



**HAL**  
open science

# Neuroanatomie des symptômes frontaux comportementaux, cognitifs et affectifs des patients opérés d'une tumeur cérébrale maligne

Laura Papini

► **To cite this version:**

Laura Papini. Neuroanatomie des symptômes frontaux comportementaux, cognitifs et affectifs des patients opérés d'une tumeur cérébrale maligne. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02386752

**HAL Id: dumas-02386752**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02386752>**

Submitted on 29 Nov 2019

**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 DE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTE DE MEDECINE

\*\*\*\*\*

**THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

NEUROANATOMIE DES SYMPTOMES FRONTAUX COMPORTEMENTAUX,  
COGNITIFS ET AFFECTIFS DES PATIENTS OPERES D'UNE TUMEUR  
CEREBRALE MALIGNE.

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2019 à Nice

Par Laura PAPINI née le 13/09/1991 à Menton

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

\*\*\*\*\*

JURY :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Michel BENOIT

Directeur : Monsieur le Docteur Fabien ALMAIRAC

Assesseur : Monsieur le Professeur Denys FONTAINE

Assesseur : Monsieur le Docteur Bruno GIORDANA

Assesseur : Monsieur le Professeur Philippe ROBERT



**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Doyen**

**Pr. BAQUÉ Patrick**

**Vice-doyens**

**Pédagogie  
Recherche  
Etudiants**

**Pr. ALUNNI Véronique  
Pr DELLAMONICA jean  
M. JOUAN Robin**

**Chargé de mission projet Campus**

**Pr. PAQUIS Philippe**

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEURS PREMIERE CLASSE**

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE**

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophthalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDEBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI Barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS**

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

**MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS**

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

**PROFESSEURS AGRÉGÉS**

Mme LANDI Rebecca Anglais

**PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE**

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

**PROFESSEURS ASSOCIÉS**

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

**MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

**Liste des enseignants au 1er septembre 2018 à la Faculté de Médecine de Nice**

**Constitution du jury en qualité de 4ème membre**

**Professeurs Honoraires**

M ALBERTINI Marc	M. GASTAUD Pierre
M. BALAS Daniel	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BATT Michel	M. GILLET Jean-Yves
M. BLAIVE Bruno	M. GRELLIER Patrick
M. BOQUET Patrice	M. GRIMAUD Dominique
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DARCOURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DESNUELLE Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. DOLISI Claude	M. TOUBOL Jacques
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

**M.C.U. Honoraires**

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

## Remerciements

Monsieur le Professeur Michel Benoit,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je vous remercie pour le savoir que vous avez pu partager tout au long de ces années d'internat au travers de votre enseignement.

Monsieur le Professeur Philippe Robert,

Je vous remercie pour m'avoir orientée dans mon travail et pour les conseils que vous m'avez apportés et qui m'ont permis de mener ce projet à bien. Merci à vous pour vos réflexions, votre soutien et pour votre accueil à l'Institut Claude Pompidou.

Monsieur le Professeur Denys Fontaine,

Je vous remercie pour votre participation au jury de cette thèse et pour l'intérêt que vous avez témoigné à mon travail.

Monsieur le Dr Fabien Almairac,

Je vous remercie pour votre disponibilité, votre patience et pour le temps que vous avez pu me consacrer. Vous êtes à l'initiative de ce projet et vous m'avez accompagnée tout au long de ce travail. Sans vos conseils, vos relectures et votre grande implication cette thèse n'aurait certainement pas vu le jour. Je vous en remercie infiniment.

Monsieur le Dr Bruno Giordana,

Merci à toi pour m'avoir fait découvrir la psychiatrie lors de mon premier semestre d'internat. Merci pour tes nombreux conseils de lecture et pour ton enseignement dans la pratique quotidienne. Tu es pour moi un exemple.

Madame le Dr Graziella Leali,

Merci à vous pour votre gentillesse et votre enseignement. Vous avez réussi à me faire apprécier la pédopsychiatrie malgré toutes mes appréhensions et j'ai réellement apprécié les deux semestres passés avec vous.

Vous avez toute ma sympathie et mon admiration.

A toute l'équipe de psychiatrie du CH de Grasse,

Merci à vous tous pour votre accueil et votre sympathie. Votre entourage bienveillant m'a permis de progresser énormément et surtout d'améliorer ma confiance en moi.

J'ai apprécié les stages passés avec vous tant sur le plan humain que professionnel et j'espère que cela continuera. Mention spéciale au Docteur Bensadoun sans qui mon quotidien ne serait pas aussi sympathique.

Marianne et Louis,

Merci à vous pour vos conseils pendant notre internat mais surtout pour tous les très bons moments partagés.

Mamie,

Je te remercie pour ton affection et tout ce que tu as fait pour moi.

Maman,

Merci pour ton écoute, tes relectures et ton soutien.

Nanie,

Merci pour toutes les soirées, les discussions et les fameux « quarts d'heure ». Comme quoi la première impression n'est pas du tout la meilleure.

Clément,

Merci à toi pour toutes ces années passées ensemble. Tu égayes ma vie depuis le lycée et j'espère pouvoir dire avec certitude que tu le feras toujours. Tu pourras toujours compter sur moi.

Cyril,

Merci de m'avoir épaulée, écoutée, supportée et fait tellement rire pendant toutes ces années. Malgré la distance tu m'as toujours permis de tenir le coup dans les moments difficiles. Le seul reproche que je pourrais te faire est de beaucoup trop me manquer.

Ludo,

Je ne peux exprimer tout ce que je voudrais dire en quelques mots. Je te remercie tout simplement d'être toujours là quoi qu'il arrive et de m'écouter sans relâche. Tu fais de moi quelqu'un de meilleur. Je suis extrêmement chanceuse de t'avoir à mes côtés.

Et surtout un grand merci à tous les patients ayant participé à ce protocole, pour leur courage et leur patience.

## **Liste des abréviations**

AVC: Accident Vasculaire Cérébral

BIS 11: Barratt Impulsiveness Scale

BREF: Batterie d'Efficienc e Frontale, version francophone de la FAB

CHU: Centre Hospitalo Universitaire

DFT : Démence Fronto Temporale

EC : Ecart Type

GBM : Glioblastome

HTA: Hypertension Artérielle

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

LARS: Lille Apathy Rating Scale

MMSE: Mini Mental score Examination

MNI: Montreal Neurological Institute

MET : Métastase

ROI: Region Of Interest

SD: Standard Deviation

VLSM: Voxel-based Lesion-Symptom Mapping

## **Table des matières**

- I. Introduction (page 14 à 16)
  
- II. Matériel et méthodes (page 16 à 18)
  - 1. Sélection des sujets et objectifs (page 16)
  - 2. Evaluation clinique (page 17)
  - 3. Statistiques (page 17)
  - 4. Imagerie cérébrale et analyse VLSM en région d'intérêt (ROI-based) (page 18)
  
- III. Résultats (page 19 à 22)
  - 1. Profil des patients inclus (page 19)
  - 2. Répartition des lésions tumorales (page 21)
  - 3. Comparaison entre tumeurs frontales et non frontales (page 21)
  - 4. Analyse de corrélation entre les scores cliniques et le volume tumoral (page 21)
  - 5. Analyse VLSM en région d'intérêt (ROI-based) (page 22)
  
- IV. Discussion (page 23 à 25)
  
- V. Références bibliographiques (page 26 à 27)
  
- VI. Résumé en anglais (page 28)
  
