



HAL
open science

Les déterminants lésionnels en IRM de l'apathie dans les maladies neurodégénératives corticales

Frédéric Syriani

► **To cite this version:**

Frédéric Syriani. Les déterminants lésionnels en IRM de l'apathie dans les maladies neurodégénératives corticales. Neurosciences. 2020. dumas-02950714

HAL Id: dumas-02950714

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02950714v1>

Submitted on 13 Apr 2022

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

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

Université de Picardie – Jules Verne

UFR de Médecine d'Amiens

Année 2020

Thèse n°2020 - 72

**LES DETERMINANTS LESIONNELS EN IRM DE L'APATHIE DANS LES
MALADIES NEURODEGENERATIVES CORTICALES**

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Olivier Godefroy

Thèse pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Médecine

Neurologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 7 juillet 2020

Par

Frédéric Syriani

Membres du Jury :

Président du Jury : Monsieur le Professeur Olivier Godefroy

Assesseurs : Monsieur le Professeur Jean-Marc Constans

Monsieur le Professeur Pierre-Louis Doutrelot

Monsieur le Professeur Frédéric Bloch

Monsieur le Professeur Olivier GODEFROY

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Neurologie)

Directeur du Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies (UR UPJV 4559).

Chef du Service de Neurologie

Pôle "Autonomie"

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Monsieur le Professeur,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse et de m'avoir accordé votre confiance pour mener à bien ce travail. La qualité de votre encadrement et vos remarques m'ont beaucoup aidé.

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie

Coresponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE

Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale

Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IRM de recherche du GIE Faire Face

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale)

Pôle Imagerie

Monsieur le Professeur,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury de cette thèse.

Monsieur le Professeur Pierre-Louis DOUTRELLOT

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Médecine physique et de Réadaptation)

Centre d'activité MPR Neurologique

Pôle "Autonomie"

Monsieur le Professeur,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury de cette thèse.

Monsieur le Professeur Frédéric BLOCH
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef du service de Gériatrie
(Gériatrie)

Monsieur le Professeur,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'être membre du jury de cette thèse.

TABLE DES MATIERES

1. Introduction.....	8
1.1 Définitions et modèles conceptuels de l'apathie	
1.2 Prévalence de l'apathie dans les maladies neurodégénératives à prédominance corticales	
1.3 Conséquences et implications de l'apathie	
1.4 Corrélats anatomiques de l'apathie dans les maladies neurodégénératives à prédominance corticale	
1.4.1 Corrélats anatomiques de l'apathie dans la MA	
1.4.2 Corrélats anatomiques de l'apathie dans la DFT	
1.4.3 Corrélats anatomiques de l'apathie dans les autres maladies neurodégénératives à prédominance corticale	
1.4.4 Corrélats anatomiques des 3 composantes de l'apathie	
1.4.5 Incertitudes persistantes	
1.5 Objectifs	
2. Population.....	15
2.1 Critères d'inclusion	
2.2 Critères d'exclusion	
2.3 Population sélectionnée, données démographiques et cliniques	
2.4 Bilan neuropsychologique (BNP)	
2.5 IRM cérébrale : acquisition, analyses visuelle et morphométrique au niveau du voxel (VBM)	
2.5.1 Acquisition	
2.5.2 Analyse visuelle	
2.5.3 Segmentation encéphalique et préparation de l'analyse morphométrique au niveau du voxel (VBM)	
3. Statistiques.....	23
3.1 Analyse des variables comportementales	
3.1.1 Fréquence de l'hypoactivité-apathie	
3.1.2 Association entre sévérité de l'hypoactivité-apathie, étiologie du trouble neurocognitif	

3.1.2.1	Sévérité de l'hypoactivité-apathie et étiologie du TNC	
3.1.2.2	Association aux facteurs cliniques, performance cognitive globale et symptomatologie dépressive	
3.1.2.3	Interaction entre étiologie du TNC et association aux performances cognitives globales et symptomatologie dépressive	
3.2	Analyse des déterminants lésionnels	
3.2.1	Analyses de corrélations anatomo-cliniques morphométriques au niveau du voxel (VBM).	
3.2.1.1	Densité de SG associée à l'hypoactivité-apathie	
3.2.1.2	Densité de SG associée à chacun des trois composants du score de l'hypoactivité-apathie	
3.2.2	Déterminants lésionnels de l'hypoactivité-apathie	
4.	Résultats.....	26
4.1	Analyses des variables comportementales	
4.1.1	Hypoactivité-apathie : fréquence	
4.1.2	Sévérité de l'hypoactivité-apathie et étiologie du TNC	
4.1.3	Association aux facteurs cliniques, performance cognitive	
4.1.4	Interaction entre étiologie du TNC et association hypoactivité-apathie avec les troubles cognitifs et dépressifs	
4.2	Analyse des déterminants lésionnels	
4.2.1	Densité de SG associée à l'hypoactivité-apathie	
4.2.2	Densité de SG associée à chacun des trois composants du score de l'hypoactivité-apathie	
4.2.3	Déterminants lésionnels de l'hypoactivité-apathie	
5.	Discussion.....	34
6.	Conclusion.....	37
7.	Références.....	38
8.	Annexes.....	44

1. Introduction

Les maladies neurodégénératives à prédominance corticale incluent la Maladie d'Alzheimer (MA), la Maladie à Corps de Lewy (MCL), la Dégénérescence lobaire Fronto-Temporale (DFT), la Dégénérescence Cortico-Basale (DCB) auxquelles s'associe fréquemment la Paralyse Supra-Nucléaire progressive (PSP) (Murley et al., 2020). Ces maladies concernent une portion croissante de la population, avec pour la MA seule, 900 000 personnes atteintes en France en 2018 (donnée Inserm). Si la symptomatologie de ces maladies est bien connue, le mécanisme de certains troubles reste mal compris. Cela concerne notamment l'hypoactivité avec apathie, trouble comportemental fréquemment observé dans ces affections.

1.1 Définitions et modèles conceptuels de l'apathie

L'apathie a été définie par Marin comme un manque de motivation qui peut s'exprimer dans les champs cognitifs, comportementaux et émotionnels de la vie humaine (Marin et al., 1991). Les auteurs ont ainsi proposé de différencier « l'apathie syndrome » de « l'apathie symptôme ». L'apathie syndrome correspondant à un défaut de motivation, alors que l'apathie symptôme, considérée comme secondaire, découlerait de la présence de troubles cognitifs, d'un niveau de conscience altéré et/ou de la présence d'une détresse émotionnelle. L'apathie est souvent attribuée à un trouble de la motivation qui affecte le comportement dirigé, l'activité cognitive et les émotions (Robert et al., 2009).

Levy et Dubois (2006) ont défini l'apathie comme un syndrome comportemental observable, sur le plan cognitif, émotionnel et d'auto-activation psychique, consistant en une réduction quantitative des comportements volontaires dirigés vers un ou plusieurs buts. Contrairement à Marin et al. (1991), Levy et Dubois (2006) affirment qu'il n'existe pas de syndrome apathique unique, mais différentes formes d'état apathique associées à des perturbations fonctionnelles et/ou à des substrats neuronaux déficients. Cette conception, qui s'appuie sur le modèle cognitif du comportement dirigé vers un but (Brown et al., 2000) décompose les processus permettant la réalisation d'un comportement dirigé vers un but, allant de l'intention initiale jusqu'à l'initiation de l'action en passant par les processus de sélection, de programmation et de représentation de l'action elle-même. Selon Levy et Dubois, l'apathie serait la conséquence d'une perturbation de « l'activation des pensées » et d'une élaboration défectueuse des « plans d'actions » dans l'initiation des programmes moteurs. Ce modèle, en plus de ramener l'apathie à un comportement observable et donc plus facilement évaluable, donne lieu à des hypothèses étiologiques distinctes. Un comportement dit apathique peut avoir de multiples origines et peut

s'exprimer à travers les différentes dimensions cognitive, émotionnelle et d'auto-activation psychique.

Le diagnostic de ce trouble a été compliqué par les considérations concernant son mécanisme, ce dont témoigne la multiplicité de termes pour désigner des conditions se recouvrant (apathie, aboulie, apragmatisme, anhédonie, aspontanéité, etc.). Afin que ces considérations n'obscurcissent pas le diagnostic, le groupe de réflexion sur l'évaluation des fonctions exécutives (GREFEX) a défini ce trouble sur la base de la modification comportementale cardinale, l'hypoactivité globale, dans ses dimensions cognitive, émotionnelle et de l'action motrice, ainsi que l'absence d'explication par un trouble sensorimoteur, psychiatrique ou cognitif (Godefroy, 2003 ; Godefroy et al., 2004). Cette approche sépare donc clairement les hypoactivités avec apathie « vraies » de celles associées à une autre condition, au premier rang desquelles la dépression, les troubles moteurs (paralysies et parésie, syndromes parkinsoniens et cérébelleux notamment) et sensoriels (troubles visuels notamment).

1.2 Prévalence de l'apathie dans les maladies neurodégénératives à prédominance corticale

La prévalence du syndrome hypoactivité globale avec apathie au sein de ces maladies atteint, selon les études, 60% en moyenne dans la MA et jusque 90% pour la DFT (Ishii et al., 2009 ; Godefroy et al., 2016).

Tableau N°1 : Prévalence de l'apathie dans les maladies neurodégénératives corticales.

	Prévalence
Troubles neurocognitifs légers	15 à 40%
Paralysie supra-nucléaire progressive	22 à 91%
Dégénérescence cortico-basale	40%
Dégénérescence lobaire fronto-temporale	89 à 100%
Maladie à corps de Lewy	52%
Maladie d'Alzheimer	60%

D'après Ishii et al., 2009

1.3 Conséquences et implications de l'apathie

L'apathie se traduit par une diminution d'intérêt pour la plupart des activités, une diminution de la productivité, de la volonté et de l'initiative. L'altération concerne la capacité du sujet à initier et à maintenir une action volontaire dirigée jusqu'à l'accomplissement du but. Ce déficit induit une perturbation significative du fonctionnement socio-familial. Les patients apathiques deviennent en effet dépendants de l'entourage, ce qui induit un fardeau supplémentaire pour les aidants (Robert et al., 2007).

L'apathie constituerait un facteur pronostic indépendant de la survie pour les malades atteints de DFT (Lansdall et al., 2019).

1.4 Corrélats anatomiques de l'apathie dans les maladies neurodégénératives à prédominance corticale

1.4.1 Corrélats anatomiques de l'apathie dans la MA

Une étude anatomopathologique post mortem comportant 31 patients MA trouve une relation significative entre l'intensité de l'apathie et la densité de la dégénérescence neurofibrillaire au sein du cortex cingulaire antérieur (CCA) gauche (Tekin et al., 2001).

Ce résultat a été confirmé par une seconde étude de 29 patients (Marshall et al., 2006). Le score d'apathie n'était pas corrélé au dernier MMSE, à l'âge, à l'éducation ou à la durée de la maladie. Une relation entre le CCA gauche et l'apathie était retrouvée en prenant comme covariable les autres troubles comportementaux évalués par l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI) ce qui est en faveur d'une relation spécifique entre l'apathie et le CCA gauche (Marshall et al., 2006).

La revue systématique de la littérature de Boublay et al (2016) suggère que l'apathie est majoritairement corrélée aux changements morphologiques de l'hémisphère gauche et en particulier le cortex frontal, notamment frontobasale et ses connexions avec les ganglions de la base. En bon accord, deux études utilisant différentes méthodes d'analyse de corrélations anatomocliniques (analyse de régression multiple basée sur le voxel ; analyse automatisée en pipeline basée sur l'épaisseur corticale et la mesure du volume) trouvent une association entre atrophie du CCA, du cortex préfrontal dorso-latéral (DLPFC), du putamen et du noyau caudé gauches et apathie chez les patients atteints de MA (Bruen et al., 2008 ; Tunnard et al., 2011).

1.4.2 Corrélats anatomiques de l'apathie dans la DFT

La revue de la littérature de Ducharme et al (2018) étudie les corrélats anatomiques de l'apathie analysés par la méthode Voxel-based morphometry (VBM) basée sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM) (Tableau N°2) et montre la diversité des régions impliquées selon les études avec toutefois une prédominance droite et de structures diverses au sein des lobes frontaux.

Tableau N°2 : Corrélats anatomiques de l'apathie dans la dégénérescence lobaire fronto-temporale.

Auteurs	Année	Population N=	Echelle apathie	Résultats
Rosen et al.	2005	148	NPI	Portion ventro-médiale de F1 droit
Zamboni et al.	2008	62	FrSBe	Cortex dorso-latéral préfrontal droit
Massimo et al.	2009	40	NPI	Cortex préfrontal (partie médiale et dorso-latérale), frontal inférieur, orbito-frontal ; gyrus temporal moyen et noyau caudé droit
Eslinger et al.	2012	26	AES	Noyau caudé droit ; gyrus temporal moyen et inférieur droit ; jonction temporo-pariétale droite ; insula antérieure gauche

F1 : gyrus frontal supérieur ; NPI : Inventaire Neuropsychiatrique ; VBM : Voxel-based morphometry ; FrSBe : Frontal Systems Behaviour Scale ; AES : Echelle d'Evaluation de l'Apathie.

