

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Aphasies Primaires Progressives

Argumentaire

Avril 2022

Centre de Référence « Démences Rares ou Précoces »



Membre de la
Filière de Santé Maladies Rares du système nerveux central BRAIN-TEAM



Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence « Démnecs Rares ou Précoces ». Il a servi de base à l'élaboration du PNDS 'Aphasies Primaires Progressives'.
Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence (www.cref-demrares.fr) et sur le site de la filière maladies rares BRAIN-TEAM (www.brain-team.fr).

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Préambule.....	4
Argumentaire.....	5
1 Méthode d'élaboration	5
2 Présentation des résultats de la recherche bibliographique	6
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	12
Annexe 2. Liste des participants.....	13
Références bibliographiques	15

Liste des abréviations

APP	Aphasie primaire progressive
NIBS	<i>Non-invasive brain stimulation</i> (Stimulation trans-crânienne non invasive)
PNDs	Protocole National de Diagnostic et de Soins
rTMS	<i>repetitive trans-crâniat magnetic stimulation</i> (une des techniques de la NIBS)
tDCS	<i>transcranial direct current stimulation</i> (une des techniques de la NIBS)

Préambule

Le PNDS sur les APP a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

1 Méthode d'élaboration

La littérature a été revue et sélectionnée avec l'outil 'PubMed' recensant les articles médicaux et scientifiques publiés dans des revues internationales en anglais, et reviewé par des comités internationaux de relecture (*Reviewers* étant experts dans le domaine). La préselection a porté sur la période 2010-2020 et comprenait la lecture détaillée de tous les *Abstracts* de 1412 articles répondant au mot de recherche '*primary progressive aphasia*'. Parmi ces articles 66 ont été sélectionnées selon les critères 1) aide à la caractérisation des APPs et au diagnostic, 2) approches thérapeutiques, 3) revues générales sur les APP. Parmi ces articles 39 'articles clés' ont été sélectionnés ; ils figurent dans les 3 tableaux ci-dessous. Il faut noter qu'un nombre non négligeable d'articles publiés pendant la période 2010-2020 ne correspondent pas à ces critères puisqu'il s'agit d'articles rapportant des études fondamentales (psycholinguistiques, neurolinguistiques), des études de cas ou des études n'ayant actuellement pas d'impact véritable sur la prise en charge des patients APP.

Le groupe de rédaction est constitué par les membres du Centre de Référence et des Centres de Compétence 'Démences Rares ou Précoces'. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction a rédigé une première version du PNDS qui a été soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients/aidants. Le groupe de lecture a été consulté par mail et a donné un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité, l'applicabilité et l'utilité pratique du PNDS.

Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés et ont entraîné des modifications de la version initiale sans entraîner de changement substantiel. Des réunions téléphoniques ont été organisées au besoin. Le PNDS présenté ainsi que son argumentaire sont le fruit d'un travail collégial.

2 Présentation des résultats de la recherche bibliographique

L'ensemble des articles sélectionnés figure dans la liste de Références ci-dessous. Les 3 tableaux montrent de manière ciblée exclusivement les articles clés (N = 39) dans chacun des domaines correspondant aux 3 critères de sélection.

Le tableau 1 montre les articles/études qui ont permis de caractériser les différentes variantes d'APP, de les diagnostiquer et classer. Il comporte des articles clés ayant identifié les caractéristiques cognitives/langagières, anatomiques, biologiques (biomarqueurs), neuropathologiques et génétiques. Ces articles sont précédés par l'article de référence qui a établi les critères diagnostiques internationaux de l'APP et des ses trois variantes principales (Gorno-Tempini et al., 2011).

Le tableau 2 résume les articles clés ayant exploré des mesures potentiellement thérapeutiques dans les APPs comportant des articles centrés sur la 'rééducation' langagière et la stimulation trans-crânienne. Dans la période 2010-2020 sur laquelle a porté la recherche bibliographique il n'y a pas d'étude de cohorte ayant évalué des molécules pharmacologiques dans l'APP.

Le tableau 3 présente des articles de 'Revue' sur les APPs comprenant des articles résumant à degrés variables des données cognitives/langagières, anatomiques, biologiques, neuropathologiques ou génétiques.

Il n'existe aucun article qui définit ou codifie la prise en charge des patients APP. De même, il n'existe aucun article traitant des données épidémiologie spécifiquement de l'APP et de ses trois variantes principales. Les articles dans le champ épidémiologique ont porté plus largement sur les Dégénérescences Lobaires Fronto-Temporales dont font partie l'APP variante sémantique et l'APP variante nonfluente/agrammatique. A partir de ces données (Knopman et Roberts, 2011) on peut estimer une prévalence d'environ 5000-6000 patients en France, sachant que ce chiffre est sans doute sous-estimé puisqu'il ne tient pas compte de l'APP variante logopénique qui semble moins fréquente que la variante sémantique mais plus fréquente que la variante nonfluente/agrammatique (p.ex., Teichmann et al., 2013).

