



HAL
open science

La variante frontale de la maladie d'Alzheimer Frontal variant of Alzheimer's disease

Harmony Duclos, Vincent de La Sayette, Francis Eustache, Béatrice
Desgranges, Mickaël Laisney

► **To cite this version:**

Harmony Duclos, Vincent de La Sayette, Francis Eustache, Béatrice Desgranges, Mickaël Laisney.
La variante frontale de la maladie d'Alzheimer Frontal variant of Alzheimer's disease. *Revue de
neuropsychologie*, 2017, 9 (4), pp.237-242. 10.1684/nrp.2017.0434 . inserm-01693344

HAL Id: inserm-01693344

<https://inserm.hal.science/inserm-01693344>

Submitted on 26 Jan 2018

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

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

La variante frontale de la maladie d'Alzheimer

Frontal variant of Alzheimer's disease

Harmony Duclos^a, Vincent de La Sayette^a, Francis Eustache^a, Béatrice Desgranges^a,

Mickaël Laisney^{a*}

^a Normandie Univ, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

* *Corresponding author.* Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine (NIMH), Normandie Univ, UNICAEN, EPHE, INSERM, U1077, Pôle des Formations et de Recherche en Santé, 2 Rue des Rochambelles, F-14032 CAEN Cedex CS 14032, France. E-mail: mickael.laisney@ephe.sorbonne.fr; Tel: +33 2 31 56 83 83; Fax +33 2 31 56 83 91.

Résumé

Des formes atypiques de la maladie d'Alzheimer (MA) sont décrites depuis longtemps, mais ce n'est que récemment que les variantes aphasiques, frontales et visuo-spatiales ont été intégrées aux critères de diagnostic clinique et de recherche de la MA. Il est aujourd'hui possible d'établir, *in vivo*, un diagnostic de variante frontale de la MA (vf-MA) avec un haut degré de probabilité, en confrontant le profil neuropsychologique et les biomarqueurs. Toutefois, le profil neuropsychologique et comportemental des patients présentant une vf-MA est encore mal connu, menant souvent à des difficultés de diagnostic et à une confusion avec la variante comportementale des dégénérescences lobaires frontotemporales (vc-DLFT). L'évaluation de la cognition sociale semble être une piste prometteuse dans le cadre de la contribution au diagnostic différentiel entre la vf-MA, la MA et la vc-DLFT.

Mots-clés : variante frontale de la maladie d'Alzheimer, diagnostic différentiel, troubles du comportement, troubles exécutifs, cognition sociale

Abstract

Atypical forms of Alzheimer's disease (AD) have been described for a long time, but it is only recently that language, frontal and visuospatial variants have been incorporated into the clinical diagnosis and research criterion of AD. It is now possible to establish an *in vivo* diagnosis of frontal variant of AD (fv-AD) with a high degree of probability thanks to the association between neuropsychological profile and biomarkers. However, the neuropsychological and behavioral profiles of patients with fv-AD are still poorly understood, sometimes leading to misdiagnosis, especially with the behavioral variant of frontotemporal lobar degeneration (bv-FTLD). Social cognition assessment seems to be a promising tool for the differential diagnosis between fv-AD, AD and bv-FTLD.

Key words : frontal variant of Alzheimer's disease, differential diagnosis, behavioural disturbances, executive disturbances, social cognition.

