dyslexie/ dysgraphie de surface, avec une préservation de la répétition de mots et de la production du langage (syntaxe et grammaire).

Tableau 1 : Critères diagnostiques de démence sémantique selon Gorno-Tempini(10)

Critères majeurs (Les deux critères doivent être présents)	Troubles de la dénomination des objets Troubles de la compréhension de mots isolés
Critères mineurs (Au moins trois critères doivent être présents)	Troubles de la reconnaissance des objets, notamment peu familiers ou peu fréquents Dyslexie de surface ou dysgraphie de surface Répétition de mots préservée Production du langage préservée (aspect grammatical et moteur)

Ont été retenus comme critères d'exclusion : les troubles du comportement, les symptômes en rapport avec une atteinte psychiatrique, tout symptôme clinique ou anomalie scintigraphique en rapport avec une atteinte non dégénérative du système nerveux central (pathologie vasculaire, tumorale ou inflammatoire).

2. Données neuropsychologiques

Les données neuropsychologiques ont été collectées dans les dossiers des patients, lors des évaluations réalisées à l'IM2A dans le cadre du soin courant.

L'évaluation comprenait :

- Le Mini Mental Status Examination (MMSE), évaluant l'efficacité cognitive globale.
- L'échelle de MATTIS explorant les capacités attentionnelles, d'initiatives, de construction, de conceptualisation et de mémoire.
- La Batterie Rapide d'Efficacité Frontale (BREF) évaluant les fonctions exécutives.
- Le Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE) évaluant les fonctions du langage.
- L'épreuve de Dénomination Orale d'images (DO80) et le Pyramid and Palm Tree Test (PPTT) évaluant tous les deux la mémoire sémantique.

3. Dosage des biomarqueurs du LCR

Toutes les analyses des BM ont été réalisées dans le département de biochimie de l'hôpital la Pitié Salpêtrière. Il y a eu un dosage de la protéine tau totale (tau), de la protéine tau phosphorylée sur la thréonine (P-tau), et du peptide bêta amyloïde 1-42 (Abéta 42).

Les valeurs normales de ces biomarqueurs sont : tau<450pg/ml, P-tau<60pg/ml et Abéta42>500pg/ml.

Les échantillons de LCR étaient centrifugés pendant 10 minutes à 1500 tr/min à 48°C pour en retirer les cellules, aliquotés en échantillons de 0,4ml dans des tubes en polypropylène et entreposés par -80°C jusqu'à analyse. Les taux de tau, P-tau et Abéta42 dans le LCR ont été mesurés à deux reprises en utilisant la méthode du double sandwich Elisa (InnogeneticsR).

Des ratios ont ensuite été calculés : tau/Abéta42, P-tau/Abéta42 et l'Innotest amyloid tau index (IATI). Ce dernier était calculé selon la formule : $\text{Abéta42}/(240+(1,18 \times \text{tau}))$.

Selon une précédente étude (52), nous avons choisi la valeur seuil de 1,23pg/ml pour le ratio tau/Abéta42 pour classer les patients DS en deux groupes. Ainsi les patients avec un ratio supérieur à 1,23pg/ml étaient classés avec un profil de type MA dans le groupe DS+ alors que les patients avec un ratio inférieur à 1,23pg/ml étaient classés sans profil de type MA dans le groupe DS-.

4. Scintigraphie cérébrale de perfusion

Les scintigraphies cérébrales de perfusion ont été réalisées au repos neurosensoriel, après l'injection par voie intraveineuse d'une activité de 740 à 850MBq d'Ethyl Cysteine Dimer(ECD)-Tc99m, dans le service de médecine nucléaire du CHU la Pitié Salpêtrière. L'acquisition a été effectuée pendant 30 minutes à l'aide d'une gamma-caméra trois têtes (Irix, Picker) équipée de collimateurs parallèles basse énergie et haute résolution. Chaque tomoscintigraphie comprenait 120 projections sur 360°. La matrice était de 128X128 pixels. Les images ont été reconstruites de manière itérative selon un algorithme de type OSEM (Ordered Subset Expectation Maximisation), lissées (filtre passe bas avec un ordre de 4 et une fréquence de coupure de 0,40cm⁻¹), et corrigées de l'atténuation en utilisant la méthode uniforme de Chang (avec un coefficient d'atténuation μ de 0,10cm⁻¹ pour le Tc99m).

Pour les besoins de l'étude d'imagerie, nous avons utilisé les scintigraphies cérébrales de perfusion de 24 patients présentant une MA probable, selon les critères NINCDS-ADRDA (77)(âge 66+-10 ans, début de la maladie à 62+-10 ans, nombre d'années d'études 9+-5 ans, MMSE 19+-5) ainsi que les images d'un groupe de 24 volontaires sains (âge 69+-7ans, nombre d'années d'études 11+-3ans).

5. Analyse statistique

Les objectifs de cette étude étaient d'analyser le profil perfusionnel cérébral de la DS et d'étudier si celui-ci diffère si la DS est sous-tendue ou non par une MA.

5.1 Principe de l'approche voxel à voxel

Nous avons réalisé des comparaisons de groupes à l'échelle du voxel avec le logiciel Statistical Parametric Mapping imaging (SPM). Cette méthode permet d'analyser la perfusion de l'ensemble du cerveau de manière exploratoire, à l'échelle du voxel, sans hypothèse de localisation à priori et de façon automatique. Cette approche avec SPM requiert un prétraitement des images scintigraphiques, qui se fait en plusieurs étapes successives. La normalisation spatiale est la première.

La normalisation spatiale a pour objectif de «faire rentrer» les images d'individus différents dans un espace stéréotaxique commun, celui du Montreal Neurological Institute (MNI), proche de celui de Talairach et Tournoux (Talairach,1988), permettant ainsi de réaliser des analyses statistiques au sein de voxels homologues, en s'affranchissant des problèmes posés par la variabilité anatomique inter-individuelle. La finalité de la normalisation est de pouvoir utiliser les coordonnées stéréotaxiques des zones de modifications fonctionnelles (entre les malades et les témoins dans notre cas) dans l'atlas de Talairach, ou d'appliquer sur les images normalisées des ROIs standardisées, définies au préalable dans l'espace du MNI.

La normalisation spatiale va donc consister à recalculer l'image à normaliser sur une image de référence ou « template » de perfusion cérébrale en TEMP placée dans l'espace du MNI. Les transformations spatiales utilisées comportent une composante

affine puis élastique, permettant d'adapter la taille puis la forme du cerveau à celui du template. Ces transformations sont définies en comparant l'intensité des voxels de l'image à normaliser avec celle des voxels du template, puis elles sont appliquées à l'image.

Après la normalisation spatiale un lissage est appliqué aux images pour minimiser l'influence des différences anatomiques inter-individuelles et augmenter le rapport signal sur bruit. En pratique, les images ont été lissées avec un filtre gaussien de 12 mm (FWHM).

Enfin, une normalisation en intensité est appliquée aux images avec pour objectif de s'affranchir des différences interindividuelles d'activité injectée. Pour cela, le nombre de coups de chaque voxel est divisé par l'activité cérébrale globale du sujet puis multiplié par 50 (valeur de référence du débit sanguin cérébral).

5.2 Comparaisons de groupes réalisées

Pour comparer le profil de perfusion des groupes de sujets à l'échelle du voxel, nous avons utilisé un test de Student. L'âge des sujets était intégré comme variable nuisible dans l'analyse statistique, ainsi que la durée de la maladie quand c'était nécessaire, selon les comparaisons de groupe réalisées.

L'analyse a été conduite sur les voxels de substance grise (SG) après exclusion des voxels de la substance blanche (SB) au moyen d'un seuillage basé sur le nombre de coups enregistré dans les voxels. Le seuil habituellement retenu est 80% de « l'activité » cérébrale globale mesurée sur le volume cérébral. Dans notre étude néanmoins, ce seuil a été abaissé à 40% afin de ne pas exclure de l'analyse

statistique, les régions corticales les plus sévèrement touchées et donc fortement hypoperfusées.

Pour chaque comparaison effectuée entre des conditions différentes (par exemple : malade versus témoin), le logiciel SPM identifie les voxels ayant significativement varié entre les deux conditions, et leur attribue, sous la forme d'une cartographie statistique du cerveau, une valeur de Z.

