



HAL
open science

Les bases cérébrales de la désinhibition dans les pathologies neurodégénératives : application au cas particulier de la démence fronto-temporale de type comportemental

Delphine Tanguy

► **To cite this version:**

Delphine Tanguy. Les bases cérébrales de la désinhibition dans les pathologies neurodégénératives : application au cas particulier de la démence fronto-temporale de type comportemental. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes, 2021. Français. NNT : 2021REN1B035 . tel-03860414

HAL Id: tel-03860414

<https://theses.hal.science/tel-03860414>

Submitted on 18 Nov 2022

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

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

THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE RENNES 1

ECOLE DOCTORALE N° 605

Biologie Santé

Spécialité : *Neurosciences, Ethologie*

Par

Delphine TANGUY

Les bases cérébrales de la désinhibition dans les pathologies neurodégénératives

Application au cas particulier de la Démence Fronto-Temporale de type comportemental

Thèse présentée et soutenue à Rennes, le 4 Novembre 2021

Unité de recherche : UMR 1099

UMRS 1127 / UMR 7225

Rapporteurs avant soutenance :

Mira Didic Praticien Hospitalier
UMR 1106, Aix-Marseille Université

Renaud David Praticien Hospitalier
CMRR, CHU de Nice

Composition du Jury :

Président
Pierre Jannin

Examinateur
Michel Dojat

Directeur de thèse
Xavier Morandi

Co-directrice de thèse
Raffaella Migliaccio

Invités

Isabelle Le Ber

Bénédicte Batrancourt

Directeur de recherche
UMR 1099, Université de Rennes 1

Directeur de recherche
U1216, Université de Grenoble

Professeur
UMR 1099, Université de Rennes 1

Chargée de recherche
UMR 1127 / UMR 7225, Sorbonne Université

Praticien hospitalier
UMR 1127 / UMR 7225, Sorbonne Université

Ingénieure de recherche
UMR 1127 / UMR 7225, Sorbonne Université

« Tout semble tellement simple en apparence. Tout est tellement compliqué en réalité. »

Franck Thilliez, Fractures, 2009

Remerciements

Mon parcours de thèse aura été assez chaotique, et je n'aurais pu entreprendre ces démarches et ce travail seule, je tiens donc à remercier les personnes ayant contribué à l'émergence de ces travaux. En effet, réaliser une thèse le temps d'un demi-contrat n'est déjà pas chose aisée, mais elle l'est encore moins lorsque ce demi-contrat démarre en même temps qu'une pandémie, impactant à la fois la vie professionnelle et personnelle.

Ainsi, pour commencer, je tiens à remercier chaleureusement Nathalie Théret et Badia Mssassi de l'École Doctorale Biologie-Santé, sans qui cette thèse n'aurait simplement pas pu exister. Je vous remercie pour votre compréhension et votre accompagnement durant ces trois mois de démarches fin 2019 qui m'ont permis de changer de laboratoire et de sujet de thèse à la moitié de mon contrat doctoral. Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance, merci de nous épauler dans les périodes parfois difficiles et surtout inattendues du doctorat. Je mesure la chance d'avoir eu une école doctorale autant à l'écoute et m'ayant encouragée dans mes choix.

Je remercie également Xavier Morandi d'avoir accepté le rôle de directeur de thèse, me permettant de poursuivre mes travaux en neurosciences humaines pour une période de 18 mois. Merci pour votre bienveillance, vos encouragements et vos compliments.

Naturellement, je remercie très chaleureusement ma co-directrice de thèse Lara Migliaccio et mon encadrante Bénédicte Batrancourt de m'avoir accompagnée durant cette « turbothèse », pour reprendre le terme des membres de mon CSI. Merci d'avoir accepté ce pari avec moi, de réaliser une thèse en un an et demi, à distance, sans compter cette pandémie qui aura quelque peu changé nos plans. Merci de m'avoir reprise sans hésitation pour poursuivre mes travaux de Master 2, et de m'avoir permis de quitter ce laboratoire toxique dans lequel je m'étais malheureusement engagée en doctorat.

Lara, merci pour toutes tes connaissances en neuro, pour m'avoir initiée aux analyses d'imagerie que je redoutais d'abord, et que je trouve si intéressantes désormais. Merci pour tes conseils avisés, ton dynamisme, ta bonne humeur, ces visios régulières pendant le 1er confinement, et ces consultations auxquelles j'ai pu assister. Bénédicte, merci de m'avoir initiée à l'étude du comportement humain. Merci pour ta patience, ton optimisme, ton calme dans toutes les situations. Merci pour ces séances de travail de ces derniers mois, pour avoir validé ces fichus GLMM, dont je deviendrais presque une pro maintenant ! Un grand merci pour votre gentillesse et votre

investissement tout au long de ma thèse, toujours disponibles lorsque j'avais besoin d'aide. Merci également pour mon stage de M2 si parfait qui m'a donné goût aux neurosciences cognitives et comportementales, moi qui venais d'un parcours cellulaire et moléculaire, et qui craignais de regretter la paillasse et les pipettes, et merci à Johan d'y avoir contribué, on formait une bonne équipe. Merci à toutes les deux de m'avoir donné la chance de participer à un congrès international pour clôturer mon M2, congrès dont je garde un souvenir mémorable, et expérience que je n'ai malheureusement pas pu renouveler en présentiel en thèse. Finalement, merci de m'avoir donné foi en la recherche, ce monde si particulier où il semble malheureusement difficile pour de nombreuses personnes de mêler réussite, bienveillance et intégrité scientifique. Vous savez réunir ces qualités et m'avez donné cet exemple, j'ai beaucoup appris à vos côtés. J'étais ravie de travailler avec vous, et j'espère pouvoir continuer à contribuer à ces études encore quelques temps en parallèle de mon travail d'enseignante.

Je souhaite également remercier les membres de mon jury de thèse, merci à Mira Didic et Renaud David d'avoir accepté de rapporter ces travaux. Merci également à Michel Dojat pour son investissement dans l'évaluation de ce travail, ainsi qu'à Isabelle Le Ber pour apporter son expertise dans mon jury en tant que membre invité. Merci à Pierre Jannin de présider ce jury.

Je remercie Valentina La Corte et Jean-Yves Gouvrit pour avoir participé à mon comité de suivi de thèse, pour leurs encouragements et leurs conseils.

Merci Pierre, de m'avoir accueillie dans ton équipe. Je n'aurai pas été beaucoup présente au laboratoire, entre les séjours à Paris, les confinements, le télétravail et la rédaction. J'ai cependant beaucoup apprécié l'ambiance et l'esprit qui règne dans cette équipe, et je me doute que ta façon de la gérer y est pour quelque chose. Merci également d'avoir pris part à la supervision de ma thèse du côté rennais.

J'ai une pensée pour tous les collègues que j'ai pu côtoyer entre ces deux laboratoires. Merci aux différents membres du FrontLab avec qui j'ai pu discuter ou travailler, dans cet open space que j'ai toujours apprécié. Merci Armelle notamment pour tout ton travail avec les sujets et ton implication dans le protocole Ecocapture, merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse.

Du côté de l'équipe Médecis, merci pour votre accueil et votre cohésion, pour ces noonsharings conservés en visio, ces moments de partages concernant nos avancées personnelles et professionnelles. Merci à John et Alfonso de m'avoir initiée aux analyses d'imagerie de la substance blanche, domaine dans lequel je partais de zéro, et plus particulièrement au logiciel 3D Slicer sur lequel j'aurai passé des centaines d'heures. Merci notamment Alfonso pour ta patience, ta grande aide dans

le pre-processing des images et tes explications, toujours présent pour répondre à mes questions. J'adresse un merci particulier à Noémie pour sa gentillesse, pour toutes ces discussions cuisine, potager, cheval... Il valait peut-être mieux pour ma thèse que je bosse peu au labo, se croiser n'était jamais très bénéfique pour son avancée. Merci pour tes connaissances administratives et tes qualités humaines.

Enfin, merci bien sûr à tous les sujets qui ont participé à mon étude, patients, aidants et volontaires sains, qui m'ont permis de produire toutes ces données sur lesquelles j'ai travaillé ces 18 derniers mois.

Je souhaite également remercier mes anciens collègues, ethosiens et ethosiennes. Aux rennaises Marion, Lucie et Christiane, merci à toutes les trois pour cette convivialité dans le bureau, les parties de time bomb, le chocolat et les soirées pâtes au pesto. Merci Christiane pour ta passion de word et excel. Lucie, ta détermination aura été une réelle source d'inspiration. Plus loin à Paimpont, merci à Mathilde, Amélie, Juliette, Loïc, Noémie et Pablo. Merci à toutes et tous pour votre soutien, pour les skribbles du confinement, pour cette conversation WhatsApp où l'on partage nos moments de joie, de colère et de doutes, mais également des scripts R ou des photos d'animaux mignons. Merci aux Dr Juliette et Dr Loïc, pour vos précieux conseils, étant passés par là il y a seulement quelques mois. J'ai aussi une pensée pour Mathilde, et cette conversation sur cette botte de foin qui m'aura mine de rien confortée dans mes choix.

Plus particulièrement, un grand merci à Marion, madame toujours en manip. Merci pour ta bonne humeur permanente (bon, sauf quand word crash et te fait perdre 30min de travail, il faut admettre qu'il y a des limites à ne pas dépasser...), pour ta motivation, ton aide incroyable en stats, ces sessions de running chaque mercredi qui nous oxygénaient un peu, et surtout pour ton soutien dans ces derniers moments. Il est plaisant de travailler avec une personne aussi passionnée par son travail. Merci pour cette quasi-colocation durant ces deux derniers mois d'analyses et de rédaction, pour ces soirées de travail jusque 3h du matin, ces centaines de litres de thé ingurgités et ces pizzas basilic&co. Ces dernières semaines auraient été autrement plus compliquées sans toi, il est toujours plus agréable d'être à plusieurs dans la galère...

Je tiens aussi à remercier les Bios, pour ces formidables années à l'ENS, cet esprit si particulier qui caractérise notre promo, ces soirées en G413 dont le vert anis piquait les yeux, ces moments à la kfet et à la kokarde, et toutes ces heures passées aux Pompoms et aux Kdens. Merci pour cette cohésion, pour cette conversation messenger où l'on échange si (trop ?) régulièrement. Un grand merci à Manon et Marine de m'avoir hébergée lors de mes venues à l'ICM. Félicitations aux fraîchement diplômés, et bon courage aux prochains, la promo woofing de « 1A immatures » a bien grandi.

Plus particulièrement, merci Manon et Julien pour votre soutien et votre présence malgré la distance. Team Pomerol, merci pour ton aide et ton expérience, préparer son entrée dans l'Éducation Nationale pendant le doctorat est quelque chose que je ne conseille à personne... Merci d'avoir patiemment écouté et partagé ma haine grandissante envers ce ministère.

J'ai une pensée pour le Rang du Fond, dont certains partagent également les joies du doctorat à mes côtés, en attendant de rejoindre les autres sur les bancs de l'Éducation Nationale très prochainement.

J'ai également une pensée pour Chloé, si bonne amie de prépa, merci pour ce binôme qu'on formait qui a certainement contribué à l'intégration de nos écoles respectives, et merci d'être toujours présente aujourd'hui.

Je remercie ma famille pour leur soutien et tous ces week-ends passés ensemble, qui m'ont permis de me changer les idées tout au long de ma thèse, que ce soit à Vannes, à Roucamp ou à Cherbourg. Merci aussi à mes parents de toujours être disponibles pour prendre soin de mes animaux durant mes déplacements.

Enfin, je tiens à remercier Fred de m'accompagner depuis toutes ces années, merci pour ta présence et ton soutien durant ces dix dernières années d'études durant lesquelles tu as toujours cru en moi. Merci pour ces beaux moments que nous avons pu partager, et pour tous ceux à venir.

À Moka et Øksy, mes adorables boules de poils présents à chaque instant, ces compagnons de télétravail à l'amour sans limite dont seuls les animaux ont le secret.

Avant-propos

Les processus physiopathologiques à l'origine des maladies neurodégénératives sont encore à l'état de recherche et de nombreuses pathologies, ainsi que leurs symptômes neuropsychiatriques associés, restent mal définis et diagnostiqués. Améliorer la détection, le diagnostic différentiel et la prise en charge des troubles liés à ces diverses maladies neurodégénératives constitue un enjeu de santé publique majeur mais également un enjeu sociétal important car les maladies neurodégénératives et leurs symptômes neuropsychiatriques associés impactent fortement la qualité de vie des aidants. Combattre ces troubles a ainsi été déclaré comme étant une priorité de santé publique par l'Organisation Mondiale de la Santé. En effet, la population vieillit, le nombre de personnes âgées augmente de même que les pathologies associées, ce qui nécessite souvent des soins intensifs en fin de vie. D'ici 2050, le nombre de personnes vivant avec une démence devrait plus que tripler, dépassant les 100 millions d'individus. Ces démences sont éprouvantes pour les patients ainsi que pour leur entourage et les soignants, mais restent malheureusement mal connues et souvent incomprises, limitant la pose de diagnostics et l'accès aux soins, entraînant des conséquences sociétales et économiques non négligeables pour l'ensemble de la société (World Health Organization and Alzheimer's Disease International 2012). Diagnostiquer plus précisément les symptômes et les maladies sous-jacentes assurerait donc une meilleure prise en charge des patients et par conséquent améliorerait la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Les troubles de l'inhibition (impulsivité, perte des convenances sociales, ...) sont présents dans plusieurs maladies neurodégénératives telles que les démences ou la maladie de Parkinson, et sont rapportés comme étant une source de stress majeur dans la vie quotidienne des patients et de leurs aidants. Cependant, l'étiologie et les corrélats neuronaux de ces troubles restent mal élucidés. Cette thèse contribue à améliorer la connaissance de ces troubles, tant du point de vue symptomatique qu'au niveau anatomique, dans le cas particulier de la démence fronto-temporale de type comportemental.

Sommaire

Chapitre I : Introduction	21
1. Définitions, évaluations et origines des troubles de l'inhibition	23
1.1. Un cas d'école en neurologie : Phineas Gage	23
1.2. Les troubles de l'inhibition cognitive et comportementale dans les démences neurodégénératives	24
Article 1: Cognitive and behavioural inhibition deficits in neurodegenerative dementias ..	25
1.3. Autres causes possibles des troubles de l'inhibition comportementale	47
2. Comportement social inapproprié et liens avec la cognition sociale : du traitement de l'information à la production d'un comportement	48
2.1. Définition de la cognition sociale.....	48
2.2. Bases cérébrales et structures neurales de la cognition sociale	48
2.3. Cognition sociale et empathie	50
2.4. Cognition sociale et émotions	51
2.4.1.Définition et classification des émotions	51
2.4.2.Substrats cérébraux des émotions.....	51
3. Compulsivité et impulsivité : désinhibition généralisée... ..	55
3.1. Lien entre impulsivité, compulsivité et troubles de l'inhibition	55
3.2. Le continuum impulsivité-compulsivité.....	56
3.3. Les multiples dimensions de l'impulsivité	58
3.4. Substrats neuronaux de la compulsivité et de l'impulsivité	59
3.4.1.Mouvements et ganglions de la base	59
3.4.2.Substrats neuronaux de l'impulsivité.....	61
3.4.3.Substrats neuronaux de la compulsivité.....	62
Encart : Notion victorienne de la désinhibition et sémantique	64
4. Modèle pathologique d'étude : aperçu général de la démence fronto-temporale de type comportemental.....	65
4.1. Historique et caractéristiques de la démence fronto-temporale.....	65
4.2. Aspects cliniques de la DFTc	66
4.3. Lésions neuropathologiques et génétique	67
4.4. Difficulté du diagnostic	68
4.5. Traitements et prise en charge	70

5. Objectifs de la thèse, présentation du protocole expérimental et des hypothèses	72
Chapitre II : Méthodes	77
Préambule	79
1. Bilan neuropsychologique	80
2. Etude éthologique et écologique de la désinhibition comportementale.....	81
2.1. Définir, mesurer et analyser le comportement humain	81
2.2. Apport du protocole ECOCAPTURE dans l'étude de la désinhibition comportementale ..	83
2.3. Création d'un éthogramme adapté au comportement désinhibé	84
3. Anatomie cérébrale et Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	87
3.1. Anatomie cérébrale	87
3.2. Principe général de l'IRM.....	88
3.3. Imagerie de la substance grise – Morphométrie Voxel-à-Voxel (VBM)	88
3.4. Imagerie de la substance blanche – IRM de diffusion et tractographie	90
3.4.1. Diffusion des molécules d'eau	90
3.4.2. Imagerie en tenseur de diffusion	90
3.4.3. Imagerie pondérée en diffusion (DWI – Diffusion Weighted Imaging)	91
Chapitre III : Manifestations et occurrence des comportements désinhibés	95
Article 2 : Behavioural disinhibition in frontotemporal dementia investigated within an ecological framework.....	97
Chapitre IV : Désinhibition comportementale et stratification des patients DFTc.....	133
Article 3 : Frontotemporal dementia subtypes based on behavioral inhibition deficits	135
Chapitre V : Corrélats neuronaux de la désinhibition comportementale.....	159
Article 4 : Ecological approach to identify distinct brain correlates of disinhibition in frontotemporal dementia	161
Cas particulier de l'impulsivité: analyses supplémentaires préliminaires	204
Chapitre VI : Discussion, Conclusion et Perspectives	211
1. Principaux résultats de la thèse	213
1.1. Manifestations et occurrence des comportements désinhibés.....	214
1.2. Désinhibition comportementale et stratification des patients DFTc	215
1.3. Corrélats neuronaux de la désinhibition comportementale	216
2. Observation éthologique et écologique : vers une nouvelle approche de l'étude du comportement humain.....	217
3. De la catégorisation de la désinhibition à l'émergence de sous-groupes de patients DFTc	219
4. Cas particulier de l'impulsivité.....	221

5. Réseaux fonctionnels sous-tendant la désinhibition comportementale	221
6. Limites et perspectives	223
6.1. Distinction de sous-catégories de désinhibition comportementale	223
6.1.1. Caractère arbitraire de l'éthogramme	223
6.1.2. Évaluation de la compulsivité, de l'impulsivité et de la désinhibition sociale	224
6.2. Étude des réseaux sous-corticaux sous-tendant la désinhibition	225
6.3. Manifestations comportementales et origine génétique des démences	226
6.4. Étude de la désinhibition dans d'autres pathologies	226
7. Conclusion.....	228
Références bibliographiques.....	233
Annexes	255
Annexe 1 : Planches descriptives	257
Annexe 2 : Bilan neuropsychologique	260
Annexe 3 : Documentation de l'éthogramme	277
Annexe 4 : Bilan professionnel	279

Ce manuscrit de thèse contient un chapitre bibliographique sur la désinhibition et la démence fronto-temporale (**Chapitre I**), un chapitre méthodologique sur les trois approches utilisées afin d'explorer les troubles de l'inhibition (cognitive, comportementale, anatomique) (**Chapitre II**), trois chapitres de contributions originales (**Chapitres III, IV et V**) et un chapitre de discussion générale, perspectives et conclusion (**Chapitre VI**).

Le **Chapitre I** présente une introduction sur les troubles de l'inhibition dans les démences, une description des trois sous-types de désinhibition comportementale étudiés particulièrement dans cette thèse (compulsivité, impulsivité et désinhibition sociale) ainsi qu'un aperçu général de la démence fronto-temporale de type comportemental (DFTc), la pathologie d'étude de ce travail, avant d'exposer les objectifs de cette thèse.

Le **Chapitre II** présentes les différentes approches utilisées pour explorer les troubles de l'inhibition, à savoir une description du bilan neuropsychologique, du protocole original d'évaluation comportementale, ainsi que des techniques d'imagerie utilisées pour étudier les anomalies de la substance grise et de la substance blanche.

Le **Chapitre III** explore la désinhibition comportementale dans la DFTc en décrivant la manifestation de ces troubles chez les patients DFTc et chez les volontaires sains, et en étudiant les relations entre ces comportements et les données cliniques et cognitives. Ce chapitre conclut avec une description du contexte d'occurrence de ces troubles, évoquant de potentielles pistes de prise en charge non pharmacologique de la désinhibition.

Le **Chapitre IV** s'intéresse à l'utilisation de la désinhibition comportementale pour distinguer des sous-groupes de patients sur le plan cognitif et anatomique.

Le **Chapitre V** est consacré à l'exploration des corrélats neuronaux de la désinhibition comportementale. En utilisant l'IRM anatomique et l'IRM de diffusion, nous caractérisons les altérations structurelles corrélées à la compulsivité et à la désinhibition sociale dans la DFTc.

Le **Chapitre VI** conclut cette thèse en rappelant et discutant les principaux résultats obtenus avant de présenter les différentes perspectives qui s'ouvrent à la suite de ces contributions.

Liste des abréviations

ACC : Anterior Cingular Cortex / cortex cingulaire antérieur
AFE : Analyse Factorielle Exploratoire
AD : Axial Diffusivity
BREF / FAB : Batterie Rapide d'Efficienc Frontale / Frontal Assessment Battery
C9orf72: Chromosome 9 open reading frame 72
DARTEL : Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra
DAS : Dimensional Apathy Scale
DFT : Démence Fronto-Temporale
DFTc : Démence Fronto-Temporale de type comportemental
DTI : Diffusion Tensor Imaging
DWI : Diffusion Weighted Imaging / imagerie pondérée en diffusion
FA : Fractional Anisotropy
GLM : Generalised Linear Model / modèle linéaire généralisé
GPe : Globus Pallidus externe
GPi : Globus Pallidus interne
GRN : progranulin
HAD : Hospital Anxiety and Depression Scale
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
MA : Maladie d'Alzheimer
MAPT : Microtubule-Associated Protein Tau
MD : Mean Diffusivity
Mini-SEA : Mini Social cognition and Emotional Assesment
MMSE : Mini Mental State Examination
MND : Maladie NeuroDégénérative
MNS : Mirror Neuron System – Système de représentation en miroir
NPS : Symptôme NeuroPsychiatrique
NPT : Non-Pharmacological Treatment / thérapies non pharmacologiques
NST : Noyau sous-thalamique
OFC : OrbitoFrontal Cortex / cortex orbitofrontal
PFC : Prefrontal Cortex / cortex préfrontal
RD : Radial Diffusivity
SAN : Semantic Appraisal Network
SN: Salienc Network
SNc : Substance Noire compacte
SNr : Substance Noire réticulée
SSRI : Selective Serotonin Reuptake Inhibitor / inhibiteur de recapture de la sérotonine
TDP-43 : TAR DNA-binding Protein 43
TPJ : TemporoParietal Junction/ jonction toporo-pariétale
TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs
ToM : Theory of Mind/ théorie de l'esprit
VBM : Voxel-based morphometry / mophométrie voxel-à-voxel
VS : Volontaire Sain

Chapitre I – Introduction

1. Définitions, évaluations et origines des troubles de l'inhibition

1.1. Un cas d'école en neurologie : Phineas Gage

Le 13 septembre 1848, lors de la construction d'une voie ferrée, une barre à mine transperça le crâne de Phineas Gage, un ouvrier contremaître travaillant ce jour-là (*Figure 1*). La barre en fer, entrée par la joue gauche, détruisit l'œil, passa à travers le lobe frontal gauche et ressortit complètement au sommet du crâne, côté droit (*Figure 2*).

Malgré la gravité de la blessure, Phineas Gage survécut, mais son comportement changea radicalement suite à l'accident, il devint inconstant, impatient et émotionnellement détaché. Réputé amical, consciencieux, doux et raisonné, il se montrait irrespectueux, impoli, lunatique, ne supportait plus l'opposition et agissait sans se



Figure 1 : Phineas Gage posant avec la barre à mine qui lui transperça le crâne.

soucier des conséquences (Macmillan 2000; Sevmez et al. 2020; Teles 2020). Il décéda d'une crise d'épilepsie le 21 mai 1860, soit 12 ans après son accident, très probablement des suites de sa blessure.

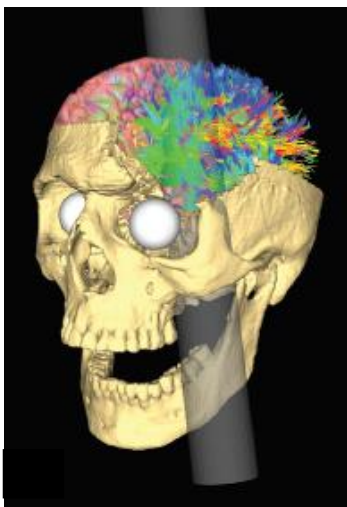


Figure 2: Modélisation de la barre à mine à travers le crâne (Van Horn et al. 2012).

Le cas de Phineas Gage est considéré comme la première preuve scientifique indiquant que des dommages du lobe frontal peuvent entraîner une altération de la personnalité, des émotions et des interactions sociales (Macmillan 2000). En 1878, le neurologue David Ferrier publia un article traitant du lobe frontal comme point clé de la personnalité et du comportement (Ferrier 1878), alors même que les fonctions cérébrales relatives au lobe frontal n'étaient pas encore connues. Phineas Gage, par son accident et ses conséquences, a ainsi grandement contribué aux avancées en neurologie, que ce soit dans l'étude des troubles comportementaux, dans la psychochirurgie ou la neuropsychiatrie (Teles 2020). Son cas constitue notamment une première évidence de désinhibition comportementale consécutive à une altération frontale, présentant à la fois de l'impulsivité et un comportement socialement inapproprié, et favorisa également la compréhension du rôle du cortex frontal dans d'autres fonctions comme le raisonnement et la cognition sociale. Depuis 200 ans, cette histoire continue de fasciner et les investigations se poursuivent sur ce cas d'étude. Récemment, des travaux explorant la connectivité structurelle décrivent une altération de réseaux généralement activés dans la prise de décision, le traitement des émotions et de la récompense (Van Horn et al. 2012; Thiebaut de Schotten et al. 2015).

1.2. Les troubles de l'inhibition cognitive et comportementale dans les démences neurodégénératives

Les troubles de l'inhibition cognitive ou comportementale rapportés suite à des dommages cérébraux provoqués par des lésions focales (*e.g.* accident vasculaire cérébral), des tumeurs, ou lors de lobotomies sont également des symptômes exprimés dans certaines pathologies neurodégénératives, les dommages n'étant pas liés à un facteur extrinsèque mais à la dégénérescence progressive des neurones. Les démences comme la maladie d'Alzheimer, la démence fronto-temporale ou la maladie de Parkinson sont notamment caractérisées par des troubles de l'inhibition. Dans la revue qui suit, nous avons cherché à décrire la désinhibition cognitive et comportementale dans les démences en détaillant les tests permettant de les évaluer, ainsi que leurs manifestations dans les différentes maladies neurodégénératives. Les corrélats structuraux, fonctionnels, métaboliques et neurophysiologiques des troubles de l'inhibition sont ensuite présentés, avant de conclure sur les différents traitements pharmacologiques et non pharmacologiques actuellement disponibles pour la prise en charge de la désinhibition.

Article 1

Cognitive and behavioural inhibition deficits in neurodegenerative dementias

Raffaella Migliaccio^{a,b,c}, Delphine Tanguy^{a,d}, Arabella Bouzigues^a, Idil Sezer^a, Bruno Dubois^{a,b,c}, Isabelle Le Ber^{a,b,c}, Bénédicte Batrancourt^a, Valérie Godefroy^a and Richard Levy^{a,b,c}

^aFrontLab, Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

^bCentre de Référence des Démences Rares ou Précoces, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France

^cInstitute of Memory and Alzheimer’s Disease, Centre of Excellence of Neurodegenerative Disease, Department of Neurology, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France

^dUniv Rennes, Inserm, LTSI - UMR 1099, F-35000 Rennes, France

Article publié dans Cortex

<http://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.08.001>



Special Issue “The Brain’s Brake”: Review

Cognitive and behavioural inhibition deficits in neurodegenerative dementias

Raffaella Migliaccio^{a,b,c,*}, Delphine Tanguy^{a,d}, Arabella Bouzigues^a,
 Idil Sezer^a, Bruno Dubois^{a,b,c}, Isabelle Le Ber^{a,b,c}, Bénédicte Batrancourt^a,
 Valérie Godefroy^a and Richard Levy^{a,b,c}

^a FrontLab, INSERM U1127, Institut du cerveau, Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

^b Centre de Référence des Démences Rares ou Précoces, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France

^c Institute of Memory and Alzheimer's Disease, Centre of Excellence of Neurodegenerative Disease, Department of Neurology, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France

^d Univ Rennes, Inserm, LTSI - UMR 1099, F-35000 Rennes, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 March 2020

Reviewed 13 July 2020

Revised 27 July 2020

Accepted 3 August 2020

Published online 10 August 2020

Keywords:

Disinhibition

Behavioural variant of frontotemporal dementia (bvFTD)

Alzheimer's disease (AD)

Inhibition assessment

Brain correlates

ABSTRACT

Disinhibition, mainly caused by damage in frontotemporal brain regions, is one of the major causes of caregiver distress in neurodegenerative dementias. Behavioural inhibition deficits are usually described as a loss of social conduct and impulsivity, whereas cognitive inhibition deficits refer to impairments in the suppression of prepotent verbal responses and resistance to distractor interference.

In this review, we aim to discuss inhibition deficits in neurodegenerative dementias through behavioural, cognitive, neuroanatomical and neurophysiological exploration. We also discuss impulsivity and compulsivity behaviours as related to disinhibition. We will therefore describe different tests available to assess both behavioural and cognitive disinhibition and summarise different manifestations of disinhibition across several neurodegenerative diseases (behavioural variant of frontotemporal dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy, Huntington's disease). Finally, we will present the latest findings about structural, metabolic, functional, neurophysiological and also neuropathological correlates of inhibition impairments. We will briefly conclude by mentioning some of the latest pharmacological and non pharmacological treatment options available for disinhibition.

Within this framework, we aim to highlight i) the current interests and limits of tests and questionnaires available to assess behavioural and cognitive inhibition in clinical practice and in clinical research; ii) the interpretation of impulsivity and compulsivity within the spectrum of inhibition deficits; and iii) the brain regions and networks involved in such behaviours.

© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author. Institut du cerveau (ICM), Inserm Unit 1127, 47 bd de l'hôpital, 75013, Paris, France.

E-mail address: lara.migliaccio@gmail.com (R. Migliaccio).

<https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.08.001>

0010-9452/© 2020 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

1.1. Definition

“All the movements of our body are not merely those dictated by impulse or weariness; they are the correct expression of what we consider decorous. Without impulses, we could take no part in social life; on the other hand, without inhibitions, we could not correct, direct, and utilize our impulses”. (Maria Montessori).

Defining cognitive and behavioural inhibition is a complex task. In 2013, [Bari and Robbins \(2013\)](#) published a large and comprehensive review on inhibition and impulsivity and they listed 18 types of “inhibition” belonging to different levels of “analysis”. These types ranged from more fundamental aspects, such as synaptic inhibition like neuronal hyperpolarisation mediated by GABA fixation for example, to more complex inhibition mechanisms, such as social inhibition.

From a neuropsychological and clinical point of view, two major types can be defined: cognitive and behavioural inhibition ([Aron, 2007](#)). They are both part of the ‘cognitive control’ system, an umbrella term to define a range of inhibitory mechanisms from the inhibition of prepotent tendencies, to the updating of working memory contents and consequential shifting between tasks ([Miyake et al., 2000](#)). This division may seem artificial, but it reflects the need to distinguish the observed phenomena from a clinical standpoint. In agreement with such a division, in obsessive compulsive disorders, for example, failures in cognitive or behavioural inhibitory processes lead to different syndromic behaviours: obsessions and compulsions respectively ([Chamberlain et al., 2005](#)). From a neurodevelopmental perspective, behavioural inhibition, such as the ability to control movements, appears to develop before cognitive inhibition, which acts on mental processes ([Wilson & Kipp, 1998](#)). Both cognitive and behavioural inhibition appear to then become increasingly efficient with age ([Mischel et al., 1989](#); [Olson, 1989](#); [Harnishfeger, 1995](#)).

In an attempt to keep this distinction, cognitive inhibition is defined as the ability to resist an exogenous or endogenous interference, inhibit cognitive contents or processes previously activated and suppress inappropriate or irrelevant responses ([Wilson & Kipp, 1998](#)). It can be intentional and conscious (such as thought suppression), or unintentional and unconscious (such as the gating of irrelevant information from working memory during memory processing) ([Harnishfeger, 1995](#)). Behavioural inhibition, on the other hand, refers to the control of emotional and social behaviours in a social context. It is the control of overt behaviours, the ability to adapt actions to environmental changes, and suppress impulses which violate norms ([Harnishfeger, 1995](#)).

1.2. Disinhibition, impulsivity and compulsivity: nested concepts related to inhibition deficits

For some authors (e.g., [Rascovsky et al., 2011](#)), impulsivity is a subcomponent of the larger syndrome of disinhibition. Conversely, for other authors (e.g., [Rochat et al., 2013](#)), disinhibition, referring to the lack of control in a specific social context, is a subdimension of the broader concept of

impulsive behaviours. While impulsivity was historically associated with risk-seeking and compulsivity with harm-avoidance, it is progressively recognised that the two concepts share neuropsychological mechanisms involving dysfunctional inhibition of thoughts and behaviours.

Impulsivity is a multidimensional construct defined as “a predisposition toward rapid, unplanned reactions to internal or external stimuli with diminished regard to the negative consequences of these reactions” ([Chamberlain & Sahakian, 2007](#)). It is measured through questionnaires as a trait (e.g., Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11) ([Patton et al., 1995](#))) or through tasks (e.g., Go/NoGo task). This reflects the different facets of impulsive behaviour, which is characterised as the (i) inability to stop automatic responses, (ii) tendency towards quick choices and decision-making, (iii) difficulty to delay gratification ([Averbeck et al., 2014](#)). Impulsivity and compulsivity share the feeling of “lack of control” ([Fineberg et al., 2014](#); [Stein & Hollander, 1995](#)). While impulsivity describes quick unplanned actions, compulsivity is defined as persistent non-goal orientated actions and is typically assessed through tasks measuring an inability to flexibly adapt behaviours and/or switch attention between stimuli ([Ahearn et al., 2012](#); [Fineberg et al., 2014, 2018](#)).

2. Assessing inhibition deficits

For each test and questionnaire, we have described the instructions, the ability to identify cognitive or behavioural inhibition disorders and to differentiate dementia syndromes. [Table 1](#) summarises this information.

2.1. Cognitive inhibition

In neuropsychological practice, there are a number of tests that are performed routinely. The Stroop, the Hayling, the Trail Making and the Wisconsin card sorting tests are amongst the most used ([O’Callaghan, Hodges, & Hornberger, 2013](#); [Rabin et al., 2005](#)).

The Stroop Colour Word Interference test ([Stroop, 1935](#)), usually named Stroop test, is a test in which colour words are written in a different coloured ink to the colour they refer to. Participants are asked to identify and name the colour in which words are written, suppressing the automatic response to read the words themselves ([Matías-Guiu et al., 2019](#)). Behavioural variant of frontotemporal dementia (bvFTD) and Alzheimer’s disease (AD) patients perform significantly less well on the Stroop test than controls, but there is a poor differentiation between these two diseases ([Collette et al., 2007](#); [Perry & Hodges, 2000](#)).

One of the most sensitive standard tests for measuring inhibition is the Hayling Sentence Completion Task (HSCT; [Burgess & Shallice, 1996](#); [O’Callaghan, Hodges, & Hornberger, 2013](#)), often referred to as Hayling Test. This test measures response initiation and inhibition of response by a sentence completion task. In the first part (part A), subjects must complete a sentence in an automatic condition, with an appropriate word (e.g., for « The rich child attended a public ... », the correct answer is « school»). In the second part of the test (part B), subjects must complete a sentence in an inhibition

Table 1 – Main available tests and scales measuring disinhibition in neurodegenerative dementias.

Inhibition type	Tests/Scales	Measures of disinhibition	Discrimination patients vs. controls (whole test)	Discrimination within dementia syndromes (whole test)
Cognitive	Stroop	Errors; Latency to complete	bvFTD, AD, PD	^b
	Hayling	Errors; Latency to complete	bvFTD, AD, PD	bvFTD < AD bvFTD < PD
	TMT	Errors; Latency to complete	bvFTD, AD	bvFTD < AD
	WCST	Perseverative Errors	bvFTD, AD	bvFTD < AD
	Go/No-go	Errors; Reaction time	bvFTD, AD, PD, PSP	^b
	Stop signal	Stop signal reaction time	AD, PD	^b
	Graphic alternating pattern	Frequency of perseverations	bvFTD, AD	^b
Behavioural	NPI	Frequency score, severity score, impact on the caregiver score	FTD, AD ^a , PSP ^a , HD ^a	FTD < AD ^a PSP < PD ^a
	MFS	Presence/absence	^b	FTD < AD
	FBI	4-point scale frequency	FTD	FTD < AD ^a bvFTD < PSP ^a
	DAPHNE	5-point scale severity	bvFTD	bvFTD < AD bvFTD < PSP
	CBI & Short-CBI	4-point scale frequency	^b	FTD < AD ^a bvFTD < PD&HD AD < PD&HD bvFTD < PSP ^a
	FTLD-CDR	5-point scale severity	FTD	^b
	FrSBe	5-point scale frequency	FTD	FTD < AD ^a

AD: Alzheimer's disease; bvFTD: behavioural variant of Frontotemporal dementia; CBI: Cambridge Behavioural Inventory; FBI: Frontal Behavioural Inventory; FrSBe: Frontal System Behavioural scale; FTD: frontotemporal dementia; FTLD-CDR: Frontotemporal Lobar Degeneration modified Clinical Dementia Rating scale; HD: Huntington's disease; MFS: Middleheim Frontality Score; NPI: Neuropsychiatric Inventory; PD: Parkinson's disease; PSP: Progressive supranuclear palsy; TMT: Trail Making Test; WCST: Wisconsin Card Sorting Test.

x < y: x patients perform poorer the test/show more abnormalities than y patients.

^a Discrimination shown for the disinhibition subscale.

^b Comparison not specifically assessed in the publication.

condition, with an inappropriate word, requiring inhibition of the automatic answer (e.g., for « London is a very lively ... », « city » is considered an incorrect answer, but « banana » would be considered correct). Errors in part B are recorded and form an error score, while times to complete part A (initiation time) and part B (initiation + inhibition time) are also recorded. Together, these measures can be computed to form an overall score of cognitive inhibition (Burgess & Shallice, 1996; Santillo et al., 2016; Matías-Guiu et al., 2019). Impaired performances are demonstrated in bvFTD and AD patients (Collette et al., 2009; Hornberger et al., 2008), with poorer performances in bvFTD patients (Hornberger et al., 2010), as well as in pre-symptomatic C9orf72 carriers with high risk of developing bvFTD (Montembeault et al., 2020).

Both the Stroop and Hayling tests rely on the suppression of prepotent verbal responses and resistance to distractor interference. However, in healthy subjects, there is a positive correlation between the Hayling test and the Stroop test for response initiation but not for the inhibitory component (Jantscher et al., 2011; Santillo et al., 2016). These tests therefore measure a different dimension of inhibitory capacity (Santillo et al., 2016). It also appears that the Hayling test could be more discriminative than the Stroop test when comparing bvFTD and AD (O'Callaghan, Hodges, & Hornberger, 2013).

Another classical but less used test to assess cognitive inhibition specifically is the Trail Making Test (TMT; 1944). This is a quick and easy test in which participants are asked to connect numbers from 1 to 25 in ascending order in part A. In part B, participants must perform the same thing but this time, alternating between 2 series, a number series and a letter series (1-A-2-B-3-C...). Part B therefore requires

inhibitory skills in order to switch from one series to another (Amieva et al., 2009). Thus, errors or slow performance in part B may be indicative of cognitive inhibition difficulties. A study showed that AD patients made more errors than healthy subjects, with mostly perseveration errors, due to impairments in flexibility and inhibition (Amieva et al., 1998).

Finally, the Wisconsin Card Sorting Test (WCST; Berg, 1948) is particularly used in the clinical field to measure working memory, planning skills and, more particularly, shifting abilities (Coulacoglou & Saklofske, 2017). Participants are asked to sort cards according to standard stimuli (their colour, shape or number) one at a time, but without any rules concerning the sorting criteria. The investigator chooses a classification criteria (sorting the cards according to their colour, form or number) but this is only revealed to participants by giving them feedback (“right” or “wrong”) on each trial. Regularly, the classification criterion is changed without any warning and the participant must notice according to the feedback received and adapt their sorting to the new sorting rule (Silva-Filho et al., 2007). Thus, this test assesses the ability to shift from one task to another and the principle measure of this ability is the number of perseveration errors, which assesses whether the subject can inhibit a routine response. This test allows differentiation between bvFTD and AD patients, with a higher number of perseveration errors in bvFTD patients (Gregory et al., 2002).

Another way to approach inhibition deficits on a more fundamental level is to explore its motor aspects through motor response inhibition tests. The Go/No-Go and the Stop Signal tasks were developed to measure motor response inhibition and therefore assess the underlying process required

to cancel an intended movement (O'Callaghan, Hodges, & Hornberger, 2013).

Trials of the Go/No-Go task (Donders, 1969) assess processing speed, in the go trials, and response inhibition, in the no-go trials. In this task, one or several stimuli are designated as targets or “go trials” and one stimulus is designated as a nontarget or “no-go trial”. Stimuli can be visual targets on a screen or motor behaviours performed by an experimenter for example. Participants are asked to respond as fast and as accurately as possible for a go trial (pressing a button or performing the motor behaviour) but to inhibit their response when it is a no-go trial (Coulacoglou & Saklofske, 2017). Reaction times and number of errors are recorded. Depending on the Go/No-Go task used, reaction times have been found to discriminate bvFTD and AD patients from control subjects, whereas other studies have found that bvFTD patients show similar (Collette et al., 2007) or even better (Castiglioni et al., 2006) performances compared with AD patients.

A simple Go/No-Go task is found in the Frontal Assessment Battery (FAB, Dubois et al., 2000), which is commonly used in clinical practice. In this version of the task, participants are trained to give a particular response to a specific stimulus (e.g., tapping one time when the examiner taps twice), followed by learning a new association (e.g., not tapping when the examiner taps twice) during three more training trials. The Go/No-Go subtest of the FAB has shown good discrimination of bvFTD patients from age-matched controls. However, it was not able to discriminate between bvFTD and AD patients (Bertoux et al., 2013; Castiglioni et al., 2006).

The Stop Signal task, developed by the work of Logan and Cowan (1984), is a variant of the Go/No-Go task and is widely used to measure inhibition of prepotent responses. Participants must respond as quickly as possible to predetermined stimuli, the “go trials”. On some trials, the go stimulus is followed by a stop signal (auditory signal for example) after a variable Stop Signal Delay (SSD): in that case, participants are asked to inhibit their already initiated responses. Speed and accuracy on the go trials are measured, as well as the stop signal reaction time (SSRT) (Friedman & Miyake, 2004; McMorris, 2016; Gervais et al., 2017). Using this test, Amieva and collaborators showed that AD patients show greater impairment in the Stop Signal task than in the Go/No-Go task (Amieva et al., 2002).

Finally, the Graphic Alternating Patterns test consists in copying graphic alternating patterns and measures the number of perseverations. Patients are asked, for example, to copy four double loops and a line with alternating peaks and plateaus. Frequency of perseveration in alternating lines and loops was higher in bvFTD and AD, in comparison to healthy subjects (Matias-Guiu et al., 2019), as well as the derived rule violations score (Possin et al., 2009).

2.2. Behavioural inhibition

Standardised caregiver questionnaires used in the behavioural assessment of neurodegenerative diseases often contain subscales related to disinhibition. Behavioural questionnaires to measure disinhibition are an important contribution to the clinical interview and, in some cases, allow discrimination between neurodegenerative diseases.

The Neuro-Psychiatric Inventory (Cummings et al., 1994) consists in an interview with the caregiver to assess 12 behavioural disturbances occurring in dementia patients, including disinhibition, agitation/aggression, aberrant motor activity and appetite disturbances (Boutoleau-Brettonnière et al., 2013; Cummings et al., 1994). The frequency, the severity and the impact on the caregiver are determined. This scale is mostly used in AD (Vercelletto et al., 2006) but is also useful in discriminating between FTD and AD, with FTD patients showing higher scores on the disinhibition subscale (Boutoleau-Brettonnière et al., 2012; Levy et al., 1996).

Another clinical and behavioural assessment tool is the Middleheim Frontality Score (MFS; Deyn et al., 2005) constituted of 10 items including disinhibition, impaired emotional control or stereotyped behaviours (Deyn et al., 2005). This quick and easy tool reliably discriminates FTD from AD patients, however, as it only considers the presence or absence of a behaviour, it does not allow the follow-up of patients (Boutoleau-Brettonnière et al., 2013).