Dans une étude incluant 148 patients (Rosen et al., 2005), l'apathie était associée à une réduction du volume de substance grise (SG) les secteurs fronto-temporaux, principalement à droite, incluant : CCA, cortex orbito-frontal (COF), gyrus frontal supérieur, tête du noyau caudé

et striatum ventral (Rosen et al., 2005) ; mais il y avait des chevauchements majeurs avec d'autres symptômes neuropsychiatriques. Lors du contrôle des covariables, l'apathie était spécifiquement associée à l'atrophie dans le gyrus frontal supérieur droit dans sa portion ventromédiale, zone médiale antérieure au CCA (Rosen et al., 2005).

Une étude incluant 62 patients (Zamboni et al., 2008), trouve une association entre apathie et atrophie dans le cortex dorso-latéral préfrontal (DLFPC) droit.

Une étude incluant 40 patients (Massimo et al., 2009) trouve une association entre apathie et atrophie de manière bilatérale au niveau du cortex préfrontal (partie médiale et dorso-latérale), du cortex frontal inférieur, du COF, ainsi que du gyrus temporal moyen droit et du noyau caudé droit.

Enfin, une étude de petit effectif, incluant 26 patients (Eslinger et al., 2012), trouve une association entre apathie et atrophie de l'insula antérieure gauche.

Bien qu'il existe des variations considérables entre les études, certaines associations semblent émerger. L'atrophie est principalement localisée au niveau du DLPFC, du CCA, du COF et au gyrus frontal supérieur droit. Les corrélations structurelles les plus rigoureuses statistiquement ont été trouvées dans le DLPFC droit et le gyrus frontal supérieur droit dans sa portion ventromédiale, qui sont associés aux dysfonctionnements exécutifs (Ducharme et al., 2018).

Ces résultats convergent en partie les constatations de la MA qui ont le plus constamment établi un lien entre apathie, CCA et COF mais avec une latéralisation à gauche pour la MA et à droite pour la DFT.

1.4.3 Corrélats anatomiques de l'apathie dans les autres maladies neurodégénératives à prédominance corticale

Concernant la DCB, une étude incluant 23 patients (Moretti et al. 2017) trouve une association entre apathie et atrophie du lobe pariétal au niveau cortical et sous cortical suggérant l'implication d'un réseau pariétal dans l'apathie en plus des régions frontales. Cette étude n'utilise cependant pas d'analyse du volume de SG et ne concerne qu'un effectif très limité. Une étude incluant 58 patients (Lee et al., 2011) utilisant l'analyse IRM par VBM trouve une association entre apathie et perte de densité de SG bilatérale des régions frontales et du striatum.

Concernant la PSP, une étude incluant 17 patients (Stanton et al., 2013) avec analyse par VBM trouve une association entre apathie et atrophie dans le COF dans sa portion ventro-médiale ainsi que l'insula gauche.

Il n'a pas été trouvé d'étude incluant exclusivement des patients atteints de MCL dans la littérature.

1.4.4 Corrélats anatomiques des 3 composantes de l'apathie

Levy et Dubois (2006) ont proposé un modèle de neuro-circuiterie fronto-striatale des trois composantes de l'apathie. La composante cognitive a été attribuée à la diminution de densité de SG dans le DLPFC et aux connexions au « territoire cognitif » des ganglions de la base (noyau caudé dorsal) ; la composante émotionnelle au gyrus frontal supérieur dans sa portion ventro-médiale, au COF et connexions aux « territoires limbiques » des ganglions de la base (striatum ventral et pallidum ventral) ; la composante d'auto-activation psychique au CCA, cortex cingulaire moyen, gyrus frontal supérieur dans sa portion ventro-médiale et connexion aux territoires cognitifs et limbiques des ganglions de la base (noyau caudé dorsal ; striatum ventral et pallidum ventral) (Levy et al., 2006). Bien qu'il y ait des chevauchements entre ces composantes, ce modèle a été en partie étayé par les constatations de Massimo et Evans (2015) liant la planification au DLPFC, l'initiation au CCA et la motivation aux CCA et COF ; mais cette étude ne repose que sur 18 patients atteints de DFT. Récemment, une étude incluant 92 patients (Wei et al., 2020) trouve un lien entre la composante cognitive de l'apathie et le DLPFC ainsi que le COF ; la composante émotionnelle de l'apathie et la partie ventrale du cortex préfrontal ainsi que l'amygdale gauche ; la composante comportementale de l'apathie et la partie médiale du cortex préfrontal ainsi que le CCA.

1.4.5 Incertitudes persistantes

Cette synthèse des analyses de corrélations anatomocliniques montre qu'il persiste des incertitudes sur les lésions impliquées dans l'hypoactivité globale avec apathie puisque d'une étude à l'autre les structures critiques ne se recouvrent que partiellement y compris au sein des structures préfrontales. Cela est possiblement lié aux limites des études actuelles : effectifs variables et souvent limités, populations hétérogènes, statut syndrome dépressif non connu, échelles d'évaluation de l'apathie différentes et de sensibilité parfois suboptimale et méthodes statistiques différentes. Ces discordances peuvent également être liées à l'analyse d'une seule pathologie (MA ou DFT) par étude, puisqu'il est possible que les localisations lésionnelles

différentes de ces maladies perturbent différents nœuds d'un même réseau, une situation résolue par l'analyse « transnosologique », i.e., d'une population atteinte d'affections différentes (Godefroy et al., 1998 ; Toba et al., 2020). Enfin la contribution de facteurs de confusion potentiels reste peu ou pas explorée. Ainsi la contribution des troubles cognitifs et d'un syndrome dépressif ne sont pas souvent pris en compte dans l'évaluation de l'apathie. Bien qu'un lien entre l'avancée des maladies neurodégénératives corticales et la prévalence de l'apathie soit établi (Gottesman et al., 2019), le lien avec la sévérité de l'apathie n'est pas clair (Derouesné et al., 2012), ni l'association de l'apathie aux troubles cognitifs à un stade précoce de la maladie (Derouesné et al., 2001).

Il reste donc nécessaire de déterminer les localisations lésionnelles associées à l'hypoactivité globale-apathie au sein de population de patients à un stade précoce de pathologies d'étiologies différentes et en contrôlant l'éventuel effet de facteurs de confusions, comme les troubles dépressifs, cognitifs et moteurs. Cette étude examina cette question dans les pathologies neurodégénératives à prédominance corticale.

1.5 Objectifs

L'objectif primaire était de déterminer les clusters de voxels de SG associés à l'hypoactivité globale-apathie dans les pathologies dégénératives à prédominance corticale en contrôlant l'effet des troubles dépressifs et cognitifs.

Les objectifs secondaires étaient d'établir un éventuel lien entre l'hypoactivité globale-apathie et le terrain, la sévérité des troubles cognitifs, la sévérité des troubles dépressifs, la pathologie et enfin d'examiner les corrélats lésionnels selon les 3 composants de l'hypoactivité-apathie (action motrice, cognitif et émotionnel).

2. Population

2.1 Critères d'inclusion

Cette étude a été purement rétrospective et a utilisé les données des dossiers cliniques, de la Banque Nationale Alzheimer et les IRM du PAC et ne rentrait pas dans le cadre de la loi Jardé.

Nous avons présélectionné (Figure 1) grâce au logiciel Amienscog® (IDDN : FR001.400016.001.S.P.2014.000.31230) les patients consultant au Centre mémoire ressources et recherche (CMRR) d'Amiens de janvier 2013 à mai 2019 ayant bénéficié d'un bilan neuropsychologique complet (tests cognitifs avec MMSE > 15 sur 30), d'une évaluation des troubles du comportement avec la recherche d'un syndrome dysexécutif comportemental par l'Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (ISDC) (Godefroy et al., 2010) et d'une évaluation de la symptomatologie dépressive avec la Montgomery-Asberg depression rating scale (MADRS) (Montgomery et al., 1979).

Parmi ceux-ci nous avons sélectionné dans la Banque Nationale Alzheimer et les dossiers du CMRR les patients dont le diagnostic final est celui de maladie neurodégénérative corticale, soit cinq maladies (MA, DFT, MCL, DCB et PSP) ainsi que des troubles neurocognitifs légers (TNCL) sans autres étiologies que dégénératif, auxquels nous avons adjoint des plaintes cognitives subjectives (PCogSubj), afin de disposer d'un groupe de référence dépourvu de troubles cognitifs. Le diagnostic des TNCL et troubles neurocognitifs majeurs (TNC Maj) reposait sur les critères DSM-5 de l'American Psychiatric Association (APA, 2013) (Annexe N°1). Nous n'avons retenu ici que les TNCL d'étiologie présumée dégénérative, i.e., dont le bilan ne montrait aucun argument pour une autre pathologie. Outre le bilan clinique, neuropsychologique et d'imagerie cérébrale morphologique, nous disposions de dosages des biomarqueurs cérébrospinaux de MA chez 60 patients (indiqués suivant les recommandations des CMRR (Andriuta et al., 2018)). L'interprétation a été réalisée selon la classification ATN (Clifford et al., 2016).

La MA était diagnostiquée avec les critères de McKhann et al (2011) (Annexe N°2). Les biomarqueurs cérébrospinaux de MA (dans les cas avec dosage disponible) ont été interprétés en appliquant les critères déjà utilisés dans notre centre (Andriuta et al., 2018) ; en cas de positivité le diagnostic de TNCL ou TNC Maj lié à une MA probable était retenu ; en l'absence de dosage disponible, le diagnostic de TNCL d'origine dégénérative ou de TNC Maj lié à MA possible étaient retenus. La DFT était diagnostiquée avec les critères de Rascovsky (2011)

(Annexe N°3) ; la MCL, avec les critères révisés de McKeith (2017) (Annexe N°4) ; la DCB, avec les critères révisés d'Amstrong (2013) (Annexe N°5) ; et la PSP, avec les critères révisés de Hoglinger (2017) (Annexe N°6).

Parmi ces patients, nous avons retenu ceux dont le dossier comportait une IRM comportant des séquences FLAIR, T2* (ou SWAN) et 3DT1 haute résolution permettant une segmentation de qualité et dont la ré-analyse confirmait l'absence d'autre lésion susceptible de rendre compte des troubles neurologiques.

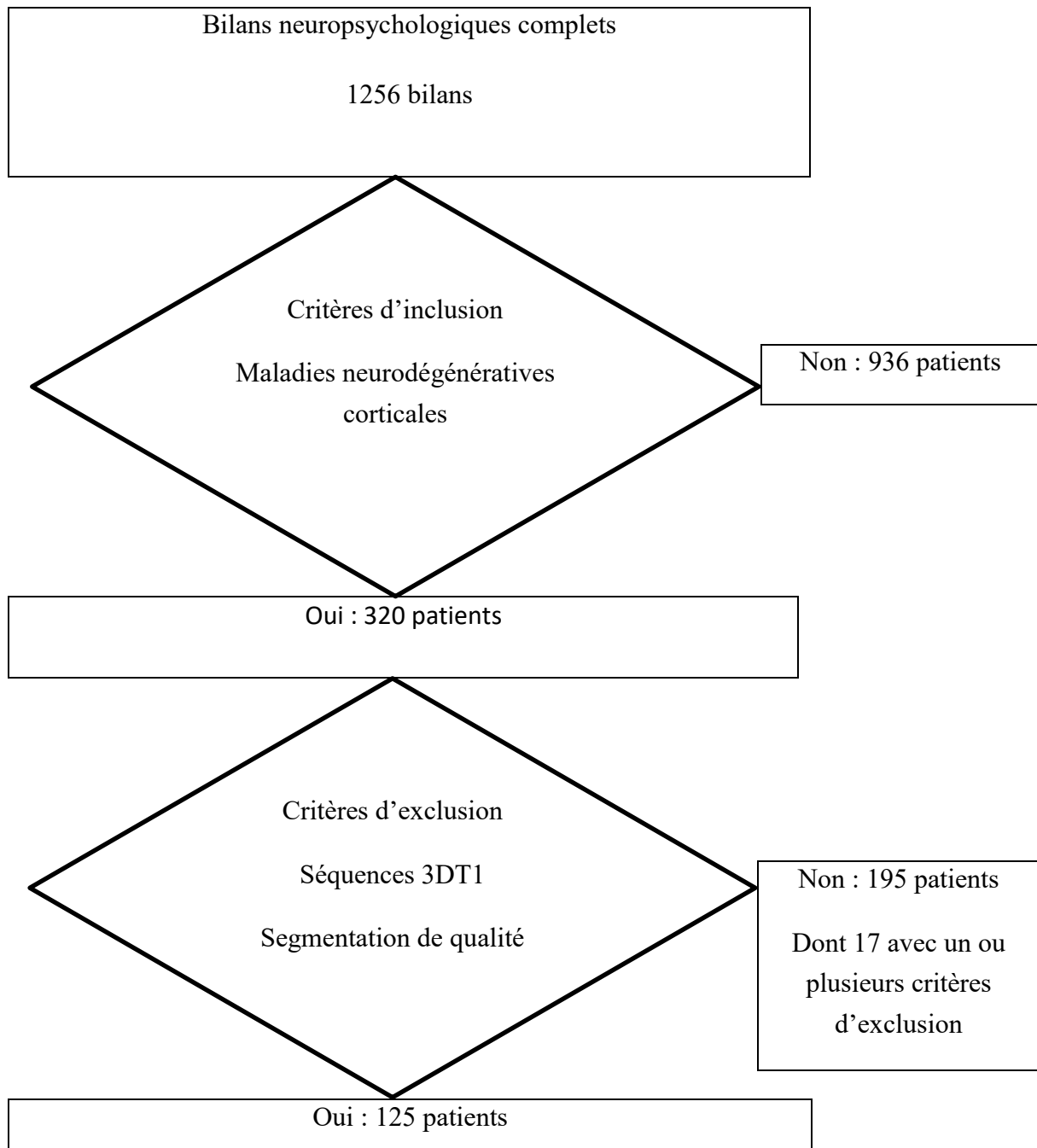
2.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion incluait la présence d'une autre condition neurologique (Accident vasculaire cérébral ou lésion vasculaire en IRM, sclérose en plaques, Parkinson et apparentés, traumatisme crânien grave, encéphalopathie liée au virus de l'immunodéficience humaine (VIH), troubles des acquisitions) ou psychiatriques (schizophrénie, hospitalisation en psychiatrie > 48 heures, consommation d'alcool abusive (≥ 5 verres /jour), toxicomanie (opiacé ou cocaïne), traitement antipsychotique), ou générale (insuffisance rénale dialysée, insuffisance hépatique (INR > 1,5), insuffisance respiratoire sous oxygène) ainsi qu'une condition perturbant l'interprétation du bilan neuropsychologique (illettrisme, non francophone).

