

Démences avec troubles moteurs et du langage

Dr FRÉDÉRIC ASSAL^a et Pr JOSEPH GHKA^b

Rev Med Suisse 2016; 12: 780-5

Ces dernières années, le champ d'étude des démences s'est considérablement élargi, ne se cantonnant plus obligatoirement au trouble mnésique de la maladie d'Alzheimer. Dans la première partie de cet article, nous présenterons les principaux signes cliniques d'atteinte motrice comme le parkinsonisme, critère à part entière de la maladie à corps de Lewy diffus, le syndrome corticobasal ou l'atteinte du motoneurone, dans le continuum sclérose latérale amyotrophique-dégénérescence frontotemporale. Dans la seconde partie, nous aborderons l'aphasie progressive, syndrome langagier dégénératif dont on distingue plusieurs variantes. Ces sémiologies complexes tant motrices que langagières, parfois intriquées, sont à connaître car elles font partie des critères diagnostiques de nombreuses affections et peuvent même être considérées comme de véritables marqueurs phénotypiques de neurodégénérescence.

Dementia with motor and language disorders

Memory is not the only core diagnostic criteria in Alzheimer's disease and many dementias are characterized by other cognitive deficits. Moreover dementias are often associated with multiple and complex motor signs. The first part of this review covers parkinsonism in diffuse Lewy Body Disease and other neurodegenerative diseases, corticobasal syndrome, or motor deficit in the motoneurone disease-frontotemporal dementia spectrum. In the second part, primary progressive aphasia and its three variants including basic clinical evaluation are described. These complex clinical syndromes involving motor and language systems are important for the clinical practice since they are part of diagnostic criteria of several neurodegenerative diseases and can be considered as phenotypical markers of neurodegeneration.

INTRODUCTION

Le champ d'étude des démences s'est considérablement élargi ces dernières années sur les plans neurologique et neuropsychologique. De nombreux troubles moteurs et du langage font maintenant partie des critères diagnostiques de maladies neurodégénératives avec troubles cognitifs. Cette riche sémiologie permettra au non-spécialiste de se familiariser avec ces syndromes.

MOTRICITÉ

Si 90% des démences débutent avec un trouble cognitif ou

comportemental, un plus petit pourcentage peut débuter par un trouble moteur: syndrome parkinsonien, troubles de la marche, chutes, tremblement, dyskinésies (chorée, myoclonies, dystonie), atteinte du motoneurone (syndrome pyramidal et pseudobulbaire) ou ataxie.

D'installation en général insidieuse, la plupart des maladies dégénératives évoluent selon un continuum débutant par des troubles cognitifs légers et se terminant par une démence avec des troubles moteurs (position foetale, parkinsonisme dans la maladie d'Alzheimer). Dans de plus rares cas, les troubles moteurs sont inauguraux (**tableau 1**). D'autres formes combinent d'emblée les atteintes cognitives et motrices et divers troubles moteurs (tremblement, ataxie, rigidité...) peuvent, chacun, s'associer à plusieurs pathologies différentes (**tableaux 2 et 3**).¹

Syndrome parkinsonien

Le syndrome parkinsonien ou parkinsonisme se voit le plus souvent dans la démence de la maladie de Parkinson et dans la maladie à corps de Lewy diffus.² Dans cette dernière, il est souvent plus axial, moins asymétrique et associé à des chutes; le tremblement est moins fréquent, parfois également postural avec des myoclonies surajoutées. Un syndrome parkinsonien n'est pas rare dans d'autres pathologies cognitives (**tableau 1**). Le parkinsonisme vasculaire est généralement axial, symétrique, prédominant aux membres inférieurs, non trémulant et doparésistant.³ Il se voit dans les démences microangiopathiques, peut être associé à un syndrome pseudobulbaire, des signes focaux multiples et des troubles cognitifs surtout exécutifs.