The Frontal Behavioural Inventory (Kertesz et al., 1997) is a questionnaire designed for FTD patients to capture both behavioural and personality changes and includes 24 items specific to the disease. Twelve items represent positive symptoms involving diminished inhibition such as perseverations, excessive jocularity, poor judgment, inappropriateness, aggressiveness, impulsivity or hyperorality and each item is scored on a four-point scale (Kertesz et al., 1997; Santillo et al., 2016). The FBI is more specific for “prefrontal” disturbances than more general behavioural rating scales such as the NPI (Santillo et al., 2016) and allows good discrimination between FTD and AD patients (Kertesz et al., 2003; Vercelletto et al., 2006).

Another and more recent tool specialised in the assessment of bvFTD patients is the DAPHNE scale, consisting of ten items spread across six domains; disinhibition, apathy, perseverations, hyperorality, personal neglect and loss of empathy (Boutoleau-Brettonnière et al., 2015). Within disinhibition, there are 4 items, each scored from 0 to 4 with specific examples to guide the caregiver. This efficient scale has demonstrated more relevant psychometric properties than FBI with a specificity and a sensitivity of 92% (Boutoleau-Brettonnière et al., 2015).

The Cambridge Behavioural Inventory (CBI; Bozeat et al., 2000) is an 81-item questionnaire completed by a caregiver, divided into 13 subsections scored on a four-point scale (Wedderburn et al., 2008). This classic tool is useful to distinguish AD and FTD, particularly using items of disinhibition-related behaviours. The occurrence of behaviours is assessed rather than the intensity, which is in contrast to the NPI which includes both measures (Boutoleau-Brettonnière et al., 2013). This scale is very complete but is also lengthy. Wear et al. (2008) successfully developed a shorter version of 45 items in 2008 which is still able to differentiate bvFTD and AD from Parkinson's disease (PD), Huntington Disease (HD) and healthy subjects.

A less used test is the Frontotemporal Lobar Dementia Modified Clinical Dementia Rating Scale (FTLD-modified CDR scale, Knopman et al., 2008). This scale is a modified version of the CDR scale (Morris, 1993) but with two additional domains: “Language”, and “Behaviour, Comportment, Personality”. This last domain assesses socially inappropriate behaviours on a

four-point scale (Knopman et al., 2008). This scale is a reliable tool for defining disease severity in FTD (Johnen & Bertoux, 2019) but the behavioural assessment of disinhibition remains rather succinct (Boutoleau-Brettonnière et al., 2013).

Finally, the Frontal System Behavioural scale (FrSBe; Grace & Malloy, 2001) is a 46-item behaviour rating scale designed to measure behaviours associated with damage to the frontal system with subscales measuring apathy, disinhibition and executive dysfunction in approximately 10 min (Grace & Malloy, 2001; Malloy et al., 2007). Behaviours are assessed before and after the illness, which is useful to quantify changes over time. Fifteen items are included as representative of disinhibition and are scored on a five-point scale. Some studies have found different neuroanatomical correlates of disinhibition in FTD by using the NPI (Rosen et al., 2005; Hornberger et al., 2011) or the FrSBe (Zamboni et al., 2008) (see also subsection 6 on brain correlates), which may reflect differences in sensitivity between these two tests for disinhibition measurement (O'Callaghan, Hodges, & Hornberger, 2013).

Overall, studies using questionnaires such as NPI, CBI or FrSBe have found that behaviours related to disinhibition (especially inappropriate behaviours, impulsive motor/verbal actions and ritualistic routines) were significantly higher in FTD patients compared to AD patients (Levy et al., 1996; Bozeat et al., 2000; Wedderburn et al., 2008; O'Callaghan, Hodges, & Hornberger, 2013).

2.3. Current limits in assessing disinhibition deficits in clinical practice and clinical research

The first obvious limitation in assessing disinhibition deficits in clinical practice concerns the administration of questionnaires to the caregiver. Given the typical anosognosia in patients, especially those with bvFTD, caregivers are often asked to provide insight into behavioural changes of patients. However, this presents a non-negligible bias. The second limitation is the fact that these tools for diagnosis, evaluation, and follow-up assessments are mostly written tests which lack ecological validity and sometimes are even limited in their cultural validity in non-western populations (see for example Kohli & Kaur, 2006, on WCST). There is therefore an important gap within this field of research which requires reliable and effective methods to assess behavioural symptoms, for example through performance-based testing (Johnen & Bertoux, 2019). In this vein, we very recently proposed a semi-ecological paradigm to objectively identify and quantify another behavioural and cognitive symptom typical of dementia; apathy (Batrancourt et al., 2019). The study of disinhibition could also benefit from a similar approach, which is undoubtedly less biased in comparison to the aforementioned more “traditional” methods.

3. Inhibition deficits in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease

3.1. Behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD)

In bvFTD patients, cognitive and behavioural inhibition is the most frequent and early impaired domain, reported in 46.2%

of cases (Lindau et al., 2000). According to clinical criteria for bvFTD (Rascovsky et al., 2011), disinhibition, especially behavioural, is a core feature of the clinical syndrome. Its global frequency ranges from 46 (Lindau et al., 2000) to 76% (Rascovsky et al., 2011). It results in three main alterations: socially inappropriate behaviour, loss of manners or decorum, and impulsive, rash or careless actions. Socially inappropriate behaviour can manifest itself by “staring, inappropriate physical contact with strangers, inappropriate sexual behaviour, verbal or physical aggression”. Loss of manners or decorum consists in “lack of social etiquette, insensitive or due comments, preference for crass jokes and slapstick humour, inappropriate choice of clothing or gifts”. Impulsive, rash or careless actions are represented by “new gambling behaviour, driving or investing recklessly, overspending, gullibility to phishing/Internet scams” (Convery et al., 2019).

Some symptoms, including undue familiarity, disorganised behaviours, and sexual acting out, could be related to impaired mechanisms of cognitive control (Hornberger, Geng, & Hodges, 2011). In this context, law violations, as a possible surrogate of behavioural disinhibition, are frequently observed in bvFTD. These consist in “theft, traffic violations, physical violence, sexual harassment, trespassing, and public urination, thus reflecting mainly disruptive, impulsive actions” (Diehl-Schmid et al., 2013; Liljegen et al., 2015; Shinagawa et al., 2017). Patients with bvFTD commit law violations up to five times more often than AD patients. More rarely, disinhibition can also manifest itself as inappropriate/disinhibited sexual behaviours (Ahmed et al., 2018; Mendez & Shapira, 2013, 2014).

Paholpak (2016) suggests that disinhibited behaviours result from at least two mechanisms, some based on impaired social cognition (e.g., saying embarrassing things) and others associated with a more generalised impulsivity (e.g., laughing or crying too easily).

A lack of social cognition could lead to disinhibited behaviour in social conditions. BvFTD patients have impaired emotion recognition (Bertoux et al., 2012), particularly for anger and disgust (Lough et al., 2006), and are impaired in tests of theory of mind (ToM) (Gregory et al., 2002). This may partly explain abnormalities in interpersonal behaviour (like offensive comments or behaviours towards others), and difficulties to identify social violations. Social inappropriateness is thus often the first clinical sign of a neurodegenerative process (Desmarais et al., 2018). Finally, disruptive symptoms considered as the result of behavioural disinhibition are major predictors for caregiver distress in bvFTD (Cheng, 2017).

Behavioural disinhibition is found to worsen until intermediate stages of the disease and is then followed by a tendency for improvement in later phases, as shown in a recent study on 167 patients followed up a year assessed and rated through the NPI and FBI (Cosseddu et al., 2020). This is particularly relevant for the evaluation of outcomes in bvFTD therapeutic trials' design: behavioural disinhibition cannot be a good marker of therapeutic efficacy given its progression.

Patients with bvFTD often present with deficits in executive functions, a term that encompasses various complex cognitive functions including cognitive inhibition (Perry & Hodges, 2000; Slachevsky et al., 2004; Hornberger et al., 2008; Krueger et al., 2009; Torralva et al., 2009 a,b). Errors in different

cognitive tests (e.g., perseveration or rule violations) are considered representative of cognitive disinhibition and such performance assessments can aid in the diagnosis of bvFTD (Carey et al., 2008; Kramer et al., 2003; Libon et al., 2007; Thompson, 2005). Generally, decreased error sensitivity or insensitivity (frequency of uncorrected errors) in cognitive inhibition tasks is considered a highly sensitive index of bvFTD (Ranasinghe et al., 2016).

However, if we look for clear discriminative abilities, most tests used in clinical practice, such as the Stroop test, are not good enough (Hutchinson & Mathias, 2007; Perry & Hodges, 2000; Matías-Guiu et al., 2019). Only the Hayling test seems to be a good candidate to reliably distinguish between bvFTD and early AD patients, at least at the individual level (Hornberger et al., 2008, 2010; Ramanan et al., 2017). Among the different cognitive tests available, the Hayling Test is more fitted to real-life inhibitory demands, with the ability to suppress inappropriate words being a part of many social interactions. In bvFTD patients, it is found to be highly sensitive to cognitive inhibition impairments (Hornberger et al., 2011; Santillo et al., 2016; Matías-Guiu et al., 2019).

Very recently, using the Hayling test, we demonstrated that cognitive inhibition was amongst the first cognitive functions showing subtle changes in non-symptomatic individuals at risk for bvFTD due to carrying a *C9orf72* mutation (C9+) (Montembeault et al., 2020). We found that C9+ individuals younger than 40 years had a higher error score (part B) but an equivalent completion time (part B - part A), compared to controls. C9+ individuals older than 40 years had both higher error scores and longer completion times. Completion time significantly predicted the estimated number of years to clinical conversion from pre-symptomatic to symptomatic phase in C9+ individuals (based on the average age at onset of affected relatives in the family).

3.2. Alzheimer's disease (AD)

Previous studies have reported that behavioural disinhibition is more characteristic of bvFTD than of AD (Levy et al., 1996; Mendez et al., 1998; Hirono et al., 1999; Kertesz et al., 2000; Bathgate et al., 2001; Nagahama et al., 2006). However, neuropsychiatric symptoms such as apathy, anxiety, and disinhibition can be core aspects of AD patients (Kumar et al., 1988), especially at middle/late stages (Kumfor et al., 2014). Approximately 30% of patients with AD show inappropriate social behaviours typically within 30–36 months of diagnosis (Craig et al., 2005). Disinhibited behaviours range from impulsive decisions and hypersexual comments or actions, to disproportionate jocularity and incongruous approach of strangers. Although uncommon as first symptoms, among alterations of social behaviour, disinhibition has been reported in 6.9% of cases, compared to 5% and 2% of social awkwardness and apathy at the beginning of the disease (Lindau et al., 2000). Social disinhibition seen in AD appears to be multifactorial and secondary to impaired social cognitive abilities (Desmarais et al., 2018), as already discussed for bvFTD (see subsection 4.1). Although AD patients are not impaired in tests of ToM (Gregory et al., 2002), abnormalities in recognition of basic emotions are frequently reported (Weiss

et al., 2008), which could contribute to abnormal and inappropriate behaviours.

More rarely and at very early stages, AD patients may present with an atypical, bvFTD-like clinical profile. However, this presentation is characterised by a milder and more restricted behavioural profile than in bvFTD, with a high co-occurrence of memory dysfunction and dysexecutive abnormalities (Mendez et al., 2013), typical AD atrophy-pattern mainly centred around temporoparietal regions (Ossenkoppele et al., 2015) and cerebrospinal fluid biomarkers or post-mortem confirmation of AD pathology.

Regarding the association of such symptoms with AD severity, one of the most common tools for social/behavioural evaluation in dementia, the NPI (Cummings et al., 1994), has been used in combination with the CDR scale (Morris, 1993), which is a disease severity scale. Several NPI dimensions, but in particular apathy and disinhibition, are found to correlate with the CDR score (Kazui et al., 2016).

Inhibitory mechanisms play a crucial role in various domains of cognition, such as working memory, selective attention and shifting abilities, usually impaired in AD. In AD, a discrepancy in performance amongst different tests can be found, according to the type of inhibitory mechanisms affected. For example, controlled inhibition processes measured by the Stroop task appear to be affected, while the more automatic inhibition of return is relatively preserved, suggesting that inhibitory deficits are not the result of a general breakdown of inhibitory function (Amieva et al., 2004). Substantial effects of AD on tasks such as negative priming (Sullivan, Faust, & Balota, 1995; Amieva et al., 2002), which are not cognitively complex but do require controlled inhibition, support this hypothesis.

More recently, Kaiser et al (2018) conducted a meta-analysis of 64 studies to quantify the magnitude of impairment of inhibitory control in patients with AD compared with healthy subjects on different commonly used tasks (trail making, Stroop, stop signal, negative priming, inhibition of return, Hayling, Go/No-Go and antisaccade tests). Comparing two indexes, the response time and error rates, they found large differences between AD patients and controls in the basic inhibition conditions, with AD patients being slower and making more errors. However, similarly large differences were also present in many of the baseline control-conditions and a derived inhibition score (i.e., control-condition score – inhibition-condition score) suggested only a small difference for errors and not for the response time, with high variability across tasks and AD severity. Inhibition tasks (especially the error rate) can discriminate AD patients from controls well, suggesting a specific deterioration of inhibitory-control skills. However, further processes such as a general reduction in processing speed and other attentional processes contribute to AD patients' performance deficits observed on a variety of inhibitory-control tasks.

The Hayling test shows a great potential to discriminate patients, including AD patients, from controls (Nash et al., 2007). Another commonly used clinical test, the Trail-Making-Test part B, is able to show cognitive inhibition deficits and can discriminate between AD and bvFTD patients (Ranasinghe et al., 2016).

In summary, disinhibition is frequent in both bvFTD and AD, with greater social disinhibition in bvFTD and comparable generalised impulsivity in both diseases (Paholpak et al., 2016). However, using the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11), Mariano et al (2020) showed higher scores of impulsive behaviour in bvFTD patients than in AD patients and controls, but not with neuropsychological tests. Dealing with these behaviours is a hard and heavy challenge for caregivers, with cases of personal neglect or reduced self-care (Diogenes syndrome) (Finney & Mendez, 2017), sexist comments, overt aggression, and in more extreme situations, they can result in criminal charges or pathological gambling (Tondo et al., 2017).

3.3. Anatomopathology of disinhibition in AD and bvFTD

Few studies have analysed the occurrence of disinhibition in autopsy-confirmed cases. Prior studies were conducted without distinguishing among patients who exhibited disinhibition alone or a combination of apathy and disinhibition symptoms (Mendez et al., 2013; Léger & Banks, 2014).

Some authors highlighted the occurrence of disinhibition as a clinical presentation of bvFTD, but also of some AD cases and “phenocopy” patients with psychiatric disorders (e.g., addictive disorders, gambling disorder and kleptomania) similar to bvFTD (Miki et al., 2016). The “in vivo” differentiation of “true” bvFTD cases with FTLN pathology from mimicking cases is not always easy. Thus, these authors proposed the following features (among others) as markers of underlying FTLN pathology:

- a) “socially inappropriate behaviours can be frequently interpreted as contextually inappropriate behaviours prompted by environmental visual and auditory stimuli, in the framework of environmental dependency syndrome (Lhermitte, 1986). Taking a detailed history usually reveals various kinds of such behaviours in various situations in everyday life rather than the repetition of a single kind of behaviour (e.g., repeated shoplifting);
- b) a correlation between the distribution of cerebral atrophy and neurological and behavioural symptoms is usually observed, and the proportion of FTLN cases with right side-predominant cerebral atrophy may be higher in a psychiatric setting (“behavioural patients”) than a neurological setting (“cognitive patients”).

This last element highlights the so-called “right hemisphere bias” (see specific subsection 6.4, page 30) in the generation of disinhibited behaviours.

A recent study investigated whether different types of post-mortem neuropathology in 887 patients with clinical diagnosis of AD or bvFTD were differentially related to the two main neuropsychiatric symptoms of apathy and disinhibition. They identified that the combination of apathy and disinhibition was largely associated with FTLN neuropathology, irrespective of clinical diagnosis. Disinhibition alone occurred less frequently in either AD or FTLN neuropathology compared with apathy, contrary to the common belief of it being highly associated with bvFTD. Finally, the frequency of disinhibition over disease progression remained low for those with either AD or FTLN neuropathology (Borges et al., 2019).

4. Inhibition deficits in other neurodegenerative diseases

4.1. Parkinson’s disease (PD)

In PD, disinhibition is often reported under the term of “impulsivity” (see also section 5) and occurs in 13.6% of treated patients (Weintraub et al., 2010). It can manifest itself by pathological gambling, hypersexuality, compulsive shopping and binge eating, which have significant implications for patients and their families (Potenza et al., 2007; Voon & Fox, 2007). Some studies have also reported social disinhibition in PD patients who show difficulties in recognition of emotions and ToM impairments (Bodden et al., 2010; Saltzman et al., 2000; Desmarais et al., 2018). However, in contrast to AD and bvFTD, deficits in social cognition occur later in the course of the disease and early PD patients perform comparably to healthy controls (Bodden et al., 2010). This social impairment could have a multifactorial origin as the disease evolves, with advanced PD patients presenting executive dysfunction and psychiatric comorbidities which could explain the severe functional impairments observed (Desmarais et al., 2018).

Cognitive tasks also show inhibition deficits as PD patients are found to make riskier choices in response to monetary rewards (Voon et al., 2011a, b) and have impaired tolerance for delayed gratification (Voon et al., 2010). PD patients also show impulsivity on both verbal and action-response measures of inhibitory functioning, such as the Hayling Test and Go/No-Go tasks (Cooper et al., 1994; Obeso et al., 2011).

However, compared with bvFTD patients, PD patients show a milder degree of inhibitory impairment, both behaviourally (Barrett Impulsiveness Scale) and cognitively (Hayling Test) (O’Callaghan, Naismith, et al., 2013).

4.2. Progressive supranuclear palsy (PSP)

In PSP, the pathology affecting the brainstem and basal ganglia can extend to the prefrontal cortex, resulting in a prefrontal-subcortical syndrome (Donker Kaat et al., 2007; Rosen et al., 2005; Williams & Lees, 2009). This results in an apathetic phenotype mostly, but can include disinhibited behaviours, albeit less frequently as only described in a third of patients (Bak et al., 2010; Litvan et al., 1996). Assessment using the NPI reported that behavioural disinhibition in PSP was significantly higher than in PD, with both groups of patients under dopaminergic treatment (Aarsland et al., 2001). Another study showed that PSP and PD patients had impaired performance on the Go/No-Go task compared to healthy subjects, but there were no differences between patients (Zhang et al., 2016). Finally, in a very recent study, PSP patients performed similarly to controls on the Hayling test, but they presented “positive” disinhibition-related symptoms on the FBI which were less severe than in bvFTD (Santillo et al., 2016). This finding is in agreement with previous results using the CBI (Bak et al., 2010).

4.3. Huntington’s disease (HD)

Inhibition impairments are also reported in 34.6% of patients suffering from HD (Paulsen et al., 2001), manifesting as

impulsivity, hyperactivity, “acting out” and emotional lability (Duff et al., 2010). These behaviours can include speaking out of turn, embarrassing remarks (like inappropriate sexual remarks) and childish behaviours (Eddy et al., 2016), which are particularly troubling for caregivers. Sometimes, as mentioned above in previous diseases, disinhibition can also lead to illegal behaviours such as stealing (Johnson & Paulsen, 2015). HD patients are also impaired in social cognition, with difficulties in recognising emotions and theory of mind impairments (Bodden et al., 2010; Snowden et al., 2003, 2008). These are found to lead to disinhibited behaviours in social situations (Eddy et al., 2016). Some studies showed that disinhibition is negatively correlated with age (Paulsen et al., 2001), and more severe in younger mutated gene carriers (Duff et al., 2007).

Basal ganglia and caudate nucleus represent the epicentre of brain damage. The occurrence of inhibition disorders in these patients underlines the role of such structures in the genesis of such pathological behaviours (see also section 6).

5. Impulsivity and compulsivity across neurodegenerative diseases

Excessive impulsivity and compulsivity are common in neurodegenerative diseases, in particular in bvFTD for which they are among the discriminative diagnostic criteria (Rascovsky et al., 2007, 2011). In AD, impulsivity (including agitation, irritability, aggressivity, disinhibition) (Rochat et al., 2013) tends to increase with the severity and progression of the disease (Bidzan et al., 2012; Rochat et al., 2008) but both impulsive and compulsive behaviours are generally less frequent than in bvFTD (Miller et al., 1995; Rascovsky et al., 2011). It therefore appears that in these neurodegenerative diseases, at least, impulsive and compulsive behaviours co-occur with disinhibition.

6. Structural, metabolic and functional correlates of disinhibition

Here, we report major imaging and physiological results available in the literature of the considered neurodegenerative dementias. Fig. 1 summarises the main hemispheric areas.

6.1. Structural studies: grey matter

As mentioned above, disinhibition, both cognitive and behavioural, is a symptom of several neurodegenerative diseases. Although the literature remains relatively sparse, progress has been made in relating brain and neurodegeneration to disinhibition and its severity, often combining cognition and behaviour.

One of the first voxel-based morphometry studies conducted by Rosen and collaborators in 2005 correlated subscores of the NPI with atrophy in 148 patients with various neurodegenerative dementias, including patients with FTD, semantic (sv-PPA) and non-fluent variant (nf-PPA) of primary progressive aphasia, corticobasal degeneration, PSP and AD. The study found that the NPI subscore of disinhibition

correlated with atrophy in the subgenual cingulate cortex, but only in the FTD patient group (Rosen et al., 2005). Later, Possin and collaborators assessed executive function, in a large sample of patients (FTD, AD, PSP, sv-PPA, corticobasal syndrome, amyotrophic lateral sclerosis, Mild Cognitive Impairment-MCI) and controls by using various tests (e.g., TMT, the Design Fluency, etc.) (Possin et al., 2009). Rule violation scores, considered a proxy measure of cognitive disinhibition, correlated with right inferior and middle frontal gyri atrophy.

In more recent studies targeting FTD patients and using more specific measures of disinhibition as well as advanced imaging analysis methods, the orbitofrontal cortex seems to be the most important region implicated in disinhibition. In particular, atrophy of the medial part of orbitofrontal cortex is found to be associated with scores on disinhibition items of the NPI (Massimo et al., 2009). In a study comparing subgroups of bvFTD patients having as first symptom either apathy or disinhibition, it was found that the latter group showed greater atrophy in frontotemporal regions compared with the former (Santamaria Garcia et al., 2016). Multivariate analyses confirmed that brain areas including right orbitofrontal, but also right dorsolateral prefrontal, and left caudate were enough to distinguish these patient subgroups (Santamaria Garcia et al., 2016).

The importance of orbitofrontal cortex in disinhibition has also been corroborated in other neurodegenerative diseases. A study spanning a large cohort of several neurodegenerative diseases (including AD, bvFTD, sv-PPA, nf-PPA, PSP, CBD and MCI) found that although NPI-measured disinhibition correlated with various brain regions, only the orbitofrontal cortex significantly predicted disinhibition when entered into a hierarchical regression (Krueger et al., 2011). The frontal lobes are also associated with NPI-measured disinhibition in AD patients alone, in particular with the right frontal pole cortical thickness (Finger et al., 2017).

However, studies have demonstrated that disinhibition neural correlates also extend to the temporal lobe. In a study of bvFTD and AD patients, atrophy in orbitofrontal/subgenual, medial prefrontal cortex and anterior temporal lobe areas covaried with the total error score of the Hayling Test of disinhibition (Hornberger et al., 2011). Similarly, atrophy in both orbitofrontal cortex and temporal pole brain regions correlated with the NPI disinhibition frequency score in this same study (Hornberger et al., 2011). This convergent evidence from two different behavioural measures suggests that behavioural disinhibition involves the orbitofrontal but also temporal cortices.

Temporal lobe involvement has been corroborated in studies using other measures of behavioural disinhibition. In a recent study comparing subgroups of FTD patients ranging from “primary severe apathy” to “primary severe disinhibition” measured on the CBI-Revised questionnaire, authors found that those having isolated or additional behavioural disinhibition presented with a specific atrophy of right temporal gyri (O'Connor et al., 2017). This is in agreement with a pioneering study on anatomical correlates of disinhibition which found a correlation between the severity of disinhibition, quantified by using the FSBD subscale, and atrophy in the right superior temporal sulcus, right mediotemporal limbic

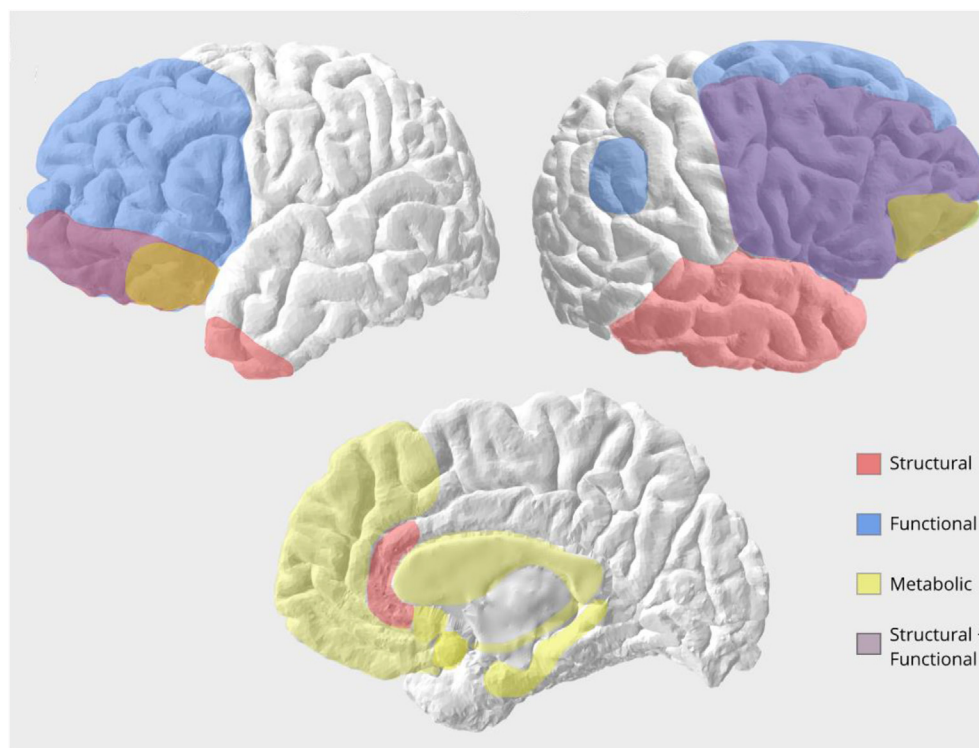


Fig. 1 – Hemispheric brain regions (left and right hemisphere, medial/limbic regions) associated with different measures of disinhibition in patients with neurodegenerative diseases. In red, atrophied regions associated with disinhibition, as such left and right orbitofrontal cortex, right inferior and middle frontal cortex, right inferior, middle and superior gyri, temporal pole and subgenual cingulate. In blue, regions showing different functional activity in disinhibited patients, as such the right angular cortex and prefrontal cortex. In yellow, regions found to show metabolic differences in disinhibited patients, as such posterior orbitofrontal cortex, medial frontal cortex and limbic structures including the hippocampus, amygdala, caudate, nucleus accumbens and insula (insula not shown here). In violet, overlapping regions involved in both structural and functional studies, such as the right lateral prefrontal cortex and left inferior frontopolar regions.

structures and right nucleus accumbens (Zamboni et al., 2008). The relationship between disinhibition and right mediotemporal limbic structures has also been identified in another study in which bvFTD patients having the behavioural disinhibition as first symptoms were more atrophic in mediotemporal limbic structures, compared with those presenting with apathy (Garcia et al., 2015). These findings support the view that successful execution of complex social behaviours also relies on the integration of reward attribution and emotional processing, represented in mesolimbic structures.

Taken together, these findings suggest that behavioural disinhibition stems from the breaking down of connections between the temporal lobe and orbitofrontal regions rather than a consequence of the loss of specific functions represented separately in the temporal or frontal lobes (Bakchine, 2000). It has been suggested that temporolimbic structures and the nucleus accumbens are part of the same circuit including the orbitofrontal cortices and that behavioural disinhibition may be due to a loss of inhibition by the frontal monitoring system on the limbic system (Zamboni et al., 2008). This is enhanced by the findings that atrophy of insula (part of the limbic system) correlates with behavioural disinhibition, and that in humans the anterior insula integrates emotional and visceral information into

representations of present moment context that guide socially appropriate behaviours (Wiech et al., 2010). Moreover, atrophy in the anterior insula is one of the earliest structural biomarkers of behavioural symptoms in FTD (Seeley, 2010). Frontolimbic disconnection through the anterior insula is therefore a strong candidate mechanism for explaining symptoms of behavioural disinhibition in FTD.

Finally, a recent paper, using statistical classification approaches, identified four subtypes of bvFTD based on distinctive patterns of atrophy defined by selective vulnerability of specific networks (Ranasinghe et al., 2016). The frequency of disinhibition and obsessive behaviours were the highest in the group which showed semantic appraisal network-predominant degeneration which included the anterior temporal lobe and subgenual cingulate (Ranasinghe et al., 2016). Thus, it may be possible to divide disinhibition into different subforms and these could be associated with different brain regions and networks. More efforts to build a consensus and refine disinhibition definitions and measures will be required in order to investigate the underlying neural correlates more precisely.

In addition to the hemispheric areas, recently we have found that performance on the Hayling test was correlated with grey matter volume in the cerebellum (i.e., lower cerebellar volumes are associated with lower performance) in

individuals carrying a *C9orf72* mutation (Montembeault et al., 2020). Connectivity studies have shown that the cerebellum is extensively connected with the prefrontal cortex via the thalamus (Behrens et al., 2003), which are both key regions in FTD. The neural connectivity between these brain regions might explain the correlation between cerebellum integrity and cognitive inhibition. More specifically, brain-behaviour relationships between specific posterior cerebellar regions and cognitive inhibition, or executive tasks suggestive of cognitive inhibition, have also been reported, especially in patients affected by spinocerebellar ataxia type 2. Thus, Stroop test performance has been associated with grey matter volume in the vermis crus II (Olivito et al., 2018), Go/No-Go task performance with grey matter volume in the vermis lobule VI (Lupo et al., 2018) and finally, Wisconsin Card Sorting task performance with grey matter volume in the vermis VIIb (Olivito et al., 2018).

6.2. Structural studies: white matter

The relationship between white matter fibers integrity and behavioural disinhibition has been investigated in recent years using diffusion tensor based imaging methods.

Powers et al (2014) found a correlation between fractional anisotropy in the right corona radiata and NPI-measured disinhibition in bvFTD. However, this could be explained because of the widespread involvement of this projection fibers tract within the brain and may therefore also reflect the overall pathology severity rather than specific severity of behavioural disinhibition.

A more detailed study in bvFTD and AD patients found that fractional anisotropy of the uncinate fasciculus (connecting the frontal with the superior and middle temporal gyri) and of the forceps minor (from the genu of the corpus callosum to the frontal pole) correlated with scores on the Hayling Test (Hornberger et al., 2011). As these tracts all enable the connection among frontal subregions and between frontal and temporal regions, this study points to networks within these regions being implicated in inhibitory functioning. The role of right uncinate fasciculus in disinhibition has been confirmed in another study on bvFTD and PSP patients, using a different measure, that of the Hayling total error score (Santillo et al., 2016), along with the right anterior cingulum and forceps minor. The authors concluded that their results support an associative model of inhibitory control, within a distributed network including medial temporal lobe, insula and orbitofrontal cortex, and connected by the intercommunicating white matter tracts.

Another white matter tract related to disinhibition is the superior longitudinal fasciculus (SLF) which connects the frontal, occipital, and temporal lobes. Bilateral SLF integrity is associated with disinhibition scores measured on the FrSBe in bvFTD patients (Sheelakumari et al., 2019). However, another study found a relationship among bilateral SLF and a large battery of cognitive and neuropsychological tests which also included tests of disinhibition such as the TMT (Borroni et al., 2007). These latter findings therefore suggest that SLF may not in fact be a specific neural correlate of disinhibition but of overall cognitive abilities.

The white matter tracts seemingly involved in disinhibition are numerous. This may be due to the fact that disinhibition is a complex behaviour which reflects the disconnection of multiple areas of the brain within the frontal, temporal and limbic regions, but also with the parietal lobes as demonstrated by the involvement of SLF shows (see also section 7 “Neurophysiological correlates” for a complementary interpretation). The interpretation of these findings is also limited by the diverse measures used to assess disinhibition in different studies, with scales focusing more on cognitive disinhibition while others focus on behavioural disinhibition. Finally, although bvFTD patients’ disinhibition can appear as a prominent and dominant behavioural dysfunction, it is not often isolated from other behavioural dysfunctions, such as apathy for instance. This makes the investigation of the neural correlates of disinhibition more difficult and studies should consider including measures of other behavioural symptoms as covariates in their analysis.

6.3. Metabolic studies

The study of brain metabolism has provided further evidence in the investigation of the neural correlates of disinhibition in neurodegenerative diseases. A strong correlation between behavioural disinhibition, measured by the NPI, and reduced metabolic activity in the posterior orbitofrontal cortex in bvFTD patients has been demonstrated (Peters et al., 2006). However, other studies with similar results in orbitofrontal cortex also found a relationship with other limbic structures including hippocampus, amygdala, caudate, accumbens and insula in patients with AD, FTL and subjective cognitive impairments, in agreement with structural studies (Franceschi et al., 2005; Schroeter et al., 2011). This was also the case in a study which used a clustering approach to identify two major variants of cerebral hypometabolism in bvFTD patients, “frontal” and “temporo-limbic”, and which found that isolated disinhibition assessed on the NPI and FBI was only present in the latter sub-group (Cerami et al., 2016). However, this neuropsychological data was available for very few participants.

More recently, a study found hypometabolism in the bilateral medial and basal frontal cortex to be related to disinhibition in bvFTD patients presenting behavioural disinhibition (Morbelli et al., 2016). Interestingly, hypometabolism exceeded grey matter atrophy in terms of both extension and statistical significance in all comparisons. Disinhibition in these patients was assessed according to clinical examination and unstructured interviews and so is difficult to define precisely.

6.4. Right hemisphere bias?

Some of these studies paved the way for discussion about a potential right hemisphere bias with respect to behavioural disinhibition especially. Previously, this has been attributed to the involvement of the right hemisphere in complex social behaviours.

In a recent study this point was addressed dividing disinhibition items from the FrSBe into person-based versus non-person-based items. Person-based items were related to

social aspects, and non-person-based items were related to generalised impulsivity (Paholpak et al., 2016). Using grey matter volumes from tensor-based morphometry, Paholpak et al. (2016) found that severity of person-based disinhibition in both bvFTD and early-onset AD patients significantly correlated with the left anterior superior temporal sulcus, whereas generalised-impulsivity correlated with the right orbitofrontal cortex (OFC) and the left anterior temporal lobe. This study therefore suggests that behavioural disinhibition can be dissected into subcategories corresponding to different brain areas highlighting the need for further defining of behavioural disinhibition.

6.5. Functional studies

Not many studies have used functional approaches to relate behavioural and cognitive disinhibition with functional networks in neurodegenerative diseases. One study published in 2013 found that prefrontal hyperactivity unique to bvFTD was marginally associated with their behavioural disinhibition scores on the FBI (Farb et al., 2013). Moreover, frontolimbic disconnection associated with lower disinhibition scores and stereotypy (measured on the stereotypy rating inventory) was correlated with elevated default-mode network connectivity in particular within the right angular gyrus node. The authors suggested that in FTD patients, observed frontolimbic disconnection may lead to unconstrained prefrontal cortex hyperconnectivity which may represent a compensatory response to the absence of affective feedback during the planning and execution of behaviour. Conversely, hyperconnectivity can also be interpreted as in some psychiatric conditions. In schizophrenia, for example, disease-induced impaired connectivity may lead to isolation of some brain systems, which can then demonstrate hyperconnectivity because they become less susceptible to influence from other systems (van den Heuvel et al., 2013). It is increasingly clear that more studies investigating networks functionally involved in behavioural disinhibition are required in order to confirm such claims.

6.6. Structural, metabolic and functional correlates of impulsivity and compulsivity

Lesion and neuroimaging (structural, functional and PET) studies indicate that the main regions involved in the circuits modulating impulsivity, compulsivity and related disorders in neurodegenerative diseases are the ventromedial prefrontal cortex (VMPFC), the OFC, the ACC, the amygdala, dorsal and ventral striatum (Averbeck et al., 2014; Brown et al., 2006; Matsuo et al., 2009; Paholpak et al., 2016). Impulsive and compulsive processes are thus thought to be related to cortico-striatal circuits modulated by different neurotransmitters (Robbins, 2007), with one striatal component (ventral striatum for impulsion/dorsal striatum for compulsion) driving impulsive and compulsive behaviours and one prefrontal component (VMPFC for impulsion/OFC for compulsion) restraining them (Fineberg et al., 2014). More research will clarify to what extent these regions may resemble those underlying disinhibition and shed light on the possible relationship between impulsivity, compulsivity and disinhibition.

7. Neurophysiological correlates

In 2018, Hughes and colleagues found changes in cortical oscillatory dynamics as well as in frontal connectivity (specifically, cross-frequency coupling changes at the inferior frontal gyrus, pre-supplementary motor area, and motor cortex) in patients with bvFTD during a well characterised response inhibition task (Hughes et al., 2018). More interestingly, these brain measures of motor inhibition were correlated with everyday disinhibited behaviours in patients, as measured by Go/No-Go response inhibition paradigm.

Other authors have investigated recursive social decision-making behaviour which requires flexible, context-sensitive long-term strategies for negotiation which is highly sensitive to inhibition deficits (Melloni et al., 2016). They found that oscillatory measures could track the subtle social negotiation impairments in bvFTD. Risky offers during an ultimatum game moderated classic anticipatory alpha/beta activity in controls, but these effects were reduced in bvFTD patients. Source analysis demonstrated fronto-temporo-parietal involvement in long-term social negotiation that was also affected in bvFTD. This neurophysiological evidence is in agreement with evidence from structural and functional imaging pointing to similar regions. In brief, both studies suggest that brain oscillation patterns associated with behavioural control provide a neuropathological pathway of the different sources of impaired control in bvFTD.

Within this framework, Agustín Ibáñez has proposed three alternative neuroanatomical frameworks of inhibitory control and social-behavioural inappropriateness (Ibáñez, 2018). The first one is the canonical response inhibition network which includes motor, pre-motor and the inferior frontal gyrus. The second one, termed “bvFTD general disinhibition model”, is a network which takes into account multiple dimensions of non-adaptive behaviour and includes lateral temporal cortex, posterior and dorsal-anterior cingulate cortex, and posterior parietal cortex (Lansdall et al., 2017). The involvement of posterior parietal cortex could partially explain the correlation of some measures of disinhibition with the SLF, a major white matter bundle connecting parietal and frontal cortices. This bvFTD general disinhibition model also includes other components associated with impulse control depending on the inferior frontal region, anterior cingulate cortex but also with basal-temporal involvement (Zamboni et al., 2008). This is in line with the occurrence of disinhibition in neurodegenerative diseases primarily affecting basal ganglia as PD and HD. Finally, the third framework is the “social context network model” (SCNM) (Baez et al., 2017; Ibáñez & García, 2018; Ibáñez & Manes, 2012) which explains the bvFTD deficit as a general contextual deficit of social and cognitive processes and involves several brain regions, including the frontal pole, the orbitofrontal and temporal cortices, the insula, and the anterior cingulate cortex. Within these regions, for example, reduced fronto-posterior oscillations in bvFTD are associated with impaired social coordination (Ibáñez et al., 2017; Melloni et al., 2016), and complex social emotions (exacerbated counter-empathic dispositions) are related with disinhibition and extended fronto-temporo-parietal atrophy (Santamaria-Garcia et al., 2017). These proposed neurophysiological

models of inhibition deficits mirror very closely structural, metabolic and functional correlates reported (Fig. 1).

8. Treatments of disinhibition

8.1. Pharmacological interventions

The discussion of treatment strategies to diminish general behavioural disinhibition or impulsive behaviours in dementia patients is mainly based on bvFTD. No work has investigated this in other patients, such as AD (Keszycski et al., 2019).

Trieu and collaborators (2020) have just published a complete and systematic review of the literature through searching on PubMed, Embase, and PsycINFO databases for reports on pharmacological interventions for individuals with bvFTD (Trieu et al., 2020). Studies were included only if the efficacy of the intervention in alleviating bvFTD symptoms was provided as an outcome, and were measured with behavioural scales, such as the NPI (Cummings et al., 1994) or the FBI (Milan et al., 2008). The authors collapsed several clinical signs and symptoms under the term of “disinhibition”, such as general disinhibition, agitation, aggression, irritability, and abnormal risk-taking behaviours. In this study, consistently with our review approach, interesting results for general disinhibition and abnormal risk-taking behaviour were reported. It was found that five studies reported a positive effect of therapeutic intervention on general disinhibition. The most interesting were those administering dextroamphetamine (Huey et al., 2008), or citalopram (30 mg, followed by a 6-week treatment with a daily dose of citalopram of 40 mg; Herrmann et al., 2012). Moreover, positive effects were also obtained with yokukansan (an Asian herbal medicine; Kimura et al., 2010), and with Souvenaid (Pardini et al., 2015), a patented combination of nutrients which include omega-3 fatty acids, choline, uridine monophosphate and a mixture of antioxidants and vitamin B. Finally, abnormal risk-taking behaviour was improved by a single dose of methylphenidate (40 mg) (Rahman et al., 2006).

Other studies have shown positive effects on disinhibition behaviours by using diverse selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs—namely, paroxetine, sertraline, and fluoxetine) (Herrmann et al., 2012; Lebert & Pasquier, 1999; Swartz et al., 1997). Some SSRIs, such as citalopram, seem to reduce sexual disinhibition in patients with dementia (Tosto et al., 2008). Generally speaking, neurochemistry of bvFTD is characterised by serotonergic network disruption, with decreased serotonin levels and corresponding receptors in frontotemporal regions and neuronal loss in the raphe nuclei (Franceschi et al., 2005; Huey et al., 2006).

Also, the use of antipsychotic medications for the treatment of severe neurobehavioural symptoms has been suggested, particularly when SSRIs are not successful (Miller & Llibre Guerra, 2019). Within this category and concerning behavioural disinhibition, aripiprazole has shown good control of sexual disinhibition in a patient with bvFTD (Nomoto et al., 2017). In general, olanzapine, quetiapine, and risperidone have inconsistent evidence of benefit. Overall, the available studies suggest that physicians should use the smallest effective dose for the shortest possible duration to

minimise adverse effects, and only in cases of refractory or severe behavioral symptoms (Reese et al., 2016).

Recently, brexpiprazole has been investigated for the treatment of agitation in AD, a largely unmet area of importance. Overall, well-tolerated brexpiprazole expands the armamentarium of treatment options available for these patients (Stummer et al., 2020). One could speculate that behavioural disinhibition could also benefit from this novel drug.

Old case studies also suggest that the anticholinesterase inhibitor rivastigmine might be helpful for this symptom (Alagiakrishnan et al., 2003), like antiepileptics such as gabapentin and carbamazepine (Alkhalil et al., 2004; Freymann et al., 2005; Miller, 2001), whereas donepezil might increase sexual disinhibition (Alagiakrishnan et al., 2003; Lo Coco & Cannizzaro, 2010) and socially disinhibited behaviour (Mendez et al., 2007).

Finally, in the case of disinhibition, particular attention must be paid to all the drugs stimulating the dopamine system. Particular concern for these drugs is their potential adverse effects involving increased behavioural disturbances such as disinhibition, as well as risk-taking behaviours, and hallucinations. Such symptoms have been observed in patients receiving dopamine replacement therapy for PD. Routine use of dopamine drugs in FTD patients is not currently recommended (Tsai & Boxer, 2014) especially if disinhibited.

8.2. Non pharmacological interventions

Most studies on non pharmacological interventions in neurodegenerative diseases have focused on reducing aggression and agitation, with no, or very few, studies focusing on the treatment of impulsivity or disinhibition (Keszycski, et al., 2019). However, some case examples have suggested that the engagement in previous hobbies or games may reduce socially inappropriate disinhibited behaviours in FTD patients. Therapeutic activities targeting other symptoms (e.g., agitation and aggression) can have a similar impact through the reduction of monotony and inactivity (Ikeda et al., 1995). Anecdotally, we reported a comparable experience with an FTD patient during the COVID-19 pandemic lockdown during which exacerbated disinhibition was attenuated by combining a small dose of atypical antipsychotic and doing recreational/social activities, like for example writing to family and friends to ask for news (Migliaccio & Bouzigues, 2020).

Some literature regarding non-pharmacological methods to mitigate sexual disinhibition suggests either ignoring the inappropriate situations by avoiding the problem such as “substituting staff who are less likely to trigger it” and wearing clothing that opens from the back (Hajjar & Kamel, 2003) or confronting it by expressing its inappropriateness (Keszycski, et al., 2019).