2.3 Population sélectionnée, données démographiques et cliniques

Ces critères ont présélectionné (Figure N°1) 1256 patients dont 320 souffrant d'une des 7 conditions cible ; 17 avaient un critère d'exclusion et 178 n'avaient pas d'IRM permettant une segmentation de qualité. Nous avons donc inclus les 125 patients restants.

Figure N°1 : diagramme de flux.



Nous avons colligé les données démographiques et cliniques suivantes : âge, sexe, niveau scolaire (en 3 niveaux avec Niveau 1 : défini par une scolarité inférieure ou égale à 9 ans de scolarité à partir du CP ; Niveau 2 : inférieur ou égal à 12 ans de scolarité sans obtention du BAC ; Niveau 3 : niveau BAC ou supérieur), prise d'un traitement psychotrope (neuroleptiques,

antidépresseurs, benzodiazépines, hypnotiques), épilepsie, prise d'un traitement antiépileptique, mode de vie (vit seul ou non), troubles du sommeil, troubles de l'équilibre, déficit sensorimoteur, déficit visuel, syndrome parkinsonien. Les principales caractéristiques de la population sont rapportées dans le tableau N°3.

La population finale était caractérisée par un âge moyen de 72 ans (46 à 92 ans), une discrète prédominance masculine, une prédominance d'un niveau d'éducation 1. La majorité des patients souffrait de TNC Maj, un tiers de TNCL et 7% de PCogSubj (dont 2 avec une symptomatologie dépressive associée). Les TNC Maj étaient liés à une MA dans 42 cas (33,6%), une MCL dans 14 cas (11,2%), une DFT dans 13 cas (10,4%), une DCB ou PSP dans 4 cas (3,2%). Parmi les TNCL, 22 soit la moitié environ, avaient une étiologie neurodégénérative non définie, les autres répondant aux critères de MA prodromale probable (n=17 dont 1 avec angiopathie amyloïde cérébrale), de DFT possible (n=2) et de MCL (n=1). Une consommation d'alcool quotidienne était observée chez un peu moins de 5% des patients. Il n'était pas observé de déficit moteur ; des troubles de la marche et/ou de l'équilibre respectant une déambulation autonome étaient observés chez 12 patients, associés à un syndrome parkinsonien dans 8 cas ; une épilepsie traitée était observée dans environ 6% des cas ; des troubles du sommeil, dominés par le trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) (Annexe N°1) dans 6,4% cas.

Tableau N°3 : Caractéristiques principales démographiques et cliniques de la population.

		Fréquence	Pourcentage
Sexe	H / F	69/56	55,2 / 44,8
Niveau d'éducation*	1 / 2 / 3	51 / 48 / 26	40,8 / 38,4 / 20,8
Vit seul		18	14,4
Statut neuro-psychologique	Plainte cognitive subjective	9	7,2
	TNC légers	42	33,6
	TNC majeurs	74	59,2
Alcool chronique		6	4,8
Trouble Marche/Equilibre		12	9,6
Syndrome Parkinsonien		8	6,4
Epilepsie		7	5,6
Traitement antiépileptique	Lamotrigine	6	4,8
	Lévétiracétam	2	1,6
Trouble du sommeil	Autre	1	0,8
	TCSP diagnostiqué	3	2,4
	TCSP possible	5	4,0
Causes	MA possible/probable	4 / 56	3,2 / 44,8
	MCL possible/probable	2 / 13	1,6 / 10,4
	DFT possible/probable	6 / 9	4,8 / 7,2
	DCB-PSP	4	3,2
	TNC léger dégénératif	24	19,2
	Plainte cognitive subjective	7	5,6

TCSP : trouble du comportement en sommeil paradoxal ; MA : Maladie d'Alzheimer ; DFT : Dégénérescence lobaire fronto-temporale ; MCL : Maladie à corps de Lewy ; DCB : Dégénérescence cortico-basale ; PSP : Paralyse supra-nucléaire progressive ; TNC : Trouble neurocognitif ; AA : Angiopathie amyloïde. ; *Niveau 1 (défini par une scolarité inférieure ou égale à 9 ans de scolarité à partir du CP) ; Niveau 2 (inférieur ou égal à 12 ans de scolarité sans obtention du BAC) ; Niveau 3 (niveau BAC ou supérieur).

Afin d'optimiser la taille des groupes, nous avons regroupé les étiologies possibles et probables, soit 60 patients MA, 15 patients MCL, 15 patients DFT, 4 patients DCB-PSP, 22 patients TNCL et 9 patients PCogSubj. Enfin les analyses ultérieures (cf résultats) ne montrant pas de différence d'hypoactivité-apathie entre groupes DFT et DCB-PSP, ceux-ci furent regroupés.

2.4 Bilan neuropsychologique (BNP)

Le BNP standardisé (Roussel et al., 2016) a consisté en une batterie de tests évaluant de multiples domaines cognitifs : (1) le repérage d'une diminution d'efficacité cognitive globale avec le MMSE, dont le score a été ajusté au niveau d'éducation (Godefroy et al., 2011) ; (2) les aptitudes visuo-spatiales et visuo-constructives par la copie de la Figure Complexe de Rey (Rey, 1959) ; (3) le langage avec le test d'aptitude de dénomination DO80 (Deloche et al., 1997), puis depuis janvier 2017 avec le test abrégé de dénomination orale de Boston (Boston Naming Test Abrégé BNT Abrégé) (Thuillard Colombo et al., 1992) qui permet d'apprécier les troubles de l'évocation lexicale ; (4) la mémoire épisodique verbale et visuelle par l'adaptation du test de Grober et Buschke appelé aussi RL RI-16 (Van der Linden, 2004), le test des portes de Baddeley et le rappel à 3 minutes de la Figure Complexe de Rey ; (5) les fonctions exécutives et la rapidité d'action par la version GREFEX du Trail Making Test (TMT A et B) (Godefroy O et le GREFEX, 2010), des épreuves de fluences verbales catégorielle (animaux à 2 minutes) et littérale (lettres P) (Godefroy O et le GREFEX, 2010), le subtest des Codes de la Wechsler Adult Intelligence Scale III® (WAIS) (Wechsler, 1997), l'Inventaire du Syndrome Dysexécutif Comportemental (ISDC) (Godefroy O et le GREFEX, 2010) ; (6) l'évaluation de la symptomatologie dépressive par la MADRS (Montgomery, 1979). L'évaluation des troubles dysexécutifs comportementaux utilisa l'ISDC (Godefroy et al., 2010), hétéro-questionnaire renseigné avec l'aide d'un informant fiable, qui évalue la modification du comportement par rapport au comportement antérieur selon les 12 axes suivants : réduction des activités, anticipation/organisation/initiation, désintérêt, euphorie/jovialité, irritabilité/agressivité, hyperactivité/distractibilité/impulsivité, persévération/stéréotypies, dépendance environnementale, anosognosie/anosodiaphorie, confabulations, troubles des conduites sociales et conduites sexuelles, sphinctériennes et alimentaires. Les 3 premiers axes de l'ISDC évaluent les 3 composantes de l'apathie (Robert et al., 2009) : l'axe réduction des activités évalue surtout l'aspect comportemental et moteur de l'apathie ; les modifications d'anticipation/organisation/initiation reflètent surtout l'aspect cognitif de l'apathie et la cognition, et l'axe désintérêt, surtout le composant émotionnel. La moyenne des scores Z de ces 3 premiers axes désignée ci-après sous la terminologie « score d'hypoactivité globale-apathie » constituait le critère de jugement principal. De nombreux tests optionnels ont été administrés chez certains patients et n'ont pas été rapportés dans l'étude.

Le score au MMSE a été ajusté sur le niveau de scolarité (seul facteur démographique significatif) classé en trois niveaux selon la méthode suivante (Godefroy et al., 2011) : Niveau

1 (défini par une scolarité inférieure ou égale à 9 ans de scolarité à partir du CP) score brut + 1 ; Niveau 2 (inférieur ou égal à 12 ans de scolarité sans obtention du BAC) : score ajusté égal score brut ; Niveau 3 (niveau BAC ou supérieur) : score brut - 1.

L'analyse des performances neuropsychologiques a utilisé une méthode préalablement validée (Godefroy et al., 2014) reposant sur le calcul de Z-scores standardisés normalisés (éventuellement après transformation afin de se rapprocher d'une distribution Gaussienne), de sens aligné (afin que les plus faibles valeurs traduisent un trouble plus intense), ajustés sur les facteurs démographiques significatifs (âge et/ou scolarité selon les scores) dans la base des données normatives de GREFEX (Godefroy et al., 2010) et GRECogVASC (Roussel et al., 2016) (n=715 à 1002 témoins selon les scores). Le Z-score a été calculé pour chacun des 5 domaines cognitifs (Langage : Z-score ajusté en dénomination orale ; Visuo-constructif : Z-score ajusté en copie de figure complexe ; Mémoire épisodique verbale : moyenne standardisée des Z-scores ajustés aux 3^o et 4^o (i.e., différenciés) rappels libres; Fonctions exécutives cognitives : moyenne standardisée des Z-scores ajustés des fluences verbales littérale et catégorielle et du taux d'erreur total au TMT B – celles au TMT A; Rapidité d'action : moyenne standardisée des Z-scores ajustés aux subtest des codes et le temps de réalisation du TMT B) ainsi que pour le trouble comportemental dysexécutif (moyenne standardisée des Z-scores des 12 axes de ISDC) et l'hypoactivité-apathie (moyenne standardisée des Z-scores des 3 premiers axes de ISDC). Le Z-score cognitif global a été calculé par la moyenne standardisée des Z-scores ajustés des 5 domaines cognitifs (Langage, Visuo-constructif, Mémoire épisodique verbale, Fonctions exécutives cognitives, Rapidité d'action). La catégorisation (normal, déficit) des Z-scores ajustés a été définie au 5^o percentile en utilisant les données normatives de GREFEX (Godefroy et al., 2010) et GRECogVASC (Roussel et al., 2016). En cas de données manquantes la performance a été considérée comme déficitaire uniquement si celle-ci était liée à une incapacité cognitive acquise à effectuer le test selon la neuropsychologue ; toutes les autres causes (troubles perceptifs, moteurs, méconnaissance de l'alphabet, problème d'agenda...) étaient laissées comme des valeurs manquantes.

2.5 IRM cérébrale : acquisition, analyses visuelle et morphométrique au niveau du voxel (VBM)

2.5.1 Acquisition

Dans le cadre du soin courant, le protocole IRM d'exploration d'un trouble cognitif était effectué au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) d'Amiens sur une machine SIGNA HDxt 3

Tesla, General Electric Medical Systems® équipé d'une bobine de tête à huit canaux. Pour l'analyse, 3 séquences étaient utilisées : (1) une séquence 3D pondérée en T1 (3D-T1 BRAVO, épaisseur de coupe de 1 mm, pas d'espace entre chaque coupe) le plus souvent acquise en plan coronal, (2) une séquence fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) dans le plan axial (épaisseur de coupe de 5 mm, pas d'espace entre chaque coupe), (3) une séquence T2*-weighted gradient echo imaging (épaisseur des coupes de 5 mm, pas d'espace entre chaque coupe). Ces imageries étaient extraites du PAC du CHU d'Amiens.

2.5.2 Analyse visuelle

Elle a été effectuée selon un protocole validé (Godefroy et al., 1998) avec la recherche des informations suivantes : présence de lésions focales en précisant la nature présumée (vasculaire, traumatique ou tumorale) ; les anomalies vasculaires ont été analysées selon les critères Strive (Cordonnier, 2009) ; présence et extension d'anomalies de la SB profonde et péri-ventriculaire gradée selon la classification de Fazekas (1993) ; présence et sévérité d'atrophie hippocampique selon la gradation de Scheltens (1992).

2.5.3 Segmentation encéphalique et préparation de l'analyse morphométrique au niveau du voxel (VBM)

Ces analyses ont été effectuées selon une procédure bien standardisée avec le logiciel SPM version 12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), opérant sous Matlab version 2018b (<https://fr.mathworks.com/products/matlab.html>) et les boîtes à outils DARTEL (Ashburner, 2011) et CAT12 (Gaser, 2016). Après avoir recentré l'IRM 3 DT1 sur la commissure blanche antérieure, la segmentation (SG, SB et liquide céphalo-rachidien (LCR)) était effectuée en utilisant des mesures correctives afin de diminuer l'exclusion de régions atrophiées (Ridgway, 2009) ; l'alignement des masques segmentés était effectué suivi de leur normalisation dans l'espace Montréal Neurological Institute (Grabner et al., 2006) permettant l'obtention de masques de SG lissés normalisés modulés (déterminant Jacobien). L'homogénéité des masques de SG a été vérifiée avec la procédure proposée par Gaser (2016). Le volume intracrânien total (i.e., somme des volumes de SG+SB+LCR) a été calculé avec l'utilitaire de SPM12. Les images ont été analysées sur le logiciel MRICron (Rorden, 2012) et leurs localisations structurales, avec l'atlas AAL (Tzourio-Mazoyer, 2002).

