

**Imagerie structurale par résonance magnétique des dégénérescences  
lobaires fronto-temporales**

**Structural Magnetic Resonance Imaging of frontotemporal lobar  
degeneration**

Anne Bertrand<sup>1,2,3</sup>, Sebastian Stroër<sup>1,2,3</sup>, Isabelle Le Ber<sup>2,4,5</sup>, Marc Teichmann<sup>2,4,6</sup>, Didier Dormont<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> Service de Neuroradiologie, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Boulevard de l'Hôpital, F-75013, Paris, France

<sup>2</sup> Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Inserm, CNRS, Institut du cerveau et la moelle (ICM), AP-HP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Boulevard de l'Hôpital, F-75013, Paris, France

<sup>3</sup> Inria Paris, Aramis project-team, 75013, Paris, France

<sup>4</sup> Département de Neurologie, Institut de la mémoire et de la Maladie d'Alzheimer, Centre national de Référence « Démences Rares », AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Boulevard de l'Hôpital, F-75013, Paris, France

<sup>5</sup> Département de Génétique et Cytogénétique, Unité Fonctionnelle de Génétique Clinique, AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Boulevard de l'Hôpital, F-75013, Paris, France

<sup>6</sup> FrontLab, ICM-INSERM 1127, Institut du cerveau et la moelle (ICM), Paris, France.

Corresponding author : Dr Anne Bertrand

Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière

47-83 boulevard de l'hôpital

75651 Paris cedex 13

Sct : + 33 1 42163596

Fax : + 33 1 42163515

Email : anne.bertrand@aphp.fr

### **Résumé** (200 mots)

Les dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) forment un groupe hétérogène de pathologies neurodégénératives, ayant en commun l'accumulation cérébrale de dépôts anormaux de protéine tau, TDP-43 ou FUS. Les DLFT regroupent : 1) des formes comportementales, associées ou non à une sclérose latérale amyotrophique 2) des formes langagières (aphasies progressives primaires sémantique et non-fluente), 3) des maladies avec syndromes parkinsonien atypiques (paralysie supranucléaire progressive et syndrome cortico-basal). L'IRM cérébrale réalisée en routine clinique permet d'étayer la suspicion clinique de DLFT, en montrant un pattern d'atrophie en lien avec les signes cliniques du patient : atrophie antérieure fronto-temporale dans les formes comportementales ; atrophie temporo-polaire ou frontale inférieure gauche dans les formes langagières ; atrophie mésencéphalique ou hémisphérique cortico-sous corticale dans les formes avec syndrome parkinsonien. L'IRM fait désormais partie des critères diagnostiques de certaines DLFT (DLFT comportementales, aphasies progressives primaires). Les formes génétiques de DLFT sont fréquentes, en particulier dans les formes comportementales ; les 3 mutations principales (C9ORF72, GRN et MAPT) sont associées à des patterns d'imagerie différents, qui pourront ainsi orienter le clinicien vers une mutation particulière chez un patient ayant une forme familiale de DLFT.

### **Abstract** (300 mots)

Frontal-temporal lobar degeneration (FTLD) is a heterogeneous group of neurodegenerative diseases, characterized by the accumulation of tau, TDP-43 or FUS protein deposits in the brain. FTLD encompass 1) behavioral forms, sometimes associated with amyotrophic lateral sclerosis 2) language forms (semantic and non-fluent primary progressive aphasia) 3) atypical parkinsonian syndromes (progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome). Routine brain MRI allows for strengthening the clinical suspicion of FTLD, by showing a pattern of atrophy in relation with the patient's clinical symptoms: frontal-temporal anterior atrophy in behavioral forms; temporo-polar or inferior left frontal atrophy in the language forms; mesencephalic or cortico-subcortical hemispheric atrophy in forms with atypical parkinsonism. MRI is now part of the diagnostic criteria of some FTLD (behavioral FTLD, primary progressive aphasia). Genetic forms are common in FTLD, especially in behavioral FTLD. The three main mutations (*C9ORF72*, *GRN* and *MAPT*) are associated with different imaging patterns, which can thus orient the clinician towards a particular mutation in a patient with a familial form of FTLD.

#### Mots-clés

IRM, dégénérescence lobaire fronto-temporale, aphasie progressive primaire, paralysie supranucléaire progressive, syndrome cortico-basal.

#### Keywords

MRI, frontotemporal lobar degeneration, primary progressive aphasia, progressive supranuclear paralysis, cortico-basal syndrome.

## Points clés

- Les DLFT sont un groupe de maladies dégénératives hétérogènes sur le plan clinique, histologique et génétique.
- Chez un patient ayant une suspicion clinique de DLFT, l'IRM cérébrale permet de mettre en évidence un pattern d'atrophie en rapport avec les symptômes, ce qui permet de renforcer le diagnostic clinique.
- L'IRM cérébrale fait partie des critères cliniques de DLFT comportementale et d'aphasie progressive primaire.
- Les formes génétiques de DLFT (*C9ORF72*, *GRN* et *MAPT*) sont associées à des patterns d'atrophie distincts en IRM.

