

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

APHASIES PRIMAIRES PROGRESSIVES

Texte du PNDS

Décembre 2021

Centre de Référence Démences Rares ou Précoces



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



Sommaire

Liste des abréviations	3
Liste des définitions	4
Synthèse à destination du médecin traitant	5
Texte du PNDS	8
1 Introduction.....	8
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	10
3.1 Objectifs.....	10
3.2 Professionnels impliqués.....	10
3.3 Caractérisation des trois variantes Aphasie Primaire Progressive (APP).....	11
3.4 Démarche diagnostique.....	15
3.5 Annonce du diagnostic et information du patient	17
3.6 Diagnostic et conseil génétique.....	18
4 Suivi et Prise en charge.....	19
4.1 Objectifs.....	19
4.2 Professionnels impliqués.....	19
4.3 Modalités de la prise en charge	19
4.4 Rythme et contenu des consultations	20
4.5 Examens complémentaires lors du suivi	21
4.6 Prise en charge thérapeutique et perspectives thérapeutiques.....	21
4.7 Éducation thérapeutique	23
4.8 Recours aux associations de patients/aidants	24
5 Accompagnement médico-social	24
5.1 Informations sur les aides à l'accompagnement des patients et des aidants.....	24
5.2 Structures sociales et médico-sociales sur le plan du répit et du maintien à domicile.....	26
5.3 Les services sociaux qui interviennent.....	27
5.4 Les questions juridiques et les mesures de protection.....	28
5.5 Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie	28
5.6 Contacts et autres informations utiles	29
Annexe 1 Liste des Participants	30
Annexe 2 Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients/aidants.....	32
Annexe 3 Figures	35
Figure 1 « Algorithme simple » de classification des APP.....	35
Figure 2 Diagnostic et classification des différents variants d'APP à partir du profil langagier.....	37
Figure 3 IRM d'un patient APP-vs	38
Références bibliographiques	39

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
APA	Allocation Personnalisée pour l'Autonomie
APP	Aphasie primaire progressive
APP-vl	APP logopénique
APP-vnf	APP nonfluente/agrammatique
APP-vs	APP sémantique
CAJ	Centre d'Accueil de Jour
CCAS	Centre Communal d'Action Sociale
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CLIC	Centre Local d'Information et de Coordination
CRMR	Centre de Référence Maladies Rares
DCB	Dégénérescence cortico-basale
DFT	Démence fronto-temporale
DLFT	Dégénérescences lobaires fronto-temporales
DS	Démence sémantique
EMG	Electromyogramme
ESA	Equipe Spécialisée Alzheimer
FAM	Foyer d'Accueil Médicalisé
FSMR	Filière de Santé Maladies Rares
HAS	Haute Autorité de Santé
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide céphalorachidien
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
PAT	Pôle d'Autonomie Territoriale
PCH	Prestation Compensatoire du Handicap
PL	Ponction lombaire
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PSP	Paralysie supranucléaire progressive
RQTH	Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé
SLA	Sclérose latérale amyotrophique
SPECT	« Single Photon Emission Computed Tomography ». TEMP (ou scintigraphie) en français
TDP-43	Transactive response DNA-binding protein 43
TEP	Tomographie par émission de positons
TEP-FDG	Tomographie par émission de positons au fluoro-désoxy-glucose

Liste des définitions

- Aphasie : trouble du langage
- Phonème : son élémentaire du langage (p.ex., /a/, /d/...)
- Agrammatisme : troubles de la grammaire (grammaire = syntaxe)
- Paraphasie : utilisation d'un mot à la place du mot recherché. Si le mot est sémantiquement proche on parle de paraphasie sémantique (p.ex., 'chaise' au lieu de 'tabouret'). Si le mot est phonologiquement proche on parle d'aphasie phonologique/phonémique (p.ex., 'tasse' au lieu de 'masse'). Si le mot n'existe pas (non-mot) mais est phonologiquement proche on parle également de paraphasie phonologique (p.ex., 'maffe' ou 'manasse' au lieu de 'masse').
- Troubles arthriques : troubles de l'articulation = troubles de l'élocution = troubles de la parole. Il existe deux types principaux de troubles arthriques d'origine neurologique :
 - 1) apraxie de la parole (= anarthrie) : trouble de la parole lié à un défaut de programmation des mouvements des muscles de l'articulation (parole hésitante, ralenti, avec faux départs lors de la prononciation d'un mot. Syllabification).
 - 2) dysarthrie : trouble de la parole lié à une altération de l'exécution motrice concernant les muscles de l'articulation (présente p.ex. dans les syndromes parkinsoniens, le syndrome cérébelleux, la paralysie faciale...).

Note au lecteur

Le genre grammatical masculin a été utilisé dans tout le document dans le seul but de faciliter la lecture (p.ex., 'infirmiers' au lieu de 'infirmiers(ères)').

Synthèse à destination du médecin traitant

Présentation générale de l'Aphasie Primaire Progressive

L'aphasie primaire progressive (APP) est un groupe de syndromes d'origine neurodégénérative qui affecte sélectivement, ou de manière largement prédominante, les capacités langagières. L'APP fait partie des maladies rares (environ 6000 patients en France ; sans doute sous-estimé), et affecte fréquemment des sujets relativement jeunes (< 65 ans) ce qui pose des problèmes médicosociaux non négligeables. Cependant, des personnes plus âgées peuvent également être atteintes.

Il existe trois variantes principales : l'APP nonfluente/agrammatique (APP-vnf), l'APP sémantique (APP-vs ; assimilée à un syndrome plus large appelé « démence sémantique »), et l'APP logopénique (APP-vl). Un certain nombre de patients ne remplit pas strictement les critères d'une de ces variantes et on parle alors par défaut d'APP 'mixte' ou 'non-classable'.

L'APP-vs est caractérisée par un manque du mot associé à des troubles de la compréhension de mots isolés par atteinte du système sémantique dans les pôles temporaux (souvent avec une latéralisation gauche / hémisphère dominant). L'APP-vl se manifeste par un manque du mot notamment pendant le discours spontané (phénomène du 'mot sur le bout de la langue') lié à un trouble d'accès au lexique mental, et par une atteinte de la mémoire de travail verbale entravant la compréhension et la répétition de phrases longues. Ces troubles sont en rapport avec une atteinte de la jonction temporo-pariétale de l'hémisphère dominant. L'APP-vnf comporte des troubles du séquençage de phonèmes (paraphasies phonémiques/phonologiques) et/ou des troubles de la formation de phrases (atteinte syntaxique/agrammatisme). A ces symptômes s'associe fréquemment une atteinte phonétique (apraxie de la parole) responsable de troubles arthriques. L'ensemble de ces troubles est lié à l'atteinte de la région pré-frontale postéro-inférieure de l'hémisphère dominant (région de Broca), avec souvent une implication des aires prémotrices (troubles arthriques).

La neuropathologie sous-jacente comprend des lésions rencontrées dans les dégénérescences lobaires fronto-temporales (tauopathies, TDP-43 protéinopathies) et dans environ 30 % des cas des lésions Alzheimer. Il n'y a pas de corrélation robuste entre les différentes variantes d'APP et la neuropathologie sous-jacente mais les études montrent que l'APP-vl est dans 60-90 % des cas liée à une pathologie Alzheimer, que l'APP-vs est souvent sous-tendue par une protéinopathie TDP-43 (70-90%) et que l'APP-vnf est majoritairement en rapport avec une tauopathie (60-90%).

L'évolution est caractérisée par l'extension du processus dégénératif vers des composantes du langage initialement non affectées et vers d'autres secteurs de la cognition entraînant des troubles dysexécutifs (notamment dans l'APP-vnf et l'APP-vs), des troubles comportementaux (notamment dans l'APP-vs) ou des troubles de la mémoire, des praxies et du calcul (notamment dans l'APP-vl).

Le pronostic vital n'est pas directement impacté par l'APP mais des symptômes comportementaux comme l'apathie peuvent mener à une grabatisation progressive. Par ailleurs, le processus dégénératif peut s'étendre vers des structures motrices (parkinsonisme), notamment dans l'APP-vnf, ce qui est susceptible d'entraîner des complications (p.ex., chutes traumatiques, fausses routes).

Diagnostic

Le diagnostic est basé sur les critères internationaux de Gorno-Tempini et al. (2011) sachant que ces critères pourraient avoir certaines limitations. Pour satisfaire le diagnostic d'APP les patients doivent présenter des troubles progressifs du langage (isolés ou largement prédominants) sans qu'il y ait de lésions non-dégénératives à l'IRM pouvant expliquer ces troubles. Les tests simples permettent habituellement de différencier les trois variantes principales et doivent comporter i) une analyse du discours spontané et description d'une image/scène (pauses/manque du mot, paraphasies phonémiques/sémantiques, troubles de la formation de phrases/syntaxe, troubles arthriques), ii) la répétition de mots et de phrases (troubles phonologiques, atteinte de la mémoire de travail verbale), iii) la dénomination d'images/objets (troubles lexico-sémantiques), iv) la compréhension de mots isolés par désignation d'images/objets et la définition de mots (sémantique). Concernant l'imagerie, l'IRM est systématique (ou scanner si contre-indication à l'IRM) pour écarter d'autres processus non-dégénératifs pouvant entraîner des troubles du langage. L'APP-vs est la seule variante pour laquelle l'IRM peut permettre un diagnostic positif puisqu'elle entraîne une atrophie corticale bien visible au niveau des pôles temporaux (habituellement latéralisée et prédominante dans l'hémisphère dominant). La TEP-FDG est également indiquée dans la procédure diagnostique et permet, de manière plus sensible et plus précoce que l'IRM, de mettre en évidence l'atteinte corticale permettant ainsi d'étayer la classification des trois variantes d'APP. La PL-biomarqueurs Alzheimer (A β , phospho-tau, tau total) n'est pas indispensable mais elle permet d'identifier une pathologie Alzheimer sous-jacente. Les résultats des biomarqueurs LCR n'ont pas d'impact véritable sur la prise en charge et la littérature n'est pas univoque quant à leur valeur prédictive pour l'évolution, sachant toutefois que des données récentes suggèrent que les formes d'APP sous-tendues par une pathologie Alzheimer évoluent plus rapidement que celles non liées à une pathologie Alzheimer. Un conseil génétique est recommandé dans les formes précoces (début des symptômes < 50 ans) et dans le cas d'antécédents familiaux neurodégénératifs notamment si la maladie neurodégénérative s'est manifestée chez un parent avant l'âge de 65 ans.

Prise en charge

La prise en charge des patients APP est idéalement réalisée et coordonnée par le Centre de Référence Maladies Rares (CRM) « Démences Rares ou Précoces » ou d'un de ses Centres de

Compétence qui forment un maillage couvrant l'ensemble du territoire national. Chaque centre dispose d'une équipe de neurologues experts, neuropsychologues, orthophonistes, psychologues cliniciens, et d'assistants sociaux. Les équipes experts du CRMR et des Centres de Compétence collaborent étroitement avec les soignants/intervenants de ville et des structures de proximité : médecins généralistes, neurologues, gériatres, psychiatres, orthophonistes, neuropsychologues, psychologues cliniciens et assistants sociaux.