1. Introduction

1.1. Les formes atypiques de maladie d'Alzheimer

Dans sa forme classique, la maladie d'Alzheimer (MA) se caractérise par un déficit de la mémoire épisodique initialement au premier plan associé à des difficultés pour d'autres domaines cognitifs [1]. Certains patients peuvent toutefois présenter, aux premiers stades de la maladie, une altération isolée d'un domaine cognitif particulier non mnésique. Une variabilité interindividuelle des atteintes et de l'expression clinique au sein de la MA est largement admise par la communauté scientifique [2, 3]. Cette hétérogénéité s'observe dès les stades les plus précoces de la maladie chez des personnes présentant un trouble cognitif léger (*Mild Cognitive impairment* ou MCI) [4] et tend à s'accroître avec l'évolution de la maladie [5]. Les études neurocognitives ont, depuis longtemps, permis de distinguer des sous-groupes de patients souffrant de la MA qui présentent des troubles verbaux (aphasie logopénique principalement) ou visuo-spatiaux (atrophie corticale postérieure) isolés ou largement prédominants par rapport aux autres déficits cognitifs [6–9]. Ces déficits spécifiques, langagiers ou visuo-spatiaux, sont indépendants de la sévérité de la maladie et présents à tous les stades [9]. La littérature scientifique s'est longtemps employée à valider l'existence d'une variante frontale de la maladie, plutôt qu'à son étude *per se*. Bien que ces variantes soient décrites depuis longtemps, leur validation en tant que variante de la MA est récente et semble concorder avec l'utilisation plus systématique des biomarqueurs dans le cadre du diagnostic de cette affection. Récemment, les trois variantes de la MA (aphasique, visuo-spatiale et frontale) ont été insérées dans les critères diagnostiques révisés de la maladie établis par le groupe de réflexion du *National Institute on Aging and Alzheimer's Association* (NIA-AA) [1] mais aussi dans les critères de recherche par l'*International Working Group* [10]. Ces variantes représenteraient un extrême sur un continuum de variations de présentation de la MA, des formes les plus habituelles et canoniques aux formes les plus rares sans pour autant

être à proprement parler atypiques [11]. Les patients souffrant de ces formes particulières de MA présentent *in vivo* les mêmes modifications des biomarqueurs que les patients présentant une forme classique de la MA incluant les marqueurs du liquide cébrospinal et la mise en évidence de dépôts amyloïdes en tomographie par émission de positons [12]. Certaines des caractéristiques cliniques étant partagées avec d'autres affections neurodégénératives comme c'est particulièrement le cas entre la variante frontale de la MA et les dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT), il est indispensable de mieux préciser le profil cognitif de ces variantes, afin d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients.

1.2. Le diagnostic différentiel

La distinction clinique entre la MA et la variante comportementale des DLFT (vc-DLFT) est parfois difficile car certains symptômes peuvent être communs aux deux affections, voire des profils cliniques similaires [13]. Dans une étude s'intéressant à la sensibilité des critères établis en 1984 par le *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* et par l'*Alzheimer Disease and Related Disorders Association* [14] pour distinguer les patients présentant une MA des patients souffrant de vc-DLFT, Varma et collaborateurs [13] ont montré que 29 des 30 patients atteints de MA répondaient aux critères de MA, mais que 20 des 26 patients atteints de vc-DLFT répondaient à la fois aux critères de MA et aux critères de vc-DLFT. Ces résultats suggèrent une haute sensibilité mais une faible spécificité de ces anciens critères de MA. Par exemple, les critères de vc-DLFT n'excluent pas la présence de déficits aux épreuves évaluant la mémoire épisodique sans préciser que la récupération stratégique est le processus le plus altéré (contrairement à l'encodage dans la MA) [15]. Les patients atteints de vc-DLFT peuvent présenter des troubles mnésiques dès les premiers stades de la maladie, rendant le distinguo entre les deux pathologies délicat [16]. Par ailleurs, les troubles exécutifs précoces ont longtemps été spécifiquement attribués aux patients atteints de

vc-DLFT, alors que certaines études suggèrent qu'un déficit précoce des fonctions exécutives peut exister dans la MA [17].

Si l'imagerie cérébrale permet habituellement de bien distinguer ces deux affections, des difficultés diagnostiques peuvent cependant surgir, en raison d'un recouvrement possible des atteintes cérébrales de ces deux maladies. Entre 20 et 27% des patients diagnostiqués MA ont des atteintes métaboliques des régions frontales en partie similaires à celles des patients atteints de vc-DLFT [18]. De plus, une étude a montré une discordance entre le tableau clinique et le pattern d'atrophie cérébrale chez 14% des patients atteints de MA et 20% des patients atteints de vc-DLFT [17]. L'imagerie amyloïde semble toutefois être sensible et spécifique pour distinguer la MA de la vc-DLFT [18].