## Introduction

Les dégénérescences lobaires fronto-temporales (DLFT) sont un groupe hétérogène de maladies neurodégénératives touchant le plus souvent les sujets entre 60 et 80 ans[1]. Les DLFT ont une définition histologique : la présence de dépôts protéiques anormaux de protéine TDP-43 (60% des cas) ou de protéine tau (30% des cas), plus rarement de protéine FUS [2–4]. Sur le plan génétique, les DLFT se caractérisent par une forte proportion de formes familiales dues à des mutations autosomiques dominantes, qui pourraient représenter jusqu'à 40% des cas de DLFT : les plus fréquentes sont associées à des mutations des gènes *C9ORF72*, *GRN* et *MAPT*, mais il existe également de nombreuses mutations plus rares, ainsi que des cas familiaux de DLFT sans mutation encore identifiée [5–8]. Sur le plan clinique, les DLFT regroupent des phénotypes très différents : des formes comportementales (DLFTc) avec des troubles comportementaux et un syndrome dysexécutif au premier plan, des aphasies progressives primaires de type sémantique (APP-s) ou non-fluente (APP-nf) et des maladies

intégrant un syndrome parkinsonien atypique, le syndrome cortico-basal (SCB) et la paralysie supranucléaire progressive (PSP).

En miroir de cette hétérogénéité histologique, génétique et clinique, il existe une grande variation au sein des patterns d'atrophie que l'on peut observer au cours des DLFT. Il est possible d'identifier des patterns d'atrophie correspondant au phénotype clinique observé : cette démarche permet de conforter l'hypothèse diagnostique du clinicien et d'établir une correspondance anatomo-clinique entre le type de symptômes et la topographie de l'atrophie. On peut également identifier des patterns d'atrophie associés à certaines mutations génétiques : leurs aspects sont importants à connaître car ils sont parfois éloignés de ceux des formes sporadiques. Enfin, certains patterns d'atrophie ont été corrélés à la présence de lésions histologiques sous-jacentes spécifiques : ces corrélations avec les données autopsiques ont peu d'application à l'heure actuelle, mais pourraient se développer s'il émergeait des traitements spécifiques ciblant les lésions histologiques associées aux DLFT.

## 1. Quelle imagerie cérébrale réaliser pour l'exploration d'une possible DLFT ?

L'examen d'imagerie de choix pour l'exploration d'un syndrome démentiel est l'IRM cérébrale, qui permet une étude précise et tridimensionnelle du parenchyme cérébral. La Haute Autorité de Santé (HAS) recommande ainsi la réalisation d'une IRM cérébrale lors de l'exploration d'un syndrome démentiel, mais également lors de l'exploration d'un trouble cognitif isolé (Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge, décembre 2011, <http://www.has-sante.fr/>). La Société Française de Neuroradiologie, en

s'appuyant sur les recommandations initiales de la HAS datant de 2008, a préconisé le protocole IRM suivant pour l'exploration du syndrome démentiel [9]:

- Des séquences axiale FLAIR et coronale T2 (recherche de lésions vasculaires) ; ces deux séquences peuvent être remplacées par une séquence 3D-FLAIR ;
- Une séquence axiale pondérée T2\* (recherche de lésions microsaignements) ;
- Une séquence axiale diffusion (recherche de petits accidents ischémiques silencieux) ;
- Enfin, une séquence 3DT1, qui permet de bien caractériser l'atrophie cérébrale et sa topographie par une analyse multiplanaire (reconstructions dans les 3 plans de l'espace). L'analyse visuelle de l'atrophie pourra être complétée par une analyse quantitative, grâce au développement de logiciels permettant une volumétrie automatisée des différents lobes cérébraux, rapportée à des abaques de sujets sains du même âge[10–12].

Les séquences en tenseur de diffusion ne sont pas recommandées de façon systématique dans le bilan des troubles cognitifs ; elles peuvent mettre en évidence des anomalies microstructurelles de la substance blanche (baisse d'anisotropie fractionnelle, élévation de la diffusivité moyenne, radiale et/ou axiale) parfois plus étendues que les anomalies observées sur les séquences morphologiques conventionnelles.

## 2. Imagerie par résonance magnétique des différentes formes de

DLFT

## a. Formes comportementales (DLFTc)

### i. Aspects généraux

Les DLFTc sont les formes cliniques les plus fréquentes de la dégénérescence fronto-temporale, avec un syndrome frontal et des troubles comportementaux au premier plan. Les critères diagnostiques actuels ont été publiés par Rascovsky et al. en 2011[13], et distinguent 3 niveaux diagnostiques : possible, probable et certain. La « DLFTc possible » a une définition purement clinique (troubles cognitifs et comportementaux d'apparition progressive), alors que la « DLFTc probable » nécessite la présence d'un déclin fonctionnel et d'anomalies évocatrices à l'imagerie cérébrale. La « DLFTc certaine » peut être établie du vivant du patient si une mutation génétique causale est identifiée.

L'IRM montre une atrophie à prédominance antérieure, touchant les régions frontales médiales, orbito-frontales, insulaires et temporales antérieures. L'atrophie est fréquemment asymétrique (Figure 1). L'atrophie hippocampique peut être extrêmement marquée, souvent plus sévère qu'au cours de la maladie d'Alzheimer[14] [15], mais elle s'accompagne d'une atrophie des régions temporales antérieures et latérales, alors qu'au cours de la maladie d'Alzheimer, l'atrophie prédomine en temporal médial[16]. Les structures sous-corticales (striatum, thalamus) peuvent également être atrophiques. La progression de l'atrophie se fait de proche en proche vers les régions plus postérieures : elle gagne l'ensemble des lobes frontaux, l'insula, le corps calleux et le cingulum, puis tardivement le lobe pariétal[17].