Cette cartographie peut être exprimée selon un niveau de significativité « p » et avec un seuillage en taille de cluster (voxels connexes significatifs).

Le niveau de significativité consiste à choisir « p », soit la probabilité de se tromper en rejetant à tort l'hypothèse nulle H_0 correspondant à l'absence de différence entre les deux conditions choisies, dans les voxels étudiés. Nous avons choisi $p < 0,05$ comme seuil de significativité associé à une correction des comparaisons multiples (False Discovery Rate ou FDR). Le seuillage en taille détermine une taille minimale de groupe de voxels connexes, ou clusters, avec une différence significative d'après « p », et élimine parmi ces clusters ceux dont l'étendue, évaluée en nombre de voxels, est inférieure à la valeur prédéfinie, K.

La carte statistique des résultats, après choix du p et du K, est ensuite affichée sur un rendu en 3D d'une IRM pondérée en T1 fournie avec SPM.

III RESULTATS

1 Population

Nous avons étudié vingt patients DS dont 15% avaient un bioprofil du LCR évocateur de MA et 85% avaient un bioprofil du LCR non évocateur de MA.

Tableau 2 : Caractéristiques des sujets de l'étude

	DS	DS+	DS-	VS	MA
Effectif	20	3	17	24	24
Femmes	10	2	8	10	17
Hommes	10	1	9	14	7
Age au moment du SPECT	63,7 +/-8 (51-78,9)	67,3 +/-10,1 (60-78,9)	63,1 +/-7,7 (51-76,6)	69 +/-7 (51,8-81)	66,1 +/-10,5 (49,9-82,9)
Nombre d'années d'études	11,3 +/-3,2 (5-15)	11,3 +/-2,1 (9-13)	11,3 +/-3,4 (5-15)	11,4 +/-3,1 (5-15)	9,5 +/-4,6 (2-15)
Age de début de la maladie	60,6 +/-9,1 (45-76)	63,3 +/-11 (56-76)	59,6 +/-8,5 (45-74)		62,4 +/-10,4 (45-80)
Durée de la maladie (années)	3,3 +/-2,3 (1-7)	3,3 +/-2,3 (2-6)	3,3 +/-2,4 (1-7)		4,1 +/-2,1 (1,2-8,1)
MMSE Note/30	21,6 +/-5,6 (7-30)	21 (21-21)	21,8 +/-6,2 (7-30)		19,5 +/-5,5 (10-28)

Résultats exprimés en moyenne d'années +/- écart-type (minimum-maximum)

Age au moment du SPECT : âge des sujets lors de la réalisation de la scintigraphie de perfusion cérébrale.

Les comparaisons statistiques des données des différents groupes ne retrouvaient pas de différence significative entre les groupes pour le nombre d'années d'études, l'âge au début de la maladie ou encore la durée de la maladie.

Au moment de la scintigraphie, les VS étaient significativement plus âgés que les patients DS ($p=0,03$) et DS- ($p=0,02$). Ce n'était pas le cas pour les patients DS+ ($p=0,8$).

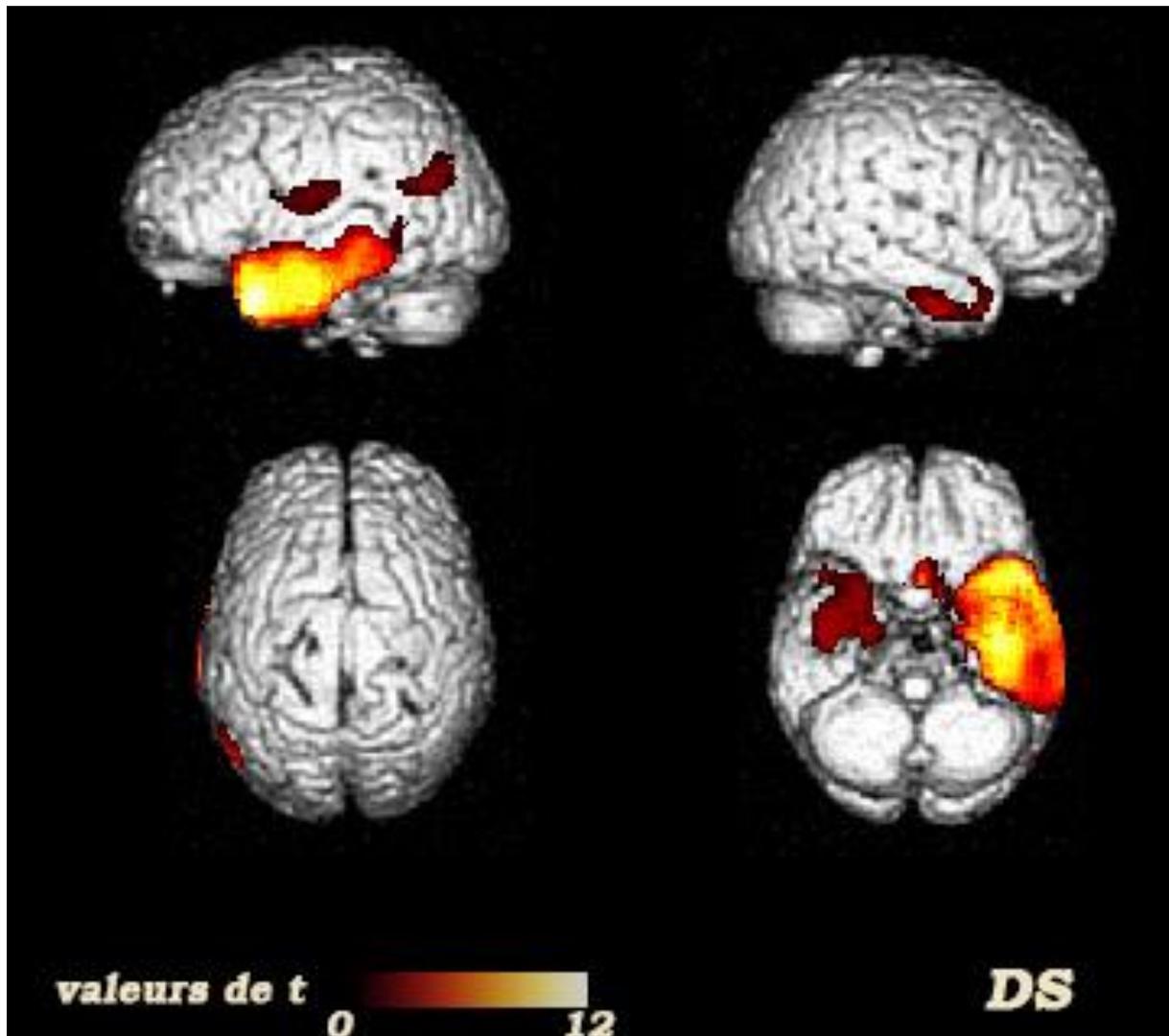
Il n'existait pas de différence d'âgesignificative entre le groupe DS+ et les MA ($p=0,9$), DS- ($p=0,5$) et VS ($p=0,8$).

2. Profils perfusionnels

2.1 Profil perfusionnel du groupe DS

Comparés aux volontaires sains ($n=24$), les patients DS ($n=20$) avaient une hypoperfusion temporale gauche franche, prédominant sur le pôle temporal, de la jonction temporo-pariétale gauche, et modérée et limitée du cortex orbito-frontal gauche. A droite il existait une hypoperfusion temporale modérée intéressant le pôle, les girs fusiforme, parahippocamique et temporal supérieur ($p<0,001$ corrigé).