Tableau 1 Diagnostic et caractérisation des APPs (caractérisation langagière/cognitive, neuropathologique, in vivo biomarqueurs physiopathologiques, anatomique, génétique)

Auteur(s) année	Objectif(s)	Commentaires
Gorno-Tempini et al., 2011	<i>Article de consensus pour le diagnostic et la classification des 3 variantes principales d'APP</i>	Article de référence fournissant la base actuelle pour le diagnostic et l'inclusion des 3 variantes d'APP dans des études
Leyton et al., 2011	<i>Exploration d'un algorithme 'simple' pour classer les variantes d'APP. Par ailleurs, identifier les variantes APP sous-tendues par un processus amyloïdogène (PET-amyloïde)</i>	<i>Validation d'un algorithme' pour classer les variantes d'APP.</i> TEP-amyloïde : voir ci-dessous
Mesulam & Weintraub, 2014	<i>Les critères de classification des APP de Gorno-Tempini et al. (2011) permettent-ils de classer toutes les formes d'APP ?</i>	<i>Article indique que les critères de 2011 (Gorno-Tempini et al., 2011) ne permettent pas de détecter/classer l'ensemble des formes d'APP</i>
Wicklund et al., 2014	<i>Etude explorant si les critères de classification des APP de Gorno-Tempini et al. (2011) permettent de classer toutes les formes d'APP</i>	Les critères de 2011 (Gorno-Tempini et al.) n'identifient pas l'ensemble des formes d'APP. Il y a des formes 'mixtes' ou 'unclassables'.
Botha et al., 2015	<i>Etude explorant si les critères de classification des APP de Gorno-Tempini et al. (2011) permettent de classer toutes les formes d'APP</i>	Les critères de 2011 (Gorno-Tempini et al.) n'identifient pas l'ensemble des formes d'APP. Une autre approche de classification des APP est proposé.
Jospehs et al. 2012	<i>Explorer les caractéristiques de l'apraxie de la parole progressive par rapport à l'aphasie nonfluente/agrammatique</i>	Mise en évidence du syndrome d'apraxie de la parole primaire progressive (= anarthrie primaire progressive), définition des différents aspects de ce syndrome tout en le distinguant clairement de l'aphasie primaire progressive nonfluente/agrammatique
Ash et al., 2013	<i>Caractérisation linguistique des 3 variantes principales d'APP à partir d'un corpus de production langagière</i>	Mise en évidence des caractéristiques linguistiques des 3 variantes principales d'APP
Wilson et al., 2010	<i>Caractérisation linguistique des 3 variantes principales d'APP à partir d'un corpus de production langagière</i>	Mise en évidence des caractéristiques linguistiques des 3 variantes principales d'APP
Mesulam et al., 2014	<i>Une des plus grandes séries neuropathologiques visant à identifier la pathologie sous-jacente dans les variantes d'APP</i>	Article de référence mettant en évidence des pourcentages de pathologie Alzheimer, TDP-43, tauopathies dans les variantes principales d'APP
Spinelli et al., 2017	<i>Grande série neuropathologique visant à identifier la pathologie sous-jacente dans les variantes d'APP et de les mettre en</i>	Mise en évidence, à partir de cette série, de profils neuropathologiques dans les différentes variantes d'APP et des profils respectifs d'atteinte cérébrale.