Les études en tenseur de diffusion au cours des DLFTc montrent des altérations structurelles des grands faisceaux de substance blanche des régions frontales et temporales (faisceau

longitudinal supérieur et inférieur, unciné, cingulaire antérieur, partie antérieure du corps calleux), mais également de la substance blanche plus postérieure (faisceau cingulaire postérieur). Les anomalies observées en tenseur de diffusion s'étendent au-delà des régions atrophiques[18–20].

## **ii. Particularités des formes génétiques**

### *Mutation du gène C9ORF72*

La mutation *C9ORF72*, identifiée en 2011[5], représente la première cause génétique de forme familiale de DLFTc et de sclérose latérale amyotrophique (SLA), ces deux présentations cliniques pouvant être associées chez le même patient ou dans la même famille [21]. Les manifestations d'allure psychotique (hallucinations) sont particulièrement fréquentes chez les patients atteints de DLFT-c par mutation *C9ORF72* [22]. La durée d'évolution de la DLFTc peut être très prolongée, jusqu'à 20 ans voire davantage [21]. Sur le plan radiologique, les patients ayant une DLFT-c due à une mutation *C9ORF72* présentent une atrophie plus diffuse et symétrique que les autres patients DLFT-c, avec une atrophie corticale diffuse et une atrophie des structures sous-corticales, en particulier le thalamus et le cervelet [23,24]. L'élargissement des cavités ventriculaires est souvent marqué (Figure 2). Les anomalies de signal de la substance blanche sur la séquence FLAIR sont rares chez ces patients [25].

### *Mutations du gène GRN*

Les mutations du gène de la progranuline (*GRN*) se manifestent le plus souvent par un tableau de DLFTc, mais elles peuvent également se présenter par des formes cliniques très diverses :



aphasie progressive primaire non fluente, troubles mnésiques évocateurs d'une maladie d'Alzheimer, syndrome parkinsonien avec syndrome cortico-basal, voire même dans de rares cas des trouble visuo-spatiaux similaires aux atrophies corticales postérieures [26–28]. Les présentations cliniques sont variables au sein d'une même famille [29]. Sur le plan radiologique, l'atrophie est souvent asymétrique et intéresse le lobe frontal, temporal mais aussi pariétal, pouvant aller jusqu'à l'atrophie complète d'un hémisphère [30–32]. L'atrophie évolue plus rapidement qu'au cours des autres DLFT-c [31,33]. Plusieurs études ont relevé la présence, dans les régions atrophiques, de lésions en hypersignal FLAIR de la substance blanche qui ne semblent pas d'origine vasculaire [25,34] (Figure 2).

#### *Mutations du gène MAPT*

Les mutations du gène *MAPT* se caractérisent par un tableau clinique de DLFT-c, parfois associée à un syndrome parkinsonien, chez des sujets relativement jeunes (55 ans en moyenne) [35]. Moins fréquemment, le tableau clinique peut évoquer une PSP, une DCB voire une maladie d'Alzheimer. Les DLFT-c dues à la mutation *MAPT* se caractérisent par une atrophie bilatérale et symétrique prédominant dans les régions temporales antéro-médiales et orbito-frontales [35–37]. Des hypersignaux FLAIR bilatéraux et symétriques des régions temporales internes ont été rapportés dans une forme particulière de DLFT-c par mutation *MAPT* [38,39].

### **iii. Particularités de certaines formes histologiques**

#### *DFT-FUS*

La DFT-FUS se caractérise cliniquement par un tableau de DLFTc de survenue très précoce, souvent avant 50 ans, mais sans antécédent familial. L'imagerie cérébrale montre une atrophie bilatérale marquée et très précoce des noyaux caudés, alors que l'atrophie fronto-temporale est plus modérée [40–43].

### *Maladie de Pick*

La maladie de Pick est une forme rare de DFT-tau caractérisée par la présence de dépôts intraneuronaux arrondis tau-positifs, appelés corps de Pick, et d'inclusions gliales tau-positives. Le tableau clinique est le plus souvent une DLFTc, qui peut être sporadique ou familiale (mutation tau). Radiologiquement, la maladie de Pick est associée à une atrophie fronto-temporale marquée, asymétrique, qui peut également toucher les noyaux gris centraux (caudé, putamen, thalamus) [43,44].

## b. Formes langagières : les aphasies primaires progressives

Les aphasies primaires progressives (APP) sont des maladies neurodégénératives caractérisées par un trouble du langage lentement évolutif au premier plan. La classification de référence proposée par Gorno-Tempini et al. (2011) définit 3 variantes : les formes sémantique (APP-s), non-fluente/agrammatique (APP-nf) et logopénique, mais cette dernière forme est le plus souvent associée à une maladie d'Alzheimer à l'autopsie [45]. La classification de Gorno-Tempini (2011) distingue trois niveaux diagnostiques : diagnostic clinique seul, diagnostic clinique appuyé par l'imagerie et diagnostic autopsique [45].