Figure 1 : Profil d'hypoperfusion cérébrale chez les patients avec une DS

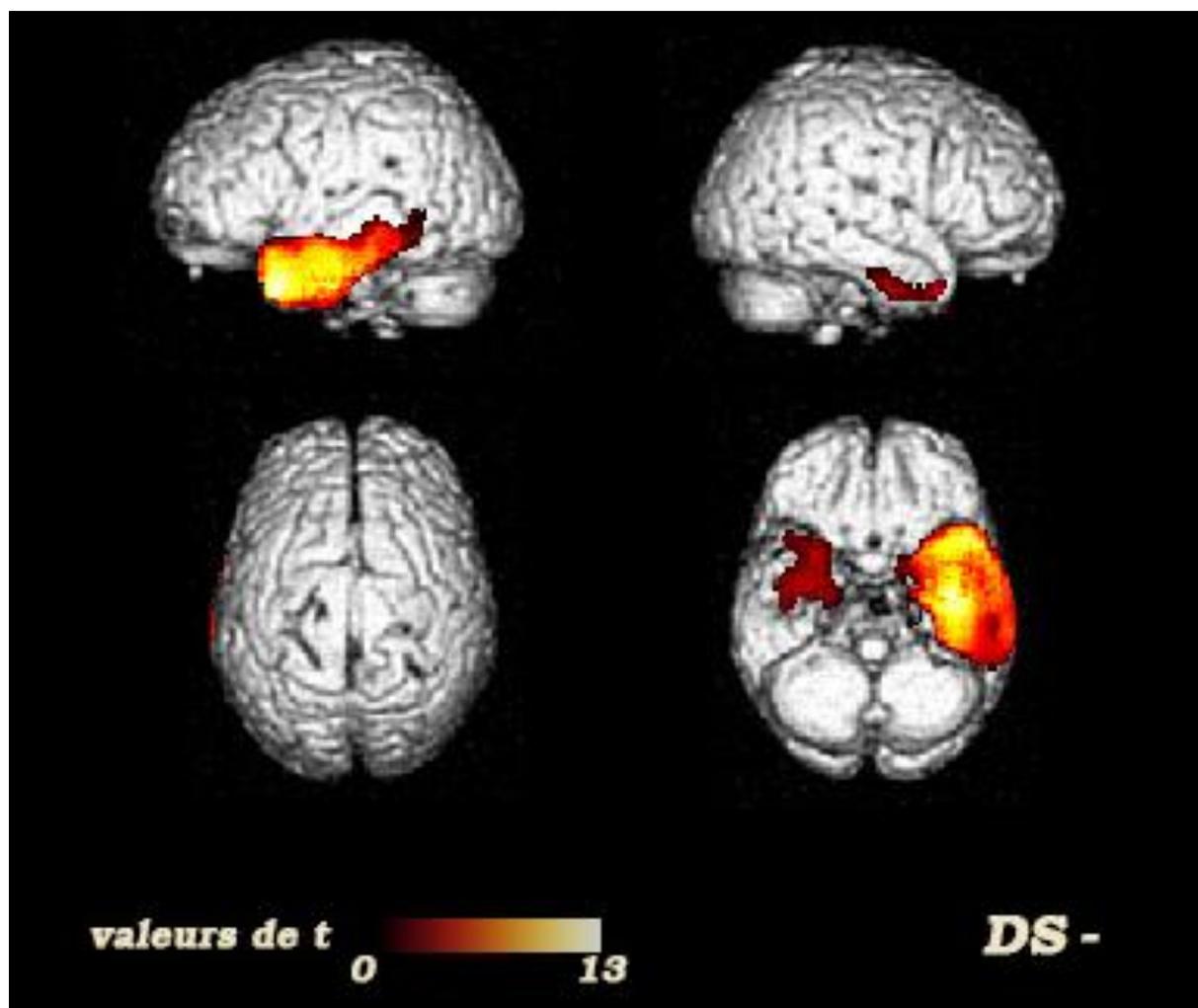


Cartes de T scores d'hypoperfusion des patients du groupe DS par rapport aux volontaires sains. Chez les patients du groupe DS, la perfusion était sévèrement diminuée dans les pôles temporaux. L'hypoperfusion était prédominante dans l'hémisphère gauche, intéressant également le cortex orbito-frontal et la jonction temporo-pariétale gauche (corrigé des comparaisons multiples et avec $p < 0,001$ et $K=300$). Les cartes de T de SPM sont projetées sur un rendu surfacique d'un template optimisé d'IRM.

2.2 Profil perfusionnel du groupe DS-

Comparés aux volontaires sains (n=24), les patients du groupe DS- (n=17) avaient une hypoperfusion temporale gauche sévère et étendue, englobant tout le pôle temporal jusqu'au giri temporaux interne et supérieur gauches. Ils avaient également une hypoperfusion plus modérée et moins étendue du l'uncus et des giri fusiforme et temporal inférieur droit. Les patients du groupe DS- ne présentaient pas d'hypoperfusion de la jonction temporo-pariétale gauche ($p < 0,001$ corrigé).

Figure 2 : Profil d'hypoperfusion cérébrale chez les patients avec une DS et un profil de biomarqueurs du LCR non évocateur de MA

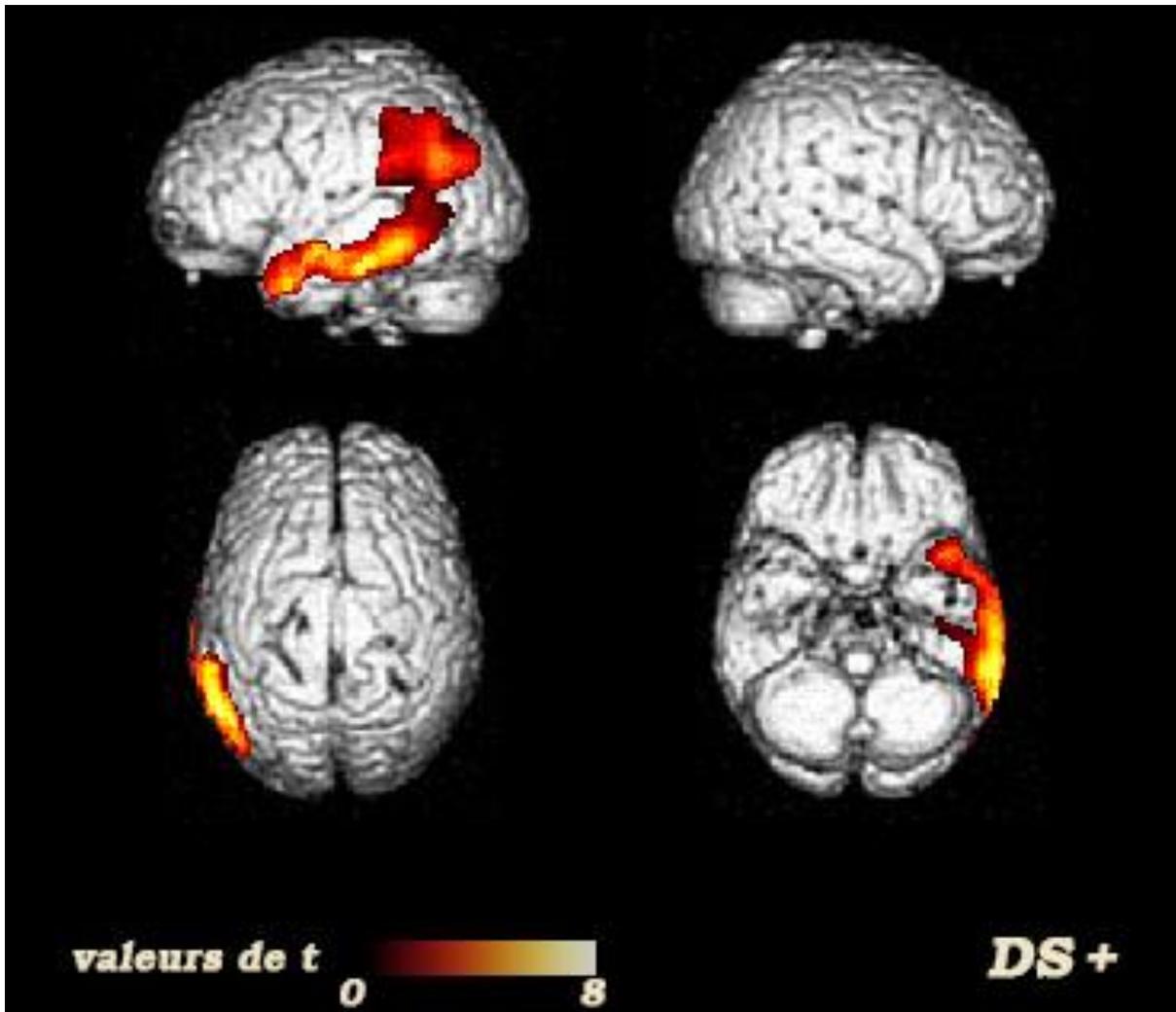


Cartes de T scores d'hypoperfusion des patients du groupe DS- par rapport aux volontaires sains. Chez les patients du groupe DS- la perfusion était sévèrement et diffusément diminuée dans le pôle temporal gauche. Ils présentaient aussi une hypoperfusion plus modérée à droite de l'uncus et des giri fusiforme et temporal inférieur (corrigé des comparaisons multiples et avec $p < 0,001$ et $K=300$). Les cartes de T de SPM sont projetées sur un rendu surfacique d'un template optimisé d'IRM. DS-, patients du groupe DS avec un ratio tau/Abéta42 $< 1,23$ dans le LCR.

