

La variante logopénique de l'aphasie primaire progressive : état des connaissances et controverses cliniques

The logopenic variant of primary progressive aphasia: state of knowledge and clinical controversies

Carole-Anne Marceau¹, Joalie Veilleux-Létourneau¹, Joël Macoir^{1,2}

¹ Université Laval, Faculté de médecine, Département de réadaptation, Programme d'orthophonie, Pavillon F.-Vandry, Québec, QC, G1K 7P4, Canada

² Centre de recherche CERVO, Institut universitaire en santé mentale de Québec, Québec, QC, Canada
<joel.macoir@fmed.ulaval.ca>

Pour citer cet article : Marceau CA, Veilleux-Létourneau J, Macoir J. La variante logopénique de l'aphasie primaire progressive : état des connaissances et controverses cliniques. *Rev Neuropsychol* 2018 ; 10 (4) : 279-92
doi:10.1684/nrp.2018.0477

Résumé

La variante logopénique de l'aphasie primaire progressive (vIAPP) est une entité nosologique dont l'existence même est controversée. L'objectif de cette recension de la littérature est de faire le point sur les caractéristiques cliniques permettant d'en effectuer le diagnostic différentiel, ainsi que de relever les éléments consensuels et controversés quant à la spécificité de ces caractéristiques. La recherche documentaire dans les bases de données PubMed, PsycINFO et Current Contents a permis d'identifier 19 études correspondant aux critères d'éligibilité. De manière générale, les résultats de plusieurs d'entre elles suggèrent que la vIAPP est bien une entité distincte des deux autres variantes d'APP, mais que ses critères diagnostiques manquent de spécificité ou de sensibilité. D'autres études questionnent spécifiquement la différenciation entre la vIAPP et la maladie d'Alzheimer ou remettent directement en question son existence même. Cette recension ne permet pas de tirer de conclusion claire et définitive quant à la caractérisation de la vIAPP. Elle permet néanmoins de dresser le portrait actuel des enjeux cliniques relatifs à cette nouvelle entité nosologique. Elle suggère fortement que de futures études doivent être menées auprès des personnes souffrant d'APP afin de clarifier et bonifier le tableau de leurs caractéristiques distinctives.

Mots clés : aphasie primaire progressive • variante logopénique de l'aphasie primaire progressive • maladie d'Alzheimer • diagnostic différentiel • critères diagnostiques • troubles du langage

Abstract

The newly identified logopenic variant of primary progressive aphasia (lvPPA) is far from being unanimously accepted among the clinical and scientific community. The objective of the present literature review is to provide an update on the characteristics allowing the differential diagnosis of lvPPA, as well as to raise the issues related to consensual and controversial elements related to the specificity of its clinical features. Nineteen articles have been retrieved through a systematic search in PubMed, PsycINFO et Current Contents. The aims pursued in these articles as well as their research angles are highly varied. Some relate to diagnostic criteria while others are rather intended to differentiate the clinical characteristics of the lvPPA from those of the two other variants of PPA or of the Alzheimer's disease. Generally, results from a number of studies suggest that the lvPPA is a distinct entity from the two other PPA variants, but its diagnostic criteria lack specificity or sensibility. A few other studies specifically addressed the differentiation between the lvPPA and Alzheimer's disease or challenged its very existence. This literature review does not allow for a clear and definitive conclusion on the characterization of the lvPPA but provides an accurate portrait of challenges related to this new clinical entity. It strongly suggests that future studies should be conducted in order to clarify and improve the distinctive characteristics of the PPA variants.

Correspondance :
J. Macoir

Key words: primary progressive aphasia • logopenic variant of primary progressive aphasia • Alzheimer's disease • differential diagnosis • diagnostic criteria • language impairment

Introduction

Les maladies neurodégénératives sont classifiées selon leur étiologie et caractérisées en fonction de leurs symptômes typiques, de leur progression, de leurs manifestations psychiatriques et comportementales. La description de profils cognitifs typiques de ces maladies contribue ainsi de manière significative au diagnostic différentiel en pratique clinique. Les critères diagnostiques des maladies neurodégénératives sont en constante évolution, notamment en ce qui concerne les différentes formes ou variantes de l'aphasie primaire progressive (APP). L'APP est un syndrome neurodégénératif qui résulte de l'atrophie cérébrale des régions frontale, temporale et/ou pariétale et dont les causes neuropathologiques sont hétérogènes [1, 2]. L'APP, initialement individualisée parmi les maladies neurodégénératives par Mesulam en 1982 [3], est principalement caractérisée par une atteinte du langage (*i.e.* déficit progressif de la production et de la compréhension du langage oral et écrit), alors que les autres fonctions cognitives restent bien préservées, du moins dans les premières années de la maladie [4]. Pendant de nombreuses années, l'APP a principalement été considérée parmi les variantes de la dégénérescence lobaire frontotemporale (DLFT), se déclinant en deux entités distinctes, soit la démence sémantique et l'APP non fluente [2]. Une troisième variante, appelée « logopénique » a formellement été décrite en 2004 par Gorno-Tempini *et al.* [5] en s'appuyant sur des données cliniques, génétiques et de neuro-imagerie. Cette étude, corroborée en 2008 par une description clinique détaillée de six cas d'APP [6], a mené à la publication en 2011 de recommandations dites « consensuelles » destinées à clarifier la caractérisation et la classification des APP [7]. Selon ces recommandations, l'APP se décline en trois variantes, soit : la variante non fluente/agrammatique (vnf/aAPP), la variante sémantique (vsAPP) et la variante logopénique (vlAPP).

Un diagnostic syndromique de vnf/aAPP peut être posé lorsque :

- une des deux caractéristiques principales suivantes est présente : parole laborieuse, hésitante, comprenant des erreurs phonétiques et des distorsions (apraxie de la parole) ; agrammatisme en production du langage ;
- deux des trois caractéristiques secondaires suivantes sont identifiées : déficit de compréhension des phrases syntaxiquement complexes ; préservation de la compréhension des mots ; préservation des connaissances sémantiques sur les objets.

Sur le plan de la neuro-imagerie, l'atrophie des portions inférieure, operculaire et insulaire du lobe frontal gauche est suggestive de la vnf/aAPP [5]. Enfin, la vnf/aAPP est le plus souvent associée à une DLFT avec pathologie tau-positive [5].

La vsAPP est un syndrome clinique, aussi appelé démence sémantique, qui résulte d'une maladie dégénérative affectant initialement la portion antérieure des lobes

temporaux. Selon les critères de Gorno-Tempini *et al.* [7], un diagnostic syndromique de vsAPP peut être posé lorsque :

- les deux caractéristiques principales suivantes sont présentes : déficit en dénomination d'images ; atteinte de la compréhension des mots isolés ;
- au moins trois de quatre caractéristiques secondaires suivantes sont identifiées : atteinte des connaissances sémantiques, particulièrement marquée pour les objets peu fréquents et/ou peu familiers ; dyslexie ou dysorthographe de surface ; préservation des capacités de répétition ; préservation de la production du langage au niveau de la grammaire et des aspects moteurs de la parole.

À la neuro-imagerie, une atrophie bilatérale du lobe temporal antérieur, souvent plus marquée à gauche qu'à droite, est caractéristique de la vsAPP dont le diagnostic est le plus souvent prédictif d'une forme de DLFT déterminée par une pathologie TDP-43 [8].

Enfin, selon Gorno-Tempini *et al.* [7], un diagnostic syndromique de vlAPP peut être posé lorsque :

- les deux caractéristiques principales suivantes sont présentes : anomie dans le langage spontané et en dénomination d'images ; déficit de répétition des phrases ;
- trois des quatre caractéristiques secondaires suivantes sont identifiées : production d'erreurs phonologiques ; préservation de la mémoire sémantique ; préservation de l'articulation et de la prosodie ; absence d'agrammatisme.