3. Statistiques

3.1 Analyse des variables comportementales

3.1.1 Fréquence de l'hypoactivité-apathie

Nous avons tout d'abord analysé la fréquence de l'hypoactivité-apathie au sein de notre population (i.e., score d'hypoactivité globale-apathie inférieur au percentile 5 de la population contrôle).

3.1.2 Association entre sévérité de l'hypoactivité-apathie, étiologie du trouble neurocognitif (TNC), facteurs cliniques, performance cognitive globale et symptomatologie dépressive

Les facteurs associés à l'intensité d'hypoactivité-apathie ont été analysés par modèle général linéaire en 3 étapes : la première, évaluation de l'effet de l'étiologie du TNC ; la seconde, association aux facteurs cliniques, performance cognitive globale et symptomatologie dépressive ; la troisième, interaction entre l'étiologie du TNC et l'association aux performances cognitives globales et à la symptomatologie dépressive.

3.1.2.1 Sévérité de l'hypoactivité-apathie et étiologie du TNC

Cette relation fut examinée par une analyse de variance (ANOVA) avec le score d'hypoactivité-apathie comme variable dépendante et le groupe étiologique comme facteur inter-sujet.

Les analyses post-hoc inter-sujet furent effectuées avec le test F Ryan-Einot-Gabriel-Welsch au seuil alpha 0.05.

3.1.2.2 Association aux facteurs cliniques, performance cognitive globale et symptomatologie dépressive

Cette association fut examinée d'abord par analyse bivariée puis par une analyse de régression linéaire avec sélection factorielle pas à pas.

Les analyses bivariées reposaient sur des analyses de corrélation pour les variables continues (score à la MADRS, Z-score cognitif global, âge, niveau scolaire, délai séparant le bilan neuropsychologique de la réalisation de l'IRM) et test t pour les variables catégorielles (sexe, présence d'un traitement sédatif, d'un trouble du sommeil (TCSP possible, TCSP diagnostiqué, insomnie autre, présence d'un syndrome parkinsonien, présence d'un trouble de la marche ou

de l'équilibre, présence d'une épilepsie, présence d'un trouble sensoriel, consommation exogène excessive sevrée ou active, et une existence en résidence isolée).

Pour l'analyse de régression linéaire avec sélection factorielle, le score hypoactivité-apathie était la variable dépendante, et les variables indépendantes étaient sélectionnées par les résultats de l'analyse bivariée ($p < 0.2$) parmi les suivantes : score à la MADRS, Z-score cognitif global, l'âge, le sexe, le niveau scolaire, le délai séparant le bilan neuropsychologiques de la réalisation de l'IRM, la présence d'un traitement sédatif, d'un trouble du sommeil, la présence d'un syndrome parkinsonien, la présence d'un troubles de la marche ou de l'équilibre, la présence d'une épilepsie, la présence d'un trouble sensoriel, une consommation exogène excessive sevrée ou active, et une existence en résidence isolée.

3.1.2.3 Interaction entre étiologie du TNC et association aux performances cognitives globales et symptomatologie dépressive

Nous avons examiné si l'étiologie influençait la relation entre hypoactivité-apathie et les facteurs associés identifiés dans l'analyse précédente (i.e., score de dépression à MADRS et Z-score cognitif global). Cela fut effectué par modèle général linéaire mixte avec effet aléatoire (participants), effet fixe (5 groupes étiologiques : DCB-PSP-DFT, MA, MCL, TNCL et PCogSubj) et domaines (hypoactivité-apathie, score MADRS et score cognitif global). Les tests post-hoc furent effectués par analyses de contrastes.

D'une manière générale ces analyses furent effectuées avec logiciel SPSS et un seuil alpha à 0,05.

3.2. Analyse des déterminants lésionnels

3.2.1. Analyses des corrélations anatomo-cliniques morphométriques au niveau du voxel (VBM)

Ces analyses ont été effectuées avec le logiciel SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), opérant sous Matlab version 2018b (<https://fr.mathworks.com/products/matlab.html>) et les boîtes à outils DARTEL (Ashburner, 2011) et CAT12 (Gaser, 2016). Les modèles ont été ajustés pour le volume total intracrânien.

3.2.1.1 Densité de SG associée à l'hypoactivité-apathie

La première analyse VBM a examiné la densité de SG associée à l'hypoactivité-apathie chez les 125 patients en utilisant une correction pour risque d'erreur global (Family-wise error rate), et un seuil de $p = 0,05$. Dans un deuxième temps nous avons extrait la densité de SG individuelle mesurée pour chacun des clusters significatifs dans cette analyse.

3.2.1.2 Densité de SG associée à chacun des trois composants du score de l'hypoactivité-apathie

La densité de SG associée à chacun des trois composants du score de l'hypoactivité-apathie, i.e., la réduction globale d'activité (composante comportementale), la perte d'initiative et d'anticipation (composante cognitive) et enfin le désintérêt avec retrait (composante émotionnelle) ont été analysées sans correction avec un seuil de p à 0,001.

3.2.2. Déterminants lésionnels de l'hypoactivité-apathie

La dernière série d'analyse a défini les déterminants lésionnels de l'hypoactivité-apathie selon une méthode déjà validée (Arnoux et al., 2018). Nous avons analysé initialement par analyse bivariée les relations entre hypoactivité-apathie et les facteurs suivants : score de Fazekas profond et périventriculaire, microhémorragies, atrophie hippocampique globale (somme des scores de Scheltens droit et gauche), fraction parenchymateuse globale (défini par le pourcentage Volume SG + Volume SB/Volume intracrânien total) et densités individuelles de SG pour chacun des clusters significativement associés à l'hypoactivité-apathie (cf analyse 4.2.1.1.). Les facteurs significatifs furent soumis à une régression linéaire avec sélection pas à pas.

4. Résultats

4.1. Analyses des variables comportementales

4.1.1 Hypoactivité-apathie : fréquence

Une hypoactivité-apathie était observée chez 89 (71,2%) des 125 patients inclus. Parmi les 125 patients, 16 (12,8%) d'entre eux présentaient une symptomatologie dépressive d'intensité modérée à sévère, systématiquement associée à une hypoactivité-apathie. Les 73 (58,4%) autres patients présentaient donc une hypoactivité-apathie sans symptomatologie dépressive.

4.1.2. Sévérité de l'hypoactivité-apathie et étiologie du TNC

L'ANOVA montra un effet de l'étiologie ($p=0.0001$) sur la sévérité de l'hypoactivité-apathie liée à une sévérité supérieure dans le groupe DFT, intermédiaire dans les groupes DCB-PSP et MCL et plus faible dans groupes MA, TNCL et PCogSubj (Tableau N°5). Afin d'optimiser la taille du groupe, les groupes DFT et DCB-PSP furent regroupés dans la mesure où la sévérité de l'hypoactivité-apathie ne différait pas entre eux.

Tableau N°5 : Variable dépendante : score d'hypoactivité-apathie.

Etiologie du TNC	N	Moyenne	Déviati on standard
Dégénérescence lobaire fronto-temporale	15	-12,04 ^a	6,99
DCB-PSP	4	-9,86 ^b	8,75
Maladie à corps de Lewy	15	-8,47 ^b	6,42
Trouble neurocognitif léger	22	-5,26 ^c	5,48
Maladie d'Alzheimer	60	-5,18 ^c	5,96
Plainte cognitive subjective	9	-1,64 ^c	2,69

DCB : Dégénérescence cortico-basale ; PSP : Paralyse supra-nucléaire progressive. ^a: sévérité supérieure, ^b: sévérité intermédiaire ^c: sévérité faible ($p \leq 0,05$)

Au total, ce résultat indiquait que l'hypoactivité-apathie était plus sévère dans le groupe DFT, intermédiaire dans les groupes DCB-PSP et MCL, et moins sévère dans les groupes MA, TNCL et PCogSubj.

4.1.3. Association aux facteurs cliniques, performance cognitive globale et symptomatologie dépressive

Les analyses bivariées (Tableau N°6) montrèrent une association entre hypoactivité-apathie et symptomatologie dépressive (MADRS), âge, score cognitif global (Z-score), syndrome Parkinsonien, troubles de la marche et de l'équilibre.

Tableau N°6 : Association entre hypoactivité-apathie et facteurs cliniques, performance cognitive globale et symptomatologie dépressive, analyses bivariées.

	<i>p</i>
Age	0,042
Niveau scolaire	0,488
Existence en résidence isolée	0,704
Délai bilan neuropsychologique-IRM	0,478
Présence d'un déficit moteur	0,351
Présence d'un syndrome parkinsonien	0,035
Présence d'un trouble de la marche ou de l'équilibre	0,016
Présence d'une épilepsie	0,061
Présence d'un trouble sensoriel	0,215
Présence d'un traitement sédatif	0,880
Consommation exogène excessive sevrée ou active	0,975
Score à la MADRS	0,002
Z-score cognitif global	0,006

MADRS : Montgomery-Asberg depression rating scale ; IRM : Imagerie par résonance magnétique.

Les facteurs âge, syndrome Parkinsonien, troubles de la marche et de l'équilibre, épilepsie, MADRS, score cognitif global (Z-score) furent donc soumis à l'analyse de régression linéaire.

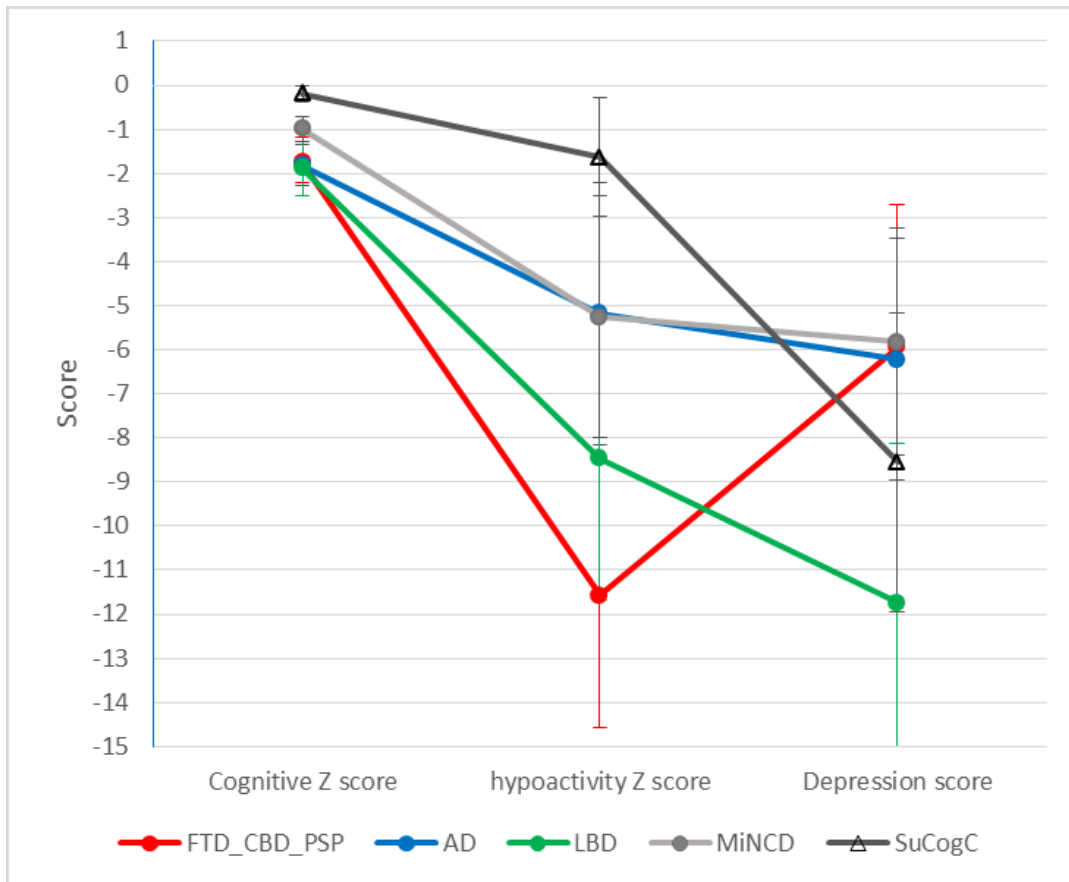
L'analyse de régression linéaire sélectionna 2 variables : score à la MADRS ($R^2=0,075$; $p=0,002$) et le score cognitif global ($R^2=0,035$; $p=0,03$).

Au total, ce résultat indiquait que l'hypoactivité-apathie était associée à la sévérité cognitive globale et à la sévérité des symptômes dépressifs.