La prise en charge médico-sociale est un pilier crucial de la prise en charge et du suivi des patients. Elle devient indispensable quand le processus dégénératif s'étend vers d'autres systèmes cognitifs comme les fonctions exécutives et la mémoire, et quand le contrôle comportemental se fragilise menant à divers troubles allant de l'apathie à la désinhibition.

Traitement

Les différentes variantes d'APP, comme toutes les maladies neurodégénératives, ne connaissent pas de traitement curatif. Aucun traitement pharmacologique n'a été validé dans l'APP, y compris dans les formes liées à une pathologie Alzheimer sous-jacente. Dans ce contexte la prise en charge thérapeutique s'appuie principalement sur des séances d'orthophonie. Des espoirs thérapeutiques sont actuellement suscités par des techniques de stimulation trans-crânienne suite à des études exploratrices. Des troubles anxio-dépressifs et comportementaux qui peuvent survenir nécessitent parfois une prise en charge spécialisée et médicamenteuse.

Suivi

Le suivi médical comporte des consultations spécialisées tous les 9-12 mois. Des bilans évolutifs (bilan orthophonique et neuropsychologique), idéalement réalisés dans le Centre de Référence Maladies Rares ou les Centres de Compétence, permettent de guider le travail de rééducation orthophonique en ville et d'extrapoler la vitesse d'évolution. Ces bilans s'effectuent une fois par an pendant environ 3 ans ou jusqu'à ce que la situation de bilan devienne difficile en raison de l'ampleur des troubles cognitifs ou en raison de la mise en échec douloureuse du patient. Des imageries de suivi ne sont pas indiquées sauf en cas d'atypie de l'évolution.

Il n'y a pas d'association de patients/aidants dédiée à l'APP. Des conseils concernant la prise en charge peuvent être obtenus grâce au site du Centre de Référence Maladies Rares « Démences Rares ou Précoces » (www.cref-demrares.fr).

Texte du PNDS

1 Introduction

L'aphasie primaire progressive (APP) correspond à un groupe syndromique de maladies neurodégénératives qui possèdent un tropisme particulier pour les structures cérébrales implémentant le langage. L'atteinte langagière est initialement isolée ou largement prédominante avant de s'étendre au cours des années, dans la plupart des cas, à d'autres fonctions cognitives comme les processus exécutifs, la mémoire ou les praxies. L'APP connaît essentiellement trois formes phénotypiques qui se distinguent par leurs profils aphasiques, et par la topographie et la nature de leurs lésions (les APPs). Les APPs affectent des patients relativement jeunes, souvent avant 65 ans, entraînant ainsi un retentissement socio-professionnel considérable. Cependant, des personnes plus âgées peuvent également être atteintes. Il s'agit de maladies invalidantes puisqu'elles affectent une capacité fondamentale de notre cognition, dont certains aspects, comme la syntaxe et la structure du lexique, sont propres à l'espèce humaine. Les trois variantes principales d'APP sont représentées par l'APP nonfluente/agrammatique (APP-vnf), l'APP sémantique (APP-vs) et l'APP logopénique (APP-vl). Les deux premières font partie des dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) alors que la variante logopénique dépasse ce cadre en impliquant des régions plus postérieures.

La prévalence peut être estimée à au moins 7/100 000, ce qui correspond à au moins 5000-6000 patients APP en France. Toutefois, il n'y a pas d'étude épidémiologique portant spécifiquement sur l'APP, et les données disponibles sont issues d'études sur les DLFT (p.ex., Knopman and Roberts, 2011 ; Coyle-Gilchrist et al., 2016).

Histoire

Une des premières descriptions de patients ayant eu des troubles langagiers relativement isolés et d'origine dégénérative a été faite par Arnold Pick à la fin du 19ème siècle. Cependant, la véritable histoire médico-scientifique des APPs commence seulement en 1982 avec Marsel Mesulam, qui a décrit 5 patients présentant une atteinte progressive et isolée de leurs capacités linguistiques. Il a forgé le terme « aphasie primaire progressive » (*primary progressive aphasia*), qui est également connu sous la dénomination de *syndrome de Mesulam*. En 1989, Julie Snowden décrit un deuxième cadre syndromique, directement apparenté à l'APP, qu'elle appelle la « démence sémantique » (DS) (*semantic dementia*). Selon Snowden, il existe un seul système sémantique de nature supra-modale dont l'endommagement entraîne non seulement un trouble de la compréhension des mots mais également des difficultés à accéder au sens de stimuli non-verbaux : visuels, auditifs, olfactifs ou tactiles. À l'inverse, Mesulam suggère l'existence d'une sémantique spécifiquement verbale pouvant être atteinte dans le cadre des APP. Ce débat se

reflète dans l'histoire des publications des critères diagnostiques, qui distinguent d'abord les APP de la DS et qui proposent ensuite une forme d'APP avec troubles sémantiques, pour parvenir au compromis stipulant qu'il existe une forme dite « APP sémantique », s'associant ou non à des troubles sémantiques multimodaux. De manière générale, les APPs comprennent actuellement 3 formes phénotypiques (variantes d'APP) affectant : i) le sens des mots (système(s) sémantique(s) ; variante sémantique), ii) les mots indépendamment du sens (lexique phonologique/orthographique) ainsi que la mémoire de travail verbale (variante logopénique), et iii) l'agencement des mots et/ou des phonèmes, souvent associé à une apraxie de la parole/troubles arthriques (variante nonfluente/agrammatique). Parmi les APPs l'APP-vnf et l'APP-vs sont historiquement intégrées dans le cadre nosographique des DLFT qui comprend différentes maladies neurodégénératives affectant de manière sélective ou très prédominante des régions frontales et temporales. Ce cadre englobe également la démence fronto-temporale (DFT; troubles comportementaux), la dégénérescence cortico-basale (DCB; parkinsonisme et dystonie latéralisés), la paralysie supranucléaire progressive (PSP; parkinsonisme axial, chutes précoces, paralysie de la verticalité oculomotrice), et pour certains auteurs la sclérose latérale amyotrophique (SLA).

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint d'APP. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse Nationale d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection neurologique ALD 15.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, et tous les protocoles de soins hospitaliers. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se

substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint d'APP. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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). Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (**Argumentaire scientifique**) est disponible sur le site internet du Centre de Référence (<https://cref-demrares.fr>) et de la Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM (<http://brain-team.fr/>)

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Rechercher des éléments cliniques, paracliniques et évolutifs permettant d'établir le diagnostic.
- Eliminer une autre affection susceptible d'expliquer les signes observés.
- Evaluer le stade d'évolution clinique de la maladie et l'impact de celle-ci sur la qualité de vie du malade et de son entourage (handicap cognitif/langagier, social, psychologique, retentissement sur la famille et sur l'emploi).
- Annoncer le diagnostic, conseiller une prise en charge adaptée et accompagner le patient et son entourage.
- Informer le patient et/ou son représentant légal sur l'histoire naturelle de la maladie, la prise en charge et les recherches en cours.
- Encourager les médecins et tout soignant à adresser des patients ayant un trouble progressif du langage et/ou de la parole au Centre de Référence Maladie Rares (CRMR) « Démences Rares ou Précoces », ou à un de ses Centres de Compétence. Ceci dans l'intérêt d'avoir un avis expert et d'assurer une prise en charge optimale et hautement spécialisée, en collaboration avec l'ensemble des soignants impliqués dans la prise en charge médicale et paramédicale (coordonnées du CRMR et des Centres de Compétence en Annexe 2).

3.2 Professionnels impliqués

Le diagnostic de la maladie relève du médecin spécialiste (neurologue expert dans les maladies neurocognitives). Le diagnostic, l'évaluation initiale et la prise en charge du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, et font intervenir :

- Médecins de plusieurs disciplines : neurologues, généralistes, et éventuellement généticiens, psychiatres, gériatres.
- Professionnels paramédicaux : infirmiers, orthophonistes.
- Neuropsychologues.
- Psychologues cliniciens.
- Assistants sociaux.

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste et le neurologue en ville, ainsi qu'avec les équipes des structures de proximité, pour une prise en charge globale du patient.

3.3 Caractérisation des trois variantes d'APP

Critères diagnostiques généraux de l'aphasie primaire progressive

Chacune des trois variantes principales répond aux critères diagnostiques généraux d'APP, comprenant une atteinte progressive du langage qui est initialement isolée ou largement prédominante et qui ne peut s'expliquer par un processus non dégénératif. Les critères généraux et les critères pour chacune des variantes d'APP sont détaillés dans Gorno-Tempini et al. (2011) décrivant les critères diagnostiques internationaux de consensus qui sont actuellement en vigueur.

Critères diagnostiques spécifiques pour chaque variante

Aphasie primaire progressive nonfluente/agrammatique (APP-vnf)

Elle est caractérisée par un discours laborieux comprenant des erreurs syntaxiques (agrammatisme - omission de mots de fonction, verbes non conjugués...) et/ou de nombreuses paraphasies phonémiques reflétant une atteinte des processus de séquençage/encodage phonémique/phonologique (substitutions, inversions, omission, addition de phonèmes et de syllabes, associées parfois à des conduites d'approche phonologiques). Les productions peuvent également contenir des glissements phonétiques, définissant l'anarthrie, aussi appelée apraxie de la parole. L'occurrence isolée d'une apraxie de la parole caractérise un cadre syndromique distinct des aphasies qu'on appelle « apraxie de la parole primaire progressive » (voir Josephs et al., 2006 ; 2012). Toutefois, une apraxie de la parole progressive et initialement isolée peut évoluer vers une atteinte linguistique, affectant notamment les processus d'encodage phonologique (paraphasies phonémiques) et de syntaxe, pour s'intégrer ainsi dans le cadre syndromique d'APP-vnf. La compréhension des patients atteints d'APP-vnf est globalement préservée sauf pour des phrases syntaxiquement complexes. L'évolution est caractérisée par une réduction progressive du langage jusqu'à l'impossibilité complète de produire des mots. La communication reste possible plus longtemps par le canal écrit mais l'atteinte de la syntaxe empêche progressivement la

formation de phrases et l'écriture aboutit à des mots juxtaposés, sans lien syntaxique. Parallèlement, les troubles s'étendent au-delà du langage en touchant principalement les fonctions exécutives et attentionnelles. Cette atteinte dysexécutive retentit progressivement sur l'axe de la compréhension, entravant à terme toutes les composantes du langage tout en altérant l'autonomie. Dans certains cas d'APP-vnf le processus dégénératif peut évoluer vers une atteinte de systèmes moteurs entraînant notamment des signes extrapyramidaux et/ou des troubles de la déglutition. Ces formes d'APP-vnf s'intègrent souvent progressivement dans le cadre nosographique plus large de dégénérescence cortico-basale (DCB; parkinsonisme et dystonie latéralisés) ou de paralysie supranucléaire progressive (PSP; parkinsonisme axial, chutes précoces, paralysie de la verticalité oculomotrice). Enfin, certains cas d'APP-vnf s'associent (progressivement) à une atteinte motoneuronale s'intégrant ainsi dans le cadre nosographique de sclérose latérale amyotrophique (SLA).