- VII. Annexes (page 29 à 37)
  - 1. MMSE (page 29 à 30)
  - 2. BIS 11 (page 31)
  - 3. BREF (page 32)
  - 4. LARS (page 33 à 37)

## **I. Introduction**

Le syndrome frontal est un syndrome neuropsychiatrique décrit pour la première fois en 1868 suite au cas de Phineas Gage. Cet homme, victime d'un trauma crânien provoqué par une barre à mine qui a traversé le côté gauche de son crâne, a présenté une modification de son comportement et de sa personnalité, manifestant une désinhibition, de l'impulsivité et de l'agressivité. Ces troubles ont alors été attribués aux lésions du lobe frontal gauche, définissant ainsi le syndrome frontal. (1)

Le neurologue Luria a ensuite précisé la définition du syndrome frontal comme l'incapacité d'accomplir des instructions simples, d'inhiber les réactions impulsives et de retenir les tendances devant des répétitions fixes de mouvements, sans atteinte majeure des mouvements simples ou stéréotypés bien consolidés. (2)

Dans le cadre des pathologies psychiatriques, nous retrouvons fréquemment des symptômes décrits dans le syndrome frontal et, d'autre part, certaines de ces pathologies seraient associées à des altérations structurelles ou fonctionnelles du lobe frontal.

Par exemple, dans la symptomatologie de l'épisode dépressif majeur nous pouvons retrouver des symptômes affectifs tels que l'aboulie et l'apathie, décrits dans le syndrome frontal. Des études récentes ont également montré une association entre les symptômes dépressifs et une diminution de l'activité du lobe frontal gauche. (3) Concernant le trouble bipolaire, nous pouvons également identifier des symptômes frontaux au cours des épisodes maniaques, comme l'irritabilité, la désinhibition, l'impulsivité, l'euphorie ou l'agitation. La littérature a établi un lien entre ces épisodes maniaques et le lobe frontal en montrant que la répétition de ces épisodes pouvait être à l'origine d'une diminution du volume dans les régions frontales. (4) Il semble également exister un lien entre lobe frontal et schizophrénie. Le tableau clinique de cette pathologie peut comprendre des symptômes décrits dans le syndrome frontal comme l'apathie, la désinhibition, les troubles exécutifs, l'anosognosie, le mutisme ou l'agitation. Plusieurs études ont montré que les patients atteints par cette pathologie présentaient des anomalies fonctionnelles, structurelles ou métaboliques du lobe frontal. (5) Enfin, le syndrome frontal peut être à l'origine de symptômes psychiatriques tels que les modifications de la personnalité ayant un impact fonctionnel majeur pour les patients atteints. Ces changements de personnalité ont été répertoriés en trois catégories : l'apathie d'une part, la désinhibition et l'impulsivité, et enfin la distractibilité et les troubles de l'organisation et de la planification. (6) Au vu des liens entre lobe frontal et troubles psychiatriques, une meilleure compréhension du fonctionnement des lobes frontaux pourrait probablement permettre de mieux comprendre certaines pathologies psychiatriques majeures.

Par ailleurs, les descriptions cliniques des cas de lésions frontales se sont multipliées dans la littérature et la définition de ce syndrome s'est enrichie, incluant une grande variété de symptômes. Elle est aujourd'hui fréquemment simplifiée et donc imprécise, et pour faciliter son utilisation, cinq symptômes primaires sont définis : les troubles de la mémoire de travail, les troubles des fonctions exécutives, l'aboulie, la désinhibition et les troubles émotionnels. La définition initiale du syndrome frontal a rapidement été remise en question car certaines études sur des groupes de patients atteints de lésions cérébrales frontales n'ont pas réussi à identifier de symptômes frontaux. Actuellement, même si le terme de « syndrome frontal » est encore couramment utilisé dans la pratique clinique quotidienne, il est de plus en plus remplacé par le terme de « syndrome dysexécutif ». (7)

D'autre part, la littérature s'est progressivement enrichie de cas de lésions cérébrales non frontales de diverses étiologies à l'origine de symptômes frontaux. L'étude de patients présentant un AVC a permis de décrire des symptômes frontaux dans des cas de lésions cérébrales ischémiques non frontales. (8) Chez les patients atteints de DFT les études ont pu montrer une implication du cortex frontal, mais également des structures temporales et des ganglions de la base dans la symptomatologie frontale telle que l'apathie ou la désinhibition. (9) On retrouve également plusieurs cas de tumeurs non frontales à l'origine de symptômes comportementaux et affectifs. (10)(11)(12) Les études de neurochirurgie ont confirmé ces données, en montrant qu'une électrostimulation per opératoire de structures non frontales ou des résections chirurgicales de régions non frontales pouvaient également engendrer des symptômes similaires à ceux rencontrés chez les patients atteints de lésions cérébrales frontales. (13)

La diversité des modèles de fonctionnement des lobes frontaux évoqués dans la littérature, qu'ils soient anatomiques, cognitifs ou connexionnistes montre que nous sommes encore loin de comprendre le fonctionnement du lobe frontal. (14) Les données récentes suggèrent que les fonctions cognitives seraient supportées par des réseaux cérébraux impliquant plusieurs régions cérébrales, et non par des aires cérébrales isolées. (15)(16) Certaines études ont montré que ces réseaux cortico sous corticaux pouvaient être associés à des symptômes neuropsychiatriques et 55 circuits frontaux ont été mis en évidence. (16) Cette hypothèse pourrait fournir une explication à l'émergence de symptômes frontaux dans des cas de lésions cérébrales non frontales. (17)(18)(19)

Les études précédentes portant sur les tumeurs cérébrales suggèrent que les progrès concernant les techniques d'imagerie et la catégorisation des diagnostics psychiatriques pourraient permettre de dégager des corrélations anatomo-cliniques non connues à ce jour.

Cependant, certaines études sur les tumeurs cérébrales ont également montré que même si les tumeurs cérébrales non frontales pouvaient entraîner des symptômes frontaux, ces derniers étaient plus importants en cas de tumeurs frontales (20). Au vu de ces données récentes, il semble important de clarifier la définition du syndrome frontal, en étudiant la neuroanatomie des symptômes frontaux dans le but de confirmer ou d'infirmer leur lien avec le lobe frontal. (21)

L'objectif primaire de notre étude était de démontrer que les tumeurs cérébrales frontales mais aussi non frontales pouvaient entraîner des symptômes comportementaux, cognitifs et affectifs décrits dans le syndrome frontal.

Notre objectif secondaire était d'explorer la neuro anatomie fonctionnelle des symptômes frontaux de type comportementaux, affectifs et cognitifs dans le cadre de tumeurs cérébrales malignes.

## **II. Matériel et méthodes**

### **1. Sélection des sujets et objectifs**

Il s'agit d'une étude prospective dans laquelle nous avons inclus des patients hospitalisés dans le service de neurochirurgie du CHU Pasteur 2 pour prise en charge chirurgicale d'une tumeur cérébrale.

Pour être inclus, les patients devaient présenter une seule tumeur cérébrale intra parenchymateuse maligne, glioblastome ou métastase cérébrale, visible sur l'IRM pré opératoire. Le diagnostic tumoral était confirmé par analyse anatomopathologique après la prise en charge chirurgicale.

Les patients devaient être majeurs et parler couramment français.