4.1.4. Interaction entre étiologie du TNC et association hypoactivité-apathie avec les troubles cognitifs et dépressifs

Le modèle général linéaire mixte montra (1) un effet global du groupe étiologique ($p=0,003$) lié à des perturbations des 3 scores plus sévères dans le groupe DFT-DCB-PSP ($-6,42 \pm 0,76$; $p=0,0001$) et MCL ($-7,4 \pm 0,43$; $p=0,05$) que dans les 3 autres groupes (MA : $-7,4 \pm 0,43$; TNCL : $-7,4 \pm 0,43$; PCog Subj : $-7,4 \pm 0,43$), (2) un effet du domaine ($p=0,0001$) lié aux plus faibles scores ($p=0,001$) aux échelles MADRS ($6,94 \pm 6,1$) et hypoactivité-apathie ($-6,31 \pm 6,47$) par comparaison au score cognitif global ($-1,55 \pm 1,05$), et (3) une interaction groupe x domaine ($p=0,0001$) indiquant que les relations entre hypoactivité-apathie et troubles cognitifs et dépressifs différaient selon l'étiologie. Cette interaction était liée aux contrastes (Figure N°2) entre DFT-DCB-PSP, MA et MCL : (4) l'hypoactivité-apathie du groupe DFT-DCB-PSP était supérieure à celle du groupe MA malgré des scores cognitif et dépressif similaires (2 contrastes: $p=0,0001$) ; (5) l'hypoactivité-apathie du groupe DFT-DCB-PSP était supérieure à celle du groupe MCL malgré un score cognitif similaire (contraste: $p=0,001$) ; (6) l'hypoactivité-apathie du groupe MCL tendait à être supérieure à celle de MA malgré un score cognitif similaire (contraste: $p=0,057$).

Figure N°2 : relations entre scores hypoactivité-apathie (hypoactivity Z-scores), cognitif (cognitive Z-score) et dépressif selon le groupe étiologique.



FTD : Dégénérescence lobaire fronto-temporale ; CBD : Dégénérescence cortico-basale ; PSP : Paralyse supra nucléaire progressive ; AD : Maladie d'Alzheimer ; LBD : Maladie à Corps de Lewy ; MiNCD : Troubles neurocognitifs légers ; SuCogC : Plainte cognitive subjective.

Au total, ces analyses montraient donc que la relation entre hypoactivité-apathie et la sévérité des troubles cognitifs et dépressifs différait entre pathologies, avec une hypoactivité-apathie plus sévère dans le groupe DFT-DCB-PSP à perturbation cognitive et dépressive similaire à la MA, et une hypoactivité-apathie plus sévère dans le groupe DFT-DCB-PSP à perturbation cognitive similaire à la MCL.

4.2. Analyse des déterminants lésionnels

4.2.1. Densité de SG associée à l'hypoactivité-apathie

Cette analyse montra que l'hypoactivité-apathie était associée (Figure N°3 ; Tableau N°7) à la diminution de densité de SG des régions suivantes : portions orbitaires gauche et droite des

gyrus frontal moyen (F2) et gyrus frontal inférieur (F3), amygdale gauche, insula antérieure droite, et fronto-mésial orbitaire droit.

Figure N°3 : Clusters de voxels significativement associés à la sévérité de l’hypoactivité-apathie (coupes axiales ; droite représentée à droite).

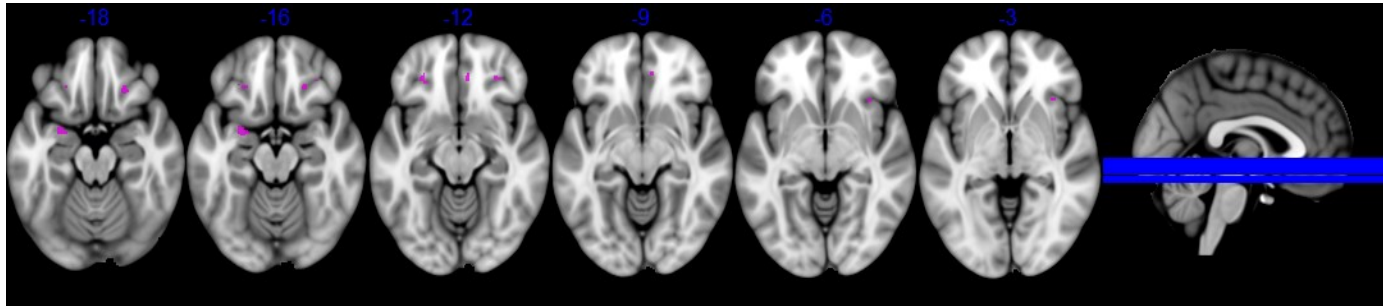


Tableau N°7 : Localisation des clusters de voxels associés à l’hypoactivité-apathie.

F2 : gyrus frontal moyen ; F3 : gyrus frontal inférieur.

Régions	Voxel (n=)	Coordonnées x, y, z	Pic (statistique T)
Portion orbitaire de F2/F3 gauche	90 / 40	-27, 36, -14	4,934 / 4,867
Portion orbitaire de F2/F3 droit	119/10	23, 30, -18	4,752/4,627
Amygdale gauche	146	-27, 0, -17	4,575
Insula antérieur droite	37	35, 23, -5	4,452
Fronto-mésial orbitaire droit	55	8, 39, -11	4,445

Au total, cette analyse montra que plusieurs régions cérébrales frontobasales (portions orbitaires gauche et droite de F2 et F3), amygdale gauche, insula antérieure droite et fronto-mésial orbitaire droit, sont associées à la sévérité de l’hypoactivité-apathie.

4.2.2. Densité de SG associée à chacun des trois composants du score de l’hypoactivité-apathie

Nous avons analysé la densité de SG associée à chacun des trois composants du score de l’hypoactivité-apathie : comportementale (réduction globale d’activité) ; cognitive (perte d’initiative et d’anticipation) ; émotionnelle (désintérêt avec retrait).

La réduction globale d'activité (composante comportementale), était associée (Figure N°4 ; Tableau N°8) à une réduction de la densité de SG des portions orbitaires de F2 gauche et F3 droit, fronto-mésial orbitaire droit, temporal gauche (gyrus supérieur i.e. T1 et inférieur i.e. T3) et para-hippocampique droit.

La perte d'initiative et d'anticipation (composante cognitive), était associée (Figure N°4 ; Tableau N°8) à une réduction de la densité de SG dans les portions orbitaires de F2 gauche et F3 droit, fronto-mésial orbitaire gauche, insula droite et amygdale gauche.

Le désintérêt avec retrait (composante émotionnelle), était associé (Figure N°4 ; Tableau N°8) à une réduction de la densité de substance grise dans les régions fronto-mésial orbitaire droit, insula droite, amygdale gauche.

Figure N°4 : Clusters de voxels des 3 composantes de l'apathie : rouge : composante comportementale ; bleu : composante cognitive ; cyan : composante émotionnelle (coupes axiales ; droite représentée à droite).

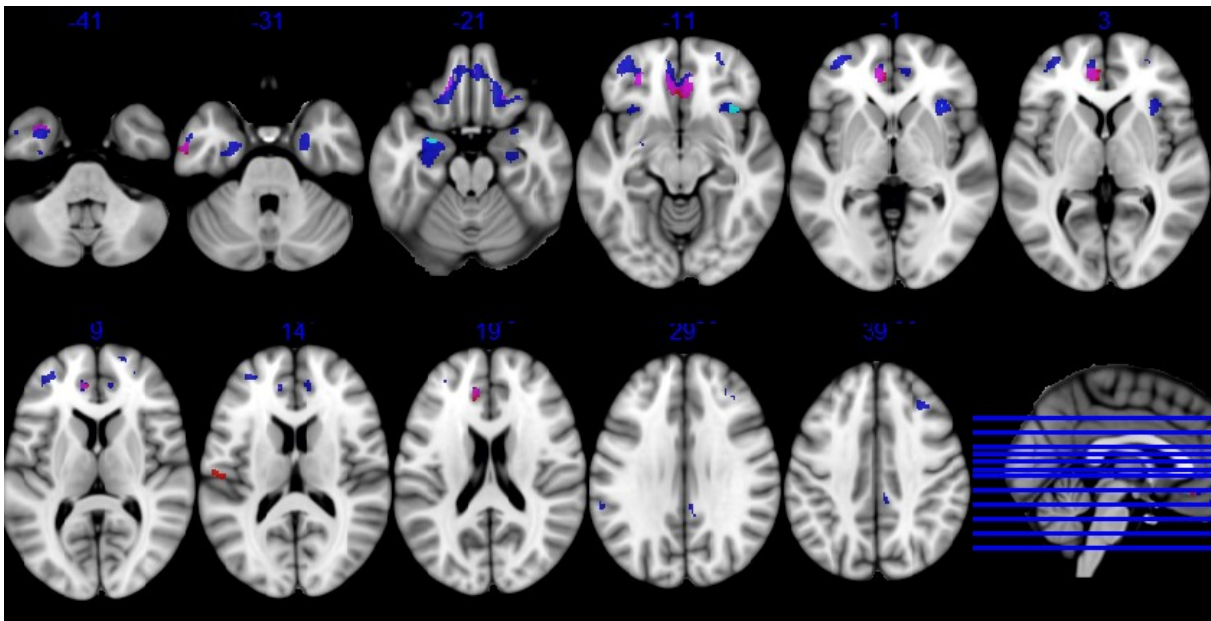


Tableau N°8 : Localisation des clusters de voxels associés aux 3 composantes de l'hypoactivité-apathie.

	Régions	Voxel (n=)	Pic (statistique T)
Composante comportementale de l'apathie	F3 orbitaire droit	495	4,624
	F2 orbitaire gauche	192	4,239
	Fronto-mésial orbitaire droit	572	4,100
	Temporal inférieur gauche	238	3,754
Composante cognitive de l'apathie	F2 orbitaire gauche	1252	4,989
	F3 orbitaire droit	665	4,954
	Amygdale gauche	859	4,793
	Fronto-mésial orbitaire gauche	922	4,719
	Insula droite	1273	4,641
Composante émotionnelle de l'apathie	Amygdale gauche	428	3,615
	Insula antérieure droite	293	3,522
	Fronto-mésial orbitaire droit	53	3,225

F2 : gyrus frontal moyen ; F3 : gyrus frontal inférieur.

Au total, cette analyse montra l'implication de régions cérébrales spécifiques à chacune des 3 composantes de l'hypoactivité-apathie : (1) composante comportementale : portions orbitaires de F2 gauche et F3 droit, fronto-mésial orbitaire droit, temporal gauche (portions supérieure et inférieure) et para-hippocampique droit ; (2) composante cognitive : portions orbitaires de F2 gauche et F3 droit, fronto-mésial orbitaire gauche, insula droite et amygdale gauche ; (3) composante émotionnelle : fronto-mésial orbitaire droit, insula droite, amygdale gauche. Cette analyse montra également les zones communes aux composantes comportementale et cognitive : portions orbitaires de F2 gauche et F3 droit ; aux composantes cognitive et émotionnelle : amygdale gauche et insula droite ; ainsi qu'aux composantes émotionnelle et comportementale : fronto-mésial orbitaire droit.

4.2.3. Déterminants lésionnels de l'hypoactivité-apathie

L'analyse bivariée montra une association (Tableau N°9) entre hypoactivité-apathie et l'atrophie hippocampique, la fraction parenchymateuse et la densité de substance grise dans les 5 clusters suivants : portion orbitaire de F2 et F3 gauche, portion orbitaire de F2 et F3 droit, amygdale gauche, insula antérieure droite, fronto-mésial orbitaire droit.

Tableau N°9 : Localisation des clusters de voxels associés à l'hypoactivité-apathie.

Régions	R	P
Portion orbitaire de F2/F3 gauche	0,389	0,0001
Portion orbitaire de F2/F3 droit	0,371	0,0001
Amygdale gauche	0,342	0,0001
Insula antérieure droite	0,336	0,0001
Fronto-mésial orbitaire droit	0,342	0,0001
Fraction parenchymateuse globale	0,243	0,003
Atrophie hippocampique globale	-0,271	0,001
Anomalies de substance blanche péri-ventriculaire	0,005	0,4
Anomalies de substance blanche profonde	-0,056	0,26
Microhémorragies lobaires	0,006	0,4
Microhémorragies profondes	-0,092	0,15

F2 : gyrus frontal moyen ; F3 : gyrus frontal inférieur.

Parmi ces 7 facteurs, l'analyse de régression linéaire sélectionna la densité de SG des portions orbitaires de F2 et F3 gauche ($R^2= 0,151$; $p=0.0001$) et amygdalienne gauche ($R^2= 0,028$; $p=0.042$).

Au total, cette analyse montra que les déterminants lésionnels indépendants de l'hypoactivité-apathie sont la densité de SG des portions orbitaires de F2 et F3 gauche et de la région amygdalienne gauche.

5. Discussion

Notre étude montra que plusieurs régions cérébrales sont associées à l'hypoactivité-apathie en analyse VBM et notamment, les structures frontobasales (portions orbitaires gauche et droite de F2 et F3), amygdalienne gauche, insulaire antérieure droite et fronto-mésiale orbitaire droit. Seules les 3 premières structures (portions orbitaires gauche et droite de F2 et F3 et amygdale gauche) constituaient des facteurs indépendamment associés à l'hypoactivité-apathie. L'implication des régions frontobasales dans l'apathie est la plus constamment trouvée dans les différentes études (Ducharme et al., 2018) et cela est pleinement conforté par notre étude. Le rôle de l'amygdale gauche que nous retrouvons est en accord avec un travail récent (Wei et al., 2020). La principale divergence avec les données antérieures réside dans l'implication de la partie dorsale du cortex cingulaire antérieur que nous ne trouvons pas. Cette différence peut s'expliquer pour diverses raisons : évaluation de l'apathie avec des échelles différentes et choix d'un seuil plus strict dans notre étude. La plupart des études antérieures utilisent le NPI pour évaluer l'apathie qui s'est avérée moins sensible que les questionnaires plus ciblés des troubles dysexécutifs (Boutoleau-Brettonnière et al., 2012). L'ISDC utilisé dans notre étude s'est montré sensible et surtout lié à l'incapacité des patients (Godefroy O et le GREFEX, 2010). La divergence est plus probablement liée à un choix de seuil statistique plus strict dans notre analyse VBM (ajustement de risque d'erreur global « familywise error »). En effet, l'analyse des composantes de l'hypoactivité-apathie, utilisant un score non corrigé montra une association entre composantes comportementale et cognitive et cortex fronto-mésial dorsal.