Le diagnostic de vc-DLFT est souvent privilégié au cours du présenium (50/65 ans). Cependant, le nombre de patients atteints de vc-DLFT pourrait être surestimé au cours du présenium car ce diagnostic est souvent posé chez les patients jeunes présentant des troubles dans les relations interpersonnelles et des changements de la personnalité, alors que la MA existe également chez les sujets de cet âge [19]. Une étude sur une petite série de patients a montré que les critères cliniques de vc-DLFT peuvent correspondre à une MA histologiquement confirmée [20]. Par ailleurs, dans une série autopsique de 60 patients avec un diagnostic clinique de vc-DLFT, 7% présentaient histologiquement une MA, et 10 % une combinaison des deux maladies [21]. L'existence de ces différents profils a par la suite été suggérée par plusieurs études [22–24].

Les erreurs de diagnostic sont plus fréquentes pour les présentations inhabituelles ou atypiques de MA [25]. Une étude rétrospective de 40 patients souffrant d'une MA histopathologiquement confirmée, a montré que 15 d'entre eux avaient une présentation clinique atypique correspondant pour 7 d'entre eux à celle d'une variante frontale [25]. Le diagnostic

de MA a été longtemps écarté pour les patients présentant un profil clinique de type frontal, associant des troubles exécutifs et/ou comportementaux. L'existence de ces patients présentant une variante frontale de la MA (vf-MA) est aujourd'hui admise par la communauté et plus d'une dizaine d'études de cas et quelques études de groupe ont été publiées.

2. La variante frontale de la maladie d'Alzheimer

Selon Ossenkoppele et collaborateurs [26], le terme de vf-MA fait référence à des patients ayant une MA biologiquement avérée et un profil clinique où les troubles comportementaux et dysexécutifs sont au premier plan. Les raisons pour lesquelles certains patients développent cette variante clinique sont inconnues et débattues. Il pourrait s'agir de la conséquence d'une maladie plus avancée, d'une expression clinique différente de la MA illustrant l'hétérogénéité de celle-ci, ou de la co-occurrence d'une MA et d'une vc-DLFT [21, 27, 28]. En 1999, Johnson et collaborateurs [28] ont décrit pour la première fois, trois patients ayant présenté des troubles exécutifs au premier plan avec une MA histologiquement avérée et des lésions frontales prédominantes. Différentes approches ont été utilisées pour étudier ces patients : neuropathologiques [27], ou cliniques et neuropsychologiques [26].

2.1. Données démographiques

Il n'existe pas de données précises quant à l'incidence et au profil démographique de cette variante de la MA. Certaines études rapportent que 14% à 16 % des patients MA ont un profil clinique comparable à celui des patients vc-DLFT [27, 29] alors que d'autres avancent que la vf-MA serait plus rare et ne concernerait qu'environ 2% des patients [3, 30]. Pour certains auteurs, l'âge de début de la vf-MA serait similaire à celui des patients présentant une MA typique [27, 30] alors que d'autres envisagent un âge de survenue plus précoce [3, 31]. Toutefois, la survenue de la vf-MA serait plus tardive que celle de la vc-DLFT [30]. La durée de la maladie ne diffère pas de celle de la MA typique et serait en moyenne de 89 mois [3]

mais certains auteurs avancent que le déficit cognitif global progresserait plus vite [28]. Une seule étude s'est intéressée à l'incidence en fonction du genre et montre que la vf-MA concerne majoritairement des hommes [3]. La majorité des patients ne présentent pas d'histoire familiale de démence [28].

2.2. Présentation clinique

Tout comme les patients ayant une présentation classique de la MA, la plainte initiale des patients ayant une vf-MA concerne la mémoire à la différence de celle des patients ayant une vc-DLFT, chez lesquels la plainte, émanant principalement de l'entourage, concerne des modifications comportementales [19]. Dans cette étude, les patients ayant une vf-MA avaient un profil neuropsychologique similaire aux patients atteints de vc-DLFT, mais présentaient moins de modifications comportementales. Alors que les patients ayant une présentation typique de la MA sont souvent conscients de leurs difficultés mnésiques, au moins aux premiers stades de la maladie, les patients atteints de vf-MA sont moins conscients de leurs difficultés [32, 33]. Certains auteurs suggèrent que l'anosognosie serait liée aux anomalies frontales et pourrait se développer dès les premiers stades de la maladie [33].