	<i>correspondance avec l'atteinte cérébrale (IRM).</i>	
Harris et al., 2013	<i>Etude incluant la neuropathologie pour identifier la pathologie sous-jacente dans les variantes d'APP</i>	Article mettant en évidence des pourcentages de pathologie Alzheimer, TDP-43, tauopathies dans les variantes principales d'APP
Bergeron et al., 2018	<i>Identification du pourcentage de la neuropathologie dans les différentes variantes d'APP utilisant la neuropathologie et/ou des marqueurs pathophysiologiques in vivo (TEP-amyloïde, biomarqueurs Alzheimer LCR)</i>	Article de référence mettant en évidence le pourcentage des variantes APP sous-tendues par un processus amyloïdogène (+ tauopathies, TDP-43). Seule la variante logopénique serait liée à un processus amyloïdogène (86% ; indépendamment de l'âge ce qui semble exclure une co-pathologie Alzheimer).
Santangelo et al., 2015	<i>In vivo marqueurs pathophysiologiques (biomarqueurs LCR-Alzheimer) dans les différentes variantes d'APP</i>	Identification in vivo des pourcentages des variantes APP probablement sous-tendues par une pathologie Alzheimer
Paraskevas et al., 2017	<i>In vivo marqueurs pathophysiologiques (biomarqueurs LCR-Alzheimer) dans les différentes variantes d'APP</i>	Identification in vivo des pourcentages des variantes APP probablement sous-tendues par une pathologie Alzheimer
Leyton et al. 2011	<i>TEP-amyloïde pour identifier le pourcentage des variantes APP sous-tendues par un processus amyloïde</i>	Identification in vivo des pourcentages des variantes APP sous-tendues par une probable pathologie Alzheimer
Routier et al., 2018	<i>Exploration des atteintes cérébrales dans les 3 variants APP. Etude IRM + TEP-FDG.</i>	Identification dans une large cohorte APP (stade 'débutant') avec une méthodologie statistique rigoureuse des atteintes corticales (épaisseur et métabolisme) et sous-corticales (faisceaux de connection).
Josephs et al., 2010	<i>Etude TEP-FDG pour explorer les profils métaboliques corticaux dans les différentes formes d'APP</i>	Première étude d'envergure ayant utilisé la TEP-FDG pour identifier les atteintes métaboliques corticales dans les APPs
Galantucci et al., 2011	<i>Exploration de l'atteinte de la matière blanche/faisceaux de connection dans les APPs</i>	Article majeur mettant en évidence les atteintes sous-corticales/faisceaux de connection dans les 3 variantes d'APP
Canu et al., 2019	<i>Déterminer l'apport de l'IRM dans la procédure diagnostique des APPs</i>	L'IRM morphologique joue un rôle dans le diagnostic/classification des APPs en particulier dans la variante sémantique
Rogalski et al., 2011	<i>Evolution des APPs</i>	Mise en évidence d'une évolution clinique et du processus dégénératif (atrophie corticale) qui semble plus rapide pour l'APP-vl
Rogalski et al., 2019	<i>Evolution des APPs</i>	Mise en évidence d'une évolution clinique et du processus dégénératif (atrophie corticale) plus rapide pour des formes d'APP sous-tendues par une pathologie Alzheimer
Rohrer et al., 2010	<i>Formes génétiques d'APP (GRN)</i>	Caractérisation linguistiques des APPs associées aux mutations du gène GRN

Josephs et al. 2014	<i>Formes génétiques d'APP (GRN)</i>	Caractérisation des phénotypes et profil d'atrophie en neuroimagerie des APP-GRN. Description de phénotype APP-vl non-amyloïdes chez des patients porteurs de mutations <i>GRN</i>
Le Ber et al., 2013	<i>Formes génétiques d'APP</i>	Fréquence des formes génétiques (16%) dans une série de 73 patients APP français. Caractéristiques des APPs associées aux mutations du gène <i>C9orf72</i>
Ramos et al., 2019	<i>Formes génétiques d'APP : fréquence des mutations chez les patients APP</i>	Fréquence des mutations des gènes de DFT (3,5%) chez 403 patients Nord-Américains avec différents variants cliniques d'APP
Moore et al., 2020	<i>Formes génétiques d'APP : fréquence des phénotypes APP chez les patients</i>	Fréquence des phénotypes APP selon le génotype dans une série de 3043 porteurs de mutations. Les phénotypes APP sont beaucoup plus fréquents chez les porteurs de mutation <i>GRN</i> (13.6%) que <i>MAPT</i> (3,9%) et <i>C9orf72</i> (3,2%)

Tableau 2 Exploration de mesures potentiellement thérapeutiques dans l'APP

Auteur(s) année	Objectif(s)	Commentaires
Henry et al., 2018	<i>Exploration des effets de la rééducation langagière dans la variante nonfluente/agrammatique</i>	Effets prometteurs de la rééducation dans cette variante d'APP. Possible effet limité de généralisation à des items non travaillés.
Henry et al., 2019	<i>Exploration des effets de la rééducation langagière dans la variante sémantique et logopénique</i>	Effets prometteurs sur le manque du mot sur cette variante d'APP. Effet durant jusqu'à 1 an et généralisation à des items non travaillés pendant 6 mois.
Beeson et al., 2011	<i>Exploration des effets de la rééducation langagière dans la variante logopénique</i>	Effets prometteurs de la rééducation langagière sur cette variante d'APP avec effet durant jusqu'à 6 mois et comportant une certaine généralisation à des items non travaillés.
Savage et al., 2014	<i>Exploration des effets de la rééducation langagière dans la variante sémantique (démence sémantique)</i>	Effets prometteurs de la rééducation langagière sur cette variante d'APP avec une certaine généralisation à des items non travaillés pour des formes débutantes.
Cotelli et al., 2012	<i>Evaluation de la NIBS par rTMS dans l'APP nonfluente/agrammatique (N=10)</i>	Effet sur la dénomination de verbes d'action suite à la NIBS du cortex préfrontal dorso-latéral
Teichmann et al., 2016	<i>Exploration de la stimulation cérébrale non-invasive par tDCS dans l'APP sémantique (N=12)</i>	Etude exploratoire en double aveugle versus placebo montrant un effet significatif intra-sémantique transitoire de la NIBS sur les pôles temporaux (étude de preuve-de-concept).
Tsapkini et al., 2018	<i>Evaluation de la NIBS par tDCS en combinaison avec la rééducation langagière dans un groupe mixte d'APP (N=36)</i>	Effet (versus placebo) durant jusqu'à deux mois avec généralisation à des items non travaillés pendant la rééducation dans la variante logopénique et nonfluente/agrammatique.
Ficek et al., 2018	<i>Evaluation de l'effet de la NIBS par tDCS sur la connectivité fonctionnelle, en combinaison avec la rééducation langagière dans un groupe mixte d'APP (N=24)</i>	Effets prometteurs (versus placebo) de la NIBS + rééducation, et notamment modulation de la connectivité fonctionnelle des réseaux cérébraux du langage
Harris et al., 2019	<i>Evaluation de l'effet de la NIBS par tDCS sur les taux de GABA, en combinaison avec la rééducation langagière dans un groupe mixte d'APP</i>	Effets prometteurs (versus placebo) durant 2 mois de la NIBS + rééducation, et notamment modulation du taux GABA