Syndrome de paralysie supranucléaire progressive

Le syndrome de parésie oculomotrice supranucléaire (PSPS) du regard vertical, qui a initialement donné son nom à la maladie de Steele-Richardson, ou paralysie supranucléaire progressive (PSP) correspond à la forme dite de Richardson (PSP-R) ou classique. S'y associent une absence de clignement (signe de Mona Lisa) avec plissement frontal, des troubles de la marche avec chutes, un *freezing*, une rétropulsion, une absence de réflexes posturaux, une tendance à la fermeture spontanée des yeux, une voix hypophone et dysarthrique avec dysphagie, un parkinsonisme axial avec akinésie, doparésistant, et un changement de personnalité avec bradypsychisme et apathie. Depuis cette description initiale, l'entité s'est étendue et fragmentée en différents syndromes ou phénotypes cliniques, tous en rapport avec des lésions neuropathologiques typiques de PSP (accumulations de protéine Tau) dans différentes régions cérébrales⁴ (**tableau 3**): une variante quasi indiscernable d'une maladie de Parkinson «idiopathique», avec réponse à la

^aUnité de neuropsychologie, Service de neurologie, Département des neurosciences cliniques, HUG et Faculté de médecine, 1211 Genève 14, ^bService de neurologie, Hôpital du Valais CHVR, Site de Sion, 1950 Sion
frederic.assal@hcuge.ch | joseph.ghika@hopitalvs.ch

TABLEAU 1 Troubles moteurs précoces associés aux démences

Le nombre de croix (+++ est le maximum) est une indication semi-quantitative de la fréquence avec laquelle chacun des symptômes moteurs considérés (lignes) est observé dans l'un des syndromes démentiels (colonnes).

AD: Alzheimer; CBS syndrome cortico-basal; DFT: démence frontotemporale; DLB: démence à corps de Lewy; FAXTAS: fragile X associated ataxia syndrome; HD: Maladie de Huntington; PSPS: syndrome de paralysie supranucléaire progressive; PSP-LS: syndrome pseudobulbaire, spasticité et signes pyramidaux bilatéraux mimant une sclérose latérale primaire; PSP: paralysie supranucléaire primaire; MMA: maladie métabolique de l'adulte (maladies lysosomiales Niemann-Pick, Gaucher, gangliosidoses, polyglucosan bodies); PDD: parkinson-démence; PD: Parkinson's Disease (maladie de Parkinson); VCI: vascular cognitive impairment ex démence vasculaire.

	AD	DLB	DFT	Démences avec parkinsonisme	Prion	Auto-immune Paranéoplasique	MMA	HD
Parkinsonisme	(+)	++	+	+++ CBS, PSPS	+	+	++	+
Chorée	-	-	-	-	++	++	++	+++
Dystonie	-	-	-	++ CBS, PSPS VCI	++	++	++	++
Myoclonies	+	++	+	+	+++	++	++	+
Motoneurone	+	+	+++	+	+	+	++	
Marche	+	++	++	+++ PSP PDD, VCI FAXTAS	++	+	++	+++
Ataxie	+	-	-	FAXTAS VCI	+++	++	++	+
Dyskinésies orofaciales	-	-	-	- VCI PDD	+	+++	+	+++
Apraxie Alien hand	+	-	+	+++ CBS AD focal	++	+	+	-
Tremor	-	+	+	++ FAXTAS	+	+	++	-

L-dopa et quelques atypies, est appelée PSP-P; une autre dopa-résistante avec akinésie, difficulté à initier le pas et *freezing* a été dénommée akinésie pure PSP-PAGF; une avec ataxie prédominante est appelée PSP-C; une autre avec début par une aphasia primaire progressive non fluente PSP-PNFA; une variante comportementale indistinguishable de la démence fronto-temporale (DFT), PSP-DFT; une autre avec syndrome pseudobulbaire, spasticité et signes pyramidaux bilatéraux mimant une sclérose latérale primaire, PSP-PLS; enfin, une dernière constituant un syndrome de chevauchement avec un syndrome corticobasal (CBS) PSP-CBS.