9. Concluding remarks

This review highlights that disinhibition is an important symptom of bvFTD and AD, as well as in some other pathologies. However, the definition of inhibition across studies remains rather vague. Although a division between cognitive

and behavioural aspects exists in the literature, only a few studies highlighted a double dissociation (Olson et al., 1989; Harnishfeger, 1995). The division has been largely based on the different types of tests that exist, with some assessing cognitive inhibition and others behavioural inhibition. Thus, it is difficult to know if these are part of one same process or if these could be truly subdivided.

Moreover, disinhibition and impulsivity/compulsivity often co-occur, share common measurement methods and underlying neuropsychological mechanisms. However, the precise mechanisms of inhibition deficits underlying disinhibited, impulsive and compulsive behaviours are still unclear. It would be of great interest to investigate the relationships between these concepts, neuropsychological mechanisms and anatomofunctional networks specific to each subcomponent to understand whether or how these could be used in the diagnosis of neurodegenerative diseases.

Concerning the brain correlates of these behavioural symptoms, more efforts are required to build a consensus and refine the definition of inhibition and disinhibition as well as how these are assessed. Although imaging and neurophysiological studies have put forward some frameworks, it is only after such refining that future studies will be in a position to suggest models of the mechanisms underlying inhibition deficits in neurodegeneration.

Declaration of Competing Interest

The authors declare no competing interests.

Acknowledgements and Funding

Raffaella Migliaccio is supported by “France Alzheimer” and “Philippe Chatrier” Foundations, and by “Rosita Gomez association”. Delphine Tanguy is supported by École Normale Supérieure Paris-Saclay. Arabella Bouzigues is supported by Fondation Vaincre Alzheimer. Raffaella Migliaccio, Richard Levy, Valérie Godefroy and Bénédicte Batrancourt are supported by Fondation pour la Recherche Médicale.

REFERENCES

- Aarsland, D., Litvan, I., & Larsen, J. P. (2001). Neuropsychiatric symptoms of patients with progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *JNP*, 13, 42–49.
- Ahearn, D. J., McDonald, K., Barraclough, M., & Leroi, I. (2012). An exploration of apathy and impulsivity in Parkinson disease. *Curr Gerontol Geriatr Res*, 2012, 390701.
- Ahmed, R. M., Goldberg, Z.-L., Kaizik, C., Kiernan, M. C., Hodges, J. R., Piguet, O., & Irish, M. (2018). Neural correlates of changes in sexual function in frontotemporal dementia: Implications for reward and physiological functioning. *Journal of Neurology*, 265, 2562–2572.
- Alagiakrishnan, K., Sclater, A., & Robertson, D. (2003). Role of cholinesterase inhibitor in the management of sexual aggression in an elderly demented woman. *Journal of the American Geriatrics Society*, 51, 1326.
- Alkhalil, C., Tanvir, F., Alkhalil, B., & Lowenthal, D. T. (2004). Treatment of sexual disinhibition in dementia: Case reports and review of the literature. *American Journal of Therapeutics*, 11, 231–235.
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Carret, N. L., Dartigues, J.-F., Orgogozo, J.-M., & Fabrigoule, C. (2002). Inhibitory breakdown and dementia of the alzheimer type: A general phenomenon? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24, 503–516.
- Amieva, H., Lafont, S., Auriacombe, S., Rainville, C., Orgogozo, J. M., Dartigues, J. F., & Fabrigoule, C. (1998). Analysis of error types in the trail making test evidences an inhibitory deficit in dementia of the Alzheimer type. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20, 280–285.
- Amieva, H., Le Goff, M., Stoykova, R., Lafont, S., Ritchie, K., Tzourio, C., Fabrigoule, C., & Dartigues, J.-F. (2009). Trail making test A et B (version sans correction des erreurs) : Normes en population chez des sujets âgés, issues de l'étude des trois cités. *Revue de neuropsychologie*, 1, 210.
- Amieva, H., Phillips, L. H., Della Sala, S., & Henry, J. D. (2004). Inhibitory functioning in Alzheimer's disease. *Brain: a Journal of Neurology*, 127, 949–964.
- Aron, A. R. (2007). The neural basis of inhibition in cognitive control. *The Neuroscientist: a Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, 13, 214–228.
- Averbeck, B. B., O'Sullivan, S. S., & Djamshidian, A. (2014). Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson's disease. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 553–580.
- Baez, S., García, A. M., & Ibanez, A. (2017). The social context network model in psychiatric and neurological diseases. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 30, 379–396.
- Bak, T. H., Crawford, L. M., Berrios, G., & Hodges, J. R. (2010). Behavioural symptoms in progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 81, 1057–1059.
- Bakchine, S. (2000). Temporal lobe behavioral syndromes. In J. Bogousslavsky, & J. Cummings (Eds.), *Behavior and Mood Disorders in Focal Brain Lesions* (pp. 369–398). Cambridge: Cambridge University Press.
- Bari, A., & Robbins, T. W. (2013). Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in Neurobiology*, 108, 44–79.
- Bathgate, D., Snowden, J. S., Varma, A., Blackshaw, A., & Neary, D. (2001). Behaviour in frontotemporal dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, 103, 367–378.
- Batrancourt, B., Lecouturier, K., Ferrand-Verdejo, J., Guillemot, V., Azuar, C., Bendetowicz, D., Migliaccio, R., Rametti-Lacroux, A., Dubois, B., & Levy, R. (2019). Exploration deficits under ecological conditions as a marker of apathy in frontotemporal dementia. *Frontiers in Neurology*, 10.
- Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Woolrich, M. W., Smith, S. M., Wheeler-Kingshott, C. a. M., Boulby, P. A., Barker, G. J., Sillery, E. L., Sheehan, K., Ciccarelli, O., et al. (2003). Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nature Neuroscience*, 6, 750–757.
- Berg, E. A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *The Journal of General Psychology*, 39, 15–22.
- Bertoux, M., Delavest, M., de Souza, L. C., Funkiewiez, A., Lépine, J.-P., Fossati, P., Dubois, B., & Sarazin, M. (2012). Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83, 411–416.
- Bertoux, M., Funkiewiez, A., O'Callaghan, C., Dubois, B., & Hornberger, M. (2013). Sensitivity and specificity of ventromedial prefrontal cortex tests in behavioral variant frontotemporal dementia. *Alzheimer's & Dementia*, 9, S84–S94.

- Bidzan, L., Bidzan, M., & Pączalska, M. (2012). Aggressive and impulsive behavior in Alzheimer's disease and progression of dementia. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 18, CR182–CR189.
- Bodden, M. E., Dodel, R., & Kalbe, E. (2010). Theory of mind in Parkinson's disease and related basal ganglia disorders: A systematic review. *Movement Disorders*, 25, 13–27.
- Borges, L. G., Rademaker, A. W., Bigio, E. H., Mesulam, M.-M., & Weintraub, S. (2019). Apathy and disinhibition related to neuropathology in amnesic versus behavioral dementias. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 34, 337–343.
- Borroni, B., Brambati, S. M., Agosti, C., Gipponi, S., Bellelli, G., Gasparotti, R., Garibotto, V., Di Luca, M., Scifo, P., Perani, D., et al. (2007). Evidence of white matter changes on diffusion tensor imaging in frontotemporal dementia. *Archives of Neurology*, 64, 246.
- Boutoleau-Bretonnière, C., Evrard, C., Hardouin, J. B., Rocher, L., Charriau, T., Etchary-Bouyx, F., Auriacombe, S., Richard-Mornas, A., Lebert, F., Pasquier, F., et al. (2015). DAPHNE: A new tool for the assessment of the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, 5, 503–516.
- Boutoleau-Bretonnière, C., Lebouvier, T., Volteau, C., Jaulin, P., Lacomblez, L., Damier, P., Thomas-Anterion, C., & Vercelletto, M. (2012). Prospective evaluation of behavioral scales in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 34, 75–82.
- Boutoleau-Bretonnière, C., Vercelletto, M., & Thomas-Anterion, C. (2013). Les troubles du comportement dans la variante frontale de la DFT : Comment les explorer ? *Revue de neuropsychologie*, 5, 119.
- Bozeat, S., Gregory, C., Ralph, M., & Hodges, J. (2000). Which neuropsychiatric and behavioural features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69, 178–186.
- Brown, S. M., Manuck, S. B., Flory, J. D., & Hariri, A. R. (2006). Neural basis of individual differences in impulsivity: Contributions of corticolimbic circuits for behavioral arousal and control. *Emotion*, 6, 239–245.
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 34, 263–272.
- Carey, C. L., Woods, S. P., Damon, J., Halabi, C., Dean, D., Delis, D. C., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2008). Discriminant validity and neuroanatomical correlates of rule monitoring in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 46, 1081–1087.
- Castiglioni, S., Pelati, O., Zuffi, M., Somalvico, F., Marino, L., Tentorio, T., & Franceschi, M. (2006). The frontal assessment battery does not differentiate frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 22, 125–131.
- Cerami, C., Dodich, A., Lettieri, G., Iannaccone, S., Magnani, G., Marcone, A., Gianolli, L., Cappa, S. F., & Perani, D. (2016). Different FDG-PET metabolic patterns at single-subject level in the behavioral variant of fronto-temporal dementia. *Cortex; a Journal Devoted To the Study of the Nervous System and Behavior*, 83, 101–112.
- Chamberlain, S. R., Blackwell, A. D., Fineberg, N. A., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29(3), 399–419.
- Chamberlain, S. R., & Sahakian, B. J. (2007). The neuropsychiatry of impulsivity. *Current Opinion in Psychiatry*, 20, 255–261.
- Cheng, S.-T. (2017). Dementia caregiver burden: A research update and critical analysis. *Current Psychiatry Reports*, 19.
- Collette, F., Amieva, H., Adam, S., Hogge, M., Van der Linden, M., Fabrigoule, C., & Salmon, E. (2007). Comparison of inhibitory functioning in mild Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex; a Journal Devoted To the Study of the Nervous System and Behavior*, 43, 866–874.
- Collette, F., Schmidt, C., Scherrer, C., Adam, S., & Salmon, E. (2009). Specificity of inhibitory deficits in normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 30, 875–889.
- Convery, R., Mead, S., & Rohrer, J. D. (2019). Review: Clinical, genetic and neuroimaging features of frontotemporal dementia. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 45, 6–18.
- Cooper, J. A., Sagar, H. J., Tidswell, P., & Jordan, N. (1994). Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain: a Journal of Neurology*, 117, 517–529.
- Cosseddu, M., Benussi, A., Gazzina, S., Alberici, A., Dell'Era, V., Manes, M., Cristillo, V., Borroni, B., & Padovani, A. (2020). Progression of behavioural disturbances in frontotemporal dementia: A longitudinal observational study. *European Journal of Neurology*, 27, 265–272.
- Coulacoglou, C., & Saklofske, D. H. (2017). Chapter 5 - executive function, theory of mind, and adaptive behavior. In D. H. Saklofske (Ed.), *Psychometrics and psychological assessment*, C. Coulacoglou (pp. 91–130). San Diego: Academic Press.
- Craig, D., Mirakhur, A., Hart, D. J., McIlroy, S. P., & Passmore, A. P. (2005). A cross-sectional study of neuropsychiatric symptoms in 435 patients with Alzheimer's disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 13, 460–468.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44, 2308–2308.
- Desmarais, P., Lanctôt, K. L., Masellis, M., Black, S. E., & Herrmann, N. (2018). Social inappropriateness in neurodegenerative disorders. *Int. Psychogeriatr.*, 30, 197–207.
- Deyn, P. P. D., Engelborghs, S., Saerens, J., Goeman, J., Mariën, P., Maertens, K., Nagels, G., Martin, J.-J., & Pickut, B. A. (2005). The middelhheim frontality score: A behavioural assessment scale that discriminates frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 20, 70–79.
- Diehl-Schmid, J., Perneczky, R., Koch, J., Nedopil, N., & Kurz, A. (2013). Guilty by suspicion? Criminal behavior in frontotemporal lobar degeneration. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 26, 73–77.
- Donders, F. C. (1969). On the speed of mental processes. *Acta Psychologica*, 30, 412–431.
- Donker Kaat, L., Boon, A. J. W., Kamphorst, W., Ravid, R., Duivenvoorden, H. J., & van Swieten, J. C. (2007). Frontal presentation in progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 69, 723–729.
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). A frontal assessment battery at bedside. 6.
- Duff, K., Paulsen, J. S., Beglinger, L. J., Langbehn, D. R., & Stout, J. C. (2007). Psychiatric symptoms in Huntington's disease before diagnosis: The predict-HD study. *Biological Psychiatry*, 62, 1341–1346.
- Duff, K., Paulsen, J. S., Beglinger, L. J., Langbehn, D. R., Wang, C., Stout, J. C., Ross, C. A., Aylward, E., Carlozzi, N. E., & Queller, S. (2010). "Frontal" behaviors before the diagnosis of Huntington's disease and its relationship to markers of disease progression: Evidence of early lack of awareness. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22, 196–207.
- Eddy, C. M., Parkinson, E. G., & Rickards, H. E. (2016). Changes in mental state and behaviour in Huntington's disease. *The Lancet Psychiatry*, 3, 1079–1086.

- Farb, N. A. S., Grady, C. L., Strother, S., Tang-Wai, D. F., Masellis, M., Black, S., Freedman, M., Pollock, B. G., Campbell, K. L., Hasher, L., et al. (2013). Abnormal network connectivity in frontotemporal dementia: Evidence for prefrontal isolation. *Cortex; a Journal Devoted To the Study of the Nervous System and Behavior*, 49, 1856–1873.
- Fineberg, N. A., Apergis-Schoute, A. M., Vaghi, M. M., Banca, P., Gillan, C. M., Voon, V., Chamberlain, S. R., Cinosi, E., Reid, J., Shahper, S., et al. (2018). Mapping compulsivity in the DSM-5 obsessive compulsive and related disorders: Cognitive domains, neural circuitry, and treatment. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 21, 42–58.
- Fineberg, N. A., Chamberlain, S. R., Goudriaan, A. E., Stein, D. J., Vanderschuren, L. J. M. J., Gillan, C. M., Shekar, S., Gorwood, P. A. P. M., Voon, V., Morein-Zamir, S., et al. (2014). New developments in human neurocognition: Clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectrums*, 19, 69–89.
- Finger, E., Zhang, J., Dickerson, B., Bureau, Y., & Masellis, M. (2017). Disinhibition in Alzheimer's disease is associated with reduced right frontal pole cortical thickness. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60, 1161–1170.
- Finney, C. M., & Mendez, M. F. (2017). Diogenes syndrome in frontotemporal dementia. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 32, 438–443.
- Franceschi, M., Anchisi, D., Pelati, O., Zuffi, M., Matarrese, M., Moresco, R. M., Fazio, F., & Perani, D. (2005). Glucose metabolism and serotonin receptors in the frontotemporal lobe degeneration. *Annals of Neurology*, 57, 216–225.
- Freymann, N., Michael, R., Dodel, R., & Jessen, F. (2005). Successful treatment of sexual disinhibition in dementia with carbamazepine – a case report. *Pharmacopsychiatry*, 38, 144–145.
- Friedman, N. P., & Miyake, A. (2004). The relations among inhibition and interference control functions: A latent-variable analysis. *Journal of Experimental Psychology: General*, 133, 101–135.
- García, H. S., Reyes, P., Santacruz, J., Baez, S., Ibañez, A., & Matallana, D. (2015). Clinical, neuropsychological and neural correlates underlying the first symptoms in Behavioral Variant of Fronto Temporal Dementia (bvFTD). *Journal of the Neurological Sciences*, 357, e12–e13.
- Gervais, N. J., Brake, W. G., & Lacreuse, A. (2017). 1.16 - ovarian hormones and prefrontal cortex-related cognition. In D. W. Pfaff, & M. Joëls (Eds.), *Hormones, brain and behavior* (3rd ed., pp. 439–451). Oxford: Academic Press.
- Grace, J., & Malloy, P. F. (2001). *FrSBe frontal system behaviour scale: Professional manual*. Lutz: FL: Psychological Assessment Resources, Inc.
- Gregory, C., Lough, S., Stone, V., Erzincliglu, S., Martin, L., Baron-Cohen, S., & Hodges, J. R. (2002). Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: Theoretical and practical implications. *Brain: a Journal of Neurology*, 125, 752–764.
- Hajjar, R. R., & Kamel, H. K. (2003). Sex and the nursing home. *Clinics in Geriatric Medicine*, 19(3), 575–586.
- Harnishfeger, K. K. (1995). The development of cognitive inhibition: Theories, definitions, and research evidence. In F. N. Dempster, & C. J. Brainerd (Eds.), *Interference and inhibition in cognition* (pp. 175–204).
- Herrmann, N., Black, S. E., Chow, T., Cappell, J., Tang-Wai, D. F., & Lanctôt, K. L. (2012). Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 20, 789–797.
- Hirono, N., Mori, E., Tanimukai, S., Kazui, H., Hashimoto, M., Hanihara, T., & Imamura, T. (1999). Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 11, 498–503.
- Hornberger, M., Geng, J., & Hodges, J. R. (2011). Convergent grey and white matter evidence of orbitofrontal cortex changes related to disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain: a Journal of Neurology*, 134, 2502–2512.
- Hornberger, M., Piguet, O., Kipps, C., & Hodges, J. R. (2008). Executive function in progressive and nonprogressive behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 71, 1481–1488.
- Hornberger, M., Savage, S., Hsieh, S., Mioshi, E., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2010). Orbitofrontal dysfunction discriminates behavioral variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 30, 547–552.
- Huey, E. D., Garcia, C., Wassermann, E. M., Tierney, M. C., & Grafman, J. (2008). Stimulant treatment of frontotemporal dementia in 8 patients. *J Clin Psychiatry*, 69, 1981–1982.
- Huey, E. D., Putnam, K. T., & Grafman, J. (2006). A systematic review of neurotransmitter deficits and treatments in frontotemporal dementia. *Neurology*, 66, 17–22.
- Hughes, L. E., Rittman, T., Robbins, T. W., & Rowe, J. B. (2018). Reorganization of cortical oscillatory dynamics underlying disinhibition in frontotemporal dementia. *Brain: a Journal of Neurology*, 141, 2486–2499.
- Hutchinson, A. D., & Mathias, J. L. (2007). Neuropsychological deficits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: A meta-analytic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 78, 917–928.
- Ibañez, A. (2018). Brain oscillations, inhibition and social inappropriateness in frontotemporal degeneration. *Brain: a Journal of Neurology*, 141, e73. e73.
- Ibañez, A., Billeke, P., de la Fuente, L., Salamone, P., García, A. M., & Melloni, M. (2017). Reply: Towards a neurocomputational account of social dysfunction in neurodegenerative disease. *Brain: a Journal of Neurology*, 140, e15.
- Ibañez, A., & García, A. M. (2018). *Contextual cognition: The sensus communis of a situated mind*. Springer International Publishing. ISBN 78-3-319-77285-1.
- Ibañez, A., & Manes, F. (2012). Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Neurology*, 78, 1354–1362.
- Ikeda, M., Tanabe, H., Horino, T., Komori, K., Hirao, K., Yamada, N., & Mori, T. (1995). Care for patients with Pick's disease—by using their preserved procedural memory. *Seishin Shinkeigaku Zasshi= Psychiatria Et Neurologia Japonica*, 97, 179–192.
- Jantscher, S., Willinger, U., Schmoeger, M., Mueller, C., & Auff, E. (2011). P01-417 - validation of the hayling sentence completion test - German version & stroop-test. *European Psychiatry*, 26, 420.
- Johnen, A., & Bertoux, M. (2019). Psychological and cognitive markers of behavioral variant frontotemporal dementia—A clinical neuropsychologist's view on diagnostic criteria and beyond. *Frontiers in Neurology*, 10.
- Johnson, A. C., & Paulsen, J. S. (2015). *Understanding behavior in Huntington's disease: A guide for professionals*. New-York, NY: Huntington's Disease Society of America.
- Kaiser, A., Kuhlmann, B. G., & Bosnjak, M. (2018). A meta-analysis of inhibitory-control deficits in patients diagnosed with Alzheimer's dementia. *Neuropsychology*, 32, 615–633.
- Kazui, H., Yoshiyama, K., Kanemoto, H., Suzuki, Y., Sato, S., Hashimoto, M., Ikeda, M., Tanaka, H., Hatada, Y., Matsushita, M., Nishio, Y., Mori, E., Tanimukai, S., Komori, K., Yoshida, T., Shimizu, H., Matsumoto, T., Mori, T., Kashibayashi, T., et al. (2016). Differences of behavioral and psychological symptoms of dementia in disease severity in four major dementias. *Plos One*, 11(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161092>

- Kertesz, A., Davidson, W., & Fox, H. (1997). Frontal behavioral inventory: Diagnostic criteria for frontal lobe dementia. *The Canadian journal of neurological sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques*, 24, 29–36.
- Kertesz, A., Davidson, W., McCabe, P., & Munoz, D. (2003). Behavioral quantitation is more sensitive than cognitive testing in frontotemporal dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* (Vol. 17.), 223–229.
- Kertesz, A., Nadkarni, N., Davidson, W., & Thomas, A. W. (2000). The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 6, 460–468.
- Keszycki, R. M., Fisher, D. W., & Dong, H. (2019). The hyperactivity–impulsivity–irritability–disinhibition–aggression–agitation domain in Alzheimer's disease: Current management and future directions. *Front Pharmacol*, 10.
- Kimura, T., Hayashida, H., Furukawa, H., & Takamatsu, J. (2010). Pilot study of pharmacological treatment for frontotemporal dementia: Effect of yokukansan on behavioral symptoms. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 64, 207–210.
- Knopman, D. S., Kramer, J. H., Boeve, B. F., Caselli, R. J., Graff-Radford, N. R., Mendez, M. F., Miller, B. L., & Mercaldo, N. (2008). Development of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration. *Brain: a Journal of Neurology*, 131, 2957–2968.
- Kohli, A., & Kaur, M. (2006). Wisconsin card sorting test: Normative data and experience. *Indian J Psychiatry*, 48, 181.
- Kramer, J. H., Jurik, J., Sha, S. J., Rankin, K. P., Rosen, H. J., Johnson, J. K., & Miller, B. L. (2003). Distinctive neuropsychological patterns in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer disease. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 16, 211–218.
- Krueger, C. E., Bird, A. C., Growdon, M. E., Jang, J. Y., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2009). Conflict monitoring in early frontotemporal dementia. *Neurology*, 73, 349–355.
- Krueger, C. E., Laluz, V., Rosen, H. J., Neuhaus, J. M., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2011). Double dissociation in the anatomy of socioemotional disinhibition and executive functioning in dementia. *Neuropsychology*, 25, 249–259.
- Kumar, A., Koss, E., Metzler, D., Moore, A., & Friedland, R. P. (1988). Behavioral symptomatology IN dementia OF the alzheimer type. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 2, 363–365.
- Kumfor, F., Irish, M., Leyton, C., Miller, L., Lah, S., Devenney, E., Hodges, J. R., & Piguet, O. (2014). Tracking the progression of social cognition in neurodegenerative disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85, 1076–1083.
- Lansdall, C. J., Coyle-Gilchrist, I. T. S., Jones, P. S., Vázquez Rodríguez, P., Wilcox, A., Wehmann, E., Dick, K. M., Robbins, T. W., & Rowe, J. B. (2017). Apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Brain: a Journal of Neurology*, 140, 1792–1807.
- Lebert, F., & Pasquier, F. (1999). Trazodone in the treatment of behaviour in frontotemporal dementia. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 14, 279–281.
- Léger, G. C., & Banks, S. J. (2014). Neuropsychiatric symptom profile differs based on pathology in patients with clinically diagnosed behavioral variant frontotemporal dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 37, 104–112.
- Levy, M. L. (1996). Alzheimer disease and frontotemporal dementias: Behavioral distinctions. *Arch Neurol*, 53, 687.
- Lhermitte, F. (1986). Human autonomy and the frontal lobes. Part II: Patient behavior in complex and social situations: The “environmental dependency syndrome. *Annals of Neurology*, 19, 335–343.
- Libon, D. J., Xie, S. X., Moore, P., Farmer, J., Antani, S., McCawley, G., Cross, K., & Grossman, M. (2007). Patterns of neuropsychological impairment in frontotemporal dementia. *Neurology*, 68, 369–375.
- Liljegen, M., Naasan, G., Temlett, J., Perry, D. C., Rankin, K. P., Merrilees, J., Grinberg, L. T., Seeley, W. W., Englund, E., & Miller, B. L. (2015). Criminal behavior in frontotemporal dementia and alzheimer disease. *JAMA Neurol*, 72, 295–300.
- Lindau, M., Almkvist, O., Kushi, J., Boone, K., Johansson, S. E., Wahlund, L. O., Cummings, J. L., & Miller, B. L. (2000). First symptoms – frontotemporal dementia versus Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 11, 286–293.
- Litvan, I., Mega, M. S., Cummings, J. L., & Fairbanks, L. (1996). Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 47, 1184–1189.
- Lo Coco, D., & Cannizzaro, E. (2010). Inappropriate sexual behaviors associated with donepezil treatment: A case report. *J Clin Psychopharmacol*, 30, 221–222.
- Logan, G. D., & Cowan, W. B. (1984). On the ability to inhibit thought and action: A theory of an act of control. *Psychological Review*, 91, 295–327.
- Lough, S., Kipps, C. M., Treise, C., Watson, P., Blair, J. R., & Hodges, J. R. (2006). Social reasoning, emotion and empathy in frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 44, 950–958.
- Lupo, M., Olivito, G., Iacobacci, C., Clausi, S., Romano, S., Masciullo, M., Molinari, M., Cercignani, M., Bozzali, M., & Leggio, M. (2018). The cerebellar topography of attention sub-components in spinocerebellar ataxia type 2. *Cortex; a Journal Devoted To the Study of the Nervous System and Behavior*, 108, 35–49.
- Malloy, P., Tremont, G., Grace, J., & Frakey, L. (2007). The Frontal Systems Behavior Scale discriminates frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 3, 200–203.
- Mariano, L. I., O'Callaghan, C., Guimarães, H. C., Gambogi, L. B., da Silva, T. B. L., Yassuda, M. S., Amaral, J. S., Caramelli, P., Hornberger, M., Teixeira, A. L., et al. (2020). Disinhibition in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: A neuropsychological and behavioural investigation. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 26, 163–171.
- Massimo, L., Powers, C., Moore, P., Vesely, L., Avants, B., Gee, J., Libon, D. J., & Grossman, M. (2009). Neuroanatomy of apathy and disinhibition in frontotemporal lobar degeneration. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 27, 96–104.
- Matías-Guiú, J. A., Cabrera-Martín, M. N., Valles-Salgado, M., Rognoni, T., Galán, L., Moreno-Ramos, T., Carreras, J. L., & Matías-Guiú, J. (2019). Inhibition impairment in frontotemporal dementia, amyotrophic lateral sclerosis, and Alzheimer's disease: Clinical assessment and metabolic correlates. *Brain Imaging and Behavior*, 13, 651–659.
- Matsuo, K., Nicoletti, M., Nemoto, K., Hatch, J. P., Peluso, M. A. M., Nery, F. G., & Soares, J. C. (2009). A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. *Hum Brain Mapp*, 30, 1188–1195.
- McMorris, T. (2016). Chapter 1 - history of research into the acute exercise–cognition interaction: A cognitive psychology approach. In T. McMorris (Ed.), *Exercise-cognition interaction* (pp. 1–28). San Diego: Academic Press.
- Melloni, M., Billeke, P., Baez, S., Hesse, E., de la Fuente, L., Forno, G., Birba, A., García-Cordero, I., Serrano, C., Plastino, A., et al. (2016). Your perspective and my benefit: Multiple lesion models of self-other integration strategies during social bargaining. *Brain: a Journal of Neurology*, 139, 3022–3040.
- Mendez, M. F., Joshi, A., Tassniyom, K., Teng, E., & Shapira, J. S. (2013). Clinicopathologic differences among patients with behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 80, 561–568.
- Mendez, M. F., Perryman, K. M., Miller, B. L., & Cummings, J. L. (1998). Behavioral differences between frontotemporal

- dementia and Alzheimer's disease: A comparison on the BEHAVE-AD rating scale. *Int. Psychogeriatr.*, 10, 155–162.
- Mendez, M. F., & Shapira, J. S. (2013). Hypersexual behavior in frontotemporal dementia: A comparison with early-onset Alzheimer's disease. *Archives of Sexual Behavior*, 42, 501–509.
- Mendez, M. F., & Shapira, J. S. (2014). Kissing or “osculation” in frontotemporal dementia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 26, 258–261.
- Mendez, M. F., Shapira, J. S., McMurtray, A., & Licht, E. (2007). Preliminary findings: Behavioral worsening on donepezil in patients with frontotemporal dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 15, 84–87.
- Migliaccio, R., & Bouzigues, A. (2020). Dementia and COVID-19 lockdown: More than a double blow for patients and caregivers. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 1–5.
- Miki, T., Yokota, O., Ishizu, H., Kuroda, S., Oshima, E., Terada, S., & Yamada, N. (2016). Behavioral variant of frontotemporal dementia: Fundamental clinical issues associated with prediction of pathological bases. *Neuropathology: Official Journal of the Japanese Society of Neuropathology*, 36, 388–404.
- Milan, G., Lamenza, F., Iavarone, A., Galeone, F., Lorè, E., de Falco, C., Sorrentino, P., & Postiglione, A. (2008). Frontal Behavioural Inventory in the differential diagnosis of dementia. *Acta Neurologica Scandinavica*, 117, 260–265.
- Miller, L. J. (2001). Gabapentin for treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *The Annals of Pharmacotherapy*, 35, 427–431.
- Miller, B. L., Darby, A. L., Swartz, J. R., Yener, G. G., & Mena, I. (1995). Dietary changes, compulsions and sexual behavior in frontotemporal degeneration. *Dementia*, 6, 195–199.
- Miller, B., & Llibre Guerra, J. J. (2019). Frontotemporal dementia. In *Handbook of clinical neurology* (pp. 33–45). Elsevier.
- Mischel, W., Shoda, Y., & Rodriguez, M. (1989). Delay of gratification in children. *Science*, 244, 933–938.
- Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., & Wager, T. D. (2000). The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychology*, 41, 49–100.
- Montembeault, M., Sayah, S., Rinaldi, D., Le Toullec, B., Bertrand, A., Funkiewiez, A., Saracino, D., Camuzat, A., Couratier, P., Chouly, M., Hannequin, D., Aubier-Girard, C., Pasquier, F., Delbeuck, X., Colliot, O., Batrancourt, B., Azuar, C., Lévy, R., Dubois, B., Le Ber, I., Migliaccio, R. (2020). Cognitive inhibition impairments in presymptomatic C9orf72 carriers. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp-2019-322242.
- Morbelli, S., Ferrara, M., Fiz, F., Dessi, B., Arnaldi, D., Picco, A., Bossert, I., Buschiazzo, A., Accardo, J., Picori, L., et al. (2016). Mapping brain morphological and functional conversion patterns in predementia late-onset bvFTD. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 43, 1337–1347.
- Morris, J. C. (1993). The clinical dementia rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*, 43, 2412–2412.
- Nagahama, Y., Okina, T., Suzuki, N., & Matsuda, M. (2006). The Cambridge behavioral inventory: Validation and application in a memory clinic. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 19, 220–225.
- Nash, S., Henry, J. D., McDonald, S., Martin, I., Brodaty, H., & Peek-O'Leary, M.-A. (2007). Cognitive disinhibition and socioemotional functioning in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 13, 1060–1064.
- Nomoto, H., Matsubara, Y., Ichimiya, Y., & Arai, H. (2017). A case of frontotemporal dementia with sexual disinhibition controlled by aripiprazole. *Psychogeriatrics: the Official Journal of the Japanese Psychogeriatric Society*, 17, 509–510.
- Obeso, I., Wilkinson, L., Casabona, E., Bringas, M. L., Álvarez, M., Álvarez, L., ... Jahanshahi, M. (2011). Deficits in inhibitory control and conflict resolution on cognitive and motor tasks in Parkinson's disease. *Experimental Brain Research*, 212(3), 371–384.
- Olivito, G., Lupo, M., Iacobacci, C., Clausi, S., Romano, S., Masciullo, M., Molinari, M., Cercignani, M., Bozzali, M., & Leggio, M. (2018). Structural cerebellar correlates of cognitive functions in spinocerebellar ataxia type 2. *Journal of Neurology*, 265, 597–606.
- Olson, S. L. (1989). Assessment of impulsivity in preschoolers: Cross-measure convergences, longitudinal stability, and relevance to social competence. *Journal of Clinical Child Psychology*, 18, 176–183.
- Ossenkopppele, R., Pijnenburg, Y. A. L., Perry, D. C., Cohn-Sheehy, B. I., Scheltens, N. M. E., Vogel, J. W., Kramer, J. H., van der Vlies, A. E., Joie, R. L., Rosen, H. J., et al. (2015). The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: Clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain: a Journal of Neurology*, 138, 2732–2749.
- O'Callaghan, C., Hodges, J. R., & Hornberger, M. (2013b). Inhibitory dysfunction in frontotemporal dementia: A review. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 27, 102–108.
- O'Callaghan, C., Naismith, S. L., Hodges, J. R., Lewis, S. J. G., & Hornberger, M. (2013a). Fronto-striatal atrophy correlates of inhibitory dysfunction in Parkinson's disease versus behavioural variant frontotemporal dementia. *Cortex; a Journal Devoted To the Study of the Nervous System and Behavior*, 49, 1833–1843.
- O'Connor, C. M., Landin-Romero, R., Clemson, L., Kaizik, C., Daveson, N., Hodges, J. R., Hsieh, S., Piguet, O., & Mioshi, E. (2017). Behavioral-variant frontotemporal dementia. *Neurology*, 89, 570–577.
- Paholpak, P., Carr, A. R., Barsuglia, J. P., Barrows, R. J., Jimenez, E., Lee, G. J., & Mendez, M. F. (2016). Person-based versus generalized impulsivity disinhibition in frontotemporal dementia and alzheimer disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 29, 344–351.
- Pardini, M., Serrati, C., Guida, S., Mattei, C., Abate, L., Massucco, D., Sassos, D., Amore, M., Krueger, F., Cocito, L., et al. (2015). Souvenaid reduces behavioral deficits and improves social cognition skills in frontotemporal dementia: A proof-of-concept study. *Neuro-degenerative Diseases*, 15, 58–62.
- Patton, H. (1995). Factor structure of the barratt impulsiveness scale. *Journal of Clinical Psychology*, 51, 7.
- Paulsen, J., Ready, R., Hamilton, J., Mega, M., & Cummings, J. (2001). Neuropsychiatric aspects of Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 71, 310–314.
- Perry, R. J., & Hodges, J. R. (2000). Differentiating frontal and temporal variant frontotemporal dementia from Alzheimer's disease. *Neurology*, 54, 2277–2284.
- Peters, F., Perani, D., Herholz, K., Holthoff, V., Beuthien-Baumann, B., Sorbi, S., Pupi, A., Degueldre, C., Lemaire, C., Collette, F., et al. (2006). Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *DEM*, 21, 373–379.
- Possin, K. L., Brambati, S. M., Rosen, H. J., Johnson, J. K., Pa, J., Weiner, M. W., Miller, B. L., & Kramer, J. H. (2009). Rule violation errors are associated with right lateral prefrontal cortex atrophy in neurodegenerative disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 15, 354–364.
- Potenza, M. N. (2007). To do or not to do? The complexities of addiction, motivation, self-control, and impulsivity. *The American Journal of Psychiatry*, 164, 4–6.
- Powers, J. P., Massimo, L., McMillan, C. T., Yushkevich, P. A., Zhang, H., Gee, J. C., & Grossman, M. (2014). White matter disease contributes to apathy and disinhibition in behavioral variant frontotemporal dementia. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 27, 206–214.

- Rabin, L., Barr, W., & Burton, L. (2005). Assessment practices of clinical neuropsychologists in the United States and Canada: A survey of INS, NAN, and APA division 40 members. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20, 33–65.
- Rahman, S., Robbins, T. W., Hodges, J. R., Mehta, M. A., Nestor, P. J., Clark, L., & Sahakian, B. J. (2006). Methylphenidate (Ritalin) can ameliorate abnormal risk-taking behavior in the frontal variant of frontotemporal dementia. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 31, 651–658.
- Ramanan, S., Bertoux, M., Flanagan, E., Irish, M., Piguet, O., Hodges, J. R., & Hornberger, M. (2017). Longitudinal executive function and episodic memory profiles in behavioral-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 23, 34–43.
- Ranasinghe, K. G., Rankin, K. P., Lobach, I. V., Kramer, J. H., Stumm, V. E., Bettcher, B. M., Possin, K., Christine You, S., Lamar, A. K., Shany-Ur, T., et al. (2016). Cognition and neuropsychiatry in behavioral variant frontotemporal dementia by disease stage. *Neurology*, 86, 600–610.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Kipps, C. M., Johnson, J. K., Seeley, W. W., Mendez, M. F., Knopman, D., Kertesz, A., Mesulam, M., Salmon, D. P., et al. (2007). Diagnostic criteria for the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD): Current limitations and future directions. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 21, S14–S18.
- Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., van Swieten, J. C., Seelaar, H., Dopper, E. G. P., Onyike, C. U., Hillis, A. E., Josephs, K. A., Boeve, B. F., Kertesz, A., Seeley, W. W., Rankin, K. P., Johnson, J. K., Gorno-Tempini, M.-L., Rosen, H., et al. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain: a Journal of Neurology*, 134, 2456–2477.
- Reese, T. R., Thiel, D. J., & Cocker, K. E. (2016). Behavioral disorders in dementia: Appropriate nondrug interventions and antipsychotic use. *American family physician*, 94, 276–282.
- Robbins, T. W. (2007). Shifting and stopping: Fronto-striatal substrates, neurochemical modulation and clinical implications. *Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci.*, 362, 917–932.
- Rochat, L., Billieux, J., Juillerat Van der Linden, A.-C., Annoni, J.-M., Zekry, D., Gold, G., & Van der Linden, M. (2013). A multidimensional approach to impulsivity changes in mild Alzheimer's disease and control participants: Cognitive correlates. *Cortex; a Journal Devoted To the Study of the Nervous System and Behavior*, 49, 90–100.
- Rochat, L., Delbeuck, X., Billieux, J., d'Acremont, M., Van der Linden, A.-C. J., & Van der Linden, M. (2008). Assessing impulsivity changes in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 22, 278–283.
- Rosen, H. J., Allison, S. C., Schauer, G. F., Gorno-Tempini, M. L., Weiner, M. W., & Miller, B. L. (2005). Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain: a Journal of Neurology*, 128, 2612–2625.
- Saltzman, J., Strauss, E., Hunter, M., & Archibald, S. (2000). Theory of mind and executive functions in normal human aging and Parkinson's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 6, 781–788.
- Santamaría-García, H., Baez, S., Reyes, P., Santamaría-García, J. A., Santacruz-Escudero, J. M., Matallana, D., Arévalo, A., Sigman, M., García, A. M., & Ibáñez, A. (2017). A lesion model of envy and schadenfreude: Legal, deservingness and moral dimensions as revealed by neurodegeneration. *Brain: a Journal of Neurology*, 140, 3357–3377.
- Santamaría-García, H., Reyes, P., García, A., Baéz, S., Martínez, A., Santacruz, J. M., Slachevsky, A., Sigman, M., Matallana, D., & Ibáñez, A. (2016b). First symptoms and neurocognitive correlates of behavioral variant frontotemporal dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*, 54, 957–970.
- Santillo, A. F., Lundblad, K., Nilsson, M., Landqvist Waldö, M., van Westen, D., Lätt, J., Blennow Nordström, E., Vestberg, S., Lindberg, O., & Nilsson, C. (2016). Grey and white matter clinico-anatomical correlates of disinhibition in neurodegenerative disease. *Plos One*, 11, Article e0164122.
- Schroeter, M. L., Vogt, B., Frisch, S., Becker, G., Seese, A., Barthel, H., Mueller, K., Villringer, A., & Sabri, O. (2011). Dissociating behavioral disorders in early dementia—an FDG-PET study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 194, 235–244.
- Seeley, W. W. (2010). Anterior insula degeneration in frontotemporal dementia. *Brain Structure & Function*, 214, 465–475.
- Sheelakumari, R., Bineesh, C., Varghese, T., Kesavadas, C., Verghese, J., & Mathuranath, P. S. (2019). Neuroanatomical correlates of apathy and disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain Imaging and Behavior*. <https://doi.org/10.1007/s11682-019-00150-3>
- Shinagawa, S., Shigenobu, K., Tagai, K., Fukuhara, R., Kamimura, N., Mori, T., Yoshiyama, K., Kazui, H., Nakayama, K., & Ikeda, M. (2017). Violation of laws in frontotemporal dementia: A multicenter study in Japan. *JAD*, 57, 1221–1227.
- Silva-Filho, J. H., Pasian, S. R., & de do Vale, F. A. C. (2007). Typical performance of elderly patients with alzheimer disease on the Wisconsin card sorting test (WCST). *Dement Neuropsychol*, 1, 181–189.
- Slachevsky, A., Villalpando, J. M., Sarazin, M., Hahn-Barma, V., Pillon, B., & Dubois, B. (2004). Frontal assessment battery and differential diagnosis of frontotemporal dementia and alzheimer disease. *Arch Neurol*, 61.
- Snowden, J. S., Austin, N. A., Sembi, S., Thompson, J. C., Craufurd, D., & Neary, D. (2008). Emotion recognition in Huntington's disease and frontotemporal dementia. *Neuropsychologia*, 46, 2638–2649.
- Snowden, J. S., Gibbons, Z. C., Blackshaw, A., Doubleday, E., Thompson, J., Craufurd, D., Foster, J., Happé, F., & Neary, D. (2003). Social cognition in frontotemporal dementia and Huntington's disease. *Neuropsychologia*, 41, 688–701.
- Stein, D. J., & Hollander, E. (1995). Obsessive-compulsive spectrum disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 56(6), 265–266.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643–662.
- Stummer, L., Markovic, M., & Maroney, M. (2020). *Brexpiprazole in the treatment of schizophrenia and agitation in Alzheimer's disease*. Neurodegenerative Disease Management.
- Sullivan, M. P., Faust, M. E., & Balota, D. A. (1995). Identity negative priming in older adults and individuals with dementia of the alzheimer type. *Neuropsychology*, 58, 537–555.
- Swartz, J. R., Miller, B. L., Lesser, I. M., & Darby, A. L. (1997). Frontotemporal dementia: Treatment response to serotonin selective reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry*, 58, 212–216.
- Thompson, J. C. (2005). Qualitative neuropsychological performance characteristics in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76, 920–927.
- Tondo, G., De Marchi, F., Terazzi, E., Sacchetti, M., & Cantello, R. (2017). Frontotemporal dementia presenting as gambling disorder: When a psychiatric condition is the clue to a neurodegenerative disease. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 30, 62–67.
- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerricht, E., Bekinschtein, T., & Manes, F. (2009a). A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early

- frontotemporal dementia. *Brain: a Journal of Neurology*, 132, 1299–1309.
- Torralva, T., Roca, M., Gleichgerricht, E., López, P., & Manes, F. (2009b). INECO frontal screening (IFS): A brief, sensitive, and specific tool to assess executive functions in dementia—CORRECTED version. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 15, 777–786.
- Tosto, G., Talarico, G., Lenzi, G. L., & Bruno, G. (2008). Effect of citalopram in treating hypersexuality in an Alzheimer's disease case. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 29, 269–270.
- Trieu, C., Gossink, F., Stek, M. L., Scheltens, P., Pijnenburg, Y. A. L., & Dols, A. (2020). Effectiveness of pharmacological interventions for symptoms of behavioral variant frontotemporal dementia: A systematic review. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, 33, 15.
- Tsai, R. M., & Boxer, A. L. (2014). Treatment of frontotemporal dementia. *Current treatment options in neurology*, 16, 319.
- van den Heuvel, Sporns, O., Collin, G., Scheewe, T., Mandl, R. C. W., ... Kahn, R. S. (2013). Abnormal rich club organization and functional brain dynamics in schizophrenia. *JAMA Psychiatry*, 70(8), 783–792.
- Vercelletto, M., Lacomblez, L., & Renou, P. (2006). Instruments de mesure et échelles d'évaluation utilisés dans la démence fronto-temporale. *Revue Neurologique*, 162, 244–252.
- Voon, V., & Fox, S. H. (2007). Medication-related impulse control and repetitive behaviors in Parkinson disease. *Arch. Neurol.*, 64, 1089–1096.
- Voon, V., Mehta, A. R., & Hallett, M. (2011a). Impulse control disorders in Parkinson's disease: Recent advances. *Current Opinion in Neurology*, 24, 324–330.
- Voon, V., Pessiglione, M., Brezing, C., Gallea, C., Fernandez, H. H., Dolan, R. J., & Hallett, M. (2010). Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron*, 65, 135.
- Voon, V., Sohr, M., Lang, A. E., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Whetteckey, J., Weintraub, D., Wunderlich, G. R., & Stacy, M. (2011b). Impulse control disorders in Parkinson disease: A multicenter case-control study. *Annals of Neurology*, 69, 986–996.
- Wear, H. J., Wedderburn, C. J., Mioshi, E., Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Barker, R. A., & Hodges, J. R. (2008). The Cambridge behavioural inventory revised. *Dement Neuropsychol*, 2, 102–107.
- Wedderburn, C., Wear, H., Brown, J., Mason, S. J., Barker, R. A., Hodges, J., & Williams-Gray, C. (2008). The utility of the Cambridge Behavioural Inventory in neurodegenerative disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79, 500–503.
- Weintraub, D., Koester, J., Potenza, M. N., Siderowf, A. D., Stacy, M., Voon, V., Whetteckey, J., Wunderlich, G. R., & Lang, A. E. (2010). Impulse control disorders in Parkinson disease: A cross-sectional study of 3090 patients. *Arch. Neurol.*, 67, 589–595.
- Weiss, E. M., Kohler, C. G., Vonbank, J., Stadelmann, E., Kemmler, G., Hinterhuber, H., & Marksteiner, J. (2008). Impairment in emotion recognition abilities in patients with mild cognitive impairment, early and moderate alzheimer disease compared with healthy comparison subjects. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16, 974–980.
- Wiech, K., Lin, C., Brodersen, K. H., Bingel, U., Ploner, M., & Tracey, I. (2010). Anterior insula integrates information about salience into perceptual decisions about pain. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30, 16324–16331.
- Williams, D. R., & Lees, A. J. (2009). Progressive supranuclear palsy: Clinicopathological concepts and diagnostic challenges. *Lancet Neurology*, 8, 270–279.
- Wilson, S. P., & Kipp, K. (1998). The development of efficient inhibition: Evidence from directed-forgetting tasks. *Developmental Review*, 18, 86–123.
- Zamboni, G., Huey, E. D., Krueger, F., Nichelli, P. F., & Grafman, J. (2008). Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia: Insights into their neural correlates. *Neurology*, 71, 736–742.
- Zhang, J., Rittman, T., Nombela, C., Fois, A., Coyle-Gilchrist, I., Barker, R. A., Hughes, L. E., & Rowe, J. B. (2016). Different decision deficits impair response inhibition in progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain: a Journal of Neurology*, 139, 161–173.