Sur le plan de la neuro-imagerie, la vlAPP est caractérisée par la présence d'une atrophie prédominante dans la région périsylvienne ou pariétale postérieure gauche. Plusieurs études suggèrent que la vlAPP résulte le plus souvent d'une pathologie Alzheimer sous-jacente [8].

Cette nouvelle classification a le grand mérite de regrouper sous une même appellation d'APP, les syndromes neurodégénératifs principalement caractérisés par des atteintes initiales et isolées (ou largement prédominantes) du langage. Lorsque le tableau clinique ne correspond à aucune des trois variantes d'APP ou qu'il présente des manifestations appartenant à différentes variantes, il convient alors de parler d'APP mixte, tel que suggéré par Mesulam *et al.* [9]. Cependant, alors qu'il y a peu de remise en cause des caractéristiques typiques de la vnf/aAPP et de la vsAPP, l'introduction récente de la vlAPP dans la classification des APP est loin de faire l'unanimité dans les communautés scientifique et clinique [10]. La terminologie et les critères définissant cette variante d'APP ne font pas consensus, principalement en raison du fait que ses caractéristiques typiques ne sont pas suffisamment spécifiques [11].

L'absence de consensus quant à l'existence même et à la caractérisation de la vlAPP nuit à la pratique clinique et aux avancées en recherche. L'objectif principal de la présente étude est d'effectuer une recension de la littérature scientifique relative à la vlAPP. De manière plus précise, cette recension porte sur les caractéristiques permettant de distinguer la vlAPP des deux autres variantes d'APP. L'existence même de la vlAPP est aussi discutée, ainsi que les aspects qui font consensus et ceux qui restent à clarifier.

Méthode

Protocole d'analyse documentaire

La recension a été effectuée en s'appuyant sur le *PRISMA statement* relatif aux revues de la littérature dans le domaine de la santé [12].

Critères d'éligibilité

Pour être inclus dans la revue, les articles devaient remplir les critères d'inclusion suivants :

- porter sur la classification des APP ;
- porter sur les caractéristiques permettant de différencier la vAPP des deux autres variantes ou de la MA ;
- être publiés dans des journaux scientifiques comprenant un processus d'évaluation par les pairs ;
- avoir été publiés après 2011 (date de publication des nouveaux critères diagnostiques de l'APP par Gorno-Tempini *et al.*) ;
- être écrits en anglais ou en français.

Les articles étaient cependant exclus de la revue si :

- ils abordaient uniquement ou trop spécifiquement l'aspect neuroanatomique (imagerie, aspect génétique ou moléculaire) de l'APP ;
- ils portaient principalement sur les tests diagnostiques, les interventions cliniques et pharmacologiques, la réadaptation ou des domaines autres que le langage et la cognition, tels que l'audition, la déglutition et le comportement.

Sources d'information et stratégie de recherche

La recherche documentaire a été effectuée dans les bases de données PubMed, PsycINFO et Current Contents. Deux recherches séparées ont été effectuées dans chacune de ces bases de données : l'une à partir des mots-clés *progressive aphasia + logopenic aphasia + classification* et l'autre à partir des mots-clés *primary progressive aphasia + logopenic aphasia*. La liste des références de chaque article sélectionné a également été minutieusement scrutée pour identifier des études additionnelles. Aucun article n'a pu ainsi être identifié, confirmant ainsi que la recherche documentaire était complète.

Sélection des études

Deux des auteurs de l'article (C.-A.M., J.-V.L.) ont d'abord examiné ensemble les titres et les résumés des études pour déterminer leur éligibilité. Ils ont ensuite procédé séparément à une analyse en profondeur des articles complets pour vérifier leur concordance avec les critères d'inclusion et d'exclusion. La mise en commun des résultats de cette analyse a ensuite permis d'obtenir un accord de 100 % sur le respect de ces critères.

Résultats

Un total de 686 articles a été identifié dans les bases de données PubMed, PsycINFO et Current Contents. Parmi

ceux-ci, 103 doublons ont été exclus. La lecture des titres et des résumés des articles a ensuite permis d'exclure 548 articles sur la base des critères d'éligibilité. Trente-cinq articles ont donc été lus en profondeur. L'application des critères d'éligibilité a permis d'en exclure 16. Cette recension porte donc sur un total de 19 articles. Le processus de sélection des articles est illustré sur la *figure 1*.

Caractéristiques principales des études

Pour chacun des articles, les données ont été saisies et analysées afin d'en faire ressortir les variables principales. L'échantillon de participants, le diagnostic clinique, la durée moyenne de la maladie ainsi que les critères diagnostiques utilisés sont résumés dans le *tableau 1*.

Les données méthodologiques (tests utilisés), les principaux résultats ainsi que les messages clés de chacun des articles sont résumés dans le *tableau 2*.

Cette recension comporte une étude de cas [13] et 18 études de groupes comportant entre 14 et 155 participants atteints d'un trouble neurodégénératif [8, 14-30]. Au total, 880 participants présentant un syndrome d'APP sont inclus dans cette recension (307 vAPP, 145 vsAPP, 212 vnf/aAPP, 96 APP mixtes/non classées. Elle porte également sur 20 personnes présentant un déficit cognitif léger [24] et 100 personnes ayant reçu un diagnostic de MA syndromique ($n = 68$) [13, 17, 22, 24, 26] ou étiologique (*i.e.* confirmé par autopsie, $n = 27$; ou par modification des biomarqueurs spécifiques de la MA, $n = 5$) [8, 14]. Dans dix des 18 études de groupes, les participants atteints d'une maladie neurodégénérative sont comparés à un groupe témoin. La durée moyenne de la maladie pour les patients présentant un vAPP variait entre 20 mois et quatre ans et demi. Dans 17 des 19 études, les critères de Gorno-Tempini *et al.* [7] sont utilisés pour établir le diagnostic d'APP, alors que les critères diagnostiques ne sont pas mentionnés dans une des autres études [15]. Enfin, les auteurs ont utilisé les critères de McKhan *et al.* [31] dans la dernière étude qui visait à vérifier si des participants souffrant de la MA présentaient des troubles du langage similaires à ceux habituellement observés dans la vAPP (*tableau 2*).

Les habiletés langagières ont été évaluées à l'aide de différents tests formels (*ex.*, *Boston Naming Test*, description de l'image « Cookie Theft » de la batterie *Boston Diagnostic Aphasia Examination*, *Pyramids and Palm Trees Test*, etc.) et expérimentaux. Les fonctions cognitives ont également été évaluées à l'aide de tests neuropsychologiques variés (*ex.*, *Trail Making Test*, *Wechsler Memory Scale*, etc.).