Nous avons exclu les patients présentant plusieurs tumeurs cérébrales, une pathologie psychiatrique non stabilisée (trouble bipolaire, dépression, schizophrénie) ou une pathologie neurologique induisant des troubles cognitifs empêchant la réalisation des tests (score MMSE inférieur à 16). (22) Les patients ayant bénéficié de l'ensemble des évaluations sur les troubles de la motivation ont signé le consentement du droit de reproduction des images et de la voix dans le cadre du protocole de recherche MoTaP (Application pour l'évaluation et la prévention des troubles de la motivation dans les troubles neuropsychiatriques N° IDRCB: 2017-A01366-47).

## 2. Evaluation clinique

Les données cliniques ont été acquises par la passation des échelles neuropsychologiques lors d'une consultation au lit du malade en préopératoire.

Nous avons choisi de dépister trois symptômes afin d'explorer les versants affectifs, comportementaux et cognitifs du syndrome frontal.

Le symptôme affectif étudié était l'apathie, définie par la réduction des comportements de motivation et d'initiation et mesurée avec l'échelle LARS. (23) La LARS est une échelle standardisée permettant de dépister l'apathie et de la différencier d'un épisode dépressif caractérisé.

Sur le plan comportemental, nous avons choisi de dépister l'impulsivité avec l'échelle BIS 11 (22), qui est l'une des échelles les plus utilisées pour la mesure de ce symptôme.

Au niveau cognitif, nous nous sommes intéressés aux troubles des fonctions exécutives, évalués par l'échelle BREF (24) qui permet de dépister et d'évaluer la sévérité des troubles des fonctions exécutives à la fois sur le plan cognitif et moteur.

La MMSE était utilisée pour éliminer un trouble cognitif empêchant la passation des échelles neuropsychologiques.

## 3. Statistiques

Afin de pouvoir comparer les scores des patients à une population standard, les scores obtenus aux échelles cliniques LARS, BIS 11, et BREF ont été convertis en Z-score (données exprimées en déviations standards). Les Z scores ont été calculés grâce aux valeurs de référence moyenne et d'écart type de la population de référence, exprimées en nombre de déviations standards, définies lors de la validation des échelles cliniques.

Les patients inclus ont été séparés en deux groupes selon la localisation de la lésion cérébrale, frontale ou non frontale.

Les moyennes des scores cliniques et des données démographiques ont été comparées entre ces deux groupes, en utilisant un test paramétrique t de Student. Une différence significative entre les deux groupes était définie par un seuil de significativité de  $p < 0.05$ .

Une analyse de corrélation entre le volume tumoral (en cm<sup>3</sup>) et les données cliniques a été effectuée par le calcul du coefficient de corrélation rho de Spearman.

Pour cette corrélation, le seuil de significativité retenu était  $p < 0.05$ .

#### 4. Imagerie cérébrale et analyse VLSM en région d'intérêt (ROI-based)

Les données cliniques préopératoires exprimées en Z score ont été utilisées pour une analyse statistique de corrélation avec les IRM préopératoires des patients grâce à la technique VLSM.

Nous avons utilisé les séquences T1 injecté et T2 FLAIR des IRM pré opératoires afin de réaliser une analyse VLSM selon la méthode décrite par Bates et al (25).

Les IRM natives ont été normalisées afin de se conformer à l'espace stéréotaxique de référence MNI, avec le logiciel SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>) fonctionnant sous MATLAB (*The MathWork.Inc., Natick, MA, USA*).

Nous avons ensuite délimité manuellement les contours de la tumeur sur les séquences T1 injecté et l'œdème cérébral sur les séquences T2 FLAIR avec le logiciel MRICron (<http://people.cas.sc.edu/rorden/mricron/index.html>).

Nous avons choisi d'utiliser une approche de type ROI-based Lesion-Symptom mapping afin d'augmenter la puissance statistique comparée à une analyse VLSM classique. De plus, cette technique nous paraissait particulièrement adaptée à cette étude car nous recherchions ici à associer des symptômes à des régions cérébrales.

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel NiiStat (<http://www.nitrc.org/projects/niiostat>). Nous avons effectué l'analyse sur les images correspondant à la tumeur puis à la tumeur associée à l'œdème cérébral.

Avec la technique ROI-based VLSM, les analyses sont restreintes à certaines régions d'intérêts, définies par l'atlas cortical et sous-cortical AAL (Tzourio-Mazoyer). Pour l'analyse statistique des z-scores obtenus à la LARS, la BIS 11 et la BREF, ainsi que des scores non normés du MMSE un test paramétrique t de Student a été utilisé. Nous avons également appliqué une correction de Bonferroni avec un seuil de  $p < 0,05$  pour contrôler les comparaisons multiples. Pour cette analyse, le seuil de significativité retenu était  $p < 0.0013$ . La technique VLSM a également permis de calculer le volume des lésions tumorales en cm<sup>3</sup>.

L'objectif de cette analyse était de rechercher une association entre la localisation anatomique des lésions cérébrales et les symptômes présentés par les patients. Cette analyse permettait également de visualiser la distribution anatomique des lésions cérébrales des patients inclus.

### III. Résultats

#### 1. Profil des patients inclus

Nous avons inclus 60 patients, entre les mois de mai 2018 et mai 2019. La cohorte a été divisée en deux groupes, les patients ayant une tumeur frontale (n = 29) et ceux ayant une tumeur non frontale (n = 31). Les deux groupes de patients étaient comparables concernant les critères sociodémographiques. En revanche, on notait une différence significative entre les deux groupes concernant le volume tumoral. (tableau 1)

L'âge moyen des patients était de 59,4 ans (12,2 déviations standards), avec 27 femmes et 33 hommes. 23,3% des patients avaient un antécédent psychiatrique incluant dépression, anxiété, et troubles de l'humeur, sans différence significative entre les deux groupes. 48,3% des patients présentaient une lésion frontale.

TABLEAU 1 | Données démographiques

		Tous les patients (n=60)		Lésion frontale (n=29)		Lésion non frontale (n=31)		p
		moyenne	EC	moyenne	EC	moyenne	EC	
<b>Age</b>		59.4	12.2	59.28	10.17	59.58	13.97	0.924
<b>Niveau d'éducation</b>		12.5	2.73	12.59	2.95	12.42	2.57	0.816
<b>Volume tumoral</b>		43.68	41.75	57.33	48.17	30.91	30.23	0.013*
		n	%	n	%	n	%	
<b>Latéralité</b>	Droitier	51	85	25	41.7	26	43.3	0.483
	Gaucher	8	13.3	3	5	5	8.3	
	Ambidextre	1	1.7	0	0	1	1.7	
<b>Sexe</b>	Homme	33	55	13	26.7	20	33.3	0.129
	Femme	27	45	16	21.7	11	18.3	
<b>Histologie</b>	GBM	40	NA	17	28.3	23	38.3	0.158
	MET	20	NA	12	20	8	13.3	

\*différence significative

Chez les patients inclus, le score cognitif moyen à l'échelle MMSE était de 26,65 (3,1 SD). Le score moyen pour la BIS 11 était de 58,3 (SD=10,6) avec un Z score= -0,5 (SD=1,0). Il n'y avait pas d'augmentation significative de l'impulsivité chez les patients atteints de tumeur cérébrale de haut grade comparée à la population générale.

Le score moyen pour la LARS était de -24,7 (SD=6,0) avec un Z score à -1.3 (SD=2.4). Il y avait donc une tendance à plus d'apathie chez les patients atteints de tumeur cérébrale que dans la population générale mais cette différence n'était pas significative.