2.3. Modifications cérébrales

Les études de cas de patients uniques présentant une vf-MA rapportent que le dosage des biomarqueurs dans le liquide cérébro-spinal est similaire à celui des patients présentant une MA typique, avec une augmentation de la concentration des protéines Tau et Phospho-Tau et une diminution de l'A β 42 [34]. Au plan neuropathologique, les patients ayant une vf-MA comparés à ceux ayant une MA typique présentent une densité similaire de dégénérescences neurofibrillaires (DNF) au niveau du cortex entorhinal, des régions pariétales et temporales [20] mais supérieure dans les régions frontales [27, 35].

Les dépôts de protéines β -amyloïdes sont très abondants dans le cortex préfrontal des patients ayant une présentation classique de la MA [36] et, selon Johnson et collaborateurs [27], les patients atteints de vf-MA et les MA typiques ne présenteraient pas de différence de densité et de répartition des plaques amyloïdes. Cependant, d'autres auteurs ont montré que les patients atteints de vf-MA ont une plus grande densité de plaques amyloïdes dans le lobe frontal comparé au lobe occipital par rapport aux patients ayant une MA typique [20]. Kawakatsu et collaborateurs décrivent des dépôts amyloïdes diffus et abondants dans tout le cortex cérébral mais moindre dans l'hippocampe que pour les patients ayant une MA typique. Même si certains patients diagnostiqués avec une vc-DLFT présentent une imagerie amyloïde compatible avec une MA [18] et que les dépôts amyloïdes existent chez 30% des sujets de plus de 75 ans asymptomatiques [37], la présence de dépôts amyloïdes demeure caractéristique de la MA. Les stades classiques de Braak et Braak [38] ne sont pas forcément appropriés pour évaluer l'hétérogénéité des présentations atypiques de la MA, car la répartition des anomalies cérébrales ne rend pas bien compte du tableau clinique [35].

L'imagerie anatomique pourrait permettre de distinguer les patients vf-MA, des patients atteints de vc-DLFT, des patients ayant une MA typique. Dans une étude de groupe récente, trois présentations cliniques de la vf- MA ont été distinguées: comportementale, dysexécutive et comportementale/dysexécutive, associées à trois profils différents d'atteintes cérébrales [26]. Les patients avec une présentation de type comportemental, caractérisée par une apathie et une perte de l'empathie au premier plan, ont une atrophie temporo-pariétale prédominante et préfrontale (cortex orbitofrontal gauche, et gyrus frontal inférieur et médian). Les patients avec des troubles exécutifs au premier plan et peu de troubles comportementaux ont une atrophie du cortex cingulaire postérieur, du lobule pariétal inférieur, du gyrus parahippocampique, accompagnée d'une atrophie frontale (gyrus frontal inférieur, médian et supérieur). Enfin, les patients ayant une présentation clinique alliant troubles exécutifs et

troubles comportementaux ont une atrophie similaire à celles des patients avec une MA typique mais associée à une importante atrophie des régions frontales. Dans cette étude, les auteurs montrent que la différence majeure entre les patients atteints de vc-DLFT et les vf-MA est l'atrophie préfrontale massive dans les vc-DLFT, moindre dans la vf-MA, où coexiste une atrophie postérieure temporo-pariétale. Comme dans la MA avec une présentation classique, l'atrophie postérieure existe dans la vf-MA.

Les études d'imagerie fonctionnelle suggèrent que les patients atteints de vf-MA ont un hypométabolisme fronto-pariétal plus important que celui rapporté dans les formes typiques de MA [4,39]. Un hypométabolisme impliquant les gyri frontaux supérieurs et médians, les régions cingulaires postérieures et le cortex pariétal bilatéral a été rapporté [34]. La vf-MA est associée à un hypométabolisme frontal notamment orbitofrontal et médian plus important que pour les formes typiques de MA [40]. Concernant les autres régions, l'hypométabolisme est similaire entre les formes typiques de MA et la vf-MA [40].