### i. Forme sémantique (APP-s)

L'APP-s (anciennement démence sémantique) se manifeste par des troubles du langage avec une perte progressive du sens des mots et des objets menant principalement à une anomie, des

paraphrasies sémantiques et des troubles de la compréhension de mots isolés. [46]. Par rapport aux autres formes de DLFT, les APP-s forment un groupe assez homogène, avec plusieurs spécificités : elles sont souvent d'évolution plus lente (durée moyenne de 11 à 12 ans [1,47], rarement familiales, et majoritairement associées à des dépôts de TDP-43 de type C [43,44,47].

L'APP-s a souvent un aspect caractéristique en IRM. L'atrophie intéresse les régions temporales antérieures de façon marquée et asymétrique, elle prédomine le plus souvent à gauche, plus rarement à droite (Figure 3). Outre les régions temporales antérieures (pôle temporal, amygdales et hippocampes, parties antérieures des gyrus temporaux supérieur, moyen, inférieur et fusiforme), l'atrophie peut s'étendre à l'insula et au noyau caudé [48–52]. L'atrophie hippocampique est souvent marquée et très asymétrique. Au cours du temps, l'atrophie s'étend vers les régions temporales plus postérieures, les régions frontales inférieures et l'hémisphère controlatéral[53].

Les études en tenseur de diffusion au cours de l'APP-s ont montré une altération (baisse d'anisotropie fractionnelle et augmentation de la diffusivité) des faisceaux de substance blanche des régions fronto-temporales : faisceau unciné, arqué et longitudinal inférieur de façon bilatérale [54–59]. La topographie de ces anomalies microstructurelles est globalement similaire à celle de l'atrophie de la substance grise.

## ii. Forme non fluente/agrammatique (APP-nf)

L'APP-nf se caractérise par des troubles syntaxiques, de l'encodage phonologique et parfois des troubles articulatoires (apraxie de la parole). Chez ces patients, il a été mis en évidence une atrophie frontale gauche incluant l'aire de Broca (pars opercularis et triangularis du gyrus frontal inférieur gauche) et s'étendant aux régions adjacentes de l'hémisphère gauche : gyrus précentral inférieur, gyrus frontal moyen, insula et noyau caudé, région périsylvienne [48,49,60,61] (Figure 4). Les études de suivi ont montré que l'atrophie s'étend dans les régions frontales et temporales gauches mais ne s'étend pas ou peu à l'hémisphère droit [62–64].

Les études en tenseur de diffusion au cours des APP-nf ont montré des altérations de la substance blanche (augmentation de la diffusivité moyenne) dans le lobe frontal inférieur gauche et l'insula [57,61,65], avec des altérations du faisceau longitudinal supérieur gauche [66].

### c. Formes associées à un syndrome parkinsonien

#### i. Paralyse supranucléaire progressive (PSP)

La paralyse supranucléaire progressive dans sa forme classique, dite syndrome de Richardson, se caractérise par un syndrome parkinsonien atypique avec une instabilité posturale précoce et des chutes fréquentes, et une paralyse de la verticalité oculomotrice. Sur le plan histologique, la PSP se caractérise par des dépôts de protéine tau anormale dans les ganglions de la base, le tronc cérébral, le cervelet et le cortex. En IRM, la PSP se caractérise par une atrophie focale du mésencéphale (coupes axiales et sagittales) et des pédoncules cérébelleux supérieurs (coupes coronales obliques). Les coupes sagittales médianes montrent un amincissement du mésencéphale, d'aspect anormalement concave à sa partie supérieure (plancher du 3<sup>ème</sup> ventricule), tandis que le volume du pont reste normal : cet aspect est décrit

comme le « signe du colibri » [67] . Sur les coupes axiales passant par le mésencéphale, on note une augmentation de l'angle interpédonculaire, et un aspect anormalement concave du bord latéral du tegmentum, décrit comme le « signe du liseron » [68] (Figure 5). Le « Magnetic Resonance Parkinsonism Index » correspond à la multiplication de deux ratios : (surface du pont/surface du mésencéphale) et (diamètre du pédoncule cérébelleux moyen/ diamètre pédoncule cérébelleux supérieur). Cet index est deux fois plus élevé chez les patients atteints de PSP que chez les patients ayant une maladie de Parkinson ou une atrophie multi-systématisée [69]. D'autres anomalies IRM moins spécifiques ont également été rapportées au cours de la PSP, comme des hyposignaux T2 du striatum ou des hypersignaux T2 du tegmentum [70,71]. La présence de dégénérescences hypertrophiques bilatérales des olives bulbaires au cours de la PSP a été rapportée mais semble rare [72,73]. Les études en tenseur de diffusion ont montré chez les patients atteints de PSP une augmentation de la diffusivité au niveau des putamen et des pédoncules cérébelleux supérieurs, ainsi qu'une baisse de l'anisotropie fractionnelle dans le cortex moteur primaire et l'aire motrice supplémentaire [74].