2.3 Profil perfusionnel du groupe DS+

Comparés aux volontaires sains (n=24), les patients du groupe DS+ (n=3) avaient une hypoperfusion sévère et étendue du cortex associatif temporo-pariétal gauche, maximale en temporal, incluant le pôle temporal et prédominant sur les giri temporaux moyen et inférieur gauches. Cette hypoperfusion s'étendait jusqu'au lobule pariétal inférieur gauche. Les patients DS+ ne présentaient pas d'hypoperfusion corticale droite ($p < 0,001$ corrigé).

Figure 3 : Profil d'hypoperfusion cérébrale chez les patients avec une DS et un profil de biomarqueurs du LCR évocateur de MA

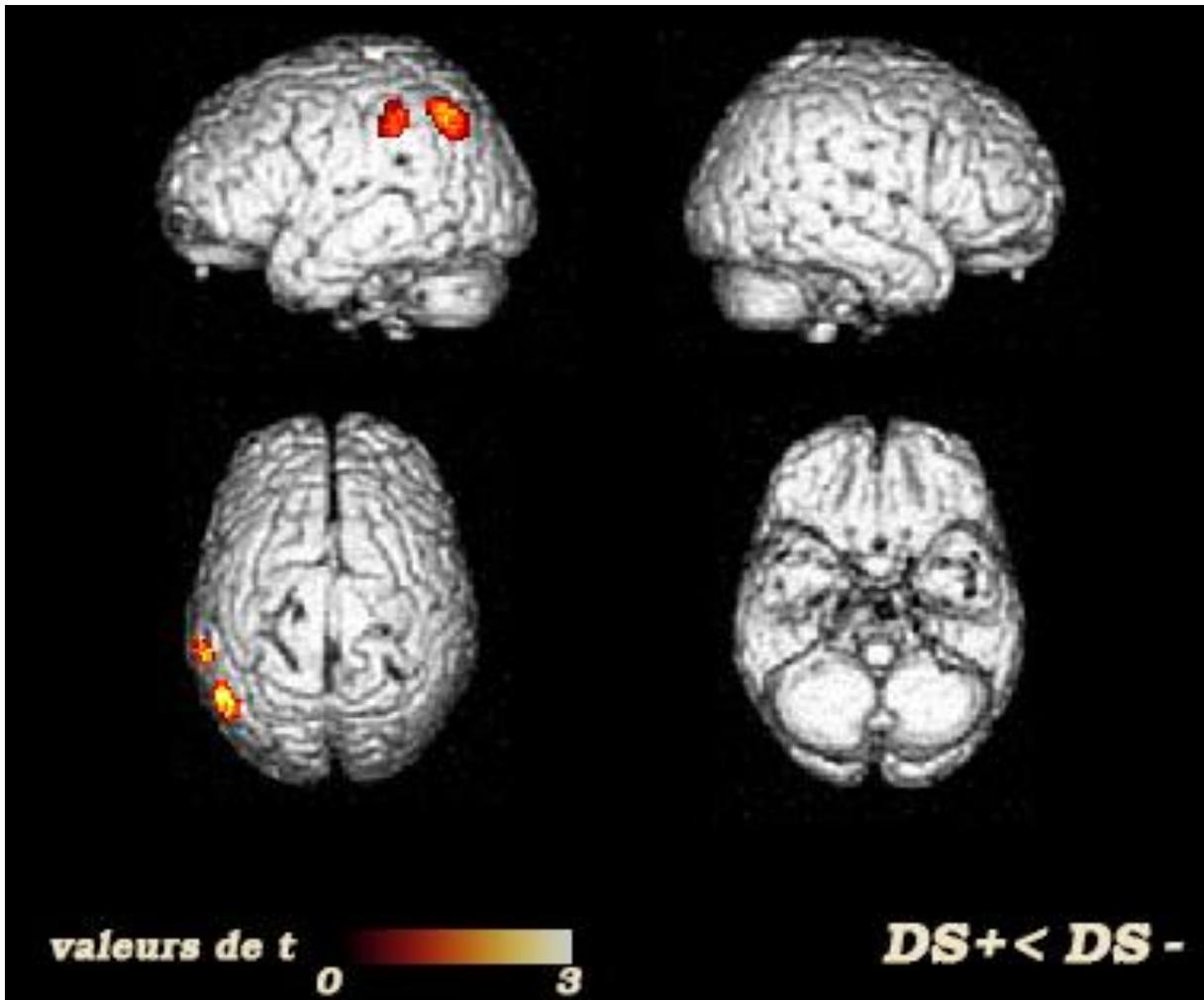


Cartes de T scores d'hypoperfusion des patients du groupe DS+ par rapport aux volontaires sains. Chez les patients du groupe DS+ la perfusion était sévèrement diminuée au niveau du cortex associatif temporo-pariétal gauche, prédominant sur le cortex temporal externe, notamment des girs inférieur et moyen. Ils ne présentaient pas d'hypoperfusion à droite (corrigé des comparaisons multiples et avec $p < 0,001$ et $K=100$). Les cartes de T de SPM sont projetées sur un rendu surfacique d'un template optimisé d'IRM. DS+, patients du groupe DS avec un ratio tau/Abéta42 $> 1,23$ dans le LCR.

2.4 Comparaison directe des groupes DS+ et DS-

Comparés aux patients du groupe DS- (n=17), les patients du groupe DS+ (n=3) présentaient une hypoperfusion modérée et limitée du cortex pariétal inférieur gauche, correspondant à deux clusters d'hypoperfusion situés dans le cortex pariétal inférieur gauche. Les patients DS+ n'avaient pas d'hypoperfusion de l'hémisphère droit par rapport aux patients DS- ($p < 0,01$).