1.3. Autres causes possibles des troubles de l'inhibition comportementale

Outre les altérations neurologiques décrites précédemment, des causes somatiques peuvent parfois être à l'origine de troubles du comportement dans les démences. Ainsi, les troubles de l'inhibition comportementale (tels que l'agressivité ou l'agitation) peuvent survenir dans un contexte de douleur chez certains patients dont les déficits cognitifs limitent leur capacité à exprimer cette souffrance ou à changer de posture afin de réduire la douleur, menant alors à certains comportements désinhibés (Husebo et al. 2011; Kratz 2017). Il arrive également qu'un surdosage de neuroleptiques entraîne une agressivité, soulignant l'importance d'adapter finement les traitements à chaque patient (Kratz 2017). S'assurer de l'origine des troubles de l'inhibition comportementale manifestés chez un patient est donc essentiel pour les prendre en charge de façon adaptée.

Cette première partie a permis de définir les troubles de l'inhibition cognitive et comportementale prépondérants dans certaines pathologies neurodégénératives. L'évaluation du comportement pathologique est réalisée en clinique en utilisant des questionnaires et des échelles, renseignés par les aidants, ce qui induit une part de subjectivité. Nous avons mis l'accent sur le **manque de validité écologique** de ces outils d'évaluation. Nous avons également souligné le **défait de caractérisation de la désinhibition comportementale** dans la littérature, notion recoupant les comportements inappropriés sociaux et non sociaux, ne reposant pourtant pas sur les mêmes bases cérébrales. Ce manque de précision dans la définition du concept de « désinhibition » peut probablement expliquer la grande variété de corrélats neuronaux identifiés selon les auteurs.

Tout au long de cette thèse, comme évoqué dans la revue, nous distinguerons trois catégories ou sous-types de désinhibition : le **comportement socialement inapproprié**, l'**impulsivité** et la **compulsivité**. Pour cette raison, nous décrirons de façon plus approfondie l'historique et la construction des concepts de comportement social, d'impulsivité et de compulsivité dans les deux sections suivantes.

2. Comportement social inapproprié et liens avec la cognition sociale : du traitement de l'information à la production d'un comportement

2.1. Définition de la cognition sociale

Le mot « cognition » vient du latin *cogito* signifiant « action de connaître », lui-même dérivé de *cognoscere* signifiant « chercher à savoir, prendre connaissance ». Pour de nombreux psychologues, les représentations mentales du monde sont l'essence même de la cognition, la pensée centrale étant que les organismes possèdent une représentation interne du monde extérieur. La cognition correspond aux mécanismes par lesquels un individu acquiert, traite, stocke et agit sur des informations provenant de l'environnement (Shettleworth 1998), permettant aux individus d'adapter les comportements à des modifications de l'environnement (Darmaillacq et al. 2018)

Charles Darwin fut probablement un précurseur de l'étude de la **cognition sociale** avec son livre "The Expression of the Emotions in Man and Animals" publié en 1872. Le terme de « cognition sociale » est employé pour la première fois en 1954 dans le livre *Handbook of Social Psychology*, et se rapporte aux processus de **traitement d'information sociale** mais également à **l'influence de facteurs sociaux** sur le traitement d'informations sociales et non sociales (perception, mémoire, pensée et raisonnement) (Niedenthal et al. 2002). Autrement dit, la cognition sociale désigne l'ensemble des processus cognitifs permettant de comprendre les autres et d'interagir avec eux (Mazaux et al. 2016). Il s'agit ainsi de la **perception, du traitement et de l'interprétation** des informations sociales, menant à une réponse appropriée (Bertoux 2016). Ces processus psychologiques variés permettent aux individus de comprendre et de se représenter les autres, de s'adapter, de coopérer, d'appartenir à un groupe social et d'en tirer profit (Frith 2008). Cela passe par des processus verbaux ou non verbaux, tels que les expressions faciales, les postures, la gestuelle ou encore le regard, donnant des informations clés sur l'environnement ; la capacité à interpréter et prédire le comportement des autres est ainsi essentielle pour la survie des individus (Darmaillacq et al. 2018; Desmarais et al. 2018). **C'est une cognition sociale fonctionnelle qui permet d'aboutir à un comportement social approprié.**

2.2. Bases cérébrales et structures neurales de la cognition sociale

La capacité à reconnaître, manipuler et se comporter en accord avec une information sociale pertinente nécessite un système neural traitant la perception des signaux sociaux et connectant cette perception à la motivation et aux émotions (Adolphs 2001). Cela permet ensuite à l'individu de répondre par un comportement adapté.

Diverses régions cérébrales sont impliquées dans la cognition sociale, principalement le cortex orbitofrontal (OFC), le cortex cingulaire antérieur (ACC), l'amygdale, la jonction temporo-pariétale

(TPJ), le gyrus temporal supérieur ainsi que les pôles temporaux. L'hémisphère droit est plus particulièrement impliqué dans la perception de l'information et la réponse comportementale (Desmarais et al. 2018) (Figure 3).

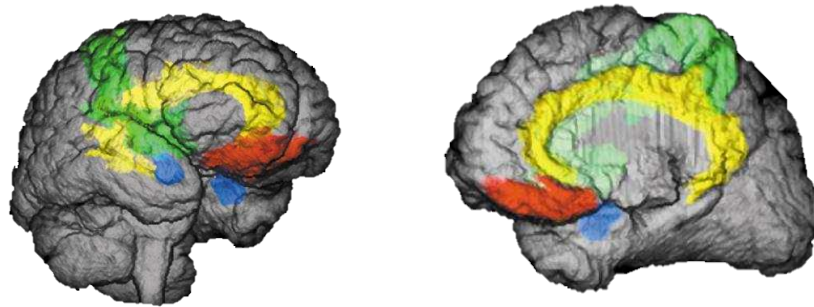


Figure 3: Neuroanatomie de la cognition sociale. Adolphs (2001).

Amygdale (bleu), cortex préfrontal ventro-médian (rouge), cortex cingulaire (jaune), cortex somato-sensoriels droits (vert). Non montré : gyrus fusiforme et sulcus temporal supérieur, hypothalamus, cortex préfrontal dorso-latéral, pôles temporaux.

En résumé, les régions corticales du **lobe temporal** participent d'abord à la perception du stimulus social (gyrus fusiforme et sulcus temporal supérieur), puis **l'amygdale**, **l'OFC**, les **cortex cingulaires** et le **cortex somato-sensoriel** droit relie la perception à la motivation, l'émotion et la cognition. Enfin, les **ganglions de la base** et les **cortex moteurs** sous-tendent le comportement social, avec une implication particulière de **l'hypothalamus** et des **noyaux du tronc cérébral** dans la production émotionnelle (Adolphs 2001) (Figure 4). Une altération dans un de ces processus de cognition sociale conduit quasi systématiquement à un comportement social inapproprié.

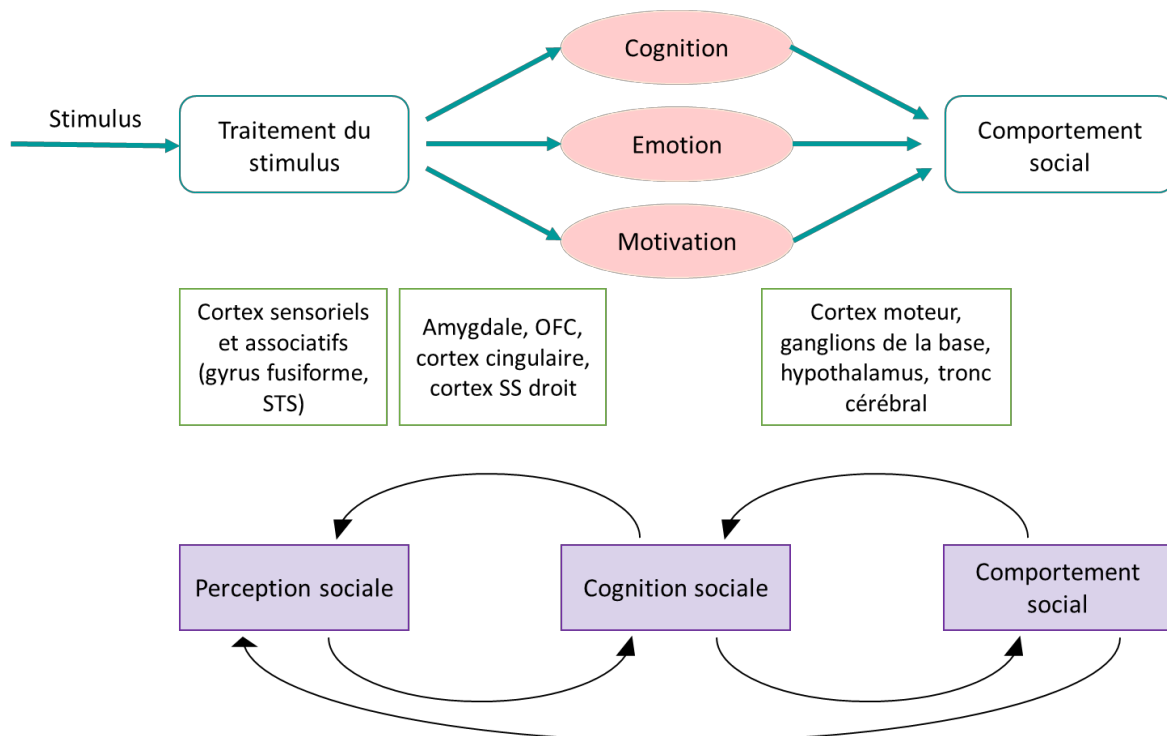


Figure 4: Composantes du processus de cognition sociale, décomposé en 3 étapes : perception du stimulus, intégration et traitement, puis élaboration du comportement social. Adapté de Adolphs (2001).

2.3. Cognition sociale et empathie

Un élément clé de la cognition sociale qui s'avère parfois altéré dans les pathologies neurodégénératives est **l'empathie**, définie comme étant la capacité à comprendre et ressentir les émotions d'autrui en simulant de façon interne les **états mentaux cognitifs et affectifs des autres** (Narme et al. 2010; Jankowiak-Siuda et al. 2011). L'empathie joue ainsi un rôle central dans les interactions sociales.

Si plusieurs définitions existent, on distingue classiquement 2 composantes (Zaki and Ochsner 2012) :

- **L'empathie émotionnelle** désigne les réponses affectives d'un observateur face aux émotions d'autrui, sous-tendues par le système de représentation en miroir (Mirror Neuron System, MNS, *Figure 5A*) (Narme et al. 2010). Ce système permet le partage des émotions par **contagion émotionnelle**, avec une représentation interne de l'observation et un ressenti des expériences sensorielles. Ce comportement d'imitation permet notamment la reconnaissance des émotions.
- **L'empathie cognitive** soutient la **théorie de l'esprit** (ToM), terme introduit en 1978 par les primatologues Premack et Woodruff, correspondant à la capacité à attribuer et se représenter les états mentaux des autres, tels que leurs intentions, désirs, croyances et connaissances (Premack and Woodruff 1978). Les bases cérébrales associées sont présentées en *Figure 5B*. On distingue la **ToM cognitive** et la **ToM affective**, impliquant la capacité à appréhender les pensées et les sentiments des autres, respectivement (Carr and Mendez 2018).

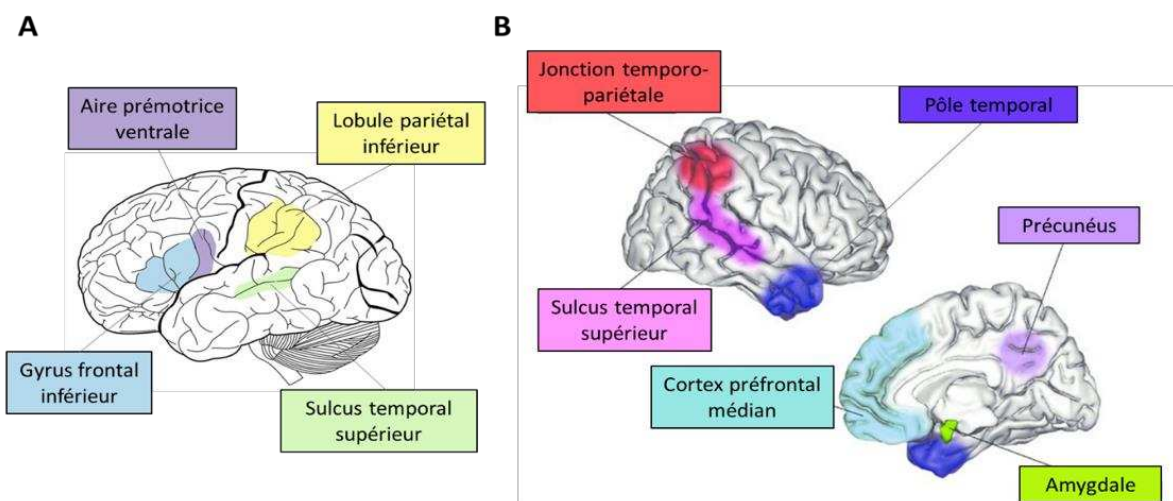


Figure 5: Substrats cérébraux de l'empathie affective (A) et de l'empathie cognitive (B). Le lobule pariétal inférieur, le gyrus frontal inférieur et l'aire prémotrice ventrale constituent le MNS. D'après Werner et al. (2012) et Bejanin et al. (2016).

Ainsi, cette capacité à **partager et inférer** des émotions et états mentaux avec autrui apparaît comme une base dans l'élaboration du comportement social. On comprend aisément qu'une altération dans l'un de ces processus peut entraîner une interprétation erronée des ressentis des autres, menant quasi irrémédiablement à des **comportements socialement inappropriés** et des situations embarrassantes.

Si les altérations de la cognition sociale ont été particulièrement bien caractérisées dans les troubles psychiatriques, les maladies développementales et les dommages cérébraux aigus, l'intérêt pour ces troubles dans les maladies neurodégénératives est relativement nouveau (Desmarais et al. 2018).

2.4. Cognition sociale et émotion

Concernant le traitement de l'information émotionnelle, Darwin marque le début de l'approche scientifique des émotions dans son ouvrage « The Expression of the Emotions in Man and Animals ». Déjà à cette époque, le naturaliste britannique suppose que les **émotions** jouent un rôle majeur dans la **communication** intra et interspécifique (Darwin 1872). La **reconnaissance des émotions** est en effet un élément central de la communication non verbale, la capacité à exprimer des émotions (à travers les expressions faciales, le regard ou encore la posture) permet à un individu de donner des informations à ses congénères qui pourront alors ajuster leur comportement de façon appropriée (Désiré et al. 2002). Outre les processus **d'empathie**, la **perception** de ces indices sociaux est également un élément clé de la **cognition sociale**. Une mauvaise identification, une fausse reconnaissance ou une mauvaise interprétation des émotions des autres peuvent générer des **comportements inadaptés** dans la vie quotidienne et la vie sociale.

2.4.1. Définition et classification des émotions

Du latin « ex movere » signifiant « mouvement en dehors », le terme **émotion** désigne le fait de sortir de son état normal. Une émotion peut être définie comme une **réaction affective intense, de courte durée, en réponse à des événements ou stimuli spécifiques, caractérisée par un ensemble cohérent de réponses cognitives, physiologiques ou comportementales** (Ekman and Davidson 1994). D'un point de vue évolutif, il est admis aujourd'hui que les émotions traduisent une forme d'adaptation aux problèmes vitaux des espèces, permettant de guider les actions de l'individu afin de protéger l'organisme et d'augmenter ses chances de survie (Niedenthal et al. 2002).

Toutefois, plusieurs visions s'opposent quant à la classification des émotions. D'une part, la **théorie des émotions discrètes** considère qu'il existe un nombre limité d'émotions de base que l'on

peut catégoriser ; Paul Ekman en décrit six : la colère, la joie, la peur, le dégoût, la surprise et la tristesse (Figure 7) (Ekman 1984). Il s'agit d'émotions primaires, innées et universelles, à cela s'ajoutent les émotions culturelles ou secondaires, comme l'embarras, la culpabilité, l'orgueil ou la jalousie.

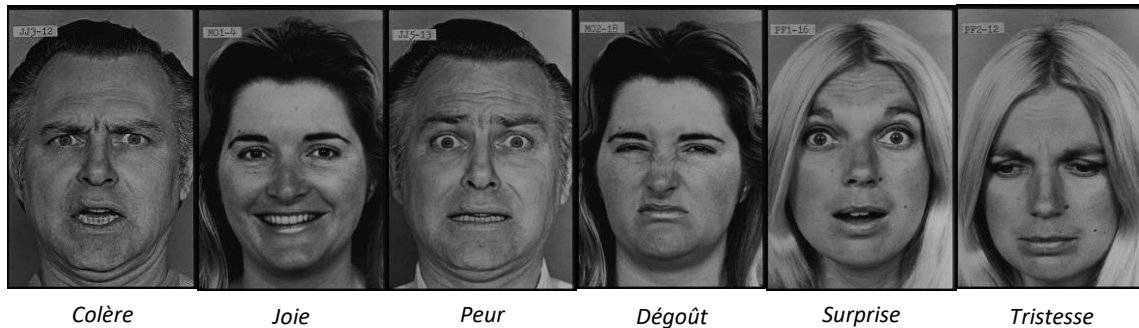


Figure 7 : Les expressions faciales des six émotions basiques proposées par Ekman.

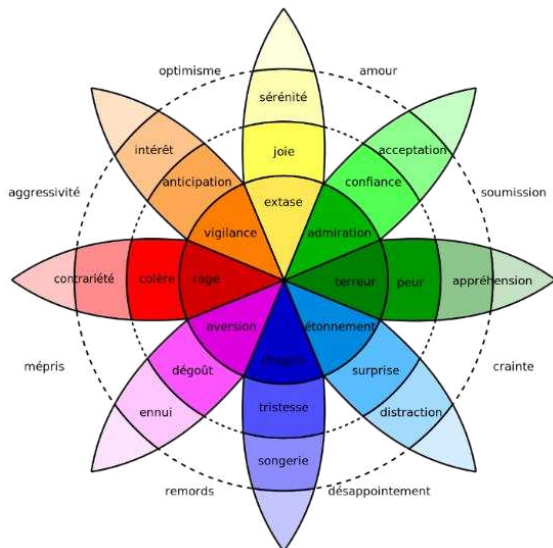


Figure 6 : Modèle des émotions proposé par Plutchik construit à partir de 8 émotions basiques.

Plutchik propose un modèle selon lequel **une combinaison d'émotions primaires** serait à l'origine d'émotions plus complexes présentant des nuances dans leur intensité (Plutchik 1982) (Figure 6).

D'autre part, selon la **théorie dimensionnelle**, les émotions sont considérées comme une **fonction continue** sur plusieurs dimensions. Le modèle de Russell en 2 dimensions est le plus accepté: un axe définit la **valence** (positive ou négative) et l'autre l'**intensité** (élevée ou faible) (Russell 1980; Hyniewska et al. 2010).

2.4.2. Substrats cérébraux des émotions

Depuis la théorie évolutionnaire de Darwin (Darwin 1872), la continuité phylogénétique et l'universalité des émotions a souvent été confirmée. Il est établi que les circuits sous-tendant les émotions impliquent les structures sous-corticales et notamment le **système limbique** (i.e. amygdale, hippocampe, fornix, corps mamillaires, gyrus

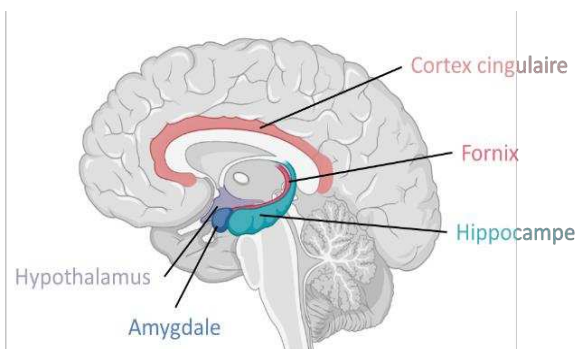


Figure 8: Principales composantes du système limbique, système clé des émotions. Illustration créée avec Biorender.com

cingulaire, hypothalamus) (*Figure 8*) et le **tronc cérébral** (assurant la régulation du corps et la survie). A cela s'ajoutent des structures corticales telles que le **lobe frontal** et les **aires somatosensorielles** (Damasio 2006).

En ce qui concerne la perception des émotions, on considère que la reconnaissance des émotions faciales se fait en deux temps. Tout d'abord, la **perception visuelle** est un pré-requis nécessaire à la reconnaissance. Un traitement perceptuel précoce dans les cortex temporaux et occipitaux construit une représentation détaillée des caractéristiques faciales, puis la reconnaissance de l'émotion nécessite un ensemble de structures impliquant notamment l'amygdale et l'OFC, reliant la représentation perceptuelle à la génération d'une **connaissance conceptuelle** sur cette émotion perçue (Adolphs 2002).

En 2009, Fusar-Poli et al. entreprennent une méta-analyse de 105 études basées sur l'imagerie fonctionnelle pour mettre en évidence les régions sous-tendant le traitement des émotions faciales. Le traitement de ces émotions implique une activation des **aires visuelles** et du **cervelet**. Plus spécifiquement, **l'amygdale** est activée dans la reconnaissance de la joie, de la peur et de la tristesse, tandis que la couleur et le dégoût sont plutôt supportés par une activation de **l'insula** (Fusar-Poli et al. 2009). De plus, une revue portant sur la neuroanatomie fonctionnelle des émotions met en évidence l'implication des **ganglions de la base** dans le traitement des émotions, notamment dans la reconnaissance de la joie et du dégoût (Phan et al. 2002). En parallèle, de nombreuses pathologies impactant le système dopaminergique telles que la maladie de Parkinson, la schizophrénie ou la maladie de Huntington présentent un dérèglement des processus émotionnels, soulignant l'implication de la **dopamine** dans le traitement des émotions (Salgado-Pineda et al. 2005).

Ainsi, des altérations dans les régions sous-tendant le traitement **des émotions** risquent de mener à de la **désinhibition sociale**. Certaines études sur les traumatismes crâniens ont montré une désinhibition sévère due à une altération de faisceaux neuronaux impliqués dans le circuit de l'émotion. Par exemple, l'analyse de la substance blanche chez un patient excessivement violent à la suite d'un traumatisme crânien montre une diminution de la connectivité neuronale entre l'amygdale et l'OFC, une altération des faisceaux préfrontaux thalamiques et des discontinuités dans le cingulum antérieur dans chaque hémisphère (Jang and Kwon 2017).

Pour conclure sur cette partie, les comportements socialement inappropriés sont fréquemment rapportés dans les démences, secondaires à une neurodégénérescence des régions impliquées dans la **cognition sociale**. Ainsi, des altérations dans la **théorie de l'esprit** et/ou une réduction de la **perception des indices sociaux** peuvent mener à des **comportements inadaptés** au contexte social. Pour cette raison, nous explorerons dans ces travaux de thèse ces deux aspects de la cognition sociale chez les patients atteints de DFTc, la méthodologie employée sera décrite dans le **Chapitre II**. Outre cette désinhibition sociale, certaines démences sont caractérisées par des troubles de l'inhibition dans le comportement moteur, tels que de l'impulsivité ou de la compulsivité. Ce sont ces deux notions que nous détaillerons dans la partie suivante, en analysant leurs liens ainsi que leurs différences.

3. Compulsivité et impulsivité : désinhibition généralisée

3.1. Lien entre impulsivité, compulsivité et trouble de l'inhibition

Les notions d'impulsivité et de compulsivité sont particulièrement importantes dans la sphère clinique, la description de ces troubles neuropsychiatriques ayant des implications majeures pour les diagnostics (Robbins, Curran, et al. 2012). Si ces deux notions sont liées, des confusions persistent encore entre ces troubles.

Comme nous l'avons vu dans la première partie, **l'impulsivité** est, selon certains auteurs, caractérisée comme une composante de la **désinhibition** (Rascovsky et al. 2011) ou à l'inverse, la désinhibition est incluse dans l'impulsivité (Rochat et al. 2013). Il est indéniable qu'il existe un lien fort entre impulsivité et désinhibition, ces deux termes étant parfois utilisés de façon interchangeable pour désigner le même concept (Nigg 2017). Cependant, dans le DSM-V, l'impulsivité est définie comme une facette du concept plus large de « désinhibition » (American Psychiatric Association 2013), et c'est cette vision de l'impulsivité que nous conserverons tout au long de cette thèse ; en effet cette vision est partagée par la plupart des auteurs traitant de la DFT, et elle est notamment retenue dans les critères diagnostiques de Rascovsky et al. faisant suite au consortium international sur la DFTc (Rascovsky et al. 2011). L'impulsivité peut cependant être définie de plusieurs façons, reflétant la nature **multidimensionnelle** de ce concept aux substrats neuronaux multiples (Dalley et al. 2011). Pour cette raison, il s'agit probablement de la notion la plus complexe à aborder dans cette thèse, bien qu'ayant déjà été largement étudiée à travers de multiples méthodes.

En revanche, le concept de **compulsivité**, également multidimensionnel, a été moins étudié et défini, et peu de chercheurs ont exploré les points communs et différences entre les comportements impulsifs et compulsifs (Robbins, Curran, et al. 2012). En 2000, Hollander & Rosen différencient ces deux troubles en caractérisant la compulsivité comme un comportement motivé par le besoin d'alléger de **l'anxiété ou de l'inconfort**, tandis que l'impulsivité serait motivée par le désir d'obtenir du **plaisir ou une récompense**. Cependant, ces deux notions partagent **l'incapacité récurrente à inhiber ou retarder l'occurrence des comportements** (Hollander and Rosen 2000). Compulsivité et impulsivité résulteraient ainsi d'une **défaillance de l'inhibition de la réponse** ou du **contrôle cognitif descendant**, mais semblent différer en termes de **persistance** : les troubles compulsifs, à la différence des troubles impulsifs, persistent en dépit des conséquences négatives et ne présentent pas de lien évident avec un but donné. La compulsivité serait ainsi relié à une incapacité à terminer une action, tandis que l'impulsivité reflèterait davantage des altérations dans l'initiation de l'action (Dalley et al. 2011).

Pour toutes ces raisons, la **compulsivité et l'impulsivité** apparaissent comme des éléments essentiels à étudier au sein du **spectre des troubles de l'inhibition comportementale**. Les paragraphes

suivants ont ainsi pour but de définir davantage ces deux notions ainsi que les circuits neuronaux impliqués dans l'émergence de ces comportements pathologiques.

3.2. Le continuum impulsivité-compulsivité

Impulsivité et compulsivité co-occurrent dans un certain nombre de troubles neuropsychiatriques et peuvent être définis comme les deux extrémités d'un même **continuum pathologique** (Figure 9). Les diverses pathologies se rapprochent ainsi d'un pôle ou de l'autre selon la prépondérance de ces troubles.

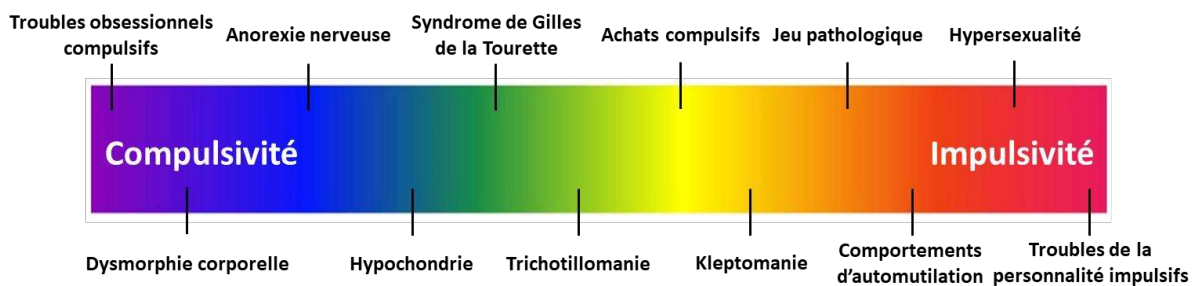


Figure 9 : Aspect transnosologique du continuum compulsivité/impulsivité. Adapté de Hollander & Rosen (2000).

Cependant, depuis quelques années, l'investigation de phénotypes intermédiaires suggère de plus en plus que plutôt que de correspondre à deux pôles opposés, la compulsivité et l'impulsivité représenteraient deux facteurs orthogonaux contribuant, chacun à des degrés divers, au développement de ces troubles (Fineberg et al. 2014). Cela suggère également que ces deux types de symptômes seraient reliés biologiquement.

L'impulsivité désigne de nombreux traits pouvant être observés à différents degrés de sévérité, avec un continuum entre des manifestations physiologiques de la personnalité et un comportement pathologique. On retrouve ainsi l'impulsivité dans de nombreux troubles neuropsychiatriques tels que les troubles de l'attention et de l'hyperactivité, le syndrome de Gilles de la Tourette, les manies ou encore les addictions (Hollander and Rosen 2000). L'impulsivité est d'ailleurs un **critère diagnostique** pour ces pathologies, étant souvent associée à la gravité de ces troubles mais présentant une faible réactivité aux traitements, ce qui en fait une thématique d'étude pertinente dans le but d'améliorer la prise en charge des troubles du comportement. Cette impulsivité peut par exemple se manifester par des colères incontrôlables, de l'automutilation ou encore une addiction aux jeux d'argent. Il est par ailleurs intéressant de noter que l'impulsivité dite physiologique est un facteur de risque dans le développement des troubles psychiatriques précédemment cités (Beauchaine et al. 2017; Martel et al. 2017) et que la barrière physiologique/pathologique reste floue.

Aujourd’hui, une définition largement acceptée de l’impulsivité est celle de Moeller et ses collègues, la définissant comme une « **prédisposition à des réactions rapides et non planifiées à des stimuli internes ou externes, sans égard pour les conséquences négatives de ces réactions à l’encontre de l’individu impulsif ou des autres** » (Moeller et al. 2001). Une composante particulière qui s’en dégage est la tendance à préférer une petite récompense immédiate plutôt qu’une plus grande récompense différée.

La **compulsivité** en diffère par une persévération inadaptée des comportements, qui contrairement à l’impulsivité, ne s’inscrivent pas dans le cadre d’un comportement normal. Il s’agit **d’actions répétitives, persévératives qui sont excessives, inutiles et inappropriées à la situation** (Robbins, Gillan, et al. 2012). On peut définir la compulsivité comme l’exécution de comportements manifestes ou dissimulés, répétitifs et non désirés, sans fonction adaptative, produits de manières habituelle ou stéréotypée, soit selon des règles rigides, soit pour éviter des conséquences perçues comme négatives (Fineberg et al. 2014). On retrouve également la compulsivité dans de nombreux troubles neuropsychiatriques tels que les troubles obsessionnels compulsifs, l’anorexie nerveuse ou encore le Syndrome de Gilles de la Tourette. Ces troubles peuvent se manifester par de **simples comportements moteurs** (e.g. tapotements ou lavage de mains) ou des **comportements plus complexes** d’ordre supérieur (e.g. compter une série de nombres). Ils sont hautement inflexibles et comprennent souvent des rituels de rangement/nettoyage, de thésaurisation et de vérification, habituels et persistants (Berlin and Hollander 2014). Alors que les comportements impulsifs ne sont pas réfléchis lors de leur exécution, les patients souffrant de compulsivité sont souvent conscients des conséquences négatives et nuisibles de leurs actes, mais sont émotionnellement contraints de les exécuter.

Une représentation des caractéristiques de ces troubles est disponible en *Figure 10*, compulsivité et impulsivité partageant la nécessité de produire un comportement donné.

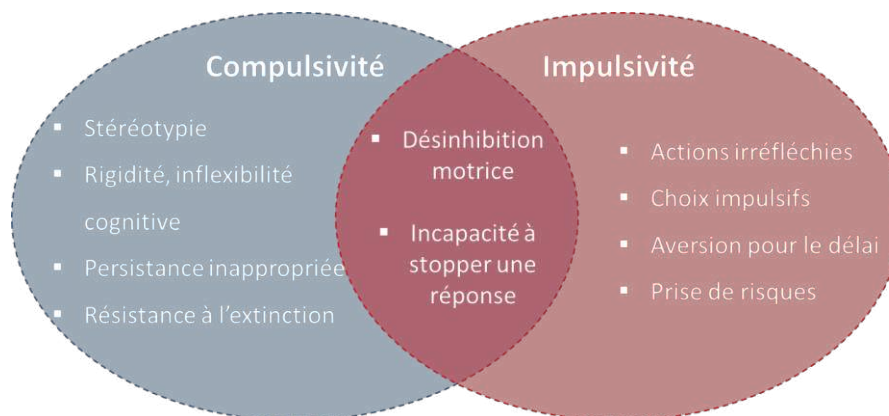


Figure 10 : Caractéristiques de la compulsivité et de l'impulsivité. Adapté de Robbins, Gillan et al. (2012)

3.3. Les multiples dimensions de l'impulsivité

De par la diversité des définitions données à l'impulsivité, on peut affirmer qu'il s'agit d'une notion complexe aux dimensions multiples, présentant différentes formes dissociables d'un point de vue comportemental, neurobiologique et clinique. De nombreuses études se sont attachées à différencier des sous catégories dans l'impulsivité, ces manifestations étant particulièrement hétérogènes, à la recherche d'une structure particulière sous-tendant les multiples dimensions de ce concept. Les études se succèdent, depuis Barratt et la création du Barratt Impulsiveness Scale (BIS) (Patton 1995), en passant par Evenden décrivant la grande variété d'impulsivités (Evenden 1999), puis à partir d'analyses en composantes principales sur diverses mesures de l'impulsivité. De façon générale, les résultats convergent et révèlent **3 composantes** (Reynolds et al. 2006; Meda et al. 2009; MacKillop et al. 2016):

- Une **personnalité** impulsive
- Une impulsivité **motrice**
- Une impulsivité **décisionnelle**

L'impulsivité n'est donc pas un concept unitaire mais bien multidimensionnel, avec une distinction entre le **trait de personnalité** (exploré par des questionnaires) et l'**impulsivité comportementale** (mesurée par des tâches spécifiques), ces deux dimensions n'étant généralement pas corrélées, bien que les résultats puissent varier (Reynolds et al. 2006; Meda et al. 2009; MacKillop et al. 2016). Une seconde distinction émerge au sein de l'impulsivité comportementale, comme déjà supposé par Daruna et Barnes en 1993, entre l'**impulsivité d'action ou motrice** et l'**impulsivité cognitive ou décisionnelle** (Daruna and Barnes 1993). L'impulsivité décisionnelle se réfère à la notion de prise de risque et à la difficulté à retarder une gratification, tandis que l'impulsivité motrice reflète des actions immédiates inadaptées et irréfléchies. Selon Hamilton et ses collaborateurs, une action impulsive peut résulter de l'incapacité à inhiber une action, ou bien ou de l'incapacité à stopper une action déjà engagée (Hamilton et al. 2015).

Finalement, selon les auteurs, les différentes conceptualisations se chevauchent et se recourent, par exemple, l'impulsivité cognitive (ou décisionnelle) de Barnes comprend l'impulsivité cognitive et le défaut de planification de Barratt (Daruna and Barnes 1993; Patton 1995). Ainsi, de façon générale, les 3 grandes composantes de l'impulsivité précédemment décrites semblent robustes, la taxonomie en est représentée en *Figure 11*.

Ces différentes formes d'impulsivité correspondent à des psychopathologies spécifiques sous-tendus par des circuits neuronaux différents (Meda et al. 2009; Robbins, Gillan, et al. 2012). Dans cette thèse, c'est l'**impulsivité motrice** que nous étudierons particulièrement, reflétant un **défaut du contrôle inhibiteur**.

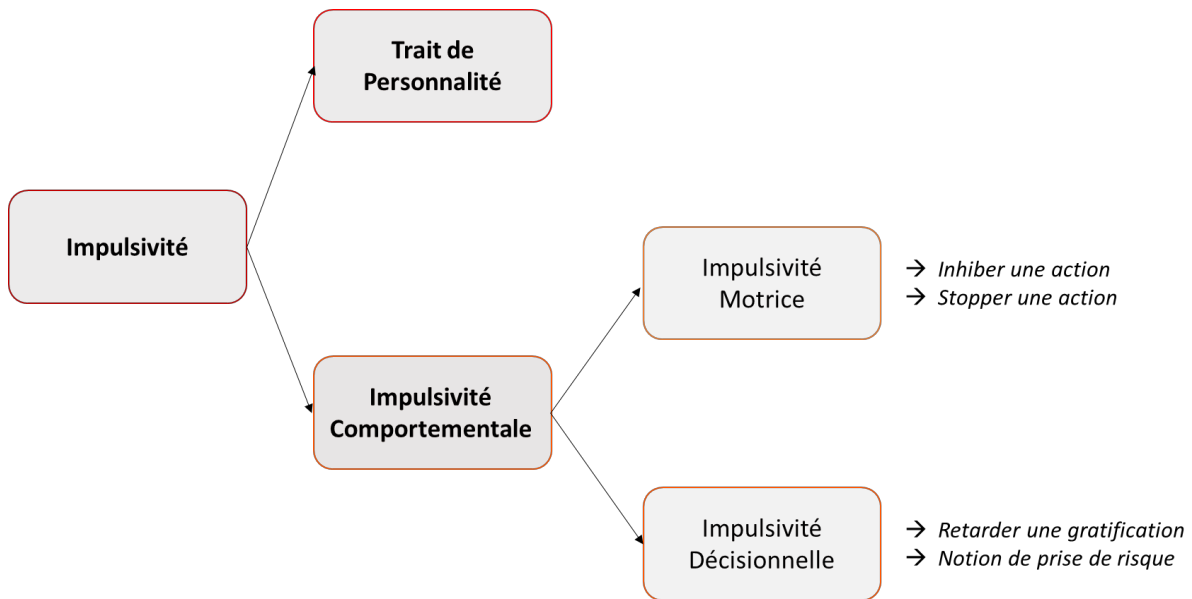


Figure 11: Représentation schématique des différentes composantes de l'impulsivité. Inspiré de Grisetto (2020).

3.4. Substrats neuronaux de la compulsivité et de l'impulsivité

Comme nous venons de le voir, impulsivité et compulsivité se manifestent entre autres par des comportements ou mouvements inappropriés. Une première approche des substrats neuronaux sous-tendant ces troubles concerne donc les **voies cortico-striato-pallido-thalamo-corticales** supportant les comportements dirigés vers un but. De nombreuses études ont démontré l'implication de ces circuits dans les fonctions de contrôle comportemental impliquant les processus moteurs, cognitifs, affectifs et motivationnels (van den Heuvel et al. 2016).

3.4.1. Mouvements et ganglions de la base

Les **ganglions de la base** sont un ensemble de **noyaux** (substance grise sous corticale) interconnectés constituant un relais entre le cortex, le thalamus et le tronc cérébrale. Ces noyaux présentent une fonction d'exécution motrice essentielle, mais jouent également un rôle dans les processus émotionnels, motivationnels et cognitifs. Anatomiquement, les ganglions de la base sont divisés en 4 parties (Figure 12) :

- Le noyau caudé
- Le noyau lenticulaire composé du putamen et du globus pallidus (interne + externe)
- Le noyau sous thalamique
- La substance noire subdivisée en substances noires compacte et réticulée

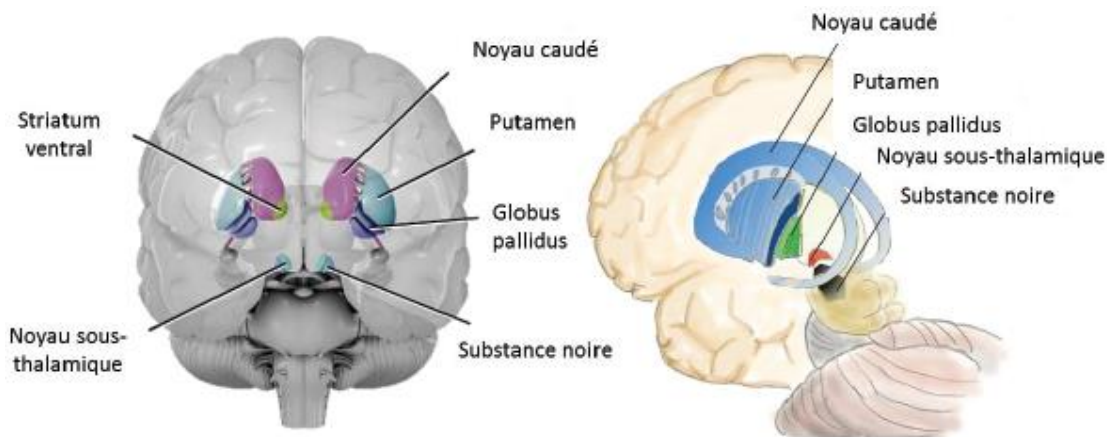


Figure 12: Représentation schématique des ganglions de la base. De Atlas of Brain Injury & Anatomy.

L'ensemble **noyau caudé + putamen** constitue ce que l'on appelle le **striatum dorsal**, tandis que le **noyau accumbens** correspond au **striatum ventral**. C'est ce **striatum** qui correspond à la voie d'entrée principale des informations afférentes corticales, qui, en se projetant sur le pallidum, module l'activité thalamo-corticale et la production des mouvements. Cette structure est particulièrement sensible à la dopamine, en provenance de la substance noire compacte, et en parallèle de la motricité, est également impliqué dans la prise de décision, la motivation et la sélection de l'action. Les ganglions de la base interagissent ainsi avec le cortex, le thalamus et le tronc cérébral pour sélectionner, planifier et exécuter des comportements. Plus particulièrement, 3 voies cortico-thalamo-corticales participent à la régulation de ces comportements (Figure 13) (Albin et al. 1989):

- La **voie directe activatrice**, le cortex projette sur le striatum qui inhibe le pallidum interne, levant l'inhibition du thalamus et permettant l'activation du cortex moteur par ce dernier.
- La **voie indirecte inhibitrice**, le striatum activé inhibe le pallidum externe, levant l'inhibition sur le noyau sous-thalamique (NST). Ce dernier active le pallidum interne, entraînant une inhibition du thalamus et donc de la production de mouvement.
- La **voie hyperdirecte inhibitrice** correspond à une projection excitatrice directe du cortex sur le NST, activant le pallidum interne et donc limitant l'activation motrice. Le NST est ainsi une deuxième structure d'entrée des afférences dans les ganglions de la base après le striatum.

C'est un équilibre entre ces voies qui permet la réalisation de mouvements physiologiques, la voie directe contribuant à l'initiation et la continuité du comportement par feedback positif, tandis que la voie indirecte fournit un mécanisme de feedback négatif permettant l'inhibition d'un comportement et le passage d'un comportement à un autre (Van den Heuvel et al. 2010).