Tableau 3 Revues ‘générales’ des données/‘thérapeutiques’ concernant les APPs

Auteur(s) année	Objectif(s)	Commentaires
Mesulam et al., 2014	<i>Revue détaillée des aspects cognitifs/structurels/pathologiques des APPs</i>	Article de référence offrant une revue exhaustive des différents aspects des APPs
Vandenberghe, 2016	<i>Revue des différents aspects des APPs à la lumière des critères diagnostiques de Gorno-Tempini et al. (2011)</i>	Revue critique et intégrative des différentes formes d'APP faisant suite aux critères officiels de diagnostic et classification des APPs (Gorno-Tempini et al., 2011)
Marshall et al., 2018	<i>Revue pragmatique d'utilité clinique des différentes formes d'APP</i>	<i>Revue pragmatique et centrée sur la clinique des différentes formes d'APP</i>
Cotelli et al., 2020	<i>Revue de l'efficacité de la rééducation langagière +/- couplée à la stimulation cérébrale non-invasive (NIBS)</i>	Article/métanalyse de référence. La rééducation langagière seule n'a peu/pas d'effet sur la généralisation à des items non travaillés. Une telle généralisation avec un certain maintien de l'effet dans le temps existe uniquement pour le couplage NIBS + Rééducation.
Tippett et al., 2015	<i>Revue des options potentiellement thérapeutiques dans les APPs</i>	La revue suggère une certaine efficacité de la rééducation langagière à court terme. Seulement l'adjonction de la NIBS permettrait un effet plus important, plus durable et se généralisant à des items non travaillés.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Sites internet : Pubmed
Période de recherche	2010-2020
Langues retenues	Anglais
Mots clés utilisés	'Primary progressive aphasia'.
Nombre d'études recensées	1141
Nombre d'études retenues	56

Critères généraux de sélection des articles

Publications internationales, en anglais, *peer-reviewed*.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Marc Teichmann, neurologue du Centre de Référence 'Démences Rares ou Précoces'.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Marc Teichmann (Coordonnateur), neurologue, Département de Neurologie, Insitut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer, Centre de Référence Maladies Rares 'Démences Rares ou Précoces'. Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris.
- Dr Isabelle LeBer, neurologue, Département de Neurologie, Insitut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer, Centre de Référence Maladies Rares 'Démences Rares ou Précoces'. Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris.
- Dr Serge Belliard, neurologue, Centre de Compétence Maladies Rares 'Démences Rares ou Précoces'. CHU Rennes Hôpital, Rennes.
- Dr Olivier Moreaud, neurologue, Centre de Compétence Maladies Rares 'Démences Rares ou Précoces', Grenoble.
- Pr Jérémie Pariente, neurologue. Centre de Compétence Maladies Rares 'Démences Rares ou Précoces', CHU Toulouse. Toulouse.
- Pr Magnin Eloi, neurologue, CHU Besançon. Besançon.
- Pr Philippe Couratier, neurologue, CHU Limoges. Centre de Compétence Maladies Rares 'Démences Rares ou Précoces', Limoges.

Groupe de travail multidisciplinaire

- D^r Adrien Fouqueré, médecin généraliste, Saint-Maur-des-Fossés
- D^r Claude Zacharias, gériatre, Paris
- D^r Olivier de Ladoucette, psychiatre, Paris
- Mme Camille Voisin, psychologue clinicienne, Paris
- Mme Dalila Samri, neuropsychologue, Paris
- Mme Sophie Ferrieux, orthophoniste, Paris
- Mme Florence Quillien, assistante sociale, Paris
- Mr Jerome Gressier, proche d'une patiente atteinte d'APP, Paris

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration de ce PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du Centre de Référence et de la Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Nombreux échanges par emails et téléphone.

Références bibliographiques

Articles clés figurant dans les 3 Tableaux de 'l'Argumentaire'

1) Ash S, Evans E, O'Shea J, Powers J, Boller A, Weinberg D, Haley J, McMillan C, Irwin DJ, Rascovsky K, Grossman M. Differentiating primary progressive aphasia in a brief sample of connected speech. *Neurology*. 2013, 23;81(4):329-36.