Figure 4 : Comparaison directe des profils perfusionnels des groupes DS+ et DS-

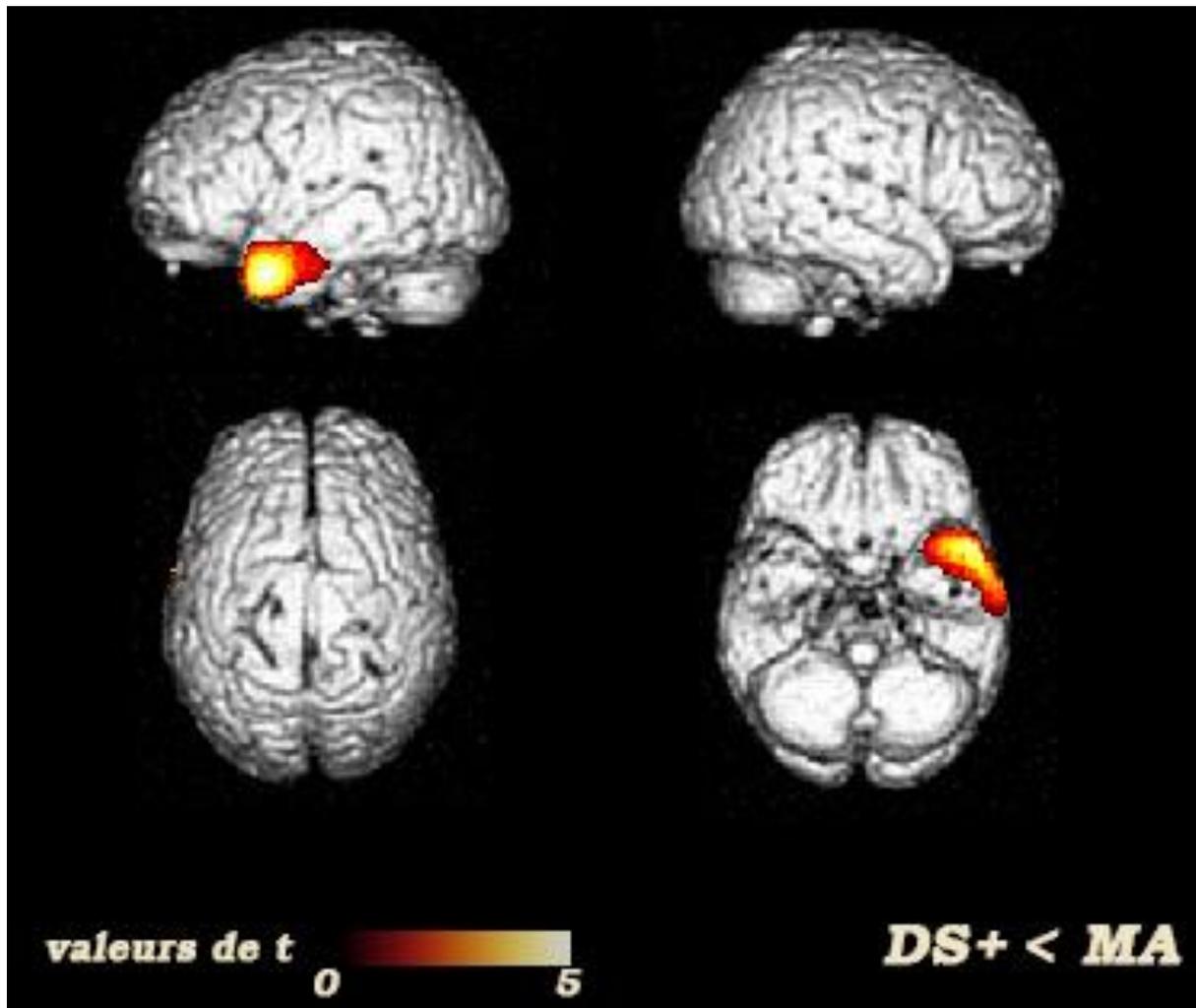


Cartes de T scores d'hypoperfusion des patients du groupe DS+ par rapport aux patients du groupe DS-. Comparativement aux DS-, les DS+ présentaient une hypoperfusion pariétale inférieure gauche modérée et limitée (non corrigé $p < 0,01$ et $K=100$). Les cartes de T de SPM sont projetées sur un rendu surfacique d'un template optimisé d'IRM. DS+, patients du groupe DS avec un ratio tau/Abéta42 $> 1,23$ dans le LCR ; DS-, patients du groupe DS avec un ratio tau/Abéta42 $< 1,23$ dans le LCR.

2.5 Comparaison directe des groupes DS+ et MA

Comparés aux patients MA (n=24), les patients DS+ (n=3) présentaient une hypoperfusion franche et bien circonscrite du pôle temporal gauche. Cette hypoperfusion prédominait sur les giri temporaux moyen et inférieur gauches ($p < 0,005$).

Figure 5 : Comparaison des profils perfusionnels des groupes DS+ et MA



Cartes de T scores d'hypoperfusion des patients du groupe DS+ par rapport aux patients du groupe MA. Comparativement aux MA typiques, amnésiques, les DS+ présentaient une hypoperfusion modérée et peu étendue temporo-polaire gauche, notamment des girs temporaux moyen et inférieure gauche (non corrigé des comparaisons multiples et avec $p < 0,005$ et $K=300$). Les cartes de T de SPM sont projetées sur un rendu surfacique d'un template optimisé d'IRM. DS+, patients du groupe DS avec un ratio tau/Abéta42 $> 1,23$ dans le LCR ; MA, patients avec une MA probable, selon les critères NINCDS-ADRDA)

IV DISCUSSION

1. Résultats principaux

Nous avons analysé la perfusion cérébrale en scintigraphie de 20 patients répondant aux critères cliniques de DS en fonction du profil des BM du LCR pour la MA.

De façon attendue, nous avons montré que le profil perfusionnel des patients atteints de DS était une hypoperfusion étendue des pôles temporaux avec prédominance gauche. Nous avons également constaté que chez les 3 patients DS présentant un profil biologique évocateur de MA (15%), il existait, en plus de l'atteinte temporo-polaire précédemment décrite, une hypoperfusion franche pariétale inférieure gauche. Comparés à la MA typique, amnésique, ces patients avaient une hypoperfusion temporo-polaire gauche sévère.

2. Proportion de DS avec pathologie MA

Nous avons observé 15% de patients MA dans notre groupe de DS. Ce résultat est en accord, dans la littérature, avec des données *post-mortem*, d'imagerie TEP amyloïde ou de dosage des BM du LCR.

Dans des études en histologie *post-mortem* chez des patients avec un diagnostic clinique de DS, des lésions typiques de MA étaient retrouvées chez 10% des patients pour Alladi (39), 11% pour Davies (41) et 33% pour Knibb (9).

Dans une méta-analyse d'histologie *post-mortem* de 13 cas de DS, Hodges ne retrouvait de lésions typiques de MA chez aucun des 13 patients (78). Dans son étude en histologie *post-mortem* portant sur différentes variantes d'APP, Mesulam (42) décrit des lésions typiques de MA chez le seul patient avec un diagnostic clinique de DS dans cette série.

En TEP-PIB, les auteurs retrouvent des pourcentages de patients DS avec un TEP « positif » en faveur d'une MA sous-jacente allant de 20% pour Rabinovici (26) à 11% pour Leyton (43). Dans son étude Drzezga (76) ne retrouve aucun TEP-PIB « positif » sur une population de 8 DS.

Les données de la littérature utilisant les dosages des BM du LCR constatent également un profil biologique évocateur de MA chez 15,8% des patients DS pour De Souza (52) et 31% pour Kas et coll (24).

Ainsi, la majorité des études évaluant la proportion de pathologie MA dans la DS, en histologie, en TEP amyloïde ou avec les BM du LCR retrouve 10 à 30% de MA. Ces résultats concordent avec les nôtres.

3. Perfusion corticale dans la démence sémantique

L'hypoperfusion corticale dans la DS dans notre étude correspond au pattern décrit dans la littérature sur les atteintes cérébrales morphologiques en IRM et fonctionnelles en SPECT et en TEP au FDG dans la démence sémantique.

Ainsi, de nombreuses études décrivent chez les patients DS une atrophie corticale principalement temporale bilatérale, prédominant à gauche et sur les pôles temporaux (2,3,72,79,80), intéressant également les girus fusiformes, parahippocampiques, les amygdales et le versant ventro-médial des lobes frontaux (21,79)

Les études de perfusion cérébrale en SPECT et de métabolisme cérébral en TEP au FDG décrivent chez les patients DS une atteinte temporale bilatérale, prédominant à gauche et sur les pôles (24,26,81,82), et intéressant également le cortex frontal mésial bilatéral (76).

Valotassiou décrit chez des patients DS avec DLFT sous-jacente (83) une

hypoperfusion du gyrus temporal moyen gauche (AB21) par rapport aux patients avec MA, alors que Galton(79) décrit dans une étude au design similaire une atteinte du gyrus fusiforme gauche, et une corrélation entre l'atrophie de ce gyrus et les tâches d'association sémantique.

Nous retrouvons également l'AB 21 gauche comme la plus hypoperfusée en comparant les DS+ aux MA.

L'ensemble de ces travaux en SPECT, TEP ou IRM morphologique vont dans le même sens et montrent l'importance de l'atteinte bitemporale en particulier polaire et à gauche dans la DS. Nos résultats sont en accord avec ces données de la littérature.

Ces résultats concordants confortent le rôle prépondérant dans le fonctionnement de la mémoire sémantique de ces zones anatomo-fonctionnelles et notamment des pôles temporaux comme le suggèrent les études de Valotassiou (83), Mummery (84) et Chan (74).

4. Démence sémantique et pathologie MA

Nous avons retrouvé chez les patients DS avec une pathologie MA sous-jacente un profil d'hypoperfusion atypique touchant à la fois le cortex temporo-polaire mais aussi la région pariétale inférieure gauche.

Ces résultats vont à l'encontre de l'article de Rabinovici (26) qui ne décrit pas chez le patient DS avec un TEP-PIB positif de profil hypométabolique cortical différent des patients DS avec TEP-PIB négatif (atteinte temporo-polaire bilatérale prédominant à gauche). La très faible taille de l'échantillon de DS avec MA dans cette étude pourrait expliquer l'absence de différence de métabolisme cérébral.