3. Neuropsychologie de la variante frontale de la maladie d'Alzheimer

Le profil neuropsychologique des patients présentant une vf-MA a tout d'abord été décrit au travers d'études de cas, et de quelques études de groupe mais peu d'entre elles contiennent des données concernant les biomarqueurs. Ce profil neuropsychologique amène souvent à proposer un diagnostic de vc-DLFT [30]. En effet, ces patients présentent au premier plan un syndrome dysexécutif cognitif et comportemental, et ont des troubles mnésiques d'intensité variable. Concernant les autres domaines cognitifs, le profil des patients atteints de vf-MA semble similaire à celui des patients ayant une MA typique, avec par exemple la présence de troubles visuo-constructifs [41].

3.1. Profil cognitif

3.1.1. Atteinte mnésique

Les troubles mnésiques des patients atteints de vf-MA sont, pour certains auteurs, similaires à ceux de patients avec une présentation classique de MA [42] alors que pour d'autres, ils sont de moindre ampleur [31] mais seraient plus importants que ceux des patients atteints de vc-DLFT [19]. Dans la vf MA, les troubles mnésiques ne seraient pas systématiquement présents lors des premiers stades de la maladie et apparaîtraient ultérieurement [31]. Aucune étude ne s'est intéressée aux performances mnésiques de ces patients en distinguant l'encodage, le stockage et la récupération des informations, alors que ces patients pourraient avoir un profil particulier les distinguant des patients ayant une présentation classique de la MA qui ont des troubles dès l'encodage, ou des patients atteints de vc-DLFT qui ont généralement des troubles de rappel. Les performances mnésiques des patients souffrant de vf-MA sont corrélées non seulement à l'atrophie de l'hippocampe, comme celles des patients ayant une présentation classique de MA, mais aussi à l'atrophie des régions frontales [42].

3.1.2. Atteinte exécutive

Les troubles exécutifs au premier plan et présents dès les premiers stades de la maladie constituent la spécificité du profil neuropsychologique des patients ayant une vf-MA [42]. L'atteinte exécutive est plus prononcée que celle des patients avec une MA classique [41]. Les troubles exécutifs concerneraient plus des trois-quarts des patients (77%) alors que dans la MA classique, à peine la moitié des patients (47%) ont des troubles exécutifs [41]. Ces troubles concernent majoritairement l'inhibition et la vitesse de traitement. Le syndrome dysexécutif serait moins important que dans la vc-DLFT [19].

3.2. Troubles comportementaux

Peu d'études se sont spécifiquement intéressées aux troubles comportementaux des patients ayant une vf-MA. Une étude ayant évalué les troubles comportementaux de six patients atteints de vf-MA rapporte des symptômes positifs avec notamment une désinhibition et des comportements persévératifs, stéréotypés ou ritualisés chez chacun d'entre eux, alors que des symptômes négatifs ont été observés uniquement chez un seul (perte de l'empathie) [20]. Notons que dans cette étude, les troubles comportementaux ont été évalués avec un entretien clinique et non grâce un questionnaire standardisé.

Dans l'étude de Back-Madruga et collaborateurs [41], les changements comportementaux concernaient majoritairement l'agitation, les comportements alimentaires anormaux et la désinhibition. Les patients atteints de vf-MA seraient moins autonomes dans les activités de la vie quotidienne demandant ainsi une aide plus importante que les MA typiques [40, 41, 43].

Les études ayant comparé les patients atteints de vf-MA à des patients ayant une vc-DLFT rapportent des résultats contradictoires. Une étude ayant comparé 18 patients présentant une vf-MA à 26 patients atteints de vc-DLFT a montré que les deux groupes de patients présentent des troubles comportementaux, mesurés avec le FBI, de même ampleur [28]. L'analyse des réponses item par item révèle davantage d'hyperoralité chez les patients atteints de vc-DLFT et davantage d'aspontanéité chez les patients atteints de vf-MA. Cependant, aucune information sur les biomarqueurs permettant de confirmer le diagnostic de vf-MA des patients n'est présentée dans cette étude.

Les patients présentant une vf-MA auraient des troubles comportementaux de moindre ampleur par rapport aux patients atteints de vc-DLFT [19, 26, 29, 42] mais présenteraient davantage de changements de la personnalité [19]. Il pourrait même exister des variantes de

vf-MA purement dysexécutives où les troubles comportementaux ne seraient pas présents [26].