2) Beeson PM, King RM, Bonakdarpour B, Henry ML, Cho H, Rapcsak SZ. Positive effects of language treatment for the logopenic variant of primary progressive aphasia. *J Mol Neurosci*. 2011, 45(3):724-36.

3) Bergeron D, Gorno-Tempini ML, Rabinovici GD, Santos-Santos MA, Seeley W, Miller BL, et al. Prevalence of amyloid- β pathology in distinct variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*. 2018, 84(5):729-740.

4) Botha H, Duffy JR, Whitwell JL, Strand EA, Machulda MM, Schwarz CG, et al. Classification and clinico-radiologic features of primary progressive aphasia (PPA) and apraxia of speech. *Cortex* 2015, 69:220-36.

5) Canu E, Agosta F, Imperiale F, Fontana A, Caso F, Spinelli EG, Magnani G, Falini A, Comi G, Filippi M. Added value of

multimodal MRI to the clinical diagnosis of primary progressive aphasia variants. *Cortex*. 2019, 113:58-66.

6) Cotelli, M., Manenti, R., Alberici, A., Brambilla, M., Cossedù, M., Zanetti, O. et al. Prefrontal cortex rTMS enhances action naming in progressive non-fluent aphasia. *European Journal of Neurology*. 2012, 19: 1404–1412.

7) Cotelli M, Manenti R, Ferrari C, Gobbi E, Macis A, Cappa SF. Effectiveness of language training and non-invasive brain stimulation on oral and written naming performance in Primary Progressive Aphasia: A meta-analysis and systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020, 108:498-525.

8) Ficek, B.N., Wang, Z., Zhao, Y., Webster, K.T., Desmond, J.E., Hillis, A.E. et al. The effect of tDCS on functional connectivity in primary progressive aphasia. *NeuroImage: Clinical*. 2018, 19:703-715.

9) Galantucci S, Tartaglia MC, Wilson SM, Henry ML, Filippi M, Agosta F, Dronkers NF, Henry RG, Ogar JM, Miller BL, Gorno-Tempini ML. White matter damage in primary progressive aphasias: a diffusion tensor tractography study. *Brain*. 2011, 134(10):3011-29.

- 10) Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, Kertesz A, Mendez M, Cappa SF, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology*. 2011, 76(11):1006-14.
- 11) Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AM, Neary D, du Plessis D, Pal P, Mann DM, Snowden JS, Jones M. Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2013, 19;81(21):1832-9.
- 12) Harris AD, Wang Z., Ficek B, Webster K, Edden RA, Tsapkini K. Reductions in GABA following a tDCS-language intervention for primary progressive aphasia. *Neurobiology of Aging*. 2019, 79:75-82.
- 13) Henry ML, Hubbard HI, Grasso SM, Mandelli ML, Wilson SM, Sathishkumar MT, Fridriksson J, Daigle W, Boxer AL, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Retraining speech production and fluency in non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia. *Brain*. 2018, 141(6):1799-1814.
- 14) Henry ML, Hubbard HI, Grasso SM, Dial HR, Beeson PM, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Treatment for Word Retrieval in Semantic and Logopenic Variants of Primary Progressive Aphasia: Immediate and Long-Term Outcomes. *J Speech Lang Hear Res*. 2019, 62(8):2723-2749.
- 15) Josephs KA, Duffy JR, Fossett TR, Strand EA, Claassen DO, Whitwell JL, Peller PJ. Fluorodeoxyglucose F18 positron emission tomography in progressive apraxia of speech and primary progressive aphasia variants. *Arch Neurol*. 2010, 67(5):596-605.
- 16) Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Senjem ML, Master AV, et al. Characterizing a neurodegenerative syndrome: primary progressive apraxia of speech. *Brain*. 2012, 135:1522-1536.
- 17) Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Vemuri P, Senjem ML, et al. Progranulin-associated PiB-negative logopenic primary progressive aphasia. *J Neurol*. 2014, 261:604-14.
- 18) Le Ber I, Camuzat A, Guillot-Noel L, Hannequin D, Lacomblez L, Golfier V, et al. C9ORF72 repeat expansions in the frontotemporal dementias spectrum of diseases: a flow-chart for genetic testing. *J Alzheimers Dis*. 2013, 34:485-99.
- 19) Leyton CE, Villemagne VL, Savage S, Pike KE, Ballard KJ, Piguet O, Burrell JR, Rowe CC, Hodges JR. Subtypes of progressive aphasia: application of the International Consensus Criteria and validation using β -amyloid imaging. *Brain*. 2011, 134(10):3030-43.
- 20) Marshall CR, Hardy CJD, Volkmer A, Russell LL, Bond RL, Fletcher PD, Clark

CN, Mummery CJ, Schott JM, Rossor MN, Fox NC, Crutch SJ, Rohrer JD, Warren JD. Primary progressive aphasia: a clinical approach. *J Neurol*. 2018, 265(6):1474-1490.