Notre étude n'a pas conforté le rôle des noyaux gris centraux, notamment le striatum ventral, inconstamment rapporté dans la littérature (Links et al., 2009 ; Le Héron et al., 2018 ; Wei et al., 2020). En effet, l'association entre apathie et noyaux gris centraux est moins forte : la prévalence de l'apathie chez des patients présentant des lésions des noyaux gris centraux était de 40%, contre plus de 60% chez des patients présentant des lésions du lobe frontal, dans 5 études différentes (Chase, 2011). Son rôle est plus souvent trouvé dans les études portant sur des pathologies spécifiques, notamment la DCB (Lee et al., 2011), et non trouvé dans la MA qui composait la pathologie prédominante dans notre étude. Enfin, l'implication des noyaux gris centraux est le plus souvent rapportée comme faisant partie du réseau frontostriatal. Ainsi, une atteinte de la connectivité des régions frontobasales et des noyaux gris centraux plutôt que des noyaux gris centraux spécifiquement pourrait expliquer la divergence de nos résultats avec certaines données de la littérature.

Si plusieurs travaux ont suggéré des relations entre l'hypoactivité-apathie et anomalies de SB (Choi et al., 2005 ; Ota et al., 2012 ; Yao et al., 2009 ; Grool et al., 2014 ; Xu et al., 2017), microhémorragies (Yao et al., 2009 ; Grool et al., 2014 ; Xu et al., 2017) , atrophie cérébrale globale (Grool et al., 2014), nos résultats montrent que leur effet disparaît en analyse multivariée indiquant donc qu'il ne s'agit pas de facteurs indépendants ou que leur contribution propre est très modeste.

L'analyse de la densité de SG pour chacune des 3 composantes de l'hypoactivité-apathie montra l'implication de régions cérébrales spécifiques à chacune des 3 composantes de l'hypoactivité-apathie. Ces résultats coïncident parfaitement avec les associations retrouvées entre densité de SG et hypoactivité-apathie globale dans notre étude.

Concernant la composante émotionnelle de l'hypoactivité-apathie, notre étude montra l'implication des régions frontobasale (fronto-mésial orbitaire droit), insula droite et amygdale gauche. Ces résultats sont en partie confortés par des données de la littérature étudiant les corrélats anatomiques des composantes de l'apathie en IRM par VBM utilisant une approche transnosologique (MA et DFT) montrant l'implication de la région frontobasale (partie ventrale du cortex préfrontal) et de l'amygdale gauche (Wei et al., 2020). Concernant la composante cognitive, notre étude montra l'implication des régions frontobasale (portions orbitaires de F2 gauche et F3 droit, fronto-mésial orbitaire gauche), insula droite et amygdale gauche ; se chevauchant que partiellement avec le rôle prépondérant du DLPFC (Levy et al., 2006 ; Wei et al., 2020), et du COF (Wei et al., 2020) retrouvé dans la littérature. Concernant la composante comportementale, notre étude montra l'implication de régions frontobasales (portions orbitaires de F2 gauche et F3 droit, fronto-mésial orbitaire droit) mais aussi temporal gauche et parahippocampique droit alors que les données les plus récentes de la littérature trouvent le rôle du CCA et de la partie ventrale du cortex préfrontal (Wei et al., 2020). Ces divergences sont probablement en rapport avec un manque de puissance de l'ensemble des études existantes, dont la nôtre. Des études complémentaires avec de plus grands effectifs seraient nécessaires afin de les analyser.

Notre étude montra que l'hypoactivité-apathie était présente chez 71,2% des 125 patients inclus. Compte tenu de la population étudiée (60 patients MA, 15 patients DFT, 15 patients MCL, 4 patients DCB-PSP, 22 patients TNCL avec étiologie neurodégénérative non définie et 9 patients PCogSubj), la prévalence de l'apathie se situait plutôt dans la fourchette haute des intervalles trouvés dans la littérature (Ishii et al., 2009).

L'hypoactivité-apathie était plus sévère dans le groupe DFT, intermédiaire dans les groupes DCB-PSP et MCL, et moins sévère dans les groupes MA, TNCL et PCogSubj, ce qui est en accord avec les données de la littérature sur la sévérité de l'apathie (Derouesné et al., 2012), plus importante dans la DFT, DCB, MCL et PSP que la MA et le TNCL.

Notre étude a permis d'établir un lien entre hypoactivité-apathie, sévérité des troubles cognitifs et sévérité des symptômes dépressifs. La relation entre hypoactivité-apathie et sévérité des troubles cognitifs et dépressifs différait entre pathologies, avec une hypoactivité-apathie plus sévère dans le groupe DFT-DCB-PSP à perturbation cognitive et dépressive similaire à MA, et une hypoactivité-apathie plus sévère dans le groupe DFT-DCB-PSP à perturbation cognitive similaire à MCL. C'est, à notre connaissance, la seule étude qui analyse à la fois les liens entre hypoactivité-apathie, troubles cognitifs et symptômes dépressifs. Ces différences entre pathologies pourraient s'expliquer par la mise en jeu de mécanismes physiopathologiques sous-jacents à l'hypoactivité-apathie distincts. Concernant la MA l'hypoactivité-apathie est liée à l'importance des troubles cognitifs et dépressifs, suggérant que l'apathie pourrait être, au moins en partie, secondaire à ces troubles cognitifs et dépressifs. Selon les résultats de notre étude, la région fronto-mésiale orbitaire droite, impliquée dans les composantes cognitive et émotionnelle de l'apathie, se trouve à proximité de l'aire subgénuaire, structure cérébrale impliquée dans la dépression (Boublay et al., 2016) de la MA.

Concernant le groupe DFT-DCB-PSP, l'apathie était plus sévère par rapport à la MA à troubles cognitifs et dépressifs similaires suggérant que les lésions de cette affection altèrent des circuits neuronaux impliqués dans la régulation comportementale.

6. Conclusion

Notre étude montra que les déterminants lésionnels indépendants de l'hypoactivité-apathie sont la densité de SG des portions orbitaires de F2 et F3 gauche et de la région amygdalienne gauche.

Nos analyses montrèrent un lien entre la sévérité de l'hypoactivité-apathie et la sévérité des troubles cognitifs et dépressifs. Cette relation entre hypoactivité-apathie et sévérité des troubles cognitifs et dépressifs différait entre pathologies, ce qui laisse suggérer la mise en jeu de différents mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

De nouvelles études, avec des groupes de patients plus importants sont nécessaires afin de confirmer nos résultats et permettre une meilleure identification des corrélats anatomiques de l'apathie et de ses composantes dans les maladies neurodégénératives corticales.

REFERENCES

- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®), Fifth Edition, 2013.
- Andriuta D, Moullart V, Schraen S et al. Inferior Parietal Cortex Hypoperfusion is the Most Specific Imaging Marker for AD Patients With Positive CSF Biomarker Assays in a Memory Clinic in France. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2018 Apr-Jun;32(2):89-93.
- Agüera-Ortiz L et al. Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease: a multimodal MRI study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Aug;32(8):922-930.
- American Psychiatric Association; 2013. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed. Arlington.
- Armstrong MJ et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration *Neurology* 2013 Jan 29;80(5):496-503.
- Apostolova LG, Akopyan GG, Partiali N, et al. Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24(2):91-7.
- Arnoux A, Toba MN, Duering M et al. Is VLSM a valid tool for determining the functional anatomy of the brain? Usefulness of additional Bayesian network analysis. *Neuropsychologia* 2018 Dec;121:69-78.
- Ashburner J (2011): Diffeomorphic registration using geodesic shooting and Gauss–Newton optimisation. *Neuroimage* 55(3):954-967
- Boublay N, Schott AM, Krolak-Salmon P. Neuroimaging correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a review of 20 years of research. *European Journal of Neurology* 2016 Oct;23(10):1500-9.
- Boutoleau-Bretonnière C, Lebouvier T, Volteau C, et al. Prospective Evaluation of Behavioral Scales in the Behavioral Variant of Frontotemporal Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2012;34(2):75-82.
- Boyer P, Crocq M, Guelfi J et al., American Psychiatric Association, Mini DSM5 critères diagnostiques. Paris: Elsevier Masson; 2016.
- Brown R, Pluck G. Negative symptoms: the 'pathology' of motivation and goal directed behaviour. *Trends Neurosciences* 2000;23(9):412–7.
- Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF et al. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptom in Alzheimer's disease. *Brain* 2008;131:2455-63

Cacciari C, Moraschi M, Di Paola M, et al. White matter microstructure and apathy level in amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2010;20:501–7.

Chase T. Apathy in Neuropsychiatric Disease: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. *Neurotox Res* (2011) 19:266–278.

Choi, S.J., Lim, K.O., Monteiro, I., Reisberg, B., 2005. Diffusion tensor imaging of frontal white matter microstructure in early Alzheimer's disease: a preliminary study. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 18, 12–19.

Clifford R. Jack, Jr. Et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers, *American Academy of Neurology* 2016 Aug 2;87(5):539-47.

Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA et al. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2009; 40:94-99.

Croisile B et al. Les nouvelles recommandations 2011 du National Institute on Aging et de l'Alzheimer's Association sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer : stades précliniques, mild cognitive impairment et démence, *Revue neurologique* 2012 Jun;168(6-7):471-82.

Deloche G et Hannequin D, Test de dénomination orale d'images [Texte imprimé] : DO 80. Paris : Éd. du Centre de psychologie appliquée, cop. 1997.

Derouesné C, Piquard A, Thibault S, et al. Les manifestations non cognitives de la maladie d'Alzheimer, *Rev Neurol (Paris)* 2001 Feb;157(2):162-77.

Derouesné C, Lacomblez L, Fiori N, et al. L'apathie dans la démence fronto-temporale et la maladie d'Alzheimer: existe-t-il des profils distincts? *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement* 2012;10:107–15.

Ducharme S, Price BH, Dickerson BC, Apathy: a neurocircuitry model based on frontotemporal dementia, *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018 Apr;89(4):389-396.

Eslinger PJ, Moore P, Antani S et al Apathy in frontotemporal dementia: behavioral and neuroimaging correlates. *Behav Neurol.* 2012;25(2):127-36.

Gaser C, Dahnke R (2016). CAT - A Computational Anatomy Toolbox for the Analysis of Structural MRI Data. *HBM* 2016

Gatchel JR. Regional 18F-Fluorodeoxyglucose Hypometabolism is Associated with Higher Apathy Scores Over Time in Early Alzheimer Disease *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017 Jul;25(7):683-693.

Godefroy O, Duhamel A, Leclerc X et al. Brain-behaviour relationships. Some models and related statistical procedures for the study of brain-damaged patients. *Brain.* 1998 Aug;121 (Pt 8):1545-56.

- Godefroy O. Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol*. 2003; 250: 1-6.
- Godefroy O et Groupe de Réflexion sur L'Evaluation des Fonctions Exécutive. Syndromes frontaux et dysexécutifs. *Rev Neurol* 2004; 160: 899-909.
- Godefroy O et le GREFEX (Groupe de Réflexion pour l'évaluation des fonctions exécutives). Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Evaluation en pratique clinique. Marseille : Solal ; 2008.
- Godefroy et al., Dysexecutive Syndrome: Diagnostic Criteria and Validation Study, *ANN NEUROL* 2010; 68:855–864
- Godefroy O, Fickl A, Roussel M et al. Is the Montreal Cognitive Assessment superior to the Mini-Mental State Examination to detect poststroke cognitive impairment? A study with neuropsychological evaluation. *Stroke*. 2011 Jun;42(6):1712-6.
- Godefroy O et al. The Dysexecutive Syndrome of Alzheimer's Disease: The GREFEX Study *Journal of Alzheimer's Disease* 42 (2014) 1203–1208
- Godefroy O et al. Validation of an integrated method for determining cognitive ability: implications for routine assessments and clinical trials. *Cortex*. 2014 May; 54: 51–62.
- Godefroy O et al. Characteristics of Alzheimer's Disease Patients with Severe Executive Disorders, *Journal of Alzheimer's Disease* 51 (2016) 815–825
- Godefroy O, Barbay M, Andriuta D, et al. Global hypoactivity and apathy. In neuropsychiatric symptoms of cognitive impairment and dementia, Verdelho A et Gonçalves Pereira M, Eds. NY, Springer. 2016, 71-91.
- Godefroy O et al., GREFEX study group, Dysexecutive disorders and their diagnosis: A position paper, *Cortex* 2018 Dec;109:322-335.
- Grabner G, Janke AL., Budge M et al. "Symmetric atlas and model based segmentation: an application to the hippocampus in older adults", *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv*, vol. 9, pp. 58–66, 2006.
- Grool AM, Geerlings MI, Sigurdsson S, et al. Structural MRI correlates of apathy symptoms in older persons without dementia: AGES- Reykjavik study. *Neurology*. 2014;82:1628-1635.
- Hoglinger G, Respondek G, Stamelou M et al. Clinical Diagnosis of Progressive Supranuclear Palsy: The Movement Disorder Society Criteria *Mov Disord*. 2017 Jun;32(6):853-864.
- Husain M, Roiser JP. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nature Reviews Neuroscience* 2018;19:470–84.
- Ishii S, Weintraub N, Mervis JR. Apathy: a common psychiatric syndrome in the elderly. *J Am Med Dir Assoc* 2009;10(6):381-93

Kumfor et al., Apathy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: Distinct clinical profiles and neural correlates, *Cortex* 2018 Jun;103:350-359.