Aphasie primaire progressive sémantique (APP-vs)

Cette variante est caractérisée par un discours fluide mais « creux de sens ». Les patients ont des difficultés à produire des mots appropriés au contexte (manque du mot, paraphasies sémantiques) et à comprendre le sens des mots entendus et écrits (initialement pour les mots peu fréquents). S'y associe fréquemment une agraphie/alexie de surface entravant la lecture et l'écriture de mots irréguliers (p.ex., 'paon' se prononçant 'pōn'). L'atteinte du sens évolue fréquemment vers d'autres modalités et notamment vers le traitement de l'information visuelle, entraînant ainsi des troubles de la reconnaissance/identification de visages/personnes (prosopagnosie) et des difficultés à comprendre la signification d'objets/images (agnosie visuelle associative). L'évolution est caractérisée par l'incapacité à accéder au sens des mots les plus courants et par une réduction progressive du discours qui, à terme, se limite à quelques formules de prédilection. En dehors du langage et de la sémantique, on observe fréquemment l'apparition de troubles comportementaux, avec une attitude d'égoïsme et des activités souvent « obsessionnelles », impliquant des domaines cognitifs préservés comme le calcul (par exemple réalisation compulsive de sudokus). Dans un second temps émergent, dans la plupart des cas, des troubles dysexécutifs qui contribuent à la perte progressive de l'autonomie.

Aphasie primaire progressive logopénique (APP-vl)

L'APP-vl se manifeste par un manque du mot, qui est caractérisé par le phénomène dit du « mot sur le bout de la langue ». Les patients connaissent le sens du mot à produire mais ne parviennent pas à trouver sa forme sonore/phonologique (et écrite/orthographique), ce qui engendre de multiples pauses au sein du discours. L'axe de perception du langage est entravé par la diminution de la mémoire de travail verbale, rendant difficile la compréhension et la répétition de phrases longues. L'APP-vl évolue vers une dégradation de la compréhension de phrases excédant

quelques mots et entraîne une réduction progressive du langage en raison du manque du mot. L'atteinte lexicale (ou de l'accès au lexique) retentissent plus généralement sur la qualité de la production langagière, en entraînant de multiples pauses suivies de pertes du fil conducteur donnant ainsi lieu à un discours perçu comme décousu et diffluent contenant parfois des phrases excessivement courtes. L'APP logopénique s'étend également au sein du système linguistique en entravant après quelques années d'évolution fréquemment l'agencement des phonèmes (paraphasies phonémiques, conduites d'approche phonologiques), l'accès à la sémantique des mots et parfois la formation de structures syntaxiques correctes. En dehors du langage, on observe habituellement une atteinte progressive des praxies idéomotrices, des capacités de calcul et de la mémoire épisodique. L'APP-vl évolue habituellement plus vite que les deux autres variantes menant ainsi fréquemment à une atteinte cognitive globale en quelques années (p.ex., Rogalski et al., 2011 ; Leyton et al., 2013). Par ailleurs, plusieurs auteurs ont indiqué que l'APP-vl est plus fréquente chez les patients ayant eu une dyslexie développementale dans l'enfance (p.ex., Miller et al., 2013).

Atteintes anatomiques des APPs

Chacune des trois variantes d'APP est liée à des atteintes atrophiques de l'hémisphère dominant qui se distinguent par leurs localisations. La topographie des lésions a été explorée de manière détaillée grâce à l'utilisation de la morphométrie corticale à partir de l'IRM. Selon la plupart des études, l'APP-vnf est liée à une plage d'atrophie intéressant le cortex frontal postéro-inférieur, englobant la région de Broca, et des portions antérieures de l'insula. L'APP-vs est sous-tendue par une atteinte intéressant les pôles temporaux à prédominance gauche (hémisphère dominant), ainsi qu'à moindre degré des régions temporales inférieures, moyennes et internes. Enfin, l'APP-vl est associée à l'atteinte du cortex temporal externe postéro-supérieur empiétant sur le cortex pariétal inférieur, en englobant la « région de Wernicke ». L'ensemble de ces données a été complété par des études en imagerie nucléaire. Utilisant la scintigraphie cérébrale (TEMP) ou la tomographie par émission de positons (TEP-FDG), elles ont montré qu'il existe une bonne concordance entre les zones d'atrophie et les régions ayant une perfusion défaillante et/ou une diminution du métabolisme cortical. Enfin, les études en tractographie à partir de l'IRM ont montré que les processus dégénératifs des APPs ne se limitent pas au cortex mais qu'ils affectent également des faisceaux de connexion de la substance blanche qui sont en lien avec les zones corticales endommagées.

Neuropathologie et génétique des APPs

Les études anatomopathologiques menées dans le cadre des APPs ont montré l'implication essentiellement de deux types de lésions : celles habituellement associées aux dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) et celles rencontrées dans la maladie d'Alzheimer. Dans le

premier cas, il s'agit avant tout de lésions comportant des inclusions intraneuronales tau-positives ou ubiquitine-positives (TDP-43-positives), alors que dans le deuxième cas elles comportent la dégénérescence neurofibrillaire et des dépôts β -amyloïdes s'organisant en « plaques séniles ». De manière générale, un tiers des APPs semble lié à une pathologie de type Alzheimer alors que les deux autres tiers sont généralement en rapport avec des lésions tau-positives ou TDP-43-positives. Bien qu'il n'existe pas de concordance spécifique entre des profils neuropathologiques et les trois variantes d'APP, les données de la littérature indiquent que l'APP-vnf est majoritairement sous-tendue par des lésions tau-positives, l'APP-vs par des lésions ubiquitine-positives/TDP-43 et l'APP-vl par des lésions de type Alzheimer. Afin de détecter une pathologie Alzheimer in vivo, plusieurs auteurs ont utilisé des biomarqueurs LCR (protéine tau total, phospho-tau, peptide β -amyloïde) ou la TEP avec des traceurs se liant aux dépôts amyloïdes. Les données de ces études sont largement cohérentes avec les résultats neuropathologiques, soulignant ainsi leur utilité dans la détermination du processus dégénératif chez un patient APP donné. Elles montrent également, comme la neuropathologie, que la proportion des lésions Alzheimer pour une variante d'APP donnée varie selon les études et qu'il n'existe pas de corrélation robuste entre les variantes cliniques et les processus neuropathologiques sous-jacents. De manière générale, la pathologie Alzheimer est retrouvée dans les études neuropathologiques chez environ 5-30 % des patients APP-vs, 60-100 % des patients APP-vl, et 10-40 % des patients APP-vnf (Knibb et al., 2006; Alladi et al., 2007; Mesulam et al., 2008; 2014; Harris et al., 2013 ; Bergeron et al., 2018). Parmi les formes d'APP-vnf non-Alzheimer et tau-positives, certaines constituent l'expression initiale d'une dégénérescence cortico-basale (DCB) ou d'une paralysie supranucléaire progressive (PSP).

Concernant les formes avec inclusions TDP-43-positives, il existe des formes d'APP génétiques de transmission autosomique dominante en rapport avec des mutations du gène de la progranuline (*GRN*) (Snowden *et al.*, 2006; Mesulam *et al.*, 2007; Le Ber *et al.*, 2008; Beck et al., 2008 ; Rohrer *et al.*, 2010; Kim *et al.*, 2016). Des phénotypes APP ont également été décrits chez des patients porteurs de mutations des gènes *C9orf72*, *MAPT*, *TARDBP* et *TBK1* (Le Ber *et al.*, 2013; Saint-Aubert *et al.*, 2014 ; Henz *et al.*, 2015 ; Caroppo et al., 2015 ; 2016). Néanmoins, le gène *GRN* est de loin le plus fréquemment pourvoyeur de phénotypes APP (Moore et al., 2020).

Les phénotypes linguistiques diffèrent selon les formes génétiques. Les mutations *GRN* sont majoritairement associées à l'APP-vnf ou à des formes mixtes d'APP (Snowden *et al.*, 2006; Mesulam *et al.*, 2007; Le Ber *et al.*, 2008; Rohrer *et al.*, 2010). L'APP-vl non-amyloïde peut également être le phénotype initial chez des porteurs de mutations *GRN* (Josephs et al., 2014 ; Kim et al., 2016). Le phénotype d'APP-vs est plus fréquent dans toutes les autres formes génétiques citées.

La fréquence des cas génétiques varie largement, de 3,5 à 18 %, dans différentes cohortes de patients APP (Le Ber et al., 2008 ; Le Ber et al., 2013; Flanagan et al., 2015; Ramos et al., 2019). Cette variabilité peut être expliquée par des différences d'origine géographique ou des

caractéristiques spécifiques des populations étudiées. La majorité des études s'accorde sur des fréquences de 3,5 à 10%. Une fréquence plus élevée peut être expliquée par un enrichissement de cas familiaux dans certaines cohortes recrutées pour des recherches génétiques. Il est important de souligner que des mutations peuvent parfois être identifiées chez des patients APP qui n'ont aucun antécédent familial de pathologie neurodégénérative.

3.4 Démarche diagnostique

Le diagnostic des APPs peut être difficile et leur classification demande un certain entraînement. En dehors d'une plainte de 'manque du mot' les patients se présentent fréquemment avec une plainte mnésique et/ou attentionnelle, et seul un interrogatoire précis du patient et de son entourage permet de relever que les troubles sont directement liés au dysfonctionnement du langage. Le diagnostic clinique se fait ensuite en deux étapes qui consistent à vérifier les critères généraux définissant les APP, et à classer le patient selon les critères spécifiques des 3 variantes principales. Cette dernière étape peut s'avérer difficile quand l'APP est déjà évoluée, ce qui entraîne souvent une formule sémiologique d'APP mixte/non-classable.

De manière générale, il convient au minimum d'explorer le discours spontané et d'appliquer quelques 'tests simples' afin d'analyser les troubles du langage et de déterminer le domaine du langage/parole atteint (voir Tableau ci-dessous).

à explorer / test	à analyser / troubles	domaine langage/parole principalement exploré
Discours spontané et description d'une image/scène complexe	<ul style="list-style-type: none"> - Fluence/fluidité du discours - Pausés pendant lesquelles le sujet cherche ses mots (phénomène du 'mot sur le bout de la langue'). - Erreurs syntaxiques - Paraphasies phonémiques - Paraphasies sémantiques - Erreurs phonétiques 	<p>Lexique</p> <p>Syntaxe Phonologie Sémantique Phonétique/articulation</p>
Répétition de mots complexes (p.ex., <i>Tchécoslovaquie</i>)	<ul style="list-style-type: none"> - Paraphasies phonémiques - Erreurs phonétiques 	<p>Phonologie Phonétique/articulation</p>
Répétition de phrases	<ul style="list-style-type: none"> - Phrases incomplètes 	Mémoire de travail verbale
Dénomination d'images/objets	<ul style="list-style-type: none"> - Non-réponses, paraphasies sémantiques et phonémiques 	Lexique et sémantique
Désignation d'images/objets sur proposition d'un mot, et définition de mots	<ul style="list-style-type: none"> - Réponses éronnées 	Sémantique

A noter: La Répétition de phrases, la Dénomination et la Définitions de mots contribuent également à analyser les paraphasies phonémiques et les erreurs phonétiques.