Syndrome corticobasal (CBS)

La forme pure ou classique de la dégénérescence corticobasale (CBD) (**tableau 3**) consiste en une dystonie d'un membre supérieur avec apraxie et myoclonies accompagnée d'une impression de «main étrangère» (il semble au patient que sa main effectue des mouvements qu'il ne contrôle plus vraiment), un parkinsonisme, des signes pyramidaux et un déficit sensitif cortical très asymétrique avec des syndromes pseudobulbaire et dysexécutif et apathique. Cependant, a) ces manifestations peuvent correspondre à une autre neuropathologie: autre tauopathie telle que la PSP, voire maladie d'Alzheimer, d'où la notion de CBS et b) la CBD a aussi plusieurs phénotypes cliniques ou variantes phénotypiques: CBD-PNFA, CBD-DFT (**tableau 3**).⁵⁻⁷

Autres manifestations motrices

Les tableaux d'atteinte du motoneurone (MND) se voient surtout associés à une DFT, plus rarement un parkinsonisme atypique, une maladie à prions ou une maladie métabolique ou génétique. Dans les DFT, un parkinsonisme discret peut se surajouter, plus tardivement (PDD-MND), de même que des troubles de la marche et des myoclonies.

Les chorées se rencontrent surtout dans la maladie de Huntington, les maladies à prions, les encéphalites auto-immunes (y inclus paranéoplasiques) et plus rarement dans les maladies génétiques métaboliques.⁸

Les dystonies sont surtout associées aux parkinsonismes atypiques, aux démences par atrophie lobaire (CBD), et aussi aux encéphalites auto-immunes et aux maladies génétiques adultes.

Un tremblement en dehors d'un syndrome parkinsonien doit faire penser à une prémutation d'un syndrome de l'X fragile (FXTAS) a fortiori en présence d'enfants ou petits enfants avec un retard mental,⁹ ou à une maladie métabolique de l'adulte (Wilson).

Les myoclonies se voient dans les phases tardives de la maladie d'Alzheimer, dans les formes rapidement progressives d'une maladie à corps de Lewy diffus, dans la maladie de Creutzfeldt-

TABLEAU 2 Formes de chevauchement (overlap) et variantes

Dans certaines formes de démence, les troubles moteurs définissent des sous-types de présentation syndromique, résumés ci-dessous.

AD: Alzheimer; ADF-PS1: Alzheimer familiale avec mutation présénile 1; AD-LBD: AD-LBD overlap; ART: age associated tremor; CBD: dégénérescence corticobasale; CBS: syndrome corticobasal; DLB: diffuse Lewy body disease; CJD: Creutzfeldt-Jakob (maladie à prions); FXTAS: fragile X tremor ataxia syndrome; HD: maladie de Huntington; Pks-D-MND: parkinsonisme-démence-motoneurone; PDT: variante trémulante de Parkinson (pure tremor); Pks: parkinsonisme; PSP: paralysie supranucléaire progressive; PSP-R: variante Richardson; PSP-P: variante avec réponse à la L-dopa; PSP-PA: variante pure akinésie; CBD/PSP: overlap: mélange des deux syndromes; PSP-C: paralysie supranucléaire progressive avec ataxie prédominante; MMA: maladie métabolique de l'adulte (maladies lysosomiales Niemann-Pick, Gaucher, Gangliosidoses, polyglucosan bodies); DFT: démence frontotemporale; MSA-C: atrophie multisystémique-prédominance cérébelleuse.

	AD	Syndromes parkinsoniens	FXTAS	DFT	DLB	MMA	CJD	HD
Parkinsonisme	AD-LBD	PSP-P PSP-R CBD/PSP overlap	+	PSP-DFT		+		Formes juvénile ou tardive
Akinésie de la marche	AD-LBD	PSP-PA						
Myoclonies	AD-LBD				DLB pseudo CJD	+		
Motoneurone	ADF-PS1	Pks-D-MND		DFT-MND		++	CBS- CJD	
Ataxie	ADF-PS1	PSP-C MSA-C	+			++		
Dystonie		CBD				++		Westfall juvénile
Chorée		(PSP)						
Tremor	-	PDT ART AD-LBD	+			+		

Jakob, liées dans le CBS et dans les démences d'origine métabolique ou auto-immune.¹⁰

Une ataxie doit toujours faire craindre une maladie de Creutzfeldt-Jakob; plus rarement, il peut s'agir d'un parkinsonisme atypique (PSP-C), d'une encéphalite auto-immune ou d'une maladie métabolique.

Les démences avec troubles moteurs à évolution rapide sont essentiellement secondaires à des médicaments, liées à la maladie de Creutzfeldt-Jakob et aux atteintes paranéoplasiques ou auto-immunes.