Lansdall C et al., White matter change with apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration syndromes, *Neurology* 2018 Mar 20;90(12):e1066-e1076.

Lansdall C et al., Prognostic importance of apathy in syndromes associated with frontotemporal lobar degeneration, *Neurology* 2019 Apr 2;92(14):e1547-e1557.

Lee S, Rabinovici G, Mayo M et al. Clinicopathological Correlations in Corticobasal Degeneration. *Ann Neurol.* 2011 Aug;70(2):327-40.

Le Heron C, Holroyd C, Salamone J et al., Brain mechanisms underlying apathy, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019 Mar;90(3):302-312.

Le Heron C, Apps M, Husain M. The anatomy of apathy: A neurocognitive framework for amotivated behaviour. *Neuropsychologia* 2018 Sep;118(Pt B):54-67.

Levy R, Dubois B. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex– basal ganglia circuits. *Cereb Cortex* 2005; 16(7):916–28.

Marin R. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience* 1991;3(3):243–54.

Marshall GA, Fairbranks LA, Tekin S, et al. Neuropathologic correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;21(3):144-7.

McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2017 Jul 4;89(1):88-100.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H 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 *Dement* 2011 May;7(3):263-9.

Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry.* 1979 Apr;134:382-9.

Moretti R, Caberlotto R, Signori R. Apathy in Corticobasal Degeneration: Possible Parietal Involvement. *Funct Neurol* Oct/Dec 2017;22(4):201-210.

Murley A, Ian Coyle-Gilchrist, Matthew A Rouse, et al. Redefining the multidimensional clinical phenotypes of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Brain*, Volume 143, Issue 5, May 2020, Pages 1555–1571.

Ota, M., Sato, N., Nakata, Y., Arima, K., Uno, M., 2012. Relationship between apathy and diffusion tensor imaging metrics of the brain in Alzheimer's disease. *Int. J.Geriatr. Psychiatry* 27, 722–726.

- Puy L et al., GRECOgVASC Study Group. Neuroimaging Determinants of Poststroke Cognitive Performance. *Stroke*. 2018 Nov;49(11):2666-2673.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2456–2477.
- Rey A. Test de copie d'une figure complexe: Manuel. Paris: Les éditions du centre de Psychologie Appliquée ; 1959.
- Ridgway GR, Omar R, Ourselin S, et al. Issues with threshold masking in voxel based morphometry of atrophied brains. *Neuroimage*. 2009 Jan 1;44(1):99-111.
- Robert G, Lozachmeur C, Le Jeune F, et al. Bases neurales de l'apathie dans les maladies dégénératives, *Revue Neurologique* 168 Aug-Sep 2012;168(8-9):605-19
- Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry* 2009;24:98–104.
- Robert P, Benoit M. Clinical and neurophysiological aspects of depression and apathy. *Encephale* 2007 Nov;33(Pt 3):853-5.
- Rorden C, Bonilha L, Fridriksson J, Bender B, Karnath HO. Age-specific CT and MRI templates for spatial normalization. *Neuroimage* 61, 95765. 2012.
- Rorden C, Fridriksson J, Karnath HO. An evaluation of traditional and novel tools for lesion behavior mapping. *Neuroimage* 44, 1355-62. 2009.
- Rorden C, Karnath HO, Bonilha L. Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci*. 19, 1081-8. 2007
- Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF et al. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain* 2005 Nov;128(Pt 11):2612-25.
- Roussel M, Wannepain S, Godefroy O et le GRECOgVASC. Evaluation des troubles cognitifs et comportementaux d'origine vasculaire: la batterie GRECOgVASC. In *Troubles neurocognitifs vasculaires et post-AVC : actualités de l'évaluation et de la prise en charge*, Roussel M, Godefroy O, éditeurs. Louvain la neuve, DeBoeck 2016: 205-20.
- Schmahmann JD, Pandya DN. Disconnection syndromes of basal ganglia, thalamus, and cerebrotocerebellar systems. *Cortex* 2008; 44:1037–66.
- Stanton B, Leigh PN, Howard R. Behavioural and Emotional Symptoms of Apathy Are Associated With Distinct Patterns of Brain Atrophy in Neurodegenerative Disorders. *J Neurol*. 2013 Oct;260(10):2481-90.
- Starkstein SE, Brockman S. The neuroimaging basis of apathy: Empirical findings and conceptual challenges. *Neuropsychologia* 2018 Sep;118(Pt B):48-53.

- Tekin S, Mega MS, Masterman DM et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2001 Mar;49(3):355-61.
- Thuillard Colombo F, Assal G. Adaptation française du test de dénomination de Boston. Versions abrégées. *European Review of Applied Psychology*. 1992 ;42(1):67-71
- Toba MN Godefroy O, Rushmore R et al. Revisiting 'brain modes' in a new computational era: approaches for the characterization of brain-behavioural associations. *Brain* 2020 Apr 1;143(4):1088-1098.
- Tunnard C, Whitehead D, Hurt C, et al. Apathy and cortical atrophy in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2011 Jul;26(7):741-8.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M, 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15, 273-89
- Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat Michel, Calicis F, Wyns C et al. L'épreuve de rappel libre/ rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). Dans : L'évaluation des troubles de la mémoire : présentation de quatre tests de mémoire épisodique avec leur étalonnage. Marseille: Editions Solal ; 2004; 25-47.
- Wei G et al. Disease-specific profiles of apathy in Alzheimer's disease and behavioural-variant frontotemporal dementia differ across the disease course. *J Neurol*. 2020 Apr;267(4):1086-1096.
- Weschler DA. Echelle d'intelligence de Weschler pour adultes forme révisée WAIS-III. 3è ed. Paris : Les éditions du centre de psychologie appliquée ; 1997.
- Xu X, Chan QL, Hilal S, et al. Cerebral microbleeds and neuropsychiatric symptoms in an elderly Asian cohort. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr*. 2017;88:7-11.
- Yao H, Takashima Y, Mori T, et al. Hypertension and white matter lesions are independently associated with apathetic behavior in healthy elderly subjects: the sefuri brain MRI study. *Hypertension Research*. 2009;32:586-590.

ANNEXES

N°1 : Critères diagnostics des troubles du comportement en sommeil paradoxal selon l'International Classification of Sleep Disorders 3^{ème} édition (ICSD-3) :

- Épisodes répétés de vocalisation liée au sommeil et/ou de comportements moteurs complexes
- Ces comportements sont documentés par polysomnographie comme se produisant pendant le sommeil paradoxal ou, sur la base de l'histoire clinique sont supposés se produire pendant le sommeil paradoxal
- L'enregistrement polysomnographique montre un sommeil paradoxal sans atonie
- La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble du sommeil, un trouble mental, des médicaments ou une toxicomanie.

N°2 : Les critères diagnostics du TNCL d'après la version française du DSM-5 (2016) :

A. Preuves d'un déclin cognitif modeste par rapport à un niveau antérieur de fonctionnement dans un ou plusieurs domaines cognitifs (attention complexe, fonctions exécutives, apprentissage et mémorisation, langage, activités perceptivo-motrices ou cognition sociale) reposant sur : (1) Une préoccupation du sujet, d'un informant fiable ou du clinicien concernant un léger déclin du fonctionnement cognitif ; et (2) Une altération modeste des performances cognitives, idéalement documentée par un bilan neuropsychologique standardisé ou, à défaut, par une évaluation clinique quantifiée.

B. Les déficits cognitifs n'interfèrent pas avec les capacités d'autonomie dans les actes du quotidien (c.-à-d. que les activités instrumentales complexes de la vie quotidienne comme payer ses factures ou gérer la prise de ses médicaments sont préservées mais un plus grand effort, des stratégies compensatoires ou un aménagement peuvent être nécessaires).

C. Les déficits cognitifs ne doivent pas survenir exclusivement dans le contexte d'un état confusionnel (delirium).

D. Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental (p. ex. un trouble dépressif caractérisé, une schizophrénie).

N°3 : Critères diagnostics de MA, d'après McKhann et al. 2011.

Encadré 3. Critères de démence par maladie d'Alzheimer (MA) probable : critères cliniques cardinaux.

Probable AD dementia: core clinical criteria.

- 1 – Une démence par MA probable est envisagée s'il existe les critères de démence précédemment décrits (**Encadré 2**) et s'il existe en plus :
 - A - Un début insidieux : les symptômes ont un début progressif sur des mois ou des années, ils ne sont pas apparus soudainement sur des heures ou des jours
 - B - Une histoire claire d'aggravation nette des symptômes cognitifs, rapportée ou observée
 - C - Et, les déficits cognitifs initiaux et les plus marqués, d'après l'anamnèse et l'examen, concernent nettement un des domaines suivants :
 - a. Présentation amnésique : c'est la présentation syndromique la plus habituelle dans la démence due à la MA. Les déficits doivent comporter une altération de l'apprentissage et du rappel d'informations nouvelles. Un déficit net dans au moins un autre des domaines cognitifs (tels que décrits dans le **Tableau 2**) doit être présent
 - b. Présentations non amnésiques :
 - Aphasique : les principales difficultés sont un manque du mot
 - Visuospatiale : les déficits sont surtout marqués dans les domaines de cognition spatiale, d'agnosie d'objet, de prosopagnosie, de simultagnosie, d'alexie
 - Exécutives : les déficits sont surtout des difficultés de raisonnement, de jugement et de résolution de problèmes

- Dans ces trois cas, des difficultés dans d'autres domaines cognitifs doivent être également présentes
- D - Le diagnostic de démence par MA probable ne doit pas être envisagé s'il existe :
 - a) une maladie cérébrovasculaire concomitante et substantielle, définie par un antécédent d'AVC coïncidant avec l'apparition ou l'aggravation des troubles cognitifs, ou bien présence d'infarctus (multiples ou étendus) ou d'anomalies sévères de la substance blanche
 - b) ou des signes cardinaux de maladie à corps de Lewy (hormis la partie démence des critères)
 - c) ou des symptômes comportementaux évocateurs du variant frontal de DFT
 - d) ou des symptômes marqués des variantes sémantiques ou non fluente d'aphasie progressive
 - e) ou une autre maladie neurologique active concomitante, ou une comorbidité non neurologique, ou des thérapeutiques qui pourraient avoir un impact cognitif significatif
- 2 - Démence par MA probable avec niveau de preuve plus élevé

Les critères de démence par MA probable sont renforcés :

-

Si un déclin cognitif est documenté et mis en évidence par des évaluations neuropsychologiques successives

et des informations reposant sur l'interrogatoire de l'aidant. Cela traduit l'existence d'un processus actif sans accroître la certitude d'une physiopathologie de MA biologique

- Si on peut mettre en évidence des mutations génétiques sur l'APP ou les Présénilines 1 ou 2. Le fait d'être porteur d'un allèle de l'APOE 4 n'est pas retenu comme un élément diagnostique suffisant

D'après [McKhann et al., 2011](#).

Encadré 4. Démence par maladie d'Alzheimer possible : critères cliniques cardinaux.

Possible AD dementia: core clinical criteria.

Les patients ont les critères cliniques cardinaux de démence par maladie d'Alzheimer, mais il existe :

- 1 – Soit, une évolution atypique :
 - Début brutal
 - Histoire clinique insuffisante
 - Documentation insuffisante d'un déclin cognitif progressif
- 2 – Soit, des présentations étiologiques mixtes :
 - Maladie cérébrovasculaire concomitante définie par un antécédent d'AVC coïncidant avec l'apparition ou l'aggravation des troubles cognitifs, ou bien présence d'infarctus (multiples ou étendus) ou d'anomalies sévères de la substance blanche
 - Symptômes de maladie à corps de Lewy (hormis la partie démence des critères)
 - Présence d'une autre maladie neurologique ou non neurologique, ou de médicaments associées, pouvant avoir un effet substantiel sur la cognition

D'après [McKhann et al., 2011](#).

Critères diagnostics de MA avec biomarqueurs cérébrospinaux de MA :

Biomarqueurs en faveur d'une MA : A β 1-42 diminué ; A β 1-42 diminué et tau augmenté ; p-tau/A β 1-42 ratio > 0.08. Seuils : A β 1-42 < 700pg/mL, t-tau > 400pg/mL, et p-tau > 60pg/mL.

Biomarqueurs en faveur d'une MA + TNCL = TNCL lié à une MA probable.

Biomarqueurs en faveur d'une MA + TNC Maj = TNC Maj lié à une MA probable.

En l'absence de biomarqueurs cérébrospinaux de MA :

TNCL lié à une MA possible.

TNC Maj lié à une MA possible.

N°4 : Critères diagnostiques de DFT selon Rascovsky et al., 2011.