Parmi les troubles du langage, les erreurs syntaxiques, les erreurs phonétiques (apraxie de la parole), les troubles de la répétition des phrases et des troubles sémantiques sont intégrés dans un simple algorithme diagnostique permettant de classer la plupart des patients APP (Leyton et al., 2011 ; voir Figure 1a, Annexe 3). Toutefois il convient d'actualiser cet algorithme (voir Figure 1b, Annexe 3) en intégrant les paraphasies phonémiques (troubles de l'encodage/combinatoire phonologique), qui sont plus fréquentes dans l'APP-vnf que les troubles phonétiques (apraxie de la parole / troubles de l'articulation) (Ash et al., 2010; Mack et al., 2013). Ceci est en cohérence avec des études neuro-linguistiques montrant que les processus combinatoires de la phonologie, et de la syntaxe, sont implémentés par la région de Broca (Papoutsis et al., 2009; Grodzinsky & Santi, 2008; Pallier et al., 2011) qui est affectée de manière prédominante et précoce dans l'APP-vnf. Les patients qui ne sont pas classables par cet algorithme (APPs non-classables ou mixtes) présentent souvent des formes évoluées, ou doivent inciter à rechercher des lésions surajoutées, à envisager des diagnostics différentiels et/ou à rechercher des facteurs génétiques qui peuvent donner lieu à des phénotypes langagiers mixtes.

Les données langagières cliniques doivent ensuite être étayées par un bilan orthophonique. Un bilan neuropsychologique est également indiqué pour détecter d'éventuels troubles cognitifs non-linguistiques associés. Pour plus de précisions concernant la classification des différentes variantes d'APP vous pouvez consulter la Figure 2 (Annexe 3).

L'imagerie permet ensuite d'étayer le diagnostic. L'IRM est indispensable pour rechercher des processus non dégénératifs (scanner si IRM contre-indiquée). Elle peut également fournir des arguments positifs pour l'APP-vs en montrant une atrophie temporale antérieure habituellement prédominante dans l'hémisphère dominant. Cette atrophie est particulièrement bien visible sur des coupes coronales (voir Figure 3, Annexe 3, Figure 3). L'IRM est moins informative dans l'APP-vnf et dans l'APP-vl pour lesquelles elle peut parfois mettre en évidence une atrophie respectivement de la région operculaire incluant la région de Broca et de la jonction temporo-pariétale de l'hémisphère dominant. La scintigraphie ou la TEP-FDG sont plus sensibles que l'évaluation de l'atrophie à l'IRM, en permettant de montrer une hypoperfusion ou un hypométabolisme de la région fronto-rolandique/insulaire (parfois appelé péri-sylvien ; APP-vnf), de la jonction temporo-pariétale (APP-vl) ou des pôles temporaux prédominant dans l'hémisphère dominant (APP-vs). Enfin, le dosage des biomarqueurs dans le LCR (A β , phospho-tau, tau total) ouvre une fenêtre sur la neuropathologie sous-jacente pouvant indiquer une pathologie Alzheimer. Les résultats des biomarqueurs LCR n'ont pas d'impact véritable sur la prise en charge, et la littérature n'est pas univoque quant à leur valeur prédictive pour l'évolution. Toutefois, plusieurs études suggèrent que les APPs sous-tendues par une pathologie Alzheimer connaissent une atteinte corticale plus importante et qu'elles évoluent plus rapidement que celles non liées à une pathologie Alzheimer (Cousins et al., 2021; Teichmann et al., 2013).

La démarche diagnostique est un peu plus complexe pour l'APP-vnf notamment dans les formes comportant des troubles de la parole/articulation (prédominants ou pas) qui sont habituellement en rapport avec une apraxie de la parole. Il convient plus spécifiquement de rechercher des signes qui orientent vers un cadre nosographique plus large de dégénérescence cortico-basale (DCB) ou de paralysie supranucléaire progressive (PSP). Dans ce contexte, une imagerie par Dat-Scan ou une TEP-Fluorodopa peuvent étayer l'atteinte striatale si les signes extrapyramidaux sont cliniquement discrets. Il est également important de rechercher des signes d'atteinte motoneuronale sur le plan clinique et éventuellement par EMG qui orienteraient vers le cadre nosographique de SLA. Enfin, il est indispensable de rechercher des troubles de la déglutition à l'entretien avec le patient/entourage. Ces troubles peuvent constituer des signes moteurs isolés ou s'intégrer dans une atteinte motrice plus étendue dans cadre d'une éventuelle DCB, PSP ou SLA. En pratique, il est important de noter que, dans le cadre de troubles progressifs de la parole/articulation, les principaux diagnostics différentiels de l'APP-vnf sont ceux de PSP, de DCB et de SLA. En clinique, rattacher des troubles de l'articulation à une apraxie de la parole ou à une dysarthrie (ou à une intrication des deux) s'avère souvent difficile, et il convient de considérer systématiquement ces quatre cadres diagnostiques.

De manière générale, il est recommandé devant toute suspicion d'APP et devant tout trouble d'articulation progressif et isolé/prédominant (apraxie de la parole, dysarthrie) d'adresser le patient au Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) « Démences Rares ou Précoces » ou à l'un des Centres de Compétence qui forment un maillage couvrant l'ensemble du territoire national. Les équipes de ces centres travaillent en étroite collaboration avec les médecins généralistes, neurologues (et gériatres et/ou psychiatres), neuropsychologues, orthophonistes et assistants sociaux qui suivent le patient hors du centre de référence ou de ses centres de compétence.

3.5 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic fait idéalement l'objet d'une consultation dédiée. Elle comprend l'explication du diagnostic, la planification du suivi et de la prise en charge, et des informations concernant les perspectives de recherche. Elle peut associer les différents membres de l'équipe pluridisciplinaire, et notamment les psychologues cliniciens. Il est recommandé d'informer le médecin traitant du patient, et de l'associer éventuellement à l'annonce du diagnostic. L'annonce diagnostique doit permettre aux patients et aux aidants de comprendre le parcours de soins. Elle devrait également permettre d'éviter au mieux les traumatismes psychologiques qui pourraient nécessiter l'intervention d'un psychologue clinicien ou d'un psychiatre. Au delà de l'information

médicale, l'entretien d'annonce réclame une écoute active, en vérifiant la compréhension du patient et de l'aidant des informations transmises. Il tient compte des caractéristiques personnelles, socio-professionnelles et environnementales du patient et de l'aidant, tout en étant le point de départ d'une éducation thérapeutique personnalisée (voir chapitre 4.7).

3.6 Diagnostic et conseil génétique

L'identification de causes génétiques dans certaines formes d'APP (y compris chez des patients sans antécédents familiaux de pathologie neurodégénérative) justifie que ce point soit abordé en consultation avec le patient et sa famille, et qu'un recueil des antécédents familiaux soit effectué. C'est le cas, en particulier, quand il existe des antécédents familiaux de pathologies neurodégénératives (en particulier DFT et SLA) ou quand les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le LCR sont normaux suggérant une APP non-amyloïde. Cette information génétique doit intervenir dans un second temps après l'annonce du diagnostic clinique.

Si le patient (ou son représentant légal) le souhaite, une consultation de génétique et un diagnostic génétique peuvent lui être proposés. Les informations concernant la possibilité de rechercher une cause génétique, la probabilité d'en identifier une selon le phénotype et les antécédents familiaux, les conséquences pour le patient et sa famille doivent être expliquées avant la réalisation du test génétique, en respectant un délai de réflexion et le droit « de ne pas savoir » selon le souhait du patient (ou de son représentant).

En pratique, dans un premier temps le dosage de la progranuline dans le plasma peut être proposé préalablement à une analyse génétique, permettant d'identifier les patients susceptibles d'être porteurs de mutation *GRN* quand le taux est abaissé (Sellami et al., 2020). Un taux bas doit conduire à l'analyse du gène *GRN* après information, accord du patient et signature d'un consentement informé de diagnostic par le patient ou son représentant légal. L'analyse des autres gènes pourra être proposée selon les cas, en particulier en cas d'antécédents familiaux de pathologies du spectre DFT/SLA, d'âge de début précoce (avant 50 ans) ou lorsque les biomarqueurs LCR de la maladie d'Alzheimer sont normaux dans l'APP-vl.

L'identification d'une cause génétique dont la pathogénicité est établie chez un patient APP doit conduire à informer le patient de l'identification de cette cause génétique, des caractéristiques phénotypiques associées au gène muté, du mode de transmission et du risque pour les apparentés d'être porteurs de la même mutation. Un diagnostic génétique implique également une prise en charge familiale. Un conseil génétique et un test présymptomatique peuvent être proposés aux apparentés à risque qui en formulent le souhait.

4 Suivi et Prise en charge

4.1 Objectifs

Objectifs principaux :

- Evaluer l'évolution de la maladie et surveiller l'apparition d'éventuelles atypies/complications.
- Adapter les modalités de la prise en charge.
- Mise en place des mesures à visée thérapeutique : prise en charge orthophonique afin de tenter de ralentir l'évolution.
- Mise en place / organisation des mesures médico-sociales en fonction du retentissement de la maladie sur l'autonomie.
- Mise en place / organisation des mesures psychologiques en fonction du rétentissement psychique de la maladie sur le patient et ses proches/aidants.
- Informer le patient et son entourage de l'état des connaissances scientifiques et des avancées de recherche récentes.
- Répondre aux questions du patient et de son entourage, accompagner, soutenir.

4.2 Professionnels impliqués

Les professionnels impliqués sont les personnels :

- Médicaux : neurologue expert, médecin traitant, neurologue de ville. Eventuellement un gériatre et/ou un psychiatre.
- Paramédicaux : Orthophonistes, Infirmiers à des stades plus évolués de la maladie.
- Neuropsychologues.
- Psychologues cliniciens.
- Assistants sociaux.

4.3 Modalités de la prise en charge

La prise en charge des patients atteints d'APP n'est pas codifiée. Elle est conditionnée par l'évolution, qui comporte habituellement une extension des troubles au sein du système linguistique et une atteinte progressive d'autres fonctions cognitives et/ou du contrôle comportemental. Il est recommandé d'adresser le patient au Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) « Démences Rares ou Précoces » ou à un de ses Centres de Compétence qui forment un maillage couvrant le territoire français (voir Annexe 2). Le CRMR « Démences Rares ou Précoces » a pour mission la prise en charge experte des patients APP, et la coordination des différents professionnels impliqués en travaillant en étroite collaboration avec tous intervenant médicaux et

para-médicaux. Il est rappelé que le CRMR « Démences Rares ou Précoces » et ses Centres de Compétence disposent d'équipes multidisciplinaires composées de neurologues spécialisés dans l'APP, d'orthophonistes et neuropsychologues, d'infirmiers, de psychologues cliniciens +/- psychiatres, et d'assistants sociaux.

La prise en charge comporte des consultations spécialisées (neurologue expert en maladies neurocognitives / APP), des bilans de suivi (orthophonique + neuropsychologique), et la mise en place et le suivi des mesures 1) de rééducation (orthophonie), 2) de suivi médico-social avec un assistant social (en fonction du retentissement de la maladie sur l'autonomie), et 3) éventuellement de prise en charge psychologique/psychiatrique du patient et/ou des aidants (en fonction du retentissement psychique). Par ailleurs, à des stades très avancés avec notamment des complications liées à l'apathie et la grabatisation, ou dans les formes évoluant vers le système moteur (DCB, PSP, SLA concomitante), une collaboration avec d'autres équipes médicales spécialisées et paramédicales peut s'avérer nécessaire (p.ex., neurologues experts des syndromes parkinsoniens, neurologues experts dans la SLA, kinésithérapeutes, équipes palliatives). Il est également important de désigner une « personne de confiance ».