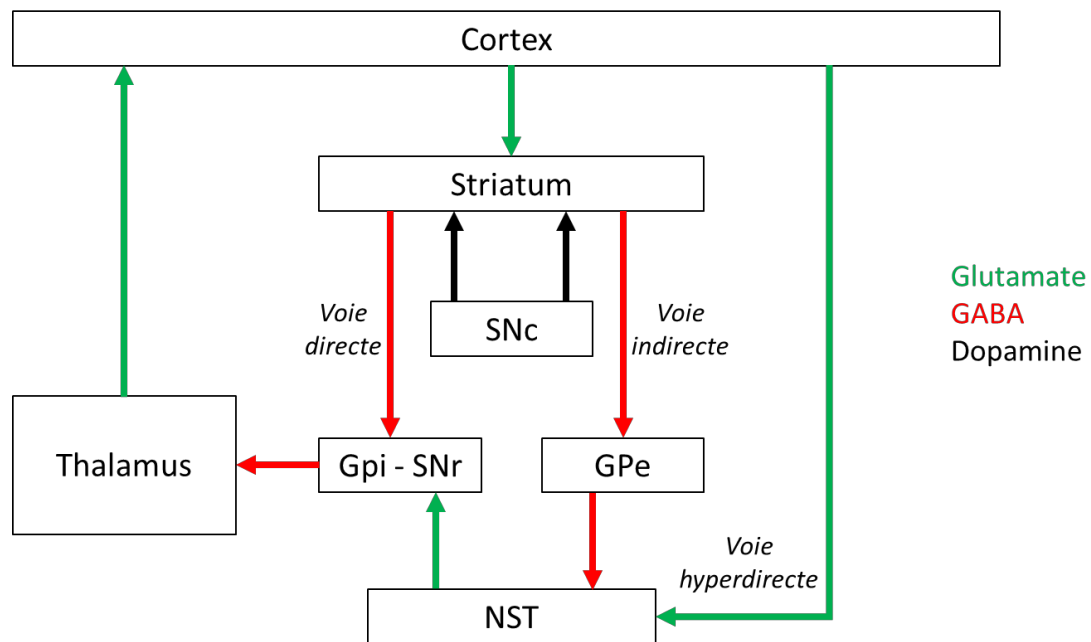


Figure 13: Représentation schématique des voies directe, indirecte et hyperdirecte cortico-thalamo-corticales.

GPe : globus pallidus externe ; Gpi : globus pallidus interne ; NST : Noyau sous-thalamique ; SNc : substance noire compacte, SNr : substance noire réticulée.

La production d'un comportement adapté repose donc sur une **balance flexible** entre initiation et inhibition du comportement, des anomalies dans ces circuits contribuant à divers comportements inappropriés, tels que des comportements impulsifs ou compulsifs. D'un point de vue purement moteur, la maladie de Parkinson résulte d'une voie inhibitrice trop forte limitant les mouvements, au contraire, la chorée de Huntington résulte d'une voie activatrice prépondérante, menant à une suractivation du cortex moteur.

Ces circuits cortico-striataux sont couramment divisés en une **partie ventrale limbique** recevant des afférences de l'hippocampe, de l'amygdale, du cortex préfrontal (PFC) médian et de l'ACC, et une **partie dorsale sensorimotrice et cognitive** recevant des afférences depuis le PFC dorsal et les cortex associatifs temporo-pariétaux. En état normal, il existe une communication entre ces circuits parallèles.

3.4.2. Substrats neuronaux de l'impulsivité

Plusieurs études ont montré le rôle majeur du striatum dans l'impulsivité, particulièrement chez les rongeurs, les primates humains et non humains, avec notamment une dissociation entre le striatum dorsal et ventral et leur implication respective dans l'impulsivité motrice et décisionnelle (Grant and Kim 2014). Bien que le striatum soit central dans la réalisation des comportements, celui-ci interagit avec les afférences descendantes corticales et limbiques, et plusieurs boucles cortico-striatales existent en parallèle, à l'origine des différents types d'impulsivité comportementale décrits

précédemment, dépendant de l'origine des afférences glutamatergiques excitatrices (Dalley and Robbins 2017).

Ainsi, des circuits neuronaux cortico-striataux distincts mais interdépendants jouent un rôle central dans les multiples facettes de l'impulsivité, l'impulsivité **décisionnelle** impliquant plutôt le **noyau caudé** et le **striatum ventral**, tandis que l'impulsivité **motrice** est plutôt traitée au niveau dorsal et plus particulièrement au niveau du **putamen**.

3.4.3. Substrats neuronaux de la compulsivité

Des atteintes de l'**OFC** et du **noyau caudé** sont depuis longtemps associés aux TOC, et sont cohérentes avec l'implication des boucles fronto-striatales dans l'émergence de ces comportements (Whiteside et al. 2004; Robbins et al. 2019). Ainsi, comme pour l'impulsivité, les voies cortico-striatales jouent un rôle essentiel dans la manifestation des troubles compulsifs. Les comportements dirigés vers un but, en réponse à la récompense ou à l'anxiété, deviennent alors de plus en plus habituels et se transforment finalement en troubles compulsifs.

La compulsivité est associée à des altérations dans la structure et la fonction de circuits neuronaux parallèles, impliquant le traitement **émotionnel**, le contrôle **cognitif** et le fonctionnement **moteur** (van den Heuvel et al. 2016). Milad et Rauch ont mis en avant trois circuits cortico-striato-thalamo-corticaux importants dans la genèse des comportements compulsifs (Milad and Rauch 2012). Le **circuit affectif** relié au traitement des émotions et de la récompense, le **circuit cognitif dorsal** crucial dans les fonctions exécutives et un **circuit cognitif ventral** impliqué dans la motricité.

Un **déséquilibre** entre ces voies serait à l'origine des troubles obsessionnels compulsifs, certaines études montrant une hyperactivité du circuit cognitif ventral avec une voie directe activatrice excessive et une hypoactivité du circuit cognitif dorsal par une voie indirecte inhibitrice excessive (Mataix-Cols and van den Heuvel 2006; Grant and Kim 2014). L'hyper-activité du circuit affectif explique les **comportements répétitifs et anxieux**, tandis que l'hypoactivité du circuit cognitif dorsal explique le **déficit de contrôle cognitif** et l'incapacité à moduler et adapter les réponses comportementales (van den Heuvel et al. 2016).

Un quatrième circuit a été identifié, il s'agit du **circuit sensorimoteur**, connectant le cortex (pré)moteur, le putamen et le thalamus. Ce circuit joue un rôle important dans les réponses automatiques et la transition entre le comportement dirigé vers un but et le **comportement habituel** (van den Heuvel et al. 2016). Il existe une communication importante entre le circuit affectif et ce circuit sensorimoteur dans la compulsivité, on peut ainsi noter le poids de l'**anxiété** et du **circuit limbique** dans le développement de ces troubles. Chez les patients souffrant de troubles obsessionnels-compulsifs, l'**amygdale** et l'**hippocampe** sont des partenaires d'interaction privilégiés

du cortex frontal, participant à la médiation de la peur et de l'anxiété (Milad and Rauch 2012). L'équilibre entre le comportement dirigé vers un but et le comportement habituel dépend également du contrôle top down impliquant les circuits cognitif ventraux et dorsaux décrits précédemment (van den Heuvel et al. 2016). Ainsi, divers circuits semblent mis en jeu dans les différentes manifestations des troubles compulsifs.

Au cours de cette thèse, si les structures corticales et sous-corticales reliées à la désinhibition seront explorées par une méthode d'imagerie de type morphométrie voxel-à-voxel, la connectivité cortico-sous-corticale ne sera pas étudiée du fait des limites méthodologiques des outils utilisés. Les circuits définis ici ne seront donc pas examinés en tant que boucles mais constituent des points d'intérêt majeurs pour les études à venir.

Impulsivité et **compulsivité** surviennent dans de nombreuses maladies neurodégénératives et troubles neuropsychiatriques, et peuvent coexister. Cependant, la nature de leur relation reste mal élucidée. L'impulsivité et la compulsivité, et leurs différentes facettes, sont des troubles médiés par plusieurs **circuits cortico-striataux**, ces boucles étant cependant interconnectées plutôt que complètement séparées. Bien souvent, des **déséquilibres** entre ces voies cortico-striatales sont à l'origine de l'émergence des troubles du comportement. On retient la forte influence du système préfrontal ventral **limbique**, notamment sur la production des comportements compulsifs, dont le contrôle par le système préfrontal dorsal (contrôlant les outputs comportementaux sur la base de principes rationnels et cognitifs) est réduit.

Encart : Notion victorienne de la désinhibition et sémantique

Pour conclure sur ces premières parties traitant de la désinhibition, il est intéressant de noter que l'utilisation du terme *désinhibition* peut être trompeuse, ancrant l'idée que les comportements exprimés par défaut sont des comportements inadaptés nécessitant un contrôle permanent.

En 2012, Josef Parvizi revient sur cette notion de *désinhibition* et les concepts associés. A l'époque victorienne, John Hughlings-Jackson décrit le cerveau comme un organe construit de façon hiérarchique. Selon cette pensée, au cours de l'évolution, de nouvelles structures s'ajoutent aux anciennes, et les structures corticales les plus récentes exercent un contrôle sur les structures sous-jacentes phylogénétiquement plus anciennes. Ces nouvelles structures seraient impliquées dans certaines facultés cognitives comme la pensée, tandis que les plus anciennes seraient reliées aux comportements innés et instinctifs. Il en résulte qu'en cas de défaillance corticale, les structures sous-corticales produisent un comportement inné, instinctif et plus « bestial » pouvant aller à l'encontre des normes sociales (Parvizi 2012). En réalité, les interactions entre les différentes régions cérébrales sont plus complexes, et les comportements variés de désinhibition ne peuvent être simplement attribués à un manque d'inhibition frontale. La désinhibition comportementale ne consiste donc pas simplement en une incapacité à inhiber un comportement déjà initié, mais consiste également en une défaillance de génération de réponse, avec une hyperactivation des structures générant les impulsions (Magrath Guimet et al. 2021). Il est ainsi important dans les domaines de la recherche et de la pratique clinique de conserver à l'esprit ces deux causes possibles à l'origine des troubles.

Par ailleurs, la désinhibition peut être définie comme un comportement pathologique inadapté dans un contexte spécifique donné. En effet, c'est le contexte qui rend un comportement inapproprié, lorsque celui-ci n'est plus guidé ou motivé par des expériences du passé, l'apprentissage, ou les perspectives du futur (Parvizi 2012). Il existe ainsi des interactions réciproques entre les structures sous-corticales et le cortex, qui agit en posant un cadre contextuel lors de la sélection de la réponse comportementale. En cas de défaillance, les informations associatives contextuelles sont inaccessibles, il en résulte une réponse potentiellement inappropriée vis-à-vis du contexte, par manque de compte-rendu personnel de ces informations contextuelles, de flexibilité et d'adaptation, et non pas un comportement inapproprié par défaut. Ainsi, les structures sous-corticales jouent effectivement un rôle moteur dans l'attribution des valeurs et la sélection d'une réponse avantageuse, mais la signification de la valeur est définie dans un cadre plus large d'associations sociétales et contextuelles pertinentes, sous-tendu par le cortex cérébral (Parvizi 2012). Plutôt que d'être incapables de réprimer des pulsions inappropriées, les patients perdent souvent la connaissance de ce qu'est un comportement social approprié, on ne peut pas alors attendre d'eux qu'ils agissent de façon adéquate (Zahn et al. 2017).

4. Modèle pathologique d'étude : aperçu général de la démence fronto-temporale de type comportemental

4.1. Historique et caractéristiques de la démence fronto-temporale

La démence fronto-temporale (DFT) appartient à un large spectre pathologique nommé dégénérescence lobaire fronto-temporale, comprenant également les maladies du motoneurone, la paralysie supranucléaire progressive ainsi que les dégénérescences cortico-basales. Ce groupe hétérogène de maladies est caractérisé par des troubles langagiers, comportementaux et/ou moteurs résultant d'une atteinte frontale et temporale.

Plus particulièrement, la DFT constitue un ensemble de maladies neurodégénératives générant des dysfonctionnements frontaux et temporaux par atrophie progressive de ces régions (Figure 14). Cette atrophie entraîne une grande variété de symptômes, incluant des troubles de la personnalité et du comportement, des déficits langagiers et une altération des fonctions exécutives (Benussi et al. 2019).

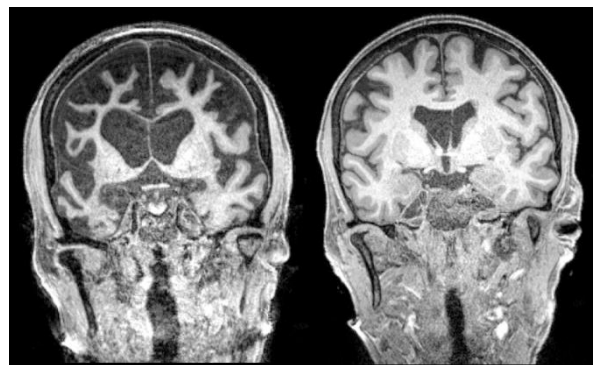


Figure 14: IRM d'un patient DFT de type comportemental (gauche) et d'un volontaire sain (droite). ©Ecocapture



Figure 15 : Photographie du Dr. Arnold Pick, circa 1920. Auteur anonyme.
Source: <https://commons.wikimedia.org>

Cette démence fut décrite pour la 1^{ère} fois en 1892 par le neurologue et psychiatre Arnold Pick (Figure 15) chez un patient âgé de 71 ans (Pick 1892) présentant des troubles du comportement, une aphasia et des signes de démence présénile. Une autopsie cérébrale post-mortem révélera une atrophie temporale marquée se distinguant des atteintes plus diffuses caractéristique de la démence sénile. Pick rencontrera d'autres cas similaires, puis en 1906, il est confronté à un patient présentant une désinhibition associée à une atrophie frontale sévère. Il décrit ainsi pour la première fois une dégénérescence spécifique aux lobes frontaux et temporaux. En 1911, Alois Alzheimer observe des inclusions intraneuronales dans les lobes frontaux et temporaux chez des patients présentant ce type de démence, alors nommés corps de Pick, et nomme la pathologie associée Maladie de Pick, terme aujourd'hui synonyme de démence fronto-temporale (Bang et al. 2015).

En France, environ 6.000 personnes présentent une DFT, dont l'âge de survenue se situe entre 45 et 65 ans. Après la maladie d'Alzheimer et la maladie à corps de Lewy, la DFT est la troisième cause de démence dans le monde (Bang et al. 2015), et constitue la deuxième forme la plus commune de démence précoce après la maladie d'Alzheimer (Massimo et al. 2009).

Les équipes de Lund et de Manchester clarifient le terme de DFT en 1994 (The Lund and Manchester Groups 1994) puis les critères diagnostiques sont révisés en 1998 avec la caractérisation de trois types de DFT par David Neary, Julie Snowden et collaborateurs (Neary et al. 1998). Ces trois variants cliniques sont basés sur la prédominance de certains symptômes. On distingue la **démence fronto-temporale de type comportemental (DFTc)** associée à des troubles comportementaux et dysexécutifs, et **l'aphasie primaire progressive (APP)** caractérisée par des troubles langagiers. L'APP est elle-même divisée en deux variantes : la **variante sémantique**, présentant une altération des connaissances sémantiques et de la compréhension des mots, et la **variante agrammatique** caractérisée par des troubles de prononciation et de grammaire (Miller and Llibre Guerra 2019). À terme, ces trois formes évoluent vers une atteinte générale plus diffuse.

La DFTc constitue le syndrome clinique le plus commun parmi les DFT, représentant 75% des cas (Boutoleau-Bretonnière et al. 2013), et une actualisation de ces critères fut proposée par Rascovsky et al. en 2011 (Rascovsky et al. 2011). Bien qu'étant la plus fréquente des DFT, la DFTc reste une maladie rare dont la prévalence est estimée à 13/100.000 chez les 45-65ans (Seeley 2019) et représente 12% des démences dans le monde (Snowden et al. 2002). C'est cette variante de la DFT que nous étudierons plus particulièrement dans cette thèse.

4.2. Aspects cliniques de la DFTc

Les patients atteints de DFTc présentent des changements cognitifs et comportementaux progressifs, caractérisés par des difficultés à moduler leur comportement (résultant souvent en des comportements socialement inappropriés), un émoussement affectif, un dysfonctionnement exécutif, et parfois, des troubles langagiers. Ces changements comprennent des symptômes dits « positifs » contribuant à un **pôle désinhibé** (socialité inadaptée, persévérations, compulsivité), ainsi que des symptômes dits « négatifs » contribuant à un **pôle inerte** (apathie, inertie) (Le Ber and Dubois 2007; Rascovsky et al. 2011). La plupart de ces symptômes sont difficiles à diagnostiquer et peu étudiés du fait du manque d'outils cliniques adaptés ; de faux diagnostics sont ainsi fréquents et la DFT est régulièrement confondue avec d'autres pathologies psychiatriques (Rascovsky et al. 2011). De plus, parmi ces symptômes, **l'apathie** et la **désinhibition** sont rapportés comme étant les deux plus grands facteurs de stress pour les aidants (Davis and Tremont 2007; Cheng 2017). Contrairement à ce qui est décrit dans la maladie d'Alzheimer, la mémoire est relativement bien préservée dans la DFTc.

4.3. Lésions neuropathologiques et génétique

L'étiologie de la DFTc est encore mal connue, cependant, la plupart des cas seraient d'origine génétiques, 30% des patients présentant une forme autosomique dominante (pour revues Gordon et al. 2016; Johnen and Bertoux 2019). Les gènes les plus communs sont les gènes C9orf72 (chromosome 9 open reading frame 72) et GRN (progranuline), tous deux associés à la pathologie TDP-43 (TAR DNA-binding protein 43), ainsi que le gène MAPT (microtubule-associated protein tau), associé à la pathologie Tau (pour revue Sellami et al. 2020). Ces trois gènes sont responsables de la majorité des cas familiaux, mais sont également impliqués dans les formes sporadiques. Si l'origine génétique de la maladie n'a pas toujours été étudiée, ce n'est plus le cas aujourd'hui et la recherche d'une mutation dans l'un de ces trois gènes est désormais classiquement réalisée en pratique clinique. La Figure 16

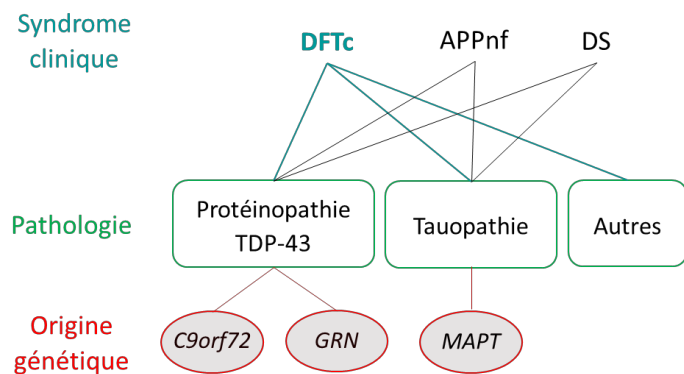


Figure 16: Génétique simplifiée de la démence frontotemporale.

APPnf : aphasie primaire progressive non fluente ; DFTc : démence frontotemporale de type comportemental ; DS : démence sémantique ; GRN : progranuline, MAPT : protéine MAP Tau.

représente de façon simplifiée les pathologies sous-jacentes aux 3 variants de la démence fronto-temporale.

De même que pour les autres maladies neurodégénératives, le substrat pathologique de la DFT est l'agrégation de protéines insolubles formant des inclusions dans les neurones, conduisant in fine à une dégénérescence cellulaire. La pathologie TDP-43 est caractérisée par des **inclusions neuronales** ubiquitines positives composées majoritairement de la protéine TDP-43 (Le Ber et al. 2008), cependant les liens entre les mutations de la protéine C9orf72 ou de la progranuline et l'agrégation cytoplasmique de la TDP-43 restent encore mal élucidés (Beel et al. 2018; Cook et al. 2020). La pathologie Tau est quant à elle caractérisée par une protéine Tau clivée et hyperphosphorylée défectueuse, essentielle dans l'assemblage et la stabilisation des microtubules. Cette mauvaise conformation résulte en une **accumulation anormale** de ces protéines dans la cellule (Rossi and Tagliavini 2015; Sellami et al. 2020).

La neurodégénérescence affecte en premier les lobes frontaux et temporaux, et particulièrement le cortex préfrontal, les régions temporales antérieures, l'insula, le cortex cingulaire antérieur, le striatum et le thalamus (Schroeter et al. 2007; Pan et al. 2012). Cependant, les différents substrats pathologiques cités précédemment entraînent des patterns d'atrophie relativement distincts et une certaine hétérogénéité chez les patients : la mutation **C9orf72** est généralement associée à une

atrophie **modérée** frontale et temporale, **GRN** à une atrophie **latéralisée** des régions frontales, insulaires, temporales et pariétales, et **MAPT** à une atrophie plutôt **ventrale** impliquant les régions frontales et temporales antérieures (*Figure 17*) (pour revues Seeley 2019; Sellami et al. 2020). Ces altérations structurelles et microstructurelles sont par ailleurs détectables avant même le début de la maladie, chez des individus pré-symptomatiques porteurs de mutations, de façon particulièrement précoce chez les sujets porteurs d'une expansion *C9orf72* (Caroppo et al. 2015; Bertrand et al. 2018; Bocchetta et al. 2021).

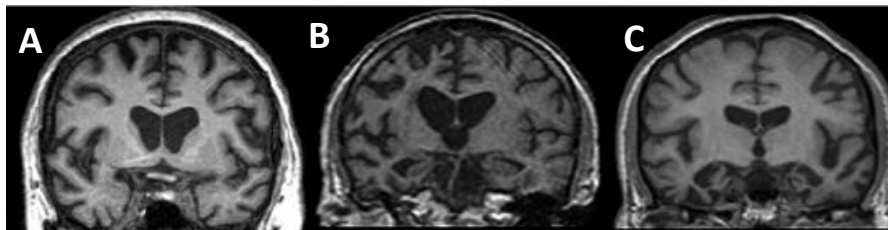


Figure 17: Exemples d'imagerie structurale selon l'origine génétique de la DFTc. Mutation C9orf72 (A), mutation GRN (B) et mutation MAPT (C). Rohrer, 2012 & Mahoney et al., 2012.

On peut noter l'importance de l'**origine génétique** de la pathologie dans la déclaration des différents **symptômes**, les patients *MAPT* présentent pour beaucoup une désinhibition comportementale dès le début de la maladie (85%) tandis que pour les mutations *GRN* et *C9orf72*, seuls 40 à 50% des patients présentent ces troubles (Benussi et al. 2021). Cependant des troubles de l'inhibition cognitive sont parfois observés dès la **phase présymptomatique** chez des individus porteurs d'une mutation *C9orf72* (Montembeault et al. 2020).

En parallèle, les différentes expériences de la vie quotidienne peuvent moduler la survenue de la pathologie et sa progression en agissant sur la **réserve cognitive** (Dodich et al. 2018). Ce concept de réserve cognitive permet d'expliquer en partie les variations cliniques observées pour une même atteinte neuronale, chez divers individus, en contenant l'émergence de certains symptômes malgré la neurodégénérescence déjà présente (Stern 2002). Cependant, dès les premières manifestations cliniques, l'évolution est souvent rapide et le déclin cognitif sévère. La présentation clinique de la DFTc est ainsi hautement **hétérogène**, dépendant de facteurs fixes comme la **génétique**, et aléatoires comme le niveau d'éducation ou le parcours de vie participant à la **réserve cognitive** (Devenney et al. 2015).

4.4. Difficulté du diagnostic

Le diagnostic de la DFTc, et des DFT en générale, reste un enjeu de taille pour les cliniciens. Bien souvent, les symptômes exprimés se superposent à ceux des maladies psychiatriques et les erreurs de diagnostic sont nombreuses chez les neurologues non-experts, incombant ces troubles à de la dépression, la schizophrénie, un trouble bipolaire ou encore une crise de la cinquantaine (Ducharme et al. 2015; Miller and Llibre Guerra 2019). Les présentations cliniques peuvent également

s'apparenter à celles de la maladie d'Alzheimer, notamment lorsque les troubles comportementaux sont associés à des troubles mnésiques (Lecerf et al. 2021).

A l'exception des cas dus à une mutation génétique, il n'existe actuellement pas de test biologique permettant de diagnostiquer avec certitude la DFT, le diagnostic repose donc uniquement sur des **critères cliniques**. De nos jours, les cliniciens s'appuient également sur un **examen neuropsychologique** associé à des données d'**imagerie médicale** pour mettre en évidence des marqueurs associés à la DFTc, et mener une analyse structure-fonction, en plus d'une **investigation génétique** (pour revue Miller and Llibre Guerra 2019). Trois niveaux de diagnostic ont été adoptés : *possible* sur la clinique, *probable* sur la clinique et l'imagerie, *certain* avec la neuropathologie ou la génétique (Rascovsky et al. 2011).

En ce qui concerne l'évaluation neuropsychologique, le Mini Mental State Examination (MMSE) et la Batterie Rapide d'Efficiency Frontale (BREF, FAB) sont classiquement utilisés afin d'évaluer les fonctions cognitives globales et les fonctions exécutives. Les changements de personnalité sont investigués à l'aide de diverses échelles comportementales sous forme de questionnaires et d'interviews (Vercelletto et al. 2006; Boutoleau-Bretonnière et al. 2013). En parallèle, l'imagerie médicale mettant en évidence une atrophie ou un hypométabolisme localisé en fronto-temporal assure le diagnostic. Si l'IRM ne permet pas l'identification d'une atrophie cérébrale, l'utilisation de la tomographie par émission de positron peut révéler des changements métaboliques caractéristiques du début de la maladie et assurer un diagnostic plus précoce.

Si aucun biomarqueur n'est spécifique de la DFT, des biomarqueurs existent a contrario pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (taux de protéines A β , Tau) et permet la détection de cette maladie avec une bonne précision (Bouwman 2021). L'intérêt du dosage de ces biomarqueurs est d'aboutir à un **diagnostic différentiel** de la DFT avec la maladie d'Alzheimer. Si ces biomarqueurs ne permettent généralement pas la distinction entre la DFT et les maladies psychiatriques, il existerait cependant un niveau élevé de neurofilaments à chaîne légère plasmatique dans la DFT par comparaison aux autres démences (Bridel et al. 2019), ce qui pourrait aider dans le futur à mieux discriminer les patients DFT.

Toutes démences confondues, plus de la moitié des démences ne seraient pas détectées et l'exactitude des diagnostics serait de 70 à 90% par rapport aux constats post-mortem (Jonell et al. 2021). On considère généralement que cinq à six années, en moyenne, séparent l'apparition du premier symptôme et le diagnostic correct de la pathologie (Ducharme et al. 2020). Le pronostic vital est estimé entre sept et dix ans (Roberson et al. 2005), la cause la plus fréquente de décès semblant être la pneumonie (Seeley 2019). Enfin, **le temps de diagnostic est plus long pour les patients présentant une démence précoce comparé aux démences plus tardives** et le cas spécifique de la DFT

accentue encore ce délai de diagnostic (van Vliet et al. 2013). De plus, les changements de diagnostic dans la DFTc concernent un tiers des patients, notamment chez les patients répondant uniquement aux critères possibles plutôt que probables de DFTc. Malheureusement, un faux diagnostic a un impact fort sur les patients, tant au niveau psychologique avec l'acceptation de la pathologie qu'au niveau thérapeutique avec l'utilisation de médicaments potentiellement inadaptés mais aux effets secondaires bien présents (Perry et al. 2019).

Il apparaît ainsi nécessaire de développer de **nouveaux outils diagnostiques** pour mieux détecter les symptômes spécifiques à la DFTc, et ce à un stade précoce de la maladie, afin d'accélérer la prise en charge des patients et de mieux appréhender l'évolution des troubles. Au final, il s'agit de disposer d'outils permettant un diagnostic différentiel de la DFTc avec les autres démences, et la mise en place d'une stratification des pathologies et des stratégies thérapeutiques.

4.5. Traitements et prise en charge

L'âge moyen d'apparition de la DFTc est de 58 ans (pour revue Miller and Llibre Guerra 2019). Dans la plupart des cas, les patients sont donc encore actifs, sur le plan professionnel, personnel ou familial. Les aider à maintenir une certaine autonomie dans leur vie quotidienne par une prise en charge adaptée est donc essentielle.

Une fois le diagnostic posé, comme pour la plupart des démences évolutives, les traitements actuellement disponibles pour la DFTc ne permettent ni de stopper ni de ralentir la neurodégénérescence. Néanmoins, certains médicaments permettent de traiter et d'alléger les symptômes et de réguler l'humeur avec la prise d'antidépresseur notamment. En parallèle, de nombreuses **thérapies non médicamenteuses** (NPT, Non-Pharmological Treatment) se révèlent efficaces dans la gestion des troubles comportementaux (*e.g.* musicothérapie, thérapie par l'activité physique, thérapie comportementale). Ces thérapies NPT sont en plein essor, notamment grâce à l'usage des nouvelles technologies (Manera et al. 2020). Ces stratégies sont souvent privilégiées avant l'utilisation de thérapies pharmacologiques qui peuvent exacerber certaines comorbidités chez les patients les plus âgés (pour revue Barton et al. 2016). Par ailleurs, une méta-analyse regroupant 23 études a montré que des NPT seraient aussi efficace que des traitements médicamenteux, les effets secondaires en moins (Brodaty et al. 2012). Il paraît ainsi essentiel d'améliorer les **prises en charge non pharmacologiques** des troubles présents chez les patients atteints de démence et de favoriser ces pistes de recherche.

Les principaux objectifs des NPT sont de **prévenir** les comportements perturbateurs, de **soulager** les symptômes et **d'atténuer** la détresse des aidants (Young et al. 2018), tout en limitant les situations à risque et en redirigeant l'attention sur des activités bénéfiques. Les activités sportives et cognitives

sont également préconisées, améliorant l'hygiène de vie et contribuant à la préservation et l'entretien de la réserve cognitive, ce qui favorise la plasticité cérébrale et l'autonomie du patient (Ahlskog et al. 2011; Cheng et al. 2014).

En ce qui concerne les **interventions pharmacologiques**, il a été montré que des **inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** (SSRI, Selective Serotonin Reuptake Inhibitor) sont efficaces pour aider à réduire des symptômes de DFT, notamment la désinhibition, l'impulsivité, l'irritabilité, les comportements répétitifs et les troubles alimentaires (Swartz et al. 1997; Manoochehri and Huey 2012; Hughes et al. 2015). En effet, il existe une disruption du réseau sérotoninergique et dopaminergique chez les patients DFTc, aucune étude ne souligne cependant un déficit en acétylcholine dans cette pathologie (Miller and Llibre Guerra 2019), les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase ne sont ainsi pas recommandés, contrairement à la maladie d'Alzheimer ou à la Démence à Corps de Lewy. De même, aucune efficacité n'a été démontrée dans la DFTc concernant l'utilisation de la mémantine (Vercelletto et al. 2011; Mocellin et al. 2015), du lithium ou d'anticonvulsivants (Pressman and Miller 2014).

Les traitements pharmacologiques reposent ainsi principalement sur les effets des inhibiteurs de recapture de la sérotonine, des antipsychotiques pouvant être nécessaires chez certains patients afin de traiter des symptômes neurocomportementaux sévères si les SSRI ne fonctionnent pas. Les études et recherches sur les **lésions** impliquées sont prometteuses, permettant une stratification des patients qui bénéficieraient alors de **thérapies ciblant la pathologie sous-jacente**, et ce dès le stade présymptomatique chez les individus porteurs de mutations (pour revue Sellami et al. 2020).

La DFTc est une démence **précoce** résultant d'une neurodégénérescence des lobes **frontaux** et **temporaux**. Dans la DFTc, les patients présentent des atteintes **cognitives** et **comportementales** sévères et particulièrement invalidantes, impactant fortement la qualité de vie des aidants. L'évolution progressive et insidieuse des symptômes, fait de cette démence une maladie **difficile à diagnostiquer**, notamment de par ses similarités avec certains troubles **psychiatriques**. L'**apathie** et la **désinhibition**, sont deux symptômes majeurs de la DFTc, et également la cause majeure de stress pour l'entourage. De par l'origine **multifactorielle** de cette démence, les **manifestations** sont **hétérogènes** et varient d'un patient à l'autre. Les **traitements** actuellement disponibles ne permettent pas d'agir sur l'évolution de la maladie, et sont uniquement symptomatiques. Les prises en charge **non pharmacologiques** en plein essor actuellement, grâce notamment à l'usage des nouvelles technologies, sont pour certaines prometteuses, et permettent d'alléger le quotidien des patients et de leurs aidants en réduisant les troubles comportementaux.

5. Objectifs de la thèse, présentation du protocole expérimental et des hypothèses

L'**apathie** et la **désinhibition** sont deux symptômes comportementaux majeurs de la DFTc et représentent les principales sources de stress pour les aidants. Pour cette raison, une meilleure définition et caractérisation de ces troubles, ainsi que la mise au point d'outils permettant de mieux les détecter et les diagnostiquer, constituerait une avancée majeure pour la prise en charge de ces patients. L'impulsivité associée à la désinhibition sociale et la compulsivité correspondent à deux des six symptômes clés établissant les critères possibles de DFTc selon Rascovsky et représentent donc une thématique pertinente d'étude (Rascovsky et al. 2011). Une étude de 2018 a par ailleurs montré que les symptômes comportementaux comme l'apathie et la désinhibition s'aggravaient avec le temps dans la DFTc, alors qu'ils s'amélioraient dans les maladies psychiatriques ou restaient stables dans d'autres pathologies neurodégénératives (Reus et al. 2018). Améliorer les connaissances sur la désinhibition comportementale, en spécifiant les marqueurs de neuroimagerie et les profils neuropsychologiques associés, favoriserait grandement le diagnostic différentiel de la DFTc en pratique clinique. Cela contribuerait à la stratification des pathologies neuropsychiatriques et des stratégies thérapeutiques, et de façon plus générale, à augmenter les connaissances relatives au fonctionnement cérébral. Dans ce travail de thèse, nous nous sommes donc focalisés sur l'étude des troubles de l'inhibition comportementale.

Au cours de l'introduction, nous avons souligné le **défaut de caractérisation de la désinhibition comportementale** dans la littérature, notion recoupant les comportements inappropriés sociaux et non sociaux, ne reposant pourtant pas sur les mêmes bases cérébrales. Ce manque de distinction dans le terme « désinhibition » peut probablement expliquer la **grande variété de corrélats neuronaux** identifiés selon les auteurs. A notre connaissance, une seule étude a exploré différents types de désinhibition et les bases neurales associées (Paholpak et al. 2016).

Nous avons également mis l'accent sur le **manque de validité écologique** des outils d'évaluation du comportement pathologique, utilisés en clinique. De plus, ces questionnaires et échelles, sont renseignés par les aidants, du fait de l'anosognosie des patients, ce qui induit une part de subjectivité. Plus particulièrement, la désinhibition comportementale est classiquement évaluée à l'aide de questionnaires recensant les troubles du comportement, dont certaines parties seulement sont spécifiques à la désinhibition, et sans distinction entre plusieurs sous-types de désinhibition. Ce qui pointe également un **manque de spécificité** des outils actuels.

Les protocoles d'observation du comportement en contexte écologique, utilisant une approche éthologique permettant la mesure quantitative du comportement, sont rares, tout en représentant

une tendance actuelle, notamment grâce à la disponibilité d'outils de capture du comportement, tels les capteurs et les systèmes vidéo.

Pour toutes ces raisons, les principaux objectifs de ce travail de thèse sont de :

1. **Établir une distinction entre les différents troubles de l'inhibition comportementale** présents dans les maladies neurodégénératives,
2. **Identifier ces troubles de façon plus objective et plus proche de la vie réelle**, en contexte écologique,
3. **Relier la désinhibition comportementale** aux déficits **neuropsychologiques**,
4. **Identifier les circuits anatomiques altérés** dans les différents types de désinhibition.

Dans ce contexte, notre méthode de travail consiste en une étude originale combinant trois approches :

- **Une approche comportementale** via le protocole ECOCAPTURE (Frontlab, ICM) et l'étude clinique associée fournissant des métriques comportementales issues de l'observation en condition semi-écologique chez les patients et les volontaires sains, à partir d'un système à base de vidéos.
- **Une approche cognitive** grâce aux scores issus d'un bilan neuropsychologique, permettant, entre autres, l'évaluation de la désinhibition cognitive et des troubles de la cognition sociale, ainsi que les capacités exécutives.
- **Une approche anatomique** par imagerie cérébrale structurale permettant l'évaluation des altérations de la substance grise et de la substance blanche.

Dans un premier temps, nous faisons l'hypothèse que notre approche observationnelle en situation semi-écologique permettra de différencier les patients DFTc des volontaires sains (VS) sur la base de la désinhibition comportementale, et permettra de différencier différents sous-types de désinhibition comportementale. Dans une perspective thérapeutique, nous nous attendons à ce qu'un contexte cadré et guidant relativement le comportement des sujets, réduise la désinhibition comportementale, proposant alors de nouvelles pistes dans la prise en charge non pharmacologique de ces troubles. Nous supposons que nos résultats comportementaux seront corrélés aux données produites par les tests classiques d'évaluation des troubles de l'inhibition (test de Hayling) et de la cognition sociale (Mini-SEA), nous nous attendons particulièrement à ce que des déficits de cognition sociale jouent un rôle dans le comportement socialement inapproprié. Nous supposons que les résultats comportementaux seront également associés à différents profils neuropsychologiques et

aideront à mettre en évidence différents sous-groupes de patients DFTc. Enfin, nous nous attendons à ce que les analyses d'imagerie mettent en évidence des réseaux neuronaux distincts impliqués dans les différents types ou profils de désinhibition, ce qui expliquerait la variabilité reportée dans la littérature.

Sur le plus long terme, nous espérons que ces résultats contribueront à mieux comprendre le fonctionnement cérébral et la production des comportements ainsi que la cause de leurs désordres. Nous espérons également que ces travaux aboutiront à une évaluation plus précise des troubles de l'inhibition en pratique clinique, menant à un meilleur diagnostic des pathologies sous-jacentes, contribuant ainsi à mieux stratifier les patients afin de mener des essais thérapeutiques et d'établir des stratégies thérapeutiques personnalisées.

Chapitre II – Méthodes

Préambule

Ce chapitre a pour but de décrire les trois approches et méthodes utilisées au cours de ce travail de thèse afin d'étudier les troubles de l'inhibition, méthodes et outils auxquels je me suis formée durant ces années de recherche. Ce chapitre méthodologique vise à décrire les méthodes d'acquisition des données ainsi que la définition des métriques retenues pour répondre aux questions scientifiques posées dans cette thèse, apportant ainsi les informations nécessaires à une bonne compréhension des analyses décrites dans les chapitres suivants.

L'ensemble des données ont été acquises entre 2015 et 2021, dans deux études cliniques observationnelles, menées chez des patients DFTc et des volontaires sains, à l'Institut du Cerveau (ICM) et coordonnées par le CIC des Neurosciences de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière : Étude *ECOCAPTURE pilote*, C15-14 INSERM, CPP du 07-07-2015, Clinicaltrials.gov: NCT02496312; Étude *ECOCAPTURE*, C16-87 INSERM, CPP du 17-05-2017, Clinicaltrials.gov: NCT03272230). Les patients DFTc ont été recrutés dans deux sites cliniques experts, le Centre de référence des démences rares ou précoces à l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (IM2A, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP), ainsi qu'à l'Hôpital Lariboisière (AP-HP). Une planche descriptive récapitulant l'ensemble des données recueillies pour chaque sujet est présentée en *Annexe 1* (cas d'un patient DFTc et d'un volontaire sain).

La première partie de ce chapitre traite du bilan neuropsychologique et récapitule les différents tests neuropsychologiques utilisés dans nos études afin d'évaluer les fonctions cognitives et le comportement chez les patients DFTc. Ces tests donnent ainsi un point de comparaison avec la méthode originale d'évaluation comportementale (ECOCAPTURE) utilisée dans un second temps. Les métriques produites par cette première méthode sont les scores issus du bilan neuropsychologique.

Dans la deuxième partie, après une introduction aux **méthodes d'étude du comportement humain en conditions de vie réelle (conditions dites écologiques)**, nous présentons la méthode originale ECOCAPTURE dédiée à l'étude des symptômes neuropsychiatriques, en condition écologique. La méthode ECOCAPTURE suit une approche éthologique de mesure du comportement, et requiert la définition d'un **éthogramme** relatif à la question scientifique posée. Nous avons adapté cette méthode à l'analyse de la désinhibition dans la DFTc, en élaborant un éthogramme recensant les comportements de désinhibition. Nous présentons cet éthogramme ainsi que les métriques comportementales issues de l'encodage des vidéos des patients et des volontaires sains, sur la base de l'annotation de ces comportements.

Enfin, **la troisième partie, décrit les méthodes d'imagerie utilisées afin d'explorer les corrélats neuronaux, de la désinhibition comportementale**. Les métriques produites par ces méthodes sont les marqueurs d'imagerie relatifs à la substance grise et la substance blanche.

1. Bilan neuropsychologique

Il existe une grande variété d'instruments neuropsychologiques, des plus simples produisant un seul indicateur aux plus complexes présentant un grand nombre de mesures relatifs à une thématique. Quelques instruments d'évaluation sont conçus pour enregistrer les réponses du sujet à un questionnaire concernant son comportement ou son état psychologique (auto-évaluation), d'autres incluent des tests quantifiant la performance du sujet dans un domaine donné. Selon les outils utilisés, les résultats (ou données brutes) peuvent être directement interprétables, ou requièrent des données complémentaires (e.g. l'âge du sujet) ou des normes préétablies en fonction des populations et des pathologies, afin d'obtenir un score standardisé ou normé. En clinique ou dans les protocoles de recherche clinique, un bilan neuropsychologique est défini en incluant un ensemble de tests et de questionnaires spécifiques et choisis en fonction des domaines cognitifs (e.g. le langage, la mémoire) et comportementaux (e.g. la dépression) à explorer. Il permet d'évaluer les déficits et troubles relatifs à une pathologie donnée, ou de répondre à une question scientifique donnée.

Le bilan neuropsychologique inclus dans le protocole ECOCAPTURE a été établi afin d'évaluer les troubles spécifiques à la DFTc, et plus particulièrement les déficits des fonctions exécutives, l'apathie, la désinhibition cognitive ou encore la dépression. L'évaluation et l'administration du bilan neuropsychologique ont été réalisées au CIC par des neuropsychologues. L'évaluation de l'apathie, de la dépression et de l'anxiété a été réalisée *via* des questionnaires en auto-évaluation. Les scores neuropsychologiques retenus et exploités dans ce travail de thèse sont les suivants.

Le test **MMSE** (Mini-Mental State Examination) permet d'évaluer les capacités cognitives générales (Folstein et al. 1975) tandis que la batterie **BREF** (Batterie Rapide d'Efficiences Frontales, FAB, Frontal Assessment Battery) explore spécifiquement les fonctions exécutives dites frontales (Dubois et al. 2000), et que l'un de ses sous-tests, le **FAB Go/No-Go**, focalise sur la capacité d'inhibition. Le **test de Hayling** est utilisé pour mesurer la désinhibition cognitive (Burgess and Shallice 1996), en association avec le test de la **mini-SEA** (mini-Social cognition & Emotional Assessment) qui permet l'évaluation des fonctions affectives et émotionnelles dépendant du système limbique (Funkiewiez et al. 2012). Ce test est composé d'une version réduite du **test des faux pas** évaluant l'empathie cognitive, ainsi que d'une version réduite du **test de reconnaissance des émotions faciales** de Paul Ekman (1975), deux tests pertinents dans l'exploration des déficits cognitifs reliés à la désinhibition sociale. L'échelle de la **DAS** (Dimensional Apathy Scale) (Radakovic and Abrahams 2014) permet d'évaluer l'apathie en produisant trois scores, chacun d'entre eux étant une mesure de la sévérité d'une des trois formes d'apathie selon un modèle multidimensionnel : la forme exécutive, la forme motivationnelle et la forme comportementale. L'échelle **HAD** (Hospital Anxiety and Depression Scale) (Zigmond and Snaith 1983) explore l'anxiété et la dépression. Les différents tests et échelles sont disponibles en *Annexe 2*.