Actuellement, le diagnostic différentiel entre la MA et la vc-DLFT reste, dans certains cas, difficile et ce en particulier dans le cas des variantes atypiques de MA. Chez des patients ayant un syndrome dysexécutif cognitif et comportemental, l'apparition précoce de troubles mnésiques serait plutôt en faveur d'une vf-MA que d'une vc-DLFT [33]. L'analyse des biomarqueurs est indispensable pour distinguer la MA et la vc-DLFT et ont une spécificité de 85 % [44]. Les cas de vf-MA sont fréquents et il est important de bien les identifier afin d'éviter les erreurs de diagnostic et d'améliorer la prise en charge. Un des moyens de le faire pourrait être l'évaluation de la cognition sociale.

4. Perspectives

L'examen de la cognition sociale pourrait contribuer au diagnostic différentiel entre la vf-MA, la MA et la vc-DLFT [42, 45, 46] et constitue un élément important pour la mise en place d'une prise en charge des patients présentant des troubles de relations sociales et de leurs aidants. A ce jour, seules deux études se sont intéressées au profil de cognition sociale des patients présentant une vf-MA [45, 46]. En proposant la mini-SEA à 8 patients avec une vf-MA, la première étude a montré que 5 des 8 patients présentent un score total différent de celui des sujets contrôles et inférieur à celui des patients atteints de vc-DLFT [47]. En dépit de ce résultat intéressant, dans cette étude seul un score total est rapporté, ne permettant pas d'établir un profil de performances au regard des différentes habiletés impliquées dans la cognition sociale. Dans une étude de cas avec un suivi sur un an, nous avons évalué les habiletés de théorie de l'esprit cognitive et affective ainsi que les connaissances sociales d'une patiente présentant une vf-MA attestée par des marqueurs biologiques [46]. Les résultats montrent que la patiente présente des troubles pour les épreuves évaluant la TDE cognitive

mais aussi pour la connaissance et l'utilisation des règles sociales dès la première évaluation, réalisée environ deux ans après l'apparition des premiers troubles. De manière intéressante, aucune difficulté n'est observée pour la TDE affective lors de la première évaluation, mais des performances inférieures aux volontaires sains sont mises en évidence lors de la seconde évaluation. Ces résultats suggèrent que la composante affective de la TDE pourrait être un des éléments de la cognition sociale discriminant entre la vf-MA, la vc-DLFT et les présentations classiques de la MA. En effet, si dans la vc-DLFT, les troubles de la TDE affective sont présents dès les premiers stades de la maladie, ils apparaissent plus tardivement au cours de l'évolution de la maladie dans les présentations classiques de MA [48].

Conclusion

Même si le diagnostic différentiel entre les différentes maladies neurodégénératives s'est considérablement amélioré ces dernières années, il n'en reste pas moins que des difficultés de diagnostic sont encore réelles. Les patients atteints de vf-MA ont un profil clinique presque similaire à celui des patients présentant une vc-DLFT avec au premier plan un syndrome dysexécutif cognitif et comportemental et des troubles mnésiques souvent au second plan. Les biomarqueurs de l'imagerie cérébrale et du liquide cébrospinal associés au profil d'atrophie permettent, dans la majeure partie des cas, de préciser la neuropathologie sous-jacente. Par ailleurs, nous suggérons que l'évaluation de différents domaines de la cognition sociale et notamment de la TDE affective pourrait être utile dans le cadre du diagnostic ces différentes affections tout en considérant le degré de sévérité de la maladie. Au-delà de la question du diagnostic, l'examen de la cognition sociale est nécessaire pour la prise en charge des patients. Contrairement aux conséquences des troubles de fonctions cognitives comme la mémoire ou le langage, le retentissement de troubles de la cognition sociale sur les relations interpersonnelles est encore méconnu dans la population générale. Une description précise des

habiletés de cognition sociale altérées et préservées chez un patient présentant des changements comportementaux est indispensable pour informer l'entourage du patient et le préparer aux difficultés relationnelles qui pourraient être rencontrées.