4.4 Rythme et contenu des consultations

Une consultation de suivi au moins annuelle dans le Centre de Référence ou de Compétence (« Démences Rares ou Précoces ») est recommandée. Dans l'intervalle, un suivi clinique par le neurologue référent et/ou par le médecin traitant est réalisé éventuellement à la demande du patient/aidants. Ces consultations permettent d'évaluer la cinétique de l'évolution de la maladie, d'adapter les mesures de prise en charge et de détecter d'éventuelles atypies qui conditionneront des examens complémentaires. Elles permettent également de mettre en place et de suivre les mesures thérapeutiques (notamment orthophonie), médico-sociales et d'une éventuelle prise en charge psychologique/psychiatrique. Concernant les aidants qui se trouvent parfois dans une situation de détresse/épuisement psychologique, le Centre de Référence Maladies Rares « Démences Rares ou Précoces » et les Centres de Compétence proposent une prise en charge spécialisée par des psychologues cliniciens.

Sur le plan clinique, il convient, en dehors de l'évaluation cognitive/langagière, de rechercher des troubles du comportement (notamment dans l'APP-vs), et des signes moteurs (troubles extrapyramidaux, signes d'atteinte motoneuronale) incluant des troubles de la déglutition (notamment dans l'APP-vnf). En cas de troubles moteurs évocateurs d'évolution vers un cadre nosographique plus large de DCB ou de PSP, ou vers le cadre nosographique de SLA, il convient d'impliquer des neurologues experts. Il faut savoir que les neurologues experts de la PSP et la DCB font partie du Centre de Référence Maladies Rares (CRMR) « Démences Rares ou Précoces » et des Centres de Compétence qui sont dédiés à la prise en charge des patients de 4

cadres nosographiques : APP, PSP, DCB, DFT. En cas de troubles de la déglutition, il convient de donner des conseils au sujet de l'alimentation (en fonction de la sévérité p.ex. régime mixé/mouliné, épaississants). Il convient également d'établir des ordonnances pour la prise en charge orthophonique comprenant un travail sur la déglutition.

Enfin, ces consultations visent à informer le patient et son entourage/aidants de l'état des connaissances scientifiques et des avancées de recherche récentes, et de répondre aux questions, d'accompagner, et de soutenir.

4.5 Examens complémentaires lors du suivi

Bilans orthophoniques et neuropsychologiques annuels au moins pendant 2-3 ans afin de consolider le diagnostic, d'évaluer la cinétique de l'évolution, de déceler des atypies éventuelles, et de guider le travail orthophonique.

Imagerie : La répétition des examens IRM, TEP-FDG ou TEMP (scintigraphie) n'est pas utile sauf si le diagnostic initial n'est pas univoque ou s'il apparaît des atypies qui dépassent le cadre de l'évolution habituelle des trois variantes d'APP. En cas d'apparition de symptômes extrapyramidaux et/ou de troubles de la déglutition, pouvant indiquer l'évolution vers un cadre nosographique plus large de DCB ou de PSP (notamment dans l'APP-vnf), une imagerie par Dat-Scan ou une TEP-Fluorodopa peuvent étayer l'atteinte striatale si les signes moteurs sont cliniquement discrets.

En cas d'apparition de signes cliniques d'atteinte motoneuronale / troubles de la déglutition (notamment dans l'APP-vnf) il est important de rechercher une atteinte concomitante de la corne antérieure (sclérose latérale amyotrophique [SLA]) par un EMG.

4.6 Prise en charge thérapeutique et perspectives thérapeutiques

Prise en charge orthophonique : Dans le cadre des APPs il n'y a aucun protocole validé de rééducation langagière par orthophonie. Quelques études ont suggéré une efficacité significative mais les effets se généralisent rarement aux items non travaillés par la rééducation (Beeson et al., 2011 ; Savage et al., 2014 ; Henry et al., 2018 ; 2019). Enfin, une méta-analyse récente suggère que la rééducation du langage associée à la stimulation transcrânienne pourrait être la stratégie la plus prometteuse (Cotelli et al., 2020). Malgré ces limitations il est recommandé de mettre en place des séances d'orthophonie qui sont habituellement réalisées en ville à raison de deux séances par semaine si possible. Les modalités de la prise en charge orthophonique dépendent actuellement de l'évaluation de l'orthophoniste. De manière générale, elle doit comprendre un volet cognitif (langage et autres fonctions cognitives) et un travail plus général sur les capacités de communication verbale et non-verbale. S'y associe, en fonction des troubles, un volet de travail

dédié aux troubles de la parole (notamment dans l'APP-vnf) et aux éventuels troubles de la déglutition (notamment APP-vnf). La prise en charge orthophonique est progressivement adaptée en fonction de l'évolution des troubles, et en fonction des bilans orthophoniques et neuropsychologiques de suivi. A des stades avancés de la maladie les orthophonistes travailleront notamment sur des moyens de communication alternatifs (p.ex., pictogrammes, outils informatisés pouvant comprendre la synthèse vocale). En règle générale, la prise en charge orthophonique est arrêtée lors qu'un travail raisonnable n'est plus possible en raison de l'atteinte trop sévère des fonctions cognitives/langagières, ou en raison d'une mauvaise tolérance par le patient (situation d'échec mal vécu par le patient).

Prise en charge médicamenteuse : Il n'existe actuellement aucun traitement médicamenteux validé. Les quelques essais pharmacologiques ayant utilisé notamment la bromocriptine et des agents « anti-Alzheimer » (anti-cholinestérasiques) n'ont pas fourni de données concluantes (p.ex., Kertesz et al., 2008). Les anti-cholinestérasiques ou la mémantine sont parfois utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM. Toutefois il n'existe pas de preuve d'efficacité pour ces molécules dans le cadre des APPs. Elles sont parfois utilisées si les biomarqueurs (LCR ou TEP-amyloïde) suggèrent une pathologie Alzheimer sous-jacente ce qui est souvent le cas dans l'APP-vl, et à moindre mesure dans l'APP-vnf ou l'APP-vs. Toutefois, il faut noter que la pathologie Alzheimer constitue fréquemment, et notamment chez des patients âgés, une co-pathologie et non pas un facteur causatif. Il faut aussi noter qu'il n'existe aucun traitement validé pour les tauopathies ou les TDP-43 protéinopathies qui sont fréquemment responsables de l'APP-vnf et de l'APP-vs, respectivement. En l'absence de preuve d'efficacité des agents anti-Alzheimer ou d'autres spécialités pharmaceutiques ce PNDS ne peut recommander l'utilisation de ces molécules.

Dans le cas de troubles comportementaux sévères et difficilement gérables par l'entourage (p.ex., impulsivité importante), pouvant survenir notamment dans l'APP-vs, le recours à des molécules psychotropes comprenant des anti-psychotiques (surtout de 2^{ème} génération) peut être indiqué. Dans le cas de troubles anxio-dépressifs, parfois réactionnels, le recours à des psychotropes comprenant notamment des antidépresseurs peut être indiqué.

Perspectives thérapeutiques : L'absence de stratégies thérapeutiques spécifiques et validées a mené à une grande activité de recherche. Les approches futures comprendront sans doute des agents pharmacologiques comme des médicaments « anti-Alzheimer » notamment chez les patients ayant une APP sous-tendue par une pathologie/biologie Alzheimer (biomarqueurs). Elles comprendront sans doute également la stimulation trans-crânienne modulant le fonctionnement des réseaux du langage, et des rééducations du langage spécifiques ciblant les processus linguistiques défaillants. Dans le domaine de la stimulation trans-crânienne, plusieurs études ont

suggéré des effets positifs mais elles ont porté sur des cohortes souvent limitées en terme de nombre de patients (p.ex., Cotelli et al., 2012 ; Teichmann et al., 2016 ; Tsapkini et al., 2018 ; Ficek et al., 2018). Par ailleurs, la plupart des études ne sont pas menées en double aveugle et n'ont pas de contrôle par stimulation placebo. Une des rares études qui remplit ces critères (Teichmann et al., 2016) a montré un effet significatif et spécifique sur le système sémantique dans l'APP sémantique. Toutefois, le nombre limité de patients et l'application de stimulations uniques dans cette étude nécessitent de confirmer ces résultats dans des cohortes plus importantes avec des régimes de stimulations sur plusieurs jours pour obtenir éventuellement un effet de neuroplasticité et, par conséquent, thérapeutique.

En résumé, les mesures de prise en charge restent pour l'instant purement symptomatiques incluant des mesures de maintien des capacités de communication (verbale et non-verbale) et plus généralement des capacités cognitives, ainsi que des mesures pour lutter contre la dépression et les troubles du comportement. Parmi les mesures, une place importante, en dehors de l'orthophonie, est tenue par les démarches médico-sociales qui sont globalement communes aux autres maladies dégénératives entravant la cognition.

4.7 Éducation thérapeutique

L'éducation thérapeutique du patient comprend des activités (sensibilisation, information, apprentissage, psycho-éducation et accompagnement psycho-social) destinées à aider le patient et ses proches/aidants à comprendre la maladie, à maintenir et/ou améliorer la qualité de vie et à bénéficier ainsi des ressources nécessaires pour gérer de façon optimale sa vie avec une maladie chronique. Les patients doivent être rassurés vis-à-vis de leurs craintes, qu'elles soient exprimées ou non. Le but est de rendre le patient conscient, informé et acteur de sa maladie, de ses soins, de l'organisation et des procédures hospitalières, des recours médicaux, paramédicaux, médicosociaux possibles pour maintenir et améliorer sa qualité de vie. Elle est complémentaire et indissociable des traitements, des soins, du soulagement des symptômes en tenant compte des besoins spécifiques, des comorbidités, des vulnérabilités psychologiques et sociales et des priorités définies avec le patient et ses proches/aidants. Le Centre de Référence (« Démences Rares ou Précoces ») et ses Centres de Compétence mettent à disposition des informations/moyens pour aider les professionnels de santé dans leur projet d'éducation thérapeutique.

4.8 Recours aux associations de patients/aidants

Il n'y a pas d'association de patients/aidants dédiée aux APPs. En revanche, il existe des associations concernant des maladies plus ou moins proches des APPs comme « France Alzheimer », « France-DFT » et « PSP-France ». « France Alzheimer » propose des formations pour les aidants partout en France concernant des aides proposées ou encore pour accompagner au quotidien. Cette association propose également de participer à des groupes de parole animés par des psychologues ainsi qu'à 5 séances gratuites de soutien psychologique. « France-DFT » est une association d'aidants pour les patients atteints de DLFT et plus spécifiquement de DFT. Elle est surtout d'intérêt pour les formes d'APP ayant évolué vers une atteinte du contrôle comportemental (notamment APP-vs et parfois APP-vnf) entraînant ainsi des troubles de type apathie, désinhibition et/ou impulsivité. « France-DFT » met à disposition une ligne téléphonique de soutien aux aidants et deux groupes de soutien *Facebook* dont un réservé aux enfants de patients. L'association organise une fois par mois un atelier de soutien par visioconférence et assure une fois par mois une permanence au CHU Pitié Salpêtrière et à l'Hôpital Fernand Vidal (Paris). L'association « PSP-France » est surtout d'intérêt pour les formes d'APP ayant évoluées vers le système moteur entraînant ainsi du parkinsonisme (notamment APP-vnf). Cette association propose d'accompagner ces patients et leurs aidants/proches en fournissant entre autres des informations utiles concernant la PSP et la DCB.