2. Etude éthologique et écologique de la désinhibition comportementale

2.1. Définir, mesurer et analyser le comportement humain

Historiquement, les premiers cliniciens donnaient une part importante à l'observation du comportement dans la détection et l'identification des pathologies chez leurs patients. En effet, si le concept de démence existe depuis des milliers d'années (Mahendra 1987), la diversification et la modernisation d'outils et de méthodes comme l'imagerie ou les biomarqueurs pour aider à la compréhension des troubles ne datent que du siècle dernier. Le diagnostic reposait uniquement sur les symptômes comportementaux et neuropsychologiques, parfois associé à des investigations cérébrales post-mortem plus approfondies. Phineas Gage fut d'ailleurs un cas majeur dans l'observation des modifications comportementales et cognitives liées aux lésions cérébrales, lésions qui furent tout de même étudiées en imagerie, mais presque deux siècles plus tard (Van Horn et al. 2012; Thiebaut de Schotten et al. 2015). De la même façon, la description du premier patient atteint de la maladie de Pick par Arnold Pick en 1892, ou encore l'auscultation d'Auguste Deter par Alois Alzheimer en 1901 furent essentiellement basées sur des observations comportementales.

L'éthologie humaine est une partie intégrante de l'éthologie, discipline issue de la biologie, qui étudie le comportement des animaux dans leur environnement naturel. La méthode d'observation directe est un lien nécessaire entre la recherche en laboratoire et la recherche dans le « monde réel », et une voie essentielle pour obtenir une information plus précise et plus objective sur le comportement (Altmann 1974).

Une approche éthologique requiert que l'observateur ait une question de recherche bien formulée, et qu'il dispose d'un catalogue des comportements d'intérêt, appelé éthogramme. Dans les études en conditions écologiques, l'éthogramme est une ressource centrale contenant l'ensemble des comportements organisés en catégories. Ces comportements – ou patterns d'action – sont des actes discrets, répétables, identifiables, qui sont décrits selon leurs caractéristiques (tels leurs forme, vitesse, durée, etc) (Lescak 2018). La méthode d'échantillonnage est un autre point clé pour établir le recueil des données comportementales. On distingue ainsi quatre méthodes d'échantillonnage : *ad libitum*, *focal sampling*, *scan sampling* et *behaviour sampling*, en fonction du ou des sujets d'intérêt, si l'encodage est réalisé en continu ou en discontinu, en relevant un ou plusieurs comportements. De plus, le comportement peut être considéré comme un événement instantané ou comme un état possédant une durée mesurable. Ce choix dépend de la question posée, et par conséquent l'observateur enregistrera soit le nombre d'actes, soit la durée totale de temps engagée dans le comportement en question (Altmann, 1974).

Les études éthologiques tentent ainsi d'objectiver les observations en utilisant des métriques bien définies au sein d'un éthogramme spécifique à la question d'intérêt. L'exploration du comportement

concerne aussi bien les comportements pathologiques, comme les symptômes neuropsychiatriques, que les comportements non pathologiques, comme l'activité physique.

Finalement, le comportement peut être évalué de multiples façons, *via* des mesures explicites classiques, où le sujet rapporte lui-même son comportement (*i.e.* questionnaires), mais ces méthodes manquent de fiabilité et de validité écologique, ou *via* des mesures implicites plus objectives, telles que l'observation du comportement (*i.e.* annotations vidéo), des mesures physiques (*i.e.* accéléromètre, eye-tracker) ou des mesures physiologiques (*i.e.* électrocardiogramme). Ces mesures ont aussi l'avantage de pouvoir être utilisées de façon combinée, en situation écologique.

De nos jours, l'émergence des nouvelles technologies permet de proposer continuellement de nouvelles méthodes pour définir, mesurer et analyser le comportement humain et non-humain, même si l'observation traditionnelle garde une position majeure dans les études (Barakova et al. 2013). On préconise désormais de plus en plus l'utilisation d'une approche multimodale pour caractériser les comportements. La combinaison de métriques observationnelles aux données issues de capteurs physiques et physiologiques donnent par exemple de bonnes indications sur les émotions (van den Broek 2013), l'état de stress (Maly et al. 2013) ou encore la pathologie probable d'un sujet (Jonell et al. 2021). Enfin, Burgess and Stuss (2017), dans leur revue sur cinquante années de recherche sur le cortex préfrontal et sur l'impact de cette recherche sur l'évaluation des fonctions frontales, affirment que les observations directes du comportement dans un environnement naturel ou en mise en situation dans des conditions contrôlées sont des méthodes prometteuses dans l'exploration du comportement humain (Burgess and Stuss 2017). Les environnements naturels sont ainsi encouragés, dans l'étude des comportements pathologiques (Pegoraro et al. 2014; Sturm et al. 2018; Visser et al. 2020; Jonell et al. 2021) ou non pathologiques (Toppi et al. 2016; Carlson et al. 2017; Brugailières et al. 2018), la pertinence et validité écologique de ces études comportementales étant de plus en plus soulignée.

Utiliser un système multimodal de capture du comportement, en conditions écologiques, tout en adoptant une approche éthologique centrée sur un éthogramme référençant les comportements d'intérêt, semble ainsi être un cadre prometteur pour l'évaluation des comportements. C'est le choix qui a été fait par l'équipe FRONTlab à l'ICM, en développant le protocole ECOCAPTURE, dédié à l'étude des symptômes neuropsychiatriques – et plus particulièrement à l'étude de l'apathie et de la désinhibition - en condition écologique. L'objectif du projet ECOCAPTURE étant d'étudier et d'évaluer le comportement pathologique des sujets, en produisant une signature comportementale, à partir des données acquises par un système multimodal incluant un enregistrement vidéo, un capteur de type accéléromètre et des lunettes de type eye-tracking (oculométrie). Des résultats préliminaires ont été publiés (Batrancourt et al. 2019; Godefroy et al. 2021) et un article décrivant la méthode de façon détaillée est en cours de rédaction (Batrancourt et al., In Prep).

2.2. Apport du protocole ECOCAPTURE dans l'étude de la désinhibition comportementale

Une partie majeure de ce travail de thèse visait à mieux **définir** et **évaluer** la désinhibition comportementale. Pour cela, nous avons utilisé la méthode ECOCAPTURE et avons adapté le protocole à l'analyse de la désinhibition dans la DFTc, en élaborant un éthogramme recensant les comportements d'intérêt.

Le protocole ECOCAPTURE permet d'observer le comportement des sujets et de recueillir des marqueurs comportementaux de l'apathie et de la **désinhibition** dans un contexte standardisé, en situation de laboratoire (salle PRISME, ICM) reproduisant une situation de la vie réelle (salle d'attente) (*Figure 1*). La salle PRISME est équipée d'un système à six caméras couvrant l'ensemble de la salle d'attente selon différents points de vue, permettant l'observation des sujets en direct lors de la passation expérimentale mais également l'enregistrement vidéo de la session expérimentale qui constituera le matériel filmé pour des analyses ultérieures. De plus, les sujets portent au niveau de la hanche, un capteur de type accéléromètre mesurant l'intensité de l'accélération du mouvement dans trois plans orthogonaux, ainsi que des lunettes de type eye-tracking durant une courte période de temps (7 minutes) donnant des informations sur les caractéristiques des saccades oculaires et sur la dispersion du regard.



Figure 1 : Situation semi-écologique (plateforme PRISME, Institut du Cerveau, Paris) : vue de la salle d'attente (The Observer XT®, Noldus) ©Ecoapture.

Le paradigme expérimental ECOCAPTURE mime une situation naturelle (*i.e.* attendre confortablement dans une salle d'attente) durant un scénario contrôlé de 45 minutes. A l'extérieur de la salle d'attente, l'examineur équipe le participant avec l'accéléromètre et lui indique qu'il va devoir attendre dans une salle d'attente avant de passer d'autres tests. L'examineur invite alors le participant à entrer dans la pièce. Le sujet est explicitement encouragé à explorer la pièce, à passer le temps de façon agréable, en utilisant l'environnement et les objets à sa propre convenance. Ces consignes ont pour but de promouvoir la validité écologique du paradigme expérimental et du contexte dans lequel les comportements sont étudiés.

Lors de la session expérimentale de 45 minutes, le sujet est donc placé dans une salle d'attente meublée (canapé, table, bibliothèque...), où divers éléments sont à disposition pour passer le temps (boissons, jeux, magazines...). Le scénario est divisé en plusieurs phases : **1)** une **phase libre** durant laquelle le sujet est encouragé à explorer la pièce, suivant les premières consignes données à l'entrée dans la pièce (7 minutes) ; **2)** une phase libre durant laquelle le sujet porte des lunettes de type **eye tracking** (7 minutes) ; **3)** une première **phase dite de stimulation** positive ou négative (diffusion d'un extrait musical apprécié par le sujet, ou d'un bruit désagréable ressemblant au grésillement d'une radio) (7 minutes) ; **4)** une **phase guidée** durant laquelle le sujet est invité à remplir un questionnaire (questions personnelles et questions sur l'aménagement de la salle d'attente) en utilisant des stylos de différentes couleurs qui doivent être trouvés dans la pièce, incitant le sujet à interagir avec l'environnement (10 minutes) ; **5)** une seconde **phase de stimulation** positive ou négative (positive si la première était négative et inversement) (7 minutes). Entre chaque phase, l'examineur entre dans la pièce pour interagir avec le sujet et lui fournir les instructions sur la suite de la procédure, afin d'assurer le bon déroulement du scénario. On notera une différence entre le scénario mis au point dans l'étude *ECOCAPTURE pilote* (2015) et le scénario revisité pour l'étude *ECOCAPTURE* (2017). Lors de l'étude pilote, le scénario était uniquement composé de trois phases : une phase libre de 10 minutes, suivie d'une phase guidée de 15 minutes consacrée au remplissage du questionnaire, et enfin une dernière phase de 15 minutes pendant laquelle une alarme (stimulation négative) se déclenchait. Lors de l'étude *ECOCAPTURE*, le système de capture du comportement a été complété en ajoutant à la vidéo et au capteur, les lunettes de type eye-tracking, afin de produire des données d'oculométrie en lien avec l'exploration de l'environnement. De plus la phase avec stimulation négative a été contrôlée par l'ajout d'une phase dite de stimulation positive. Ces différents ajouts ont donné lieu à une refonte partielle du scénario aboutissant au scénario actuel composé de cinq phases.

Cette situation semi-écologique s'avère pertinente pour l'étude des troubles de l'inhibition comportementale, permettant l'identification et la quantification de comportements de désinhibition *via* les enregistrements vidéo, sur la base d'un éthogramme créé en amont.

2.3. Création d'un éthogramme adapté au comportement désinhibé

Afin d'encoder les comportements de désinhibition survenant chez les patients DFTc et les volontaires sains au cours des 45 minutes du scénario, nous avons besoin d'un éthogramme précis recensant les comportements d'intérêt. De façon générale, les troubles de l'inhibition sont faiblement décrits, que ce soit par les cliniciens ou les aidants, c'est pourquoi nous avons choisi d'explorer plus précisément différents types de désinhibition comportementale. Après une première visualisation de quelques enregistrements vidéo, et sur la base de la littérature traitant des troubles de l'inhibition

comportementale, nous avons sélectionné une liste de comportements désinhibés potentiellement observables dans le contexte du scénario ECOCAPTURE.

Les critères de Rascovsky faisant suite à une réunion consortium sur la DFTc en 2011, définissent la désinhibition comportementale comme l'un des symptômes suivant : un **comportement socialement inapproprié** (*e.g.* commentaires embarrassants, agression verbale ou physique), un **manque de bienséance** (*e.g.* hygiène pauvre, comportement physique impoli), ou la **réalisation d'actions impulsives, irréfléchies, imprudentes** (*e.g.* rire ou pleurer trop facilement, violation des règles générales comme le vol) (Rascovsky et al. 2011). En 2016, Paholpak et al. s'intéressent également à la désinhibition comportementale en distinguant deux catégories : une **désinhibition sociale**, regroupant les deux premiers critères sociaux de Rascovsky, et une **désinhibition généralisée** se rapprochant du critère d'impulsivité (Paholpak et al. 2016). Enfin, si certains auteurs distinguent la compulsivité de la désinhibition (Rascovsky et al. 2011), d'autres englobent la **désinhibition sociale**, **l'impulsivité**, et la **compulsivité** (*e.g.* hyper-oralité, stéréotypies) au sein d'un même pôle désinhibé (Le Ber and Dubois 2007).

Ainsi, à partir des définitions de la littérature, nous avons retenus 16 comportements susceptibles de survenir au cours du scénario, répartis dans trois catégories : **Compulsivité**, **Impulsivité** et **Désinhibition sociale** (Snowden et al. 2002; Rascovsky et al. 2011; Paholpak et al. 2016). Ces comportements, leur définition et des exemples associés sont présentés dans le *Tableau 1* ci-après. La documentation associée à l'éthogramme précisant la façon précise d'encoder ces comportements lors des analyses vidéo sont disponibles en *Annexe 3*.

Pour chaque sujet, l'analyse comportementale a consisté en l'encodage du matériel filmé (enregistrement vidéo), en relevant les occurrences de chaque comportement définis dans l'éthogramme (*Tableau 1*) survenant au cours des 45 minutes de la session expérimentale. L'encodage des vidéos a été réalisée en utilisant le logiciel d'annotation vidéo manuelle (The Observer XT®, Noldus) sur la base de l'éthogramme. A l'issue de l'encodage, le logiciel The Observer XT® génère des données relatives au nombre d'occurrences de chacun des comportements inclus dans l'éthogramme, et ce en fonction de la phase du scénario choisi par l'utilisateur (*e.g.* nombre de persévérations pendant la phase libre). **Ces données constituent les métriques comportementales de mesure des comportements de désinhibition.** Ces métriques ont ensuite été sommées à l'intérieur de chacune des catégories comportementales afin d'obtenir un score global de **compulsivité**, **d'impulsivité** et de **désinhibition sociale** pour chacun des patients DFTc et chacun des volontaires sains. Ces scores globaux ont par la suite été utilisés afin d'effectuer des **comparaisons de groupe** ainsi que pour explorer de potentielles **corrélations** avec les **performances cognitives** et/ou les évaluations classiques

du comportement (scores obtenus au bilan neuropsychologiques) ainsi qu'avec **l'intégrité cérébrale** (marqueurs d'imagerie issues de l'imagerie structurelle).

Tableau 1: Éthogramme référençant les 16 comportements de désinhibition retenus et leurs définitions

Comportement	Définition	Exemples
COMPULSIVITÉ		
Comportement d'utilisation (Snowden et al. 2002)	Saisir et toucher des objets de l'environnement sans raison contextuelle.	Ouvrir et fermer la fenêtre sans but apparent.
Persévération (Snowden et al. 2002)	Difficulté à changer d'état mental et persévération comportementale.	Continuer à essayer d'ouvrir le robinet de l'évier, sans succès (pas d'eau courante dans la pièce).
Mouvements répétitifs (Rascovsky et al. 2011)	Répétition de comportements stéréotypés, compulsifs ou ritualistes.	Se frotter les mains / refermer son gilet.
Alimentation compulsive (Rascovsky et al. 2011)	Manger des quantités excessives d'aliments en l'absence de faim réelle et/ou des aliments inappropriés dans le contexte spécifique.	Manger des sardines en boîte juste après le petit-déjeuner.
IMPULSIVITÉ		
Débordement émotionnel (Paholpak et al. 2016)	Rire, pleurer ou jurer de façon persistante seul dans la pièce.	Rire à la vue de la boîte à stylos fermée à clé.
Action inadaptée, impulsive (Paholpak et al. 2016)	Faire quelque chose de très peu conventionnel et irréfléchi avec un objet de la pièce.	Jeter le contenu d'un gobelet à café ou d'une bouteille de coca dans l'évier.
Chanter (Paholpak et al. 2016)	Chanter seul(e) dans la pièce.	Chanter "Mon beau sapin" sans raison particulière.
Danser (Paholpak et al. 2016)	Danser seul(e) dans la pièce.	Faire quelques pas de danse, au son de la musique.
Parler seul(e) (Paholpak et al. 2016)	Parler à voix haute en étant seul(e) dans la pièce.	Commenter l'environnement en entrant dans la pièce.
DÉSINHIBITION SOCIALE		
Comportement agressif envers l'examineur (Rascovsky et al. 2011)	Faire preuve d'hostilité, d'agressivité verbale ou physique à l'égard de l'examineur.	Crier "Entrez" rageusement lorsque l'examineur frappe plusieurs fois à la porte.
Comportement familier envers l'examineur (Rascovsky et al. 2011)	Faire preuve d'une familiarité inappropriée avec l'examineur.	S'exprimer dans un langage familier inapproprié.
Nudité (Rascovsky et al. 2011)	Exposer des parties inappropriées de son corps.	Enlever son pantalon.
Manipulation brutale d'objet (Rascovsky et al. 2011)	Manipuler un objet de la salle de manière dommageable, montrant un manque de respect pour le matériel de la salle.	Essayer de casser la boîte fermée à clé, au lieu de chercher la clé.
Gestuelle ou posture inappropriée (Rascovsky et al. 2011)	Comportement physique impoli et inapproprié dans un contexte social.	Se curer le nez/les dents.
Manque de bienséance (Rascovsky et al. 2011)	Ne pas respecter les normes culturelles de politesse.	Bailler, éternuer, tousser sans mettre la main devant la bouche.
Manque de considération pour les consignes ou l'examineur (Rascovsky et al. 2011)	Ignorer les instructions de l'examineur, ne pas réagir aux signaux sociaux.	Ne pas répondre aux questions de l'examineur.

3. Anatomie cérébrale et Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

Comme vu dans l'introduction, l'analyse d'imagerie médicale est un élément clé dans le diagnostic et le suivi des maladies neurodégénératives, mais c'est également une composante essentielle dans le domaine de la recherche en neurosciences. L'IRM est une technique de référence en matière d'exploration du système nerveux central, permettant de mettre en évidence les différentes structures de l'encéphale, de la moelle épinière et de leurs enveloppes. Une fois les images anatomiques acquises, il est possible d'en extraire des métriques (marqueurs d'imagerie) décrivant de manière quantitative les différentes structures cérébrales, que l'on peut alors utiliser dans le contexte de la problématique de recherche. Les parties suivantes ont pour but de décrire simplement l'acquisition des métriques exploitées par la suite à travers des comparaisons de groupe et des corrélations. Pour plus d'information sur l'anatomie et les techniques d'imagerie, se référer à Ashburner and Friston 2000, Oishi et al. 2010, Kandel et al. 2013 et Gargouri 2017.

3.1. Anatomie cérébrale

Les hémisphères cérébraux sont constitués des **structures corticales** (cortex cérébral ; substance grise), des **faisceaux de fibres** sous-jacents (substance blanche) ainsi que des **structures sous corticales** (ganglions de la base, hippocampe et amygdale ; substance grise).

Le cortex cérébral, centre des fonctions cognitives et de la motricité volontaire, est divisé en plusieurs aires : les aires sensibles reçoivent et traitent l'information sensorielle, les aires associatives intègrent l'information tandis que les aires motrices transmettent l'information au reste du corps. Les structures sous-corticales interviennent dans la régulation de cette activité corticale, les échanges d'informations sont donc constants entre les différentes aires cérébrales et les structures plus internes. Cette communication est assurée par la substance blanche.

La substance blanche remplit l'espace entre le cortex cérébral, les noyaux gris centraux et les ventricules, en connectant les différentes régions cérébrales (*Figure 2*). Elle est composée d'axones qui, en se regroupant, forment des fibres et des faisceaux de fibres, pouvant atteindre plusieurs centimètres de diamètre. On distingue trois catégories de fibres selon leur orientation (Marieb 1999) :

- Les **fibres de projection** associent le cortex cérébral et les structures sous-jacentes (encéphaliques et spinales) (*e.g.* le faisceau corticospinal). Certaines de ces fibres forment notamment la capsule interne, passant entre le thalamus et les ganglions de la base, puis rayonnent jusqu'au cortex en formant la corona radiata.

- Les **faisceaux d'association** associent des régions corticales présentes dans un **même** hémisphère. Les fibres courtes (ou fibres arquées) relient les gyrus adjacents tandis que les fibres longues relient des lobes différents (e.g. le cingulum reliant les lobes frontal et temporal).
- Les **commissures** sont constituées de fibres qui croisent la ligne médiane. Ces fibres associent en miroir des régions homologues des hémisphères et assurent leur coordination. Il s'agit notamment du corps calleux, de la commissure antérieure et de la commissure postérieure.

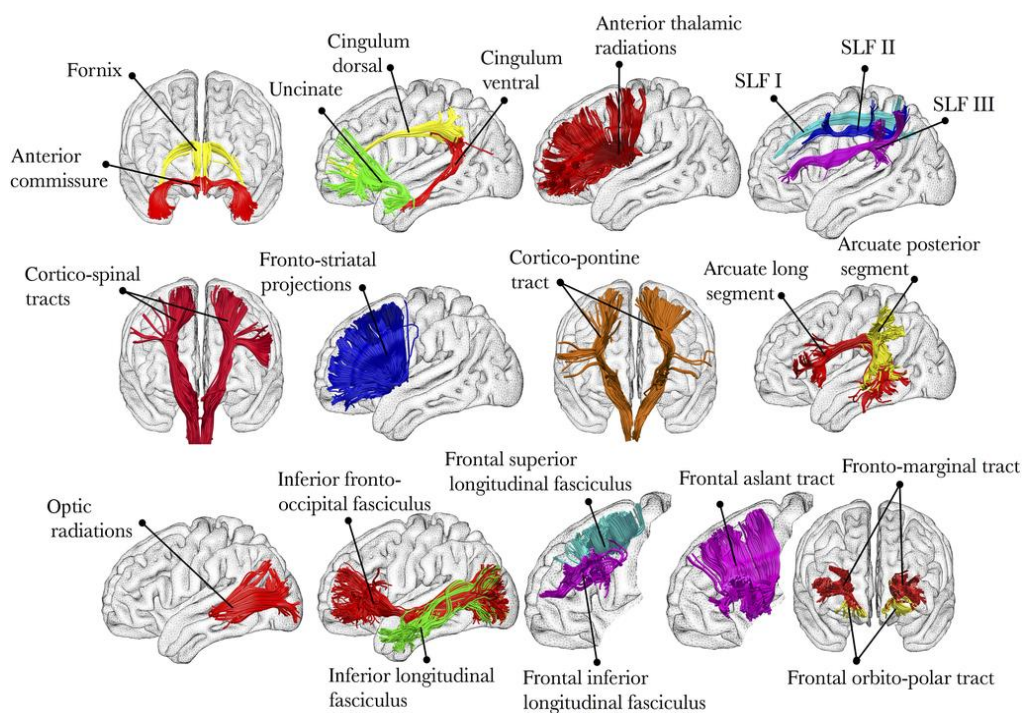


Figure 2: Exemple de faisceaux de substance blanche. Thiebaut de Schotten et al. (2015). SLF : superior longitudinal fasciculus.

3.2. Principe général de l'IRM

La technique de l'IRM permet de reconstruire une image du cerveau avec une haute résolution spatiale afin d'en explorer sa structure et son fonctionnement de façon non invasive chez un organisme vivant. En appliquant des paramètres particuliers de champ magnétique et d'impulsions radio-fréquence, on peut définir des séquences IRM spécifiques donnant diverses informations sur l'anatomie ou le fonctionnement cérébral. La séquence T1 permettant notamment de caractériser l'intégrité de la substance grise tandis que l'IRM de diffusion est spécifique de la substance blanche.

3.3. Imagerie de la substance grise – Morphométrie Voxel-à-Voxel (VBM)

L'imagerie pondérée en T1 donne une image anatomique où la substance grise est grise, la substance blanche est blanche et le liquide céphalo-rachidien est noir, soit une image très proche de ce que l'on peut observer en dissection post-mortem, avec une précision de l'ordre du millimètre.

Cette séquence permet de délimiter clairement les différents tissus cérébraux, et permet également de mesurer l'atrophie des structures cérébrales, plus particulièrement de la substance grise. Deux types d'analyses sont couramment utilisées : la **morphométrie voxel-à-voxel** (VBM) et l'analyse de l'**épaisseur corticale**. C'est la VBM que nous avons utilisé dans ce travail de thèse.

Cette approche donne une information sur la concentration de substance grise dans chaque voxel de l'image, et permet de mesurer les différences dans les concentrations locales de tissu cérébral entre plusieurs sujets par comparaison voxel-à-voxel.

Classiquement, cette technique commence par une **segmentation** des tissus entre la substance grise, la substance blanche et le liquide céphalo-rachidien. Cela permet de travailler sur le tissu d'intérêt, qui se trouve être la substance grise. Naturellement, l'anatomie cérébrale varie d'un sujet à un autre, de même que le positionnement des sujets dans la machine d'IRM. L'objectif étant de comparer la concentration tissulaire locale entre les différents individus, les IRM doivent être normalisées dans l'espace de façon à ce que l'emplacement d'un voxel sur l'IRM d'un sujet corresponde exactement à son emplacement sur l'IRM d'un autre sujet. La segmentation tissulaire est donc nécessairement suivie d'une **normalisation spatiale**, au cours de laquelle les différents segments de matière grise sont recalés dans un espace commun, appelé « template », afin de garantir la correspondance des voxels entre les différents cerveaux. Ce template est spécifique à la population d'étude, créé en moyennant les IRM de tous les sujets, à l'aide de la méthode DARTEL (diffeomorphic anatomical registration using exponentiated Lie algebra) (Ashburner 2007). La normalisation spatiale modifie localement le volume des segments de tissu pour correspondre au template : certaines régions s'agrandissent, tandis que d'autres se contractent. Ensuite, on applique une **modulation** (multiplication des segments de matière grise normalisés, par le déterminant jacobien de la matrice de déformation) pour corriger les changements de volume induits lors de la normalisation spatiale (Ashburner and Friston 2000; Kurth et al. 2015). De cette façon les volumes locaux originaux sont préservés dans le nouvel espace, la quantité totale de substance grise est la même que dans l'image native. Finalement, un **lissage spatial** est appliqué, l'intensité des voxels est remplacée par la moyenne pondérée des voxels environnants (Ashburner and Friston 2000). Cela garantit une distribution gaussienne des erreurs aléatoires et compense les petites imprécisions de la normalisation spatiale (Kurth et al. 2015). Les segments de matière grise normalisés, modulés et lissés constituent ensuite les inputs utilisés dans les analyses statistiques. Ces analyses sont réalisées à l'aide de modèles linéaires généralisés (GLM) pour identifier les régions de concentration de substance grise qui sont liées de manière significative aux effets étudiés : cela permet d'effectuer des comparaisons de groupe ou d'identifier des régions où la concentration de substance grise corrèle avec des variables spécifiques (Ashburner 2007). Ces analyses de VBM furent réalisées avec le logiciel SPM12.

3.4. Imagerie de la substance blanche – IRM de diffusion et tractographie

3.4.1. Diffusion des molécules d'eau

L'**IRM de diffusion** est une technique relativement récente basée sur le principe des mouvements browniens – mouvements aléatoires des particules en diffusion – des molécules d'eau au sein de l'encéphale. Ces mouvements sont sensibles à la température et à l'environnement : en l'absence de contrainte, les molécules d'eau se déplacent aléatoirement dans toutes les directions et la diffusion est dite **isotrope**.

Dans le cerveau, la diffusion des molécules d'eau n'est pas libre mais restreinte par la structure cellulaire des tissus, plus particulièrement par les faisceaux de fibre de la substance blanche. On parle de diffusion **anisotrope**. En présence de membranes, la diffusion de l'eau est conditionnée, entravée selon une direction donnée. Au sein des axones par exemple, les molécules se déplacent préférentiellement dans le sens d'allongement du neurone. Pour mesurer l'orientation et l'amplitude de cette diffusion, on utilise des images pondérées en diffusion.

3.4.2. Imagerie en tenseur de diffusion

En 1994, Basser et al. introduisent le concept d'imagerie en tenseur de diffusion (DTI) afin de caractériser la diffusion des molécules d'eau comme une ellipsoïde en trois dimensions (Basser et al. 1994). Cette ellipsoïde peut être décomposée en **trois vecteurs propres** indiquant les trois directions principales de diffusion, associées à **trois valeurs propres** indiquant l'amplitude de diffusion dans chaque direction et donc la forme générale de l'ellipsoïde : λ_1 décrit la direction de diffusion maximale, λ_2 et λ_3 sont compris dans le plan orthogonal à cette diffusion principale (*Figure 3*).

Ce modèle de diffusion en 3D, également appelé **tenseur de diffusion**, donne l'amplitude et la direction des mouvements de diffusion en chaque voxel de l'image. La représentation est alors une sphère pour un voxel isotrope, et une ellipsoïde pour un voxel anisotrope (*Figure 3*).

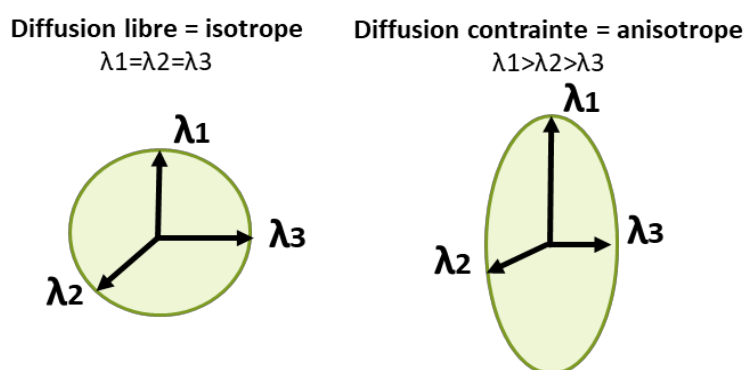


Figure 3 : Représentation des ellipsoïdes de diffusion en milieu isotrope (gauche) et anisotrope (droite).

A partir de la modélisation en tenseur de diffusion, on peut extraire des **métriques** révélatrices de l'intégrité de la substance blanche en un voxel donné, dont les plus usitées sont les suivantes :

- **Anisotropie fractionnelle (FA)**
$$FA = \sqrt{\frac{3}{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \hat{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \hat{\lambda})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$
- **Diffusivité moyenne (MD)** = $(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3$
- **Diffusivité axiale (AD)** = λ_1
- **Diffusivité radiale (RD)** = $(\lambda_2 + \lambda_3) / 2$

La **FA** correspond à la moyenne pondérée des valeurs propres. Une valeur nulle de FA correspond à une sphère parfaite et donc une diffusion isotrope, au contraire une FA égale à 1 correspond à une ligne idéale, avec une diffusion anisotrope maximale. En moyenne, la FA est comprise entre 0,2 et 0,8. La **MD** mesure l'amplitude globale de la diffusion des molécules d'eau, tandis que l'**AD** évalue la diffusion dans la direction principale du tenseur et reflète ainsi l'intégrité de l'axone. Enfin, la **RD** mesure l'intégrité dans le plan orthogonal à la direction principale du tenseur et reflète alors l'intégrité de la myéline. De façon générale, une diminution des valeurs de FA et une augmentation des valeurs de MD, RD et AD reflètent une diminution de l'intégrité de la substance blanche. La métrique la plus largement utilisée dans les études de neurodégénérescence est la FA (Acosta-Cabronero et al. 2010; Mahoney et al. 2014), cependant, des changements proportionnels de RD et AD peuvent contribuer à une FA stable (Acosta-Cabronero et al. 2010), et l'étude de l'ensemble de ces métriques peut donc être préconisée.

La DTI permet ainsi de caractériser l'**intégrité des faisceaux de fibres** en chaque point de la substance blanche cérébrale, mais également leur **orientation**, la mesure de l'axe de la plus grande diffusivité λ_1 donnant une indication sur l'orientation de la substance blanche en un voxel donné.

3.4.3. Imagerie pondérée en diffusion (DWI – Diffusion Weighted Imaging)

Le tenseur de diffusion est estimé à partir de l'application de gradients dans de multiples directions. Comme pour toutes les mesures d'IRM, une impulsion de radiofréquence est placée de façon à ce que les protons de l'eau oscillent en phase les uns avec les autres, puis le signal de résonance magnétique est rendu sensible à la diffusion par l'application successive de deux gradients.

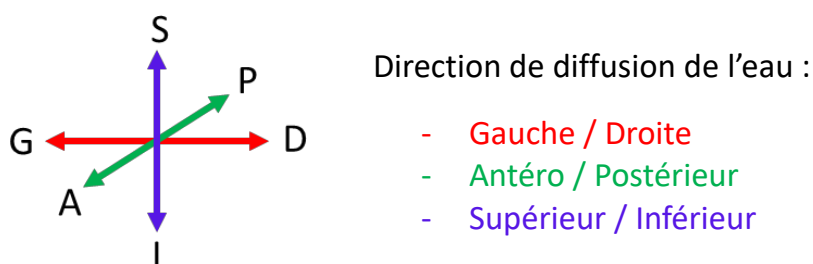
Un gradient est appliqué selon un axe, pour une courte période de temps. Ce 1^{er} gradient donne à la précession des protons une avance de phase proportionnelle à leur position sur l'axe du gradient. Si ce gradient est appliqué dans la direction antéro-postérieure, le champ magnétique est plus fort à l'avant qu'à l'arrière du cerveau, et le taux de précession des protons est plus rapide à l'avant qu'à l'arrière du cerveau. Lorsque le gradient est coupé, les protons ne sont plus en phase, et ce déphasage de précession dépend de leur position sur l'axe du gradient.

Un 2nd gradient est ensuite introduit, de même amplitude et de même durée que le premier, mais dans la direction opposée, soit postéro-antérieure si on suit le même exemple. Si les molécules d'eau d'un voxel n'ont pas diffusé dans la direction antéro-postérieure, ce gradient permet le rephasage des protons qui sont à nouveau synchronisés, l'intensité du signal RMN au sein de ce voxel est forte. En revanche, chaque proton ayant diffusé dans la direction antéro-postérieure durant la période de temps séparant les deux applications de gradients subit un déphasage proportionnel au déplacement le long de l'axe de ce gradient et conduit à une perte de cohérence au sein du voxel, l'intensité du signal est alors plus faible et moins lumineuse.

L'image pondérée en diffusion est ainsi une image de l'atténuation du signal. Le signal de résonance magnétique est d'autant plus atténué que la diffusion a été importante dans l'axe des gradients, cela donne des **images pondérées en diffusion**. Autrement dit, le signal de diffusion est faible lorsque le gradient de diffusion est appliqué dans la direction des fibres axonales. S'il n'y a pas de restriction du mouvement dans une direction donnée, il y a une atténuation du signal, et la structure n'est pas visible. Ainsi, la partie dorsale du cingulum apparaîtra noir avec un gradient orienté selon l'axe antéro-postérieur.

Cette mesure est répétée dans différentes directions afin de caractériser l'anisotropie de diffusion, menant à la création des tenseurs de diffusion.

En comparant ces images pondérées en diffusion à des images non pondérées, on obtient des **cartes de diffusivité**. Un code couleur permet de représenter la direction principale de diffusion des différents faisceaux (*Figure 4*).



*Figure 4 : Code couleur de la diffusivité dans les cartes d'anisotropie.
A : antérieur, D : droite, G : gauche, I : inférieur, S : supérieur, P : postérieur.*

Visuellement, chaque voxel présente une coloration en fonction de l'**orientation** du tenseur de diffusion, tandis que la brillance est représentative de l'**anisotropie fractionnelle**. L'ensemble de ces données est compilé sur des cartes d'anisotropie, représentant l'orientation des différents faisceaux de substance blanche et mettant en évidence la connectivité structurelle cérébrale sur des cartes en deux dimensions (*Figure 5*). Sur ces cartes, la substance grise n'est pas visible, car la FA y est proche de 0 de par la relative isotropie du milieu.

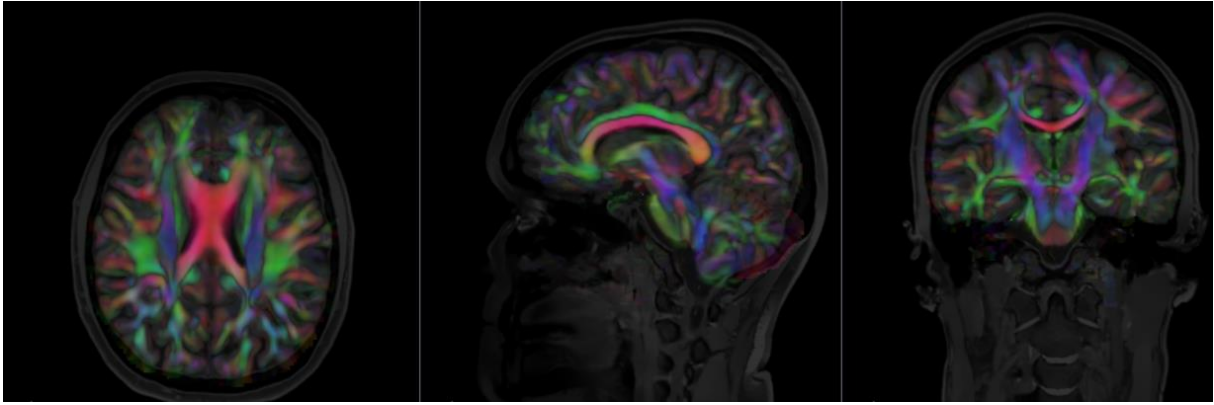


Figure 5 : Cartes 2D d'anisotropie colorées : en chaque voxel, représentation de l'anisotropie. Visualisation en coupes axiale, sagittale et coronale.

L'utilisation de l'orientation de la diffusion locale en chaque voxel permet ensuite d'estimer l'orientation générale des fibres et de reconstruire les faisceaux en trois dimensions : c'est la tractographie, donnant un aperçu de la trajectoire des fibres. Cette méthode d'imagerie met en évidence la connectivité structurelle du cerveau de façon non invasive chez un être vivant. Dans notre cas, les analyses de tractographie furent réalisées avec le logiciel 3D Slicer.

Pour résumer, l'IRM de diffusion permet d'observer la **diffusion de l'eau** à l'échelle microscopique et d'en déduire l'**orientation** ainsi que l'**intégrité des faisceaux** de substance blanche. Cette technique donne accès à la **connectivité structurelle** cérébrale *in vivo*, et ce de manière non invasive.

Chapitre III – Manifestations et occurrence des comportements désinhibés

Article 2

Behavioural disinhibition in frontotemporal dementia investigated within an ecological framework

Delphine Tanguy^{1,2}, Armelle Rametti-Lacroux¹, Xavier Morandi², Pierre Jannin², Richard Lévy^{1,3}, Bénédicte Batrancourt*¹ and Raffaella Migliaccio*^{1,3}, ECOCAPTURE study group.

* Equal contributions

¹Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, AP-HP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France.

²Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, LTSI – UMR 1099, F-35000 Rennes, France

³AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Department of Neurology, IM2A, Paris, France

Article en préparation

Synthèse de l'article 2

Comment se manifestent les troubles de l'inhibition comportementale chez les patients DFTc ?

Contexte

La démence fronto-temporale de type comportemental (DFTc) est une démence précoce dont les troubles de l'inhibition cognitive et comportementale interfèrent grandement avec les activités personnelles et professionnelles des sujets encore jeunes. Pour autant, la **caractérisation** de ces troubles reste mal connue et leur **prise en charge** limitée. Comme nous l'avons vu dans le **Chapitre I**, l'étude de la désinhibition comportementale dans les maladies neurodégénératives s'est jusqu'alors basée sur l'utilisation de **questionnaires** manquant de **validité écologique** et **d'objectivité**. De plus, le terme de désinhibition renferme de nombreuses **composantes** qui ne sont pas différenciées. La compréhension de ce symptôme nécessite ainsi une caractérisation plus **précise** de ses manifestations, et ce en contexte plus **écologique** et **proche de la vie réelle**.

Méthode

A partir d'une observation en situation semi-écologique, nous avons encodé l'occurrence de comportements désinhibés chez 23 patients DFTc et 24 volontaires sains, en distinguant trois sous-catégories : la **compulsivité**, l'**impulsivité** et la **désinhibition sociale**. Notre observation était basée sur un scénario de 45 minutes comprenant des phases d'intérêts, alternant entre une investigation libre de la pièce et une phase d'activité guidée avec un questionnaire à remplir. Nous avons tout d'abord comparé les patients DFTc aux VS sur les critères de désinhibition, puis nous avons décrit l'hétérogénéité phénotypique de ces troubles parmi les sujets, avant de relier ces données au bilan neuropsychologique. Nous avons ensuite étudié l'**occurrence** de ces déficits, en relation avec l'état comportemental du sujet dans la pièce et avec la phase du scénario (libre vs guidée).

Résultats

- L'approche écologique décrit les patients comme plus **compulsifs**, **impulsifs** et **désinhibés socialement** que les VS. Ces trois types de désinhibition se manifestent à **différents degrés** selon les sujets, cependant **tous les patients** présentent de la **désinhibition sociale**.
- La désinhibition sociale et la compulsivité corrélent avec des variables **cognitives** et **exécutives** tandis que l'impulsivité corréle avec des variables plus **comportementales**.
- Les comportements **d'impulsivité** et de **désinhibition sociale** sont **réduits** lorsque les patients se focalisent sur une activité, comme dans notre cas remplir un **questionnaire**.

Conclusion

Nos résultats soulignent l'importance du contexte dans lequel le patient se trouve, ainsi que l'importance de **catégoriser** les comportements de désinhibition, chacun de ces troubles se manifestant différemment parmi les sujets et survenant selon des **contextes distincts**. Conjointement aux précédentes études réalisées sur les troubles comportementaux, ces résultats suggèrent de nouvelles pistes de **prise en charge non-pharmacologique** des patients désinhibés.

Behavioural disinhibition in frontotemporal dementia investigated within an ecological framework

*Delphine Tanguy,^{1,2} Armelle Rametti-Lacroux,¹ Xavier Morandi,² Pierre Jannin,² Richard Levy,^{1,2,3} Bénédicte Batrancourt*¹ and Raffaella Migliaccio*^{1,3}, ECOCAPTURE study group*

** Equal contributions*

¹*Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, AP-HP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France.*

²*Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, LTSI – UMR 1099, F-35000 Rennes, France*

³*AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Department of Neurology, IM2A, Paris, France*

Correspondence to: Delphine Tanguy, Raffaella Migliaccio

Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, AP-HP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France.

Hôpital Pitié, 47 Boulevard de l'Hôpital,

75013 Paris, France

delphine.tanguy@icm-institute.org, lara.migliaccio@icm-institute.org

Keywords: compulsivity; ecological situation; impulsivity; non-pharmacological management; social disinhibition

Abstract

Disinhibition is a core symptom in behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) particularly affecting the daily lives of both patients and caregivers. Yet, characterisation of inhibition troubles is still unclear and management of these disorders are limited. Questionnaires currently used to investigate behavioural disinhibition do not differentiate between several subtypes of disinhibition, encompass observation biases and lack ecological validity.

In the present work, we explored inhibition troubles in an original semi-ecological situation, by distinguishing three categories of disinhibition: compulsivity, impulsivity and social disinhibition. First, we measured the prevalence and intensity of these troubles in 23 bvFTD patients and 24 healthy controls (HC) in order to describe the phenotypical heterogeneity of disinhibition. Then, we examined the relationships between these behavioural metrics and the neuropsychological scores to propose a more comprehensive view of these neuropsychiatric symptoms. Finally, we studied the context of occurrence of these troubles by investigating environmental factors potentially promoting or reducing their onset.

As expected, we found that patients were more compulsive, impulsive and socially disinhibited than HC. These three subtypes of disinhibition occurred differently among patients, however, all patients showed social disinhibition. Compulsivity and social disinhibition were clustered with cognitive and executive variables while impulsivity was associated with more behavioural variables. Impulsivity and social disinhibition decreased when patients were asked to focus on a task.

Summarising, this study underlines the importance to differentiate subtypes of disinhibition and the setting in which they are generated, and points to interesting areas for its non-pharmacological management.

Introduction

Behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) is an early-onset neurodegenerative disease resulting from a frontotemporal lobar degeneration,¹ and characterised by a progressive deterioration of personality, social conduct and cognition.² Especially, behavioural inhibition troubles are reported, affecting the daily lives of both patients and caregivers. Indeed, on average, the disease occurs at the age of 58¹, patients are still active, professionally, personally and/or in their families. However, the cognitive and behavioural disturbances interfere with a successful engagement in these occupations.³ Yet, assessment and characterisation of behavioural disinhibition are still poorly known, leading to a limited management of these disorders. Currently, caregivers' questionnaires are used to investigate and measure behavioural disinhibition in dementia. Unfortunately, serious methodological concerns, such as observation biases and lack of ecological validity, have been identified in these assessment tools. Moreover, these tools are incomplete, not specific (lack the ability to identify specific subtype of disinhibition) and provide a subjective measure of behaviour.⁴ Thus, there is a need for a precise description and characterisation of behavioural disinhibition and in particular within an ecological framework. In bvFTD, compulsivity, impulsivity and social disinhibition are three core criteria of the disease,² related to the multifaceted nature of inhibition deficits. In this work, we distinguished these three concepts to further study behavioural disinhibition manifested in bvFTD patients. Impulsivity and compulsivity share the feeling of "lack of control"^{5,6}: impulsivity can be defined as acting prematurely without foresight, while compulsivity could be defined as "actions inappropriate to the situation which persist, have no obvious relationship to the overall goal and which often result in undesired consequences",⁷ often resulting in inability to flexibly adapt behaviours and/or switch attention between stimuli.^{6,8} Finally, social disinhibition refers to behaviours violating social norms and social graces.² Together with neuropsychological assessment, stratifying patients based on the presence and severity of these behavioural disinhibition subtypes could highlight different profiles of bvFTD patients. This classification would improve the characterisation of the disease as well as the management of related disorders. Currently, the prevalence of troubles related to behavioural disinhibition is explored through questionnaires.^{1,9-11} However, to our knowledge, the issue of when and how disinhibition occurs has not been studied yet. For this reason, investigating under ecological settings factors that may particularly influence (positively or negatively) the onset of these three subtypes of behavioural disinhibition seems relevant.