Références

1. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, *et al.* The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc* 2011 ; 7 : 263–9.
2. Eustache F, Giffard B, Rauchs G, *et al.* La maladie d'Alzheimer et la mémoire humaine. *Rev Neurol* 2006 ; 1 : 929–9.
3. Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, *et al.* Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 2007 ; 43 : 835–5.
4. Dickerson BC, Wolk DA, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Dysexecutive versus amnesic phenotypes of very mild Alzheimer's disease are associated with distinct clinical, genetic and cortical thinning characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 ; 82 : 45–1.
5. Ninman ET. A Comparison of the Frontal Variant of Alzheimer's Disease with Typical Alzheimer's Disease and Frontotemporal Dementia (Thèse de Doctorat).
6. Becker JT, Huff FJ, Nebes RD, *et al.* Neuropsychological function in Alzheimer's disease. Pattern of impairment and rates of progression. *Arch Neurol* 1988 ; 45 : 263–8.
7. Foster NL, Chase TN, Fedio P, *et al.* Alzheimer's disease: focal cortical changes shown by positron emission tomography. *Neurology* 1983 ; 33 : 961–5.
8. Martin A, Brouwers P, Lalonde F, *et al.* Towards a behavioral typology of Alzheimer's patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1986 ; 8 : 594–10.
9. Piccini C, Pecori D, Campani D, *et al.* Alzheimer's disease: patterns of cognitive impairment at different levels of disease severity. *J Neurol Sci* 1998 ; 156 : 59–4.
10. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, *et al.* Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014 ; 13 : 614–9.
11. von Gunten A, Bouras C, Kövari E, *et al.* Neural substrates of cognitive and behavioral deficits in atypical Alzheimer's disease. *Brain Res Rev* 2006 ; 51 : 176–11.
12. Wolk DA. Amyloid imaging in atypical presentations of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2013 ; 13 : 412-9.
13. Varma AR, Snowden JS, Lloyd JJ, *et al.* Evaluation of the NINCDS-ADRDA criteria in the differentiation of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 66 : 184–8.
14. McKhann G, Drachman D, Folstein M, *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984 ; 34 : 939–4.
15. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, *et al.* Sensitivity of revised diagnostic criteria for

- the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain J Neurol* 2011 ; 134 :2456–7.
16. Bertoux M, de Souza LC, Corlier F, *et al.* Two distinct amnesic profiles in behavioral variant frontotemporal dementia. *Biol Psychiatry* 2014 ; 75 : 582–8.
 17. Giovagnoli AR, Erbetta A, Reati F, *et al.* Differential neuropsychological patterns of frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease in a study of diagnostic concordance. *Neuropsychologia* 2008 ; 46 : 1495–4.
 18. Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, *et al.* Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. *Neurology* 2011 ; 77 : 2034–2.
 19. Mendez MF, Joshi A, Tassniyom K, *et al.* Clinicopathologic differences among patients with behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2013 ; 80 : 561–8.
 20. Blennerhassett R, Lillo P, Halliday GM, *et al.* Distribution of pathology in frontal variant Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis JAD* 2014 ; 39 : 63–70.
 21. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, *et al.* The evolution and pathology of frontotemporal dementia. *Brain J Neurol* 2005 ; 128 : 1996–5.
 22. Amador-Ortiz C, Lin W-L, Ahmed Z, *et al.* TDP-43 immunoreactivity in hippocampal sclerosis and Alzheimer’s disease. *Ann Neurol* 2007 ; 61 : 435–5.
 23. Bigio EH, Mishra M, Hatanpaa KJ, *et al.* TDP-43 pathology in primary progressive aphasia and frontotemporal dementia with pathologic Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 2010 ; 120 : 43–4.
 24. Piguet O, Hornberger M, Shelley BP, *et al.* Sensitivity of current criteria for the diagnosis of behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology* 2009 ; 72 : 732–7.
 25. Balasa M, Gelpi E, Antonell A, *et al.* Clinical features and APOE genotype of pathologically proven early-onset Alzheimer disease. *Neurology* 2011 ; 76 : 1720–5.
 26. Ossenkoppele R, Pijnenburg YAL, *et al.* The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer’s disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain J Neurol* 2015 ; 138 : 2732–9.
 27. Johnson JK, Head E, Kim R, *et al.* Clinical and pathological evidence for a frontal variant of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999 ; 56 : 1233–9.
 28. Woodward M, Jacova C, Black SE, *et al.* Differentiating the frontal variant of Alzheimer’s disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2010 ; 25 : 732–8.
 29. Forman MS, Farmer J, Johnson JK, *et al.* Frontotemporal dementia: clinicopathological correlations. *Ann Neurol* 2006 ; 59 : 952–2.
 30. Alladi S, Xuereb J, Bak T, *et al.* Focal cortical presentations of Alzheimer’s disease. *Brain J Neurol* 2007 ; 130 : 2636–5.
 31. Mez J, Cosentino S, Brickman AM, *et al.* Dysexecutive versus amnesic Alzheimer disease subgroups: analysis of demographic, genetic, and vascular factors. *Alzheimer Dis*