Toutefois, il faut noter que ces trois associations sont dédiées à des maladies neurodégénératives ayant des phénotypes distincts des APPs et qu'elles peuvent, par conséquent, véhiculer des informations qui ne correspondent pas au tableau clinique et à l'évolution des APPs. Enfin, l'association « Française des Aidants » peut également apporter des informations utiles. Les coordonnées des associations patients/aidants sont listées en Annexe 2.

5 Accompagnement médico-social

5.1 Informations sur les aides à l'accompagnement des patients et des aidants

Les aides apportées dépendront de l'âge de la personne et de son statut (professionnel, invalidité, situation de handicap). Les APPs sont considérées comme des maladies « apparentées Alzheimer » et bénéficient d'une classification ALD 15.

Pour les patients de plus de 60 ans : Ils peuvent bénéficier d'une aide départementale appelée APA (Allocation Personnalisée pour l'Autonomie). Le dossier APA est à demander à la Maison des Aînés et des Aidants (Paris), au Centre Local d'Information et de Coordination (CLIC), au Pôle

d'Autonomie Territoriale (PAT) ou au Centre Communal d'Action Sociale (CCAS) de la mairie. Ces organismes pourront aider à constituer la demande et fournir la liste des associations d'aide à domicile. Les aides au domicile peuvent être assurées par une aide-ménagère (ménage, courses, préparation des repas), par une auxiliaire de vie (toilette, aide à la prise des repas, déplacements, accompagnement à l'extérieur) ou par des infirmiers (médicaments, toilette).

Pour les patients chez qui la maladie a débuté avant 60 ans : le patient peut prétendre aux prestations MDPH (Maison Départementale pour les Personnes Handicapées), telle que la Prestation Compensatoire du Handicap [PCH]. Les prestations MDPH (voir ci-dessous) sont plus avantageuses que les prestations APA, surtout si le patient fait le choix de rester à son domicile. Par ailleurs, s'il existe un recours à une aide constante pour effectuer les actes de la vie courante, une majoration pour tierce personne peut être attribuée si le patient bénéficie d'une retraite au titre de l'inaptitude au travail, ou substituée à une pension d'invalidité. Des renseignements sont disponibles auprès de la caisse de retraite.

Pour les patients de moins de 60 ans ou en activité professionnelle : Ils peuvent selon leur situation bénéficier de plusieurs dispositifs :

1) La Maison Départementale pour les Personnes Handicapées (MDPH)

- « Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé » (RQTH). La RQTH peut permettre un aménagement des horaires et du poste de travail. La personne handicapée n'est pas tenue d'informer son employeur de sa RQTH.

- Prestation Compensatoire du Handicap (PCH) : Si le patient a besoin d'aide humaine dans les actes de la vie courante il peut demander une PCH. Pour pouvoir en bénéficier il faut soit être âgé de moins de 60 ans lors de la première demande, soit être âgé de moins de 75 ans et avoir rempli les conditions d'accès à la PCH avant 60 ans, soit être encore en activité professionnelle, même au-delà de l'âge légal de départ à la retraite.

- Centre d'Accueil de Jour (CAJ) : Si le patient ne peut plus travailler, il peut bénéficier d'un CAJ. Certains de ces organismes mettent en place un groupe pour patients jeunes. Afin de pouvoir aider la famille à financer cette aide, lors de la constitution du dossier MDPH, il faut demander une PCH « aide-exceptionnelle ». L'association « France Alzheimer », qui se trouve dans chaque département, dispose parfois de fonds d'aide pouvant permettre aux patients APP de financer cette dépense.

2) Les arrêts de travail

Il existe des arrêts de travail de 3 mois renouvelables, des congés longue maladie, des congés longue durée et des mi-temps thérapeutiques. Pour toute question relative à la situation sociale en milieu professionnel, il faut contacter le service social du personnel et/ou la médecine du travail.

3) L'invalidité : Le médecin traitant peut faire une demande de mise en invalidité auprès du médecin conseil du centre de sécurité sociale. Tout salarié peut bénéficier de l'invalidité avant l'âge de 62 ans (âge légale de la retraite). Il existe 3 catégories d'invalidité :

- 1^{ère} catégorie (30 % du salaire) : invalides capables d'exercer une activité rémunérée.
- 2^{ème} (50 % du salaire) : invalides totalement incapables d'exercer une profession. Cependant, rien n'interdit de réaliser quelques heures de travail.
- 3^{ème} (50 % du salaire majoré de 40 % au titre de la majoration pour tierce personne) : invalides totalement incapables d'exercer une profession et dans l'obligation d'avoir recours à l'assistance d'une tierce personne. Pour tous les renseignements concernant l'invalidité, il convient de consulter un assistant social de la Sécurité Sociale. Le patient cesse de percevoir une pension d'invalidité lorsqu'il atteint l'âge légal de départ à la retraite quel que soit le nombre de trimestres cotisés. Pour les patients travaillant dans la fonction publique, il est nécessaire de se rapprocher du service social du personnel.

Pour les patients adultes de tout âge :

La Carte mobilité inclusion (CMI)

- Priorité d'accès aux places assises et dans les files d'attente, avantages fiscaux pour le titulaire de la carte ou pour ses proches (sous certaines conditions), réductions accordées sous certaines conditions dans les transports communs. Si la carte CMI porte la mention « besoin d'accompagnement » la personne accompagnante ne paie pas les transports.
- Carte de stationnement : elle permet de se garer gratuitement et sans limitation de durée sur toutes les places de stationnement ouvertes au public.

5.2 Structures sociales et médico-sociales sur le plan du répit et du maintien à domicile

Afin de maintenir le patient au domicile, différents moyens peuvent soulager l'aidant et permettre au patient de maintenir une socialisation.

Centres d'accueil de jour (CAJ) accueillent une demi-journée ou une journée entière en proposant des activités diverses. Le transport est assuré par la structure d'accueil de jour. Pour les > 60 ans l'APA participe au financement, le restant à charge est défiscalisable. Pour les < 60 ans, la MDPH dans le cadre de la Prestation Compensatoire du Handicap (PCH) peut participer au financement de l'accueil de jour à hauteur maximum de 90 €/mois.

Certains établissements de type EHPAD accueillent les patients pour des périodes temporaires (pas plus de 90 jours, de manière consécutives ou non). Pour les patients > 60 ans l'APA participe au financement. Pour les patients < 60 ans, qui auraient des difficultés à financer cet établissement il existe une aide sociale qui s'appelle Aide Sociale à l'Hébergement (ASH). Celle-ci est instruite par le Conseil Départemental. Si la personne en fait la demande, et selon le département, une demande de dérogation d'âge au Conseil Départemental est nécessaire.

Foyer d'accueil médicalisé (FAM) : Uniquement pour les patients < 60 ans. Pour pouvoir en bénéficier, il faut avoir coché dans le dossier MDPH la case « Orientation vers un établissement ou service médico-social (ESMS) pour adultes » en spécifiant « FAM/MAS ». L'accueil peut être temporaire ou définitif.

Equipe Spécialisée Alzheimer (ESA) : Pour tous âges si MMS > 15/30. Elle intervient au domicile, sur prescription médicale pendant 3 mois et est prise en charge à 100 % par l'assurance maladie. Elle est intégrée à un SSIAD (service de soins infirmiers à domicile). Les activités proposées visent à maintenir l'autonomie du patient à domicile dans les meilleures conditions, trouver des stratégies de compensation, permettre au patient de continuer à vivre à son domicile, ainsi qu'à informer et de soutenir les aidants principaux.

Plateformes d'Accompagnement et de Répit (PAR) : les PAR proposent une palette diversifiée d'offres de répit et de soutien pour les aidants. Elles proposent également plusieurs activités comme un soutien individualisé de l'aidant, des réunions d'information, des rencontres conviviales permettant des échanges et des activités communes pour des couples aidant-patient.

5.3 Les services sociaux qui interviennent

A Paris, les personnes peuvent s'adresser à la *Maison des Aînés et des Aidants* (M2A) spécialisée dans l'accueil des personnes de plus de 60 ans, et pour les personnes de moins de 60 ans en situation de handicap. Dans certains départements on les appelle les Centres Locaux d'Information et de Coordination (CLIC). Leurs missions sont l'information, l'orientation, l'évaluation de la dépendance, le suivi et la coordination. Dans certains départements, ces services auront pour noms : Centre Communal d'Action Sociale (CCAS) situé en mairie, ou Pôles d'Autonomie Territoriaux (PAT). Lorsque la situation devient complexe, il est parfois nécessaire de faire appel à la MAIA (Méthode d'Action pour l'Intégration des services d'aide et de soins dans le champ de l'Autonomie). Les critères d'inclusion de la MAIA sont que la maladie compromet le maintien au domicile, qu'il existe un problème d'autonomie décisionnelle/fonctionnelle et que des aides et soins sont insuffisants. Enfin, il existe des « réseaux de santé » spécialisés dans différentes maladies relevant de la neurologie ou de la gériatrie.

5.4 Les questions juridiques et les mesures de protection

Il est parfois nécessaire d'envisager des mesures de protection juridique. L'une des premières mesures est le mandat de protection future qui est éventuellement mis en place lorsque le patient a encore des capacités cognitives relativement intactes. Le patient participe à l'action engagée et peut désigner les personnes de confiance qui pourront, le moment venu, le représenter. Cet acte s'établit par un notaire.

- **Sauvegarde de justice** : Mesure de protection d'urgence de courte durée qui permet d'être représenté pour accomplir certains actes. Elle rend possible en cas d'excès par exemple financiers, l'annulation ou la réduction rétroactive des actes passés durant cette mesure.

- **Curatelle** : elle vise à protéger un majeur qui a besoin d'être conseillé ou contrôlé dans certains actes de la vie civile.

- **Tutelle** : mesure judiciaire destinée à protéger une personne majeure ayant besoin d'être représentée de manière continue dans les actes de la vie civile du fait de l'altération de ses facultés mentales/cognitives et/ou lorsqu'elle est physiquement incapable d'exprimer sa volonté.

- **Habilitation familiale** : Elle permet à un ascendant, descendant, frère ou sœur, époux, partenaire de Pacs ou concubin d'un patient incapable de manifester sa volonté de le représenter dans tous les actes de sa vie. Une fois la personne désignée pour recevoir l'habilitation familiale, le juge n'intervient plus, contrairement à la sauvegarde de justice, la tutelle ou la curatelle.

- **Procuration bancaire** : Elle précise les opérations qui peuvent être effectuées par le mandataire afin de définir les pouvoirs de ce dernier. Le patient doit être en capacité cognitive de désigner le mandataire et de comprendre les termes du contrat.

5.5 Recommandations pour le remplissage des dossiers destinés à l'évaluation du handicap ou de la perte d'autonomie

Recommandations pour le remplissage du certificat médical du dossier MDPH

Le médecin traitant sera amené à remplir le certificat médical (cerfa n° 15695*01) du dossier MDPH (cerfa 13788*01). Le médecin pourra demander une consultation pris en charge par l'assurance maladie.