21) Mesulam MM, Weintraub S. Is it time to revisit the classification guidelines for primary progressive aphasia? *Neurology*. 2014, 82(13):1108-9.

22) Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, Hurley RS, Geula C, Bigio EH, Thompson CK, Weintraub S. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol*. 2014, 10(10):554-69.

23) Mesulam MM, Weintraub S, Rogalski EJ, Wieneke C, Geula C, Bigio EH. Asymmetry and heterogeneity of Alzheimer's and frontotemporal pathology in primary progressive aphasia. *Brain*. 2014, 137(4):1176-92.

24) Moore KM, Nicholas J, Grossman M, McMillan CT, Irwin DJ, Massimo L, et al.. Age at symptom onset and death and disease duration in genetic frontotemporal dementia: an international retrospective cohort study. *Lancet Neurol*. 2020, 19(2):145-156.

25) Paraskevas GP, Kasselimis D, Kourtidou E, Constantinides V, Bougea A, Potagas C, Evdokimidis I, Kapaki E. Cerebrospinal Fluid Biomarkers as a

Diagnostic Tool of the Underlying Pathology of Primary Progressive Aphasia. *J Alzheimers Dis*. 2017, 55(4):1453-1461.

26) Ramos EM, Dokuru DR, Van Berlo V, Wojta K, Wang Q, Huang AY, et al. Genetic screen in a large series of patients with primary progressive aphasia. *Alzheimers Dement*. 2019, 15:553-60.

27) Rogalski E, Cobia D, Harrison TM, Wieneke C, Weintraub S, Mesulam MM. Progression of language decline and cortical atrophy in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2011, 76(21):1804-10.

28) Rogalski EJ, Sridhar J, Martersteck A, Rader B, Cobia D, Arora AK, Fought AJ, Bigio EH, Weintraub S, Mesulam MM, Rademaker A. Clinical and cortical decline in the aphasic variant of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2019, 15(4):543-552.

29) Rohrer JD, Crutch SJ, Warrington EK, Warren JD. Progranulin-associated primary progressive aphasia: a distinct phenotype? *Neuropsychologia*. 2010, 48:288-97.

30) Routier A, Habert MO, Bertrand A, Kas A, Sundqvist M, Mertz J, et al. Structural, Microstructural, and Metabolic Alterations in Primary Progressive Aphasia Variants. *Front Neurol*. 2018 Sep 18;9:766. doi:

10.3389/fneur.2018.00766. eCollection
2018.

31) Santangelo R, Coppi E, Ferrari L, Bernasconi MP, Pinto P, Passerini G, Comi G, Magnani G. Cerebrospinal fluid biomarkers can play a pivotal role in the diagnostic work up of primary progressive aphasia. *J Alzheimers Dis.* 2015, 43(4):1429-40.

32) Savage SA, Piguet O, Hodges JR. Giving words new life: generalization of word retraining outcomes in semantic dementia. *J Alzheimers Dis.* 2014, 40(2):309-17.

33) Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA, Santos-Santos MA, Wilson SM, Agosta F, et al. Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants. *Ann Neurol.* 2017, 81(3):430-443.

34) Teichmann M, Lesoil C, Godard J, Vernet M, Bertrand A, Levy R, Dubois B, Lemoine L, Truong DQ, Bikson M, Kas A, Valero-Cabré A. Direct current stimulation over the anterior temporal areas boosts semantic processing in primary progressive aphasia. *Ann Neurol.* 2016, 80(5):693-707.

35) Tippett DC, Hillis AE, Tsapkini K. Treatment of Primary Progressive Aphasia. *Curr Treat Options Neurol.* 2015, 17(8):362. doi: 10.1007/s11940-015-0362-5. PMID: 26062526

36) Tsapkini K, Webster KT, Ficek BN, Desmond JE, Onyike CU, Rapp B, Frangakis CE, Hillis AE. Electrical brain stimulation in different variants of primary progressive aphasia: A randomized clinical trial. *Alzheimers Dement (N Y).* 2018, 5;4:461-472.

37) Vandenberghe R. Classification of the primary progressive aphasia: principles and review of progress since 2011. *Alzheimers Res Ther.* 2016, 21;8(1):16. doi: 10.1186/s13195-016-0185-y.

38) Wicklund MR, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Whitwell JL, Josephs KA. Quantitative application of the primary progressive aphasia consensus criteria. *Neurology.* 2014, 82(13):1119-26.

39) Wilson SM, Henry ML, Besbris M, Ogar JM, Dronkers NF, Jarrold W, Miller BL, Gorno-Tempini ML. Connected speech production in three variants of primary progressive aphasia. *Brain.* 2010, 133(7):2069-88.

Autres articles importants ne figurant pas dans les 3 Tableaux de 'l'Argumentaire' ou qui étaient publiés hors période de recherche systématique (2010-2020).

Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K et al. Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130 : 2636-45.