En présence d'un trouble cognitif associé à des mouvements anormaux de type dyskinésie, il convient d'exclure en premier lieu une cause médicamenteuse (neuroleptiques, antiépileptiques, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)...), chez un patient plus jeune une encéphalite auto-immune (NMDAR, AMPAR, GABA B R, VGKc/LGI1, GAD, Hu, Ma1/2, CV2, amphiphysine, non auto-immunes NAIM type Hashimoto),¹¹ une entité génétique (chorée de Huntington, *Huntington-like*, atrophie dentato-rubro-pallidoluisienne, Wilson), une maladie métabolique de l'adulte (Niemann-Pick C, gangliosidose GM1,2, *polyglucosan bodies*, maladies lysosomiales...)¹² ou une maladie de Creutzfeldt-Jakob. Cette dernière et ses formes sporadique, génétique ou transmissible évoluent généralement rapidement, sur six mois à deux ans, après un début caractérisé par asthénie, dépression, troubles du sommeil et une démence rapidement évolutive; diverses dyskinésies (chorée-athétose, dystonie), des myoclonies (spontanées, d'action ou sensibles aux stimuli), une ataxie statique ou cinétique, un parkinsonisme, des troubles oculomoteurs, des crises épileptiques, une dysautonomie et une polyneuropathie peuvent s'associer selon diverses séquences. Des variantes moléculaires MV, VV, MM sur le codon 129 de la protéine prion sont associées à différentes combinaisons phénotypiques de troubles cognitifs, d'ataxie ou de dyskinésies.¹³

Une ataxie et un tremblement, surtout quand ils sont associés à un hyposignal T2 dans le pédoncule cérébelleux moyen, sont de forts arguments pour rechercher une prémutation dans le gène *FMR 1* déterminant le syndrome de l'X fragile (FXTAS).⁹

APHASIE

Syndrome d'aphasie progressive primaire

L'aphasie primaire progressive (APP) est un syndrome clinique caractérisé par une perte progressive et initialement isolée du langage. Depuis sa description initiale,¹⁴ des critères de consensus permettent de distinguer trois variantes (**tableau 4**).¹⁵

Dans la variante non fluente et agrammatique (APP-A ou PNFA), le langage oral est non fluente, laborieux, souvent associé à des faux départs, des distorsions et des difficultés articulaires (troubles arthriques ou apraxie du langage) pouvant évoluer vers le mutisme, parfois associés à des substitutions, des inversions, des délétions ou des insertions de phonèmes (paraphasies phonologiques). La compréhension du mot isolé et la connaissance du mot (la sémantique) sont préservées, la syntaxe appauvrie, les phrases avortées, moins complexes et la compréhension de phrases grammaticalement complexes limitée. A l'écrit, il y a des erreurs grammaticales, voire une dysgraphie phonologique (erreurs dans la séquence des lettres produites en dictée aboutissant à une discordance entre la forme entendue et celle qui est transcrite).

La variante logopénique (APP-L) se manifeste par une fluence légèrement diminuée en raison de l'anomie, une absence ou peu de troubles articulaires et des paraphasies phonologiques variables. La répétition de mots isolés est conservée à l'opposé de celle de phrases, de mots longs ou de séquences élevées de chiffres témoignant d'une atteinte de la boucle phonologique (ou mémoire verbale à court terme).¹⁶ La compréhension de mots isolés est initialement indemne. Dans le

TABLEAU 3 Variantes cliniques de la paralysie supranucléaire progressive et de la dégénérescence corticobasale

CBS: syndrome corticobasale; DFT: démence frontotemporale; PSPS: syndrome de paralysie supranucléaire progressive; CBD: dégénérescence corticobasale; PNFA: aphasie primaire progressive non fluente; PSP: paralysie supranucléaire progressive; PSP-C: avec ataxie prédominante; PSP-P: maladie de Parkinson «idiopathique» avec réponse à la L-dopa; PSP-LS: syndrome pseudobulbaire, spasticité et signes pyramidaux bilatéraux mimant une sclérose latérale primaire; PSP-R: variante Richardson; CBD/PSP: overlap: mélange des deux syndromes.