## ii. Dégénérescence cortico-basale (DCB)

La dégénérescence cortico-basale se caractérise sur le plan histologique par la présence de protéine tau anormale gliale et neuronale, dans les régions corticales et sous corticales (noyaux gris, diencéphale, tronc cérébral). Le tableau clinique caractéristique est celui du syndrome cortico-basal, qui comprend un hémisindrome parkinsonien dopa-résistant et fortement latéralisé, ainsi que d'autres signes d'atteinte du cortex et des noyaux gris (apraxie, dystonie, myoclonies). L'IRM cérébrale montre une atrophie asymétrique des régions fronto-pariétales et sous-corticales controlatérales aux symptômes[75]. Cependant, le tableau

clinique du syndrome cortico-basal n'est présent que dans environ 50% des cas confirmés à l'autopsie : d'autres présentations cliniques sont possibles (paralysie supranucléaire progressive, aphasie progressive primaire, troubles comportementaux). La topographie de l'atrophie varie selon le type de présentation clinique (atrophie préfrontale dans les formes comportementales, atrophie temporale dans les formes aphasiques), mais l'atteinte du cortex frontal postérieur semble présente quel que soit le type de présentation clinique de la maladie [76] (Figure 6).

## **Conclusion**

Les dégénérescences lobaires fronto-temporales regroupent des entités cliniques très diverses qui peuvent parfois présenter des chevauchements. L'IRM cérébrale permet de rechercher un diagnostic différentiel et d'étayer la suspicion clinique. Ce rôle diagnostique est important et on notera que l'imagerie fait désormais partie des critères diagnostiques de la DLFT-c et des APP. L'IRM cérébrale peut également apporter des éléments d'orientation dans le cas des formes familiales de DLFT-c, les 3 mutations les plus fréquentes étant associées à des aspects radiologiques différents.

## **Légendes**

Figure 1 : Pattern d'atrophie des DLFT-c. Atrophie asymétrique avec gradient d'atrophie antéro-postérieur. Chez ce patient, l'atrophie prédomine à droite et touche la région frontale antérieure (A&B, flèches) et temporale antérieure, latérale et médiale (C& D, flèches).

Figure 1: Atrophy pattern in behavioral FTLT. Asymmetric atrophy with antero-posterior atrophy gradient. In this patient, atrophy prevails in the left hemisphere and affects the anterior

frontal lobe (A&B, arrows) and the medial and lateral parts of the anterior temporal lobe (C&D, arrows).

Figure 2 : Particularités des formes génétiques de DLFT-c. DLFT-c par mutation du gène de la progranuline (A-C) : atrophie très asymétrique, prédominant à gauche où elle s'étend jusqu'au lobe pariétal (A& C), associée à des hypersignaux FLAIR péri-ventriculaires marqués dans les régions atrophiques (B, flèches). DLFT-c par mutation du gène C9ORF72 (D-F) : atrophie symétrique, diffuse, prédominant en sous-corticale avec un élargissement ventriculaire marqué.

Figure 2: Particular features of genetic forms of bv-FTLD. bv-FTLD due to progranulin mutation (A-C): marked asymmetric atrophy, predominating on the left side where it extends to the parietal lobe (A& C). Periventricular white matter FLAIR hyperintensities are present in atrophic regions (B, arrows). Bv-FTLD due to C9ORF72 mutation (D-F): symmetrical, diffuse atrophy predominating in subcortical structures with a marked ventricular enlargement.

Figure 3 : Aphasie progressive primaire de forme sémantique (APP-s). Atrophie temporo-polaire prédominance gauche (image B, flèche). Il existe également une atrophie hippocampique et temporale médiale sévère du côté gauche (image A, flèche).

Figure 3: Semantic primary progressive aphasia (sv-PPA). Left temporo-polar atrophy (B, arrow). Left hippocampus and medial temporal lobe also show severe atrophy (A, arrow).

Figure 4 : Aphasie progressive primaire non fluente (APP-nf). Atrophie périsylvienne gauche (B-C, flèches), avec élargissement des sillons dans la région frontale inférieure gauche (B).

Figure 4: Non-fluent primary progressive aphasia (Nf-PPA). Left perisylvian atrophy (image B-C, arrows), with enlargement of sulci in the inferior left frontal region (B).

Figure 5 : Paralyse supra-nucléaire progressive (PSP). Atrophie mésencéphalique avec aspect concave du bord supérieur du mésencéphale (A, flèche), et augmentation de l'angle interpédonculaire (B, flèche).

Figure 5: Progressive supra-nuclear palsy. Mesencephalic atrophy with a concave aspect of the superior margin of the mesencephalon (B, arrow).

Figure 6 : Dégénérescence cortico-basale (DCB). Atrophie holohémisphérique droite avec atrophie caudée, lenticulaire et thalamique droite (B, têtes de flèches).

Figure 6 : Corticobasal degeneration (CBD). Right holohemispheric atrophy with atrophy of caudate, lenticular and thalamic nuclei on the right side (B, arrowheads).

## Bibliographie

1. Coyle-Gilchrist ITS, Dick KM, Patterson K, Vázquez Rodríguez P, Wehmann E, Wilcox A, et al. Prevalence, characteristics, and survival of frontotemporal lobar degeneration



syndromes. *Neurology*. 2016;86:1736–43.

2. Whitwell JL, Josephs KA. Neuroimaging in frontotemporal lobar degeneration—predicting molecular pathology. *Nat. Rev. Neurol.* 2012;8:131–42.

3. Morris HR, Khan MN, Janssen JC, Brown JM, Perez-Tur J, Baker M, et al. The genetic and pathological classification of familial frontotemporal dementia. *Arch. Neurol.* 2001;58:1813–6.