- Assoc Disord* 2013 ; 27 : 218–5.
32. Starkstein SE, Jorge R, Petracca G, *et al.* The construct of generalized anxiety disorder in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry* 2007 ; 15 : 42–9.
 33. Taylor KI, Probst A, Miserez AR, *et al.* Clinical course of neuropathologically confirmed frontal-variant Alzheimer’s disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2008 ; 4 : 226–2.
 34. Scialò C, Ferrara M, Accardo J, *et al.* Frontal Variant Alzheimer Disease or Frontotemporal Lobe Degeneration With Incidental Amyloidosis? *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2016 ; 30 : 183–5.
 35. Kawakatsu S, Kobayashi R, Hayashi H. Typical and atypical appearance of early-onset Alzheimer’s disease: A clinical, neuroimaging and neuropathological study: Symposium: Fundamentals learned from diversity among typical and atypical appearances. *Neuropathol Off J Jpn Soc Neuropathol* 2017 ; 37 : 150–3.
 36. La Joie R, Perrotin A, Barré L, *et al.* Region-specific hierarchy between atrophy, hypometabolism, and β -amyloid (A β) load in Alzheimer’s disease dementia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 2012 ; 32 : 16265–3.
 37. Chételat G, La Joie R, Villain N, *et al.* Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer’s disease. *NeuroImage Clin* 2013 ; 2 : 356–5.
 38. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991 ; 82 : 239–9.
 39. Bracco L, Bessi V, Piccini C, *et al.* Metabolic correlates of executive dysfunction. Different patterns in mild and very mild Alzheimer’s disease. *J Neurol* 2007 ; 254 : 1052–5.
 40. Woodward MC, Rowe CC, Jones G, *et al.* Differentiating the frontal presentation of Alzheimer’s disease with FDG-PET. *J Alzheimers Dis JAD* 2015 ; 44 : 233–2.
 41. Back-Madruga C, Boone KB, Briere J, *et al.* Functional ability in executive variant Alzheimer’s disease and typical Alzheimer’s disease. *Clin Neuropsychol* 2002 ; 16 : 331–40.
 42. Wong S, Bertoux M, Savage G, *et al.* Comparison of Prefrontal Atrophy and Episodic Memory Performance in Dysexecutive Alzheimer’s Disease and Behavioral-Variant Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis JAD* 2016 ; 51 : 889-3.
 43. Swanberg MM, Tractenberg RE, Mohs R, *et al.* Executive Dysfunction in Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2004 ; 61 : 556–60.
 44. Riemenschneider M, Schmolke M, Lautenschlager N, *et al.* Association of CSF apolipoprotein E, Abeta42 and cognition in Alzheimer’s disease. *Neurobiol Aging* 2002 ; 23 : 205–11.
 45. Bertoux M, de Souza LC, Sarazin M, *et al.* How Preserved is Emotion Recognition in

Alzheimer Disease Compared With Behavioral Variant Frontotemporal Dementia?
Alzheimer Dis Assoc Disord 2014 ; 29 : 154-7.

46. Duclos H, de La Sayette V, Bonnet A-L, *et al.* Social Cognition in the Frontal Variant of Alzheimer's Disease: A Case Study. *J Alzheimers Dis JAD* 2017 ; 55 : 459–3.
47. de Souza L, Bertoux M, Funkiewiez A, *et al.* Frontal presentations of Alzheimer's disease: A series of people with biological evidence by CSF biomarkers. *Alzheimers Dement* 2013 ; 71 : 66-4.
48. Bora E, Walterfang M, Velakoulis D. Theory of mind in behavioural-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015 ; 86 : 714-9.