Le score moyen pour la BREF était de 13,3 (SD=3,3) avec un Z score à -5,0 (SD=4,2). Les patients présentant une tumeur cérébrale maligne avaient donc une atteinte des fonctions exécutives significativement plus importante que la population générale. (tableau 2)

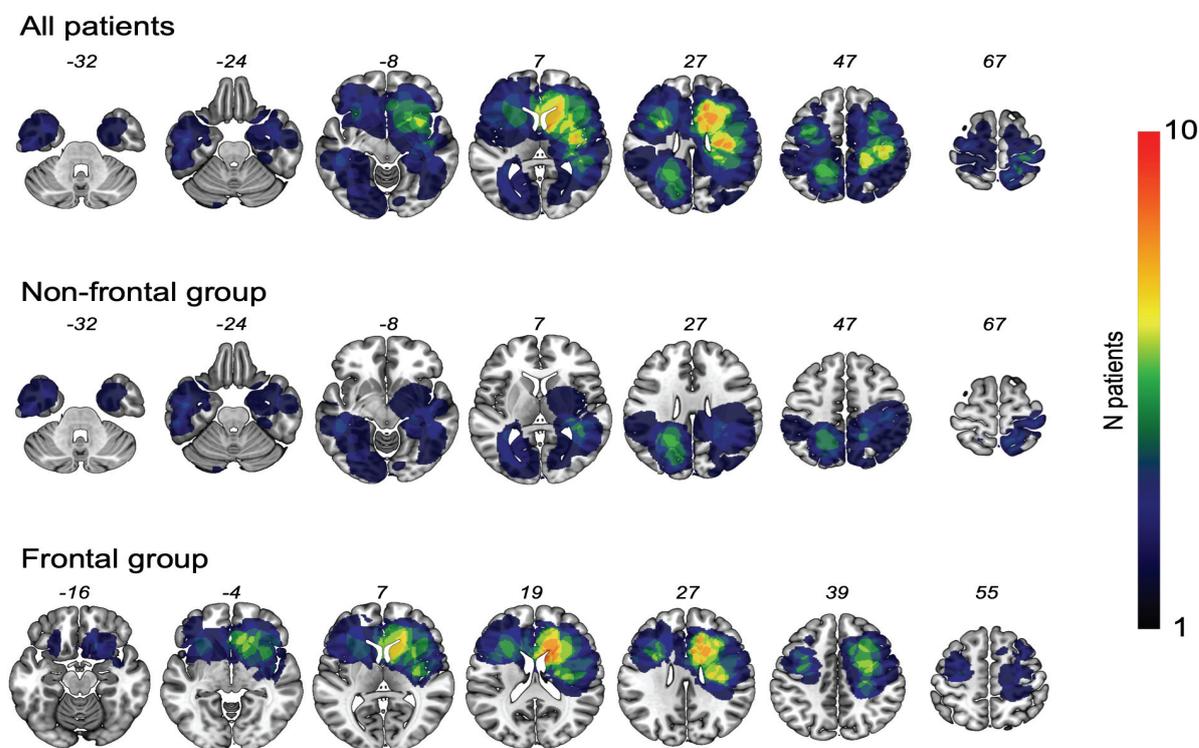
TABLEAU 2 | Résultats cliniques

	Tous les patients (n=60)		Lésions frontales (n=29)		Lésions non frontales (n=31)		p- valeur
	moyenne	EC	moyenne	EC	moyenne	EC	
<b>MMSE</b>	26,65	3,1	26,1	3,4	27,16	2,75	0,189
<b>BIS 11</b>	58,3	10,6	60,96	9,94	55,84	10,66	0,059
<b>LARS</b>	-24,7	6	-24,24	6,09	-25,16	6,02	0,559
<b>BREF</b>	13,3	3,3	12,76	3,48	13,87	3,15	0,134
<b>ZSCORE BIS 11</b>	-0,5	1	-0,3	0,93	-0,78	0,1	
<b>ZSCORE LARS</b>	-1,3	2,4	-1,49	2,44	-1,12	2,43	
<b>ZSCORE BREF</b>	-5	4,2	-5,68	4,35	-4,29	3,94	

## 2. Répartition des lésions tumorales

Les 60 lésions cérébrales ont été superposées sur un template MNI.

*FIGURE 1 | Carte de superposition des lésions*



## 3. Comparaison entre tumeurs frontales et non frontales

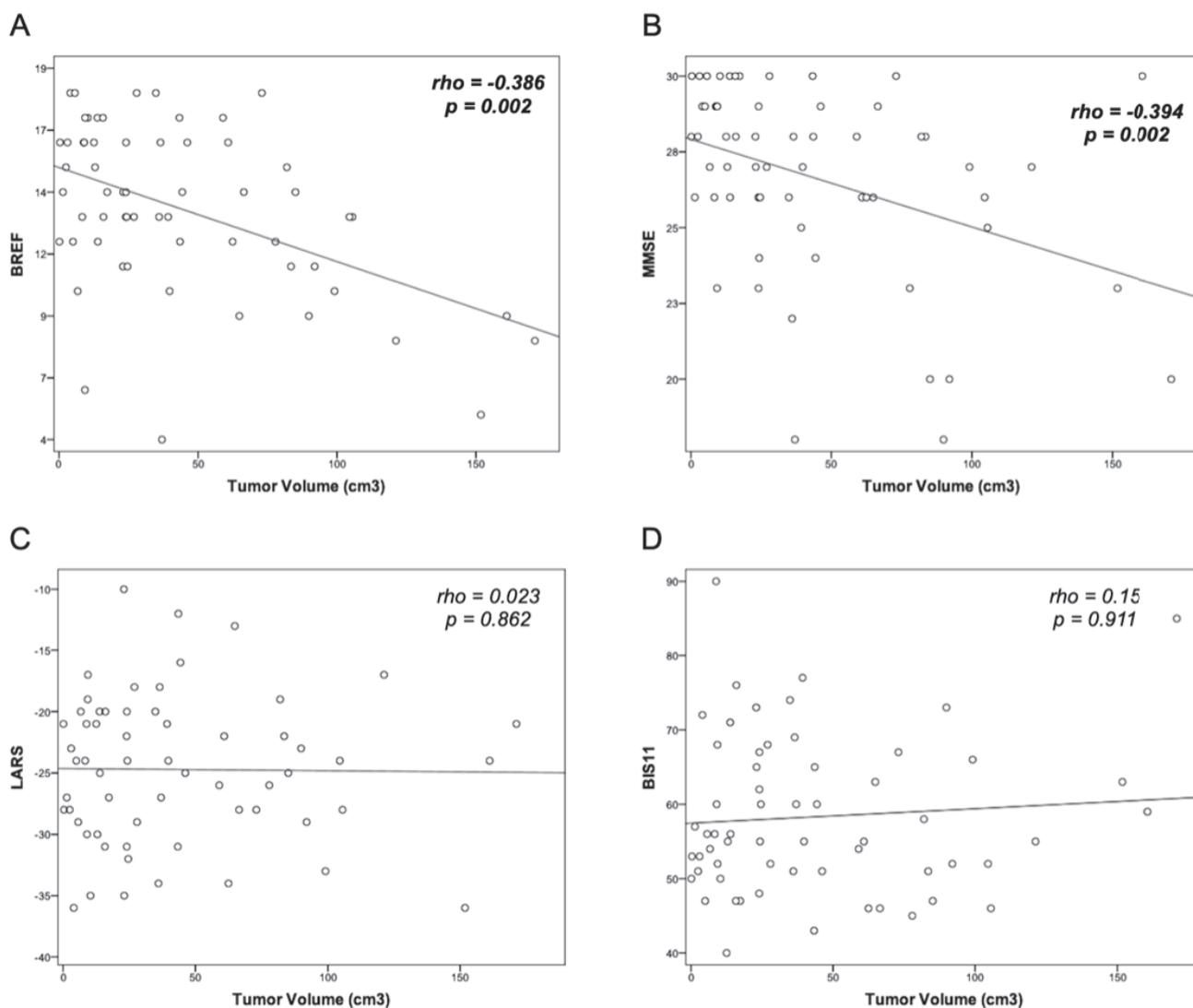
La comparaison des scores cliniques concernant l'apathie, l'impulsivité et les fonctions exécutives entre les deux groupes n'a pas montré de différence significative (tableau 3). Les tumeurs cérébrales frontales mais également non frontales pouvaient être à l'origine de ces symptômes comportementaux, cognitifs et affectifs.