Recommandations pour le remplissage du formulaire de demande MDPH

Pour le patient/aidant, il est particulièrement important de remplir la partie B (page 8) du formulaire « Expression des attentes et besoins de la personne concernée (Projet de vie) ». Ainsi, vous

pouvez décrire une journée type, et expliquer les troubles rencontrés par le patient. Si le patient a besoin d'être accompagné lors de ses déplacements ou si la dépendance est palliée par la famille, il faut explicitement le noter. Ainsi vous pouvez souligner les conséquences physiques ou sociales de la maladie et citer des exemples.

5.6 Contacts et autres informations utiles

Formulaires et guides (<https://www.cnsa.fr/documentation/formulaires>)

- Formulaire de demande à la MDPH et certificat médical
- Référentiel d'évaluation multidimensionnelle APA
- Geva-sco et GEVA : Guide d'évaluation des besoins de compensation des personnes handicapées et manuel d'utilisation

Les sites suivants peuvent être utiles pour les patients et les aidants :

www.cref-demreres.fr/Les-aides-sociales

www.service.public.fr

www.ameli.fr

www.lassuranceretraite.fr

www.agircarrco-actionsociale.fr

www.accueil-temporaire.com

www.francealzheimer.org

www.aidants.fr

www.famidac.fr

www.orphanet.fr

www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr

Annexe 1. Liste des participants

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

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

Dr Marc Teichmann (Coordonnateur), neurologue, Département de Neurologie, Institut 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, Institut 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 », CHU Grenoble-Alpes, Grenoble.

Pr Jérémie Pariente, neurologue, Centre de Compétence Maladies Rares « Démences Rares ou Précoces », CHU Toulouse – site Purpan, Toulouse.

Pr Magnin Eloi, neurologue, CHU Besançon, Besançon.

Pr Philippe Couratier, neurologue, Centre de Compétence Maladies Rares « Démences Rares ou Précoces », CHU Limoges, Limoges.

Groupe de travail multidisciplinaire

Dr Adrien Fouqueré, Médecin généraliste, Saint-Maur-des-Fossés.

Mme Sophie Ferrieux, Orthophoniste, Paris.

Mr Jérôme Gressier, aidant d'une patiente atteinte d'APP, Ile de France.

Dr Olivier de Ladoucette, Psychiatre, Paris.

Mme Florence Quillien, Assistante Sociale, Paris.

Mme Dalila Samri, Neuropsychologue, Paris.

Mme Camille Voisin, Psychologue clinicienne, Paris.

Dr Claude Zacharias, Gériatre, Paris.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur les site internet du Centre de Référence Démences Rares ou Précoces (<https://cref-demrares.fr/>) et de la Filière de Santé Maladies Rares BRAIN-TEAM (<http://brain-team.fr/>).

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients/aidants

Le Centre de Référence Maladies Rares « Démences Rares ou Précoces » est composé d'un centre de référence coordonnateur et de 17 centres de compétence.

Centre de référence coordonnateur

Paris – Responsable : Dr Isabelle LeBer

Centre de Référence Démences Rares ou Précoces

IM2A (Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer), Département de Neurologie - Pôle des maladies du système nerveux

Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Bâtiment F. Lhermitte, 47 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris

Tél. accueil IM2A : 01 42 16 75 06 / 08 – Courriel : contact@cref-demrares.fr

Site internet : <https://cref-demrares.fr/>

Centres de compétence

Amiens – Responsable : Dr Mélanie Barbay

Service de Neurologie (Saint Vincent de Paul)

CHU Amiens-Picardie, Chemin de Longpré, 80080 Amiens

Tél : 03 22 66 82 40

Angers - Responsable : Dr Frédérique Etcharry-Bouyx

Service de Neurologie

CHU Angers, 4 Rue Larrey, 49100 Angers

Tél : 02 41 35 32 93

Bordeaux - Responsable : Pr Wassilios Meissner

Service de Neurologie

CHU Bordeaux, site Pellegrin, 1 Place Amélie Raba Léon, 33000 Bordeaux

Tél : 05 57 82 12 53 / 05 57 82 01 16

Dijon - Responsable : Pr Yannick Bejot

Service de Neurologie Générale, Vasculaire et Dégénérative

CHU Dijon-Bourgogne, Hôpital François Mitterrand, 2B Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny, 21000 Dijon

Tél : 03 80 29 57 80

Grenoble - Responsable : Dr Olivier Moreaud

Service de Neurologie

CHU Grenoble-Alpes, site La Tronche, Avenue Maquis du Grésivaudan, 38700 La Tronche

Tél : 04 76 76 57 90

Lille - Responsable : Dr Thibaud Lebouvier

Service de Neurologie C

CHRU Lille, Hôpital Roger Salengro, 2 Avenue Oscar Lambret, 59000 Lille

Tél : 03 20 44 60 21

Limoges - Responsable : Pr Philippe Couratier
Service de Neurologie
CHU Limoges , 2 Avenue Martin Luther King, 87000 Limoges
Tél : 05 55 05 65 61 / 05 55 43 12 15

Lyon - Responsable : Dr Maïté Formaglio
Service de Neurologie D
Hospices Civils de Lyon, Hopital Pierre Wertheimer, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron
Tél : 04 72 35 76 62

Marseille - Responsable : Pr Alexandre Eusebio
Service de Neurologie, pathologie du mouvement
AP-HM, Hôpital de la Timone, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5
Tél : 04 91 38 43 33

Montpellier - Responsable : Dr Audrey Gabelle-Deloustal
Département de Neurologie
CHU Montpellier, Hôpital Gui de Chauliac, 80 Avenue Augustin Fliche, 34090 Montpellier
Tél : 04 67 33 60 29

Nantes - Responsable : Pr Pascal Derkinderen
Service de Neurologie
CHU Nantes, Hôpital Nord Laennec, Boulevard Professeur Jacques Monod, 44800 Saint-Herblain
Tél : 02 40 16 54 22

Pointe à Pitre - Responsable : Pr Annie Lannuzel
Service de Neurologie
CHU Pointe-à-Pitre, Route de Chauvel, Les Abymes, BP 465, 97159 Pointe à Pitre, Guadeloupe
Tél : 05 90 89 11 85

Poitiers - Responsable : Dr Adrien Julian
Service de Neurologie
CHU Poitiers, site de La Milétrie, 2 Rue de la Milétrie, 86021 Poitiers
Tél : 05 49 44 44 46

Rennes - Responsable : Dr Serge Belliard
Service de Neurologie
CHU Rennes, Hôpital Pontchaillou, 2 Rue Henri le Guilloux, 35000 Rennes
Tél : 02 99 87 30 26

Rouen - Responsable : Dr David Wallon
Département de Neurologie
CHU Rouen, Hôpital Charles-Nicolle, 4 rue du Professeur W-M Stewart, 76000 Rouen
Tél : 02 32 88 87 40

Strasbourg - Responsable : Pr Christine Tranchant
Pathologie du mouvement et Centre Expert Parkinson – Département de Neurologie
CHU Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, 1 avenue Molière, 67200 Strasbourg
Tél : 03 88 12 85 32 / 03 88 12 86 34 / 03 88 11 55 21

Toulouse - Responsable : Pr Jérémie Pariente
Département de Neurologie
CHU Toulouse, Hôpital Pierre-Paul Riquet, Place du Dr Baylac TSA, 31059 Toulouse cedex 9
Tél : 05 61 77 76 86

Associations de patients/aidants

Association France-Alzheimer

Union nationale des associations France Alzheimer et maladies apparentées

11 rue Tronchet - 75008 Paris

Téléphone : 01 42 97 52 41

Site internet : <https://www.francealzheimer.org/>

Page Facebook : <https://www.facebook.com/francealzheimer.org/>

Page YouTube : <https://www.youtube.com/user/francealzheimer>

Association France-DFT

41, rue de Richelieu - 75001 Paris

Téléphone : 07 61 32 16 77

Email : contact@france-dft.org

Site internet : <https://www.france-dft.org/page/274401-notre-association>

Pages Facebook - deux groupes de soutien privés :

- Un groupe général pour toutes les personnes touchées de près ou de loin aux DFT :

<https://www.facebook.com/groups/DFT.soutien.aidants>

- Un groupe uniquement pour les personnes dont le parent est atteint de DFT :

<https://www.facebook.com/groups/DFT.soutien.enfants>

Association PSP-France

25 rue Gandon - 75013 PARIS

Téléphone : 01 42 96 41 56

Site internet : <http://www.pspfrance.org/>

Association Française des Aidants

250 bis, boulevard Saint-Germain

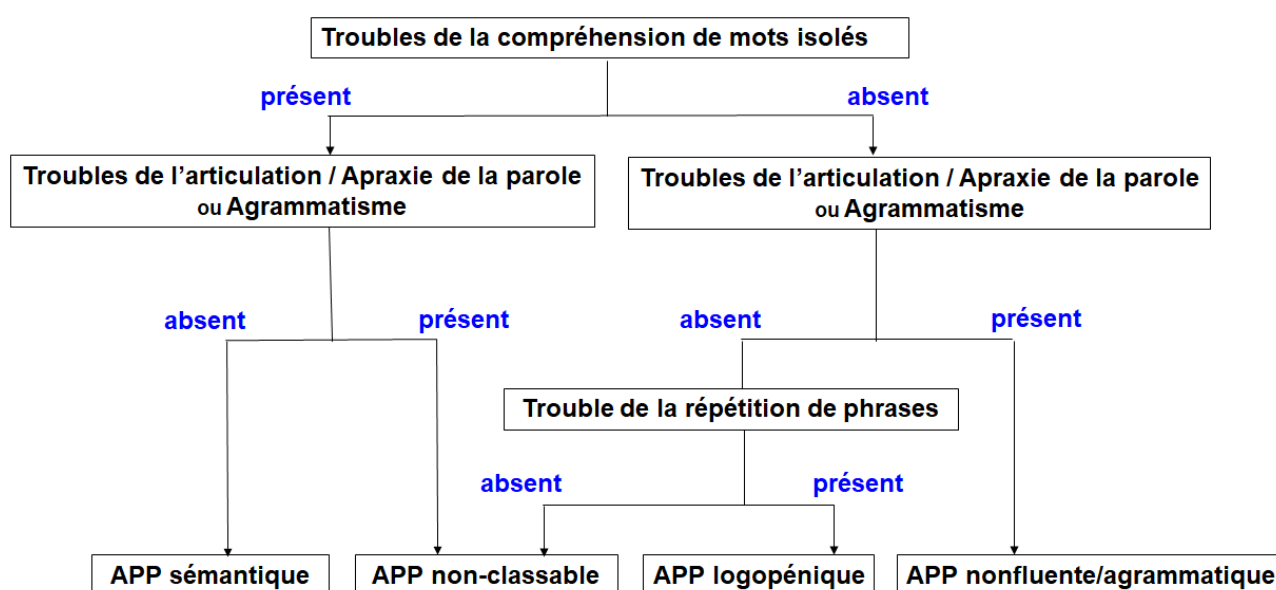
75007 Paris

Site internet : <http://www.aidants.fr>

Annexe 3. Figures

Figure 1. « Algorithme simple » de Classification des APP

Figure 1a Algorithme de classification clinique des trois variantes d'APP (adapté de Leyton et al., 2011).