Dans son étude Pereira (85) décrit chez des patients DS une atrophie corticale temporo-polaire et frontale mésiale bilatérale prédominant à gauche, identique chez

des patients avec comme pathologie sous-jacente une DLFT à inclusions tau ou une DLFT à inclusions d'ubiquitine.

Il décrit également chez trois patients DS avec une pathologie MA une atrophie cérébrale temporale gauche. Il montre ainsi que le phénotype clinique est plus lié, dans la DS, à l'atrophie cérébrale régionale qu'à la nature de l'atteinte histologique sous-jacente. En comparant directement les profils d'atrophie corticale des patients DS avec une MA sous-jacente et des patients DS avec une DLFT sous-jacente, il décrit une atrophie plus marquée de l'insula et du gyrus temporal supérieur gauche chez les patients avec une pathologie MA.

Ces résultats vont à l'encontre des nôtres où les patients DS+ présentent une hypoperfusion cérébrale intéressant à la fois les zones temporo-polaires, typique de DS, et le cortex temporo-pariétal associatif gauche.

Ces différences peuvent peut-être s'expliquer par le faible effectif des patients DS avec pathologie MA, ou du fait d'un possible retard d'apparition des troubles trophiques cérébraux par rapport aux anomalies perfusionnelles et métaboliques dans ces mêmes zones lésées, Pereira étudiant l'aspect morphologique et nous l'aspect fonctionnel.

Dans son étude Kas (24) montre qu'il existe dans les APP une corrélation entre le bioprofil du LCR, évocateur de MA ou non, et les zones cérébrales hypoperfusées. Ses patients APP BM+ présentent une hypoperfusion du cortex temporo-pariétal gauche alors que ses patients APP BM- présentent une hypoperfusion temporo-polaire.

5. Atteinte associative pariétale : signature de la MA ?

L'équipe de Padovani (86) a évalué la perfusion cérébrale d'un groupe de patients DFT en fonction de leur bioprofil du LCR, MA ou non-MA, et retrouvait des anomalies de perfusion cérébrale caractéristiques de DFT dans les deux sous-groupes. Les DFT-MA présentaient en plus des zones d'hypoperfusion corticales classiquement atteintes en cas de MA.

Dans notre groupe de patients avec une DS, de façon assez similaire, outre les anomalies « classiquement » observées dans la DS, les patients présentant une pathologie MA avaient des anomalies surajoutées touchant le carrefour temporo-pariétal et le cortex pariétal inférieur gauche qui est un territoire classiquement atteint dans la MA dans sa forme typique et atypique (atrophie corticale postérieure, aphasia logopénique) (26,39,87).

Dans son étude, Josephs (88) montre une différence dans l'atrophie corticale de patients avec une aphasia progressive fluente selon qu'elle est sous-tendue par une MA ou une DLFT-U.

L'atrophie des APP-MA touchait sévèrement le cortex temporo-pariétal associatif gauche avec une atteinte moins marquée du pôle temporal gauche, sans atteinte hippocampique. Les APP non MA n'avaient pas d'atteinte pariétale, tandis que les MA typiques amnésiques avaient une atteinte pariétale et hippocampique.

Ces deux groupes présentaient des caractéristiques démographiques et des résultats aux tests neuropsychologiques et orthophoniques similaires et répondaient aux critères cliniques d'APP fluente.

Dans son étude, Rabinovici (26) décrit chez l'ensemble des quatre patients avec un diagnostic clinique d'aphasia logopénique un TEP-PIB positif et un profil hypométabolique cérébral temporo-pariétal gauche. Il décrit chez les sujets avec une

MA typique, amnésique, et un TEP-PIB positif, un profil hypométabolique cérébral temporo-pariétal bilatéral diffus.

Ces résultats montrent l'importance de l'atteinte du carrefour associatif temporo-pariétal gauche dans la présentation typique, amnésique de MA mais aussi dans les formes atypiques qu'elles soient langagières (26), comportementales (89) ou visuelles (32) et suggèrent une vulnérabilité accrue de cette zone anatomo-fonctionnelle aux lésions spécifiques de MA.

V CONCLUSION

Nous avons montré que les patients avec une démence sémantique ont une hypoperfusion cérébrale étendue des pôles temporaux, asymétrique aux dépens de la gauche. Nous avons constaté que les patients DS avec un profil biologique évocateur de MA avaient en plus de l'atteinte temporo-polaire une hypoperfusion franche pariétale inférieure gauche. La présence d'une hypoperfusion pariétale dans un contexte de DS doit être considérée comme atypique pour une DLFT et doit faire discuter le diagnostic sous-jacent.

REFERENCES

- (1) J. S. Snowden, P. J. Goulding, D. Neary. Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behavioural Neurology* 1989;167-182.
- (2) Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain* 1992 Dec;115 (Pt 6)(Pt 6):1783-1806.
- (3) Hodges JR, Patterson K. Semantic dementia: a unique clinicopathological syndrome. *Lancet Neurol* 2007 Nov;6(11):1004-1014.
- (4) Mesulam MM, Grossman M, Hillis A, Kertesz A, Weintraub S. The core and halo of primary progressive aphasia and semantic dementia. *Ann Neurol* 2003;54 Suppl 5:S11-4.
- (5) Mesulam MM. Primary progressive aphasia: a 25-year retrospective. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007 Oct-Dec;21(4):S8-S11.
- (6) Mesulam M, Rogalski E, Wieneke C, Cobia D, Rademaker A, Thompson C, et al. Neurology of anomia in the semantic variant of primary progressive aphasia. *Brain* 2009 Sep;132(Pt 9):2553-2565.
- (7) Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001 Apr;49(4):425-432.
- (8) Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982 Jun;11(6):592-598.
- (9) Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K, Hodges JR. Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. *Ann Neurol* 2006 Jan;59(1):156-165.
- (10) Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011 Mar 15;76(11):1006-1014.
- (11) Mesulam MM. Primary progressive aphasia--differentiation from Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1987 Oct;22(4):533-534.
- (12) Serge Belliard, Laetitia Bon, Sandrine LeMoal, Pierre Yves Jonin, Martine Vercelletto, Benoit LeBail. [Semantic dementia]. *Psychologie amp; neuropsychiatrie du vieillissement* 2007;5(2):127-138.
- (13) Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, Wieneke C, Thompson CK, Weintraub S, et al. Anatomy of language impairments in primary progressive aphasia. *J Neurosci* 2011 Mar 2;31(9):3344-3350.
- (14) Laisney M, Matuszewski V, Mezenge F, Belliard S, de la Sayette V, Eustache F, et al. The underlying mechanisms of verbal fluency deficit in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol* 2009 Jul;256(7):1083-1094.
- (15) Seeley WW, Bauer AM, Miller BL, Gorno-Tempini ML, Kramer JH, Weiner M, et al. The natural history of temporal variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2005 Apr 26;64(8):1384-1390.