Agosta F, Galantucci S, Canu E, Cappa SF, Magnani G, Franceschi M, Falini A, Comi G, Filippi M. Disruption of structural connectivity along the dorsal and ventral language pathways in patients with nonfluent and semantic variant primary progressive aphasia: a DT MRI study and a literature review. *Brain Lang* 2013; 127(2):157-66.

Ash S, McMillan C, Gunawardena D, Avants B, Morgan B, Khan A, et al. Speech errors in progressive non-fluent aphasia. *Brain Lang* 2010; 113(1):13-20.

Beck J, Rohrer JD, Campbell T, Isaacs A, Morrison KE, Goodall EF, et al. A distinct clinical, neuropsychological and radiological phenotype is associated with progranulin gene mutations in a large UK series. *Brain* 2008; 131: 706-20.

Caroppo P, Camuzat A, De Septenville A, Couratier P, Lacomblez L, Auriacombe S, et al. Semantic and nonfluent aphasic variants, secondarily associated with

amyotrophic lateral sclerosis, are predominant frontotemporal lobar degeneration phenotypes in TBK1 carriers. *Alzheimers Dement (Amst)* 2015; 1: 481-6.

Caroppo P, Camuzat A, Guillot-Noel L, Thomas-Antérion C, Couratier P, Wong TH, et al. Defining the spectrum of frontotemporal dementias associated with TARDBP mutations. *Neurol Genet* 2016; 2: e80.

Cope TE, Wilson B, Robson H, Drinkall R, Dean L, Grube M, Jones PS, Patterson K, Griffiths TD, Rowe JB, Petkov CI. Artificial grammar learning in vascular and progressive non-fluent aphasias. *Neuropsychologia* 2017; 104:201-213.

Cousins KAQ, Bove J, Giannini LAA, Kinney NG, Balgenorth YR, Rascovsky K, et al. Longitudinal naming and repetition relates to AD pathology and burden in autopsy-confirmed primary progressive aphasia. *Alzheimers Dement (NY)* 2021; Aug 2;(7):e12188. doi: 10.1002/trc2.1218

Coyle-Gilchrist IT, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology* 2016; 3;86(18) : 1736-43.

Flanagan EP, Baker MC, Perkerson RB, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, et al. Dominant frontotemporal dementia mutations in 140 cases of primary progressive aphasia and speech apraxia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015; 39: 281-6.

Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, Ogar JM, Phengrasamy L, Rosen HJ, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 55 : 335-46.

Grodzinsky Y, Santi A. The battle for Broca's region. *Trends Cogn Sci* 2008; 12(12): 474-480.

Funayama M, Nakagawa Y, Nakajima A, Takata T, Mimura Y, Mimura M. Dementia trajectory for patients with logopenic variant primary progressive aphasia. *Neurol Sci* 2019; 40(12):2573-2579.

Gunawardena D, Ash S, McMillan C, Avants B, Gee J, Grossman M. Why are patients with progressive nonfluent aphasia nonfluent? *Neurology* 2010; 75(7):588-94.

Henry ML, Wilson SM, Babiak MC, Mandelli ML, Beeson PM, Miller ZA, Gorno-Tempini ML. Phonological Processing in Primary Progressive Aphasia. *J Cogn Neurosci* 2016; 28(2):210-22.

Henz S, Ackl N, Knels C, Rominger A, Flatz W, Teipel S, et al. A Pair of Siblings with a rare R5H-Mutation in Exon 1 of the MAPT-Gene. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2015; 83: 397-401.

Josephs KA, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Layton KF, Parisi JE et al. Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech. *Brain* 2006; 129 : 1385-98.

Joubert S, Vallet GT, Montembeault M, Boukadi M, Wilson MA, Laforce RJ, Rouleau I, Brambati SM. Comprehension of concrete and abstract words in semantic variant primary progressive aphasia and Alzheimer's disease: A behavioral and neuroimaging study. *Brain Lang* 2017; 170:93-102.

Kertesz A, Morlog D, Light M, Blair M, Davidson W, Jesso S, et al. Galantamine in frontotemporal dementia and primary progressive aphasia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 25(2): 178-85. *Arch Neurol* 2008; 65(11):1533-5.

Kim G, Ahmadian SS, Peterson M, Parton Z, Memon R, Weintraub S, et al. Asymmetric pathology in primary progressive aphasia with progranulin mutations and TDP inclusions. *Neurology* 2016; 86: 627-36.

Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K, Hodges JR. Clinical and pathological

characterization of progressive aphasia. *Ann Neurol* 2006; 59 : 156-65.

Le Ber I, Camuzat A, Hannequin D, Pasquier F, Guedj E, Rovelet-Lecrux A, et al. Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain* 2008; 131: 732-46.

Knopman DS, Roberts RO. Estimating the number of persons with frontotemporal lobar degeneration in the US population. *J Mol Neurosci* 2011; 45(3):330-5.

Leyton CE, Hsieh S, Mioshi E, Hodges JR. Cognitive decline in logopenic aphasia: more than losing words. *Neurology* 2013; 80:897-903.