Pour actualiser cet algorithme il convient d'intégrer les paraphasies phonémiques (troubles de l'encodage phonologique) dans les deux cadres du deuxième niveau de l'algorithme (voir Figure 1b, adaptée de Teichmann, 2021) :

Figure 1b

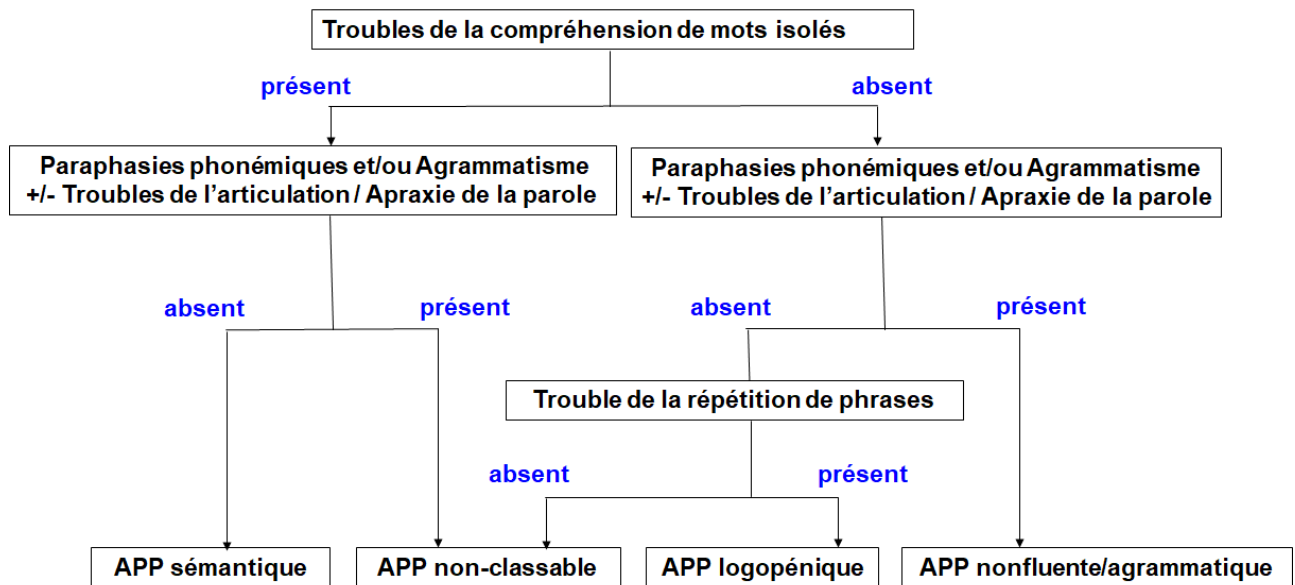


Figure 2. Diagnostic et classification des différents variants d'APP à partir du profil langagier

Cette démarche s'applique si l'imagerie cérébrale ne montre pas de processus non-dégénératif susceptible d'entraver les capacités langagières (adapté de Teichmann et al., 2021).

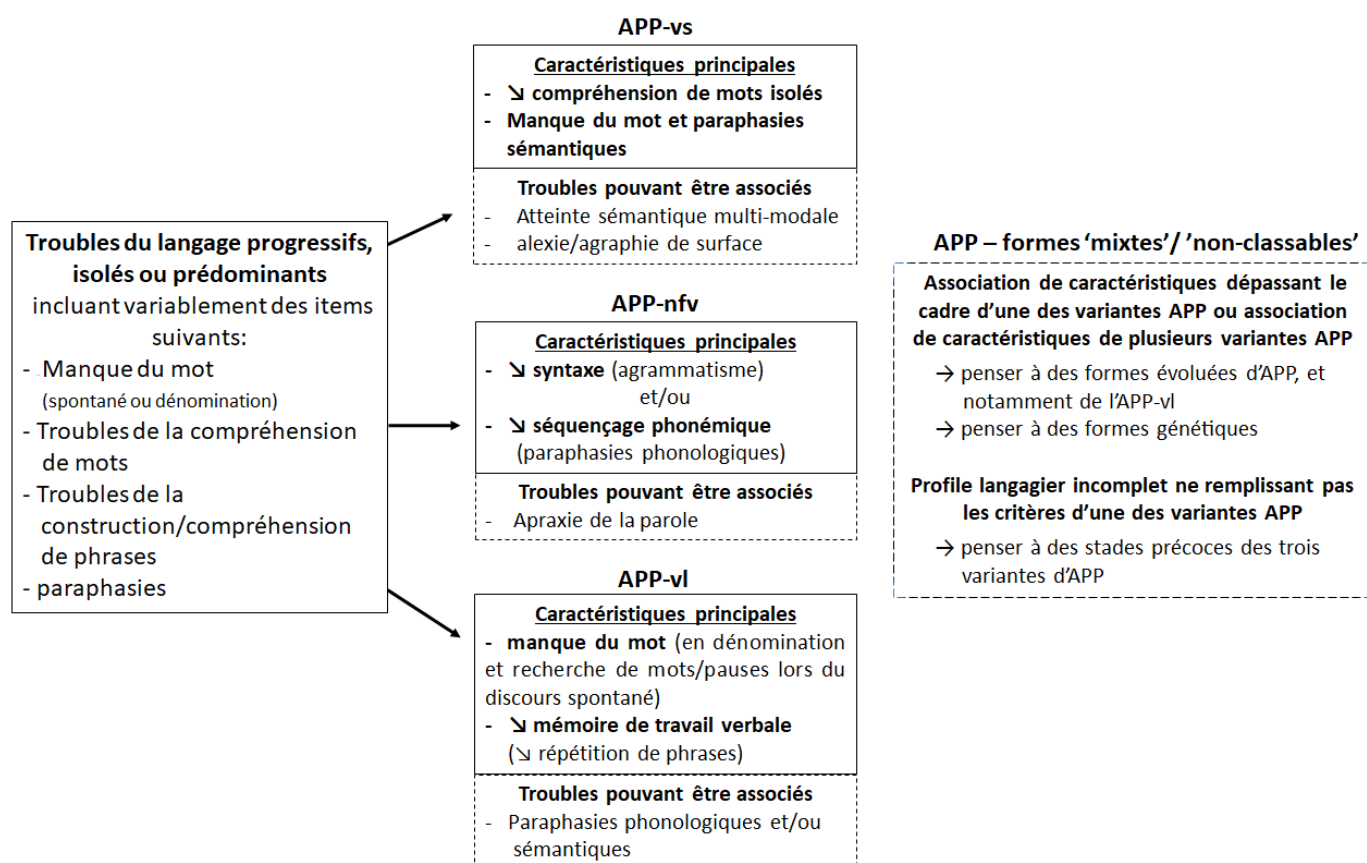
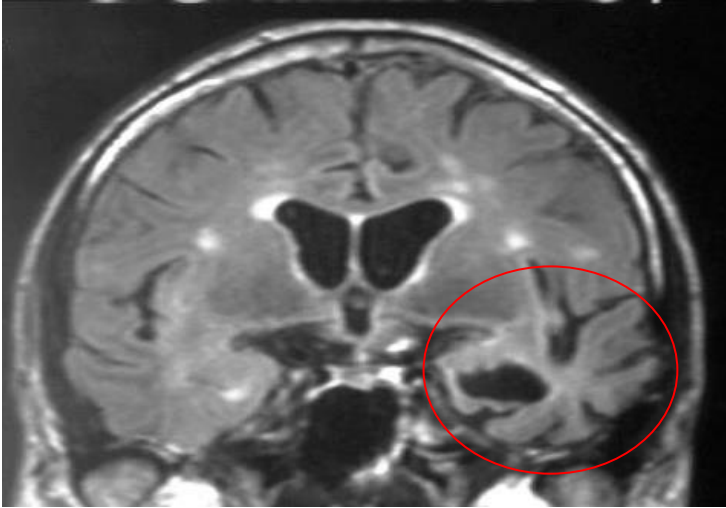


Figure 3. IRM d'un patient APP-vs

Atrophie temporale antérieure gauche bien visible sur l'IRM (coupe coronale)



Références bibliographiques

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cotelli, M., Manenti, R., Alberici, A., Brambilla, M., Cossedu, M., Zanetti, O. et al. Prefrontal cortex rTMS enhances action naming in progressive non-fluent aphasia. *European Journal of Neurology* 2012; 19: 1404–1412.
- 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.
- Deramecourt V, Lebert F, Debachy B, Mackowiak-Cordoliani MA, Bombois S, Kerdraon O et al. Prediction of pathology in primary progressive language and speech disorders. *Neurology* 2010; 74 : 42-9.
- 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.
- 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.
- Galantucci S, Tartaglia MC, Wilson SM, Henry ML, Filippi M, Agosta F et al. White matter damage in primary progressive aphasias : a diffusion tensor tractography study. *Brain* 2011 ; 134 : 3011-29.
- 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.
- 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 : 1006-14.
- Grodzinsky Y, Santi A. The battle for Broca's region. *Trends Cogn Sci* 2008; 12(12): 474-480.
- Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AM, Neary D, du Plessis D, et al. Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2013, 19;81(21):1832-9.
- Henry ML, Hubbard HI, Grasso SM, Mandelli ML, Wilson SM, Sathishkumar MT, et al. Retraining speech production and fluency in non-fluent/agrammatic primary progressive aphasia. *Brain*. 2018, 141(6):1799-1814.
- Henry ML, Hubbard HI, Grasso SM, Dial HR, Beeson PM, Miller BL, et al. 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.
- 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.
- Hu WT, McMillan C, Libon D, Leight S, Forman M, Lee VM, et al. Multimodal predictors for Alzheimer disease in nonfluent primary progressive aphasia. *Neurology* 2010 ; 75 : 595-602.
- 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.

- Josephs KA, Duffy JR, Fossett TR, Strand EA, Claassen DO, Whitwell JL, et al. Fluorodeoxyglucose F18 positron emission tomography in progressive apraxia of speech and primary progressive aphasia variants. *Arch Neurol* 2010 ; 67 : 596-605.
- 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.
- 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.
- 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 Nov; 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Leyton CE, Villemagne VL, Savage S, Pike KE, Ballard KJ, Piguet O et al. Subtypes of progressive aphasia : application of the international consensus criteria and validation using β -amyloid imaging. *Brain* 2011 ; 134 : 3030-43.
- 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, Krefft 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.
- 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.
- 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.
- 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 Feb;19(2):145-156.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, Hodges JR. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002 ; 58 : 1615-21.
- 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.
- Rohrer JD, Crutch SJ, Warrington EK, Warren JD. Progranulin-associated primary progressive aphasia: a distinct phenotype? *Neuropsychologia* 2010; 48(1): 288-297.

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.

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.

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.

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.

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, et al. Deciphering logopenic primary progressive aphasia: a clinical, imaging and biomarker investigation. *Brain*, 2013; 136(11): 3474-88.

Teichmann M, Lesoil C, Godard J, Vernet M, Bertrand A, Levy R, et al. Direct current stimulation over the anterior temporal areas boosts semantic processing in primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2016; 80(5):693-707.

Teichmann M. The current international consensus criteria can lead to under and over-diagnosis of primary progressive aphasia variants. *Rev Neurol* 2021; 177(4): 370-375.

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