- (16) Davies RR, Halliday GM, Xuereb JH, Kril JJ, Hodges JR. The neural basis of semantic memory: evidence from semantic dementia. *Neurobiol Aging* 2009 Dec;30(12):2043-2052.
- (17) Mesulam M. Primary progressive aphasia: A dementia of the language network. *Dement Neuropsychol* 2013 Jan 1;7(1):2-9.
- (18) Mesulam MM, Wieneke C, Thompson C, Rogalski E, Weintraub S. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain* 2012 May;135(Pt 5):1537-1553.
- (19) Hodges JR, Patterson K. Nonfluent progressive aphasia and semantic dementia: a comparative neuropsychological study. *J Int Neuropsychol Soc* 1996 Nov;2(6):511-524.
- (20) Hodges JR, Patterson K, Ward R, Garrard P, Bak T, Perry R, et al. The differentiation of semantic dementia and frontal lobe dementia (temporal and frontal variants of frontotemporal dementia) from early Alzheimer's disease: a comparative neuropsychological study. *Neuropsychology* 1999 Jan;13(1):31-40.
- (21) Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004 Mar;55(3):335-346.
- (22) Kirshner HS. Primary progressive aphasia and Alzheimer's disease: brief history, recent evidence. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012 Dec;12(6):709-714.
- (23) Yeo JM, Lim X, Khan Z, Pal S. Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013 Oct;263(7):539-552.
- (24) Kas A, Uspenskaya O, Lamari F, de Souza LC, Habert MO, Dubois B, et al. Distinct brain perfusion pattern associated with CSF biomarkers profile in primary progressive aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012 Jul;83(7):695-698.
- (25) Tyrrell PJ, Warrington EK, Frackowiak RS, Rossor MN. Heterogeneity in progressive aphasia due to focal cortical atrophy. A clinical and PET study. *Brain* 1990 Oct;113 (Pt 5)(Pt 5):1321-1336.
- (26) Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, Ogar JM, Racine CA, Mormino EC, et al. Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2008 Oct;64(4):388-401.
- (27) Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, Ogar J, Dronkers NF, Marcone A, et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology* 2008 Oct 14;71(16):1227-1234.
- (28) Grossman M, Mikanin J, Onishi K, Hughes E, D'Esposito M, Ding XS, et al. Progressive Nonfluent Aphasia: Language, Cognitive, and PET Measures Contrasted with Probable Alzheimer's Disease. *J Cogn Neurosci* 1996 Spring;8(2):135-154.
- (29) Hillis AE, Tuffiash E, Caramazza A. Modality-specific deterioration in naming verbs in nonfluent primary progressive aphasia. *J Cogn Neurosci* 2002 Oct 1;14(7):1099-1108.
- (30) Kertesz A, Hudson L, Mackenzie IR, Munoz DG. The pathology and nosology of primary progressive aphasia. *Neurology* 1994 Nov;44(11):2065-2072.

- (31) Graff-Radford NR, Damasio AR, Hyman BT, Hart MN, Tranel D, Damasio H, et al. Progressive aphasia in a patient with Pick's disease: a neuropsychological, radiologic, and anatomic study. *Neurology* 1990 Apr;40(4):620-626.
- (32) Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, Hodges JR. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000 Mar;123 Pt 3:484-498.
- (33) Green J, Morris JC, Sandson J, McKeel DW, Jr, Miller JW. Progressive aphasia: a precursor of global dementia? *Neurology* 1990 Mar;40(3 Pt 1):423-429.
- (34) D. Frank Benson BWZ. Progressive Aphasia: A Case with Postmortem Correlation. *Cognitive and Behavioral Neurology* 1990;4(3).
- (35) Kertesz A, Munoz DG. Primary progressive aphasia and Pick complex. *J Neurol Sci* 2003 Jan 15;206(1):97-107.
- (36) Turner RS, Kenyon LC, Trojanowski JQ, Gonatas N, Grossman M. Clinical, neuroimaging, and pathologic features of progressive nonfluent aphasia. *Ann Neurol* 1996 Feb;39(2):166-173.
- (37) Snowden JS, Neary D, Mann DM, Goulding PJ, Testa HJ. Progressive language disorder due to lobar atrophy. *Ann Neurol* 1992 Feb;31(2):174-183.
- (38) Mandell AM, Alexander MP, Carpenter S. Creutzfeldt-Jakob disease presenting as isolated aphasia. *Neurology* 1989 Jan;39(1):55-58.
- (39) Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 2007 Oct;130(Pt 10):2636-2645.
- (40) Rossor MN, Revesz T, Lantos PL, Warrington EK. Semantic dementia with ubiquitin-positive tau-negative inclusion bodies. *Brain* 2000 Feb;123 (Pt 2)(Pt 2):267-276.
- (41) Davies RR, Hodges JR, Kril JJ, Patterson K, Halliday GM, Xuereb JH. The pathological basis of semantic dementia. *Brain* 2005 Sep;128(Pt 9):1984-1995.
- (42) Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Leger GC, Rademaker A, et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2008 Jun;63(6):709-719.
- (43) Leyton CE, Villemagne VL, Savage S, Pike KE, Ballard KJ, Piguet O, et al. Subtypes of progressive aphasia: application of the International Consensus Criteria and validation using beta-amyloid imaging. *Brain* 2011 Oct;134(Pt 10):3030-3043.
- (44) Toledo JB, Vanderstichele H, Figurski M, Aisen PS, Petersen RC, Weiner MW, et al. Factors affecting Abeta plasma levels and their utility as biomarkers in ADNI. *Acta Neuropathol* 2011 Oct;122(4):401-413.
- (45) Holtzman DM. CSF biomarkers for Alzheimer's disease: current utility and potential future use. *Neurobiol Aging* 2011 Dec;32 Suppl 1:S4-9.
- (46) Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, Dence CS, Shah AR, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* 2006 Mar;59(3):512-519.

- (47) Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. *Arch Neurol* 2009 Mar;66(3):382-389.
- (48) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011 May;7(3):280-292.
- (49) Mitchell A, Brindle N. CSF phosphorylated tau--does it constitute an accurate biological test for Alzheimer's disease? *Int J Geriatr Psychiatry* 2003 May;18(5):407-411.
- (50) Bibl M, Gallus M, Welge V, Esselmann H, Wolf S, Ruther E, et al. Cerebrospinal fluid amyloid-beta 2-42 is decreased in Alzheimer's, but not in frontotemporal dementia. *J Neural Transm* 2012 Jul;119(7):805-813.
- (51) Welge V, Fiege O, Lewczuk P, Mollenhauer B, Esselmann H, Klafki HW, et al. Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid-beta 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2009 Feb;116(2):203-212.
- (52) de Souza LC, Lamari F, Belliard S, Jardel C, Houillier C, De Paz R, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 Mar;82(3):240-246.
- (53) Bian H, Van Swieten JC, Leight S, Massimo L, Wood E, Forman M, et al. CSF biomarkers in frontotemporal lobar degeneration with known pathology. *Neurology* 2008 May 6;70(19 Pt 2):1827-1835.
- (54) Klunk WE, Wang Y, Huang GF, Debnath ML, Holt DP, Shao L, et al. The binding of 2-(4'-methylaminophenyl)benzothiazole to postmortem brain homogenates is dominated by the amyloid component. *J Neurosci* 2003 Mar 15;23(6):2086-2092.
- (55) Engler H, Forsberg A, Almkvist O, Blomqvist G, Larsson E, Savitcheva I, et al. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006 Nov;129(Pt 11):2856-2866.
- (56) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004 Mar;55(3):306-319.
- (57) Klunk WE, Mathis CA, Price JC, Lopresti BJ, DeKosky ST. Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 2006 Nov;129(Pt 11):2805-2807.
- (58) Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, Bedell BJ, Coleman RE, Doraiswamy PM, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012 Aug;11(8):669-678.
- (59) Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, Kumar A, Raymond V, Ravert HT, et al. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand 18F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J Nucl Med* 2010 Jun;51(6):913-920.

- (60) Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* 2011 Jan 19;305(3):275-283.
- (61) Rowe CC, Ackerman U, Browne W, Mulligan R, Pike KL, O'Keefe G, et al. Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol* 2008 Feb;7(2):129-135.
- (62) Basely M, Ceccaldi M, Boyer L, Mundler O, Guedj E. Distinct patterns of medial temporal impairment in degenerative dementia: a brain SPECT perfusion study in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013 Jun;40(6):932-942.
- (63) Bohnen NI, Djang DS, Herholz K, Anzai Y, Minoshima S. Effectiveness and safety of 18F-FDG PET in the evaluation of dementia: a review of the recent literature. *J Nucl Med* 2012 Jan;53(1):59-71.
- (64) Mistur R, Mosconi L, Santi SD, Guzman M, Li Y, Tsui W, et al. Current Challenges for the Early Detection of Alzheimer's Disease: Brain Imaging and CSF Studies. *J Clin Neurol* 2009 Dec;5(4):153-166.
- (65) Davatzikos C, Bhatt P, Shaw LM, Batmanghelich KN, Trojanowski JQ. Prediction of MCI to AD conversion, via MRI, CSF biomarkers, and pattern classification. *Neurobiol Aging* 2011 Dec;32(12):2322.e19-2322.e27.
- (66) Alexander GE, Chen K, Pietrini P, Rapoport SI, Reiman EM. Longitudinal PET Evaluation of Cerebral Metabolic Decline in Dementia: A Potential Outcome Measure in Alzheimer's Disease Treatment Studies. *Am J Psychiatry* 2002 May;159(5):738-745.
- (67) Johnson KA, Fox NC, Sperling RA, Klunk WE. Brain imaging in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012 Apr;2(4):a006213.
- (68) Furst AJ, Rabinovici GD, Rostomian AH, Steed T, Alkalay A, Racine C, et al. Cognition, glucose metabolism and amyloid burden in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012 Feb;33(2):215-225.
- (69) Mummery CJ, Patterson K, Wise RJ, Vandenberghe R, Price CJ, Hodges JR. Disrupted temporal lobe connections in semantic dementia. *Brain* 1999 Jan;122 (Pt 1)(Pt 1):61-73.
- (70) Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 2002 Jan 22;58(2):198-208.
- (71) Gitelman DR, Nobre AC, Sonty S, Parrish TB, Mesulam MM. Language network specializations: an analysis with parallel task designs and functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage* 2005 Jul 15;26(4):975-985.
- (72) Mesulam M, Wieneke C, Rogalski E, Cobia D, Thompson C, Weintraub S. Quantitative template for subtyping primary progressive aphasia. *Arch Neurol* 2009 Dec;66(12):1545-1551.
- (73) Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Goldman WP, Perry RJ, Schuff N, Weiner M, et al. Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 2002 Jan 22;58(2):198-208.