A. Variantes cliniques de la paralysie supranucléaire progressive (avec preuve neuropathologique de tauopathie typique au niveau neuronal et astrocytaire principalement dans les noyaux du mésencéphale, les ganglions de la base et d'autres structures en fonction des variantes)

- | | |
|---|---|
| <p>1. Parésie supranucléaire progressive typique: instabilité posturale, rigidité à prédominance axiale et dystonie cervicale, parésie du regard vertical, dépression fréquente, apathie, bradyphrénie: PSP forme de Richardson (PSP-R)</p> <p>2. Syndrome de parésie supranucléaire tardif ou absent et démence cortico-frontale: trouble cognitif avec ralentissement, troubles de la mémoire touchant la récupération et modification de la personnalité: apathie, aboulie, parfois désinhibition similaire à la variante comportementale de la DFT: PSP-DFT</p> <p>3. Syndrome de parésie supranucléaire tardif ou absent et syndrome corticobasale: rigidité asymétrique, apraxie gestuelle, myoclonies, dystonie, atteinte de la sensibilité corticale, phénomène de la main étrangère: PSP-CBS</p> <p>4. Syndrome de parésie supranucléaire tardif ou absent et sclérose latérale primaire (syndrome pyramidal avec hyperréflexie, spasticité et clonus): PSP-LS</p> | <p>5. Syndrome de parésie supranucléaire tardif ou absent et aphasie progressive primaire non fluente et/ou apraxie du langage: PSP-PNFA (tableau 4)</p> <p>6. Syndrome de parésie supranucléaire tardif ou absent et syndrome parkinsonien asymétrique (tremor, dystonie) dopasensible: PSP-P</p> <p>7. Syndrome de parésie supranucléaire tardif ou absent et akinésie pure et troubles de la marche (principalement à l'initiation du pas (<i>gait initiation failure</i>), freezing): PSP-PAGF</p> <p>8. Syndrome de paralysie supranucléaire tardif ou absent associé à une ataxie prédominante ou avec composante cérébelleuse: PSP-C</p> <p>9. Syndrome mixte de paralysie supranucléaire et corticobasale: PSP-CBS</p> |
|---|---|

B. Variantes cliniques de la dégénérescence corticobasale (avec lésions typiques en neuropathologie dans les zones atrophiques du cortex cérébral et le striatum: neurones achromatiques avec marquage neurofilament-protein, 4-repeat hyperphosphorylated Tau, plaques astrocytiques)

- | | |
|--|---|
| <p>1. Probable syndrome corticobasale: présentation asymétrique d'au moins 2 critères suivants: (a) rigidité ou akinésie d'un membre, (b) dystonie d'un membre, (c) myoclonus; plus 1 critère suivant: (d) apraxie gestuelle ou buco-linguo-faciale, (e) atteinte de la sensibilité corticale, (f) phénomène de la main étrangère: probable CBD</p> <p>2. Possible syndrome corticobasale: 1 critère suivant (pouvant être symétrique): (a) rigidité ou akinésie d'un membre, (b) dystonie d'un membre, (c) myoclonus; plus 2 critères: (d) apraxie gestuelle ou buco-linguo-faciale, (e) atteinte de la sensibilité corticale, (f) phénomène de la main étrangère: possible CBD</p> | <p>3. Syndrome frontal comportemental: 2 critères au moins: (a) syndrome dysexécutif, (b) modification du comportement ou de la personnalité, (c) troubles visuospatiaux: CBD-DFT</p> <p>4. Variante non fluente agrammatique de l'aphasie primaire progressive: langage laborieux, agrammatique et au moins un critère suivant: (a) trouble de la compréhension des phrases/de la grammaire contrastant avec une relative préservation de compréhension du mot isolé, (b) apraxie du langage: CBD-PNFA</p> |
|--|---|

Syndrome de parésie supranucléaire progressive: 3 critères (a) rigidité ou akinésie axiale ou symétrique au niveau des membres, (b) instabilité posturale ou chutes, (c) incontinence urinaire, (d) modifications du comportement, (e) parésie supranucléaire (parésie du regard vertical ou ralentissement des saccades verticales): CBD-PSPS

discours, les phrases peuvent être reformulées, signant un processus de réparation. Une dysgraphie et/ou une dyslexie phonologique sont possibles, comme dans la variante non fluente agrammatique.