Mack JE, Cho-Reyes S, Kloet JD, Weintraub S, Mesulam MM, Thompson CK. Phonological facilitation of object naming in agrammatic and logopenic primary progressive aphasia. *Cogn Neuropsychol* 2013; 30(3): 172-93.

Mesulam M. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982; 11 : 592-8.

Mesulam M. Primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2001; 49 : 425-32.

Mesulam MM, Johnson N, Kreffl TA, Gass JM, Cannon AD, Adamson JL, et al. Progranulin mutations in primary progressive aphasia: the PPA1 and PPA3 families. *Arch Neurol* 2007; 64: 43-7.

Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, Rogalski E, Léger GC, Rademaker A et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2008; 63 : 709-19.

Migliaccio R, Boutet C, Valabregue R, Ferrieux S, Nogues M, Lehericy S, Dormont D, Levy R, Dubois B, Teichmann M. The Brain Network of Naming: A Lesson from Primary Progressive Aphasia. *PLoS One*. 2016 Feb 22;11(2):e0148707. doi: 10.1371/journal.pone.0148707. eCollection 2016.

Miller ZA, Mandelli ML, Rankin KP, Henry ML, Babiak MC, Frazier DT, et al. Handedness and language learning disability differentially distribute in progressive aphasia variants. *Brain* 2013;136(11):3461-73.

Mummery C, Patterson K, Price C, Ashburner J, Frackowiak RS, Hodges JR. A voxel-based morphometry study of semantic dementia : relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory. *Ann Neurol* 2000; 47 : 36-45.

Montembeault M, Brambati SM, Gorno-Tempini ML, Migliaccio R. Clinical,

Anatomical, and Pathological Features in the Three Variants of Primary Progressive Aphasia: A Review. *Front Neurol.* 2018, 21;9:692. doi: 10.3389/fneur.2018.00692. eCollection 2018.

Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S et al. Frontotemporal lobar degeneration : a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 1998; 51 : 1546-54.

Neophytou K, Wiley RW, Rapp B, Tsapkini K. The use of spelling for variant classification in primary progressive aphasia: Theoretical and practical implications. *Neuropsychologia* 2019 ; 133:107157.

Pallier C, Devauchelle AD, Dehaene S. Cortical representation of the constituent structure of sentences. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(6): 2522-7.

Papoutsis M, de Zwart JA, Jansma JM, Pickering MJ, Bednar JA, Horwitz B. From phonemes to articulatory codes: an fMRI study of the role of Broca's area in speech production. *Cereb Cortex* 2009; 19(9): 2156-65.

Pozzebon M, Douglas J, Ames D. Facing the Challenges of Primary Progressive Aphasia: The Spousal Perspective. *J Speech Lang Hear Res* 2018; 19;61(9):2292-2312.

Sanches C, Routier A, Colliot O, Teichmann M. The structure of the mental lexicon: What primary progressive aphasia reveals. *Neuropsychologia* 2018; 31(109):107-115.

Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 58: 1615-21.

Rohrer JD, Ridgway GR, Crutch SJ, Hailstone J, Goll JC, Clarkson MJ et al. Progressive logopenic/phonological aphasia : erosion of the language network. *Neuroimage* 2010; 49(1): 984-93.

Saint-Aubert L, Sagot C, Wallon D, Hannequin D, Payoux P, Nemmi F, et al. A case of logopenic primary progressive aphasia with C9ORF72 expansion and cortical florbetapir binding. *J Alzheimers Dis* 2014; 42: 413-20.

Sellami L, Rucheton B, Ben Younes I, Camuzat A, Saracino D, Rinaldi D, et al. Plasma progranulin levels for frontotemporal dementia in clinical practice: a 10-year French experience. *Neurobiol Aging* 2020; 91: 167.e1-167.e9.

Snowden JS, Goulding PJ, Neary D. Semantic dementia : a form of circumscribed cerebral atrophy. *Behav Neurol* 1989; 2: 167-82.

Snowden JS, Pickering-Brown SM, Mackenzie IR, Richardson AM, Varma A, Neary D, et al. Progranulin gene mutations associated with frontotemporal dementia and progressive non-fluent aphasia. *Brain* 2006; 129: 3091-102.

Teichmann M, Kas A, Boutet C, Ferrieux S, Nogues M, Samri D, Rogan C, Dormont D, Dubois B, Migliaccio R. Deciphering logopenic primary progressive aphasia: a clinical, imaging and biomarker investigation. *Brain* 2013; 136(11): 3474-88.

Teichmann M, Sanches C, Moreau J, Ferrieux S, Nogues M, Dubois B, Cacouault M, Sharifzadeh S. Does surface dyslexia/dysgraphia relate to semantic deficits in the semantic variant of primary progressive aphasia? *Neuropsychologia*. 2019, 135:107241

Teichmann M. The current international consensus criteria can lead to under and over-diagnosis of primary progressive aphasia variants. *Rev Neurol* 2021; 177(4):370-37