The aim of this study was to provide a better description of behavioural inhibition disorders in bvFTD through an ecological approach, by exploring their potential relationships with neuropsychological assessment, with a focus on the context of their occurrence. These findings could pave the way for

setting up non-pharmacological treatment to reduce psycho-behavioural symptoms, as it is already developed in others brain disorders^{12,13} and neuropsychiatric syndrome such as apathy.¹⁴

First, we explored behavioural disinhibition in bvFTD by distinguishing three categories of disinhibition: *compulsivity*, *impulsivity* and *social disinhibition*. We established behavioural metrics measuring the prevalence and intensity of each disinhibition category in our populations and compared bvFTD patients to healthy controls (HC). Then, we examined how these behavioural metrics were related to the neuropsychological scores, in order to propose a more comprehensive view of these neuropsychiatric symptoms, for improved patient stratification. Finally, we focused on the context of their occurrences, investigating factors which could promote or reduce their onset, in order to provide some guidance on the care strategy, and in particular on the non-pharmacological treatments.

We hypothesized that: 1/ the three subtypes of disinhibition (*compulsivity*, *impulsivity* and *social disinhibition*) could occur alone or in combination, and could be characterised by behavioural metrics able to differentiate bvFTD patients from HC; 2/ the three subtypes of disinhibition would be related to distinct neuropsychological profiles; and 3/ guiding individuals' behaviour by using a task to perform (*i.e.* externally-guided behaviour) would limit behavioural disinhibition.

Materials and methods

Cohorts and ethics statement

This study is part of the clinical observational studies C16-87 (ECOCAPTURE pilot) and C15-14 (ECOCAPTURE) sponsored by INSERM, the French national institute for biomedical research. It was granted approval by the local Ethics Committee, or "Comite de Protection des Personnes," on July 7, 2015 and May 17, 2017 respectively, and registered in a public clinical trial registry (clinicaltrials.gov: NCT02496312 and clinicaltrials.gov: NCT03272230). All study participants gave their written informed consent to participate, in line with French ethical guidelines.

All study participants gave their written informed consent to participate, in line with French ethical guidelines. These studies were performed in accordance with the Declaration of Helsinki. Anonymity was preserved for all participants.

Participants

A total of twenty-three bvFTD patients (see demographical details in Table 1) were recruited from two AP-HP (Paris Public Hospitals) expert clinical sites (the national reference centre on FTD, "Institut de

la Mémoire et de la Maladie d’Alzheimer” (IM2A) at the Pitié-Salpêtrière Hospital, and the Lariboisière Fernand-Widal Hospital). Diagnosis was established according to the International Consensus Diagnostic Criteria². All patients met the inclusion criteria, with a Mini Mental State Examination (MMSE; ¹⁵) score between 20 and 30. Twenty-four healthy controls (HC) were recruited by public announcement and were required to score 27/30 on the MMSE. HC subjects were matched to patients for age, gender and education level. Exclusion criteria for all participants included current or prior history of neurological disease other than bvFTD, or psychiatric disease, and drug abuse. The participants underwent the ECOCAPTURE paradigm and an extensive neuropsychological assessment. The demographic characteristics, neuropsychological scores and behavioural metrics of the bvFTD patients and HC are described in Table 1.

Table 1. Demographical, neuropsychological and behavioural characterisation of subjects.

	bvFTD (n=23)	Controls (n=24)	p-value
Female/Male	8/15	12/12	n.s. ^a
Age (years)	65.7 (8.7)	63.0 (7.1)	n.s. ^b
Disease Duration (years)	4.1 (2.1)	n.a	
Education (years)	14.3 (4.8)	13.8 (2.6)	n.s. ^c
MMSE (/30)	23.5 (2.7)	29.5 (0.7)	*** ^d
FAB (/18)	12.6 (3.4)	17.4 (0.8)	*** ^e
HAD (/42)	13.6 (7.0)	5.9 (3.3)	*** ^e
Anxiety (/21)	7.6 (4.4)	4.5 (2.3)	** ^e
Depression (/21)	6.0 (3.3)	1.3 (1.6)	*** ^e
DAS (/72)	30.3 (11.2)	19.8 (7.7)	*** ^e
Executive (/24)	10.5 (4.9)	3.9 (3.5)	*** ^c
Emotional (/24)	10.4 (4.0)	9.0 (3.4)	n.s. ^b
Initiation (/24)	9.5 (6.0)	7.0 (3.5)	. ^d
Mini-SEA (/30)	17.9 (4.4)	26.5(1.4)	*** ^e
Mini-SEA emotion (/15)	8.9 (2.4)	13.0 (0.9)	*** ^e
Mini-SEA faux-pas (/15)	8.6 (3.2)	13.6 (1.0)	*** ^e
Compulsivity	11.9 (18.6)	0.2 (0.8)	*** ^e
Impulsivity	9.9 (18.6)	3.1 (4.8)	* ^e
Social Disinhibition	9.9 (7.8)	3.1 (4.4)	*** ^e

Data are given as Mean (SD).

^a Chi-square test; ^b Student t-test; ^c Mann-Whitney U test; ^d Poisson generalised linear model; ^e quasi-Poisson generalised linear model

ns: non-significant; $p < 0.1$ * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$

bvFTD: behavioural variant of Frontotemporal Dementia; DAS: Dimensional Apathy Scale; FAB: Frontal Assessment Battery; HAD: Hospital Anxiety and Depression scale; MMSE: Mini-Mental State Examination; n.a.: not applicable

Neuropsychological evaluation

All participants carried out extensive cognitive and clinical assessments among which the Mini-Mental State Evaluation (MMSE)¹⁵ and the Frontal Assessment Battery (FAB).¹⁶ The Dimensional Apathy Scale¹⁷ was used to measure apathy, consisting of three subscales (initiation, cognition and emotion) based on the theoretical model of three forms of apathy according to Levy and Dubois.¹⁸ Depression and anxiety were explored with the Hospital Anxiety and Depression (HAD) Scale.¹⁹ The mini-Social cognition & Emotional Assessment (mini-SEA) orbitofrontal battery was used to assess affective and emotional functions depending on the limbic system.²⁰ These scales were filled out by the participants in the presence of a neuropsychologist.

Behavioural assessment of disinhibition

Ecological context

The *ECOCAPTURE* protocol (FRONTlab, ICM) is an ecological framework with controlled conditions, designed to identify behavioural disorders and obtain objective measures of behavioural syndromes, such as apathy or disinhibition, given limitations in measuring these behaviours using questionnaires and scales administered to patients or caregivers.^{21,22} The *ECOCAPTURE* paradigm mimics a naturalistic situation (*i.e.*, waiting comfortably in a waiting room), and the behavioural assessment of disinhibition in participants is driven by a 45-minute controlled scenario. Experiments took place into a functional exploration platform (PRISME, ICM core facility, Salpêtrière hospital, Paris, France) transformed into a fully furnished waiting room (Fig. 1). Participants were asked to wait in the room prior to the following cognitive tests, with their instructions being to make themselves comfortable and to enjoy the room. This was to promote the ecological validity of the context in which their behaviour is recorded. The room contained specific objects that provided opportunities for subjects to interact with their environment and pass the time (games, magazines, food and drink, furniture such as a sofa, chairs, tables, etc). The scenario was divided in different phases, including among others: 1) a freely moving phase (7 minutes) during which the participant is explicitly encouraged to explore the room; 2) an externally-guided phase (10 minutes) consisting of filling out a questionnaire (*e.g.* containing questions about items present in or absent from the room, asking the subject to weigh himself) and using the necessary resources available in the room (pens of different colours, a weighing scale) to achieve it. Therefore, during the guided phase, individual's behaviour is partially guided since individual is a priori engaged in an activity regarding the completion of the questionnaire (*e.g.* getting started with the questionnaire, filling the questionnaire, weighing themselves) and making the subject interact with the environment. Between each phase, the investigator entered the room to interact with the subject and provide him/her with instruction as to the next phase of the scenario.



Figure 1. Ecological setting (PRISME platform, Brain Institute, Paris): view of the waiting-room (The Observer XT®, Noldus).

The room is equipped with a six-camera system covering the entire waiting room, which allows the direct observation of the subject and video recording for subsequent analysis.

We selected a list of behaviours of interest related to disinhibition potentially observable in the context of the ECOCAPTURE scenario, according to the definitions of symptoms by Rascovsky *et al.* and to previous relevant studies in the field.^{2,23,24} We thus retained 16 behaviours organised into three categories: *compulsivity* (e.g. repetitive movements, perseveration), *impulsivity* (e.g. emotional outburst or impulsive motor action) and *social disinhibition* (e.g. unwarranted or excessive familiar behaviour towards the investigator or lack of manners). The full detailed ethogram called “*Disinhibition ethogram*” is shown with examples in Table 2.

Behavioural disinhibition metrics

Behaviours may be regarded either as *instantaneous events* or as *state events* which have appreciable duration. In our analysis, we were interested in measuring how many times each specific behaviour from the ethogram (Table 2) occurs - in patients versus healthy controls. In order to build the behavioural metrics, we consider behaviours as *instantaneous events*. Thus, for each subject, behavioural observation involved coding the number of occurrences of each behaviour of interest from the *Disinhibition ethogram* (Table 2) throughout the video recording using a manual video annotation tool (The Observer XT®, Noldus). We generated a first set of 16 metrics (one per behaviour) measuring the frequency of each behaviour, in each participant. These 16 sub-scores were then summed together inside each behavioural category to obtain three overall scores (one per behavioural category) for *compulsivity*, *impulsivity* and *social disinhibition*, in each individual.

Table 2. The *Disinhibition ethogram* listing the 16 behaviours of interest related to disinhibition and their definition.

Behaviour label	Definition	Example
COMPULSIVITY		
Utilisation behaviour ²³	Grasping and touching objects of the environment without any contextual reason	Opening and closing the window without any real purpose
Perseveration ²³	Difficulty in shifting mental set and behavioural perseveration	Keep trying to open the tap unsuccessfully (no running water in the room)
Repetitive movements ²	Repeating stereotyped, compulsive/ritualistic behaviours	Rubbing hands
Compulsive eating ²	Eating excessive amounts of food in the absence of real hunger and/or inappropriate foods in the specific context	Eating canned sardines just after breakfast
IMPULSIVITY		
Emotional outburst ²⁴	Persistent laughing, crying or swearing alone in the room	Laughing at the sight of the locked box
Inappropriate action ²⁴	Doing something very unconventional and thoughtless with an object of the room	Discarding the content of a beverage in the sink
Singing ²⁴	Singing alone in the room	Singing "O Christmas Tree" without any reason
Dancing ²⁴	Dancing alone in the room	Doing a few dance steps
Self-talking ²⁴	Speaking aloud when alone in the room	Commenting on the environment when entering the room
SOCIAL DISINHIBITION		
Aggressive behaviour towards investigator ²	Showing hostility, verbal or physical aggressiveness towards the investigator	Angrily yelling "Come in" when the investigator knocks repeatedly at the door
Familiar behaviour towards investigator ²	Showing inappropriate familiarity towards the investigator	Speaking in inappropriately colloquial language
Nudity ²	Exposing inappropriate parts of one's body	Removing one's pants
Harsh handling of objects ²	Handling an object of the room in a way which may cause potential damage, thus showing lack of respect for the investigator's material	Trying to break a locker box instead of searching for the key
Inappropriate gesture or posture ²	Impolite, inappropriate physical behaviour in a social context	Picking one's nose/teeth
Lack of decorum ²	Failing to respect cultural norms of politeness	Yawning, sneezing or coughing without putting hand on the mouth
Disregards for rules or investigator ²	Lack of response to social cues, ignoring instructions given by the investigator	Not answering investigator's questions

Behavioural sampling

We first investigated behavioural disinhibition throughout the scenario in order to get a complete description of these troubles and to compare the bvFTD patients to the HC. Then, we were interested in the effect of a task guidance on the production of disinhibited behaviours. To do so, we focused on the 7 minutes of the free phase (FP), the 7 first minutes of the guided phase (GP) and the 3 last minutes of the guided phase (GPe). Subjects were free to occupy themselves during the FP, then their behaviours were driven by the questionnaire to be filled in during the GP, and at the end of the guided phase, questionnaire were generally completed or abandoned, and subjects were again free in their occupations.

Assessment of behavioural state (motor pattern and activity scale)

In addition to the effect of the phase, the aim was to specifically examine some factors that may influence behavioural disinhibition. Thus, during the FP, the GP and the GPe sample sessions, in addition to behavioural disinhibition, we examined the subjects' motor pattern and activity scale. As with the disinhibition behaviours, the metrics reflecting the subjects' motor pattern and activity scale were produced by encoding the video recordings using The Observer XT®, based on a specific ethogram called "*Behavioural state ethogram*". This second ethogram (Table 3) includes two behavioural categories: *motor pattern* and *activity scale* according to a previous study²¹ and is adapted from the full detailed *ECOCAPTURE ethogram*.²⁵ The *motor pattern* category describes the posture, as well as the movement and locomotion expressed by the observed individuals (*e.g.* sitting). The *activity scale* category includes four behaviours: 1/ the non-activity, a state in which the subject shows no apparent activity; 2/ the activity, a state in which the subject is engaged in an activity with a sustained attention; 3/ the exploration, a state in which the subject explores the waiting room and various objects in the room; and 4/ the transition occasionally focusing on the timing of transitions between states. For each behaviour of the *activity scale* category, the examiner must select a modifier to specify the nature of the exploration or activity. These modifiers correspond to items present in the environment, with which the subject could interact (*e.g.* books, magazines, sofa, food and drinks, games). Unlike the *Disinhibition ethogram*, the *Behavioural state ethogram* includes behaviour which are regarded as *states events*, not *instantaneous events*. Such behaviours, have a start and stop time, and take a period of time in such a way that allows to calculate behaviour duration. Thus, each category was composed of mutually exclusive behaviours. The detailed *Behavioural state ethogram* is shown with definitions in Table 2. We generated a set of metrics measuring the ratio of time spent in each state behaviour during the scenario (or during a sample session such as the FP), in each subject.

Table 3. The *Behavioural state ethogram* listing the behaviours included in the *motor pattern* and *activity scale* behavioural categories, and their definition.

Behaviour label	Definition
MOTOR PATTERN	
Sitting	Subject sits on the sofa or on a chair. Subject is seated on the sofa or on a chair.
Standing	Subject stands up. Subject is standing.
Walking	Subject walks and moves around the room. Subject moves at least two steps.
ACTIVITY SCALE	
Activity	Subject is engaged in an activity, with a sustained attention over a period of 10 seconds, for the specific reading and playing activities, or regarding the completion of the questionnaire
Exploration	Subject explores the waiting room and objects in the room.
Non Activity	Subject shows no apparent activity.
Transition	A short-term state (a few seconds) from one state to another. Resuming a task quickly following an interruption.

Statistical analysis

All statistical analyses on demographical, neuropsychological and behavioural data were performed using *RStudio 1.2.5033*, *p*-values under 0.05 being considered as statistically significant. For demographical data, Chi-squared tests were used for gender comparisons, Shapiro-Wilk tests were used to test data normality and Fisher’s test for variances equality. For data normally distributed with variances equality, Student t-test was used. For not normally distributed data, Mann-Whitney U test was used. For the comparisons of neurocognitive and behavioural data between the two groups, Generalised Linear Models (GLM) were computed using the Poisson family or the quasi-Poisson families when data were overdispersed. Assumptions of the models were verified using the packages *RVAideMemoire*²⁶ and *AER*.²⁷

Motor pattern

To investigate the effect of the motor pattern on disinhibition, the number of disinhibited behaviours for each behavioural category or symptom (*i.e. compulsivity, impulsivity or social disinhibition*) per minute of sitting, standing and walking were extracted from the filmed material using The Observer XT®. Thus, we provided nine metrics measuring the frequency of three symptoms (*e.g. compulsivity*) under three conditions (*e.g. walking*). Kruskal-Wallis tests were applied to compare these metrics followed by pairwise comparisons with the holm correction.

Generalised linear mixed models

To evaluate the effects of task guidance on the occurrence of behavioural disinhibition, we performed generalised linear mixed models (GLMM). In order to be able to compare the occurrence of disinhibited behaviours in the sample sessions of interest (*i.e.* the three phases FP, GP and GPe) which did not have the same duration, we transformed the occurrences data into a ratio (number of behaviours occurred per minute). We built the models using the ratio as dependant variable, the group (bvFTD or HC), the phase (FP, GP, GPe) and the interaction between them as fixed factors, and the subjects as random factor. A log-link tweedie distribution was used to analyse the dependant variables as the ratios are continuous, positive and zero-inflated data.²⁸ Models were built using the package `glmmTMB`²⁹ and assumptions of the models (zero-inflation, under/overdispersion and autocorrelation in residuals) were tested in the `DHARMA` package.³⁰ Post hoc analyses were performed using the `emmeans` package³¹ and pairwise t tests with the Bonferroni correction.

Correlations between disinhibition and activity scale

To explore the relation between variations in disinhibition across phases and variations in *activity scale*, we built additional variables Δ . For the variable x , Δ_x^1 corresponds to the difference between the scores in the GP and the FP, while Δ_x^2 corresponds to the difference between the scores in the GPe and the GP. For example, $\Delta_{\text{compulsivity}}^1 = \text{compulsivity score in GP} - \text{compulsivity score in FP}$. We used Spearman's correlation to investigate the possible relationships between $\Delta_{\text{activity scale}}$ and $\Delta_{\text{disinhibition}}$.

Data Availability Statement

The pre-processed data that support the findings of this study are available. Anonymized data will be shared from the corresponding author (DT) upon reasonable request from any qualified investigator.

Results

Behavioural disinhibition in bvFTD patients and HC

Demographic, neuropsychological and behavioural characteristics

Demographic, neuropsychological and behavioural characteristics of all participants are shown in Table 1. BvFTD patients did not differ in terms of age, gender and education in comparison to HC. With regard to behavioural disinhibition, bvFTD patients expressed more *compulsivity* ($F(1,45) = 21.82, P < 0.001$), *impulsivity* ($F(1,45) = 4.27, P = 0.045$) and *social disinhibition* ($F(1,45) = 14.25, P < 0.001$) than HC throughout the whole scenario sample session (45min) (Table 1 and Fig. 2).

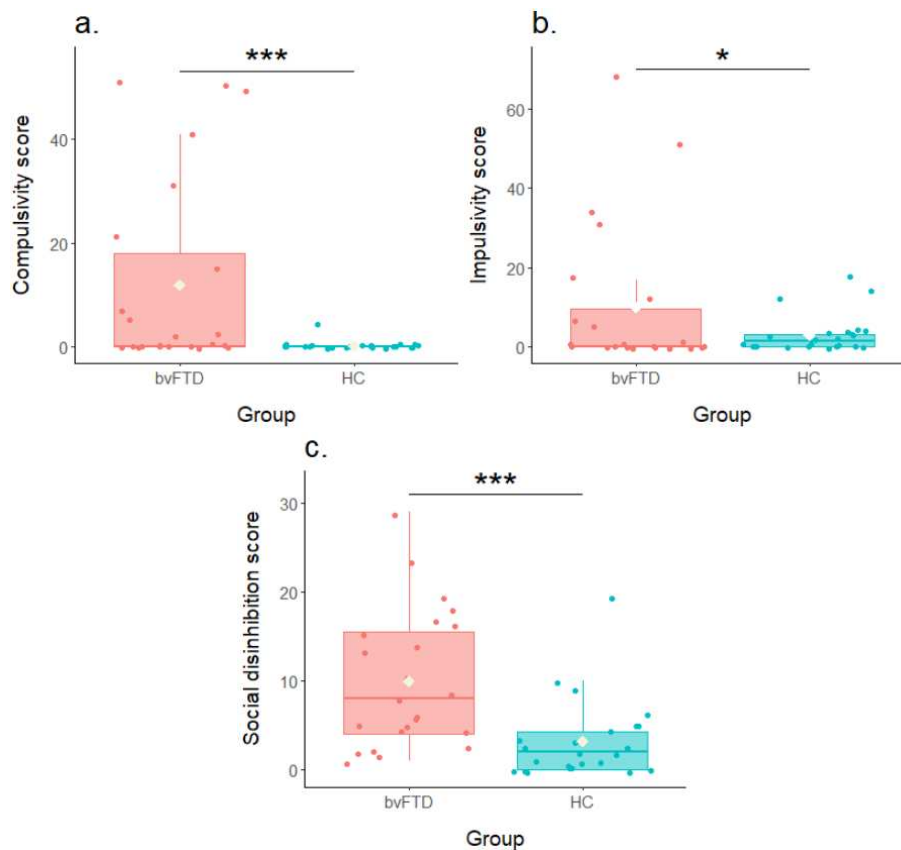


Figure 2. Scores of compulsivity (a), impulsivity (b) and social disinhibition (c) in behavioural variant frontotemporal dementia patients (N=23) and healthy controls (N=24). GLM Quasi-Poisson. * $P < 0.05$; *** $P < 0.001$.

Occurrence of behavioural disinhibition in bvFTD patients and HC

In order to better describe the manifestation of behavioural disinhibition as well as overlap of its various symptoms, in our two populations, we investigated the presence of at least one disinhibited behaviour in each disinhibition subtype in each subject (Table 4). We found that 48 percent of patients presented some *compulsivity*, 48 percent some *impulsivity* and 100 percent of the patients group showed *social disinhibition*. In comparison, only 4 percent of HC presented some *compulsivity*, 58 percent some *impulsivity* and 66 percent some *social disinhibition*. Thus, interestingly, we found out that among bvFTD patients, each subject showed at least one behaviour of *social disinhibition*, and that among HC the percentage of presence of *social disinhibition* remains high (66%). In addition, some of the patients also exhibited *compulsivity* (26%), *impulsivity* (26%), or the both symptoms (22%). Therefore, a quarter of patients showed the three subtypes of disinhibition under study. Among HC, only 17 percent did not show any disinhibited behaviour.

Table 4. Percentage of subjects showing at least one disinhibited behaviour in each behavioural category.

	BvFTD (n=23)			HC (n=24)		
	Female	Male	Total	Female	Male	Total
Compulsivity	75%	33%	48%	8%	0%	4%
Impulsivity	50%	47%	48%	75%	42%	58%
Social Disinhibition	100%	100%	100%	67%	67%	66%
None	0%	0%	0%	8%	25%	17%
Compulsivity only	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Impulsivity only	0%	0%	0%	25%	8%	17%
Social disinhibition only	0%	40%	26%	8%	33%	21%
Comp & Social only	50%	13%	26%	8%	0%	4%
Imp & Social only	25%	27%	26%	50%	33%	42%
Comp & Imp & Social	25%	20%	22%	0%	0%	0%

bvFTD = behavioural variant frontotemporal dementia; HC = healthy controls; Comp = Compulsivity; Imp = Impulsivity; Social = Social Disinhibition.

Disinhibition symptoms intensity

Once the presence of different disinhibited behaviours as defined in the ECOCAPTURE Disinhibition ethogram, were identified in each subject, we examined its frequency of occurrence, and thus the intensity of the disorders or symptom intensity (Fig.3). The highest frequencies were reported in *Compulsivity* (until 51 “repetitive actions” in one of the patients) and *impulsivity* (until 41 “talking to oneself” in one of the patients) (Supplementary Fig.1 and Supplementary Fig.2). The *social disinhibition* symptom includes three behaviours often observed among the bvFTD patients, but with a relative lower intensity (Fig.3 and Supplementary Fig.3). These findings highlight the frequency and intensity of disinhibition symptoms in our populations.

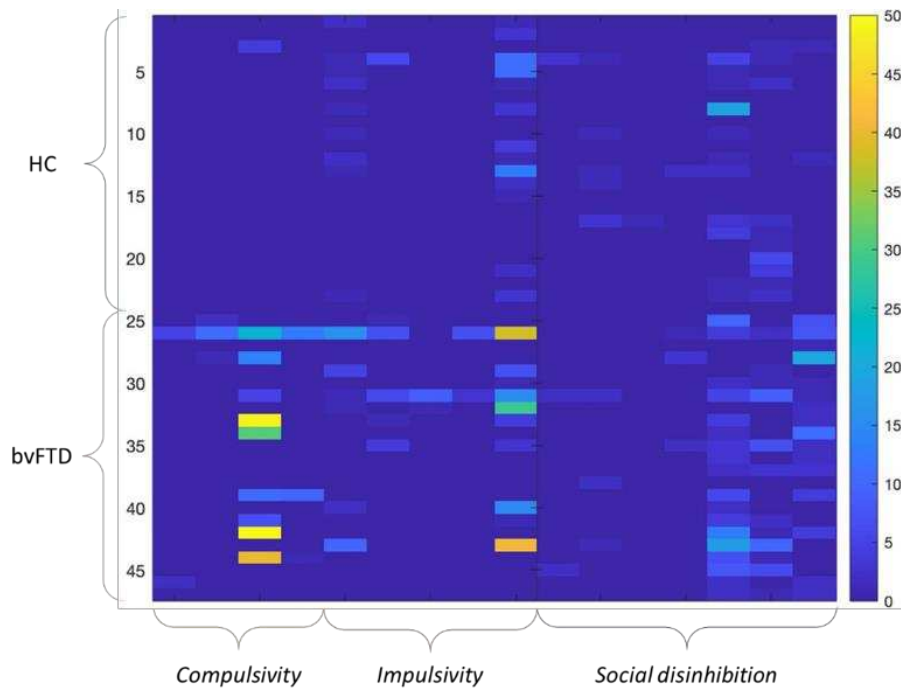


Figure 3. Occurrence of the three subtypes of behavioural disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia patients (n=23) and healthy controls (n=24). Each row represents one subject, each column corresponds to a disinhibition behaviour as defined in the ECOCAPTURE Disinhibition ethogram. Intensity of recorded behaviour frequency is represented by the colorbar on the right. From left to right, the *Compulsivity* columns correspond to: Utilisation behaviour, Perseveration, Repetitive movements, Compulsive eating; the *Impulsivity* columns correspond to: Emotional outburst, Inappropriate action, Singing, Dancing, Self-taking ; and the *Social Disinhibition* columns correspond to: Aggressive behaviour towards investigator, Familiar behaviour towards investigator, Nudity, Harsh handling of objects, Inappropriate gesture or posture, Lack of decorum, Disregards for rules or investigator.

bvFTD = behavioural variant frontotemporal dementia; HC = healthy controls.

Relationships between disinhibition, neuropsychological data and behavioural state

As expected, bvFTD patients presented lower scores than HC on the MMSE and the FAB, and higher scores on the HAD and the DAS. They also presented impairment in the two mini-SEA subtests. We investigated correlations between the disinhibition behavioural metrics, the neuropsychological scores and the data measuring the ratio of time spent in each state behaviour (included in the Behavioural state ethogram) during the FP sample session (e.g. walking or reading). Regarding disinhibition behaviours, *Compulsivity* and *Social disinhibition* were positively correlated ($r = 0.46, P = 0.027$). We found that *Compulsivity* negatively correlated with MMSE ($r = -0.49, P = 0.018$), FAB ($r = -0.55, P = 0.009$), FAB Go/No-Go subtest ($r = -0.44, P = 0.043$) and mini-SEA recognition subtest ($r = -0.69, P < 0.001$). *Impulsivity* positively correlated with anxiety and depression ($r = 0.44, P = 0.035$; $r =$

0.57, $P = 0.005$ respectively) and we noticed a trend to positively correlate with the executive component of the DAS ($r = 0.37$, $P = 0.08$). *Social disinhibition* negatively correlated with the DAS ($r = -0.47$, $P = 0.022$), and the mini-SEA emotion recognition subtest ($r = -0.53$, $P = 0.009$). We noticed a trend to negatively correlate with the FAB ($r = -0.39$, $P = 0.069$). Concerning the behavioural state data, *impulsivity* positively correlated with exploration rate ($r = 0.43$, $P = 0.039$) as well as walking rate ($r = 0.58$, $P = 0.044$). *Social disinhibition* negatively correlated with reading rate ($r = -0.49$, $P = 0.017$). Figure 4 shows the relationships between disinhibition, neuropsychological and behavioural state data, highlighting two clusters in the network plot: a cognitive and executive one (FAB, MMSE, mini-SEA recognition) and a behavioural one (HAD-Depression, HAD-Anxiety).

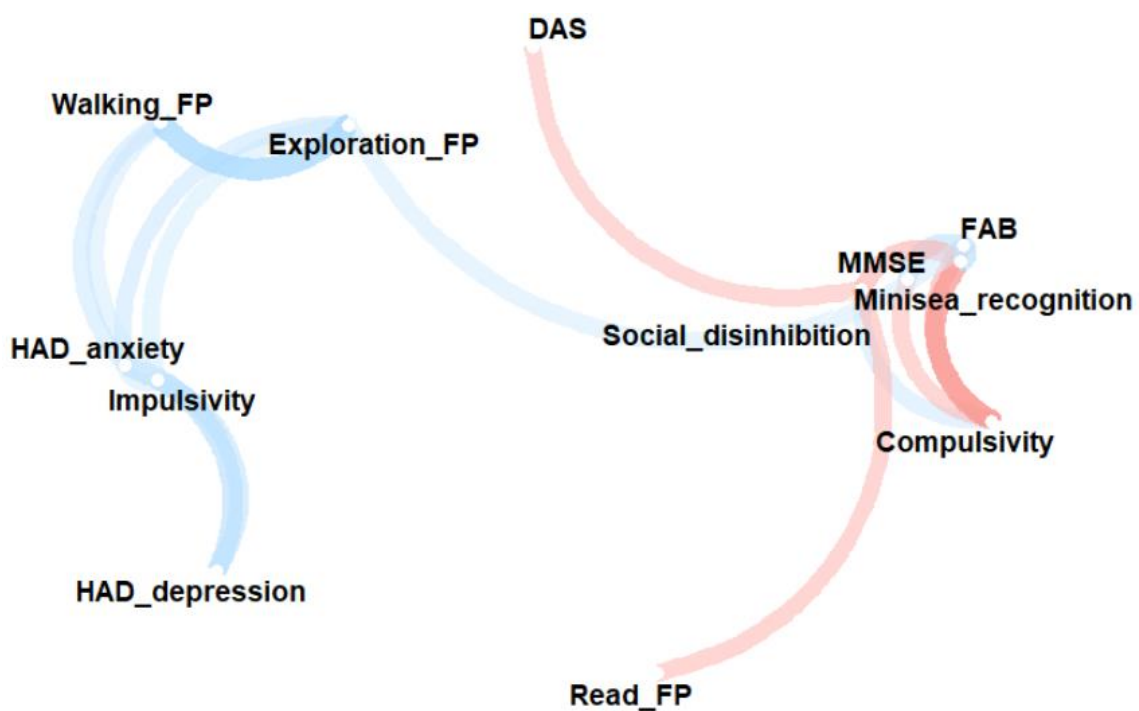


Figure 4. Representation of the significant correlations between behavioural, neuropsychological and contextual data in behavioural variant frontotemporal dementia patients (N=23). More highly correlated data (Pearson's correlation coefficient) appear closer together and are joined by stronger paths (nonsignificant paths removed). Paths are also coloured by their sign (red for positive correlation, and blue for negative).

DAS: Dimensional Apathy Scale; FAB: Frontal Assessment Battery; FP: Free Phase; HAD: Hospital Anxiety and Depression scale; MMSE: Mini-Mental State Examination.

Context of occurrence of disinhibited behaviours

We were then interested by the context which could enhance or limit the onset of disinhibition, by investigating the effect of a specific task or motor pattern on these disorders.

Motor pattern effect on disinhibited behaviours

By comparing the occurrence of disinhibited behaviours while patients are walking, standing or sitting, we found an effect of the posture on *compulsivity* ($P = 0.016$) but not on *impulsivity* nor *social disinhibition*. Compulsive behaviours were more frequent when bvFTD patients were standing rather than walking ($P = 0.048$), and we noticed a trend to be more compulsive when they were standing rather than sitting ($P = 0.066$) (Fig.5).

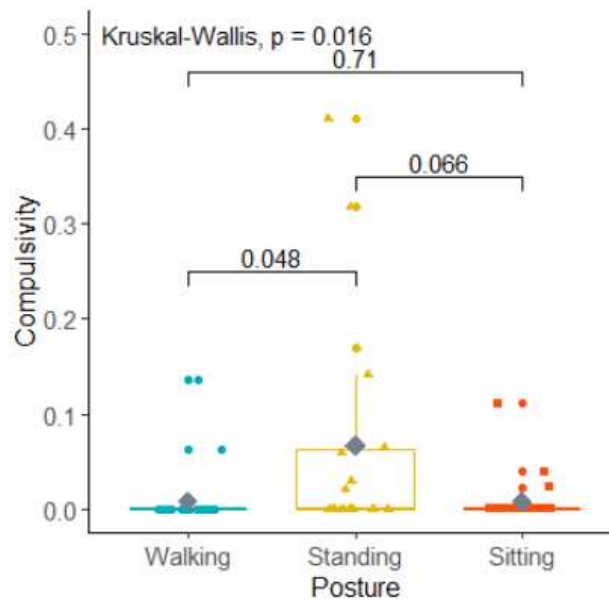


Figure 5. Scores of compulsivity according to the motor pattern in behavioural variant frontotemporal dementia patients (N=23). Ratio of the number of compulsivity behaviours per minute of walking, standing or sitting.

Factors affecting the production of disinhibited behaviours

We found different effects of the group and the phase on the occurrence of the three disinhibition subtypes during the 17 minutes of the sample sessions (FP and GP) from the scenario investigated here.

First, we found a significant effect of the group on the *compulsivity* (GLMM Tweedie, Type II Wald Chi-square test: $\chi^2 = 5.037$, $P = 0.025$), bvFTD patients being more compulsive than HC. Interestingly, we found no effect of the phase on the manifestation of this disinhibition subtype. Then, there was no effect of the group on the occurrence of *impulsivity*, but there was a significant effect of the phase ($\chi^2 = 9.297$, $P = 0.009$). More particularly, there was less *impulsivity* in GP than in FP ($P = 0.047$). Finally, concerning the manifestation of *social disinhibition*, there was a significant effect of the group ($\chi^2 = 5.685$, $P = 0.017$), bvFTD patients being more socially disinhibited than HC. There was also an interaction between the group and phase effects ($\chi^2 = 6.340$, $P = 0.042$). More particularly, we noticed

a trend for bvFTD patients to be less socially disinhibited in GP than in FP ($P = 0.092$). Then, by looking at each phase separately, bvFTD patients showed more social disinhibition than HC in FP ($P = 0.005$) and in GPe ($P = 0.014$), but not during the GP ($P = 0.598$) (Fig.6).

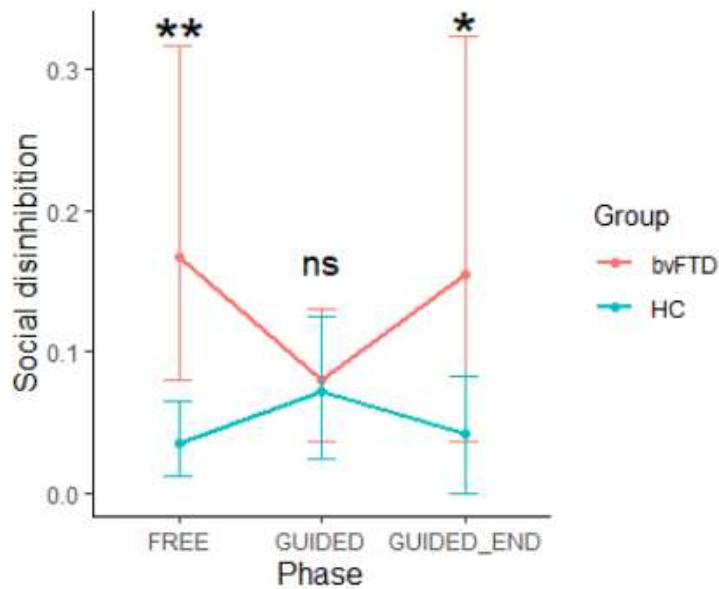


Figure 6. Scores of social disinhibition across phases in behavioural variant frontotemporal dementia patients (N=23) and healthy controls (N=24). * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; bvFTD : behavioural variant frontotemporal dementia; HC: healthy controls; ns = non-significant.

Influence of the activity on the behaviour

We found a negative correlation between the $\Delta^1_{activity}$ and the $\Delta^1_{social\ disinhibition}$ ($r = -0.66$, $P = 6.35 \times 10^{-4}$), and a positive correlation between the $\Delta^1_{non\ activity}$ and the $\Delta^1_{social\ disinhibition}$ ($r = 0.60$, $P = 0.0023$). Thus, interestingly, the more the activity increased (or the non-activity decreased) between the free phase (FP) and the guided phase (GP), the more the *social disinhibition* decreased. We did not find correlation between compulsivity, impulsivity and the activity scale.

Discussion

Behavioural disinhibition in the population

First of all, we found out that our ecological and ethological approach was able to discriminate bvFTD patients from HC, for the three subtypes of behavioural disinhibition previously established. BvFTD patients were as expected, more compulsive, impulsive and socially disinhibited than HC under ecological conditions through our scenario. While *social disinhibition* seems to be more detected by our ecological approach than in previous studies (65% to 98% according to Bang et al. and Desmarais

et al.),^{9,10} *compulsivity* emerges less in our cohort than what was previously described (71% to 80% of patients according to Miller and Llibre Guerra and Seeley).^{1,11} Finally, we identified impulsivity in half of the bvFTD patients. To our knowledge, this is the first time that the prevalence of behavioural impulsivity is reported in bvFTD.

In a more descriptive way, it is interesting to note that each bvFTD patient presented at least one socially disinhibited behaviour, sometimes with compulsivity and/or impulsivity. This study highlighted four balanced groups of bvFTD patients: patients presenting only *social disinhibition*, patients with *social disinhibition* and *compulsivity*, patients with *social disinhibition* and *impulsivity*, and patients presenting the three subtypes of disinhibition. The cumulative presence of these various symptoms could be considered as an index of disinhibition syndrome severity. Thus, there would be in the first place a presentation of social disinhibition, sometimes completed by others disinhibition symptoms during the course of the disease. To our knowledge, this is the first time that such a characterisation and stratification of the behavioural inhibition disorders or symptoms is described. These results should be further studied by investigating several groups of patients with a larger sample, to better understand the progression of the disease to more advanced stage or to highlight different manifestations of behavioural disinhibition among bvFTD patients, leading to personalised and adapted care. It is known for example that genetic causes influence disinhibition, many *MAPT* patients show disinhibition at the onset of the disease (85%) whereas for the *GRN* and *C9orf72* mutations, only 40-50% of patients show these disorders.³² However, influence of genetic causes on subtypes of disinhibition are less studied. Some authors found that impulsive behaviours such as suicide are accentuated in individuals with *C9orf72* expansion.³³ Taking into account genetic mutation in the manifestation of behavioural disinhibition subtypes could provide new information on the pathology.

Among HC, a majority of subjects also exhibited some disinhibited behaviours, mainly impulsivity or social disinhibition. However, while the presence or absence of these two categories of disinhibition in the healthy population is close to what can be observed in patients, there is a significant difference in the frequency of occurrence of these behaviours. This higher frequency of occurrence, and thus the intensity of the disorders or symptom intensity is one pathological aspect of these manifestations. However, these findings in HC can open the discussion on the existence of a continuum of disinhibition between normal and pathological states.

Correlation with cognitive, clinical and behavioural data

To provide a complete description of these behavioural disinhibition symptoms, we examined correlations with the neuropsychological scores and other behavioural data depending on the context, throughout the scenario, corresponding to the motor pattern and the activity scale.

According to the Fig. 4, two clusters seemed to emerge: a cognitive one with *compulsivity* and *social disinhibition*, negatively correlating with performance on global cognitive and executive tests; and a behavioural one with *impulsivity*, positively correlating with anxiety, depression, apathy and exploration and walking rates in the free phase. These findings concerning the neuropsychological correlates of disinhibition are in line with previous works studying compulsivity, impulsivity or social skills impairments. Compulsive behaviours are commonly correlated with executive dysfunctions in obsessive compulsive disorders (OCD)^{34,35} and normal development,³⁶ and socially inappropriate behaviour was already transnosologically related to emotion recognition impairments.^{37–39} However, it is interesting to note that the more bvFTD patients declared themselves apathetic, the less they presented *social disinhibition*. Usually, apathy and disinhibition are the most common symptoms of bvFTD and thus occur together.² In our study, apathy was assessed using a self-rated apathy scale. It is possible that patients able to self-report apathy were the most cognitively preserved, and therefore presented lower *social disinhibition* level, while the more impaired individuals suffered from anosognosia and did not report apathy. This is a limit in this study and future studies should use a caregiver-rated scale for a more objective reporting of these troubles. Finally, anxiety and depression are commonly found to be highly correlated with impulsivity in healthy subjects⁴⁰ and patients with psychiatric disorders,^{41–43} and a recent study distinguishing several forms of apathy and impulsivity underlined a positive correlation between motor impulsivity and cognitive apathy assessed by the Apathy Evaluation Scale,⁴⁴ which is consistent with our results.

In addition, the most impulsive patients throughout the scenario were those who explored and walked the most during the free phase and therefore did not maintain a specific activity. On the contrary, patients with the lower social disinhibition level spent greater time on reading during the free phase. Therapeutic intervention with meaningful activities such as puzzle, games and reading were already described as effective management to decrease agitation related to boredom and inactivity,⁴⁵ but benefits can be inconsistent, depending on the subjects' interests, highlighting the importance of individualising activities to each patient.⁴⁶ However, the ability to maintain attention on a task, such as reading, which was a classical activity in controls, suggests relative cognitive preservation, which could also explain a lower level of *social disinhibition* in these patients.

Context of occurrence of disinhibited behaviours

After describing in detail the manifestation of behavioural disinhibition in bvFTD patients, we focused on the context of onset of these disorders. This study is the first to investigate the context of occurrence of disinhibition in an ecological setting, and potential for reduction in the intensity of disinhibited behaviours is promising as these disorders are described as one of the major causes of stress for caregivers.^{47,48}

Concerning the motor pattern, there was no correlation with *impulsivity* or *social disinhibition*, however, bvFTD patients showed more *compulsivity* when they were standing. Proposing walks or tasks needing to be sat and busying hands could be a good way to limit these behaviours. Some authors already proposed substitutes for compulsive activities such as holding a squeeze ball (Barton et al 2016) or using a lollipop to limit compulsive vocalisations.⁴⁹

Then, the guided phase of the scenario resulted in a decrease of *impulsivity* and also affected the *social disinhibition* level: bvFTD patients presented higher intensity of the social disinhibition symptom than HC in the free phase and in the end of the guided phase, but not during the guided phase. The guided phase reduced *impulsivity* and *social disinhibition* in bvFTD patients, smoothing out the behaviour between patients and HC. At the end of the guided phase, patients have often filled the questionnaire or left the task, were back to normal activities and *social disinhibition* reappeared. Interestingly, we also observed an increase in *impulsivity* in bvFTD patients in the end of the guided phase, even if it did not reach significance. Once the questionnaire was completed, there was no longer a framework to guide patients' behaviours and undesired behaviours could again be expressed. The same pattern is often observed in many therapies (e.g. therapeutic activities, multisensory stimulation or music therapy), where undesired behaviours decrease only during the activity time and do not present evidence for long-lasting benefits.⁴⁵ However, guiding bvFTD patients with a questionnaire did not affect the occurrence of *compulsivity*. On the contrary, some patients even showed more repetitive actions at the beginning, stressed out by the task to carry out. Thus, the three subtypes of disinhibition were not modulated in the same way by the questionnaire to complete. These results highlight the importance of defining and differentiating the subtypes of disinhibition present in each patient, since their management will not be the same and must be adapted.