4. Sieben A, Van Langenhove T, Engelborghs S, Martin J-J, Boon P, Cras P, et al. The genetics and neuropathology of frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol. (Berl.)*. 2012;124:353–72.

5. DeJesus-Hernandez M, Mackenzie IR, Boeve BF, Boxer AL, Baker M, Rutherford NJ, et al. Expanded GGGGCC hexanucleotide repeat in noncoding region of C9ORF72 causes chromosome 9p-linked FTD and ALS. *Neuron*. 2011;72:245–56.

6. Baker M, Mackenzie IR, Pickering-Brown SM, Gass J, Rademakers R, Lindholm C, et al. Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17. *Nature*. 2006;442:916–9.

7. Hutton M, Lendon CL, Rizzu P, Baker M, Froelich S, Houlden H, et al. Association of missense and 5'-splice-site mutations in tau with the inherited dementia FTDP-17. *Nature*. 1998;393:702–5.

8. Rohrer JD, Guerreiro R, Vandrovcova J, Uphill J, Reiman D, Beck J, et al. The heritability and genetics of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009;73:1451–6.

9. Delmaire C, Lehericy S, Dormont D. L'imagerie des démences en pratique clinique. Recommandations de la SFNR. *J. Neuroradiol.* 2010;37:122–6.

10. Ochs AL, Ross DE, Zannoni MD, Abildskov TJ, Bigler ED, For the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Comparison of Automated Brain Volume Measures obtained with NeuroQuant® and FreeSurfer: Automated Brain Volume Measures. *J. Neuroimaging*.

2015;25:721–7.

11. Tanpitukpongse TP, Mazurowski MA, Ikkena J, Petrella JR, Initiative ADN, others. Predictive Utility of Marketed Volumetric Software Tools in Subjects at Risk for Alzheimer Disease: Do Regions Outside the Hippocampus Matter? *Am. J. Neuroradiol.* [Internet]. 2017 [cited 2017 Mar 2]; Available from: <http://www.ajnr.org/content/early/2017/01/05/ajnr.A5061.abstract>
12. Persson K, Selbæk G, Brækhus A, Beyer M, Barca M, Engedal K. Fully automated structural MRI of the brain in clinical dementia workup. *Acta Radiol. Stockh. Swed.* 1987. 2016;
13. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain J. Neurol.* 2011;134:2456–77.
14. Lehmann M, Koedam ELGE, Barnes J, Bartlett JW, Ryan NS, Pijnenburg YAL, et al. Posterior cerebral atrophy in the absence of medial temporal lobe atrophy in pathologically-confirmed Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2012;33:627.e1-627.e12.
15. de Souza LC, Chupin M, Bertoux M, Lehericy S, Dubois B, Lamari F, et al. Is hippocampal volume a good marker to differentiate Alzheimer's disease from frontotemporal dementia? *J. Alzheimers Dis. JAD.* 2013;36:57–66.
16. Du A-T, Schuff N, Kramer JH, Rosen HJ, Gorno-Tempini ML, Rankin K, et al. Different regional patterns of cortical thinning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Brain J. Neurol.* 2007;130:1159–66.
17. Zhang Y, Tartaglia MC, Schuff N, Chiang GC, Ching C, Rosen HJ, et al. MRI signatures of brain macrostructural atrophy and microstructural degradation in frontotemporal lobar degeneration subtypes. *J. Alzheimers Dis.* 2013;33:431–444.
18. Mahoney CJ, Simpson IJA, Nicholas JM, Fletcher PD, Downey LE, Golden HL, et al.

Longitudinal diffusion tensor imaging in frontotemporal dementia. *Ann. Neurol.* 2015;77:33–46.

19. Mahoney CJ, Ridgway GR, Malone IB, Downey LE, Beck J, Kinnunen KM, et al. Profiles of white matter tract pathology in frontotemporal dementia. *Hum. Brain Mapp.* 2014;35:4163–79.

20. Agosta F, Galantucci S, Magnani G, Marcone A, Martinelli D, Antonietta Volontè M, et al. MRI signatures of the frontotemporal lobar degeneration continuum: MRI Signatures of FTL D Continuum. *Hum. Brain Mapp.* 2015;n/a-n/a.

21. Rohrer JD, Isaacs AM, Mizielinska S, Mead S, Lashley T, Wray S, et al. C9orf72 expansions in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol.* 2015;14:291–301.

22. Snowden JS, Adams J, Harris J, Thompson JC, Rollinson S, Richardson A, et al. Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9orf72 mutations. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 2015;16:497–505.

23. Mahoney CJ, Downey LE, Ridgway GR, Beck J, Clegg S, Blair M, et al. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological profiles of frontotemporal dementia with C9ORF72 expansions. *Alzheimers Res. Ther.* 2012;4:41.

24. Whitwell JL, Boeve BF, Weigand SD, Senjem ML, Gunter JL, Baker MC, et al. Brain atrophy over time in genetic and sporadic frontotemporal dementia: a study of 198 serial magnetic resonance images. *Eur. J. Neurol.* 2015;22:745–52.

25. Ameer F, Colliot O, Caroppo P, Ströer S, Dormont D, Brice A, et al. White matter lesions in FTL D: distinct phenotypes characterize GRN and C9ORF72 mutations. *Neurol. Genet.* 2016;2:e47.

26. Kelley BJ, Haidar W, Boeve BF, Baker M, Graff-Radford NR, Krefft T, et al. Prominent phenotypic variability associated with mutations in Progranulin. *Neurobiol. Aging.*

2009;30:739–51.

27. 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.

28. Van Swieten JC, Heutink P. Mutations in progranulin (*GRN*) within the spectrum of clinical and pathological phenotypes of frontotemporal dementia. *Lancet Neurol*. 2008;7:965–974.

29. Pietroboni AM, Fumagalli GG, Ghezzi L, Fenoglio C, Cortini F, Serpente M, et al. Phenotypic heterogeneity of the *GRN* Asp22fs mutation in a large Italian kindred. *J. Alzheimers Dis*. 2011;24:253–259.

30. Whitwell JL, Jack CR, Boeve BF, Senjem ML, Baker M, Rademakers R, et al. Voxel-based morphometry patterns of atrophy in FTLD with mutations in *MAPT* or *PGRN*. *Neurology*. 2009;72:813–20.

31. Rohrer JD, Ridgway GR, Modat M, Ourselin S, Mead S, Fox NC, et al. Distinct profiles of brain atrophy in frontotemporal lobar degeneration caused by progranulin and tau mutations. *NeuroImage*. 2010;53:1070–6.

32. Bozzali M, Battistoni V, Premi E, Alberici A, Giulietti G, Archetti S, et al. Structural brain signature of FTLD driven by granulin mutation. *J. Alzheimers Dis*. 2013;33:483–494.

33. Mahoney CJ, Downey LE, Ridgway GR, Beck J, Clegg S, Blair M, et al. Longitudinal neuroimaging and neuropsychological profiles of frontotemporal dementia with *C9ORF72* expansions. *Alzheimers Res Ther*. 2012;4:41.

34. Caroppo P, Le Ber I, Camuzat A, Clot F, Naccache L, Lamari F, et al. Extensive white matter involvement in patients with frontotemporal lobar degeneration: think progranulin. *JAMA Neurol*. 2014;71:1562–6.

35. Ghetti B, Spina S, Murrell JR, Huey ED, Pietrini P, Sweeney B, et al. In vivo and

postmortem clinicoanatomical correlations in frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17. *Neurodegener. Dis.* 2008;5:215–7.

36. Whitwell JL, Weigand SD, Boeve BF, Senjem ML, Gunter JL, DeJesus-Hernandez M, et al. Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics. *Brain.* 2012;135:794–806.

37. Whitwell JL, Josephs KA, Rossor MN, Stevens JM, Revesz T, Holton JL, et al. Magnetic resonance imaging signatures of tissue pathology in frontotemporal dementia. *Arch. Neurol.* 2005;62:1402–8.

38. Frank AR, Wszolek ZK, Jack CR, Boeve BF. Distinctive MRI findings in pallidopontonigral degeneration (PPND). *Neurology.* 2007;68:620–1.

39. O’Dowd S, Murray B, Roberts K, Cummins G, Magennis B, Lynch T. Pallidopontonigral degeneration: A deceptive familial tauopathy. *Mov. Disord.* 2012;27:817–9.

40. Snowden JS, Hu Q, Rollinson S, Halliwell N, Robinson A, Davidson YS, et al. The most common type of FTLN-FUS (aFTLN-U) is associated with a distinct clinical form of frontotemporal dementia but is not related to mutations in the FUS gene. *Acta Neuropathol. (Berl.).* 2011;122:99–110.

41. Lee SE, Seeley WW, Poorzand P, Rademakers R, Karydas A, Stanley CM, et al. Clinical characterization of bvFTD due to FUS neuropathology. *Neurocase.* 2012;18:305–17.

42. Josephs KA, Whitwell JL, Parisi JE, Petersen RC, Boeve BF, Jack CR, et al. Caudate atrophy on MRI is a characteristic feature of FTLN-FUS. *Eur. J. Neurol.* 2010;17:969–75.

43. Rohrer JD, Lashley T, Schott JM, Warren JE, Mead S, Isaacs AM, et al. Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain J. Neurol.* 2011;134:2565–81.

44. Whitwell JL, Josephs KA, Rossor MN, Stevens JM, Revesz T, Holton JL, et al. Magnetic resonance imaging signatures of tissue pathology in frontotemporal dementia. *Arch. Neurol.*

2005;62:1402–1408.

45. 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;76:1006–1014.

46. Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain J. Neurol.* 1992;115 ( Pt 6):1783–806.

47. Hodges JR, Mitchell J, Dawson K, Spillantini MG, Xuereb JH, McMonagle P, et al. Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain J. Neurol.* 2010;133:300–6.

48. 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.

49. 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.

50. Mummery CJ, Patterson K, Price CJ, 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.

51. Hodges JR, Patterson K, Oxbury S, Funnell E. Semantic dementia. Progressive fluent aphasia with temporal lobe atrophy. *Brain J. Neurol.* 1992;115 ( Pt 6):1783–806.

52. Schroeter ML, Raczka K, Neumann J, Yves von Cramon D. Towards a nosology for frontotemporal lobar degenerations-a meta-analysis involving 267 subjects. *NeuroImage*. 2007;36:497–510.

53. Landin-Romero R, Tan R, Hodges JR, Kumfor F. An update on semantic dementia: genetics, imaging, and pathology. *Alzheimers Res. Ther.* [Internet]. 2016 [cited 2017 Mar 3];8. Available from: <http://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13195-016-0219-5>

54. Agosta F, Ferraro PM, Canu E, Copetti M, Galantucci S, Magnani G, et al. Differentiation between Subtypes of Primary Progressive Aphasia by Using Cortical Thickness and Diffusion-Tensor MR Imaging Measures. *Radiology*. 2015;141869.
55. Iaccarino L, Crespi C, Rosa PA Della, Catricalà E, Guidi L, Marcone A, et al. The semantic variant of primary progressive aphasia: clinical and neuroimaging evidence in single subjects. *PloS One*. 2015;10:e0120197.
56. Sajjadi SA, Acosta-Cabronero J, Patterson K, Diaz-de-Grenu LZ, Williams GB, Nestor PJ. Diffusion tensor magnetic resonance imaging for single subject diagnosis in neurodegenerative diseases. *Brain*. 2013;136:2253–61.
57. Whitwell JL, Avula R, Senjem ML, Kantarci K, Weigand SD, Samikoglu A, et al. Gray and white matter water diffusion in the syndromic variants of frontotemporal dementia. *Neurology*. 2010;74:1279–87.
58. Federica Agosta SG. Disruption of structural connectivity along the dorsal and ventral language pathways in patients with nonfluent and semantic variant primary progressive aphasia: A DT MRI study and a literature review. *Brain Lang*. 2013;127.
59. Acosta-Cabronero J, Patterson K, Fryer TD, Hodges JR, Pengas G, Williams GB, et al. Atrophy, hypometabolism and white matter abnormalities in semantic dementia tell a coherent story. *Brain J. Neurol*. 2011;134:2025–35.
60. Grossman M, Mickanin J, Onishi K, Hughes E, D’Esposito M, Ding X-S, et al. Progressive Nonfluent Aphasia: Language, Cognitive, and PET Measures Contrasted with Probable Alzheimer’s Disease. *J. Cogn. Neurosci*. 1996;8:135–54.
61. 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.
62. Rogalski E, Cobia D, Martersteck A, Rademaker A, Wieneke C, Weintraub S, et al.

Asymmetry of cortical decline in subtypes of primary progressive aphasia. *Neurology*. 2014;83:1184–91.

63. Brambati SM, Amici S, Racine CA, Neuhaus J, Miller Z, Ogar J, et al. Longitudinal gray matter contraction in three variants of primary progressive aphasia: A tensor-based morphometry study. *NeuroImage Clin*. 2015;8:345–55.

64. Agosta F, Scola E, Canu E, Marcone A, Magnani G, Sarro L, et al. White Matter Damage in Frontotemporal Lobar Degeneration Spectrum. *Cereb. Cortex*. 2012;22:2705–14.

65. Rohrer JD, Warren JD, Modat M, Ridgway GR, Douiri A, Rossor MN, et al. Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*. 2009;72:1562–9.

66. 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 J. Neurol*. 2011;134:3011–29.

67. Kato N, Arai K, Hattori T. Study of the rostral midbrain atrophy in progressive supranuclear palsy. *J. Neurol. Sci*. 2003;210:57–60.

68. Adachi M, Kawanami T, Ohshima H, Sugai Y, Hosoya T. Morning glory sign: a particular MR finding in progressive supranuclear palsy. *Magn. Reson. Med. Sci. MRMS Off. J. Jpn. Soc. Magn. Reson. Med*. 2004;3:125–32.

69. Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, Fera F, Condino F, Pugliese P, et al. MR Imaging Index for Differentiation of Progressive Supranuclear Palsy from Parkinson Disease and the Parkinson Variant of Multiple System Atrophy. *Radiology*. 2008;246:214–21.

70. Mascalchi M, Vella A, Ceravolo R. Movement disorders: role of imaging in diagnosis. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2012;35:239–56.

71. Righini A, Antonini A, De Notaris R, Bianchini E, Meucci N, Sacilotto G, et al. MR imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive



- supranuclear palsy and Parkinson disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2004;25:927–32.
72. Hanihara T, Amano N, Takahashi T, Itoh Y, Yagishita S. Hypertrophy of the inferior olivary nucleus in patients with progressive supranuclear palsy. *Eur. Neurol.* 1998;39:97–102.
73. Katsuse O, Dickson DW. Inferior olivary hypertrophy is uncommon in progressive supranuclear palsy. *Acta Neuropathol. (Berl.)*. 2004;108:143–6.
74. Tir M, Delmaire C, Besson P, Defebvre L. The value of novel MRI techniques in Parkinson-plus syndromes: diffusion tensor imaging and anatomical connectivity studies. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2014;170:266–76.
75. Upadhyay N, Suppa A, Piattella MC, Di Stasio F, Petsas N, Colonnese C, et al. Gray and white matter structural changes in corticobasal syndrome. *Neurobiol. Aging.* 2016;37:82–90.
76. Kouri N, Whitwell JL, Josephs KA, Rademakers R, Dickson DW. Corticobasal degeneration: a pathologically distinct 4R tauopathy. *Nat. Rev. Neurol.* 2011;7:263–72.