## 4. Analyse de corrélation entre les scores cliniques et le volume tumoral

Le calcul des coefficients de rho de Spearman a montré qu'il n'existait pas de corrélation entre le volume tumoral et les scores cliniques d'impulsivité et d'apathie.

L'analyse a retrouvé une corrélation négative entre le niveau cognitif des patients (échelle MMSE) et le volume tumoral (coefficient de Spearman = -0,39 et  $p=0,002$ ). Il existait également une corrélation négative entre le score d'évaluation des fonctions exécutives des patients (échelle BREF) et le volume tumoral (coefficient de Spearman = -0,38 et  $p=0,003$ ).

**FIGURE 2** | Analyse de corrélation entre symptômes cliniques et volume tumoral



### 5. Analyse VLSM en région d'intérêt (ROI-based)

Une analyse VLSM a été effectuée afin de rechercher une association entre la localisation de la lésion cérébrale et les symptômes frontaux présentés par les patients.

Les résultats concernant l'apathie, l'impulsivité et les fonctions exécutives n'étaient pas significatifs après correction de Bonferroni, à la fois concernant la tumeur et la tumeur associée à l'œdème cérébral (données non montrées mais disponibles sur demande).

Cette absence de résultats significatifs est probablement due à la distribution hétérogène des lésions anatomiques (figure 1), empêchant d'atteindre la puissance statistique nécessaire à ce type d'analyse.

## **IV. Discussion**

Cette étude a pu démontrer qu'il n'y avait pas de différence significative entre la symptomatologie des tumeurs cérébrales de haut grade frontales et non frontales concernant l'apathie, les troubles des fonctions exécutives et l'impulsivité.

Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature. Concernant les fonctions exécutives, les études récentes ont montré que les pathologies impliquant le cortex préfrontal, mais aussi les structures cérébrales postérieures ou profondes pouvaient entraîner une perturbation de ces fonctions. (4)(26) Ces résultats confirment également des données tirées de la littérature qui ont montré l'implication d'autres régions cérébrales, notamment le cortex cingulaire antérieur et le cortex pariétal inférieur dans l'apathie. (27) Au sujet de la désinhibition, des études ont montré une association avec le score de perte de matière grise dans certaines structures cérébrales non frontales. (28)

D'autre part, notre étude a mis en évidence une corrélation négative entre les symptômes cognitifs et dysexécutifs et le volume tumoral. Le volume tumoral pourrait donc influencer la symptomatologie des lésions cérébrales indépendamment de l'emplacement de la lésion. En revanche, il n'y avait aucune corrélation entre le volume tumoral et l'impulsivité et l'apathie. Cela peut s'expliquer par le fait que les échelles BREF et MMSE sont des échelles de dépistage sensibles mais peu spécifiques qui testent plusieurs fonctions cognitives, contrairement aux échelles LARS et BIS 11 qui évaluent un symptôme unique.

Dans cette étude, il y avait une différence significative concernant les volumes tumoraux entre les deux groupes de patients. Les tumeurs frontales avaient une taille plus importante. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que le lobe frontal constitue le lobe cérébral le plus volumineux, et que les connexions et les régions fonctionnelles y seraient réparties de manière plus diffuse que dans les autres lobes cérébraux. (26)

Par conséquent, les tumeurs frontales deviendraient symptomatiques plus tardivement et auraient un volume plus important au moment du diagnostic comparées aux tumeurs non frontales.

Les résultats de cette étude montrent que les symptômes d'impulsivité, d'apathie et de troubles des fonctions exécutives ne dépendent pas exclusivement du lobe frontal.

La symptomatologie des tumeurs cérébrales de haut grade serait une conséquence de l'effet global de la masse tumorale plus qu'une conséquence directe de sa localisation. Il paraît donc également intéressant d'évaluer l'implication de l'œdème péri tumoral dans l'émergence de la symptomatologie neuro psychiatrique.

Cette étude confirme les données de la littérature et fournit des arguments en faveur de l'hypothèse selon laquelle un réseau cérébral de substance blanche cortico sous cortical sous tendrait les fonctions neurocognitives. Les symptômes frontaux pourraient s'expliquer par une déconnexion de ces circuits. (27)

En effet, des études ont montré l'influence de la substance blanche cérébrale sur les troubles neuro comportementaux. (28) Des données récentes ont également permis de relier certains circuits frontaux à la symptomatologie neuro psychiatrique. Le circuit pré frontal dorsolatéral jouerait un rôle dans les fonctions exécutives, le circuit cingulaire antérieur serait impliqué dans la motivation, et le circuit orbitofrontal latéral dans l'intégration des émotions et dans la réponse comportementale. (29)

Cependant, la cartographie des réseaux cérébraux et la connaissance de leur impact fonctionnel restent incomplètes. (29) La confirmation de cette hypothèse connexionniste par des données d'imagerie et la recherche de corrélations anatomo-cliniques paraît donc indispensable.

Concernant ses limites, cette étude n'apporte que des résultats cliniques car nous n'avons pas pu obtenir de résultats significatifs concernant l'imagerie VLSM. En effet, pour avoir une puissance statistique suffisante, la technique VLSM nécessite un nombre suffisant de voxels lésés inclus dans l'analyse afin d'effectuer un grand nombre de comparaisons. Or, dans cette étude, les lésions tumorales des patients inclus étaient réparties de façon diffuse avec peu de superposition et le nombre de lésions à comparer n'était donc pas suffisant. Par conséquent, nous n'avons pas pu étudier l'impact de l'œdème péri tumoral dans la symptomatologie en comparant les résultats concernant la tumeur à ceux de la tumeur associée à l'œdème. Cette absence de résultats pourrait être corrigée en augmentant le nombre de patients analysés et donc la probabilité de superposition des lésions. L'absence de résultats ne remet pas en cause l'hypothèse initiale, ni la méthode utilisée. Nous n'avons pas pu inclure plus de patients du fait de contraintes humaines et logistiques, il faudra donc poursuivre ce travail.

Par ailleurs nous ne sommes pas parvenus, pour des raisons logistiques, à évaluer les patients en post-opératoire. Il serait intéressant de comparer les scores cliniques pré opératoires aux scores post opératoire afin d'apporter des arguments en faveur de la neuroplasticité des réseaux cérébraux. En effet, la littérature rapporte des cas de lobectomies frontales n'ayant pas d'impact sur le fonctionnement cognitif et social des patients. Ces données suggèrent l'existence d'un recrutement compensatoire provenant d'autres régions cérébrales. (13)

En conclusion, même si cette étude apporte des résultats cliniques cohérents avec la littérature et permet de développer une vision différente du syndrome frontal, il faudrait confirmer ces données par des résultats d'imagerie.