Dans la variante sémantique (APP-S), la fluence peut être réduite en raison de difficultés sémantiques sur le mot isolé (parfois même perdu)¹⁷ et d'altérations dans l'agencement et la logique du discours. Il n'y a pas d'erreur phonologique. Le langage spontané est vide de sens, ponctué de termes génériques (truc, machin) ou supra-ordinés (animal pour lion).¹⁷ En dénomination orale, les troubles touchent davantage les objets que les verbes ou les actions et altèrent la compréhension de mots isolés. La fluence verbale catégorielle est réduite. La lecture et l'écriture révèlent des fautes d'orthographe sur les mots irréguliers mais les erreurs sont phonologiquement plausibles, où chaque lettre est lue ou écrite comme prononcée (dyslexie, dysgraphie de surface). Actuellement, l'APP-S^{18,19} englobe la démence sémantique^{20,21} où l'atteinte touche aussi la modalité visuelle.

Depuis la différenciation de ces trois variantes, plusieurs auteurs²² ont suggéré des modifications soit: a) pour préciser la préservation de la grammaire et la syntaxe dans les variantes APP-L et S (pour exclure une APP-A); b) pour supprimer le caractère obligatoire au diagnostic de l'altération de la répétition dans l'APP-L (pour inclure les cas de nombreuses erreurs phonologiques isolées) et c) pour rajouter une variante mixte ou inclassable (en raison du fréquent mélange entre APP-A et APP-S).

Evaluation de l'aphasie

Les modèles neurolinguistiques contemporains proposent de différencier l'étude du langage en différents niveaux (parole ou phonétique, phonologie, sémantique et pragmatique). Cependant, l'approche clinique reste la même que pour l'évaluation des aphasies vasculaires, à savoir l'étude du langage spontané, de la dénomination par confrontation (images), de la compréhension (du mot, d'une phrase et d'un texte), de la répétition orale, de la lecture et de l'écriture (y compris l'épellation) de mots réguliers et irréguliers, de non-mots ou de logatomes. On rajoutera l'identification d'objets (animés et non animés), la mémoire de travail verbale (boucle phonologique, soit la répétition de chiffres, de lettres, de mots), la fluence verbale (surtout catégorielle) et les aspects socio-émotionnels du langage (respect des temps de parole, distance sociale, jurons, etc.). On évaluera aussi l'appétence au langage, la fluence, les pauses, les pertes de fil du discours, les circonlocutions, les transformations phonologiques, l'agrammatisme, les troubles de la parole (transformations phonétiques), le contenu général du discours (approprié ou non sur le plan sémantique). La sémiologie des APP donnera une orientation diagnostique, sans remplacer l'examen logopédique.

Recouvrements syndromiques

Les variantes d'aphasies neurodégénératives sont fréquemment associées aux phénotypes moteurs précédemment décrits, raison pour laquelle un suivi clinique longitudinal et multidisciplinaire est recommandé. En effet, comme nous l'avons déjà

TABLEAU 4

Trois variantes principales de l'aphasie primaire progressive

APP-A (ou PNFA) (variante non fluente)

1. Au moins un des 2 signes suivants:

- Agrammatisme
- Discours hésitant, demandant un effort, avec des erreurs phonétiques et des déformations (= apraxie de la parole)

Associé à au moins 2 des 3 signes suivants:

- Troubles de la compréhension des phrases de complexité syntaxique élevée
- Préservation de la compréhension des mots uniques
- Préservation des connaissances des objets

2. Diagnostic clinique¹ conforté par l'imagerie si l'un des 2 items suivants est validé:

- Atrophie prédominant au niveau fronto-insulaire postérieur gauche en IRM ou
- Hypoperfusion/hypométabolisme en SPECT/PET prédominant au niveau fronto-insulaire postérieur gauche

APP-L (variante logopénique)

1. Présence des 2 signes suivants:

- Manque du mot dans le discours spontané et en dénomination
- Trouble de la répétition des phrases

Associé à au moins 3 des 4 signes suivants:

- Paraphasies phonémiques dans le discours spontané et en dénomination
- Préservation de la compréhension des mots uniques et des connaissances sur les objets
- Préservation des aspects moteurs du langage
- Absence d'agrammatisme franc

2. Diagnostic clinique¹ conforté par l'imagerie si l'un des 2 items suivants est validé:

- Atrophie prédominant au niveau périsylvien ou pariétal postérieur gauche à l'IRM ou
- Hypoperfusion/métabolisme en SPECT/PET prédominant au niveau périsylvien ou pariétal postérieur gauche

APP-S (variante sémantique)

1. Présence de 2 signes suivants:

- Manque du mot en dénomination
- Trouble de la compréhension du mot isolé

Associé à au moins 3 des 4 signes suivants:

- Perte des connaissances sur les objets, particulièrement pour les items de basse fréquence ou peu familiers
- Dyslexie ou dysgraphie de surface
- Préservation de la répétition
- Préservation de la grammaire et des aspects moteurs du langage

2. Diagnostic clinique¹ conforté par l'imagerie si l'un des 2 items suivants est validé:

- Atrophie prédominant au niveau temporal antérieur en IRM ou
- Hypoperfusion/métabolisme temporal antérieur au SPECT/PET

souligné, des syndromes corticobasal, langagier ou neurocomportemental frontal peuvent se suivre dans cet ordre ou un ordre différent,¹ voire évoluer en parallèle. Dans ces cas, l'aphasie n'est donc pas forcément primaire. Le type de variante permet aussi de faire des hypothèses diagnostiques: la variante logopénique est le plus souvent sous-tendue par une neuropathologie Alzheimer;²³ la variante non fluente (y compris une apraxie du langage isolée), reconnue comme un phénotype clinique de tauopathie (sur le plan neuropathologique: CBD, PSP, DFT, (tableau 3).^{4,5,24-26} L'atteinte du motoneurone dans le spectre de la sclérose latérale amyotrophique-démence fronto-temporale signe une pathologie TDP-43-progranulinopathie ou C9orf72 tout comme la variante sémantique de l'aphasie progressive.²⁷ Dans la DFT, l'initiation, la fluence ou l'appé-

tence au langage peuvent être réduites ou au contraire le discours est logorrhéique et les anomalies des aspects socio-émotionnels du langage sont au premier plan (non-respect du tour de parole, intonation anormale, grossièretés...). La dénomination, la compréhension en conversation ne sont que légèrement perturbées et la répétition, la lecture et l'écriture sont conservées.

CONCLUSION

Les maladies neurodégénératives touchent les circuits neuro-anatomiques moteurs et langagiers à des niveaux multiples et hétérogènes expliquant pourquoi les classiques distinctions syndromiques pour les troubles moteurs ou l'aphasie sont inadaptés. Bien qu'une atteinte motrice ou langagière ne soit pas spécifique et qu'il y ait de nombreux recouvrements entre les différentes entités, notre compréhension des syndromes cliniques actuels, grâce aux corrélations avec la neuropathologie, nous permet une meilleure différenciation des maladies neurodégénératives in vivo. On pourra même, grâce aux avancées de la neuro-imagerie moléculaire (PET-Amyloïde, PET-Tau) et des biomarqueurs du LCR, diagnostiquer ces affections encore plus tôt avec l'espoir d'améliorer la prise en charge du patient (logopédie, physiothérapie, neuropsychologie) et le conseil au proche aidant, en attendant les traitements à venir ciblant directement les mécanismes de la neurodégénérescence.

Conflit d'intérêts: Le Dr Assal a reçu des subsides par la Fondation Louis-Jeantet, Genève. Le Pr Ghika n'a déclaré aucun conflit d'intérêts avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Le parkinsonisme n'est plus l'apanage de la maladie de Parkinson car il fait partie intégrante des critères diagnostiques de nombreuses démences, en particulier de la démence à corps de Lewy diffus mais aussi de variantes moins connues de la paralysie supranucléaire progressive
- Le syndrome corticobasal est à différencier du syndrome parkinsonien de la maladie de Parkinson dans le sens où il est associé à une apraxie et des signes pariétaux. En l'absence de dopasensibilité, le pronostic fonctionnel est plus sombre
- L'aphasie progressive est un syndrome langagier neurodégénératif pouvant se rencontrer isolément dans le cadre de la maladie d'Alzheimer et plus souvent dans les affections non Alzheimer. En l'absence de traitement médicamenteux, la logopédie est un traitement important à proposer, même en l'absence d'évidences basées sur les preuves
- Ces affections sont toutes sous-tendues par des agrégations protéiques anormales pour lesquelles d'intenses recherches permettront un jour de bloquer les mécanismes