Cinq des études [19, 22, 23, 27, 29] retenues pour cette recension portent spécifiquement sur les nouveaux critères de classification proposés par Gorno-Tempini *et al.* [7]. On trouve dans sept des 19 articles une présentation des caractéristiques distinctives des trois variantes d'APP [15, 16, 18, 20-22, 30]. Dans cinq des 19 articles, les auteurs dressent un inventaire des différences cliniques entre la MA classique et la vAPP [14, 17, 22, 24, 26]. Deux autres études [8, 13] questionnent spécifiquement

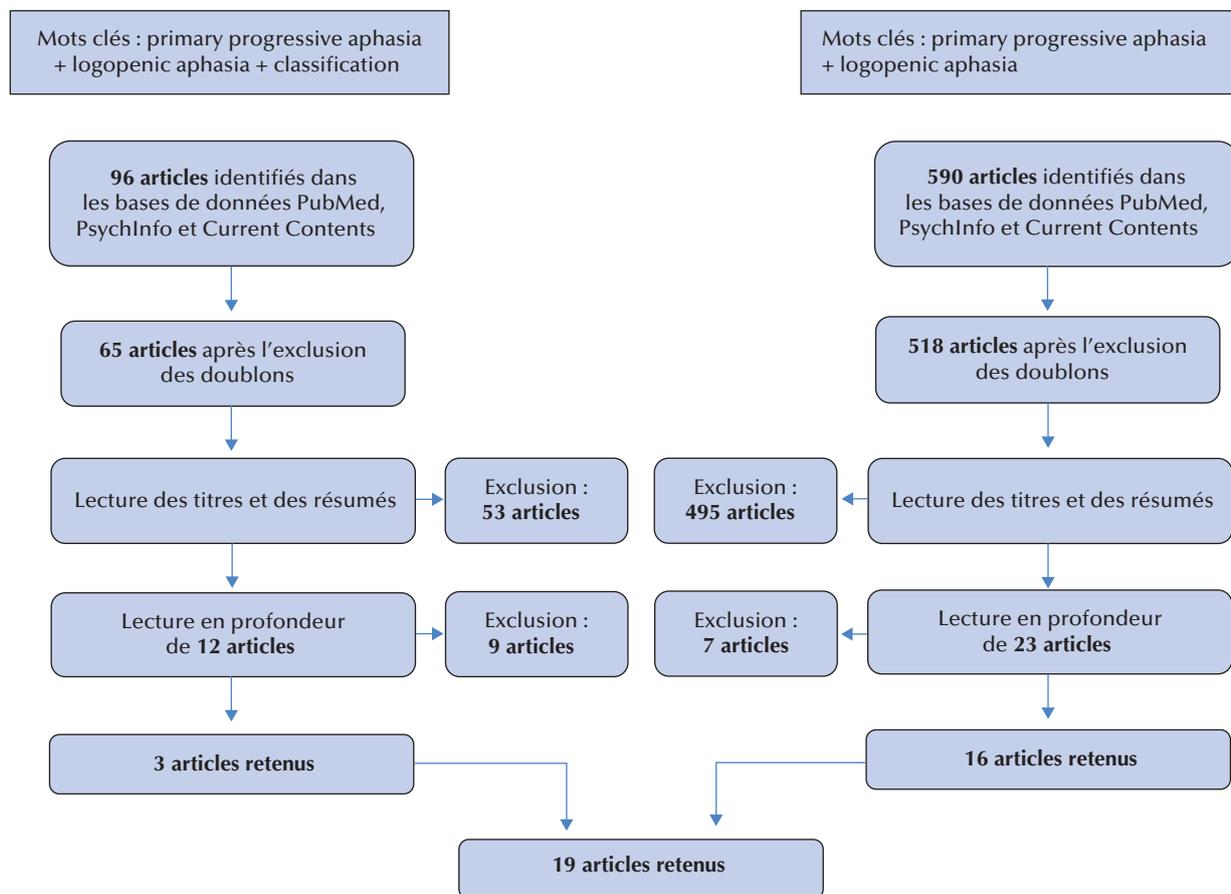


Figure 1. Organigramme du processus de sélection des articles.

la différenciation entre la vlAPP et la MA. Finalement, deux études [25, 28] remettent directement en question l'existence même de la vlAPP au moyen d'analyses factorielles.

■ Discussion

L'objectif de cette recension de la littérature était de faire état des connaissances sur la vlAPP et de relever les éléments consensuels ou au contraire problématiques quant à son identification en clinique.

■ Spécificité et sensibilité des critères diagnostiques

Cinq études ont porté plus spécifiquement sur les nouveaux critères de classification proposés par Gorno-Tempini *et al.* [7]. Dans une étude menée uniquement auprès de personnes souffrant de la vlAPP ($n=22$), Petroi *et al.* [27] relèvent la production, par tous les participants, d'erreurs phonologiques dans diverses tâches, dont les plus sensibles sont la lecture de non-mots et de mots irréguliers, la répéti-

tion de mots polysyllabiques et la dénomination d'images. Selon ces auteurs, la production de ce type d'erreurs est caractéristique de la vlAPP sans pourtant être obligatoire à son diagnostic, tel qu'établi par Gorno-Tempini *et al.* [7]. Dans les quatre autres études [19, 22, 23, 29], les auteurs ont questionné la spécificité ou la sensibilité de ces critères. Dans un article portant sur l'analyse d'études étiologiques et histopathologiques de l'APP, Harris *et al.* [19] concluent en effet que les recommandations de Gorno-Tempini *et al.* pour la caractérisation de la vlAPP ne sont pas assez spécifiques puisqu'elles peuvent parfois être aussi observées dans la vnf/aAPP et la vsAPP. Wicklund *et al.* [29] concluent plutôt au manque de sensibilité de ces critères à la suite d'une étude de classification de participants dans les trois variantes d'APP au moyen d'une évaluation neurologique et neuropsychologique ainsi que de tests de langage et de parole. En effet, seuls 69 % de ces 84 participants peuvent effectivement être classés dans l'une ou l'autre des trois variantes d'APP, suggérant ainsi la nécessité de bonifier les critères diagnostiques d'APP. En 2014, Leyton *et al.* [22] évaluent plus particulièrement le critère de répétition

Tableau 1. Caractéristiques méthodologiques des articles.

N°	Références	n + contrôles	Diagnostics cliniques (nombre)	Durée de la vIAPP (ÉT)	Critères diagnostiques
1	Ahmed <i>et al.</i> , 2012 [14]	18 + 18 C	MAe (18)	ND	McK
2	Beber <i>et al.</i> , 2014 [13]	1	vIAPP ou MAs	ND	GT
3	Butts <i>et al.</i> , 2015 [15]	91	vsAPP (13), vnf/aAPP (27), vIAPP (51)	4,4 a (7,5)	ND
4	Croot <i>et al.</i> , 2012 [16]	23	vnf/aAPP (9), vIAPP (14)	3,6 a	GT
5	Foxe <i>et al.</i> , 2013 [17]	24 + 12 C	vIAPP (12), MAs (12)	ND	GT
6	Graff-Radford <i>et al.</i> , 2012 [18]	23	vnf/aAPP (12), vIAPP (11)	3,3 a (1,3)	GT
7	Harris <i>et al.</i> , 2013 [19]	30	vsAPP (4), vnf/aAPP (8), vIAPP (13), NC (5)	ND	GT
8	Henry <i>et al.</i> , 2016 [20]	36 + 13 C	vsAPP (12), vnf/aAPP (12), vIAPP (12)	ND	GT
9	Kremen <i>et al.</i> , 2011 [21]	103	vsAPP (26), vnf/aAPP (49), vIAPP (28)	3,5 a (1,8)	GT
10	Leyton <i>et al.</i> , 2014 [22]	63 + 13 C	vsAPP (13), vnf/aAPP (17), vIAPP (10), MAs (23)	53,8 m (37,5)	GT ; McK
11	Leyton <i>et al.</i> , 2015 [23]	21 + 18 C	vIAPP (21)	3,5 a (2,2)	GT
12	Magnin <i>et al.</i> , 2013 [24]	60 + 20 C	vIAPP (20), MAs (20), DCL (20)	20 m (14)	GT
13	Maruta <i>et al.</i> , 2015 [25]	155	Diagnostic initial : vsAPP (35), vnf/aAPP (31), vIAPP (38), NC (51)	23,7 m (11,4)	GT
14	Meyer <i>et al.</i> , 2015 [26]	23 + 16 C	vIAPP (11), MAs (12)	ND	GT ; McK
15	Petroi <i>et al.</i> , 2014 [27]	22	vIAPP (22)	3,3 a (1,3)	GT
16	Sajjadi <i>et al.</i> , 2012 [28]	46 + 30 C	APP non différenciée avant l'étude (46)	2 a (0,5)	GT
17	Rohrer <i>et al.</i> , 2012 [8]	14	MAe (14)	ND	GT
18	Wicklund <i>et al.</i> , 2014 [29]	84 + 21 C	vsAPP (6), vnf/aAPP (23), vIAPP (29), NC (26)	3 a	GT
19	Wilson <i>et al.</i> , 2014 [30]	48 + 13 C	vsAPP (23), vnf/aAPP (12), vIAPP (13)	3,4 a (1,8)	GT

a : année ; APP : aphasie primaire progressive ; C : contrôles ; DCL : déficit cognitif léger ; GT : Gorno-Tempini *et al.*, 2011 ; m : mois ; MAe : maladie d'Alzheimer étiologique ; MAs : maladie d'Alzheimer syndromique ; McK : McKhann *et al.*, 1984 ; NC : non classés ; vIAPP : variante logopénique de l'APP ; vnf/aAPP : variante non fluente/agrammatique de l'APP ; vsAPP : variante sémantique de l'APP.

Tableau 2. Sommaire des résultats et principales conclusions

N°	Référence	Méthode et tests de langage	Résultats	Messages clés
1	Ahmed <i>et al.</i> , 2012 [14]	Échantillons de langage spontané : <i>Cookie Theft picture description</i> de la BDAE	Complexité syntaxique : principale caractéristique permettant de différencier la MA des trois variantes d'APP	Profil langagier typique des premiers stades de la MA : différent de celui des 3 variantes, mais encore plus de la vIAPP
2	Beber <i>et al.</i> , 2014 [13]	Évaluation informelle du discours spontané	Symptômes initiaux : troubles du langage. 2 ans après leur apparition : tableau clinique conforme à la vIAPP et atteinte de la mémoire et des fonctions exécutives. Neuro-imagerie plutôt suggestive de la MA	vIAPP : pourrait être un symptôme initial des cas atypiques de la MA Liens entre la vIAPP et MA : processus linguistiques qui dépendent de la mémoire de travail et de la mémoire épisodique. Chevauchements neuroanatomiques entre les deux entités
3	Butts <i>et al.</i> , 2015 [15]	(1) WAB : « Quotient aphasie », répétition, fluence verbale ; (2) BNT ; (3) <i>Token Test</i>	Différences cognitives autres que le langage entre les 3 variantes : mémoire, fonctions exécutives, fonctions visuospatiales. Altération neurocognitive plus étendue dans la vIAPP	Évaluation cognitive : permet de différencier les syndromes cliniques et de faire une classification adéquate. Distinction vIAPP-MA : présentation clinique, progression et déficits neurocognitifs
4	Croot <i>et al.</i> , 2012 [16]	(1) Échantillons de parole ; (2) dénomination ; (3) répétition de mots ; (4) compréhension de mots ; (5) répétition de phrases ; (6) compréhension de phrases ; (7) répétition de mots longs	Apraxie de la parole non exclusive aux patients vnf/aAPP. Erreurs phonologiques exclusives aux patients vIAPP	Plusieurs caractéristiques à considérer pour différencier la vIAPP de la vnf/aAPP. Production d'erreurs phonologiques et présence d'apraxie de la parole : insuffisantes pour un diagnostic différentiel

Tableau 2. (Suite)

N°	Référence	Méthode et tests de langage	Résultats	Messages clés
5	Foxe et al., 2013 [17]	(1) Dénomination d'images ; (2) répétition de mots ; (3) répétition de phrases ; (4) empan verbal et empan visuospatial	Empans réduits dans vIAPP et MA. vIAPP : empan visuospatial > verbal. MA : empan visuospatial = verbal. Empan de chiffres : vIAPP < MA Empan spatial : vIAPP = MA	Pathologie sous-jacente : identique pour vIAPP et MA. Profil MCT : varie considérablement. Atteinte spécifique de la MCT dans la vIAPP
6	Graff-Radford et al., 2012 [18]	Évaluation des traits moteurs parkinsoniens : MDS-UPDRS	Traits moteurs parkinsoniens : davantage chez les vnf/aAPP que chez les vIAPP. vnf/aAPP : bradykinésie, tendance à la rigidité, dysarthrie plus fréquente	Traits moteurs parkinsoniens : utiles pour différencier la vnf/aAPP de la vIAPP. Score UPDRS : prédicteur de la variante d'APP
7	Harris et al., 2013 [19]	PPTT ; PALPA ; <i>Test of Reception of Grammar</i> ; <i>Graded Naming Test</i> ; BNT ; <i>Visual Object and Space Perception Battery</i> ; etc.	30 patients correspondant aux critères généraux d'APP : 25/30 = critères spécifiques ; 5/30 = profil qui ne correspond à aucune des 3 variantes. Pathologie de la MA : majorité des cas de vIAPP	Critères diagnostiques de 2011 : manque de spécificité et de valeur discriminante, en particulier pour la vIAPP. Impossibilité d'associer certains patients à une variante d'APP : déficits trop légers ou existence de plus de trois variantes d'APP. Similarité entre vIAPP et MA : ressemblance des symptômes au stade précoce de la MA
8	Henry et al., 2016 [20]	(1) <i>Arizona Phonological Battery</i> ; (2) langage écrit ; (3) MSE ; (4) BNT ; (5) WAB ; (6) PPVT	Dictée et fusion phonémique de non-mots : prédisent à 83 % l'appartenance à la vIAPP ou à la vnf/aAPP ; précision de 100 % avec l'ajout des résultats de l'évaluation de la parole	Processus phonologiques altérés distincts pour la vIAPP et la vnf/aAPP
9	Kremen et al., 2011 [21]	UPDRS	Signes extrapyramidaux : plus commun dans vnf/aAPP et vIAPP que vsAPP. Bradykinésie et rigidité : prévalence plus élevée pour la vnf/aAPP	Signes extrapyramidaux : peuvent aider à distinguer les variantes d'APP lorsque les profils linguistiques sont similaires

Tableau 2. (Suite)

N°	Référence	Méthode et tests de langage	Résultats	Messages clés
10	Leyton <i>et al.</i> , 2014 [22]	(1) SYDBAT ; (2) empan de chiffres ; (3) empan de mots ; (4) répétition de phrases	vsAPP : difficulté en répétition de phrases. vIAPP : déficits dans toutes les tâches et déficit marqué pour l'empan de mots. vnf/aAPP : déficits étendus, plus marqués en répétition de mots longs et dans les tâches d'empan de chiffres. MA : déficits dans les tâches d'empan, de compréhension de mots et de répétition de phrases	Répétition de phrases altérée dans tous les groupes = critère qui n'est pas suffisamment spécifique. Performances différentes dans la MA et la vIAPP malgré la pathologie sous-jacente commune
11	Leyton <i>et al.</i> , 2015 [23]	SYDBAT	Trois sous-groupes de vIAPP avec des profils linguistiques et patrons d'atrophie distincts	Hétérogénéité clinique de la vIAPP Variabilité neuroanatomique entre les trois sous-groupes
12	Magnin <i>et al.</i> , 2013 [24]	(1) Batterie neuropsychologique ; (2) batterie linguistique : dénomination ; répétition ; description d'image ; association et jugement sémantique ; fluence verbale ; analyse du discours spontané	Tableau vIAPP différent de celui observé dans MA et DCL : dissociation entre mémoire verbale et visuelle ; faible encodage en mémoire épisodique verbale ; préservation de l'orientation dans le temps ; performances aux tâches de calcul mental et de fluence sévèrement atteintes	Atteinte cognitive importante dans la vIAPP Signes spécifiques du début de la maladie qui permettent de poser un diagnostic spécifique. Signaux d'alerte de la vIAPP au stade précoce : difficultés de calcul mental et de fluence verbale
13	Maruta <i>et al.</i> , 2015 [25]	(1) BAAL ; (2) <i>Snodgrass & Vanderwart Naming Test</i> ; (3) <i>Token Test</i> ; (4) fluence verbale ; (5) WAIS	Algorithmes basés sur données démographiques, cliniques et neuropsychologiques : formation de deux groupes d'APP : (1) la plupart des cas de vnf/aAPP et quelques cas de vIAPP ; (2) la plupart des cas de vsAPP et quelques cas de vIAPP	Résultats ne soutiennent pas l'existence d'une troisième entité clinique correspondant à la vIAPP

Tableau 2. (Suite)

N°	Référence	Méthode et tests de langage	Résultats	Messages clés
14	Meyer et al., 2015 [26]	MCT phonologique : (1) WMS ; (2) répétition mots et phrases ; (3) WAIS ; (4) répétition pseudo-mots ; (5) lecture mots et pseudo-mots MCT visuospatiale : (1) empan visuospatial ; (2) <i>block design</i>	Altération de la MCT phonologique plus grande dans la vAPP. MCT visuospatiale : aucune différence entre vAPP et MA. Répétition et lecture de pseudo-mots : vAPP < MA et contrôles	MCT phonologique : atteinte dans la vAPP et généralement intacte dans la MA débutante. Performance des deux groupes comparable et faible en ce qui a trait à la MCT visuospatiale
15	Petroi et al., 2014 [27]	(1) WAB ; (2) <i>Token Test</i> ; (3) BNT ; (4) fluence d'actions et de lettres ; (5) analyse de la parole ; (6) répétition de phrases et de mots polysyllabiques ; (7) échantillons de conversation	Production d'erreurs phonologiques par tous les patients vAPP. Tâches les plus sensibles : lecture de non-mots, répétition de mots polysyllabiques, lecture de mots irréguliers et BNT	Production d'erreurs phonologiques = appui au critère secondaire du diagnostic de vAPP. Facteurs influençant la production des erreurs phonologiques : nature de la tâche, nombre de syllabes dans les mots. Fréquence des erreurs phonologiques davantage corrélée à la sévérité qu'à la durée de la maladie
16	Sajjadi et al., 2012 [28]	(1) Échantillons de langage spontané ; (2) batterie de tests de langage non spécifiée	Comparaison des tableaux cliniques avec les critères diagnostiques + analyse factorielle : deux entités distinctes d'APP (vsAPP et vni/aAPP) ainsi qu'une variété de cas résiduels ne correspondant pas à la vAPP	Résultats n'appuient pas l'existence d'une troisième entité correspondant à la vAPP
17	Rohrer et al., 2012 [8]	Révision post-mortem de notes cliniques et de données neuropsychologiques de patients ayant des caractéristiques d'APP et de la pathologie de la MA	Tous les patients auraient présenté la vAPP lors des premiers stades de la maladie. Atteinte du langage dans les symptômes initiaux chez tous les patients	vAPP = présentation unihémisphérique de la MA

Tableau 2. (Suite)

N°	Référence	Méthode et tests de langage	Résultats	Messages clés
18	Wicklund et al., 2014 [29]	(1) WAB-revised ; (2) Token Test ; (3) BNT ; (4) PPTT ; (5) échelle d'apraxie de la parole ; (6) échelle de dysarthrie ; (7) échelle d'erreurs phonologiques	69 % des participants correspondent aux critères de l'une des trois variantes : vnf/aAPP = 27 % ; vsAPP = 7 ; vIAPP = 35. 31 % ne correspondent aux critères d'aucune variante et peuvent être regroupés en deux catégories selon les caractéristiques de parole et de langage : (1) similaire à la vIAPP de degré léger ; (2) similaire à la vsAPP	Les critères actuels ne permettent pas de classer tous les patients. Ces critères doivent être modifiés afin d'en augmenter la sensibilité
19	Wilson et al., 2014 [30]	(1) BNT ; (2) WAB ; (3) MSE ; (4) PPVT ; (5) PPTT ; (6) compréhension syntaxique ; (7) fluence verbale ; tâches expérimentales de flexion de verbes, de noms, de pseudo-verbes et de pseudo-noms	vsAPP : déficit de flexion des mots irréguliers de basse fréquence. Déficit aussi observé chez les vIAPP et les vnf/aAPP, mais à un degré moindre. vnf/aAPP et vIAPP : déficit de flexion de pseudo-mots	Déficits de morphologie flexionnelle observés chez tous les patients présentant une APP. Nature du déficit lié aux caractéristiques anatomiques et linguistiques de chaque variante

APP : aphasie primaire progressive ; BAA : Battery for the Assessment of Aphasia of Lisbon ; BDAE : Boston Diagnostic Aphasia Examination ; BEC : batterie d'évaluation cognitive ; BNT : Boston Naming Test ; MDS-UPDRS : Movement Disorders Society-sponsored Revision de la Unified Parkinson's Disease Rating Scale ; COT : Crossing-Off Tests ; DMS : delayed matching to-sample ; FAB : Frontal Assessment Battery ; FCRT : Free and Cued Recall Test ; IST : Isaacs Set Test ; MA : maladie d'Alzheimer ; MIS : Memory Impairment Screen ; MMSE : Mini-Mental State Examination ; MSE : Motor Speech Evaluation ; PALPA : Psycholinguistic Assessment of Language Processing in Aphasia ; PNT : Picture Naming Test ; PPTT : Pyramids and Palm Trees Test ; PPVT : Peabody Picture Vocabulary Test ; SM : Categorical Matching ; SYDBAT : Sydney Language Battery ; TMT : Trail Making Test ; VCT : Verbal Comprehension Test ; vIAPP : variante logopénique de l'aphasie primaire progressive ; vnf/aAPP : variante non fluente/agrammatique de l'aphasie primaire progressive ; vsAPP : variante sémantique de l'aphasie primaire progressive ; WAB : Western Aphasia Battery ; WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale ; WMS : Wechsler Memory Scale ; WSCT : Word and Sentence Comprehension Test.

de phrases et montrent que, même s'il peut jouer un rôle important dans la différenciation des trois variantes d'APP, il n'est pas suffisamment spécifique. En effet, les participants souffrant de la vsAPP ne présentent que des troubles légers de la répétition des phrases alors que cette tâche est affectée de manière importante chez ceux souffrant de la vnf/aAPP et de la vlAPP. Selon ces auteurs, l'ajout de tâches de répétition et d'empan de mots phonologiquement similaires et dissimilaires permettrait d'améliorer le diagnostic différentiel entre les trois variantes d'APP. L'étude clinique de Leyton *et al.* [23], menée auprès de 21 participants ayant reçu un diagnostic de vlAPP, ne remet pas en cause la classification récente des APP mais démontre l'hétérogénéité de cette variante sur les plans symptomatologique et neuroanatomique et questionne la nature des critères qui lui sont spécifiques. En effet, alors qu'un sous-groupe de participants correspond effectivement au profil typique de la vlAPP (48 %), deux autres sous-groupes sont respectivement caractérisés par un déficit additionnel et léger de nature sémantique (29 %) et un déficit phonologique (24 %) affectant la répétition de mots.

■ Comparaison des caractéristiques cliniques des 3 variantes d'APP

On trouve également dans sept des articles de la recension une comparaison des caractéristiques cliniques permettant de distinguer les trois variantes d'APP [15, 16, 18, 20, 21, 30]. Selon Butts *et al.* [15], les trois variantes d'APP se différencient sur le plan linguistique mais aussi par l'atteinte *versus* l'intégrité des capacités de mémoire et d'apprentissage, des fonctions exécutives et des fonctions visuospatiales. Dans ces domaines cognitifs spécifiques, les personnes souffrant de la vlAPP obtiennent des performances inférieures à celles des personnes affectées par la vsAPP et la vnf/aAPP, suggérant ainsi qu'elles présentent une atteinte neurocognitive plus étendue, affectant les fonctions sous-tendues par les lobes frontal et temporopariétal. Un tel constat peut sembler surprenant compte tenu du fait que le diagnostic même d'APP exclut d'emblée la présence de troubles cognitifs importants autres que ceux affectant le langage. Cependant, la performance des personnes souffrant d'APP n'est pas comparée à celle d'un groupe témoin dans l'étude de Butts *et al.*, ce qui rend impossible l'appréciation de l'ampleur de leurs atteintes cognitives. Selon d'autres auteurs [18], c'est la présence de traits moteurs parkinsoniens (bradykinésie, expression faciale, rigidité, dysarthrie), plus importants dans la vnf/aAPP que dans la vlAPP, qui permet de différencier ces deux variantes. De manière similaire, Kremen *et al.* [21] étudient les signes extrapyramidaux dans les trois variantes d'APP et constatent une plus grande prévalence de la bradykinésie et de la rigidité dans la vnf/aAPP que dans les deux autres syndromes. D'autres chercheurs se sont plutôt attardés sur les symptômes linguistiques permettant de différencier les APP. Ainsi, à l'aide de tâche de langage spontané et de répétition de mots polysyllabiques, ainsi

que de données de la neuro-imagerie (TEP Scan), Croot *et al.* [16] montrent que la présence d'apraxie de la parole et la production d'erreurs phonologiques sont respectivement très sensibles pour l'identification de la vnf/aAPP et de la vlAPP. Cependant, la spécificité du critère de production d'erreurs phonologiques est faible pour la vlAPP et les auteurs suggèrent donc de prendre également en compte les autres critères diagnostiques proposés par Gorno-Tempini *et al.* [7]. Dans une étude portant sur l'atteinte des processus phonologiques menée auprès de 36 participants avec APP, Henry *et al.* [20] montrent que les tâches d'écriture sous dictée de non-mots et de fusion phonémique de non-mots sont les plus sensibles pour différencier les trois variantes d'APP. Alors que les participants souffrant de vsAPP ne présentent pas de déficit dans ces tâches, la performance des participants des deux autres variantes y sont particulièrement affectées. Combinées à une mesure de l'apraxie de la parole, ces tâches permettent de prédire sans erreur l'appartenance à l'un ou l'autre de ces deux syndromes. Enfin, selon Wilson *et al.* [30], les tâches de morphologie flexionnelle (conjugaison de verbes et de pseudo-verbes ; accord du pluriel de noms et de pseudo-noms) permettent de différencier la vsAPP des deux autres variantes. Alors que les participants souffrant de vsAPP présentent des difficultés morphologiques pour les mots irréguliers de basse fréquence en raison de leur atteinte lexicosémantique, la performance des participants des deux autres variantes est surtout affectée pour la flexion des pseudo-mots en raison de leur atteinte phonologique.

■ Différenciation entre vlAPP et MA

Cinq des études recensées dans cet article dressent un inventaire des différences cliniques entre la vlAPP et la MA syndromique [17, 22, 24, 26] ou étiologique [14]. Selon Foxe *et al.* [17] et Meyer *et al.* [26], la mémoire à court terme phonologique est davantage atteinte dans la vlAPP que dans la MA. Ce déficit observé dans des tâches classiques d'empan de chiffres [17, 26] et de répétition de mots, de pseudo-mots et de phrases [26] résulterait de l'atteinte du système phonologique de la mémoire à court terme. Les patients atteints de la vlAPP présentent également des déficits plus importants dans les tâches de fluence verbale, de calcul [24] et de répétition de mots [22] que les patients souffrant de la MA syndromique classique qui présentent par ailleurs un plus grand déficit dans les tâches de compréhension de mots [22] et dans les mesures de complexité syntaxique des énoncés recueillis dans une tâche de description d'image [14].

Deux autres études questionnent spécifiquement la différenciation entre la vlAPP et la MA syndromique [13] ou étiologique [8]. Beber *et al.* [13] rapportent une étude de cas unique d'une patiente dont les manifestations cliniques s'apparentent à la vlAPP sans toutefois que le critère de neuro-imagerie qui en appuie le diagnostic soit rempli (*i.e.* atrophie de la région périsylvienne ou pariétale postérieure gauche). La patiente présentant aussi une atteinte

de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives, ainsi qu'une atrophie hippocampale, les auteurs concluent que la vlAPP peut se présenter comme symptôme initial de la MA atypique. C'est à une conclusion relativement similaire que parviennent Rohrer *et al.* [8] dans une étude rétrospective de 14 personnes ayant reçu un diagnostic d'APP ainsi qu'une confirmation de la pathologie Alzheimer sous-jacente par une autopsie ou une modification spécifique des biomarqueurs de la MA. L'analyse des données neuropsychologiques et neurologiques révèle que ces 14 personnes présentaient toutes un tableau clinique compatible avec la vlAPP, associé à une atteinte de la mémoire épisodique verbale. L'analyse des données de la neuro-imagerie montre de plus la présence d'un amincissement de l'épaisseur corticale limité à gauche (principalement le lobe pariétal inférieur et le lobe temporal postéro-supérieur) chez les patients les moins atteints sur le plan du langage et bihémisphérique, mais plus marqué à gauche, chez les patients les plus affectés, laissant suggérer par les auteurs que la vlAPP serait une présentation unihémisphérique gauche de la MA.

■ Remise en cause de l'existence de la vlAPP

Enfin, deux études [25, 28] remettent directement en question l'existence même de la vlAPP au moyen d'analyses factorielles, une méthode statistique permettant de créer des regroupements selon les différentes variables étudiées. Dans l'étude rétrospective de 155 patients souffrant d'APP (diagnostic initial : vnf/aAPP = 31 ; vsAPP = 36 ; vlAPP = 37 ; non classifié = 51) menée par Maruta *et al.* [25], cette méthode fait émerger la constitution de deux regroupements cliniques, quels que soient les algorithmes ou le nombre et la nature des variables utilisés, soit : un groupe comprenant la plupart des cas de vsAPP et quelques cas de vlAPP et un groupe, les cas de vnf/aAPP et quelques cas de vlAPP. Plusieurs des patients ne pouvant être classés dans l'une ou l'autre des trois variantes d'APP ne présentaient pas de difficultés de répétition mais un déficit d'accès lexical, sans atteinte sémantique ou de nature grammaticale. Aucun regroupement ne permettant d'individualiser les cas de vlAPP, les auteurs concluent alors que la méthode factorielle utilisée ne permet pas de maintenir son existence comme troisième variante d'APP. De manière similaire, Sajjadi *et al.* [28] étudient le tableau clinique, incluant la performance dans des tâches de langage, de 46 patients ayant reçu un diagnostic d'APP, qu'ils confrontent ensuite aux critères diagnostiques de Gorno-Tempini *et al.* [7] et sur laquelle ils effectuent une analyse factorielle. Selon l'analyse clinique effectuée, le tableau de 28 %, 26 % et 4 % de ces patients correspond respectivement aux critères de vsAPP, vnf/aAPP et vlAPP alors que celui des 41 % restant ne correspond à aucune des trois variantes. De plus, quatre facteurs principaux émergent de l'analyse factorielle, dont deux permettent d'expliquer 42 % de la variance. Le premier de ces facteurs regroupe les mesures sémantiques (ex., compréhension des mots, dénomination) tandis que le

second porte plutôt sur le regroupement des mesures grammaticales et syntaxiques (répétition de phrases, longueur des énoncés). Aucun des deux autres facteurs ne correspond aux critères de la vlAPP, ce qui conduit les auteurs à conclure que, même si les caractéristiques cliniques d'une proportion importante de patients souffrant d'APP ne correspondent pas à la vsAPP ou à la vnf/aAPP, elles ne s'apparentent pas pour autant aux critères diagnostiques de la vlAPP.

Plusieurs problèmes méthodologiques limitent la portée de cette recension de la littérature. Dans plusieurs articles analysés, les auteurs n'établissent pas de comparaison des groupes pathologiques avec un groupe témoin. Ainsi, l'effet des variables parasites ne peut être contrôlé, ce qui diminue le degré de confiance accordé aux résultats. De plus, la durée de la maladie des participants est variable d'une étude à l'autre, ce qui peut nuire à la généralisation des résultats obtenus dans cette recension. Enfin, les degrés de sévérité de la maladie sont hétérogènes entre les études et ne sont parfois pas précisés. Il est donc difficile de comparer les résultats de ces études entre elles puisque les patients étant à un stade plus avancé ou plus sévère de la maladie auront nécessairement des performances plus faibles aux tests administrés pour établir le profil clinique.

■ Conclusion

Le but de cet article était de dresser un portrait global des connaissances actuelles et des controverses liées à l'existence et à la classification de la vlAPP parmi les APP. Une synthèse des résultats de cette recension de la littérature est présentée sur la *figure 2*. Les objectifs des auteurs des 19 articles recensés ainsi que leurs angles de recherche sont souvent variés. Certains s'intéressent davantage aux critères diagnostiques de Gorno-Tempini *et al.* [7], tandis que d'autres cherchent à comparer les caractéristiques cliniques de la vlAPP aux autres variantes d'APP ou à la forme clinique classique de la MA. Cette pluralité de points de vue ainsi que différentes limites méthodologiques ne permettent pas d'obtenir de conclusions claires sur l'existence même de la vlAPP et sur la pertinence des critères diagnostiques proposés par Gorno-Tempini *et al.* [7] pour la caractériser.

Sur le plan clinique, plusieurs de ces critères gagneraient à être davantage spécifiés pour en augmenter la valeur discriminante. Ainsi, même si les critères de Gorno-Tempini stipulent la préservation de la mémoire sémantique dans la vlAPP, l'origine lexicale plutôt que sémantique de l'atteinte de la dénomination dans cette variante devrait être spécifiée. La spécificité du critère relatif au déficit de répétition des phrases devrait aussi être améliorée par l'identification de son origine fonctionnelle. En effet, cette tâche est problématique pour tous les patients, quelle que soit la variante d'APP dont ils sont atteints, mais pour des raisons fort différentes :

– l'apraxie de la parole ou le déficit syntaxique dans la vnf/aAPP ;

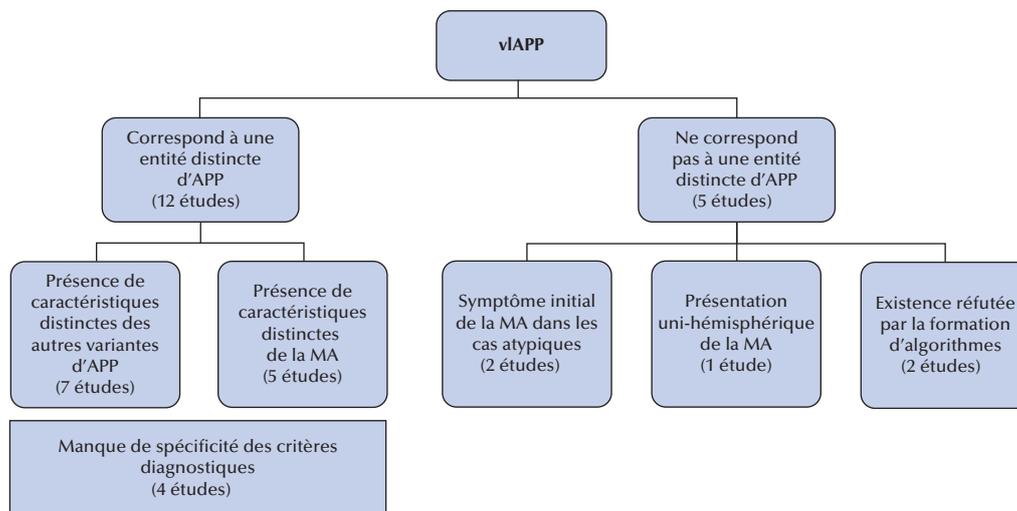


Figure 2. Synthèse des résultats.

- l’atteinte de la mémoire sémantique, responsable de substitutions sémantiques dans la vsAPP ;
- l’atteinte de la mémoire à court terme phonologique dans la vIAPP, dans laquelle la performance est essentiellement influencée par la longueur des énoncés.

À cet égard, il serait souhaitable d’inclure l’atteinte de la mémoire à court terme phonologique dans les critères diagnostiques de la vIAPP ou du moins de spécifier que, dans cette variante, cette atteinte est à l’origine de la production d’erreurs phonologiques et du déficit de répétition des phrases longues. Tel que montré dans l’étude de Maruta *et al.* [25], plusieurs des patients ne pouvant être classés dans l’une des trois variantes d’APP ne présentaient pas de déficit de répétition, mais un déficit isolé d’accès lexical. Tel que suggéré par Mesulam *et al.* [9], ces difficultés de classification pourraient être résolues par :

- l’identification de deux sous-variantes distinctes de vIAPP, avec et sans trouble de la répétition ;
- l’ajout de l’absence de troubles grammaticaux et de troubles de la compréhension des mots dans les critères obligatoires de la vIAPP ;
- la reconnaissance d’une forme mixte d’APP.

Parmi les caractéristiques secondaires de la vIAPP, la production d’erreurs phonologiques semble peu discriminante puisque ce type d’erreurs est aussi observée dans la vnf/aAPP. La spécificité de ce critère bénéficierait d’une meilleure caractérisation des processus phonologiques affectés dans ces deux variantes et des facteurs qui influencent leur production (ex., nature des tâches, fréquence et longueur des mots et des phrases). Enfin, plusieurs des critères proposés par Gorno-Tempini *et al.* [7] sont non « définitoires » mais sont plutôt basées sur l’absence de caractéristiques centrales des autres variantes. C’est particulièrement le cas pour les critères secondaires de la vIAPP qui visent essentiellement à la différencier de la vsAPP (pré-

servation de la mémoire sémantique) et de la vnf/aAPP (préservation de l’articulation et de la prosodie ; absence d’agrammatisme). Il en résulte une entité nosologique relativement hétérogène dans laquelle sont inclus des patients présentant des tableaux cliniques divers [9, 25]. Selon les résultats présentés dans cette recension de la littérature, certains domaines cognitifs (ex., mémoire, fonctions exécutives, calcul) ou linguistiques (ex., production écrite, flexion verbale) devraient être davantage explorés pour bonifier les critères discriminants de la vIAPP.

Dans cette recension, les articles traitant spécifiquement de l’imagerie cérébrale des APP ont été exclus de la recherche documentaire. Les résultats issus d’études menées en neuro-imagerie suggèrent généralement que cette variante d’APP se différencie neuroanatomiquement des deux autres variantes [32] et de la MA [33]. Tout comme certaines des études cliniques recensées dans cet article, quelques études de neuro-imagerie suggèrent cependant que la vIAPP n’est pas une entité bien définie et qu’elle peut prendre diverses formes [34] ou représenter une forme clinique complexe [35]. Enfin, certains chercheurs ont plutôt tenté de caractériser la variante langagière de la MA en s’appuyant plutôt sur les récents critères cliniques proposés par McKhann *et al.* [36]. Le phénotype décrit dans plusieurs de ces études correspond assez bien à celui correspondant à la vIAPP [37], mais la corrélation entre les deux formes n’est pas systématique puisque les autres variantes d’APP peuvent aussi résulter d’une pathologie Alzheimer [38].

Cette recension ne permet pas de tirer de conclusion claire et définitive quant à la caractérisation de la vIAPP. Elle permet néanmoins de brosser le portrait actuel des enjeux cliniques relatifs à cette nouvelle entité nosologique. Elle suggère fortement que de futures études doivent être menées auprès des personnes souffrant d’APP afin de clarifier et

bonifier le tableau de leurs caractéristiques distinctives. Les critères diagnostiques des maladies neurodégénératives affectant principalement le langage sont en constante évolution. L'amélioration de leur spécificité résultera nécessairement d'une prise en compte élargie des caractéristiques biologiques et cérébrales ainsi que des processus cogni-

tifs affectés dans les différentes formes et variantes de ces maladies. ■

Liens d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

- Knibb JA, Xuereb JH, Patterson K, et al. Clinical and pathological characterization of progressive aphasia. *Ann Neurol* 2006; 59 : 156-65.
- Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration : A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurol* 1998; 51 : 1546-54.
- Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalized dementia. *Ann Neurol* 1982; 11 : 592-8.
- Mesulam MM, Wieneke C, Thompson C, et al. Quantitative classification of primary progressive aphasia at early and mild impairment stages. *Brain* 2012; 135 : 1537-53.
- Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol* 2004; 55 : 335-46.
- Gorno-Tempini ML, Brambati SM, Ginex V, et al. The logopenic/phonological variant of primary progressive aphasia. *Neurol* 2008; 71 : 1227-34.
- Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurol* 2011; 76 : 1006-14.
- Rohrer JD, Rossor MN, Warren JD. Alzheimer's pathology in primary progressive aphasia. *Neurobiol Aging* 2012; 33 : 744-52.
- Mesulam MM, Rogalski EJ, Wieneke C, et al. Primary progressive aphasia and the evolving neurology of the language network. *Nat Rev Neurol* 2014; 10 : 554-69.
- Bonner MF, Ash S, Grossman M. The new classification of primary progressive aphasia into semantic, logopenic, or nonfluent/agrammatic variants. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010; 10 : 484-90.
- Harris JM, Jones M. Pathology in primary progressive aphasia syndromes. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014; 14 : 466.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions : explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2009; 151 : W65-94.
- Beber BC, Kochhann R, Silva BMD, et al. Logopenic aphasia or Alzheimer's disease : Different phases of the same disease? *Dement Neuropsychol* 2014; 8 : 302-7.
- Ahmed S, de Jager CA, Haigh A-MF, et al. Logopenic aphasia in Alzheimer's disease : clinical variant or clinical feature ? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83 : 1056-62.
- Butts AM, Machulda MM, Duffy JR, et al. Neuropsychological Profiles Differ among the Three Variants of Primary Progressive Aphasia. *J Intern Neuropsychol Soc* 2015; 21 : 429-35.
- Croot K, Ballard KJ, Leyton CE, et al. Apraxia of speech and phonological errors in the diagnosis of nonfluent/agrammatic and logopenic variants of primary progressive aphasia. *J Speech Lang Hear Res* 2012; 55 : S1562-72.
- Foxe DG, Irish M, Hodges JR, et al. Verbal and visuospatial span in logopenic progressive aphasia and Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 2013; 19 : 247-53.
- Graff-Radford J, Duffy JR, Strand EA, et al. Parkinsonian motor features distinguish the agrammatic from logopenic variant of primary progressive aphasia. *Parkinsonism Relat Dis* 2012; 18 : 890-2.
- Harris JM, Gall C, Thompson JC, et al. Classification and pathology of primary progressive aphasia. *Neurol* 2013; 81 : 1832-9.
- Henry ML, Wilson SM, Babiak MC, et al. Phonological Processing in Primary Progressive Aphasia. *J Cogn Neurosci* 2016; 28 : 210-22.
- Kremen SA, Mendez MF, Tsai PH, et al. Extrapyramidal signs in the primary progressive aphasias. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2011; 26 : 72-7.
- Leyton CE, Savage S, Irish M, et al. Verbal repetition in primary progressive aphasia and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2014; 41 : 575-85.
- Leyton CE, Hodges JR, McLean CA, et al. Is the logopenic-variant of primary progressive aphasia a unitary disorder? *Cortex* 2015; 67 : 122-33.
- Meynag E, Chopard G, Ferreira S, et al. Initial neuropsychological profile of a series of 20 patients with logopenic variant of primary progressive aphasia. *J Alzheimers Dis* 2013; 36 : 799-808.
- Maruta C, Pereira T, Madeira SC, et al. Classification of primary progressive aphasia : Do unsupervised data mining methods support a logopenic variant? *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; 16 : 147-59.
- Meyer AM, Snider SF, Campbell RE, et al. Phonological short-term memory in logopenic variant primary progressive aphasia and mild Alzheimer's disease. *Cortex* 2015; 71 : 183-9.
- Petroi D, Duffy JR, Strand EA, et al. Phonologic errors in the logopenic variant of primary progressive aphasia. *Aphasiology* 2014; 28 : 1223-43.
- Sajjadi SA, Patterson K, Arnold RJ, et al. Primary progressive aphasia : a tale of two syndromes and the rest. *Neurol* 2012; 78 : 1670-7.
- Wicklund MR, Duffy JR, Strand EA, et al. Quantitative application of the primary progressive aphasia consensus criteria. *Neurol* 2014; 82 : 1119-26.
- Wilson SM, Brandt TH, Henry ML, et al. Inflectional morphology in primary progressive aphasia : an elicited production study. *Brain Lang* 2014; 136 : 58-68.
- McKhann GM, 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. *Neurol* 1984; 34 : 939-44.
- Brambati SM, Amici S, Racine CA, et al. Longitudinal gray matter contraction in three variants of primary progressive aphasia : A tensor-based morphometry study. *NeuroImage Clin* 2015; 8 : 345-55.
- Whitwell JL, Jones DT, Duffy JR, et al. Working memory and language network dysfunctions in logopenic aphasia : a task-free fMRI comparison with Alzheimer's dementia. *Neurobiol Aging* 2015; 36 : 1245-52.
- Krishnan K, Machulda MM, Whitwell JL, et al. Varying Degrees of Temporoparietal Hypometabolism on FDG-PET Reveal Amyloid-Positive Logopenic Primary Progressive Aphasia is not a Homogeneous Clinical Entity. *J Alzheimers Dis* 2017; 55 : 1019-29.
- Teichmann M, Kas A, Boutet C, et al. Deciphering logopenic primary progressive aphasia : a clinical, imaging and biomarker investigation. *Brain* 2013; 136 : 3474-88.
- 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* 2011; 7 : 263-9.
- Stopford CL, Snowden JS, Thompson JC, et al. Variability in cognitive presentation of Alzheimer's disease. *Cortex* 2008; 44 : 185-95.
- Pereira JM, Williams GB, Acosta-Cabrero J, et al. Atrophy patterns in histologic vs clinical groupings of frontotemporal lobar degeneration. *Neurol* 2009; 72 : 1653-60.