Il serait intéressant de poursuivre ce travail afin d'établir un lien entre la localisation des lésions tumorales et leurs symptômes grâce à l'imagerie VLSM. Par la suite, l'objectif serait d'identifier les réseaux cérébraux impliqués dans l'apparition des symptômes frontaux grâce à l'utilisation d'atlas anatomiques des réseaux cérébraux.

## V. Références bibliographiques

1. Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Ratiu P, Leslie A, Howells H, Cabanis E, et al. From Phineas Gage and Monsieur Leborgne to H.M.: Revisiting Disconnection Syndromes. *Cereb Cortex*. 2015 Dec;25(12):4812–27.
2. Canavan AG, Janota I, Schurr PH. Luria's frontal lobe syndrome: psychological and anatomical considerations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985 Oct;48(10):1049–53.
3. Nelson BD, Kessel EM, Klein DN, Shankman SA. Depression symptom dimensions and asymmetrical frontal cortical activity while anticipating reward. *Psychophysiology*. 2018 Jan;55(1):e12892.
4. Abé C, Ekman C-J, Sellgren C, Petrovic P, Ingvar M, Landén M. Manic episodes are related to changes in frontal cortex: a longitudinal neuroimaging study of bipolar disorder 1. *Brain*. 2015 Nov;138(11):3440–8.
5. Mubarik A, Tohid H, Dow University of Health Sciences, Pakistan, University of California, USA. Frontal lobe alterations in schizophrenia: a review. *Trends Psychiatry Psychother*. 2016 Dec;38(4):198–206.
6. Chow TW. Personality in frontal lobe disorders. *Curr Psychiatry Rep*. 2000 Oct;2(5):446–51.
7. Krudop WA, Bosman S, Geurts JGG, Sikkes SAM, Verwey NA, Stek ML, et al. Clinico-Pathological Correlations of the Frontal Lobe Syndrome: Results of a Large Brain Bank Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;40(3–4):121–9.
8. Godefroy O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol*. 2003 Jan;250(1):1–6.
9. Zamboni G, Huey ED, Krueger F, Nichelli PF, Grafman J. Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia: Insights into their neural correlates. *Neurology*. 2008 Sep 2;71(10):736–42.
10. Madhusoodanan S, Opler MGA, Moise D, Gordon J, Danan DM, Sinha A, et al. Brain tumor location and psychiatric symptoms: is there any association? A meta-analysis of published case studies. *Expert Rev Neurother*. 2010 Oct;10(10):1529–36.
11. Saha R, Jakhar K. Oligodendroglioma presenting as chronic mania. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2015 Jun 25;27(3):183–5.
12. Abdul MM, Pandey P, Waghmare AV, Kaku MV. "Mania": An unusual presentation of craniopharyngioma. *Indian J Psychiatry*. 2014 Jul;56(3):308.
13. Duffau H. The "frontal syndrome" revisited: lessons from electrostimulation mapping studies. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2012 Jan;48(1):120–31.
14. B.F Michel C, Derouesné R, Arnaud-Castiglioni. *Dysfonctionnement frontal dans les démences Monographies du Groupe de Recherche sur l'Alzheimer*.
15. Hoffmann M. The human frontal lobes and frontal network systems: an evolutionary, clinical, and treatment perspective. *ISRN Neurol*. 2013;2013:892459.
16. Rojkova K, Volle E, Urbanski M, Humbert F, Dell'Acqua F, Thiebaut de Schotten M. Atlasing the frontal lobe connections and their variability due to age and education: a spherical deconvolution tractography study. *Brain Struct Funct*. 2016 Apr;221(3):1751–66.
17. Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, Mungas D, Reed BR, Harvey DJ, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*. 2004 Jul 27;63(2):246–53.
18. Tekin S, Cummings JL. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res*. 2002 Aug;53(2):647–54.
19. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol*. 1993

Aug;50(8):873–80.

20. Gregg N, Arber A, Ashkan K, Brazil L, Bhangoo R, Beaney R, et al. Neurobehavioural changes in patients following brain tumour: patients and relatives perspective. *Support Care Cancer*. 2014 Nov;22(11):2965–72.
21. Schmahmann JD, Smith EE, Eichler FS, Filley CM. Cerebral White Matter. *Ann N Y Acad Sci*. 2008 Oct;1142(1):266–309.
22. Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Au nom du groupe de recherche sur l'évaluation cognitive (GRECO). Le Mental-State Examination (MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. Version française consensuelle. *Presse Méd*. 1999;28:1141-8.
23. Sockeel P. The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 May 1;77(5):579–84.
24. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. 2000 Dec 12;55(11):1621–6.
25. Bates E, Wilson SM, Saygin AP, Dick F, Sereno MI, Knight RT, et al. Voxel-based lesion?symptom mapping. *Nat Neurosci* [Internet]. 2003 Apr 21 [cited 2017 Jun 15]; Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nn1050>
26. Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Valabregue R, Catani M. Monkey to human comparative anatomy of the frontal lobe association tracts. *Cortex*. 2012 Jan;48(1):82–96.
27. Sepulcre J, Sabuncu MR, Johnson KA. Network assemblies in the functional brain: *Curr Opin Neurol*. 2012 Jul;1.
28. Bettcher BM, Mungas D, Patel N, Eloffson J, Dutt S, Wynn M, et al. Neuroanatomical substrates of executive functions: Beyond prefrontal structures. *Neuropsychologia*. 2016 May;85:100–9.
29. Sporns O. Structure and function of complex brain networks. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013 Sep;15(3):247–62.

#### IV. Résumé en anglais

### **Frontal lobe syndrome: clinical comparison between frontal and non-frontal malignant brain tumors.**

#### **Abstract**

Classically, the frontal lobe syndrome describes cognitive, emotional and behavioral symptoms associated with a frontal lobe lesion. However, some reports described all or part of these symptoms in non-frontal lesions, which is concordant with the current view of network-based brain functioning. In this prospective study, we aimed to demonstrate that both frontal and non-frontal brain tumors can result in clinical frontal symptoms. We included 60 patients with a unique malignant brain tumor (29 frontal and 31 non-frontal location) for whom apathy, impulsivity and executive functions were assessed with neuropsychiatric scales. Demographic data were comparable in both groups. No statistical difference occurred in the clinical scores between the two groups. Only tumor volume correlated negatively with cognitive (MMSE,  $\rho=-0.39$ ,  $p<0.002$ ) and executive scores (BREF,  $\rho=-0.38$ ,  $p<0.003$ ). These behavioral results indicate a tumor-induced global disturbance rather than a location-effect, challenging the localizationist view of the frontal lobe syndrome.

**Key words:** Frontal lobe syndrome, brain tumor, dysexecutive syndrome, brain circuits, neuropsychiatry

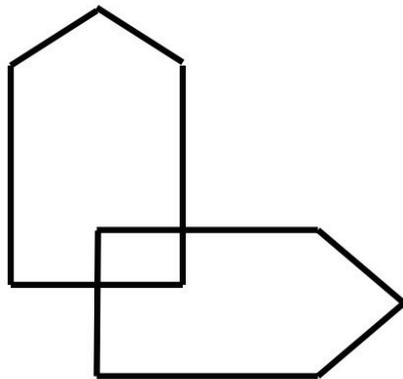


# FERMEZ LES YEUX

**Phrase :**

.....  
.....  
.....

**Recopier le dessin :**



## 2. Barratt Impulsivity Scale (BIS-11)

### Auto-Evaluation : BIS 11

Nom et prénom ..... Date .....

<b>Instructions : Les gens agissent et réfléchissent différemment devant des situations variées. Ce questionnaire a pour but d'évaluer certaines de vos façons d'agir et de réfléchir.</b>				
<b>Lisez chaque énoncé et NOIRCISSEZ LE CERCLE APPROPRIÉ situé à droite de l'affirmation.</b>				
<b>Répondez vite et honnêtement.</b>	<b>RAREMENT/JAMAIS</b>	<b>OCCASIONNELLEMENT</b>	<b>SOUVENT</b>	<b>PRESQUE TOUJOURS</b>
1. Je prépare soigneusement les tâches à accomplir.....	④	③	②	①
2. Je fais les choses sans réfléchir.....	①	②	③	④
3. Je me décide rapidement.....	①	②	③	④
4. Je suis insouciant.....	①	②	③	④
5. Je ne fais pas attention.....	①	②	③	④
6. Mes pensées défilent très vite.....	①	②	③	④
7. Je programme mes voyages longtemps à l'avance.....	④	③	②	①
8. Je suis maître de moi.....	④	③	②	①
9. Je me concentre facilement.....	④	③	②	①
10. Je met de l'argent de côté raisonnablement.....	④	③	②	①
11. Je ne tiens pas en place aux spectacles ou aux conférences.....	①	②	③	④
12. Je réfléchis soigneusement.....	④	③	②	①
13. Je veille à ma sécurité d'emploi.....	④	③	②	①
14. Je dis les choses sans réfléchir.....	①	②	③	④
15. J'aime réfléchir à des problèmes complexes.....	④	③	②	①
16. Je change d'emploi.....	①	②	③	④
17. J'agis sur un "coup de tête".....	①	②	③	④
18. Réfléchir sur un problème m'ennuie vite.....	①	②	③	④
19. J'agis selon l'inspiration du moment.....	①	②	③	④
20. Je réfléchis posément.....	④	③	②	①
21. Je change de logement .....	①	②	③	④
22. J'achète les choses sur un "coup de tête".....	①	②	③	④
23. Je ne peux penser qu'à un problème à la fois.....	①	②	③	④
24. Je change de loisir.....	①	②	③	④
25. Je dépense ou paye à crédit plus que je ne gagne.....	①	②	③	④
26. Lorsque je réfléchis d'autres pensées me viennent à l'esprit...	①	②	③	④
27. Je m'intéresse plus au présent qu'à l'avenir.....	①	②	③	④
28. Je m'impatiente lors de conférences ou de discussions.....	①	②	③	④
29. J'aime les "casse-têtes".....	④	③	②	①
30. Je fais des projets pour l'avenir.....	④	③	②	①

### 3. Batterie Rapide d'Efficiace Frontale (BREF)



## Batterie rapide d'efficiace frontale

*Dubois et al. (2000) Neurology 55*

Nom: \_\_\_\_\_

Date: \_\_\_\_\_

Examineur: \_\_\_\_\_

Résultat:

Domaine	Instruction	Score
1. Similitudes (conceptualisation)	"De quelle façon sont-ils semblables?" "Une banane et une orange..." (en cas d'échec, dire au patient: "Une banane et une orange sont des...", ne pas comptabiliser, ne pas aider le patient pour les deux autres items) "Une table et une chaise..." "Une tulipe, une rose et une marguerite..."	3 réussies: 3 points 2 réussies: 2 points 1 réussie: 1 point Aucune: 0 point
2. Fluidité lexicale (flexibilité mentale)	"Dites le plus grand nombre de mots commençant par la lettre "S", n'importe quel mot sauf des noms propres ou des prénoms" Si le patient ne dit aucun mot durant les 5 premières secondes, dire "Par exemple, serpent...". S'il arrête durant 10 secondes, le stimuler en disant "n'importe quel mot commençant pas S..." Temps alloué: 60 secondes Correction: les mots répétés ou équivalents (sable et sable-mouvant) ainsi que les prénoms ou les noms propres ne sont pas comptés	10 mots et plus: 3 points 6 à 9 mots: 2 points 3 à 5 mots: 1 point 2 mots ou moins: 0 point
3. Séquences motrices (programmation)	"Regardez attentivement ce que je fais." L'examineur, assis en face du patient, exécute trois fois avec sa main gauche la série de Luria (poing – tranche – plat de la main). "Maintenant, avec votre main droite, faites la même chose, d'abord avec moi et ensuite seul." L'examineur exécute la série trois fois avec le patient et dit ensuite: "Maintenant, faites-le seul."	6 séries réussies seul: 3 points 3 séries réussies seul: 2 points 3 séries réussies avec l'examineur: 1 point Moins de 3 séries avec l'examineur: 0 point.
4. Consignes contradictoires (sensibilité à l'interférence)	"Tapez deux coups quand j'en tape un." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1. "Tapez un coup quand j'en tape deux." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2. Ensuite l'examineur tape 1-1-2-1-2-2-1-1-2.	Aucune erreur: 3 points Une ou deux erreurs: 2 points Plus de deux erreurs: 1 point 4 erreurs consécutives: 0 point
5. Go – No Go (contrôle inhibiteur)	"Tapez un coup quand je tape un coup." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1. "Ne tapez pas quand je tape deux fois." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2. Ensuite l'examineur tape 1-1-2-1-2-2-1-1-2.	Aucune erreur: 3 points Une ou deux erreurs: 2 points Plus de deux erreurs: 1 point 4 erreurs consécutives: 0 point
6. Comportement de préhension (autonomie environnementale)	"Ne prenez pas mes mains" L'examineur est assis en face du patient. Placez les mains du patient sur ses genoux, paume vers le haut. Sans dire un mot et sans regarder le patient, l'examineur place ses mains près de celles du patient et touche les paumes des deux mains pour vérifier s'il les prend spontanément. Si le patient les prend spontanément, l'examineur refait un essai après avoir dit: "Maintenant, ne prenez pas mes mains."	Ne prend pas les mains de l'examineur: 3 points Hésite et demande ce qu'il doit faire: 2 points Prend les mains sans hésitations: 1 point Prend les mains même au deuxième essai: 0 point

#### 4. Lille Apathy Rating Scale (LARS)

LARS

### - Lille Apathy Rating Scale -

#### 1. Activités de la vie quotidienne

- Pendant la journée, qu'est-ce que vous faites? Racontez-moi une de vos journées.

<u>Délai de réponse</u>	pas de réponse	2
	réponse après incitation	1
	réponse spontanée mais après un temps d'attente	0
	réponse immédiate, une activité sans hésiter	-1
	réponse immédiate, plusieurs activités sans hésiter	-2

<u>Nombre et variété des activités citées</u>	aucune	2
	une activité puis nécessité d'inciter pour obtenir la suite	1
	une ou plusieurs activités citées	0
	organisation détaillée d'une journée «type» et toutes les journées se déroulent selon le même schéma	-1
	organisation détaillée de la journée mais la réponse montre qu'il existe une variété d'activités selon les jours de la semaine ou les moments de l'année (p. ex. ménage, cinéma ou TV, jardin, visite amis etc.)	-2

#### 2. Centres d'intérêt

- Qu'est-ce qui vous intéresse? Qu'est-ce que vous aimez bien faire pour vous occuper?

<u>Délai de réponse</u>	pas de réponse	2
	réponse après incitation	1
	réponse spontanée mais après un temps d'attente	0
	réponse immédiate, une activité sans hésiter	-1
	réponse immédiate, plusieurs activités sans hésiter	-2

<u>Nombre d'activités citées</u>	Aucune ou une seule	1
	plusieurs	0
	regret de devoir faire des choix	-1

- Combien de fois par semaine faites-vous...(premier centre d'intérêt cité ci-dessus)?

moins d'une fois/semaine	1
1 ou plusieurs fois/semaine	0
regret de ne pouvoir y consacrer plus de temps	-1

### 3. Prise d'initiatives

- En général, est-ce que vous faites les choses de vous-même ou est-ce qu'on doit un peu vous forcer?

Oui, il faut me pousser	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je les fais par moi-même	-1

- Quand vous devez aller à un rendez-vous, à une réunion ou une cérémonie, est-ce qu'on doit vous dire d'aller vous préparer?

Oui, il faut me le dire	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je le fais spontanément	-1

- Quand vous avez un rendez-vous à prendre (chez le médecin ou le dentiste), est-ce que vous y pensez de vous-même ou est-ce que vous attendez que quelqu'un s'en occupe?

Oui, j'attends que quelqu'un s'en occupe à ma place	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je le fais par moi-même	-1

- Prenez-vous facilement part aux activités de la vie quotidienne ou faut-il vous le demander?

Oui, il faut me le demander	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Non, je le fais spontanément	-1

### 4. Intérêt pour la nouveauté

- Est-ce que vous aimez découvrir quelque chose de nouveau (une nouvelle émission de TV ou un nouveau livre) ?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis intéressé	-1

- Est-ce que vous aimez essayer de nouveaux produits ou de nouveaux outils ou une recette de cuisine que vous ne connaissez pas?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'aime découvrir ce que je ne connais pas	-1

- Est-ce que vous aimez aller dans un endroit où vous n'êtes jamais allé ?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'aime découvrir un endroit que je ne connais pas	-1

- Quand vous sortez en voiture ou quand vous voyagez en train ou autobus, est-ce vous prenez plaisir à regarder le paysage, les maisons ?

Non, cela ne m'intéresse pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je m'intéresse à ce qui a changé	-1

### 5. Efforts volontaires - Motivation

- Quand vous décidez de faire quelque chose, est-ce que vous faites facilement des efforts pour réussir ou est-ce que c'est difficile?

Non, c'est difficile pour moi de faire des efforts	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je fais des efforts	-1

- Quand vous ne réussissez pas à faire quelque chose, est-ce que vous essayez d'autres solutions?

Non, j'abandonne	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'essaie à nouveau	-1

- Quand vous avez décidé de faire quelque chose, est-ce que vous continuez jusqu'au bout ou est-ce qu'il vous arrive de laisser tomber, d'abandonner?

Non, il m'arrive d'abandonner (je suis vite découragé)	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je vais jusqu'au bout	-1

- Quand vous ne trouvez pas quelque chose (un papier ou un objet), est-ce que vous le recherchez?

si je ne le retrouve pas rapidement, je m'arrête de chercher très vite	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Je continue à chercher jusqu'à ce que je trouve	-1

### 6. Intensité des émotions

- Quand vous regardez un film, est-ce que vous êtes facilement ému, touché ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis facilement touché	-1

- Quand on vous raconte une histoire drôle ou quand vous voyez des sketches comiques à la TV, est-ce que vous riez facilement ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, cela m'amuse	-1

- Est-ce que l'annonce d'une bonne nouvelle vous fait plaisir ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, cela me fait plaisir	-1

- Est-ce que l'annonce d'une mauvaise nouvelle vous rend triste ?

Non, je n'ai pas d'émotion particulière	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis triste, je me fais du souci	-1

### 7. Inquiétude

- Quand vous avez un ennui (p.ex. une panne), est-ce que cela vous préoccupe?

Non		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je me fais facilement du souci		-1

- Quand quelque chose ne va pas, quand vous avez un imprévu, est-ce que vous pensez à une solution?

Non, je laisse tomber		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je cherche des solutions		-1

- Quand votre conjoint ou vos enfants ont un petit souci (de santé p.ex.), est-ce que cela vous touche, est-ce que vous y pensez?

Non, cela ne me touche pas trop		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis inquiet		-1

- Est-ce que vous prenez régulièrement des nouvelles de votre entourage ?

Non, souvent j'attends qu'on m'en donne		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je demande souvent des nouvelles (je téléphone etc.)		-1

### 8. Vie sociale et comportement social

- Est-ce que vous avez des amis?

Non, pas beaucoup ou je ne les vois plus		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui et cela compte pour moi		-1

- Quand vous les rencontrez, est-ce que vous prenez plaisir à passer du temps avec eux ou est-ce que c'est plutôt une obligation?

Non, c'est plutôt une contrainte		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, j'y prends plaisir		-1

- Dans la conversation, est-ce que vous prenez facilement la parole ou est-ce plutôt les autres qui vous parlent en premier?

Non, je ne parle que si quelqu'un m'adresse la parole en premier		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je prends facilement la parole		-1

- Lors d'une discussion, est-ce que vous donnez facilement votre avis ou est-ce vous avez tendance à vous ranger derrière l'opinion des autres?

Non, je préfère me ranger derrière l'opinion des autres		1
N.A. <input type="checkbox"/>	Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je donne facilement mon opinion		-1

### 9. Capacité d'auto-critique

- Quand vous avez terminé quelque chose, vous arrive-t-il de faire le bilan, de penser à ce qui va et à ce qui ne va pas?

Non, je n'y pense pas	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je fais le bilan	-1

- Après avoir pris une décision, est-ce qu'il vous arrive de penser que vous avez fait un mauvais choix?

Non, je suis satisfait des choix que je fais	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je regrette parfois certains choix	-1

- Quand vous avez été désagréable avec quelqu'un, est-ce qu'il vous arrive de le regretter?

Non, cela m'est égal	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je suis déçu de moi-même	-1

- Dans une discussion, si à un moment vous vous rendez compte que vous avez tort, est-ce que vous êtes prêt à l'admettre, au moins pour vous-même?

Non, je ne pense pas avoir tort	1
N.A. <input type="checkbox"/> Réponse non classable <input type="checkbox"/>	0
Oui, je l'admets	-1

Sous échelles		Scores
Activités de la vie quotidienne (Everyday productivity)	EP	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Centres d'intérêt (Interests)	INT	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Prise d'initiative (Taking the initiative)	INI	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Intérêt pour la nouveauté (Novelty seeking)	NS	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Efforts volontaires (Motivation - Voluntary actions)	M	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Intensité des émotions (Emotional responses)	ER	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Inquiétude (Concern)	C	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Vie Sociale (Social life)	SL	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Capacité d'autocritique (Self-awareness)	SA	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
<b>Score total</b>		<b>/36</b>

Scores factoriels calculés à partir des scores partiels provenant des formules indiquées ci-dessous.

Facteur et formule de calcul		Scores
Curiosité intellectuelle (Intell, curiosity) $(INT+NS+M+SL)/4$	IC	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Implication émotionnelle (Emotion) $(ER+C)/2$	E	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Activité et prise d'initiative (Action initiation) $(EP+INI)/2$	AI	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4
Capacité d'autocritique (Self-awareness) (SA)	SA	-4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4

	Classification
[-36 ; -22]	Non apathique
[-21 ; -17]	Tendance à l'apathie
[-16 ; -10]	Apathie modérée
[-9 ; +36]	Apathie sévère