- (74) Chan D, Fox NC, Scahill RI, Crum WR, Whitwell JL, Leschziner G, et al. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2001 Apr;49(4):433-442.
- (75) Tyrrell PJ, Warrington EK, Frackowiak RS, Rossor MN. Heterogeneity in progressive aphasia due to focal cortical atrophy. A clinical and PET study. *Brain* 1990 Oct;113 (Pt 5)(Pt 5):1321-1336.
- (76) Drzezga A, Grimmer T, Henriksen G, Stangier I, Perneczky R, Diehl-Schmid J, et al. Imaging of amyloid plaques and cerebral glucose metabolism in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuroimage* 2008 Jan 15;39(2):619-633.
- (77) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984 Jul;34(7):939-944.
- (78) Hodges J, Garrard P, Patterson K. Semantic dementia. In: Kertesz A, Munoz DG, eds. *Pick's Disease and Pick Complex*. In: Kertesz A, Munoz DG, eds. *Pick's Disease and Pick Complex*, New York, NY: Wiley-Liss 1998 05/05;Vol 1:83-104.
- (79) Galton CJ, Patterson K, Graham K, Lambon-Ralph MA, Williams G, Antoun N, et al. Differing patterns of temporal atrophy in Alzheimer's disease and semantic dementia. *Neurology* 2001 Jul 24;57(2):216-225.
- (80) Rosen HJ, Kramer JH, Gorno-Tempini ML, Schuff N, Weiner M, Miller BL. Patterns of cerebral atrophy in primary progressive aphasia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002 Jan-Feb;10(1):89-97.
- (81) Diehl-Schmid J, Grimmer T, Drzezga A, Bornschein S, Perneczky R, Forstl H, et al. Longitudinal changes of cerebral glucose metabolism in semantic dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22(4):346-351.
- (82) Diehl J, Grimmer T, Drzezga A, Riemenschneider M, Forstl H, Kurz A. Cerebral metabolic patterns at early stages of frontotemporal dementia and semantic dementia. A PET study. *Neurobiol Aging* 2004 Sep;25(8):1051-1056.
- (83) Valotassiou V, Papatriantafyllou J, Sifakis N, Tzavara C, Tsougos I, Kapsalaki E, et al. Perfusion SPECT studies with mapping of Brodmann areas in differentiating Alzheimer's disease from frontotemporal degeneration syndromes. *Nucl Med Commun* 2012 Dec;33(12):1267-1276.
- (84) Mummery CJ, Patterson K, Price CJ, Ashburner J, Frackowiak RS, Hodges JR. A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Ann Neurol* 2000 Jan;47(1):36-45.
- (85) Pereira JM, Williams GB, Acosta-Cabronero J, Pengas G, Spillantini MG, Xuereb JH, et al. Atrophy patterns in histologic vs clinical groupings of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* 2009 May 12;72(19):1653-1660.
- (86) Padovani A, Premi E, Pilotto A, Gazzina S, Cosseddu M, Archetti S, et al. Overlap between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: cerebrospinal fluid pattern and neuroimaging study. *J Alzheimers Dis* 2013;36(1):49-55.

(87) Kas A, de Souza LC, Samri D, Bartolomeo P, Lacomblez L, Kalafat M, et al. Neural correlates of cognitive impairment in posterior cortical atrophy. *Brain* 2011 May;134(Pt 5):1464-1478.

(88) Josephs KA, Whitwell JL, Duffy JR, Vanvoorst WA, Strand EA, Hu WT, et al. Progressive aphasia secondary to Alzheimer disease vs FTLN pathology. *Neurology* 2008 Jan 1;70(1):25-34.

(89) Herrero-San Martín A, Villarejo-Galende A, Rábano-Gutiérrez A, Guerrero-Márquez C, Porta-Etessam J, Bermejo-Pareja F. Frontal variant of Alzheimer's disease. Two pathologically confirmed cases and a literature review. *Rev Neurol* 2013 Dec 16;57(12):542-8.

UFR SCIENCES MEDICALES

HYACINTHE BASTARAUD

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modérée en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

MICHELIN THIBAUT

Sujet de la thèse : Apport de la scintigraphie de perfusion cérébrale dans l'exploration de la démence sémantique

Thèse : Médecine - Université des Antilles et de la Guyane

Année 2015

Numéro d'identification : 2015AGUY0864

MOTS-CLES : démence sémantique, scintigraphie, maladie d'Alzheimer, aphasie primaire progressive, biomarqueurs, lcr.

INTRODUCTION : La démence sémantique (DS), qui est un sous-type d'aphasie primaire progressive (APP), est un syndrome clinique caractérisé par des troubles du langage. Ce syndrome est sous-tendu par différentes pathologies neurodégénératives parmi lesquelles la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT) et la maladie d'Alzheimer (MA).

L'objectif de notre étude était de voir si le profil de perfusion cérébrale chez les patients avec une DS était différent selon que le diagnostic biologique suggéré par le résultat des biomarqueurs du LCR était celui d'une MA ou non.

METHODE : Nous avons inclus rétrospectivement 20 patients DS ayant bénéficié d'une ponction lombaire pour la mesure des biomarqueurs de MA dans le LCR et d'une scintigraphie de perfusion cérébrale. Les patients DS étaient classés en deux sous groupe selon le ratio tau/Abéta42 : DS+ (avec un profil du LCR évocateur de MA) et DS- (avec un profil du LCR non évocateur de MA). Le diagnostic clinique était fait en aveugle des profils du LCR et du résultat de la scintigraphie. Les profils de perfusion cérébrale des sous groupes étaient comparés entre eux et à 24 volontaires sains et 24 MA avec présentation amnésique typique.

RESULTATS : Les patients atteints de DS avaient une hypoperfusion étendue des pôles temporaux avec une nette prédominance gauche, et parmi ces patients, ceux qui avaient un profil biologique de MA avaient en plus une hypoperfusion dans le cortex pariétal inférieur gauche. Comparés à la MA typique, amnésique, ces patients DS+ avaient une hypoperfusion temporo-polaire gauche.

DISCUSSION : Nous avons observé différents patterns de perfusion cérébrale chez des patients DS selon que leur bioprofil du LCR est évocateur ou non de MA, de manière similaire à d'autres études portant sur les autres types d'APP ou sur la démence fronto-temporale. Ces résultats renforcent le rôle de la scintigraphie de perfusion cérébrale et des biomarqueurs du LCR comme un outil de classification de la DS.

JURY :

- Président : **Mme Aurélie KAS**, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie
- Juges : **Mme Annie LANNUZEL**, Professeur à l'Université des Antilles et de la Guyane
- **M Régis DUVAUFERRIER**, Professeur à l'Université des Antilles et de la Guyane

- **Mme Marie-Odile HABERT**, Maître de conférences à l'Université Pierre et Marie Curie

- **M Georges BAILLET**, Docteur à l'Université des Antilles et de la Guyane

- **M Karim FARID**, Docteur à l'Université Paris Descartes

- Directeur de Thèse : **Mme Aurélie KAS**, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie