



HAL
open science

Dépistage des troubles sémantiques dans les maladies d'Alzheimer et apparentées

Morgane Lacour

► **To cite this version:**

Morgane Lacour. Dépistage des troubles sémantiques dans les maladies d'Alzheimer et apparentées. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02871978

HAL Id: dumas-02871978

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02871978v1>

Submitted on 17 Jun 2020

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.

UNIVERSITÉ DE ROUEN NORMANDIE
UFR SANTÉ – Département Médecine

Année 2019

**THESE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
MEDECINE**

**DEPISTAGE DES TROUBLES
SEMANTIQUES DANS LES MALADIES
D'ALZHEIMER ET APPARENTÉES**

Par Morgane LACOUR
Née le 30 mai 1990 à Poitiers

Sous la direction du Professeur Olivier MARTINAUD

Présentée et soutenue publiquement le 6 septembre 2019

Président du Jury : Professeur David MALTETE
Jury : Professeur Olivier MARTINAUD
Professeur Florence PASQUIER
Docteur Thibaud LÉBOUVIER
Docteur David WALLON

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »,

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale

Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie

Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie

Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie

Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFI E

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs **SOARES**

Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie **MOHAMED**

Chimie Organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Je remercie Monsieur le Professeur Olivier Martinaud pour m'avoir proposé ce sujet d'abord pour mon mémoire de DES de Neurologie et d'avoir permis que ce travail continue au grè de nos différents déplacements. Je salue son encadrement, ses conseils avisés et la souplesse mise en œuvre pour la réalisation de ce travail.

Je remercie Monsieur le Professeur David Maltête pour son accueil et son accompagnement tout au long de mon internat à Rouen ainsi que pour son aide précieuse dans la réussite des différents projets qui ont émaillé mon parcours.

Je remercie Madame le Professeur Florence Pasquier pour avoir accepté de m'accueillir dans son service au CHRU de Lille et pour avoir accepté d'être membre de mon jury et de faire ce déplacement jusqu'à Rouen.

Je remercie Monsieur le Docteur Thibaud Lebouvier pour l'accueil réservé au centre de la mémoire de Lille, sa prévenance et sa gentillesse à toute épreuve et d'avoir également accepté de faire le déplacement jusqu'ici pour juger mon travail.

Je remercie Monsieur le Docteur David Wallon pour m'avoir conseillée et aidée sur mes choix tout au long de mon cursus. Il m'a enseigné la patience et la rigueur de la rédaction scientifique et m'a ouvert les portes de la recherche génétique.

Je remercie Monsieur le Docteur Gaël Nicolas de son accueil chaleureux, son encadrement hors-norme lors de mon stage de Master, pour m'avoir patiemment initiée aux plaisirs de la génétique et pour sa confiance lors de cette année.

Je remercie Monsieur le Docteur Dominique Campion de m'avoir accueilli au sein de son équipe et m'avoir fait confiance pour aller cueillir des échantillons.

Je remercie Monsieur le Professeur Didier Hannequin, pour m'avoir accueillie quelques fois lors de ses consultations et pour son aide dans la réalisation de mes projets.

Je remercie les équipes des CMRR de Rouen et de Lille sans qui ce travail n'aurait pu être réalisé, en particulier les orthophonistes Léopoldine, Carine, Brigitte et Nathalie.

Je remercie Julien Rio pour son aide statistiquement significative.

Enfin je remercie les patients et leur famille qui ont accepté de participer à ce travail

Je souhaite ensuite remercier tous ceux qui m'ont permis de venir à bout de ce mastodonte que sont les « études de médecine ». Certains au début, certains à la fin. Certains de (très) près, certains de loin. Certains ont plus ris avec moi, certains ont plus souffert.

L'ensemble de mes co-internes de neurologie, ceux qui ne sont déjà plus internes Clémence, Jasmine et Aude, Julie, Sali, Margaux, Mélina, Alexandre, Guillaume, Maxime, Gérald, Jean-Loup et les piou-pious que je connais un peu moins, Anaïs, Paf, Mathilde et Mathilde, Jean, Coline, Flora, Côme, Raphaël, Florian. Et les lillois Mickaël, Jordan et Julien.

Mes anciens co-internes Fanny, Valentin, Alice et Céline.

Tous les médecins qui m'ont encadré pendant de parcours autant à l'hôpital et en dehors, à Rouen et à Lille.

L'équipe INSERM U1245 pour m'avoir accueillie et guidée dans le monde de l'exome et du Sanger pendant un an.

Les équipes paramédicales avec qui j'ai eu, et avec qui j'aurais encore, le plaisir de travailler.

Mes amis anciens colocs et amis rouennais pour le moment de détente Daphné, Marion, Caro, Naomie, Marine, Mathilde, Thibaud, Pierre et Thomas.

Les nassaras Laura, Anne-Laure, Aurore, Nelly (Kelly ?) et Agnès.

Mes co-bureaux de recherche Laetitia, Camille, Kévin pour la bonne (ou mauvaise) ambiance.

Merci Nath, irremplaçable par ton écoute, ton soutien, ta patience et ton énergie.

Mes amis de toujours, pour le meilleur et pour le PYre, Marie, Marine, Hélène, Laura et Adrien.

Mes parents, Catherine et Denis, mon frère Julien et aussi Mélanie. Je suis la Sainte que vous méritez.

Julien III pour son soutien infrangible (n'y vois aucune manœuvre dolosive pour te ménager). Tu es mon aiguade dans le désert.

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS.....	19
I. Introduction.....	22
1) La mémoire sémantique :	22
a. Définition :	22
b. Organisation :	23
c. Support anatomique :	26
2) Évaluation du fonctionnement sémantique :	28
a. Tests de langage :.....	28
i. Dénomination orale	29
ii. Appariement sémantique :	31
iii. Jugement sémantique :.....	31
iv. Fluences verbales :	32
v. Autres tests sémantiques :.....	33
vi. Batteries :.....	34
b. Outils paracliniques :	35
3) Les atteintes sémantiques dans les pathologies neurodégénératives :.....	35
a. Maladie d'Alzheimer :.....	36
b. Les dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) :	38
c. Autres pathologies neurodégénératives :	39
4) Problématique :	40
II. Objectifs :	41
III. Méthode :	42
1) Population.....	42
2) Données démographiques :	43
3) Données neuropsychologiques :	44
4) Bilan orthophonique :	44
5) Test sémantiques d'intérêt :.....	45
6) Imagerie :.....	45
7) Analyses statistiques	46
IV. Résultats.....	46
1) Données démographiques	46
2) Performances aux tests sémantiques.....	48
3) Données neuropsychologiques	49
4) Données d'imagerie.....	50
V. Discussion.....	52
1) Performance de notre algorithme	52
a. Valeur diagnostique	52
b. Durée de passation :	53
2) Caractéristiques sociodémographiques générales :	53
3) Caractéristiques par pathologie :.....	54
a. Répartition de notre effectif :	54
b. Présence d'une plainte de langage.....	55

c.	<i>Sujets avec maladie d'Alzheimer</i> :	55
d.	<i>Sujets avec variant logopénique d'APP</i> :	55
e.	<i>Sujets avec démence sémantique</i> :	55
f.	<i>Sujets avec variants comportementaux de DLFTc</i> :	56
g.	<i>Sujets avec PSP</i> :	56
4)	Particularité des tests sémantiques d'intérêt :	56
a.	<i>Épreuves de vérification du GREMOTS</i> :	56
b.	<i>Reconnaissance des visages célèbres du GREMOTS</i> :	57
c.	<i>Épreuves d'appariement de la BECS et PPTT</i> :	58
5)	Association aux performances neuropsychologiques :	59
a.	<i>Performances exécutives</i> :	59
b.	<i>Performance en mémoire épisodique verbale</i> :	59
6)	Données morphologiques :	60
7)	Limites :	60
VI.	Conclusion	61
	ANNEXE	63
	BIBLIOGRAPHIE	64

Listes des Tableaux :

Tableau 1 : Données démographiques

Tableau 2 : Dosage des biomarqueurs de la Maladie d'Alzheimer dans le liquide cébrospinal

Tableau 3 : Caractéristiques neuropsychologiques

Tableau 4 : Données des scores d'évaluation visuelle d'atrophie temporale à l'Imagerie par Résonance Magnétique

Listes des Figures :

Figure 1 : Modèle Sériel Parallèle Indépendant (SPI) d'après Tulving (Tulving, 2001).

Figure 2 : Représentation du concept de distribution de la mémoire sémantique et de « hub » (Patterson, 2007)

Figure 3 : Représentation des zones de convergence selon Damasio (Damasio, 1989)

Figure 4 : Représentation schématique du traitement sémantique lors de tâches de dénomination orale d'après Forseth (Forseth et al., 2018)

Figure 5 : Exemple de la reconnaissance des visages du GREMOTS

Figure 6 : Exemple issu du 'Pyramids and Palm Tree Test'

Figure 7 : Exemple de la vérification écrite du GREMOTS

Figure 8 : Exemple de la vérification orale du GREMOTS

Figure 9 : Aires d'atrophie préférentielles en fonction du variant d'APP d'après Gorno-Tempini (Gorno-Tempini, 2011)

Figure 10 : Algorithme de dépistage des troubles sémantiques issu de notre précédent travail

Figure 11 : Répartition en fonction de l'étiologie.

Figure 12 : Exemple d'échelle de gradation de l'atrophie

LISTE DES ABREVIATIONS

APP	Aphasie Primaire Progressive
APPI	Variant logopénique d'Aphasie Primaire Progressive
BEC96	Batterie d'Efficiency Cognitive à 96 items
BECS	Batterie d'Évaluation des Connaissances Sémantiques
BREF	Batterie Rapide d'Évaluation Frontale
CEP	Certificat d'Étude Primaire
CMRR	Centre Mémoire de Ressource et de Recherche
DCB	Dégénérescence Cortico-basale
DLFT	Dégénérescence Lobaire Fronto-temporale
DLFTc	Variant comportemental de DLFT
DNF	Dégénérescences Neurofibrillaires
DS	Démence Sémantique
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5th edition
DTLA	Dépistage des Troubles du Langage de l'Adulte et de la personne âgée
IRM	Imagerie par résonance magnétique
LCS	Liquide Cérébro-Spinal
MA	Maladie d'Alzheimer
MCL	Maladie à Corps de Lewy
ME	Mémoire Épisodique
MMSE	Mini Mental State Examination
MS	Mémoire Sémantique
NSC	Niveau Socio-culturel
PSP	Paralysie Supranucléaire Progressive
TCL	Troubles Cognitifs Légers
TCM	Troubles Cognitifs Majeurs
TCNV	Troubles Cognitifs d'origine Neuro-vasculaire
TDP-43	TDP-43AR DNA binding Protein 43
TEP	Tomographie par Émission de Positons

I. Introduction

L'atteinte de la mémoire sémantique (MS) est maintenant bien connue dans le domaine des pathologies neurodégénératives. Elle peut être précoce mais pas nécessairement au premier plan, tardive et associée à d'autres troubles cognitifs diffus, et constitue l'atteinte principale de la démence sémantique (DS).

L'évaluation de la mémoire sémantique en pratique clinique reste cependant l'objet de débats animés quant au choix des tests à utiliser et leurs interprétations. De nombreux tests plus ou moins bien standardisés ont été élaborés dans l'objectif de mieux dépister ces troubles et quelques tentatives assez récentes du GRECO¹ ont vu le jour en France pour répondre à cette question. Aucune étude à notre connaissance n'a cependant tenté d'évaluer la meilleure valeur discriminante des tests à notre disposition ou de leur combinaison.

Dans ce travail, nous avons donc recherché comment dépister les troubles de la mémoire sémantique chez les sujets atteints de troubles cognitifs légers (TCL) d'origine neurodégénérative diverse. Dans un premier temps, nous définissons la MS et en quoi elle se distingue des autres systèmes de mémoire, puis nous décrivons les différents moyens à notre disposition pour évaluer son fonctionnement. Dans un deuxième temps, nous rapportons les différentes atteintes de la MS en fonction des étiologies neurodégénératives causales. Enfin, nous détaillons les conditions et les résultats de notre étude.

1) La mémoire sémantique :

a. Définition :

La mémoire sémantique désigne l'ensemble des connaissances générales d'un individu sur le monde. Ces connaissances générales peuvent être organisées de plusieurs manières : on pourra opposer les items uniques, par exemple la reconnaissance d'une personne célèbre (Brigitte Bardot) ou un lieu unique (la Tour Eiffel) aux items communs, par exemple la reconnaissance d'un vélo. On peut aussi distinguer les items concrets, c'est-à-dire matériels et accessibles à nos sens (un aliment, un animal, une fleur ...), des items abstraits correspondant

¹ GRECO : Groupe de Réflexion sur les Evaluations COgnitives contribuant aux activités de recherche, de validation et de diffusion de tests neuropsychologique et d'échelles comportementales (<https://www.site-greco.net/>).

à des concepts et par définition non matériels (la liberté, l'amour, le bonheur ...). Dans son modèle d'organisation des systèmes de mémoire, Tulving distingue (Tulving, 1972) :

- La mémoire antérograde, correspondant aux connaissances qui s'acquièrent de manière nouvelle au cours du temps (après un moment donné).
- La mémoire rétrograde, correspondant aux connaissances acquises dans le passé (avant un moment donné).

Au sein de la mémoire rétrograde, il différencie :

- La mémoire épisodique (ME) associée à un contexte personnel (par exemple son premier vélo).
- La MS décontextualisée, c'est-à-dire que son évocation ne fait pas référence à un souvenir propre à l'individu.

La MS est commune (partagée par différents sujets) et soumise à une variabilité interculturelle. La ME est soumise à une variabilité interpersonnelle. Ainsi, la vue d'un vélo pourra faire remémorer un souvenir individuel relatant un événement de vie précis (la couleur de son premier vélo par exemple) mais la reconnaissance de cet objet à 2 roues en tant que « vélo » sera commune à plusieurs individus et dissociée de tout contexte personnalisé. La reconnaissance de cet objet sera en lien avec ses traits, c'est-à-dire ses caractéristiques : présence de 2 roues, d'un guidon, de pédales, moyen de déplacement, pratique sportive ... Elle est multi-modalitaire, c'est-à-dire que des modalités sensorielles différentes peuvent mener à l'identification : la présentation en image, la lecture du mot, le tintement d'une sonnette...

Certains auteurs proposent une organisation hiérarchique des connaissances sémantiques, avec des items regroupés au sein de catégories partageant des traits communs (Laisney et al., 2011). Plus les traits sont spécifiques, plus ils mènent à une identification fine. Par exemple, la catégorie des félins comprend un ensemble d'items d'animaux à fourrure ayant 4 pattes mais les traits tels que la présence de rayures ou d'une crinière permettront de différencier le tigre du lion.

b. Organisation :

Si Tulving considère que ME et MS se distinguent, les liens qu'elles partagent demeurent peu clairs. En effet, en 2001, Tulving propose une organisation hiérarchique des systèmes de mémoire (modèle Sériel Parallèle Indépendant) dans lequel la ME est un sous-système de la MS (figure 1). Selon ces considérations, la ME ne peut pas fonctionner de manière normale s'il existe un déficit sémantique (Tulving, 2001). Toutefois, d'autres auteurs rapportent une ME

conservée chez des patients atteints de Démence Sémantique (DS) (Adlam, Patterson, & Hodges, 2009; Eikelboom et al., 2018; Irish et al., 2016).

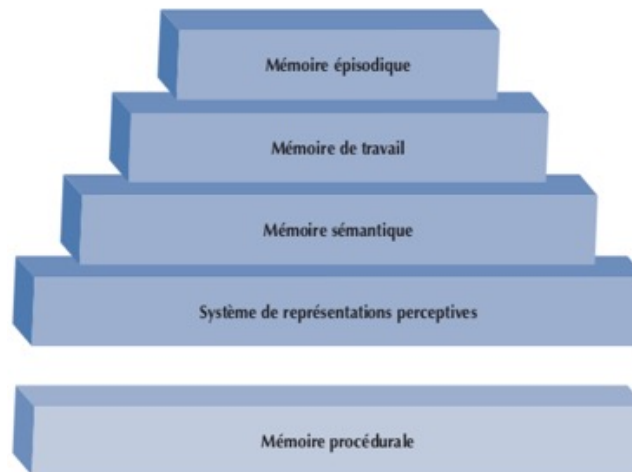


Figure 1 : *Modèle Sériel Parallèle Indépendant (SPI) d'après Tulving (Tulving, 2001).*
Dans ce modèle, les systèmes les plus hauts reposent sur les autres et l'encodage est sériel et repose sur les systèmes les plus bas. La mémoire procédurale est à part.

Ainsi, plusieurs théories d'organisation de la MS ont été proposées. Dans le modèle de la consolidation, ME et MS ne sont pas 2 systèmes indépendants (Alvarez & Squire, 1994). Selon Squire, l'encodage initial du concept repose sur l'hippocampe avec en parallèle la création d'une trace néocorticale par activation de diverses aires primaires associatives liées au concept. Avec la répétition de l'exposition au concept et le temps, ces traces s'autonomisent. La MS repose alors uniquement sur les structures néocorticales (Squire & Alvarez, 1995). Les concepts les plus souvent rencontrés seraient plus robustes aux lésions temporales car supportés par un réseau neuronal néocortical plus fort et plus autonome (Langlois, Joubert, Benoit, Dostie, & Rouleau, 2016). Cette conception est en accord avec certains auteurs qui suggèrent que la mémoire sémantique serait le système mnésique le mieux préservé au cours du vieillissement, voire même enrichi avec l'âge (Park et al., 2002) grâce à la répétition des expériences tout au long de la vie. Ce modèle permet également d'expliquer la variabilité interindividuelle de la MS.

D'autres modèles reposant sur la théorie sensori-motrice ont été proposés par la suite. Dans ce modèle, l'apprentissage reposerait sur deux principales modalités : sensorielle (la vue, l'ouïe, l'audition ...) et fonctionnelle (utilisation de l'objet) (Elizabeth K. Warrington & Shallice, 1984). Le concept présenté entraîne l'activation de différentes aires néocorticales en fonction de ses traits caractéristiques avec création d'un pattern d'activation propre au concept : par exemple, le concept de vélo activera les aires primaires visuelles, auditives mais aussi

motrices. Lorsque ce concept est proposé de nouveau selon une modalité particulière, il y a activation du pattern de connexion permettant la reconnaissance (Patterson, Nestor, & Rogers, 2007). Damasio propose un modèle d'organisation reposant sur la présence de « hubs » (figure 2). L'activation simultanée de plusieurs aires primaires convergerait vers des « hubs » intermédiaires siégeant dans les aires associatives primaires elles-mêmes interconnectées et convergeant vers des « hubs » secondaires (figure 3). Lors de la reconnaissance, l'activation du pattern est réalisé grâce à ces hubs pour permettre l'identification du concept (Damasio, 1989). La théorie sensori-motrice est confortée par plusieurs études en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) fonctionnelle démontrant que lors de tâche d'évocation sémantique, les aires sensorielles correspondant aux attributs de l'item sont activées : par exemple, l'évocation du vélo entraîne une activation de l'aire motrice primaire, celle du piano active les aires auditives (Kiefer & Pulvermüller, 2012). Selon Warrington, plus un item sollicite des modalités différentes plus celui-ci est robuste. En effet, dans les atteintes sémantiques retrouvées dans certaines maladies neurodégénératives que nous détaillerons plus tard, il existe des performances plus dégradées en dénomination d'items naturels (une rose) que d'items manufacturés (un tournevis). Cette dissociation s'expliquerait par le fait que les premiers reposent majoritairement sur des traits visuels alors que les seconds font également appel à des traits fonctionnels associés à leur utilisation (Libon et al., 2013).

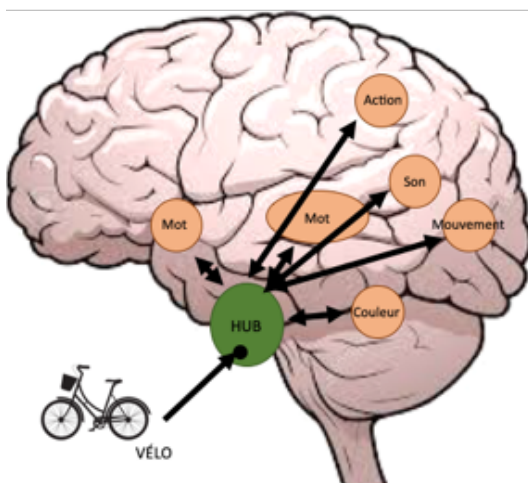


Figure 2 : Représentation du concept de distribution de la mémoire sémantique et de « hub » (Patterson, 2007)

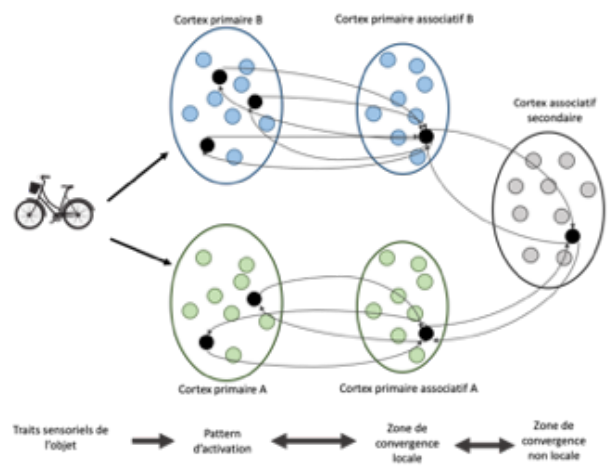


Figure 3 : Représentation des zones de convergence selon Damasio (Damasio, 1989)

Plusieurs théories et modélisations ont donc tenté d'expliquer le fonctionnement sémantique bien qu'aucune n'ait permis de comprendre l'ensemble des observations rencontrées chez les patients. Ces modèles s'accordent toutefois sur l'existence d'une représentation multimodale reposant sur des traits caractéristiques. De plus, la MS ne semble pas reposée sur une région cérébrale unique mais bien sur un réseau diffus partagé entre les différentes aires sensorielles primaires et associatives activées pendant l'évocation d'un concept.

c. Support anatomique :

Il est communément admis que le principal siège anatomique de la mémoire sémantique se situe au niveau des lobes temporaux. Certains auteurs proposent une différenciation de leur fonction : le lobe temporal droit serait spécialisé dans le traitement visuel et le lobe temporal gauche dans le traitement verbal des informations sémantiques (Rice, Caswell, Moore, Hoffman, & Lambon Ralph, 2018). Un processus lésionnel au dépend du lobe temporal gauche, en particulier les parties antérieure et médiale, serait le plus susceptible d'engendrer un trouble sémantique comme suggéré par l'atrophie préférentielle de cette région chez les patients atteints de DS (Libon, 2013, Lambon-Ralph 2010, Rohrer and Rosen 2013). Toutefois, une atteinte unilatérale n'est que rarement associée à un déficit sémantique significatif (Lambon Ralph, Cipolotti, Manes, & Patterson, 2010), suggérant un système connecté plus robuste comme évoqué plus haut. En 2009, Cloutman avance que le cortex temporal supérieur gauche serait la région permettant l'association lexicale d'un concept en fonction de ces traits caractéristiques. À partir de l'étude de patients ayant fait un infarctus sylvien gauche, une association a été retrouvée entre l'atteinte temporale supérieure gauche et la présence d'une atteinte de la MS alors que l'atteinte temporale inférieure était associée à un déficit de l'accès (Cloutman et al., 2009). Ainsi, certains auteurs situent le « hub » central, zone de convergence des informations issues des différentes aires sensorielles primaires activées dans la partie antérieure et médiale du lobe temporal gauche (Davies, Graham, Xuereb, Williams, & Hodges, 2004; Patterson et al., 2007; Tomasello, Garagnani, Wennekers, & Pulvermüller, 2017). Plusieurs études utilisant l'IRM fonctionnelle ont permis de montrer l'activation d'aires sensorielles en fonction des traits des items présentés : les aires motrices sont activées lors des tâches de dénomination de verbes d'action (Zhang et al., 2018), les aires olfactives lors de la lecture de nom d'odeurs (González et al., 2006) ou encore le cortex auditif lors de la lecture d'item émettant des sons (comme un téléphone) (Hoenig, Grothe, Sim, Kiefer, & Herrnberger, 2008). L'atteinte d'un de ces hubs

expliquerait l'atteinte multi-modalitaire de la MS chez les patients atteints de DS alors qu'une atteinte concernant une région ou un faisceau spécifique à une modalité serait responsable d'une atteinte uni-modalitaire (Patterson et al., 2007; Reilly, Peele, Antonucci, & Grossman, 2012). Certains auteurs proposent une spécification croissante des parties des plus antérieures du lobe temporal : plus le concept possède des traits spécifiques (tel qu'un item unique) plus il est stocké dans les parties antérieures du lobe temporal (Gorno-Tempini, Wenman, Price, Rudge, & Ciolotti, 2001).

Ces résultats d'analyse morphologique et fonctionnelle d'imagerie cérébrale sont confortés par les données retrouvées en utilisant la Tomodensitométrie par Émission de Positons (TEP) (Routier et al., 2018), la stimulation magnétique transcrânienne (Lambon Ralph, Pobric, & Jefferies, 2009) et les études en IRM fonctionnelle (Visser, Jefferies, Embleton, & Ralph, 2012). En 2018, Forseth publie un travail associant des données d'IRM fonctionnelle et de neurophysiologie à l'aide d'électrodes cérébrales profondes chez des patients admis pour bilan pré-chirurgical d'épilepsie réfractaire. Ils ont pu mettre en évidence la succession des événements observés lors d'une tâche de domination orale (figure 4) : (1) activation initiale de l'aire primaire sensorielle dépendant de la modalité de présentation du stimulus (auditive ou visuelle), (2) activation des régions tempore postéro-inférieure et frontale inférieure ainsi qu'au niveau du sillon pariétal non retrouvée en situation contrôle et surtout quelle que soit la modalité utilisée, (3) activation des régions impliquées dans le contrôle phonologique moteur. Ces travaux illustrent bien la complexité du traitement sémantique et son fonctionnement reposant en partie sur le cortex temporal (Forseth et al., 2018).

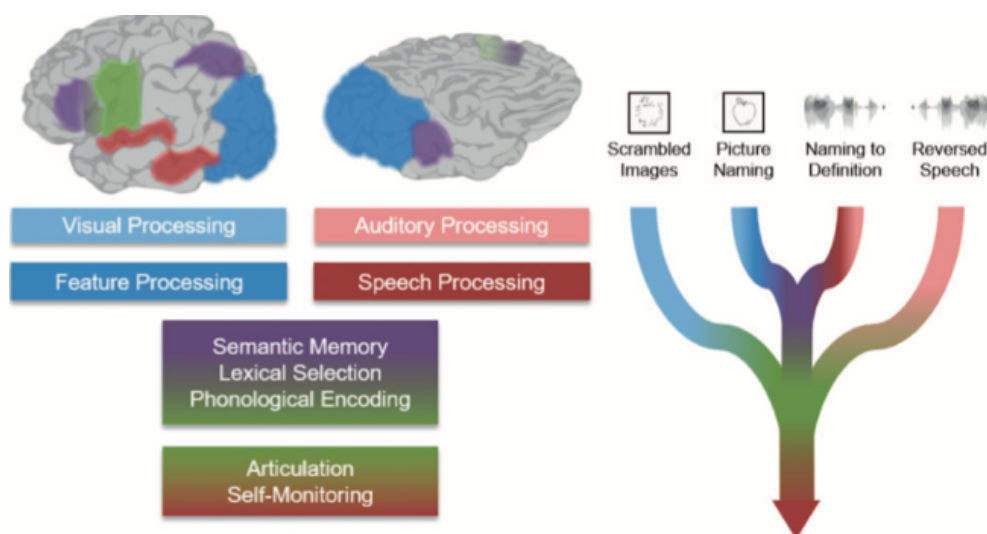


Figure 4 : Représentation schématique du traitement sémantique lors de tâches de dénomination orale d'après Forseth (Forseth et al., 2018)

Le fonctionnement sémantique implique que le stock sémantique soit intègre tout comme l'accès et la sélection du concept cible, ce qui repose sur les fonctions exécutives (Jefferies & Lambon Ralph, 2006). Ces capacités dépendent de régions anatomiques spécifiques : les cortex préfrontal et pariéto-temporal gauches. La partie antérieure du gyrus frontal inférieur gauche participerait à la phase de récupération et de sélection de l'item approprié en fonction de la tâche demandée (Badre, Poldrack, Paré-Blagoev, Insler, & Wagner, 2005; Davey et al., 2016; Wang et al., 2018). Poldrack propose que cette région intervienne également dans le maintien et l'utilisation des informations d'ordre sémantique permettant de les manipuler (Poldrack et al., 1999). Le gyrus temporal postérieur médial gauche serait activé en parallèle lors du processus de récupération et sélection (Davey et al., 2016; Jefferies & Lambon Ralph, 2006; Jefferies, Patterson, & Ralph, 2008). Le rôle de support exécutif plus que de stockage des parties temporales postérieures est conforté par les travaux de Mummery qui ne retrouve pas d'activation de ces régions dans les tâches sémantiques quand la partie antérieure du lobe temporal est atteinte. Le lobe temporal postérieur serait donc également impliqué dans le fonctionnement sémantique mais sous la dépendance de sa partie antérieure (Mummery et al., 1999).

La MS repose sur des régions anatomiques diffuses ainsi que sur plusieurs fonctions sensorielles et cognitives. La complexité de ce système doit être prise en compte si l'on veut évaluer de manière exhaustive le fonctionnement sémantique.

2) Évaluation du fonctionnement sémantique :

a. Tests de langage :

En pratique courante, il est admis qu'un seul test ne permet pas d'évaluer de manière complète le fonctionnement de la MS. En effet, un déficit peut n'exister que dans une seule modalité (par exemple en présentation visuelle) ou ne concerner qu'une seule catégorie (par exemple seulement des animaux) (Lyons, Kay, Hanley, & Haslam, 2006). Enfin, les tâches d'évocation sémantique font appel à plusieurs fonctions supérieures : les capacités sensorielles primaires permettant la perception des traits, la présence du concept dans le stock sémantique et enfin la sélection et la récupération de ce concept (Thomas-Antherion & Laurent, 2006). Ainsi, il convient d'utiliser différentes modalités et différents types de tâches pour évaluer de

manière exhaustive les fonctions sémantiques. Notons également que le niveau socioculturel du patient et ses expériences de vie pourront influencer ses performances.

i. Dénomination orale

Les épreuves de dénomination orale consistent à présenter des items au sujet en lui demandant d'identifier ce qu'il voit. On distingue dans ces tests les items communs et les items uniques. Les items communs correspondent à des objets qui ne sont pas uniques et sont eux-mêmes divisés en items manufacturés (fabriqués par la main de l'homme) et naturels (qui n'ont pas subi de transformation par l'homme). Les items uniques correspondent par exemple à des personnes célèbres, des bâtiments connus, des évènements publics... Les tâches de dénomination orale sont cependant peu spécifiques du fonctionnement sémantique et peuvent être soumises à d'autres perturbations, visuo-perceptives notamment.

- Dénomination orale d'items communs :

Concernant les épreuves de dénomination orale d'items courants, les items sont souvent proposés sous forme de dessins en noir et blanc. De nombreuses épreuves de dénomination orale sont disponibles en langue française, comme par exemple la DO 80 (Deloche et al., 1997), la DO 99 (Martinaud, Opolczynski, Gaillard, & Hannequin, 2009) ou encore des épreuves issues de batteries cognitives telles que la Batterie d'Évaluation des Connaissances Sémantiques (BECS) (Merck et al., 2011) ou du GREMOTS² (Bézy, Renard, & Pariente, 2016). Des épreuves plus rapides, telle que la Batterie Rapide de Dénomination (BARD) composée de 10 items, sont aussi utilisables en consultation car beaucoup plus rapides à administrer (Croisile, 2010). Certains auteurs ont élaboré des tests où les traits caractéristiques des items proposés ont été modifiés afin de sensibiliser ces épreuves aux troubles sémantiques (par exemple changement de couleur, ajout d'un attribut comme une corne) (Zannino et al., 2010).

Les erreurs observées lors de ces test comprennent les circonlocutions (correspondant à des explications du concept sans production du mot cible, telles que « c'est pour s'asseoir » pour « tabouret »), les paraphrasies sémantiques (par exemple « chaussure » pour « botte ») ou encore la production de mots super-ordonnés (par exemple « animal » pour « chat » ou « outil » pour

² Le GREMOTS est la commission de réflexion sur les troubles du langage du Groupe de Réflexion sur les évaluations cognitives

« marteau ») (Brandt, Bakker, & Maroof, 2011; Croisile, 2010; Lukatela, Malloy, Jenkins, & Cohen, 1998).

- Dénomination d'items uniques :

L'épreuve la plus couramment utilisée est celle de dénomination de visages célèbres au cours de laquelle l'examineur demande au sujet de donner le nom et le prénom de personnes connues à partir de photographies en noir et blanc ou en couleurs. Les informations relatives aux caractéristiques de ces personnes peuvent être également demandées, par exemple le métier ou la nationalité, afin de déterminer en cas d'échec si la personne n'est pas reconnue ou si c'est seulement le nom qui est perdu. Plusieurs tests disposent de normes en population française générale en fonction de l'âge : les épreuves du TOP10 et du TOP30 (C. Thomas-Antérion et al., 2006), l'épreuve du TOP12 qui a la particularité d'avoir été conçue et normée avec pour chaque célébrité 8 questions portant sur les caractéristiques individuelles (nationalité, profession ...) (Catherine Thomas-Antérion & Puel, 2006) et plus récemment la batterie du GREMOTS (figure 5) (Bézy et al., 2016). Des tests reposant sur l'identification d'autres types d'items uniques ont été élaborés comme des tâches de dénomination de bâtiments (Ahmed, Arnold, Thompson, Graham, & Hodges, 2008), de lieux ou de logos (Montembeault et al., 2017) ou encore d'évènements publics marquants (Langlois et al., 2016; Leyhe, Müller, Eschweiler, & Saur, 2010; Catherine Thomas-Antérion & Puel, 2006).



Figure 5 : Exemple de la reconnaissance des visages du GREMOTS

Comme pour la dénomination d'items communs, d'autres altérations cognitives peuvent être à l'origine d'échec sans pour autant qu'il y ait une atteinte sémantique associée. Par

exemple, dans les cas de prosopagnosies seul le traitement visuel des visages est atteint empêchant l'identification (Gorno-Tempini et al., 2001).

ii. Appariement sémantique :

Les tâches d'appariement sémantique consistent à associer des concepts présentés sous forme d'image ou de mots en fonction de leur lien sémantique. Celui-ci peut être catégoriel (par exemple « tabouret » et « fauteuil ») ou fonctionnel (par exemple « vis » et « tournevis »), permettant également d'évaluer les connaissances sémantiques relatives aux items proposés. Ces tests présentent l'avantage de ne pas demander de traitement linguistique complexe, la réponse pouvant être désignée. L'épreuve la plus connue est celle du 'Pyramids and Palm Tree Test' (PPTT) (Howard & Patterson, 1992) (figure 6) mais d'autres épreuves du même type existent telles que le 'Camel and Cactus Test' où 3 items distracteurs sont proposés (Bozeat, Lambon Ralph, Patterson, Garrard, & Hodges, 2000). Enfin, le test d'appariement issu de la BECS est le seul spécifiquement élaboré et normé pour une population française (Merck et al., 2011), bien que nous disposions de normes dans une population francophone québécoise pour le PPTT (Callahan et al., 2010).

Ces tests nécessitent en plus du traitement perceptif un traitement sémantique complexe mais ne sont pas parasités par d'autres troubles du langage.

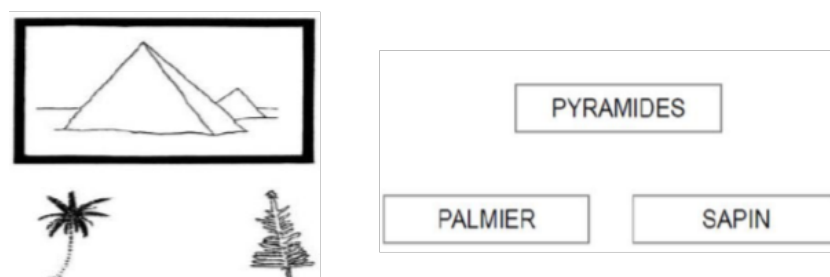


Figure 6 : Exemple issu du 'Pyramids and Palm Tree Test', à droite dans sa version image et à gauche dans sa version mot

iii. Jugement sémantique :

Les tâches de jugement sémantique consistent à demander au patient si l'item proposé appartient à une catégorie donnée, s'il possède certains attributs ou encore si le nom énoncé correspond. L'épreuve de vérification issue du GREMOTS consiste à présenter une image au sujet qui doit répondre par oui ou non si le mot proposé correspond à l'image (Bézy et al.,

2016). Il existe une version écrite où le nom est lu en bas de l'image (figure 7) et une version orale où le mot est énoncé par l'examineur (figure 8). Ce test a l'avantage d'avoir été élaboré et normé pour une population francophone. D'autres épreuves ont été normées en population française comme le questionnaire de connaissances sémantiques (QCS) issu d'un test hispanophone pour décrire le profil sémantique des patients atteints de MA (Loureiro & Lefebvre, 2015). D'autres tests sont disponibles pour les adultes comme le 'Size/Weight Attributes Test' (Elizabeth K Warrington & Crutch, 2007) qui consiste à désigner l'item le plus petit (ou le plus lourd selon les cas) parmi 3 proposés. D'autres auteurs ont proposé des tâches de jugement pendant lesquelles il est demandé au sujet de dire si un item proposé sur écran correspond à une catégorie sémantique donnée, par exemple dire si un lion appartient à la catégorie des félins (Shebani et al., 2017).

Ces tests ont également l'avantage de demander un traitement sémantique, plus ou moins complexe selon les épreuves, avec une réponse simplifiée.



Figure 7 : Exemple de la vérification écrite du GREMOTS

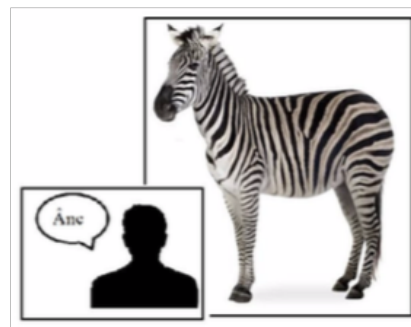


Figure 8 : Exemple de la vérification orale du GREMOTS

iv. Fluences verbales :

Ces épreuves sont couramment utilisées en neuropsychologie. Pendant cette épreuve, le sujet doit donner oralement un maximum de mots en un temps limité de 1 à 2 minutes. On distingue les épreuves de fluence dite littérale dont la consigne est de donner un maximum de mots commençant par une lettre définie des épreuves de fluence dite catégorielle dont la consigne est alors de donner le maximum de mots appartenant à une catégorie sémantique donnée, par exemple des animaux. Les fluences de verbes d'action sont aussi utilisées. Ces tests mobilisent largement les fonctions attentionnelles et exécutives. En effet, plusieurs étapes sont

nécessaires : la compréhension et le maintien de la consigne donnée puis la recherche dans le stock sémantique des mots correspondant, leur sélection et l'inhibition des mots ne répondant pas au critère demandé (Duong, Whitehead, Hanratty, & Chertkow, 2006). En conséquence, ces tests sont peu spécifiques du fonctionnement sémantique. Par ailleurs, certains auteurs suggèrent que les ressources cognitives requises au cours de ces 2 types de fluence diffèrent : les fluences catégorielles reposeraient plutôt sur les régions temporales (Bayles, Tomoeda, & Trosset, 1990) alors que les fluences littérales reposeraient surtout sur les régions frontales (Meinzer et al., 2009).

Plusieurs groupes ont démontré que les tâches de fluence verbale étaient altérées dans les pathologies neurodégénératives caractérisées par une atteinte préférentielle des fonctions attentionnelles et exécutives telles que les atteintes vasculaires, les troubles cognitifs associés à la maladie de Parkinson ou encore les maladies à prions (Herbert, Brookes, Markus, & Morris, 2014; Ye et al., 2017). Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA), les épreuves de fluence littérale sont précocement altérées, ce qui a conduit plusieurs auteurs à les proposer comme prédictifs du risque de conversion de troubles cognitifs légers (TCL) vers la MA (J. D. Henry, Crawford, & Phillips, 2004). En 2014, Herbert met en évidence des performances déficitaires pour ces 2 types de fluences chez les patients atteints de troubles cognitifs d'origine vasculaire alors que patients atteints de MA seraient comparativement moins déficitaires en fluence littérale (Herbert et al., 2014).

Ces tâches sont donc très peu spécifiques du fonctionnement sémantique et peuvent être grevées par des persévérations (le patient répète plusieurs fois le même mot) ou l'absence de génération de mots cibles, erreurs qui reflètent plutôt un déficit d'ordre exécutif. Les fluences verbales peuvent également mettre en évidence un déficit spécifique à une catégorie sémantique (Hillis & Caramazza, 1991).

v. Autres tests sémantiques :

D'autres tests peuvent être proposés tels que des épreuves de désignation pendant lesquelles l'examineur demande au sujet de montrer quelle image correspond au mot donné oralement. On peut aussi utiliser des tests de définition verbale de concept (Forseth et al., 2018). Certains auteurs utilisent des questionnaires d'évaluation des connaissances générales historiques ou géographiques. Toutefois les performances sont alors fortement corrélées au niveau socio-culturel (Barbeau et al., 2012).

vi. Batteries :

En raison de l'absence de spécificité d'un test unique dans la détection des troubles sémantiques et de l'hétérogénéité des mécanismes responsables, certains auteurs ont proposé l'utilisation de batteries de tests. La Nombela 2.0, associant des tâches de définition verbale, de dénomination orale d'images et sur description verbale, de fluence verbale catégorielle et d'appariement d'images a été expérimentée chez des patients d'origine espagnole et souffrant de MA à des stades prodromal jusqu'à sévère (Moreno-martínez & Rodríguez-rojo, 2015). Dans une population anglophone, une nouvelle version de la 'Cambridge Semantic Battery' était utilisée pour comparer le profil sémantique de patients avec MA au stade prodromal, de patients avec MA aux stades léger à modéré et de patients avec DS (Adlam, Patterson, Bozeat, & Hodges, 2010). Six types d'épreuves sémantiques étaient utilisées : fluence verbale catégorielle en une minute (animaux, oiseaux, outils, ustensiles, moyens de transport et fruits), dénomination orale, association mot énoncé oralement et images, association mot énoncé oralement et mot écrit, jugement et appariement sémantique. Cette batterie ne permettait pas de distinguer les patients atteints de DS de ceux atteints de MA mais parmi les 6 types de tâches utilisées, l'association du PPTT dans ses 2 modalités, de la fluence verbale catégorielle et de l'association de mots à une image semblait la plus sensible au déficit sémantique dans la MA. Nous disposons également de batteries françaises comme le test de dépistage des troubles du langage de l'adulte et de la personne âgée (DTLA), développé afin d'évaluer de manière rapide le fonctionnement global du langage chez les patients suspects de pathologie neurodégénérative. Il comprend 9 sous-tests dont une épreuve de dénomination orale d'items communs sur image, d'appariement sémantique et de fluence verbale littérale (Macoir et al., 2017). Nous pouvons également citer la batterie LEXIS, comprenant une épreuve de dénomination orale, de désignation et d'appariement sémantique, utilisée afin de prédire si le déficit est dû à une perte de l'accès ou du stock (Bilocq, de Partz, Wilde, Pillon, & Seron, 2001). La Batterie d'Évaluation des Troubles Lexicaux est également élaborée pour une population francophone (Tran & Godefroy, 2001) et utilise des modalités de reconnaissance différentes. Plus récemment, le Groupe de Réflexion sur l'Évaluation de la mémoire Sémantique a proposé la BECS, comprenant des tests de dénomination orale, de compréhension verbale et d'appariement. Cette dernière batterie a pour avantage d'avoir été normée pour des patients atteints de MA au stade léger et de DS.

b. Outils paracliniques :

Depuis quelques années, des outils biologiques diagnostiques sont développés dans les maladies neurodégénératives. Actuellement les seuls biomarqueurs validés dans la pratique clinique sont ceux de la MA, les autres restant du domaine de la recherche. Toutefois, ces outils ne permettent que de présumer de l'étiologie des troubles sans prédire quelles fonctions cognitives seront touchées. Aujourd'hui, aucun outil paraclinique utilisé seul ne permet de définir s'il existe un déficit sémantique. Les données d'imagerie morphologique et fonctionnelle dont nous disposons ont permis de déterminer quelles régions étaient associées au fonctionnement de la MS et leur rôle. En IRM, l'atrophie temporale médiale gauche est corrélée à de moindres performances sémantiques (Libon et al., 2013; Montembeault et al., 2017). Cependant, les outils utilisés nécessitent un traitement complexe et coûteux des images des patients et restent du domaine de la recherche. Il en est de même dans les études utilisant des techniques d'imagerie fonctionnelle. Avec l'utilisation de radiotraceurs de la protéine Tau, Tiepolt a montré une corrélation entre la présence de troubles du langage aux tests neuropsychologiques et des dépôts de protéines Tau anormalement phosphorylées plus nombreux au niveau du cortex cingulaire postérieur gauche et du cortex temporal gauche. Il existait également une corrélation entre les moins bons scores en fluences verbales littérales et des dépôts au niveau du cortex orbito-frontal et de la jonction temporo-pariéto-occipitale (Tiepolt et al., 2019), régions associées à l'accès aux connaissances. Cependant, l'utilisation de ces radiotraceurs demeure à l'heure actuelle du domaine de recherche uniquement. En pratique clinique, il est parfois possible de prédire une atteinte sémantique dans le cas de processus lésionnel aigu et très localisé. Dans ce cas, les lésions sont macroscopiques et facilement visualisées sur les imageries utilisées couramment. Quand le processus est chronique et l'atrophie plus diffuse, il est alors difficile de prédire la présence d'une atteinte sémantique.

3) Les atteintes sémantiques dans les pathologies neurodégénératives :

La MS appartient à la mémoire rétrograde et serait l'un des systèmes mnésiques les mieux préservés avec le vieillissement normal, voire même enrichi (Park et al., 2002). Certains auteurs décrivent une diminution des performances dans les épreuves de fluence verbale chez les sujets âgés indemnes de toute pathologie neurodégénérative mais ce phénomène serait plus le reflet du déclin des fonctions de récupération et sélection que celui du stock sémantique (J. Henry & Phillips, 2006). Dans les maladies neurodégénératives, l'atteinte de la MS est souvent précoce

mais rarement au premier plan et n'est pas systématiquement recherchée. L'identification de troubles sémantiques associés aux autres déficits cognitifs permet d'expliquer aux aidants l'origine des difficultés de communication parfois rencontrées et de proposer une prise en charge orthophonique précoce (Nousia et al., 2018). Au contraire, certains patients consultent pour une plainte de mémoire qui, après investigation, s'apparente plus à des troubles de la compréhension ou des manques du mot qu'à une véritable atteinte mnésique. En parallèle, la connaissance et les classifications des maladies neurodégénératives ont évolué grâce à une meilleure connaissance des processus physiopathologiques en cause. Ainsi, il est possible de raisonner selon le cadre syndromique en fonction du déficit cognitif ou selon le cadre étiologique en fonction de l'atteinte neuropathologique associée. Un même syndrome clinique pourra être en rapport avec différents mécanismes physiopathologiques. Nous décrirons dans ce travail les pathologies selon leur cadre syndromique.

a. Maladie d'Alzheimer :

La MA se caractérise par une atteinte de la ME au premier plan (Weintraub, Wicklund, & Salmon, 2012) en lien avec une perte neuronale débutant dans les régions hippocampiques (Braak & Braak, 1991; Greene & Killiany, 2012). Les troubles du langage, notamment d'ordre sémantique, peuvent intervenir très précocement dans la maladie ou plus tardivement. Sur le plan histopathologique, la MA se caractérise par la présence de dépôts amyloïdes extracellulaires et de dégénérescences neurofibrillaires (DNF) intracellulaires. Ces lésions débutent au niveau temporal médial et s'étendent ensuite aux autres régions cérébrales. Il existe plusieurs stades de la maladie selon le DSM-V (American Psychiatric Association, 2013) :

- Le stade pré-symptomatique (ou prodromal) auquel les lésions débutent sans qu'il y ait de retentissement sur le fonctionnement cognitif détectable par les tests neuropsychologiques.
- Le stade des TCL auquel il existe une altération du fonctionnement cognitif significatif sur les tests, sans répercussion significative sur l'autonomie.
- Le stade de troubles cognitifs majeurs (TCM) ou stade démentiel avec un retentissement significatif sur l'autonomie.

Au stade prodromal de la MA, le langage est marqué par un appauvrissement du vocabulaire et par l'utilisation de mots de fréquence syntaxique plus grande (Garrard, Maloney, Hodges, & Patterson, 2005; Snowden et al., 1996) avec une syntaxe plutôt préservée (Verma & Howard, 2012). Le discours est grevé de manques du mot prédominant sur des items rares. Les patients

utilisent alors des circonlocutions ou des super-ordonnées. A ce stade, la compréhension est encore préservée. Puis le discours devient de plus en plus vague et moins informatif avec une altération de la compréhension qui s'installe.

Les troubles sémantiques dans la MA ont été largement étudiés aux stades très précoces et même au stade pré-symptomatique (Hélène Amieva et al., 2008; Barbeau et al., 2012; Didic et al., 2011). Une étude menée chez les patients mutés sur le gène *PSENI* (principal gène responsable des formes autosomiques dominantes de MA) ont montré que la MS était atteinte avant la ME (Fox, Warrington, Seiffer, Agnew, & Rossor, 1998) et que les connaissances sémantiques ne sont pas soumises à un gradient temporel (Barbeau, 2012). L'atteinte sémantique est reflétée par des scores déficitaires dans les tâches de dénomination orale d'objets et de visages célèbres et les tâches de fluences verbales littérales et catégorielles (Adlam, Bozeat, Arnold, Watson, & Hodges, 2006; Ahmed et al., 2008; Sven Joubert et al., 2010; Sven Joubert, Felician, Barbeau, Didic, & Poncet, 2008; Verma & Howard, 2012). Certaines études suggèrent un déficit non proportionnel de dénomination orale entre les items naturels et manufacturés, les premiers étant plus déficitaires que les seconds, mais cette dissociation n'est pas toujours retrouvée (Libon et al., 2013; Martinaud et al., 2009). Estevez-Gonzalez propose que l'utilisation de reconnaissance de visages célèbres permettrait de prédire quels patients atteints de TCL amnésiques évoluent vers une MA caractérisée (Estevez-González et al., 2004) et que ce déficit serait associé à une atrophie de la jonction temporo-pariétale en étudiant leur IRM morphométrique (Montembeault et al., 2017). En revanche, les items plus généralistes, ou super-ordonnés, sont moins sensibles dans la MA plaidant pour une atteinte hiérarchique du stock sémantique (Eustache et al., 2006). En effet, les concepts super-ordonnés partagent des traits communs et sont considérés comme plus robustes à la dégradation du stock sémantique. Le déficit sémantique dépendrait d'une atteinte étendue au-delà des hippocampes (siège préférentiel de la mémoire épisodique), notamment au cortex médio-temporal antérieur et aux cortex périrhinal et entorhinal (Didic et al., 2011).

Il existe des présentations atypiques de la MA dans lesquels l'atteinte mnésique est au second plan (McKhann et al., 2011), dont le variant logopénique. Il correspond au variant d'Aphasie primaire progressive (APP) logopénique précédemment décrit dans la classification de Gorno-Tempini (Gorno-Tempini et al., 2011). Il est associé à une atrophie des régions pariétale et péry-sylvienne prédominant à gauche (figure 9). Il se caractérise par un manque du mot lors du discours spontané associé à un déficit de répétition de phrases et de dénomination orale. Cette présentation serait corrélée à une plus grande densité des DNF au niveau des régions

para-hippocampiques par rapport aux régions hippocampiques (Gefen et al., 2012). L'anomie serait due à une atteinte de la mémoire de travail phonologique et non à destruction du stock sémantique (Harciarek & Kertesz, 2011).

b. Les dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) :

Les DLFT correspondent à une atteinte dégénérative prédominant dans les lobes frontal et temporal. Le premier cas décrit en 1892 par Arnold Pick rapportait des troubles du comportement au premier plan à type de désinhibition, apathie, manque de tact, modification du comportement alimentaire et de manière secondaire une atteinte du langage. Par la suite, le cadre étiologique a été élargi vers l'ensemble des DLFT actuelles comprenant 3 sous-types : le variant comportemental où les troubles du comportement sont au premier plan, le variant sémantique ou démence sémantique (DS), et le variant agrammatique. Pour les 2 derniers c'est l'atteinte du langage qui prédomine. Près de 50% des variants comportementaux sont associés à des dépôts de protéine Tau et l'autre moitié à des dépôts de protéine TDP-43 (Burrell & Hodges, 2010). Un faible pourcentage est associé à des dépôts de protéines FUS (Burrell & Hodges, 2010). La DS est préférentiellement associée à des dépôts de protéine Tau et le variant agrammatique à des dépôts de protéine TDP-43 (Burrell & Hodges, 2010).

Le variant comportemental s'associe à une atrophie prédominant au sein des régions fronto-temporales. Les patients peuvent présenter des difficultés d'ordre syntaxique en lien avec la perturbation du fonctionnement exécutif (Cousins, York, Bauer, & Grossman, 2016). Une atteinte sémantique a également été rapportée prédominant sur les items abstraits (Cousins et al., 2016). La sévérité de cette atteinte est corrélée à la présence d'une atrophie dans le lobe frontal inférieur gauche responsable du contrôle exécutif et de la récupération de concepts. Les concepts abstraits demanderaient des ressources exécutives plus importantes car ils sont souvent polysémiques et plus ambigus (Cousins et al., 2016). A l'inverse, les concepts concrets, reposant sur les régions sensorielles respectées dans les variants comportementaux sont moins fragiles.

La DS correspond à une perte du contenu sémantique et au respect de la ME au stade initial (J.R. Hodges & Miller, 2001; John R. Hodges, Patterson, Oxbury, & Funnell, 1992; Moss, Kopelman, Cappelletti, de Mornay Davies, & Jaldow, 2003). C'est un autre des 3 principaux variants d'APP de la classification de Gorno-Tempini (Gorno-Tempini et al., 2011). Il s'associe à une atrophie temporale inférieure et médiale prédominant nettement à gauche (Rohrer et al.,

2010) (figure 9). Ce variant est caractérisé par la perte du sens des concepts, sans difficulté grammaticale. La répétition est préservée initialement. C'est le modèle paradigmatique d'atteinte sémantique isolée. Les troubles comportementaux y sont fréquemment associés mais au second plan. Notons que les performances dans les tests d'évaluation de la ME utilisant la modalité verbale peuvent être altérées du fait de l'atteinte sémantique avec des performances normales dans les tests utilisant la modalité visuo-perceptive (Eikelboom et al., 2018)..

Enfin, le variant non fluent associe un agrammatisme, une apraxie de la parole et le respect initial des fonctions sémantiques. C'est le 3^{ème} variant d'APP de la classification de Gorno-Tempini (Gorno-Tempini et al., 2011). L'atrophie concerne la partie inféro-postérieure du lobe frontal gauche (figure 9). L'expression orale est difficile avec de nombreuses hésitations et la compréhension est perturbée d'abord quand la construction grammaticale est complexe puis même pour les phrases simples.

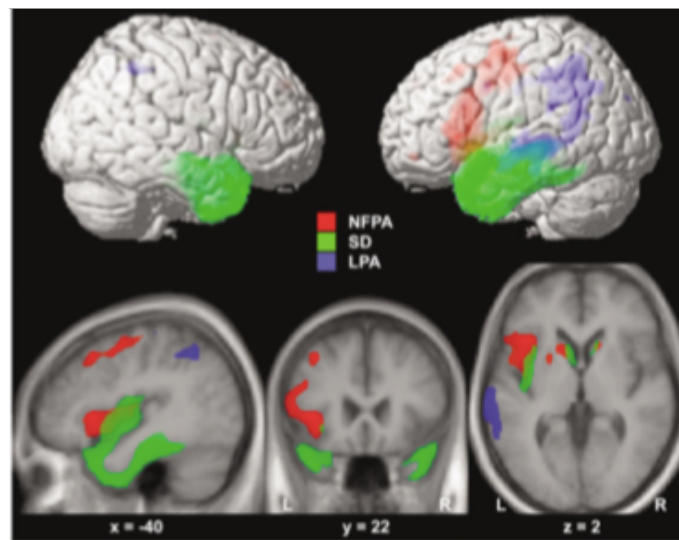


Figure 9 : Aires d'atrophie préférentielles en fonction du variant d'APP d'après Gorno-Tempini (Gorno-Tempini, 2011)
En rouge, variant non fluent, en vert variant sémantique et en bleu variant logopénique

c. Autres pathologies neurodégénératives :

Parmi les autres pathologies neurodégénératives associées à un déficit sémantique, on retrouve les troubles cognitifs d'origine neuro-vasculaire (TCNV) dus à une dégénérescence des petites artères cérébrales ou successifs à la survenue d'un événement vasculaire cérébral plus étendu, la maladie de Huntington (Gagnon, Barrette, & MacOir, 2018), la maladie de Parkinson idiopathique et les syndromes parkinsoniens atypiques (Yoon, Lee, Yong, Moon, & Lee, 2014). Parmi ces derniers, on retrouve :

- La maladie à corps de Lewy diffus (MCL) qui appartient à la famille des synucléinopathies, comme la maladie de Parkinson, mais se caractérise par des dépôts plus étendus d'alpha-synucléine au niveau des noyaux du tronc cérébral et des régions néocorticales (I. G. McKeith et al., 2005). Elle comporte des troubles cognitifs précoces (Ian G. McKeith et al., 2017). Les fonctions langagières et la mémoire sémantique sont globalement préservées initialement mais peuvent survenir avec l'évolution de la pathologie (Gurnani & Gavett, 2017). On retrouve de moins bonnes performances en fluence verbale en rapport avec un déficit en mémoire de travail et une atteinte dysexécutive (Macoir, Laforce, Monetta, & Wilson, 2014).
- La dégénérescence cortico-basale (DCB) est une taupathie dans laquelle, il existe également des troubles sémantiques associés à un dysfonctionnement fronto-pariétal comparable à celui observé dans le variant comportemental de DLFT (Ash et al., 2016). Di Stefano rapporte des troubles du langage dans 95% des cas avec des performances déficitaires notamment dans les épreuves de fluences littérales et catégorielle et dans les épreuves de dénomination (Di Stefano et al., 2016).
- La paralysie supranucléaire progressive (PSP) appartient également à la classe des taupathies. Daniele suggère un déficit sémantique concernant les tâches sémantiques impliquant des verbes d'action notamment dans les épreuves de fluence, de vérification écrite et orale et d'appariement sémantique. Ce déficit serait en lien avec le dysfonctionnement des aires frontales postérieures impliquées dans l'évocation d'action (A. Daniele et al., 2013).

4) Problématique :

De nombreux tests adaptés pour la population francophone permettent de rechercher un déficit sémantique, bien que l'utilisation de plusieurs épreuves soit nécessaire. Par ailleurs, un déficit sémantique peut exister dans des étiologies variées et peut être dû à différents mécanismes (perte d'accès ou perte de stock). De plus, le déficit sémantique peut parfois être confondu avec un autre dysfonctionnement cognitif. Un bilan adapté est nécessaire lorsqu'on suspecte une atteinte de la MS. Du fait d'inégalités vis-à-vis de la répartition des orthophonistes sur le territoire français (Rapport ONPS, 2011), l'accès à un bilan peut s'avérer difficile. Pouvoir sélectionner les patients ayant un bénéfice à attendre d'une prise en charge rééducative

orthophonique serait un atout permettant de mieux orienter les patients dans la prise en charge de leur pathologie. Dans un précédent travail, nous avons comparé la sensibilité et la spécificité de différents tests utilisés en pratique clinique chez des patients atteints de MA aux stades prodromal et léger, en les comparant à une population contrôle de sujets sains de même âge (Lacour, 2016). A l'issue de ce travail, nous avons proposé une combinaison de 3 tests permettant de dépister une atteinte de la MS (figure 10) : la vérification écrite et la reconnaissance de visages célèbres du GREMOTS, et le PPTT version image. Si les scores obtenus aux 2 premiers tests étaient pathologiques, la présence d'une atteinte sémantique était retenue. Si les 2 tests étaient normaux, il n'était pas retenu de déficit et il était proposé d'arrêter les tests. Si 1 test sur les 2 était pathologique, la réalisation du PPTT dans sa version image permettait de considérer un déficit si 2 tests sur les 3 étaient pathologiques.

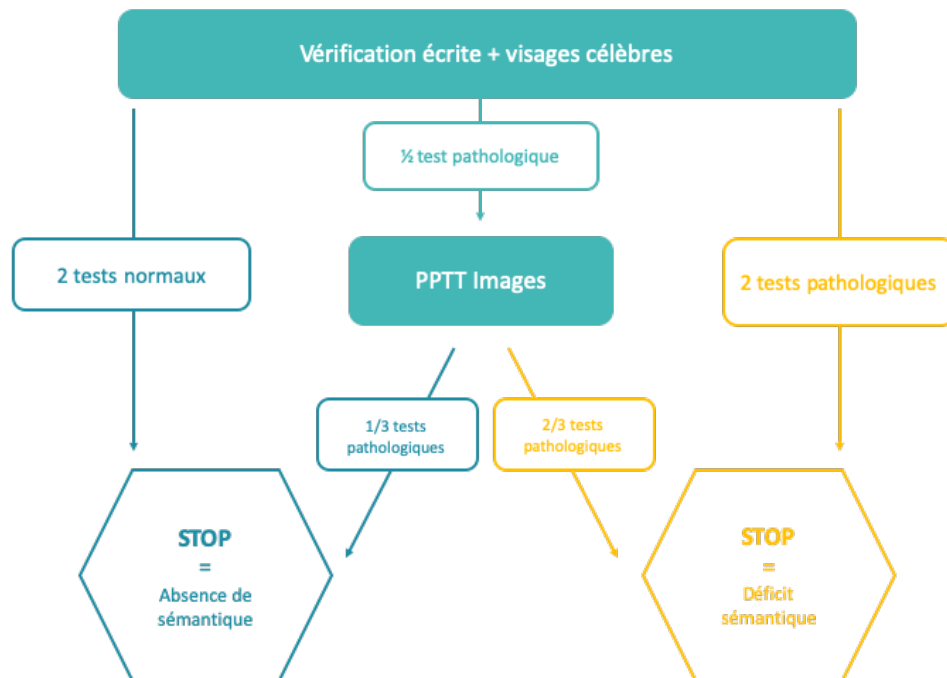


Figure 10 : Algorithme de dépistage des troubles sémantiques issu de notre précédent travail

II. Objectifs :

L'objectif de ce travail est de déterminer la sensibilité et la spécificité de notre algorithme de dépistage des troubles sémantiques issu de notre précédent travail, en le proposant à une nouvelle population de patients atteints de maladies neurodégénératives de type MA et maladies apparentées, aux stades prodromal et léger. Notre hypothèse était que les patients atteints de DS devaient tous être considérés comme ayant un déficit sémantique d'après cet algorithme.

Notre objectif secondaire était de mettre en évidence une corrélation entre une atteinte sémantique clinique et la sévérité de l'atrophie du lobe temporal gauche en utilisant une échelle visuelle simple issue du PHRC national sur les APP mais non publiée à l'heure actuelle.

III. Méthode :

1) Population

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique se déroulant successivement au sein des Centres Mémoire de Ressource et de Recherche (CMRR) des Centre Hospitaliers Universitaires de Rouen entre juin 2017 et novembre 2018 et de Lille entre janvier et avril 2019. La participation à notre étude était proposée aux sujets avec TCL selon le DSM-V (American Psychiatric Association, 2013) et pour lesquels le diagnostic de maladie neurodégénérative à expression cognitive était probable. Du fait de leur hétérogénéité clinique, les troubles cognitifs d'origine neuro-vasculaire étaient exclus.

Les critères d'inclusions étaient :

- Âge supérieur à 18 ans.
- Affiliation à un régime de sécurité sociale.
- Langue française parlée couramment (pour l'évaluation neuropsychologique).
- Femme en âge de procréer sous contraception efficace durant l'étude.
- Absence de prise chronique de toxique (éthylisme, toxicomanie) et de prise d'alcool la veille de l'examen.
- Absence d'antécédent neurologique (à l'exception de migraine non compliquée) ou psychiatrique (en dehors d'une anxiété et/ou d'une dépression bien traitée et stable depuis au moins un mois).
- Absence d'antécédent de traumatisme crânien sévère.
- Absence de pathologie générale chronique invalidante.
- Absence de déficit auditif ou visuel rendant incompatible leur participation à l'étude.

L'étiologie des troubles cognitifs était déterminée à l'issue d'un bilan diagnostique adapté à chaque sujet selon les recommandations de pratique comprenant le cas échéant un bilan

neuropsychologique, les examens d'imagerie morphologique et fonctionnelle, un bilan biologique sanguin et le dosage des biomarqueurs du liquide céphalo-spinal (LCS).

Les sujets étaient classés en fonction des critères diagnostiques auxquels ils répondaient :

- Les sujets MA répondaient aux critères diagnostiques de MA probable de McKhann (McKhann et al., 2011).
- Les sujets suspects de MCL probable répondaient aux critères de McKeith (Ian G. McKeith et al., 2017).
- Les sujets DLFTc remplissaient les critères de variant comportemental de DLFT probable de Rascovsky (Rascovsky et al., 2011).
- Les sujets atteints de PSP répondaient aux critères de PSP probable de la Société des Mouvements Anormaux (Höglinger et al., 2017).
- Les sujets atteints de DS probable répondaient aux critères de Gorno-Tempini (Gorno-Tempini et al., 2011).
- Les sujets atteints d'APPI répondaient aux critères d'APP logopénique de la classification de Gorno-Tempini (Gorno-Tempini et al., 2011).

Un examen neurologique complet était systématiquement effectué par un neurologue expérimenté.

Cette étude était référencée dans le cadre du protocole « Corrélations anatomo-cliniques, étude neuropsychologique et par imagerie cérébrale chez des patients cérébro-lésés 1 et 2 » : étude CORAC (RCB n°2012-A01332-41) et étude CORAC2 (RCB n°2017-A03062-51). Ces 2 études ont reçu un avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes. Un formulaire d'information était remis à chaque sujet et un consentement signé était obtenu après avoir répondu à toutes les questions des participants.

2) Données démographiques :

Les données cliniques suivantes étaient recueillies pour tous les sujets : l'âge, le sexe, la latéralité manuelle, le niveau socio-culturel (NSC) et le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic en mois. Un NSC 1 correspondait à un niveau inférieur ou égal au Certificat d'Étude Primaire (CEP), un NSC 2 à un niveau supérieur au CEP mais inférieur au Baccalauréat et un NSC 3 au niveau du Baccalauréat ou plus. La présence d'une plainte langagière (à type de manque de mots et paraphasies) ainsi que son ancienneté étaient également recueillies.

3) Données neuropsychologiques :

Tous les sujets réalisaient un bilan neuropsychologique (durée d'environ 90 minutes) dans un délai inférieur à 6 mois par rapport aux tests sémantiques d'intérêt de notre étude. Les fonctions évaluées étaient les suivantes :

- le fonctionnement cognitif global par le Mini Mental State Examination (MMSE) (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975) et l'échelle de Mattis (Schmidt et al., 1994),
- la mémoire verbale épisodique par le test de 5 mots de Dubois (Dubois et al., 2002) et par le test du Rappel Libre/Rappel Différé à 16 items (RL/RI16) (Van der Linden et al., 2004) et la mémoire visuelle par le test des portes de Baddeley (Baddeley A D, Emslie, & Nimmo-Smith, 1994) ou le test visuel d'association (Lindeboom, Schmand, Tulner, Walstra, & Jonker, 2002)
- les capacités visu-constructives par la copie de la figure de Rey (Rey, 1959), ou la figure de la Batterie d'Évaluation Cognitive 96 (BEC96) (Singoret et al., 1989)
- les capacités visu-perceptives par les sous-tests de la Visual Object and Space Perception (VOSP) (figures dégradées, lettres enchevêtrées et analyses de cubes) (E.K. Warrington & James, 1991)
- les praxies gestuelles par la batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles de Mahieux (Mahieux-Laurent, Fabre, Galbrun, Dubrulle, & Moroni, 2009),
- les fonctions exécutives par la Batterie Rapide d'Efficienc Frontale (BREF) (Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000) et le Trail Making Test (TMT) (H. Amieva et al., 2009),

Tous les sujets contrôles réalisaient un MMSE, le même jour que les tests sémantiques du protocole.

4) Bilan orthophonique :

Les sujets bénéficiaient d'un bilan orthophonique par une orthophoniste expérimentée dans le domaine des pathologies neurodégénératives. Étaient évalués les différents versants du langage : la production orale spontanée et écrite, la répétition de mots et de phrases, les fluences grammaticale, littérale et catégorielle, les aspects moteurs du langage, la dénomination orale,

la compréhension verbale de mots isolés et de phrases, la lecture, l'écriture et la connaissance des personnes et des objets. Les tests choisis dépendaient des particularités de chaque centre :

- La batterie complète du GREMOTS (Bézy et al., 2016),
- Certaines épreuves issues du Protocole MT86 (Joanette, Nespoulous, & Roch Lecours, 1998)
- Certaines épreuves issues de la Boston Diagnostic of Aphasia Examination adaptées en français (Mazaux & Orgogozo, 1982)
- Dénomination de noms DO99 (Martinaud et al., 2009) et DO80 (Deloche et al., 1997)
- Dénomination de verbes lexicaux (DVL 38) (Hammelrath, Rotru, & Wilhem, 2000)

Il était demandé aux orthophonistes qui réalisaient le bilan de ne pas tenir compte des résultats obtenus à la reconnaissance des visages célèbre et à la vérification écrite pour conclure sur la présence ou l'absence de troubles sémantiques.

5) Test sémantiques d'intérêt :

Tous les sujets réalisaient les tests selon le même mode de passation avec une orthophoniste ou avec un examinateur formé à la passation de ces épreuves. Les tests proposés étaient les suivants :

- Test d'appariement de la BECS dans sa version images
- Test d'appariement de la BECS dans sa version mots
- PPTT dans sa version images (figure 6)
- PPTT dans sa version mots (figure 6)
- Épreuves de reconnaissance de visages célèbres du GREMOTS (figure 5)
- Épreuves de vérification écrite du GREMOTS (figure 7)
- Épreuves de vérification orale du GREMOTS (figure 8)

6) Imagerie :

Pour les sujets ayant bénéficié d'une IRM cérébrale dans les 18 mois précédents la réalisation des tests orthophoniques, les données d'atrophie des 2 lobes temporaux étaient cotées selon une échelle de gradation de l'atrophie proposée dans le cadre du PHRC national sur les APP. La classification était réalisée par 2 examinateurs indépendants, habitués à la lecture d'imagerie cérébrale et en aveugle des résultats obtenus aux tests sémantiques et du diagnostic retenu. Lorsque les 2 scores n'étaient pas identiques, les imageries étaient évaluées

une seconde fois de manière conjointe afin que les 2 examinateurs s'accordent sur la cotation finale retenue.

7) Analyses statistiques

Les analyses descriptives ont été réalisées pour chacune des données épidémiologiques recueillies.

Les valeurs moyennes des paramètres cliniques et paracliniques pour chaque groupe de patients ont été comparées à l'aide d'un test du Chi2 (ou test exact de Fisher si la taille des échantillons était insuffisante) suivi, le cas échéant, par comparaison par paires des proportions avec ajustements de Bonferroni pour tests multiples si nécessaire. Les variables quantitatives étaient comparées selon les tests non paramétriques car la taille des échantillons était trop petite pour répondre à une distribution gaussienne. Les valeurs de $p < 0,05$ étaient considérées comme significative.

Afin de pouvoir vérifier notre hypothèse, les patients étaient classés en 2 groupes selon notre algorithme précédemment décrit (figure 10), sans tenir compte des conclusions des bilans orthophoniques et du diagnostic étiologique retenu : le groupe avec déficit sémantique et le groupe sans déficit sémantique. Les conclusions des bilans orthophoniques quant à la présence d'un déficit sémantique étaient utilisées comme méthode de référence. Nous avons ensuite calculé la sensibilité, la et spécificité de notre algorithme. Pour chacun des tests d'intérêt, nous avons estimé la sensibilité et la spécificité selon la méthode Bayésienne avec calcul de l'intervalle de crédibilité (IC) présenté entre crochets.

IV. Résultats

1) Données démographiques

Au total nous avons inclus 23 sujets dont 11 hommes et 12 femmes soit un sexe-ratio de 0,488. Dix-huit (78,3%) étaient droitiers. Treize sujets (56,5%) présentaient une MA, 4 (17,4%) avaient une DS, 2 (8,7%) avaient une APPI, 2 (8,7%) avaient une DLFTc et 2 (8,7%) avaient une PSP.

Les sujets étaient âgés en moyenne de 71 ans [56-85] au moment des tests. L'âge moyen de début de la maladie était de 66 ans [53-81] pour l'ensemble de notre cohorte et respectivement de 70 ans [60-81] pour les sujets avec MA, 57 ans [53-62] pour les sujets avec DS. Les sujets avec APPI étaient âgés de 62 et 72 ans, les sujets avec DLFTc de 63 et 66 ans et les sujets avec PSP de 66 et 67 ans. La durée moyenne d'évolution de la maladie était 38 mois [24-72]. Quatorze sujets (60,1%) avaient une plainte de langage au moment des tests d'intérêt et c'était la plainte initiale pour la moitié d'entre eux. La durée moyenne d'évolution de cette plainte était de 32 mois [12-60] (tableau 1). Onze patients avaient déjà bénéficié d'un bilan orthophonique dans le passé mais aucun n'avait été évalué avec nos tests d'intérêt dans un délai de moins de 12 mois.

	Tous (n=23)	Avec déficit (n=16)	Sans déficit (n=7)	p-value
Hommes/Femmes	11/12	10/6	1/6	0,09
Âge	71	71	70	0,75
[min-max]	[56-85]	[56-85]	[64-81]	
Droitier/Gaucher	18/5	12/4	6/1	0,98
Niveau Socio-Culturel				0,24
- 1 : inférieur ou égal au Certificat d'Étude Primaire	6	3	3	
- 2 : supérieur au Certificat d'Étude Primaire	8	6	2	
- 3 : Baccalauréat ou plus	9	8	1	
Durée d'évolution de la plainte de langage (mois)	31	32	30	0,79
[min-max]	[12-60]	[12-60]	[18-48]	

Tableau 1 : Données démographiques

Douze patients (52,2%) avaient bénéficié d'un dosage des biomarqueurs de la MA (tableau 2) dans le cadre de leur bilan et 17 (73,9%) sujets avaient réalisé une TEP-FDG (cf. annexe).

	Tous (n=12)	Avec déficit (n=10)	Sans déficit (n=2)	p-value
- A β ₄₂ (ng/l)	710	710	708	0,98
[min-max]	[274-1067]	[274-1067]	[694-722]	
- Tau total (ng/l)	545	530	621	0,39
[min-max]	[209-842]	[209-842]	[415-827]	
- Phospho-Tau (ng/l)	87	82	112	0,54
[min-max]	[29-145]	[29-133]	[78-145]	

Tableau 2 : Dosage des biomarqueurs de la Maladie d'Alzheimer dans le liquide cérébro-spinal

2) Performances aux tests sémantiques

En utilisant notre algorithme, nous avons classé 16 sujets déficitaires et 7 sujets non déficitaires. Le troisième test était nécessaire pour conclure pour 4 sujets. A l'issue de ce dernier test, 2 étaient finalement retenus déficitaires (dont un patient pour lequel le bilan orthophonique ne retenait pas de déficit) et 2 ne l'étaient pas (dont un sujet atteint de MA avait un déficit sémantique selon le bilan orthophonique). La sensibilité était donc de 93,8% [IC:42,1% à 99,6%] et la spécificité de 85,7% [IC:69,8% à 99,8%]. Pour le patient faux négatif, seule la vérification orale du GREMOTS et la reconnaissance des visages célèbres étaient pathologiques. Pour le patient faux positif, seule la vérification écrite du GREMOTS et la reconnaissance des visages célèbres étaient pathologiques alors que le reste des performances sémantiques étaient normales (cf annexe)

Cinq sujets déficitaires et 4 sujets non déficitaires n'avaient pas de plainte de langage subjective. Il n'y avait pas de différence significative entre la présence d'une plainte de langage au moment des tests et les résultats de notre algorithme.

Parmi les 16 sujets déficitaires (figure 11), nous retrouvions 47,1% de sujets avec MA, 23,5% de sujets avec DS, 11,8% de sujets avec un variant logopénique d'APP et 5,9% de sujets avec un variant comportemental de DLFT. Aucun des sujets avec APPI ou DS n'étaient considérés comme non déficitaires. Parmi les sujets sans déficit, nous retrouvions 57,1s% de sujets MA, 14,3% sujets DLFTc et les 28,6 sujets PSP.

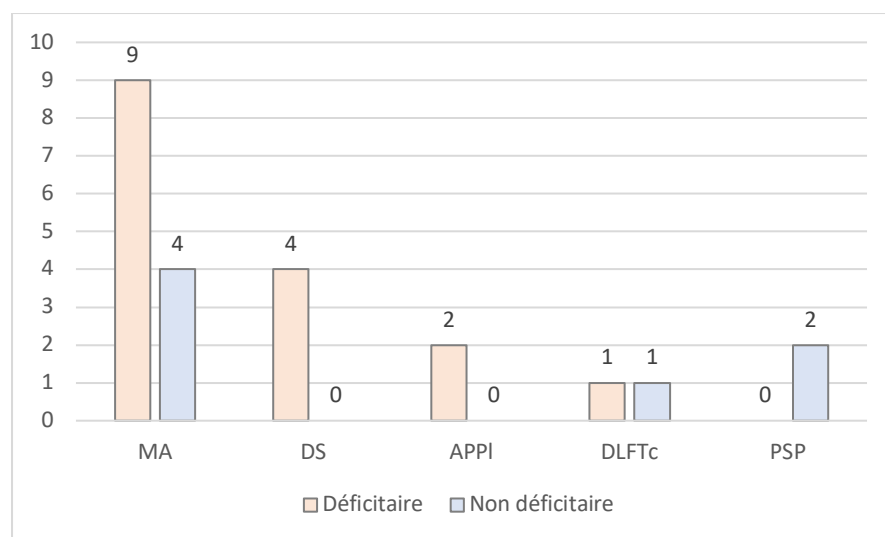


Figure 11 : Répartition en fonction de l'étiologie.

MA : Maladie d'Alzheimer, DS : Démence Sémantique, APPI : variant logopénique d'Aphasie Primaire Progressive, DLFTc : variant comportemental de Dégénérescence lobaire frontotemporale, PSP : Paralyse Supranucléaire Progressive

Concernant la durée moyenne de passation de chacun des tests le test le moins long était la reconnaissance des visages du GREMOTS avec 145 secondes [38-411]. C'est aussi celui comportant le moins d'items. Le test le plus long était le PPTT images avec 516 secondes [199-933] qui est, avec son équivalent mots, l'un des 2 tests qui présentent le plus d'items. Nous n'avons pas retrouvé de différences significatives de durée de passation de chacun des tests, sauf pour la reconnaissance des visages célèbres ($p=0,03$) plus courte chez les sujets sans déficit, mais cette différence ne demeurait pas significative après ajustement pour tests multiples.

Les versions mots de la BECS et du PPTT étaient plus rapides que leurs version images (respectivement $p=0,02$ et $p<0,01$), mais cette différence ne persistait pas pour l'appariement de la BECS après ajustement pour tests multiples.

En additionnant la durée moyenne de passation des 2 premiers tests de notre algorithme était de 5,6 minutes [2,9-10,3]. Pour les 4 sujets pour lesquels les 2 premiers tests ne permettaient pas de conclure (1 test pathologique sur 2), la durée moyenne de passation des 3 tests était de 13,6 minutes [8,3-17,8].

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les performances en modalités mots et images de la BECS et du PPTT parmi les sujets déficitaires.

3) Données neuropsychologiques

Le score moyen obtenu au MMSE était de 23 [20-30]. Les performances aux tests neuropsychologiques dans chaque groupe sont indiquées tableau 3. La seule différence significative concerne le rappel total libre du RL/RI16, significativement moins élevé dans le groupe avec déficit par rapport au groupe sans déficit ($p=0,01$) mais cette différence ne restait pas significative après ajustement pour tests multiples.

	Tous (n=23)	Avec déficit (n=16)	Sans déficit (n=7)	p-value
MMSE (/30)	23	23	24	0,3
[min-max]	[20-30]	[20-30]	[20-28]	
Mattis (/144)	120	116	127	0,08
[min-max]	[95-140]	[95-133]	[115-140]	
BREF (/18)	13	13	14	0,410
[min-max]	[5-18]	[5-17]	[10-18]	
Empan direct	5	5	5	0,34
[min-max]	[4-6]	[4-6]	[4-6]	
Empan indirect	4	4	4	0,98
[min-max]	[2-5]	[2-5]	[3-5]	
RL/RI16				
- rappel total libre	5	2	9	0,01
[min-max]	[0-12]	[0-6]	[1-12]	
- rappel totale indicé	9	8	12	0,2
[min-max]	[2-16]	[2-15]	[4-16]	
Test des Portes de Baddeley (/16)	16	15	19	0,28
[min-max]	[13-20]	[13-16]	[17-20]	
Figure BEC96 (/12)	10	9	11	0,17
[min-max]	[4-12]	[4-11]	[10-12]	
Figure de Rey (/36)	32	32	NA	
[min-max]	[30-36]	[30-36]	NA	
TMT-A (s)	58	62	54	0,34
[min-max]	[38-155]	[39-155]	[38-82]	
TMT-B (s)	121	96	141	0,52
[min-max]	[68-209]	[68-168]	[81-209]	
Fluences				
- littérale	11	12	10	0,47
[min-max]	[2-26]	[2-26]	[5-16]	
- catégorielle	11	11	10	0,73
[min-max]	[1-24]	[1-24]	[7-13]	

Tableau 3 : *Caractéristiques neuropsychologiques des sujets*

4) Données d'imagerie

Douze patients (52,1%) avaient eu une IRM cérébrale dans un délai inférieur à 18 mois par rapport aux tests d'intérêt : 6 sujets avec MA (50,0%), 3 sujets avec DS ((25,0%), 2 sujets avec

APPI (16,7%) et un sujet avec 1 PSP (8,3%). Le délai moyen entre l'imagerie et la passation des épreuves sémantiques était de 7 mois [0-17] (tableau 4). Pour les 14 autres patients, 2 avaient une contre-indication à l'IRM, pour 3 d'entre eux les images n'étaient pas accessibles et 6 étaient en dehors du délai de 18 mois. L'échelle de gradation utilisée est représentée ci-après (figure 12).

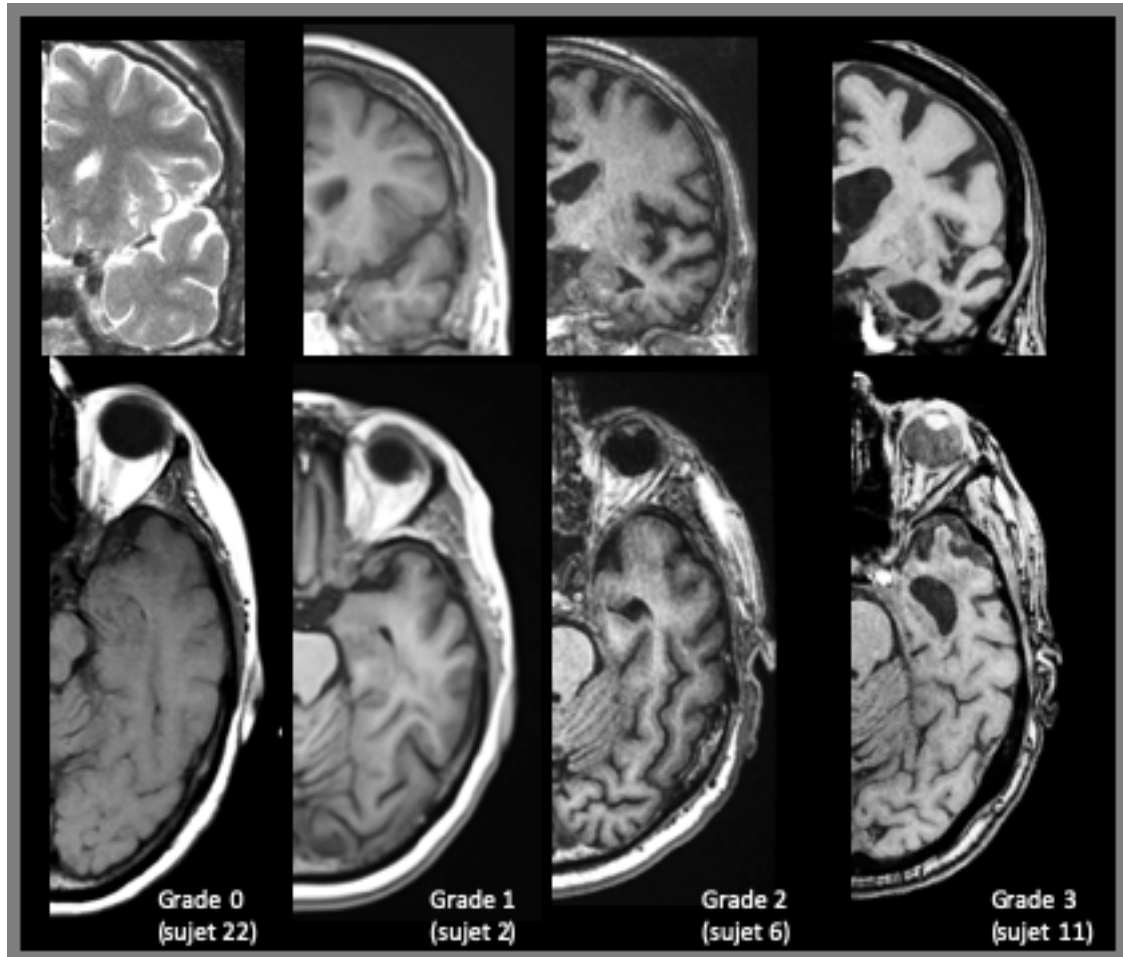


Figure 12 : Exemple d'échelle de gradation de l'atrophie

Concernant l'atrophie temporo-pariétale des sujets avec DS, la 1^{ère} était symétrique et légère (grade 1), la 2^{ème} symétrique mais sévère (grade 3) et la 3^{ème} discrètement asymétrique au dépend de la gauche (grade 1 à droite et 2 à gauche).

L'IRM cérébrale n'a pu être analysée que pour un seul sujet du groupe sans déficit sémantique. Il était atteint d'une PSP dont la présentation initiale était une anarthrie pure. Deux sujets présentaient une contre-indication à l'examen, et les images n'étaient pas disponibles ou hors délai pour respectivement deux et trois autres sujets. En conséquence, l'effectif était insuffisant pour pouvoir comparer l'atrophie en fonction de la présence ou non d'un déficit.

	Tous (n=12)	Avec déficit (n=11)	Sans déficit (n=1)
Délai par rapport aux tests (mois)	7	5	17
[min-max]	[0-17]	[0-12]	-
Atrophie temporale :			
- Grade 0 (droite/gauche)	1/0	1/0	1/1
- Grade 1 (droite/gauche)	7/6	6/5	-
- Grade 2 (droite/gauche)	2/6	2/6	-
- Grade 3 (droite/gauche)	3/1	3/1	-

Tableau 4 : Données des scores d'évaluation visuelle d'atrophie temporale à l'Imagerie par Résonance Magnétique

V. Discussion

1) Performance de notre algorithme

a. Valeur diagnostique

L'objectif de ce travail était de tester les performances de l'algorithme précédemment élaboré dans une population de sujets avec TCL d'étiologies variées. La sensibilité obtenue est de plus de 90% et la spécificité de 85%. Comme attendu, tous les patients avec DS étaient classés comme déficitaires. Aucun des tests d'intérêt administrés seuls ne permettait d'obtenir des valeurs comparables. À l'heure actuelle, la plupart des publications à ce sujet proposent régulièrement de nouveaux outils d'évaluation de la mémoire sémantique et concernent souvent des sujets atteints de MA ou de différents variants d'APP. À notre connaissance il n'existe pas dans la littérature d'étude comparant spécifiquement les performances de différents tests sémantiques en particulier pour les tests normés en langue française.

Des troubles cognitifs ne relevant pas du fonctionnement sémantique, comme la présence de troubles visuo-perceptifs ou d'une prosopagnosie, peuvent être responsables de perturbation aux tests utilisés pour évaluer la mémoire sémantique. Aucun de ces troubles n'était détecté dans notre population, sachant qu'en outre la présence de déficits d'origine sensorielle susceptibles de perturber la passation des tests était un critère d'exclusion, et que tous les sujets étaient recrutés à des stades initiaux de la maladie.

Le dépistage des troubles sémantiques peut sembler secondaire notamment dans la MA par rapport aux troubles mnésiques antérogrades mais leur reconnaissance est essentielle du fait de leur potentiel retentissement. L'atteinte de la MS a par exemple été associée à la perte d'autonomie des sujets Alzheimer (Perry & Hodges, 2000). En effet, un manque du mot, parfois interprété par le sujet ou son entourage comme des pertes de mémoire, peut générer des difficultés de communication. Ces incompréhensions sont sources de tensions et d'isolement social. L'identification de ce trouble particulier du langage permet de l'expliquer aux familles et de les sensibiliser afin de proposer des stratégies de compensation et améliorer la communication au quotidien.

b. Durée de passation :

La durée moyenne de passation des 2 premiers tests de notre algorithme, c'est-à-dire la reconnaissance des visages célèbres et la vérification écrite du GREMOTS, est légèrement supérieure à 5 minutes. Pour seulement 4 patients, et moyennant 8 minutes de plus, la réalisation du PPTT ne permettait finalement de classer correctement que 2 sujets supplémentaires. Cette durée totale semble peu adaptée dans le cadre d'une consultation standard, dont la durée varie souvent entre 20 à 30 minutes selon les praticiens, d'autant qu'elle comprend le plus souvent d'autres tests de dépistage de troubles cognitifs tel que le MMSE. On pourrait alors imaginer limiter notre algorithme aux 2 premiers tests, et adresser les sujets pour bilan complet quand il ne suffit pas à trancher.

2) Caractéristiques sociodémographiques générales :

L'âge moyen de début de la maladie de notre cohorte était inférieur par rapport aux chiffres en population générale autour de 70 ans, probablement parce que nos sujets ont été recrutés au sein d'une consultation mémoire de neurologie plutôt qu'en gériatrie et qu'elle comptait différentes pathologies dont des DS, des APPI et des DLFTc dont l'âge de début se situe aux alentours d'une soixantaine d'années (Miller et al., 2013; Onyike & Diehl-Schmid, 2013). Contrairement aux données épidémiologiques habituellement rapportées en France (Hélène Amieva et al., 2008), nous n'avons pas retrouvé de prévalence féminine dans notre cohorte. Cela pourrait s'expliquer par le plus jeune âge de début, l'augmentation du sexe-ratio chez les femmes se majorant avec l'âge.

La proportion de gauchers dans notre population était de plus de 20%, ce qui est presque 2 fois supérieur à la proportion retrouvée en population générale habituellement autour de 12% (Galobardès, 2007). Il n'y avait pas de différence significative dans la population déficitaire par rapport à la population non déficitaire. La prévalence de gauchers dans les variants sémantiques d'APP pourrait être 2 fois plus importante que celle retrouvée en population générale, car le pattern de latéralisation atypique pouvant être à l'origine d'une sensibilité accrue à certaines atteintes neurodégénératives (Miller et al., 2013). A notre connaissance, il n'y a pas eu d'autres études sur l'effet de la latéralité manuelle dans d'autres maladies neurodégénératives.

A l'image de la plupart des travaux sur les troubles cognitifs associés aux pathologies neurodégénératives, 40% de notre effectif avait un niveau Bac et plus contre 30% habituellement rapporté en population générale (Rapport Insee 2017). Les tests choisis dans cette étude disposent tous de normes pour une population de sujets francophones, élaborées en fonction de l'âge et du NSC. Chacun des sujets a donc été retenu comme pathologique en prenant compte de ces variations interindividuelles.

3) Caractéristiques par pathologie :

a. Répartition de notre effectif :

De façon attendue, notre effectif était majoritairement composé de sujets atteints de MA, maladie neurodégénérative la plus fréquente. La prévalence de la MA dans notre échantillon était toutefois inférieure à celle habituellement retrouvée en population générale aux alentours de 70% toutes étiologies confondues selon l'Organisation Mondiale de la Santé, peut-être parce que notre moyenne d'âge était plus jeune. Les autres étiologies étaient respectivement la DS, plutôt surreprésentée, l'APPI, la DLFTc et la PSP. Nous n'avons pas retenu de sujets avec TCL présumés d'origine vasculaire même s'ils représentent une cause fréquente de troubles cognitifs du fait de l'inhomogénéité des syndromes cliniques possibles en fonction de la localisation des lésions. Il pourrait être intéressant dans un travail futur de confronter l'algorithme à ces sujets, en particulier dans le cas d'infarctus intéressant les régions associées au contrôle sémantique.

b. Présence d'une plainte de langage

La présence d'une plainte de langage n'était pas associée à la présence d'un déficit sémantique. La notion de « plainte » de langage reste peu spécifique et l'éventail des symptômes relatifs à cette plainte s'étend largement au-delà des troubles sémantiques. En pratique courante, un interrogatoire minutieux et prenant en compte le sujet et son entourage permet parfois de suspecter un déficit sémantique. Il n'est pas rare que ces troubles restent inaperçus même après un entretien justifiant l'utilité de tests de dépistage simples pour aider le clinicien à les retrouver et les expliquer aux familles.

c. Sujets avec maladie d'Alzheimer :

Une fréquence de plus de 56% de déficit sémantique était observée parmi les patients avec MA, fréquence légèrement supérieure aux 50% déjà rapportés dans la littérature (Sven Joubert et al., 2010; Montembeault et al., 2017). Cette forte représentation de formes langagières est probablement due aux modalités de notre recrutement.

d. Sujets avec variant logopénique d'APP :

Les 2 patients avec APPI étaient considérés pathologiques par l'algorithme, ce qui est inhabituel à la phase initiale de ce variant d'APP (Gorno-Tempini et al., 2011). L'un des deux avait un dosage des biomarqueurs de la MA positifs dans le LCS et l'autre avait une TEP amyloïde positive (données non disponibles au moment de l'inclusion). Plusieurs études ont associé le syndrome d'APPI à une étiologie amyloïde dans 58 à 92% des cas (Hu et al., 2010; Leyton et al., 2011). Il est donc possible que l'atteinte sémantique ici s'explique par l'étiologie sous-jacente de MA et qu'il s'agirait alors plutôt d'APP de forme mixte. Cela pourrait suggérer que l'utilisation de l'algorithme permettrait de mieux repérer les APPI plus à risque d'être des MA. Il est peu probable que nous ayons ignoré d'autres sujets APPI en les incluant comme MA car il a été utilisé une classification syndromique.

e. Sujets avec démence sémantique :

Parmi les 4 sujets avec DS inclus, un seul n'avait pas de plainte sémantique. Comme attendu, ils étaient considérés déficitaires par l'algorithme. Tous avaient bénéficié d'un dosage de biomarqueurs de la MA qui n'étaient pas en faveur d'un processus amyloïde. Ces dosages

montraient une augmentation de la protéine Tau-total pour 2 sujets. Trois sujets DS avaient également bénéficié d'une TEP-FDG lors du bilan diagnostique initial, et dont les résultats étaient compatibles avec une DS.

f. Sujets avec variants comportementaux de DLFTc :

Parmi les 2 sujets atteints de DLFTc inclus, l'un avait des performances pathologiques à tous les tests sémantiques proposés alors que l'autre n'obtenait que des scores normaux. Le premier avait une durée d'évolution de la maladie 2 fois supérieure au second ce qui pourrait expliquer cette différence. La présence de troubles sémantiques, même si elle n'est pas au premier plan dans le variant comportemental, a déjà été décrit (Harris et al., 2013). Des difficultés dans des épreuves de reconnaissance et de dénomination de personnes célèbres sont également rapportées (Clague, Dudas, Thompson, Graham, & Hodges, 2005). Les troubles sémantiques prédominants sur les items abstraits seraient associés à un pattern d'atrophie prédominant en temporal droit (Cousins et al., 2016). Cependant, notre effectif ne permettait pas de rechercher une association similaire.

g. Sujets avec PSP :

Les 2 patients atteints de PSP ne présentaient pas de déficit sémantique. Les difficultés de langage associées à cette pathologie, lorsqu'elles sont présentes, semblent plutôt refléter des troubles de l'initiation du langage (Barker, Nelson, O'Sullivan, Adam, & Robinson, 2018). Les 2 sujets PSP obtenaient par ailleurs les 2 scores les plus élevés lors de la reconnaissance des visages célèbres. Chez l'un de ces patients, le mode initial de présentation était une anarthrie pure qui est la seule présentation avec trouble de la parole au premier plan (Esmonde, Giles, Xuereb, & Hodges, 1996).

4) Particularité des tests sémantiques d'intérêt :

a. Épreuves de vérification du GREMOTS :

Les épreuves de vérification du GREMOTS avaient les sensibilités et spécificités les plus élevées, la version écrite étant plus sensible que la version orale. Au contraire des tests de dénomination qui peuvent être perturbés par la présence de difficultés d'initiation du langage,

les tâches de jugement dont la réponse verbale est simplifiée au maximum sont moins susceptibles d'être affectées par d'autres troubles.

L'analyse des performances a été effectuée par tests et non par type d'items. Or, en fonction de la pathologie à l'étude, différents profils d'atteinte sémantique peuvent être dégagés, en particulier concernant les items vivants et non-vivants. Par exemple, dans la MA, il a déjà été décrit une dissociation des troubles s'il s'agissait d'items non-vivants par rapport aux items vivants (Martinaud et al., 2009) alors que cette dissociation n'est pas évidente dans la DS (Carroll & Garrard, 2005). En revanche, pour les sujets avec DS, les items seraient plus ou moins affectés en fonction de la valence personnelle qui y est associée (J. Snowden, Griffiths, & Neary, 1994). Les sujets MA et DS, quelles que soient leurs pathologies, auraient de moins bonnes performances dans des épreuves de dénomination d'items communs concrets ou abstraits de valences émotionnelles différentes par rapport aux contrôles mais les profils étaient différents. Pour les sujets avec DS seulement, un effet de la valence émotionnel du mot était observé. Dans les pathologies neurodégénératives avec composante motrice comme la PSP, l'atteinte sémantique, quand elle existe, serait en rapport avec la notion d'usage fonctionnelle des items (G. Daniele, Caltagirone, & Carlesimo, 2015). Ces résultats suggèrent donc que le déficit sémantique présent dans des pathologies neurodégénératives de nature différente repose sur des mécanismes différents. Une analyse item par item pourrait être réalisée afin de mettre en évidence des profils différents en fonction de l'étiologie des troubles.

b. Reconnaissance des visages célèbres du GREMOTS :

Les visages étant des entités uniques, ils seraient plus sensibles que les items communs à l'atteinte de la MS. En effet, les items uniques sont associés à une moins grande imaginabilité, une fréquence lexicale moins importante et parfois une complexité phonologique (surtout pour les noms de consonance étrangère). Ces observations ont notamment permis de renforcer la théorie des hubs sémantiques dans laquelle les items uniques correspondraient à des réseaux moins robustes car moins souvent activés du fait de leur hyper-spécificité (Alvarez & Squire, 1994; Langlois et al., 2016). Par exemple, l'évocation d'un vélo active plusieurs réseaux neuronaux car il existe différents types de vélos, au contraire, Brigitte Bardot est unique et n'activera qu'un seul réseau.

L'épreuve de la reconnaissance des visages célèbres du GREMOTS était le deuxième test avec la sensibilité et la spécificité les plus élevées. Les scores ajustés sur l'âge et ne NSC

n'étaient pas pathologiques pour 2 des individus retenus avec déficit sémantique mais l'étaient pour 2 des individus sans déficit. Ces tests sont habituellement considérés comme hautement sensibles à la présence d'un trouble sémantique. Toutefois, certains auteurs associent les moins bonnes performances à ces épreuves à une atrophie temporale droite prédominante (Luzzi et al., 2017; J. S. Snowden et al., 2018). L'un de nos 4 sujets avec DS obtenait un score normal aux visages mais l'atrophie temporale qu'il présentait était légère (grade 1) et symétrique.

La dénomination de visages célèbres a été très étudiée dans la MA et plusieurs auteurs ont proposé de l'utiliser pour prédire le risque de conversion d'un TCL de type amnésique vers une MA caractérisée (Estévez-González et al., 2004; Vogel, Gade, Stokholm, & Waldemar, 2005). Toutefois, dans notre échantillon, 3 de nos sujets avec TCL associés à une MA avaient des performances normales à ce test avec un profil neuropsychologique typique de MA.

Dans le vieillissement normal, une diminution des performances de dénomination des visages célèbres a été mise en évidence avec en particulier une plus grande susceptibilité aux interférences (Neumann, Obler, Gomes, & Shafer, 2009). Or plusieurs travaux menés chez des personnes âgées ont retrouvé une augmentation de la fréquence du phénomène du mot « sur le bout de la langue » avec le vieillissement, correspondant à une période pendant laquelle le nom recherché ne peut être énoncé mais avec une préservation de l'ensemble des connaissances sémantiques qui y sont associées. Dans notre étude, nous avons utilisé les scores stricts du GREMOTS c'est-à-dire la réponse spontanément donnée sans autocorrection, une réponse était juste uniquement si le nom et le prénom était donné complet. La connaissance des attributs (nationalité, métier ...) n'était pas prise en compte pour vérifier si l'échec était dû à un défaut de reconnaissance ou un défaut d'accès au nom.

c. Épreuves d'appariement de la BECS et PPTT :

La version mot du PPTT était moins sensible mais plus spécifique que la version image. À l'inverse, la version image de la BECS était moins sensible mais plus spécifique que la version mot. Nous n'avons pas mis en évidence de différence de performances entre les modalités verbale et non-verbale parmi nos sujets déficitaires. Pour nos sujets DS, nous avons une tendance à de meilleures performances dans les modalités images que dans les modalités mots. Une telle tendance a déjà été mise en évidence dans cette pathologie et serait due à des difficultés de traitement des informations verbales, reposant sur le lobe temporal gauche, par rapport aux informations non-verbales (J. S. Snowden et al., 2018).

5) Association aux performances neuropsychologiques :

Les mécanismes de l'atteinte sémantique pourraient être d'origine différente en fonction des pathologies et des dépôts protéiques responsables. Il n'a pas été réalisé d'analyse de corrélation entre les performances aux différents tests neuropsychologiques et les performances sémantiques car l'effectif n'était pas suffisant.

a. Performances exécutives :

L'étude du fonctionnement de la MS dans la MA a permis de mettre en évidence sa relation avec d'autres systèmes cognitifs en particulier les fonctions exécutives (Jefferies & Lambon Ralph, 2006). Dans notre travail nous ne retrouvons pas d'association significative entre la présence d'un déficit et des scores exécutifs moins bons. Dans la MA, l'atteinte des fonctions exécutives entraînerait une diminution de l'accès au stock sémantique (Eustache et al., 2006). Dans la DS, le déficit sémantique est plutôt rattaché à une perte du stock (Reilly et al., 2012). Les tâches utilisées dans notre étude mobiliseraient au minimum les ressources exécutives (réponse par oui/non dans les épreuves de vérification du GREMOTS ou par désignation possible dans les tests d'appariement) contrairement à d'autres tests comme les fluences verbales qui nécessitent un bon fonctionnement exécutif

b. Performance en mémoire épisodique verbale :

Nous ne retrouvons pas de différence significative entre les performances sémantiques et les performances en mémoire épisodique verbale. Les tâches d'évaluation de la ME en modalité verbale seraient soumises à des variables ne reposant pas que sur le fonctionnement mnésique mais aussi sur les caractéristiques phonologiques (effet de longueur et effet de proximité phonologique) (Baddeley, Thomson, & Buchanan, 1975; Conrad & Hull, 1964), sur des facteurs lexicaux (fréquence lexicale) (Hulme et al., 1997) et sur leurs caractéristiques sémantiques (effet de concrétude) (Campoy, Castellà, Provencio, Hitch, & Baddeley, 2015). Lors de l'encodage chez les sujets sains, la mise en place d'une stratégie sémantique serait plus lente avec sollicitation plus importante des ressources attentionnelles et exécutives mais reposerait alors sur l'activation des réseaux sémantiques correspondants. La trace mnésique serait alors plus forte et l'encodage de meilleure qualité (Campoy et al., 2015). La stratégie sémantique ne peut pas être correctement mise en œuvre par ces individus pendant l'encodage qui est alors sous-optimal. Cette hypothèse a été confortée par une méta-analyse d'Eikelboom qui retrouvait de moins bonnes performances en ME en modalité verbale par rapport à la

modalité non-verbale chez les patients atteints de DS. Cette dissociation n'existait pas dans les autres variants d'APP étudiés qui ne sont habituellement pas associés à une atteinte sémantique.

6) Données morphologiques :

Notre objectif secondaire reposait sur l'analyse morphologique macroscopique des lobes temporaux à l'aide d'une échelle visuelle de gradation de l'atrophie temporale (Zhi et al, en préparation). La recherche d'une atrophie asymétrique ou avec prédominance lobaire et souvent une aide au diagnostic par exemple dans les variants d'APP (Gorno Tempini et al., 2017) bien que nous n'observions une atrophie asymétrique prédominant à gauche que pour un seul sujet DS. Malheureusement, les données d'imagerie n'étaient pas disponibles pour l'ensemble de nos sujets et nous n'avons pas retrouvé de différence significative entre la présence d'un déficit sémantique et un grade d'atrophie temporale plus sévère. La plupart des études qui retrouvaient une corrélation entre les performances sémantiques et l'atrophie préférentielle temporale gauche ont été réalisées avec une analyse Voxel-based Morphometry (S. Joubert et al., 2017; Sven Joubert et al., 2010). Or cette technique repose sur une analyse fine du volume cérébrale beaucoup plus sensible que l'analyse macroscopique que nous avons utilisée.

7) Limites :

La principale limite de notre travail est l'effectif réduit de la population testée, du fait du temps restreint de recrutement des sujets au cours de leur démarche de soins courants. Bien que les résultats de notre étude doivent donc être interprétés avec prudence, ils sont bien le reflet de la pratique quotidienne, s'inscrivant dans une démarche pragmatique.

La présence de comorbidités psychiatriques n'a pas pu être prise en compte de manière systématique dans notre étude, alors qu'ils peuvent influencer les performances en MS. Par exemple, les symptômes dépressifs ont été associés à des performances sémantiques moins bonnes chez des sujets sans troubles cognitifs (Lehrner et al., 2017) et chez les sujets avec TCL de type amnésique (Brunet et al., 2011; Callahan, Joubert, & Tremblay, 2015). Cet élément mériterait d'être inclus dans les études futures de confirmation de l'utilisation potentielle de l'algorithme.

Il existe un biais d'incorporation spécifique au test de dépistage, défini comme la présence d'un des tests évalués dans la méthode de référence. En effet, pour un des deux centres de recrutement, soit 17 sujets, le bilan orthophonique standardisé incluait habituellement l'utilisation de la batterie du GREMOTS, dont la vérification écrite et la reconnaissance des visages célèbres. Bien que les orthophonistes aient été informées de ne pas tenir compte de ces tests pour conclure à l'existence de troubles sémantiques pour notre étude, les examinateurs avaient connaissances des performances des sujets. Les 2 patients pour lesquels il existait une inadéquation entre les conclusions du bilan orthophonique et l'algorithme étaient dans le groupe Lillois. Ils avaient tous les 2 des scores pathologiques à la reconnaissance des visages mais le sujet faux-positif avait aussi des performances déficitaires à la vérification écrite alors que la vérification orale était normale. Il est possible que la prise en compte de ce dernier score ait conduit l'examineur à le considérer comme non déficitaire. Pour le sujet faux-négatif, la vérification écrite était normale mais la vérification orale était pathologique, ce qui a pu conduire l'examineur dans ce second cas à considérer le sujet pathologique.

Enfin, bien que l'utilisation rapide de 2 tests permettant de dépister un trouble sémantique semble intéressante en pratique clinique, les deux épreuves du GREMOTS nécessitent actuellement une interface informatique et l'utilisation d'une licence, ce qui pourrait constituer une barrière à leur administration de manière standardisée.

VI. Conclusion

Ce travail, effectué dans deux CMRR différents, a permis de vérifier la validité de notre algorithme dans le dépistage des troubles sémantiques en lien avec une pathologie neurodégénérative. Sa sensibilité est de 93,8% et sa spécificité de 85,7%, ce qui en fait un excellent test de dépistage bien que notre effectif ait été limité et essentiellement composé de sujets avec TCL d'origine amyloïde. Aucun des autres tests évalués ne permettait d'obtenir des valeurs similaires, administré seul. La durée moyenne de passation des 2 premiers tests, la reconnaissance de visages célèbres et la vérification écrite, était de moins de 6 minutes, ce qui peut s'intégrer dans une consultation mémoire. L'utilisation de notre algorithme pourrait permettre une orientation adaptée des patients vers une prise en charge orthophonique des difficultés sémantiques.

ANNEXE

Caractéristiques démographiques, neuropsychologiques et sémantiques des sujets inclus

Patients	Caractéristiques démographiques			Caractéristiques pathologiques						Présence d'un déficit sémantique					Tests sémantiques					Imagerie				
	H/F	Age	D/G	NSC	Tableaux syndromiques	Durée d'évolution (mois)	Plainte de langage	MNSE (/30)	AP42 (ng/l)	Tau Total (ng/l)	P-Tau (ng/l)	Tomodensitométrie par Émission de Positons	Scalogramme ortho-phonique	Scalogramme algorithmique	BECS images	BECS mots	PPTT images	PPTT mots	Visages célèbres	Vérification écrite	Vérification orale	Délat IRM (mois)	Atrophie temporale gauche (grade)	Atrophie temporale droite (grade)
1	F	64	D	3	MA	48	+	27	-	-	-	oui	non	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
2	H	79	D	2	MA	12	+	20	-	-	-	oui	oui	+	+	+	-	+	+	+	0	1	1	
3	F	75	D	2	MA	36	-	24	722	827	145	non	non	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	F	81	D	1	MA	72	-	25	-	-	-	non	non	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
5	F	66	D	2	MA	24	-	22	694	415	78	non	non	-	-	-	-	+	-	-	0	1	1	
6	H	70	G	1	MA	36	+	23	501	842	133	oui	oui	-	-	+	-	+	+	+	8	2	2	
7	H	68	D	3	MA	36	-	24	539	449	73.5	non	non	+	-	-	+	+	+	-	-	-	-	
8	H	79	D	1	MA	24	-	30	-	-	-	oui	oui	+	+	+	-	-	+	+	3	1	1	
9	F	76	D	3	MA	72	-	20	318	569	100	oui	oui	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	
10	F	70	D	2	MA	24	+	20	914	691	96	oui	oui	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	
11	F	83	D	1	MA	36	+	21	-	-	-	oui	oui	+	+	+	+	+	+	+	0	2	3	
12	F	69	D	3	MA	24	+	24	793	514	70	oui	oui	+	-	-	-	+	+	+	3	2	1	
13	F	85	D	3	MA	48	+	22	-	-	-	oui	oui	+	+	+	+	+	+	+	0	2	2	
14	H	67	D	3	DS	60	+	24	1061	391	55	oui	oui	-	+	+	+	+	+	+	0	2	1	
15	F	66	D	2	DS	12	-	23	679	427	105	oui	oui	+	+	+	-	-	+	-	11	1	1	
16	H	60	G	3	DS	48	+	25	955	262	29	oui	oui	-	+	+	-	+	+	+	1	3	3	
17	H	56	D	2	DS	36	+	23	1067	209	33	oui	oui	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	
18	H	75	G	3	APPI	24	+	22	-	-	-	oui	oui	-	-	-	-	+	+	-	11	1	0	
19	H	65	G	2	APPI	24	+	23	274	641	130.3	oui	oui	+	+	+	+	+	+	+	3	1	1	
20	H	65	D	1	DLFte	24	-	23	-	-	-	non	non	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
21	H	70	D	2	DLFte	48	-	21	-	-	-	oui	oui	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	
22	F	70	D	1	PSP	36	+	28	-	-	-	non	non	-	-	-	-	-	-	-	0	0	0	
23	F	70	G	3	PSP	48	+	20	-	-	-	non	non	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

H : Homme, F : Femme, D : Droitier, G : Gaucher, NSC : Niveau Socio-Culturel, MMSE : Mini Mental State Examination, BECS : Batterie d'Évaluation des Connaissances Sémantiques, PPTT : Pyramid and Palm Tree Test, IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

BIBLIOGRAPHIE

- Adlam A, Bozeat S, Arnold R, Watson P, Hodges J. Semantic knowledge in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*. 2006;42(5):675–84.
- Adlam A, Patterson K, Bozeat S, Hodges J. The Cambridge Semantic Memory Test Battery: Detection of semantic deficits in Semantic Dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase*. 2010;16(3):1–15.
- Adlam A, Patterson K, Hodges J. "I remember it as if it were yesterday": Memory for recent events in patients with Semantic Dementia. *Neuropsychologia*. 2009;47(5):1344–51.
- Ahmed S, Arnold R, Thompson SA, Graham KS, Hodges JR. Naming of objects, faces and buildings in mild cognitive impairment. 2008;44:746–52.
- Alvarez P, Squire LR. Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. *Proc Natl Acad Sci*. 1994;91(15):7041–5.
- American Psychiatric Association. DSM V. 5th edition. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. Washington DC; 2013.
- Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Pérès K, Barberger-Gateau P, et al. Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*. 2008;64(5):492–8.
- Amieva H, Le Goff M, Stoykova R, Lafont S, Ritchie K, Tzourio C, et al. Trail Making Test A et B (version sans correction des erreurs) : normes en population chez des sujets âgés, issues de l'étude des Trois Cités. *Rev Neuropsychol*. 2009;1(3):210–20.
- Ash S, Ternes K, Bisbing T, Min NE, Moran E, York C, et al. Dissociation of quantifiers and object nouns in speech in focal neurodegenerative disease. *Neuropsychologia*. 2016;89:142–52.
- Baddeley A D, Emslie H, Nimmo-Smith I. *The Doors and People Test: A test of visual and verbal recall and recognition*. UK: Thames. Bury-St-Edmunds. 1994.
- Baddeley AD, Thomson N, Buchanan M. Word length and the structure of short-term memory. *J Verbal Learning Verbal Behav*. 1975;14(6):575–89.
- Badre D, Poldrack RA, Paré-Blagoev EJ, Insler RZ, Wagner AD. Dissociable controlled retrieval and generalized selection mechanisms in ventrolateral prefrontal cortex. *Neuron*. 2005;47(6):907–18.
- Barbeau EJ, Didic M, Joubert S, Guedj E, Koric L, Felician O, et al. Extent and neural basis of semantic memory impairment in mild cognitive impairment. *J Alzheimer's Dis*. 2012;28(4):823–37.
- Barker MS, Nelson NL, O'Sullivan JD, Adam R, Robinson GA. Energization and spoken language production: Evidence from progressive supranuclear palsy. *Neuropsychologia*. 2018;119:349–62.
- Bayles KA, Tomoeda CK, Trosset MW. Naming and categorical knowledge in Alzheimer's disease: The process of semantic memory deterioration. *Brain Lang*. 1990;39(4):498–10.
- Bézy C, Renard A, Pariente J. *La batterie Gremots : évaluation des troubles du langage dans les maladies neurodégénératives*. De Boeck. 2016.
- Bilocq V, de Partz M-P, Wilde V De, Pillon A, Seron X. *LEXIS : Tests pour le diagnostic des troubles lexicaux chez le patient aphasique*. Solal. Marseille; 2001.
- Bozeat S, Lambon Ralph MA, Patterson K, Garrard P, Hodges JR. Non-verbal semantic impairment in Semantic Dementia. *Neuropsychologia*. 2000;38(9):1207–15.
- Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*. 1991;82(4):239–59.
- Brandt J, Bakker A, Maroof D. Auditory Confrontation Naming in Alzheimer's Disease. *Clin Neuropsychol*. 2011;24(8):1326–38.
- Brunet J, Hudon C, Macoir J, Belleville S, Rousseau F, Bouchard RW, et al. The relation between depressive symptoms and semantic memory in amnesic Mild Cognitive Impairment and in Late-Life Depression. *J Int Neuropsychol Soc*. 2011;17(5):865–74.
- Burrell JR, Hodges JR. From FUS to fibs: What's new in Frontotemporal Dementia? *J Alzheimer's Dis*. 2010;21(2):349–60.
- Callahan BL, Joubert S, Tremblay M. Semantic memory impairment for biological and man-made objects in individuals with amnesic Mild Cognitive Impairment or Late-Life Depression. 2015;28(2):108–16.
- Callahan BL, Macoir J, Hudon C, Bier N, Chouinard N, Cossette-Harvey M, et al. Normative data for the Pyramids and Palm Trees Test in the Quebec-french population. *Arch Clin Neuropsychol*. 2010;25(3):212–7.
- Campoy G, Castellà J, Provencio V, Hitch GJ, Baddeley AD. Automatic semantic encoding in verbal short-term memory: Evidence from the concreteness effect. *Q J Exp Psychol*. 2015;68(4):759–78.
- Carroll E, Garrard P. Knowledge of living, nonliving and "sensory quality" categories in Semantic Dementia. *Neurocase*. 2005;11(5):338–50.
- Clague F, Dudas RB, Thompson SA, Graham KS, Hodges JR. Multidimensional measures of person knowledge and spatial associative learning: Can these be applied to the differentiation of Alzheimer's disease from Frontotemporal and Vascular Dementia? *Neuropsychologia*. 2005;43(9):1338–50.
- Cloutman L, Gottesman R, Chaudhry P, Davis C, Kleinman JT, Pawlak M, et al. Where (in the brain) do semantic errors come from? *Cortex*. 2009;45(5):641–9.

- Conrad R, Hull AJ. Information, acoustic confusion and memory span. *Br J Psychol.* 1964;55:429–32.
- Cousins KAQ, York C, Bauer L, Grossman M. Cognitive and anatomic double dissociation in the representation of concrete and abstract words in semantic variant and behavioral variant Frontotemporal degeneration. *Neuropsychologia.* 2016;84:244–51.
- Croisile B. Validation of the Rapid BATTERY of Denomination (BARD) in 382 controls and 1004 patients of a memory clinic. *Rev Neuro.* 2010;166(6–7):584–93.
- Damasio AR. Time-locked multiregional retroactivation: A systems-level proposal for the neural substrates of recall and recognition. *Cognition.* 1989;33(1–2):25–62.
- Daniele A, Barbier A, Di Giuda D, Vita MG, Piccininni C, Spinelli P, et al. Selective impairment of action-verb naming and comprehension in Progressive Supranuclear Palsy. *Cortex.* 2013;49(4):948–60.
- Daniele G, Caltagirone C, Carlesimo GA. The contribution of neurodegenerative diseases to the modelling of semantic memory : A new proposal and a review of the literature. *Neuropsychologia.* 2015;75:274–90.
- Davey J, Thompson HE, Hallam G, Karapanagiotidis T, Murphy C, De Caso I, et al. Exploring the role of the posterior middle temporal gyrus in semantic cognition: Integration of anterior temporal lobe with executive processes. *Neuroimage.* 2016;137:165–77.
- Davies RR, Graham KS, Xuereb JH, Williams GB, Hodges JR. The human perirhinal cortex and semantic memory. *Eur J Neurosci.* 2004;20(9):2441–6.
- Deloche G, Hannequin D, Dordain M, Metz-Lutz MN, Kremin H, Tessier C, et al. Diversity of patterns of improvement in confrontation naming rehabilitation: Some tentative hypotheses. *J Commun Disord.* 1997;30(1):11–22.
- Di Stefano F, Kas A, Habert MO, Decazes P, Lamari F, Lista S, et al. The phenotypical core of Alzheimer’s disease-related and nonrelated variants of the Corticobasal Syndrome: A systematic clinical, neuropsychological, imaging, and biomarker study. *Alzheimer’s Dement.* 2016;12(7):786–95.
- Didic M, Barbeau EJ, Felician O, Tramon E, Guedj E, Poncet M, et al. Which memory system is impaired first in Alzheimer’s disease? *J Alzheimer’s Dis.* 2011;27(1):11–22.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB. *Neurology.* 2000;55(11):1621–6.
- Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset P-J, Vellas B, Michel B. “The 5 words”: a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer’s disease. *Presse Med.* 2002;31(36):1696–9.
- Duong A, Whitehead V, Hanratty K, Chertkow H. The nature of lexico-semantic processing deficits in Mild Cognitive Impairment. *Neuropsychologia.* 2006;44(10):1928–35.
- Eikelboom WS, Janssen N, Jiskoot LC, van den Berg E, Roelofs A, Kessels RPC. Episodic and working memory function in Primary Progressive Aphasia: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;92:243–54.
- Esmonde T, Giles E, Xuereb J, Hodges J. Progressive Supranuclear Palsy presenting with dynamic aphasia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(4):403–10.
- Estévez-González A, García-Sánchez C, Boltos A, Otermin P, Pascual-Sedano B, Gironell A, et al. Semantic knowledge of famous people in Mild Cognitive Impairment and progression to Alzheimer’s disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;17(3):188–95.
- Eustache F, Giffard B, Rauchs G, Chetelat G, Piolino P, Desgranges B. [Alzheimer’s disease and human memory]. *La Maladie d’Alzheimer la Mem Hum.* 2006;162(10):929–39.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state.” *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189–98.
- Forseth KJ, Kadipasaoglu CM, Conner CR, Hickok G, Knight RT, Tandon N. A lexical semantic hub for heteromodal naming in middle fusiform gyrus. *Brain.* 2018;141(7):2112–26.
- Fox NC, Warrington EK, Seiffer AL, Agnew SK, Rossor MN. Presymptomatic cognitive deficits in individuals at risk of familial Alzheimer’s disease. A longitudinal prospective study. *Brain.* 1998;121(Pt 9):1631–9.
- Gagnon M, Barrette J, MacOir J. Language disorders in Huntington disease: A systematic literature review. *Cogn Behav Neurol.* 2018;31(4):179–92.
- Galobardès M. *Gauchères gauchers.* Riv’gauche. Paris; 2007.
- Garrard P, Maloney LM, Hodges JR, Patterson K. The effects of very early Alzheimer’s disease on the characteristics of writing by a renowned author. *Brain.* 2005;128(Pt 2):250–60.
- Gefen T, Gasho K, Rademaker A, Lalehzari M, Weintraub S, Rogalski E, et al. Clinically concordant variations of Alzheimer pathology in aphasic versus amnesic Dementia. *Brain.* 2012;135(Pt 5):1554–65.
- González J, Barros-Loscerciales A, Pulvermüller F, Meseguer V, Sanjuán A, Belloch V, et al. Reading cinnamon activates olfactory brain regions. *Neuroimage.* 2006;32(2):906–12.
- 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;76(11):1006–14.
- Gorno-Tempini ML, Wenman R, Price C, Rudge P, Cipolotti L. Identification without naming: A functional neuroimaging study of an anomia patient. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(3):397–400.
- Greene SJ, Killiany RJ. Hippocampal subregions are differentially affected in the progression to Alzheimer’s disease. *Anat Rec.* 2012;295(1):132–40.
- Gurnani AS, Gavett BE. The Differential Effects of Alzheimer’s Disease and Lewy Body Pathology on Cognitive Performance: a Meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2017;27(1):1–17.