1 ** Kertesz A, McMonagle P, Blair M, et al. The evolution and pathology of fronto-temporal dementia. *Brain* 2005;128:1996-2005.

2 * Lippa CF, Duda JE, Grossman M, et al. DLB and PDD boundary issues: Diagnosis, treatment, molecular pathology,

and biomarkers. *Neurology* 2007;68:812-9.

3 Korczyn AD. Vascular parkinsonism – characteristics, pathogenesis and treatment. *Nat Rev Neurol* 2015;11:319-26.

4 Respondek G, Hoglinger GU. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord* 2016;

22:S34-6.

5 Armstrong MJ, Litvan J, Lang AE, et al. Criteria for the diagnosis of corticobasal degeneration. *Neurology* 2013;80:496-503.

6 * Chahine LM, Rebeiz T, Rebeiz JJ, et al. Corticobasal syndrome: Five new things. *Neurol Clin Pract* 2014;4:304-12.

7 Ouchi H, Toyoshima Y, Tada M, et al. Pathology and sensitivity of current clinical criteria in corticobasal syndrome. *Mov Disord* 2014;29:238-44.

8 Cardoso F, Seppi K, Mair KJ, et al. Seminar on choreas. *Lancet Neurol* 2006; 5:589-602.

- 9 Hagerman R, Hagerman P. Advances in clinical and molecular understanding of the FMR1 premutation and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Lancet Neurol* 2013;12:786-98.
- 10 Zutt R, van Egmond ME, Elting JW, et al. A novel diagnostic approach to patients with myoclonus. *Nat Rev Neurol* 2015;11:687-97.
- 11 Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: New developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10:759-72.
- 12 Boustany RM. Lysosomal storage diseases – the horizon expands. *Nat Rev Neurol* 2013;9:583-98.
- 13 Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009;132:2659-68.
- 14 Mesulam MM. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001;49:425-32.
- 15 ** Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006-14.
- 16 Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurology* 2008;71:1227-34.
- 17 Ash S, Grossman M. Why study connected speech production? *Cognitive neuroscience of natural language use*. Cambridge University Press, Roel M. Willems, 2015.
- 18 Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004;55:335-46.
- 19 Grossman M. Primary progressive aphasia: Clinicopathological correlations. *Nature Rev Neurol* 2010;6:88-97.
- 20 Moreaud O, Belliard S, Snowden J, et al. Semantic dementia: Reflexions of a French working group for diagnostic criteria and constitution of a patient cohort. *Rev Neurol* 2008;164:343-53.
- 21 Snowden JS, Goulding PJ, Neary D. Semantic dementia: A form of circumscribed cerebral atrophy. *Behav Neurol* 1989:167-82.
- 22 * Mesulam MM, Weintraub S. Is it time to revisit the classification guidelines for primary progressive aphasia? *Neurology* 2014;82:1108-9.
- 23 Chare L, Hodges JR, Leyton CE, et al. New criteria for frontotemporal dementia syndromes: Clinical and pathological diagnostic implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:865-70.
- 24 Assal F, Laganaro M, Remund CD, Ragno Paquier C. Progressive crossed-apraxia of speech as a first manifestation of a probable corticobasal degeneration. *Behav Neurol* 2012;25:285-9.
- 25 Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* 2006;129:1385-98.
- 26 Laganaro M, Croisier M, Bagou O, Assal F. Progressive apraxia of speech as a window into the study of speech planning processes. *Cortex* 2012;48:963-71.
- 27 Lashley T, Rohrer JD, Mead S, Revesz T. Review: An update on clinical, genetic and pathological aspects of frontotemporal lobar degenerations. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2015;41:858-81.

* à lire

** à lire absolument