Tableau I. Critères diagnostiques de DFTc (D'après Rascovsky et al., 2011). Note : précoce se réfère à la survenue des symptômes dans les 3 premières années.

<p>1. <i>Pathologie neurodégénérative</i> : Le critère suivant doit être présent</p> <p>A. Détérioration progressive du comportement et/ou de la cognition sur la base du suivi ou de l'interrogatoire (rapport d'un informant fiable)</p> <p>2. <i>Variant comportemental de DFT possible</i> : Trois des symptômes comportementaux/cognitifs (A-F) doivent être présents. Ces symptômes doivent être persistants ou récurrents, plutôt qu'isolés ou rares</p> <p>A. Désinhibition comportementale précoce^a</p> <ul style="list-style-type: none"> Comportement social inapproprié Perte des convenances ou de politesse Actes impulsifs, irréfléchis, voire imprudents <p>B. Apathie/Inertie précoce^a</p> <ul style="list-style-type: none"> Apathie Inertie <p>C. Perte de sympathie ou d'empathie précoce^a</p> <ul style="list-style-type: none"> Réponse diminuée aux besoins et sentiments des autres personnes Baisse de l'intérêt social, altération des relations interpersonnelles, émoussement affectif <p>D. Comportement persévéralif, stéréotypé ou compulsif/obsessionnel précoce^a</p> <ul style="list-style-type: none"> Mouvements répétitifs simples Comportements complexes compulsifs ou ritualisés Stéréotypies verbales <p>E. Hyperoralité et changement des habitudes alimentaires^a</p> <ul style="list-style-type: none"> Modifications des préférences alimentaires Gloutonnerie, consommation aggravée d'alcool ou de cigarettes Hyperoralité (exploration orale, consommation d'objets non comestibles) <p>F. Profil neuropsychologique (tous les symptômes suivants doivent être présents)</p> <ul style="list-style-type: none"> Déficit dans les tests exécutifs Préservation relative de la mémoire épisodique Préservation relative des fonctions visuospatiales
<p>3. <i>Variant comportemental de DFT probable</i> : Tous les critères suivants doivent être présents</p> <p>A. Remplit les critères de variant comportemental de DFT possible</p> <p>B. Présence d'un déclin fonctionnel significatif (rapport de l'informant ou sur la base d'échelles cliniques de syndrome démentiel ou d'activités de vie quotidienne)</p> <p>C. Résultats d'imagerie compatibles avec le diagnostic de variant comportemental de DFT (un des critères suivants doit être présent)</p> <ul style="list-style-type: none"> Atrophie frontale et/ou temporale antérieure en IRM ou scanner Hypoperfusion ou hypométabolisme frontal et/ou temporal antérieur en SPECT ou TEP
<p>4. <i>Variant comportemental de DFT avec pathologie de DLFT définie</i> : Le critère A et soit le critère B ou C doivent être présents</p> <p>A. Remplit les critères de variant comportemental de DFT possible ou probable</p> <p>B. Preuve histopathologique de DLFT par biopsie cérébrale ou examen post mortem</p> <p>C. Présence d'une mutation génétique pathogène</p>
<p>5. <i>Variant comportemental de DFT exclu</i> : Les critères A et B doivent être négatifs pour tout diagnostic de variant comportemental de DFT. Le critère C peut être positif dans le cadre d'un diagnostic de variant comportemental de DFT possible, mais doit être négatif dans le cadre d'un diagnostic de variant comportemental de DFT probable</p> <p>A. Le profil des troubles est mieux expliqué par une autre pathologie non neurodégénérative du système nerveux ou une autre affection médicale</p> <p>B. Les altérations comportementales sont mieux expliquées par un diagnostic psychiatrique</p> <p>C. Biomarqueurs fortement indicatifs de maladie d'Alzheimer ou d'autres pathologies neurodégénératives</p>

^aUn des symptômes suivants doit être présent.

N°5 : Critères diagnostics de la MCL, Fourth consensus report of the DLB Consortium.

Signes cardinaux (les trois premiers signes peuvent apparaître très tôt et persister pendant l'évolution)

- Fluctuations cognitives avec des variations prononcées de l'attention et de la vigilance
- Hallucinations visuelles récurrentes typiquement bien détaillées et construites
- Troubles du comportement en sommeil paradoxal (TCSP), qui peuvent précéder le déclin cognitif
- Un ou plusieurs signes cardinaux spontanés du syndrome parkinsonien : ceux-ci sont la bradykinésie (définie comme la lenteur du mouvement et la diminution de son amplitude ou de sa vitesse), le tremblement de repos, ou la rigidité.

Symptômes en faveur d'une MCL

- Hypersensibilité aux neuroleptiques,
- Instabilité posturale,
- Chutes répétées,
- Syncopes ou brèves pertes de connaissances,
- Dysautonomie sévère par exemple constipation, hypotension orthostatique, incontinence urinaire,
- Hypersomnie,
- Hyposmie,
- Hallucinations autres que visuelles,
- Idées délirantes systématisées,
- Apathie,
- Anxiété
- Dépression.

Biomarqueurs indicatifs

- Anomalie (réduction) de fixation du transporteur de dopamine dans le striatum en tomographie d'émission monophotonique (DAT-scan)
- Anomalie en scintigraphie myocardique (MIBG (Méta-iodo-benzyl-guanidine).
- Polysomnographie d'un sommeil paradoxal sans atonie.

Biomarqueurs évocateurs

- Préservation relative des structures temporales internes à l'IRM ou au scanner cérébral
- Diminution de fixation généralisée du traceur de perfusion en TEMP ou TEP avec réduction de l'activité occipitale
- Ondes lentes sur l'EEG avec activité pointue transitoire dans les régions temporales

Le diagnostic de MCL est probable si :

- a) Deux (ou plus) signes cardinaux sont présents avec ou sans la présence de biomarqueur indicatif ou :
- b) Un seul signe cardinal est présent, mais avec au moins un biomarqueur indicatif.

Une MCL probable ne doit pas être diagnostiquée sur la base des seuls biomarqueurs.

Le diagnostic de MCL est possible si :

- a) Un seul signe cardinal est présent, sans biomarqueur indicatif ou :
- b) Un ou plusieurs biomarqueurs indicatifs sont présents, mais il n'y a pas de signe cardinal.

Le diagnostic de MCL est moins probable

- a) En présence de toute autre affection physique ou cérébrale, y compris une maladie cérébro-vasculaire, suffisante pour expliquer en partie ou en totalité du tableau clinique. Le diagnostic de MCL ne doit pas pour autant être exclu et peut faire envisager une des pathologies mixtes ou multiples expliquant le tableau clinique. Ou :
- b) Si les symptômes parkinsoniens sont le seul critère cardinal et apparaissent pour la première fois à un stade de démence sévère.

N°6 : DCB d'après Amstronm et al., (2013).

Les critères diagnostiques – 4 phénotypes de DCB

Syndromes	Signes cliniques
Syndrome cortico-basal probable	<i>Présentation asymétrique de 2 signes suivants</i> : a) Rigidité ou akinésie d'un membre ; b) Dystonie segmentaire ; c) Myoclonies d'un membres <i>Plus 2 signes parmi</i> : d) Apraxie buccofaciale ou apraxie segmentaire ; e) Déficit sensitif cortical ; f) Phénomène de la main capricieuse (plus d'une simple lévitation)
Syndrome cortico-basal possible	<i>Présentation asymétrique d'1 des signes suivants</i> : a) Rigidité ou akinésie d'un membre ; b) Dystonie segmentaire ; c) Myoclonies d'un membres <i>Plus 1 signe parmi</i> : d) Apraxie buccofaciale ou apraxie segmentaire ; e) Déficit sensitif cortical ; f) Phénomène de la main capricieuse (plus d'une simple lévitation)
Syndrome frontal comportemental et spatial	<i>2 Signes parmi les suivants</i> : a) Syndrome dysexécutif ; b) Changement de comportement ou de personnalité ; c) Déficit visuo-spatiaux
Aphasie primaire progressive de type non fluent agrammatique	Élocution laborieuse et agrammatique ; <i>plus au moins 1 des signes suivants</i> : a) Trouble de la compréhension de la syntaxe des phrases avec relative préservation de la compréhension du mot isolé ; b) Troubles de la parole de type apraxie de la parole
Syndrome de paralysie supranucléaire progressive (PSP)	<i>3 signes parmi les suivants</i> : a) Rigidité ou akinésie axiale, ou segmentaire et symétrique ; b) Instabilité posturale ou chutes ; c) Incontinence urinaire ; d) Modifications comportementales ; e) Paralysie supranucléaire de la verticalité du regard ou ralentissement des saccades verticales

D'après Armstrong⁴ et al, 2013

Les critères diagnostiques – 2 niveaux de probabilité

	Critères cliniques de DCB probable	Critères cliniques de DCB possible
Présentation	Début insidieux, aggravation progressive	Début insidieux, aggravation progressive
Durée minimale des symptômes	1 an	1 an
Âge de début	≥ 50 ans	Pas d'âge minimal
Histoire familiale (au moins deux apparentés)	Exclue	Pemise
Phénotypes permis	Probable SCB SFCS ou aphasie progressive non fluente/agrammatique et au moins un signe de SCB (a-f)	Possible SCB SFCS ou aphasie progressive non fluente/agrammatique Syndrome de PSP et au moins un signe de SCB (b-f)
Mutation de tau	Exclue	Pemise

D'après Armstrong et al. [15].

SCB : syndrome cortico-basal ; SFCS : syndrome frontal comportemental et spatial ; PSP : paralysie supranucléaire progressive.

N°7 : Les critères diagnostics de la PSP d'après la Movement Disorder Society (2017).

Certitude diagnostique	Définition	Combinaisons	Prédominance Type	Abréviations
PSP définie	Gold standard	Diagnostic neuropathologique	Toute présentation clinique	Def PSP
PSP probable	Très spécifique mais pas très sensible pour la PSP <i>Adapté pour les études thérapeutiques et biologiques</i>	(O1 ou O2) + (P1 ou P2)	PSP avec syndrome de Richardson	Prob. PSP-RS
		(O1 or O2) + A1	PSP avec paralysie progressive de la marche	Prob. PSP-PGF
		(O1 or O2) + (A1 or A2)	PSP avec atteinte parkinsonienne prédominante	Prob. PSP-P
PSP possible	Plus sensible mais moins spécifique pour la PSP <i>Adapté pour les études épidémiologiques et les soins</i>	(O1 or O2) + C2	PSP avec présentation frontale prédominante	Prob. PSP-F
		O1	PSP avec atteinte oculomotrice prédominante	Poss. PSP-OM
		O2 + P3	PSP avec syndrome de Richardson	Poss. PSP-RS
		A1	PSP avec paralysie progressive de la marche	Poss. PSP-PGF
		(O1 or O2) + C1	PSP avec atteinte prédominante du langage ^a	Poss. PSP-SL
Suggestif de PSP	Suggère une PSP mais pas assez d'argument pour une PSP possible <i>Adapté pour une identification précoce</i>	(O1 or O2) + C3	PSP avec CBS ^a	Poss. PSP-CBS
		O2 or O3	PSP avec atteinte oculomotrice prédominante	s.o. PSP-OM
		P1 or P2	PSP avec instabilité posturale prédominante	s.o. PSP-PI
		O3 + (P2 or P3)	PSP avec syndrome de Richardson	s.o. PSP-RS
		(A2 or A3) + (O3, P1, P2, C1, C2, CC1, CC2, CC3 or CC4)	PSP avec atteinte parkinsonienne prédominante	s.o. PSP-P
		C1	PSP avec atteinte prédominante du langage	s.o. PSP-SL
		C2 + (O3 or P3)	PSP avec présentation frontale prédominante	s.o. PSP-F
C3	PSP avec CBS prédominant	s.o. PSP-CBS		

Les caractéristiques de base B1 + B2 + B3 s'appliquent à tous les critères probables, possibles et suggestifs. Les principales caractéristiques cliniques sont définies par leur domaine fonctionnel (dysfonctionnement oculomotricité [O], instabilité posturale [P], akinésie [A] et troubles cognitifs [C]) et stratifiées par niveaux de certitude présumés (1 [le plus élevé], 2 [milieu], 3 [le plus bas]), ils contribuent au diagnostic PSP.

^a Tauopathie 4R probable (c.-à-d. PSP ou CBD).

Signes cliniques principaux

Degré de certitude	Domaines fonctionnels			
	Oculomotricité	Instabilité posturale	Akinésie	Troubles cognitifs
Niveau 1	O1: Paralysie supranucléaire de la verticalité du regard	P1: Chutes répétées dans les 3 ans	A1: Paralysie progressive de la marche dans les 3 ans	C1: Troubles du langage i.e., variant non fluent/agrammatique d'aphasie primaire progressive ou d'apraxie progressive du langage
Niveau 2	O2: Ralentissement des saccades verticales	P2: Tendance à chuter au pull-test dans les 3 ans	A2: Parkinsonisme, rigidité/akinésie, atteinte axiale prédominante et résistante à la levodopa	C2: Présentation frontale cognitive/comportementale
Niveau 3	O3: Fréquente apraxie d'ouverture des paupières	P3: Plus de 2 pas en arrière au pull-test dans les 3 ans	A3: Parkinsonisme avec tremblement et/ou asymétrie et/ou réponse à la levodopa	C3: Syndrome corticobasal

Les niveaux avec des nombres inférieurs sont considérés comme apportant une plus grande certitude au diagnostic de PSP que les niveaux avec des nombres plus élevés.