- Hammelrath C, Rotru R, Wilhem S. DVL 38 : élaboration et standardisation d'un test de dénomination de verbes lexicaux. *Glossa*. 2000;73:16–28.
- Harciarek M, Kertesz A. Primary Progressive Aphasias and their contribution to the contemporary knowledge about the brain-language relationship. *Neuropsychol Rev*. 2011;21(3):271–87.
- Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AMT, Neary D, du Plessis D, et al. Sensitivity and specificity of FTDC criteria for behavioral variant Frontotemporal Dementia. *Neurology*. 2013;80(20):1881–7.
- Henry J, Phillips L. Covariates of production and perseveration on tests of phonemic, semantic and alternating fluency in normal aging. *Aging, Neuropsychol Cogn*. 2006;13(3–4):529–51.
- Henry JD, Crawford JR, Phillips LH. Verbal fluency performance in dementia of the Alzheimer's type: A meta-analysis. *Neuropsychologia*. 2004;42(9):1212–22.
- Herbert V, Brookes RL, Markus HS, Morris RG. Verbal fluency in cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2014;20(4):413–21.
- Hillis AE, Caramazza A. Category-specific naming and comprehension impairment: A double dissociation. *Brain*. 1991;114(Pt 5):2081–94.
- Hodges JR, Miller B. The neuropsychology of frontal variant Frontotemporal Dementia and Semantic Dementia. Introduction to the special topic papers: Part II. *Neurocase*. 2001;7(2):113–21.
- Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia: Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain*. 1992;115(Pt 6):1783–806.
- Hoening K, Grothe J, Sim E-J, Kiefer M, Herrnberger B. The sound of concepts: Four markers for a link between auditory and conceptual brain systems. *J Neurosci*. 2008;28(47):12224–30.
- Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M, Kurz C, Josephs KA, Lang AE, et al. Clinical diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society criteria. *Mov Disord*. 2017;32(6):853–64.
- Howard D, Patterson K. The Pyramids and Palm Trees Test : a test of semantic access from words and pictures. Bury St Ed. 1992.
- Hu WT, McMillan C, Libon D, Leight S, Forman M, Lee VMY, et al. Multimodal predictors for Alzheimer disease in nonfluent Primary Progressive Aphasia. *Neurology*. 2010;75(7):595–602.
- Hulme C, Roodenrys S, Brown GDA, Schweickert R, Martin S, Stuart G. Word-frequency effects on short-term memory tasks: Evidence for a reintegration process in immediate serial recall. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1997;23(5):1217–32.
- Irish M, Bunk S, Tu S, Kamminga J, Hodges JR, Hornberger M, et al. Preservation of episodic memory in Semantic Dementia: The importance of regions beyond the medial temporal lobes. *Neuropsychologia*. 2016;29(81):50–60.
- Jefferies E, Lambon Ralph MA. Semantic impairment in Stroke aphasia versus Semantic Dementia: A case-series comparison. *Brain*. 2006;126(Pt 8):2132–47.
- Jefferies E, Patterson K, Ralph MAL. Deficits of knowledge versus executive control in semantic cognition: Insights from cued naming. *Neuropsychologia*. 2008;47(2):649–58.
- Joanette Y, Nespoulous J, Roch Lecours A. MT 86 - Protocole Montréal-Toulouse d'examen linguistique de l'aphasie. Ortho Edit. Isbergues; 1998.
- Joubert S, Brambati SM, Ansado J, Barbeau EJ, Felician O, Didic M, et al. The cognitive and neural expression of semantic memory impairment in Mild Cognitive Impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2010;48(4):978–88.
- Joubert S, Felician O, Barbeau EJ, Didic M, Poncet M. Patterns of semantic memory impairment in Mild Cognitive Impairment. *Behav Neurol*. 2008;19(1–2):35–40.
- Joubert S, Vallet G, Montembeault M, Boukadi M, Laforce R, Rouleau I, et al. Comprehension of concrete and abstract words in the semantic variant of Primary Progressive Aphasia and in Alzheimer's disease: a behavioral and neuroimaging study. *Brain Lang*. 2017;170:93–102.
- Kiefer M, Pulvermüller F. Conceptual representations in mind and brain: Theoretical developments, current evidence and future directions. *Cortex*. 2012;48(7):805–25.
- Lacour M. Dépistage des troubles sémantiques dans la maladie d'Alzheimer (stades prodromal et léger). Rouen; 2016.
- Laisney M, Giffard B, Belliard S, de la Sayette V, Desgranges B, Eustache F. When the zebra loses its stripes: Semantic priming in early Alzheimer's disease and Semantic Dementia. *Cortex*. 2011;47(1):35–46.
- Lambon Ralph MA, Cipolotti L, Manes F, Patterson K. Taking both sides: Do unilateral anterior temporal lobe lesions disrupt semantic memory? *Brain*. 2010;133(11):3243–55.
- Lambon Ralph MA, Pobric G, Jefferies E. Conceptual knowledge is underpinned by the temporal pole bilaterally: Convergent evidence from rTMS. *Cereb Cortex*. 2009;19(4):832–8.
- Langlois R, Joubert S, Benoit S, Dostie V, Rouleau I. Memory for Public Events in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: The Importance of Rehearsal. *J Alzheimer's Dis*. 2016;50(4):1023–33.
- Lehrner J, Coutinho G, Mattos P, Moser D, Pflüger M, Gleiss A, et al. Semantic memory and depressive symptoms in patients with subjective cognitive decline, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatrics*. 2017;29(7):1123–35.

- Leyhe T, Müller S, Eschweiler GW, Saur R. Deterioration of the memory for historic events in patients with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2010;48(14):4093–101.
- 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 β -amyloid imaging. *Brain*. 2011;134(Pt 10):3030–43.
- Libon DJ, Rascovsky K, Powers J, Irwin DJ, Boller A, Weinberg D, et al. Comparative semantic profiles in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2013;(136):2497–2509.
- Lindeboom J, Schmand B, Tulner L, Walstra G, Jonker C. Visual association test to detect early dementia of the Alzheimer type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(2):126–33.
- Loureiro SI, Lefebvre L. The SQK: a semantic knowledge questionnaire to specify the severity of semantic deterioration in Alzheimer's disease patients. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2015;13(2):225–33.
- Lukatela K, Malloy P, Jenkins M, Cohen R. The naming deficit in early Alzheimer's and vascular dementia. *Neuropsychology*. 1998;12(4):565–72.
- Luzzi S, Baldinelli S, Ranaldi V, Fabi K, Cafazzo V, Fringuelli F, et al. Famous faces and voices: Differential profiles in early right and left Semantic Dementia and in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2017;94(118–128).
- Lyons F, Kay J, Hanley JR, Haslam C. Selective preservation of memory for people in the context of semantic memory disorder: Patterns of association and dissociation. *Neuropsychologia*. 2006;44(14):2887–98.
- Macoir J, Fossard M, Lefebvre L, Monetta L, Renard A, Tran TM, et al. Detection Test for Language Impairments in Adults and the Aged - A New Screening Test for Language Impairment Associated with Neurodegenerative Diseases: Validation and Normative Data. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2017;32(7):382–92.
- Macoir J, Laforce R, Monetta L, Wilson M. [Language deficits in major forms of dementia and primary progressive aphasia: an update according to new diagnostic criteria]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2014;12(2):199–208.
- Mahieux-Laurent F, Fabre C, Galbrun E, Dubrulle A, Moroni C. Validation d'une batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles pour consultation Mémoire. Évaluation chez 419 témoins, 127 patients atteints de troubles cognitifs légers et 320 patients atteints d'une démence. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165(6–7):560–7.
- Martinaud O, Opolczynski G, Gaillard MJ, Hannequin D. Relevant category-specific effect on naming in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(5):413–8.
- Mazaux J, Orgogozo J. Échelle d'évaluation de l'aphasie (BDAE). In: Éditions : ECPA. Paris; 1982.
- McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of Dementia with Lewy Bodies. *Neurology*. 2017;89(1):88–100.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. *Neurology*. 2005;65(12):1862–72.
- McKhann G, Knopman DS, Chertkow H, Hyman B, Jack CR, Kawas C, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):263–9.
- Meinzer M, Flaisch T, Wilser L, Eulitz C, Rockstroh B, Conway T, et al. Neural signatures of semantic and phonemic fluency in young and old adults. *J Cogn Neurosci*. 2009;21(10):2007–18.
- Merck C, Charnallet A, Auriacombe S, Belliard S, Hahn-Barma V, Kremin H, et al. La batterie d'évaluation des connaissances sémantiques du GRECO (BECS-GRECO) : validation et données normatives. *Rev Neuropsychol*. 2011;3(4):235–55.
- Miller ZA, Mandelli ML, Rankin KP, Henry ML, Babiak MC, Frazier DT, et al. Handedness and language learning disability differentially distribute in Progressive Aphasia variants. *Brain*. 2013;136(Pt 11):3461–73.
- Montembeault M, Brambati S, Joubert S, Boukadi M, Chapleau M, Laforce R, et al. Naming unique entities in the semantic variant of Primary Progressive Aphasia and Alzheimer's disease: Towards a better understanding of the semantic impairment. *Neuropsychologia*. 2017;95:11–20.
- Moreno-martínez FJ, Rodríguez-rojo IC. The Neural Basis of Cognition The Nombela 2.0 semantic battery: an updated Spanish instrument for the study of semantic processing. *Neurocase*. 2015;21(6):37–41.
- Moss HE, Kopelman MD, Cappelletti M, de Mornay Davies P, Jaldow E. Lost for words or loss of memories? Autobiographical memory in Semantic Dementia. *Cogn Neuropsychol*. 2003;20(8):703–32.
- Mummery CJ, Patterson K, Wise RJS, Vandenberg R, Price CJ, Hodges JR. Disrupted temporal lobe connections in Semantic Dementia. *Brain*. 1999;122(Pt 1):61–73.
- Neumann Y, Obler LK, Gomes H, Shafer V. Phonological vs sensory contributions to age effects in naming: An electrophysiological study. *Aphasiology*. 2009;23(7–8):1028–39.
- Nousia A, Siokas V, Aretouli E, Messinis L, Aloizou AM, Martzoukou M, et al. Beneficial effect of multidomain cognitive training on the neuropsychological performance of patients with Early-Stage Alzheimer's Disease. *Neural Plast*. 2018;2845176.
- Onyike CU, Diehl-Schmid J. The epidemiology of frontotemporal dementia. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):130–7.

- Park DC, Lautenschlager G, Hedden T, Davidson NS, Smith AD, Smith PK. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging*. 2002;177(2):299–320.
- Patterson K, Nestor PJ, Rogers TT. Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2007;8(12):976–87.
- Perry RJ, Hodges JR. Relationship between functional and neuropsychological performance in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2000;14(1):1–10.
- Poldrack RA, Wagner AD, Prull MW, Desmond JE, Glover GH, Gabrieli JDE. Functional specialization for semantic and phonological processing in the left inferior prefrontal cortex. *Neuroimage*. 1999;10(1):15–35.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of Frontotemporal Dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2456–77.
- Reilly J, Peele J, Antonucci S, Grossman M. Anomia as a marker of distinct semantic memory impairments in Alzheimer's disease and Semantic Dementia. *Neuropsychology*. 2012;25(4):413–26.
- Rey A. Manuel du test de copie d'une figure complexe de A. Rey. Paris Les Ed du Cent Psychol Appliquée. 1959.
- Rice GE, Caswell H, Moore P, Hoffman P, Lambon Ralph MA. The roles of left versus right anterior temporal lobes in semantic memory: A neuropsychological comparison of postsurgical temporal lobe epilepsy patients. *Cereb Cortex*. 2018;28(4):1487–501.
- Rohrer JD, Ridgway GR, Modat M, Ourselin S, Mead S, Fox NC, et al. Distinct profiles of brain atrophy in Frontotemporal Lobar Degeneration caused by Progranulin and Tau mutations. *Neuroimage*. 2010;53(3):1070–6.
- Routier A, Habert MO, Bertrand A, Kas A, Sundqvist M, Mertz J, et al. Structural, microstructural, and metabolic alterations in Primary Progressive Aphasia variants. *Front Neurol*. 2018;9:766.
- Schmidt R, Freidl W, Fazekas F, Reinhart B, Grieshofer P, Koch M, et al. The Mattis Dementia Rating Scale: normative data from 1,001 healthy volunteers. *Neurology*. 1994;44(5):964–6.
- Shebani Z, Patterson K, Nestor PJ, Diaz-de-Greñu LZ, Dawson K, Pulvermüller F. Semantic word category processing in Semantic Dementia and Posterior Cortical Atrophy. *Cortex*. 2017;93:92–107.
- Singoret J-L, Allard M, Benoit N, Bolgert F, Bonvarlet M, Eustache F. Evaluation des troubles de mémoire et des désordres cognitifs associés : BEC 96. Laboratoire. Paris; 1989.
- Snowden J, Griffiths H, Neary D. Semantic Dementia: Autobiographical contribution to preservation of meaning. *Cogn Neuropsychol*. 1994;21(17):607–14.
- Snowden JS, Harris JM, Thompson JC, Kobylecki C, Jones M, Richardson AM, et al. Semantic Dementia and the left and right temporal lobes. *Cortex*. 2018;107:188–203.
- Snowdon DA, Kemper SJ, Mortimer JA, Greiner LH, Wekstein DR, Markesbery WR. Linguistic ability in early life and cognitive function and Alzheimer's disease in late life: Findings from the Nun Study. *J Am Med Assoc*. 1996;275(7):528–32.
- Squire LR, Alvarez P. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr Opin Neurobiol*. 1995;5(2):169–77.
- Thomas-Antérion C, Puel M, Bernasconi B, Lemesle B, Bezy C, Borg C. Évaluation rapide de la mémoire concernant les personnes célèbres Apport de la batterie TOP-10. *NPG Neurol*. 2006;6:37–43.
- Thomas-Antérion C, Puel M. La mémoire collective, mémoire des événements publics et des célébrités : les batteries EVE 30 et TOP 30. Solal. Marseille; 2006.
- Thomas-Antherion C, Laurent B. Les marqueurs neuropsychologiques du diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Rev Neurol (Paris)*. 2006;162(10):913–20.
- Tiepol S, Luthardt J, Patt M, Hesse S, Hoffmann KT, Weise D, et al. Early after Administration [11 C]PiB PET images correlate with cognitive dysfunction measured by the CERAD yest battery. *J Alzheimer's Dis*. 2019;68(1):65–76.
- Tomasello R, Garagnani M, Wennekers T, Pulvermüller F. Brain connections of words, perceptions and actions: A neurobiological model of spatio-temporal semantic activation in the human cortex. *Neuropsychologia*. 2017;98:111–29.
- Tran TM, Godefroy O. La Batterie d'Évaluation des Troubles Lexicaux : effet des variables démographiques et linguistiques, reproductibilité et seuils préliminaires. *Rev Neuropsychol*. 2001;3(1):52–69.
- Tulving E. Origin of autoeosis in episodic memory. In: *The Nature of Remebering: Essays in Honor of Robert G Crowder*. Washington DC; 2001.
- Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J., Kalafat M, Calicis F, Wyns C. L'épreuve de rappel libre/ rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). In: *L'évaluation des troubles de la mémoire : présentation de quatre tests de mémoire épisodique avec leur étalonnage*. Solal. Marseille; 2004. p. 25–47.
- Verma M, Howard RJ. Semantic memory and language dysfunction in early Alzheimer's disease: A review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(12):1209–17.
- Visser M, Jefferies E, Embleton K V., Ralph MAL. Both the middle temporal gyrus and the ventral anterior temporal area are crucial for multimodal semantic processing: Distortion-corrected fMRI evidence for a

- double gradient of information convergence in the temporal lobes. *J Cogn Neurosci*. 2012;24(8):1766–78.
- Vogel A, Gade A, Stokholm J, Waldemar G. Semantic memory impairment in the earliest phases of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19(2–3):75–81.
- Wang X, Bernhardt BC, Karapanagiotidis T, De Caso I, Gonzalez Alam TR del J, Cotter Z, et al. The structural basis of semantic control: Evidence from individual differences in cortical thickness. *Neuroimage*. 2018;181:480–9.
- Warrington EK, Crutch SJ. A within-modality test of semantic knowledge: The Size/Weight Attribute Test. *Neuropsychology*. 2007;21(6):803–11.
- Warrington EK, James M. *The Visual Object and Space Battery Perception*. Bury St Ed. 1991.
- Warrington EK, Shallice T. Category specific semantic impairments. *Brain*. 1984;107(Pt 3):829–54.
- Weintraub S, Wicklund AH, Salmon DP. *The neuropsychological profile of Alzheimer disease*. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2012.
- Ye BS, Jeon S, Ham JH, Lee JJ, Lee JM, Lee HS, et al. Dementia-Predicting Cognitive Risk Score and Its Correlation with Cortical Thickness in Parkinson Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2017;44(3–4):203–12.
- Yoon JH, Lee JE, Yong SW, Moon SY, Lee PH. The Mild Cognitive Impairment stage of Dementia with Lewy Bodies and Parkinson disease: A comparison of cognitive profiles. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(2):151–5.
- Zannino GD, Perri R, Salamone G, Di Lorenzo C, Caltagirone C, Carlesimo GA. Manipulating color and other visual information influences picture naming at different levels of processing: Evidence from Alzheimer subjects and normal controls. *Neuropsychologia*. 2010;48(9):2571–8.
- Zhang Y, Wang K, Yue C, Mo N, Wu D, Wen X, et al. The motor features of action verbs: fMRI evidence using picture naming. *Brain Lang*. 2018;179:22–32.

RÉSUMÉ

Introduction : La mémoire sémantique (MS) regroupe l'ensemble des connaissances générales sur le monde. Elle repose sur des réseaux néocorticaux étendus qui convergent vers des « hubs » centraux situés au niveau des lobes temporaux. L'atteinte de la MS est au premier plan dans la démence sémantique (DS). Bien qu'elle soit fréquente dans la maladie d'Alzheimer (MA) et les maladies apparentées, elle n'est pas systématiquement recherchée car son évaluation exhaustive nécessite la réalisation, coûteuse en temps, de plusieurs tests.

Objectif : L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la performance d'un algorithme rapide de dépistage des troubles sémantiques, élaboré lors d'un précédent travail dans une population de sujets atteints de troubles cognitifs légers (TCL) d'origine neurodégénérative. L'objectif secondaire était d'étudier son lien avec l'atrophie temporale.

Méthode : Il s'agit d'une étude prospective, bi-centrique, menée dans les Centre de Mémoire de Ressource et de Recherche de Rouen et de Lille, de juin 2017 à avril 2019, incluant des sujets avec TCL d'origine neurodégénérative ayant un MMSE ≥ 20 . Les performances de dépistage des troubles sémantiques de l'algorithme ont été comparées à un bilan orthophonique standard. L'algorithme reposait sur le test de dénomination orale des visages célèbres et la vérification écrite du GREMOTS, auxquels s'ajoutait la version image du « Pyramid and Palm Tree Test » (PPTT) si besoin. La valeur diagnostique des tests sémantiques d'intérêt a été évaluée individuellement à l'aide de la méthode bayésienne (PPTT versions mot et image, vérification orale et écrite et dénomination des visages célèbres du GREMOTS). Enfin, quand l'IRM cérébrale était disponible, l'atrophie temporale interne était évaluée à l'aide d'une échelle visuelle de gradation 0 à 3.

Résultats : La population était composée de 23 patients, dont 13 MA, 4 DS, 2 dégénérescences lobaires fronto-temporales – variant comportemental, 2 aphasies progressives primaires logopéniques et 2 paralysies supranucléaires progressives. L'âge moyen était de 71 ans [56-85]. L'utilisation de l'algorithme permettait de classer correctement 15 sujets déficitaires avec une sensibilité de 93,8% [IC:42.1%-99.6%] et une spécificité de 85,7% [IC:69.8%-99.8%]. Un sujet était considéré déficitaire par notre algorithme mais pas par le bilan standard et un sujet n'était pas retenu déficitaire alors qu'il l'était par le bilan standard. La durée moyenne de passation des 2 premiers tests de notre algorithme était de 5,6 minutes [2,9-10,3]. Pour les 4 sujets nécessitant le troisième test pour conclure, la durée moyenne était de 13,6 minutes [8,3-17,8]. Les performances aux tests neuropsychologiques standards étaient similaires dans les deux groupes, avec ou sans déficit sémantique. L'effectif pour l'analyse IRM était insuffisant pour conclure sur le lien éventuel entre la sévérité de l'atrophie temporale interne et la présence d'un déficit sémantique.

Conclusion : L'algorithme proposé permet de dépister de manière fiable l'atteinte de la MS chez des sujets avec TCL d'origine neurodégénérative. L'utilisation des deux premiers tests (dénomination orale des visages célèbres et vérification écrite du GREMOTS) en moins de 6 minutes pourrait s'intégrer dans une consultation mémoire et permettre une orientation des patients vers une prise en charge orthophonique rapide et adaptée.