To go further, we investigated which changes in the *activity scale* led to a reduction of behavioural disinhibition during the guided phase. We found out that a reduction of social disinhibition was related to an increase of activity, so the completion of the questionnaire. This task was therefore particularly

effective in reducing inappropriate behaviour. Unfortunately, we did not find any correlation for the impulsivity. These correlations were based on limited data, as *impulsivity* was present in fewer patients than *social disinhibition*, and this could explain the lack of significance. However, we saw that there was a correlation between *impulsivity* and the exploration rate in the free phase, we could assume that the guided phase led to a decrease of exploration by promoting activity, which led to a decrease in impulsivity. This hypothesis is in line with previous studies indicating that a stable and structured environment is beneficial for the patient⁵⁰ and that we can prevent abnormal behaviour by maintaining a calm and non-irritating environment for the patient,⁵¹ with daily routine and limited new items. Structuring environment by reducing background noise and or visual distractions can facilitate the focus on a task completion, limiting wandering and agitation.³ In the same vein, Evan et al. recommend to act on the environment to limit impulsive behaviours by limiting temptations in Parkinson's disease.⁵² However, studies focusing on repetitive behaviours and relying on different animal models show that environmental restriction induces repetitive behaviours while environmental complexity is shown to ameliorate or prevent it.⁵³ Actually, items in the environment allow for redirecting the behaviour and reduce stereotypies, as long as it does not cause anxiety as we observed in some patients in our study. Indeed, overstimulated environment may induce stereotypies in order to reduce anxiety and preserve homeostasis⁵⁴ If environmental demands exceed the patient's cognitive abilities, stress may manifest itself in a variety of abnormal and undesirable behaviours.^{55,56} These results further underline the importance of differentiating the subtypes of disinhibition present in each patient and adapting non-pharmacological treatments accordingly, since impulsive and compulsive behaviours seem to be relatively opposite in the way they are managed.

Memory and visuospatial functions are relatively spared in bvFTD, at least at the beginning of the disease, contrary to executive functions,² thus focusing on these preserved abilities seems to be a relevant approach. Using the patients' preserved procedural memory, by introducing old games and hobbies for example, is successful in reducing compulsive and impulsive behaviours as well as social disinhibition.⁵⁷ Setting up activities in line with former hobbies or asking to complete a task with a meaningful purpose (here, completing a questionnaire for the medical team's needs) may motivate the patient to focus on an occupation and reduce disinhibition behaviours. In this way, helping with domestic tasks (such as cooking, cleaning, gardening... in a safe way) would be beneficial for patients but also for caregivers by lightening their workload.

Many non-pharmacological treatments are proving effective in managing behavioural disorders in various diseases. These side-effect free strategies are often preferred over the use of pharmacological therapies, which may exacerbate some comorbidities in older patients.⁵⁶ As examples, non-

pharmacological treatments show positive effects for inappropriate behaviours in dementia,⁵⁸ for hyperactivity, impulsivity and inattention in attention-deficit/hyperactivity disorder,¹² and for stereotyped and repetitive behaviours in patients with autism.¹³ Non-pharmacological treatments are also investigated in other neuropsychiatric symptoms such as apathy, and represent promising management by using tailored activities based on the patient's cognitive and physical profile.¹⁴ However, literature examining treatments for disinhibition in the case of non-pharmacological intervention remains scarce in the context of dementia,⁴⁵ and this area should be further investigated in the future.

Limitations

The present study has some limitations. Firstly, we acknowledge the small sample size of bvFTD patients, the difficulty of recruitment being partly explained by our “heavy” protocol (two days of experimental protocol including extensive neuropsychological testing, behavioural assessment and MRI acquisition). In addition, we applied highly selective inclusion criteria (*e.g.*, MMSE score >20) due to the need to include patients at a very early stage, which reduced the number of patients available for the study. At the same time, this allowed us to explore in details patients in the early stages of the disease while avoiding the confounding effect of advanced neurodegeneration on behaviour.

Conclusion

This study relying on an ecological setting highlights interesting areas for non-pharmacological treatments of behavioural disturbances in bvFTD, consistent with previous studies encouraging concentration on a given task, hobbies and a tidy environment to reduce undesired behavioural symptoms in dementia. The clinical message to retain is that different subtypes of behavioural disinhibition exist in bvFTD patients, either exclusively or in combination, associated with different neuropsychological profiles, these requires different tailored non-pharmacological managements, in the same way that different drugs are used for different symptoms.

Funding

Part of this work was funded by grants from the ENEDIS company (ERDF), 2015-2017; and from the foundation “Fondation pour la recherche médicale FRM DEQ20150331725. The research leading to these results has received funding from the program “Investissements d’avenir” ANR-10- IAIHU-06.

Competing interests

The authors report no competing interests.

Acknowledgements

Delphine Tanguy is supported by École Normale Supérieure Paris-Saclay. Raffaella Migliaccio is supported by France Alzheimer, Fondation Recherche Alzheimer, and Philippe Chatrier Foundations, and by Rosita Gomez association.

Part of this work was carried out on the PRISME core facility of ICM. We gratefully acknowledge the scientific managers of the platform: Mathias PESSIGLIONE and Philippe FOSSATI, as well as the valuable assistance of Pierre LÉBOUCHER, Patrick KPEKOU, Pierre CANET, Gilles RAUTUREAU, and Karim NDIAYE for the setup and maintenance of the video and sensor-based data acquisition system. The authors acknowledge the support of all the patients and their relatives, as well as the healthy controls who agreed to participate in this study.

Appendix

Collaborators.

ECOCAPTURE study group: Bénédicte Batrancourt, Carole Azuar, Bruno Dubois, Karen Lecouturier, Carla Matos Araujo, Estelle Janvier, Aline Jourdain, Armelle Rametti-Lacroux, Johan Ferrand-Verdejo, Louis Bonnefous, Flore Pochan-Leva, Lucie Jeanne, Mathilde Joulé, Vincent Guillemot, David Bendetowicz, Guilhem Carle, Julie Socha, Fanny Pineau, Frédéric Marin, Yongjian Liu, Pierre Mullot, Aymen Mousli, Delphine Tanguy, Valérie Godefroy, Idil Sezer, Daphné Tessereau-Barbot, Anais Raud, Emmanuel Cognat, Manon Le Bozec, Arabella Bouzigues, Vincent Le Du, Stéphanie Bombois, Camille Simard, Paolo Fulcheri, Hortense Guitton, Caroline Peltier, François-Xavier Lejeune, Lars Jorgensen, Isabelle Le Ber, Louise-Laure Mariani, Jean-Christophe Corvol, Raffaella Migliaccio, Richard Levy.

References

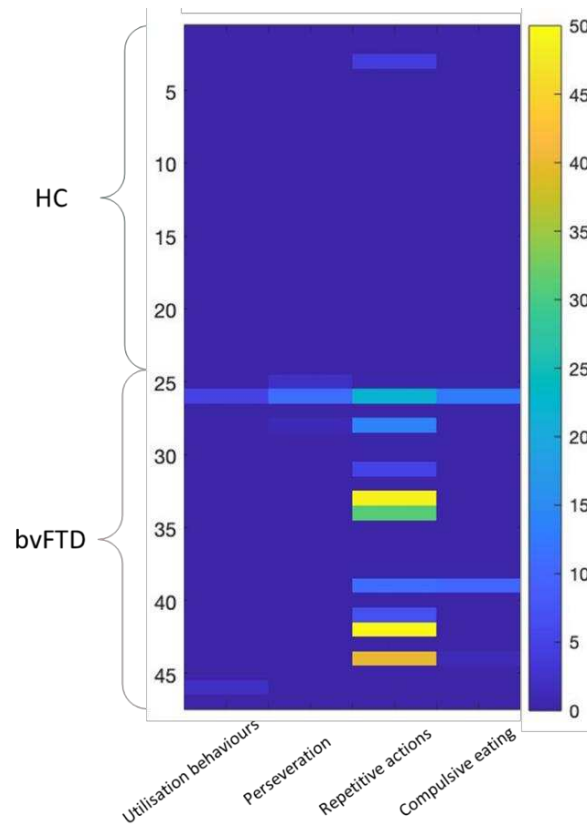
1. Miller B, Llibre Guerra JJ. Frontotemporal dementia. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 165. Elsevier; 2019:33-45. doi:10.1016/B978-0-444-64012-3.00003-4
2. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2456-2477. doi:10.1093/brain/awr179
3. Kortte KB, Rogalski EJ. Behavioral Interventions for Enhancing Life Participation in behavioral variant Frontotemporal Dementia and Primary Progressive Aphasia. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(2):237-245. doi:10.3109/09540261.2012.751017
4. Migliaccio R, Tanguy D, Bouzigues A, et al. Cognitive and behavioural inhibition deficits in neurodegenerative dementias. *Cortex*. 2020;131:265-283. doi:10.1016/j.cortex.2020.08.001
5. Stein DJ, Hollander E. Obsessive-compulsive spectrum disorders. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(6):265-266.
6. Fineberg NA, Chamberlain SR, Goudriaan AE, et al. New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectr*. 2014;19(1):69-89. doi:10.1017/S1092852913000801
7. Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW. Impulsivity, Compulsivity, and Top-Down Cognitive Control. *Neuron*. 2011;69(4):680-694. doi:10.1016/j.neuron.2011.01.020
8. Fineberg NA, Apergis-Schoute AM, Vaghi MM, et al. Mapping Compulsivity in the DSM-5 Obsessive Compulsive and Related Disorders: Cognitive Domains, Neural Circuitry, and Treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21(1):42-58. doi:10.1093/ijnp/pyx088
9. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *The Lancet*. 2015;386(10004):1672-1682. doi:10.1016/S0140-6736(15)00461-4
10. Desmarais P, Lanctôt KL, Masellis M, Black SE, Herrmann N. Social inappropriateness in neurodegenerative disorders. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(2):197-207. doi:10.1017/S1041610217001260
11. Seeley WW. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. Published online 2019:25.
12. Richardson M, Moore DA, Gwernan-Jones R, et al. Non-pharmacological interventions for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) delivered in school settings: systematic reviews of quantitative and qualitative research. *Health Technology Assessment*. 2015;19(45):1-470. doi:10.3310/hta19450
13. Zarafshan H, Salmanian M, Aghamohammadi S, Mohammadi MR, Mostafavi S-A. Effectiveness of Non-Pharmacological Interventions on Stereotyped and Repetitive Behaviors of Pre-school Children With Autism: A Systematic Review. *Basic Clin Neurosci*. 2017;8(2):95-103. doi:10.18869/nirp.bcn.8.2.95
14. Manera V, Abrahams S, Agüera-Ortiz L, et al. Recommendations for the Nonpharmacological Treatment of Apathy in Brain Disorders. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2020;28(4):410-420. doi:10.1016/j.jagp.2019.07.014

15. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
16. Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology.* 2000;55(11):1621-1626. doi:10.1212/wnl.55.11.1621
17. Radakovic R, Abrahams S. Developing a new apathy measurement scale: Dimensional Apathy Scale. *Psychiatry Research.* 2014;219(3):658-663. doi:10.1016/j.psychres.2014.06.010
18. Levy R, Dubois B. Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex–Basal Ganglia Circuits. *Cerebral Cortex.* 2006;16(7):916-928. doi:10.1093/cercor/bhj043
19. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67(6):361-370. doi:10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x
20. Funkiewiez A, Bertoux M, de Souza LC, Lévy R, Dubois B. The SEA (Social Cognition and Emotional Assessment): A clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology.* 2012;26(1):81-90. doi:10.1037/a0025318
21. Batrancourt B, Lecouturier K, Ferrand-Verdejo J, et al. Exploration Deficits Under Ecological Conditions as a Marker of Apathy in Frontotemporal Dementia. *Front Neurol.* 2019;10:941. doi:10.3389/fneur.2019.00941
22. Godefroy V, Tanguy D, Bouzigues A, et al. Frontotemporal dementia subtypes based on behavioral inhibition deficits. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring.* 2021;13(1):e12178. doi:https://doi.org/10.1002/dad2.12178
23. Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *The British journal of psychiatry.* 2002;180(2):140-143.
24. Paholpak P, Carr AR, Barsuglia JP, et al. Person-Based Versus Generalized Impulsivity Disinhibition in Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2016;29(6):344-351. doi:10.1177/0891988716666377
25. Batrancourt B, Tanguy D, Le Bozec M, et al. ECOCAPTURE: an ethological approach for assessing neuropsychiatric symptoms within an ecological framework. Published online In Prep.
26. Hervé M. RVAideMemoire: Testing and Plotting Procedures for Biostatistics. In: ; 2020. <https://CRAN.R-project.org/package=RVAideMemoire>
27. Kleiber C, Zeileis A. *Applied Econometrics with R.* Springer-Verlag; 2008. doi:10.1007/978-0-387-77318-6
28. Parveen N, Mullah M, Ahshanullah M. Tweedie Model for Analyzing Zero-Inflated Continuous Response: An Application to Job Training Data. *BJEMT.* 2016;14(3):1-7. doi:10.9734/BJEMT/2016/26043
29. Brooks ME, Kristensen K, van Benthem KJ, et al. glmmTMB Balances Speed and Flexibility Among Packages for Zero-inflated Generalized Linear Mixed Modeling. 2017;9:23.
30. Hartig F. *Residual Diagnostics for Hierarchical (Multi-Level / Mixed) Regression Models.*; 2021.

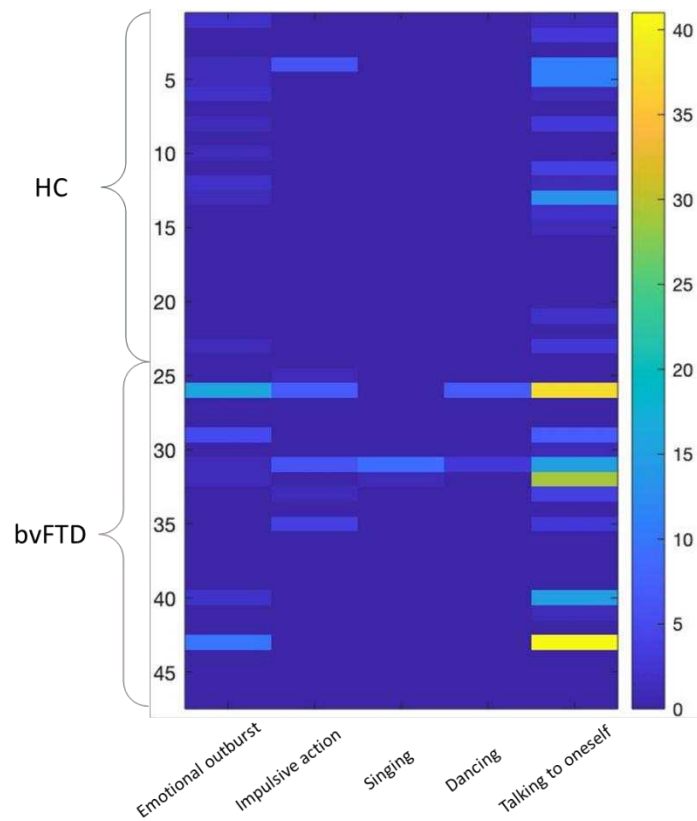
31. Lenth RV. Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means [R package emmeans version 1.6.1]. Published June 1, 2021. Accessed June 16, 2021. <https://CRAN.R-project.org/package=emmeans>
32. Benussi A, Premi E, Gazzina S, et al. Progression of Behavioral Disturbances and Neuropsychiatric Symptoms in Patients With Genetic Frontotemporal Dementia. *JAMA Netw Open*. 2021;4(1):e2030194. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.30194
33. Solje E, Riipinen P, Helisalmi S, et al. The role of the FTD-ALS associated C9orf72 expansion in suicide victims. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*. 2016;17(7-8):589-592. doi:10.1080/21678421.2016.1203337
34. Abramovitch A, Dar R, Schweiger A, Hermesh H. Neuropsychological impairments and their association with obsessive-compulsive symptom severity in obsessive-compulsive disorder. *Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. Published online 2011. doi:10.1093/arclin/acr022
35. Cetinay Aydin P, Gulec Oyekcin D. Cognitive Functions in Obsessive Compulsive Disorder. *Turkish Journal of Psychiatry*. Published online 2013. doi:10.5080/u7172
36. Pietrefesa AS, Evans DW. Affective and neuropsychological correlates of children's rituals and compulsive-like behaviors: Continuities and discontinuities with obsessive-compulsive disorder. *Brain and Cognition*. 2007;65(1):36-46. doi:10.1016/j.bandc.2006.02.007
37. Jonker FA, Jonker C, Scheltens P, Scherder EJA. The role of the orbitofrontal cortex in cognition and behavior. *Reviews in the Neurosciences*. 2015;26(1):1-11. doi:10.1515/revneuro-2014-0043
38. Horton LE, Bridgwater MA, Haas GL. Emotion recognition and social skills in child and adolescent offspring of parents with schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*. 2017;22(3):175-185. doi:10.1080/13546805.2017.1297223
39. May M, Milders M, Downey B, et al. Social Behavior and Impairments in Social Cognition Following Traumatic Brain Injury. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23(5):400-411. doi:10.1017/S1355617717000182
40. Moustafa AA, Tindle R, Frydecka D, Misiak B. Impulsivity and its relationship with anxiety, depression and stress. *Comprehensive Psychiatry*. 2017;74:173-179. doi:10.1016/j.comppsy.2017.01.013
41. Swann AC, Steinberg JL, Lijffijt M, Moeller FG. Impulsivity: Differential relationship to depression and mania in bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2008;106(3):241-248. doi:10.1016/j.jad.2007.07.011
42. Taylor CT, Hirshfeld-Becker DR, Ostacher MJ, et al. Anxiety is associated with impulsivity in bipolar disorder. *Journal of Anxiety Disorders*. 2008;22(5):868-876. doi:10.1016/j.janxdis.2007.09.001
43. Bellani M, Hatch JP, Nicoletti MA, et al. Does anxiety increase impulsivity in patients with bipolar disorder or major depressive disorder? *Journal of Psychiatric Research*. 2012;46(5):616-621. doi:10.1016/j.jpsychires.2012.01.016

44. Petitet P, Scholl J, Attaallah B, Drew D, Manohar S, Husain M. The relationship between apathy and impulsivity in large population samples. *Sci Rep.* 2021;11. doi:10.1038/s41598-021-84364-w
45. Keszycki RM, Fisher DW, Dong H. The Hyperactivity–Impulsivity–Irritability–Disinhibition–Aggression–Agitation Domain in Alzheimer’s Disease: Current Management and Future Directions. *Front Pharmacol.* 2019;10. doi:10.3389/fphar.2019.01109
46. Kolanowski A, Litaker M, Buettner L, Moeller J, Jr PTC. A Randomized Clinical Trial of Theory-Based Activities for the Behavioral Symptoms of Dementia in Nursing Home Residents. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2011;59(6):1032-1041. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03449.x
47. Davis JD, Tremont G. Impact of Frontal Systems Behavioral Functioning in Dementia on Caregiver Burden. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007;19(1):43-49. doi:10.1176/appi.neuropsych.19.1.43
48. Cheng S-T. Dementia Caregiver Burden: a Research Update and Critical Analysis. *Curr Psychiatry Rep.* 2017;19(9). doi:10.1007/s11920-017-0818-2
49. Fick WF, van der Borgh JP, Jansen S, Koopmans RTCM. The effect of a lollipop on vocally disruptive behavior in a patient with frontotemporal dementia: a case-study. *Int Psychogeriatr.* 2014;26(12):2023-2026. doi:10.1017/S1041610214000866
50. Shinagawa S. Neuropsychiatric Management of Young-Onset Dementias. *Psychiatric Clinics of North America.* 2015;38(2):323-331. doi:10.1016/j.psc.2015.01.004
51. Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balachandran S, Tampi RR. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Therapeutic Advances in.* 2018;8(1):33-48. doi:10.1177/2045125317739818
52. Evans AH, Strafella AP, Weintraub D, Stacy M. Impulsive and compulsive behaviors in Parkinson’s disease. *Movement Disorders.* 2009;24(11):1561-1570. doi:10.1002/mds.22505
53. Keller R, Costa T, Imperiale D, et al. Stereotypies in the Autism Spectrum Disorder: Can We Rely on an Ethological Model? *Brain Sciences.* 2021;11(6):762. doi:10.3390/brainsci11060762
54. Lutz CK. Stereotypic Behavior in Nonhuman Primates as a Model for the Human Condition. *ILAR J.* 2014;55(2):284-296. doi:10.1093/ilar/ilu016
55. Richards KC, Beck CK. Progressively Lowered Stress Threshold Model: Understanding Behavioral Symptoms of Dementia. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2004;52(10):1774-1775. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52477.x
56. Barton C, Ketelle R, Merrilees J, Miller B. Non-pharmacological Management of Behavioral Symptoms in Frontotemporal and Other Dementias. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016;16(2):14. doi:10.1007/s11910-015-0618-1
57. Ikeda M, Tanabe H, Horino T, et al. [Care for patients with Pick’s disease--by using their preserved procedural memory]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi.* 1995;97(3):179-192.
58. Cohen-Mansfield J. Nonpharmacologic Interventions for Inappropriate Behaviors in Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry.* Published online 2001:21.

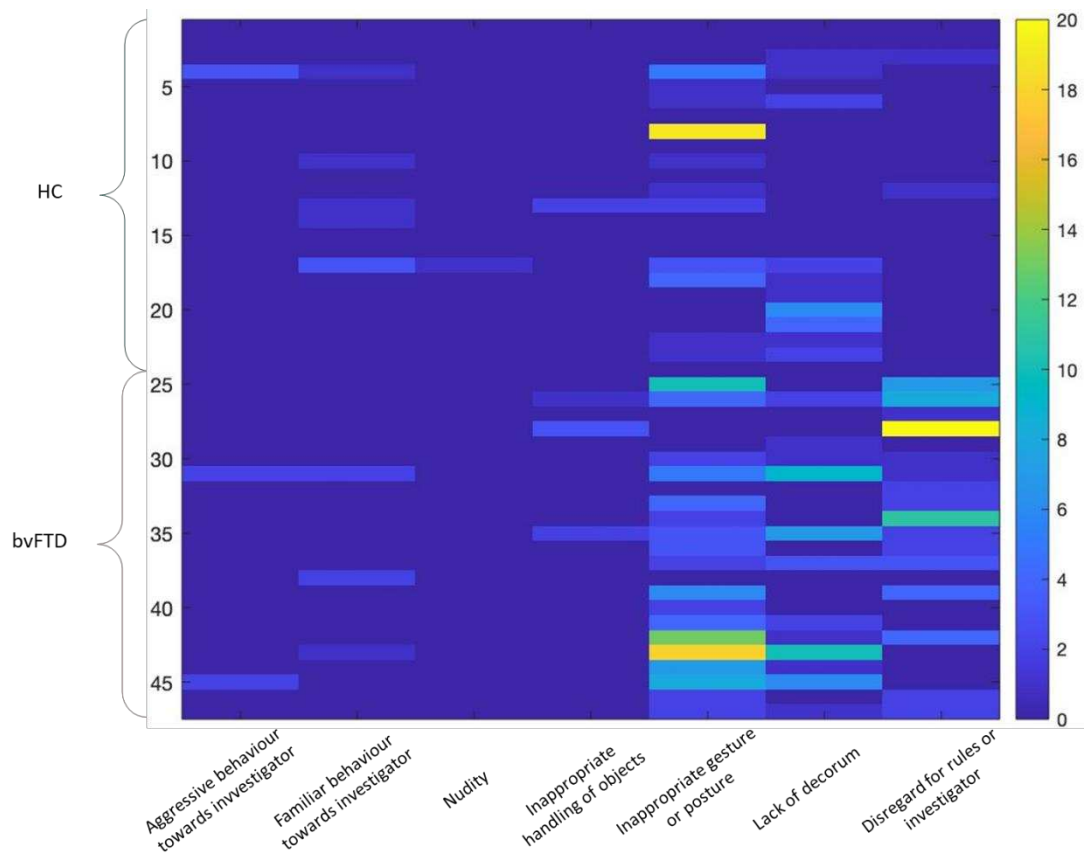
Supplementary material



Supplementary figure 1. Occurrence of the four behaviours related to *Compulsivity* in behavioural variant frontotemporal dementia patients (n=23) and healthy controls (n=24). Each row represents one subject, each column corresponds to a *Compulsivity* behaviour as defined in the ECOCAPTURE Disinhibition ethogram. Intensity of recorded behaviour frequency is represented by the colorbar on the right. bvFTD = behavioural variant frontotemporal dementia; HC = healthy controls.



Supplementary figure 2. Occurrence of the five behaviours related to *Impulsivity* in behavioural variant frontotemporal dementia patients (n=23) and healthy controls (n=24). Each row represents one subject, each column corresponds to an *Impulsivity* behaviour as defined in the ECOCAPTURE Disinhibition ethogram. Intensity of recorded behaviour frequency is represented by the colorbar on the right. bvFTD = behavioural variant frontotemporal dementia; HC = healthy controls.



Supplementary figure 3. Occurrence of the seven behaviours related to *Social disinhibition* in behavioural variant frontotemporal dementia patients (n=23) and healthy controls (n=24). Each row represents one subject, each column corresponds to a *Social disinhibition* behaviour as defined in the ECOCAPTURE Disinhibition ethogram. Intensity of recorded behaviour frequency is represented by the colorbar on the right. bvFTD = behavioural variant frontotemporal dementia; HC = healthy controls.

Chapitre IV – Désinhibition comportementale et stratification des patients DFTc

Article 3

Frontotemporal dementia subtypes based on behavioral inhibition deficits

Valérie Godefroy*¹, Delphine Tanguy*^{1,2}, Arabella Bouzigues¹, Idil Sezer¹, Johan Ferrand-Verdejo¹, Carole Azuar³, David Bendetowicz^{1,3,4}, Guilhem Carle⁴, Armelle Rametti-Lacroux¹, Stéphanie Bombois³, Emmanuel Cognat^{5,6}, Pierre Jannin², Xavier Morandi², Isabelle Le Ber^{1,3}, Richard Levy^{1,3,4}, Bénédicte Batrancourt*¹ and Raffaella Migliaccio*^{1,3,4}

* Equal contributions

¹Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Paris Brain Institute, Paris, France

²Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, LTSI – UMR 1099, F-35000 Rennes, France

³AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Department of Neurology, IM2A, Paris, France

⁴AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Behavioural Neuropsychiatry Unit, Paris, France

⁵Université de Paris, UMRS 1144, INSERM, F-5010, Paris, France

⁶Centre de Neurologie Cognitive, Hôpital Lariboisière Fernand-Widal, APHP Nord, F-75010, Paris, France

Article publié dans *Alzheimer & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*

<https://doi.org/10.1002/dad2.12178>

Synthèse de l'article 3

Comment l'étude écologique de la désinhibition comportementale peut-elle aider à la stratification des patients DFTc ?

Contexte

Il existe une grande diversité phénotypique parmi les patients atteints de démence fronto-temporale de type comportemental (DFTc), inter mais également intra-individuelle selon les stades de la maladie. Différencier des **profils particuliers** est un enjeu majeur dans la compréhension et la prise en charge de cette pathologie. Dans le *Chapitre III*, nous avons souligné la pertinence de distinguer trois sous-catégories de désinhibition comportementale pour étudier **l'hétérogénéité de ces troubles**, ce que ne font pas les questionnaires classiquement utilisés, qui sont peu spécifiques. Dans cette étude, nous avons cherché à mettre en évidence plusieurs **sous-groupes de patients** à partir de données comportementales de **désinhibition** issues d'une observation **éthologique** et **écologique**.

Méthode

Dans une situation semi-écologique, nous avons encodé l'occurrence de 16 comportements désinhibés répartis dans trois catégories (compulsivité, impulsivité, désinhibition sociale) chez 15 patients DFTc et 15 VS. A partir d'une analyse factorielle sur ces scores comportementaux, nous avons extrait deux dimensions modélisant la désinhibition, dont nous avons exploré les relations avec les mesures neuropsychologiques. Nous avons utilisé ces métriques comportementales (scores individuels calculés pour chaque facteur issu de cette analyse factorielle) en y appliquant une méthode de clusterisation hiérarchique pour mettre en évidence des sous-groupes de patients. Enfin, nous avons confronté les données comportementales, neuropsychologiques et neuroanatomiques dans ces sous-groupes.

Résultats

- L'analyse factorielle met en évidence deux dimensions caractérisant les troubles de l'inhibition : la première comprenant des comportements **compulsifs** et **impulsifs**, corrèle positivement avec les erreurs au test de Hayling et l'anxiété. La seconde incluant des comportements de **désinhibition sociale** et **impulsifs**, corrèle négativement avec la reconnaissance des émotions.
- La clusterisation hiérarchique met en évidence **trois groupes** de patients aux **patterns d'atrophie différents** : une atrophie étendue dans le groupe de patients caractérisé par une désinhibition sévère, une atrophie restreinte dans le groupe caractérisé par de l'apathie, de l'anxiété et de la dépression, et enfin un pattern d'atrophie intermédiaire dans le groupe présentant des troubles de la cognition sociale.

Conclusion

Nos résultats suggèrent que la compulsivité et la désinhibition sociale appartiennent à deux dimensions distinctes de la désinhibition, dimensions particulièrement saillantes dans la caractérisation des patients DFTc, en adéquation avec de précédents travaux. Cette étude met en lumière l'utilité des observations comportementales dans l'identification de profils clinico-anatomiques distincts pouvant aider à la stratification des patients DFTc.

RESEARCH ARTICLE

Frontotemporal dementia subtypes based on behavioral inhibition deficits

Valérie Godefroy¹ | Delphine Tanguy^{1,2} | Arabella Bouzigues¹ | Idil Sezer¹ |
Johan Ferrand-Verdejo¹ | Carole Azuar³ | David Bendetowicz^{1,3,4} | Guilhem Carle⁴ |
Armelle Rametti-Lacroux¹ | Stéphanie Bombois³ | Emmanuel Cognat^{5,6} |
Pierre Jannin² | Xavier Morandi² | Isabelle Le Ber^{1,3} | Richard Levy^{1,3,4} |
Bénédicte Batrancourt¹ | Raffaella Migliaccio^{1,3,4}

¹ Paris Brain Institute, Sorbonne Universités, Paris, France

² CHU Rennes, Université Rennes, Rennes, France

³ Department of Neurology, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

⁴ Behavioural Neuropsychiatry Unit, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France

⁵ Université de Paris, Paris, France

⁶ Centre de Neurologie Cognitive, Hôpital Lariboisière Fernand-Widal, Paris, France

Correspondence

*Valérie Godefroy and Raffaella Lara Migliaccio, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Paris Brain Institute, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France. E-mail: valerie.godefroy@icm-institute.org (V.G.); lara.migliaccio@gmail.com (R.L.M.)

Valérie Godefroy, Delphine Tanguy, Lara Migliaccio and Bénédicte Batrancourt have contributed equally.

Funding information

Investissements d'avenir, Grant/Award Number: FRM DEQ20150331725; France Alzheimer and Philippe Chatrier Foundations

Abstract

Introduction: We aimed to investigate phenotypic heterogeneity in the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) through assessment of inhibition deficits.

Methods: We assessed occurrences of 16 behavioral inhibition deficits from video recordings of 15 bvFTD patients (early stage) and 15 healthy controls (HC) in an ecological setting. We extracted dimensions of inhibition deficit and analyzed their correlations with cognitive and clinical measures. Using these dimensions, we isolated patient clusters whose atrophy patterns were explored.

Results: After identifying two patterns of inhibition deficit (compulsive automatic behaviors and socially unconventional behaviors), we isolated three behavioral clusters with distinct atrophy patterns. BvFTD-G0 (N = 3), an outlier group, showed severe behavioral disturbances and more severe ventromedial prefrontal cortex/orbitofrontal cortex atrophy. Compared to bvFTD-G1 (N = 6), bvFTD-G2 (N = 6) presented higher anxiety and depression along with less diffuse atrophy especially in midline regions.

Discussion: Identifying clinico-anatomical profiles through behavior observation could help to stratify bvFTD patients for adapted treatments.

KEYWORDS

compulsivity, disinhibition, ecological design, frontotemporal dementia, gray matter atrophy, subtypes

1 | INTRODUCTION

Behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) is a neurodegenerative disease resulting from frontotemporal lobar degeneration.¹ Because of high phenotype diversity across patients and disease

stages, it is hard to understand the underlying mechanisms.² A precise characterization of the different clinical profiles within the bvFTD spectrum would thus help to develop a better knowledge of the pathology and its progression, and to better adapt treatments according to patients' specific profiles.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2021 The Authors. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* published by Wiley Periodicals, LLC on behalf of Alzheimer's Association

Social disinhibition, impulsivity, and compulsivity are part of bvFTD diagnostic criteria.³ Interestingly, because they all are “positive” (hyperactivity) symptoms they are rapidly salient to observers. From a behavioral point of view, social disinhibition refers to the lack of control of emotional, social, and more generally “overt” behaviors in a social context;^{4,5} impulsivity involves unplanned, premature actions with diminished regard for their potential negative consequences;^{3,6} while compulsivity relates to persistent automatic actions that have no obvious relation with an overall goal and often result from an inability to flexibly adapt behavior to the situation.^{6–8}

These three nested concepts, which share underlying mechanisms of dysfunctional inhibition of thoughts and behavior, can be hard to disentangle. Besides, the tests currently used to assess these symptoms are based on patients’ or caregivers’ reports. Consequently, they tend to be biased by the reporter’s subjectivity and lack ecological validity.⁹ The precise characterization of empirically observed behaviors associated with each of these symptoms is thus a first step to guarantee the accuracy of their assessment.

For this purpose, we observed and assessed our bvFTD patients’ inhibition deficits (social disinhibition, impulsivity, and compulsivity) in an ecological setting. We were then able to stratify these patients according to this behavioral assessment. Our behavioral assessment was a novel approach based on the recording and quantification, in a close-to-real-life situation, of a priori defined behaviors^{3,5,10} assumed to be related to a lack of inhibition in bvFTD patients and healthy controls (HC). Our first objective was to explore the dimensional structure of these selected behaviors to clarify the conceptual organization of inhibition deficit symptoms. Our second objective was to identify subgroups of bvFTD patients based on their behavioral assessment of inhibition deficit and to refine their respective profiles by exploring their neurocognitive, clinical, and neuroanatomical characteristics. To our knowledge, this is the first time that bvFTD patients have been classified according to their disinhibited behaviors evaluated through such an ecological and observational approach.

2 | METHODS

2.1 | Participants

A total of 15 bvFTD patients were recruited in two tertiary referral centers, at the “Institut de la Mémoire et de la Maladie d’Alzheimer” (IM2A) at the Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, and at the Lariboisière Fernand-Widal Hospital, Paris. They were diagnosed according to the International Consensus Diagnostic Criteria.³ To respect inclusion criteria, bvFTD patients had to present a Mini-Mental State Examination (MMSE) score above 20 and no other neurological or psychiatric disease: this allowed us to focus on the precise characterization of bvFTD at a rather early stage. Fifteen HC were recruited by public announcement. HC subjects, who were tested through the same protocol as bvFTD patients, were matched to patients for age, sex, and education level. The demographic characteristics of bvFTD patients and HC are described in [File S1](#) in supporting information.

HIGHLIGHTS

- We used an ecological approach to assess behavioral inhibition deficits.
- We extracted two dimensions from measured behaviors.
- Extracted dimensions were related to cognitive and clinical measures.
- Using scores on these dimensions, we identified distinct profiles of behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD).
- These behavioral profiles will contribute to early bvFTD diagnosis and targeted treatment.

RESEARCH IN CONTEXT

1. **Systematic review:** The authors reviewed the literature using scientific sources (e.g., PubMed). Our scientific question was inspired by publications related to behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD) pathophysiology, with a specific interest in the symptoms of inhibition deficit. These relevant citations are appropriately cited.
2. **Interpretation:** Using the behavioral assessment of inhibition deficit we identified bvFTD patient subgroups with specific clinical and anatomical characteristics, in agreement with a previous publication that isolated bvFTD subtypes using clustering based on gray matter atrophy.
3. **Future directions:** The article proposes a framework for the stratification of patients according to salient behavioral changes assessed at early stages through an ecological approach. This could facilitate precise diagnosis, prognosis orientation, and targeted management strategies. Additional studies should investigate this stratification strategy based on behavior observation in larger samples.

2.2 | Behavioral assessment

This study is part of the ECOCAPTURE protocol (clinicaltrials.gov: NCT03272230) designed to obtain objective measures of behavioral syndromes such as apathy or disinhibition in participants undergoing a predetermined 45-minute script. This script reproduces a close-to-real-life situation in a functional exploration platform (PRISME, ICM core facility, Salpêtrière Hospital, Paris, France) transformed into a fully furnished waiting room (see [File S2](#) in supporting information for a view of the room) and equipped with video and a sensor-based data acquisition system that tracks the participant’s behavior. Participants were asked to wait in a staff lounge before doing further tests. They had been

informed previously (at the time of initial consent) that their behavior would be tracked and recorded by video cameras located in the room.

As described in Batrancourt et al.,⁹ participants followed a multiple-phase scenario, starting with a first freely moving phase (7 minutes) when participants entered and discovered the room. This was followed by several different phases: (1) a second free phase (7 minutes) during which participants wore eye-tracking glasses; (2) a phase of positive (e.g., display of a music liked by the participant with low volume from a speaker in the room) or negative (e.g., display of a crackle noise with increasing volume) environmental stimulation (7 minutes); (3) an externally guided phase consisting of filling out a simple questionnaire (e.g., question about items present or not in the room) using pens of different colors which had to be found in the room (10 minutes); (4) a second environmental stimulation, negative if the first one was positive and vice versa (7 minutes). Between these phases and at the end of the scenario, the examiner entered the room and interacted with the participant to guide them through the different steps of the scenario (see [File S3](#) in supporting information for the description of the ECOCAPTURE scenario and of the examiner's interventions in particular). Participants were explicitly and repeatedly invited to make themselves comfortable in the room ("as if they were at home") to promote the ecological validity of the behavior tracking context. This setting was assumed to foster the emergence of behaviors related to inhibition deficit for at least three reasons. First, this was a rather long waiting situation potentially causing impatience. Second, the scenario provided opportunities of social interactions with the examiner (and therefore opportunities of interpersonal social disinhibition). Finally, unexpected events, potentially slightly disturbing, frustrating, and/or stressful for the participant (e.g., crackle noise), were planned within the scenario.

We selected a list of behaviors related to inhibition deficits that were potentially observable in the context of the ECOCAPTURE script. Using symptom descriptions and classifications in previous literature,^{3,5,10} we thus defined 16 behaviors related to compulsivity (e.g., repetitive movements, perseveration), impulsivity (e.g., emotional outburst or impulsive motor action), and social disinhibition (e.g., familiar behavior toward investigator or lack of manners; see the complete ethogram in Table 1).

The video-based behavioral data were generated by a manual video annotation tool (The Observer XT, Noldus), using the predefined ethogram. Two different examiners (DT, VG) coded the videos and calculated the intraclass correlation coefficient (ICC)-assessed inter-coder reliability. All ICC scores were between 0.80 and 1, indicating a very good reliability.

2.3 | Neurocognitive and clinical assessments

All participants carried out extensive cognitive and clinical assessments (e.g., the MMSE and the Frontal Assessment Battery [FAB]^{11,12}). Among these assessments, we selected tests of abilities and symptoms potentially related to compulsivity, impulsivity, or social disinhibition. These included the Hayling Sentence Completion Test (HSCT) to assess cognitive inhibition difficulties.¹³ In the HSCT, participants

are asked to complete 15 sentences using the appropriate word, as fast as possible (automatic condition, Part A), and 15 sentences using a completely unrelated word (inhibition condition, Part B). Recently, it has been demonstrated that this test is a reliable measure of cognitive inhibition impairments in pre-symptomatic *C9orf72* mutation carriers and their proximity to clinical conversion to bvFTD.¹⁴ We used the Hayling error score (number of errors in Part B) as a measure of the difficulty to inhibit a prepotent response, as in Flanagan et al.¹⁵ The mini-Social Cognition & Emotional Assessment (mini-SEA) orbitofrontal battery measured affective and emotional functions that depend on the limbic system.¹⁶ The battery is composed of two subtests: a shortened version of the Faux Pas Test, assessing theory of mind deficits, and a facial emotion recognition test using Ekman faces. Finally, the Dimensional Apathy Scale was used to assess apathy¹⁷ and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) to quantify depressive and anxiety symptoms.¹⁸

2.4 | Neuroimaging data acquisition and VBM pre-processing

Structural MRI data acquisitions were performed at CENIR (Human MRI Neuroimaging core facility, ICM, Salpêtrière hospital, Paris, France) using a 3T Siemens MRI scanner 64-channel TIM system. The brain MRI protocol includes a 3D T1 scan allowing the study of structural abnormalities.

Structural data were analyzed with FSL-VBM¹⁹ (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSLVBM>), an optimized voxel-based morphometry (VBM) protocol²⁰ carried out using FMRIB Software Library (FSL) tools.²¹ First, structural images were brain-extracted and gray matter (GM)-segmented before being registered to the MNI 152 standard space using non-linear registration.²² The resulting images were averaged and flipped along the x-axis to create a left-right symmetric, study-specific GM template. All native GM images were then non-linearly registered to this study-specific template and "modulated" to correct for local expansion (or contraction) due to the non-linear component of the spatial transformation. The modulated GM images were then smoothed with an isotropic Gaussian kernel with a sigma of 3 mm.

2.5 | Plan of analyses

All statistical analyses on demographic, behavioral, and neurocognitive data were performed using RStudio (version 1.2.5033, RStudio, Inc.). Statistical analyses on neuroimaging data were performed using FSL tools.²¹ We first addressed our objective of dimensional exploration of measured behaviors of inhibition deficit. We used an exploratory factor analysis (EFA) to extract dimensions and to test their conceptual validity, we performed an analysis of the correlations between extracted dimensions and neurocognitive clinical scores. Second, using clustering driven by the extracted dimensions, we identified subgroups of bvFTD patients and analyzed their behavioral, cognitive, clinical, and neuroanatomical characteristics.

TABLE 1 –Ethogram listing the 16 behaviors and their definition

Behavior label	Definition	Example
COMPULSIVITY		
Utilization behavior ¹⁰	Grasping and touching objects of the environment without any contextual reason	Opening and closing the window without any real purpose
Perseveration ¹⁰	Difficulty in shifting mental set and behavioral perseveration	Repeated unsuccessful attempts to open the tap (no running water in the room)
Repetitive movements ³	Repeating stereotyped, compulsive/ritualistic behaviors	Rubbing hands
Compulsive eating ³	Eating excessive amounts of food in the absence of real hunger and/or inappropriate foods in the specific context	Eating canned sardines just after breakfast
IMPULSIVITY		
Emotional outburst ⁵	Persistent laughing, crying, or swearing alone in the room	Laughing at the sight of the locked box
Inappropriate action ⁵	Doing something very unconventional and thoughtless with an object of the room	Discarding the content of a beverage in the sink
Singing ⁵	Singing alone in the room	Singing "O Christmas Tree" without any reason
Dancing ⁵	Dancing alone in the room	Doing a few dance steps
Self-talking ⁵	Speaking aloud when alone in the room	Commenting on the environment when entering the room
SOCIAL DISINHIBITION		
Aggressive behavior toward investigator ³	Showing hostility, verbal or physical aggressiveness toward the investigator	Yelling "Enter" with anger when the investigator knocks on the door several times
Familiar behavior toward investigator ³	Showing inappropriate familiarity toward the investigator	Speaking in colloquial language
Nudity ³	Exposing inappropriate parts of one's body	Removing one's trousers
Harsh handling of objects ³	Handling an object of the room in a way which may cause potential damage, thus showing lack of respect for the investigator's material	Trying to break a box with a lock instead of searching for the key
Inappropriate gesture or posture ³	Impolite, inappropriate physical behavior in a social context	Picking one's nose/teeth
Lack of decorum ³	Failing to respect cultural norms of politeness	Yawning, sneezing, or coughing without putting hand in front of their mouth
Disregard for rules or investigator ³	Lack of response to social cues, ignoring instructions given by the investigator	Not answering investigator's questions

2.5.1 | Dimensional analysis of inhibition deficit behaviors

We first used EFA, with a promax oblique rotation and a weighted least square (WLS) approach, to explore the factor structure of the behavioral data in both bvFTD patients and HC. This data reduction method identifies factors constituting patterns of behavior. We first assumed a three-factor structure based on both theory (see the ethogram in Table 2 with three assumed categories of behavior) and analysis of eigenvalues. We then used an iterative process of behavioral item removal to improve construct validity of the extracted factors.²³ The internal consistency of the extracted components was assessed using Cronbach's alpha (α). Individual scores on the two extracted factors (F1 and F2) were automatically calculated using the individual's total occurrences of each behavior. These scores were compared between

patients and HC using a Wilcoxon test (as data were not normally distributed).

Finally, Pearson correlations were tested across all 15 bvFTD patients between the calculated scores on the two factors (F1 and F2) and neurocognitive and clinical scores.

2.5.2 | Characterization of bvFTD patient subgroups from inhibition deficit dimensions

We used a hierarchical clustering approach based on the individual scores calculated for each factor extracted by EFA (F1 and F2) to distinguish subgroups of bvFTD patients. We thus identified three subgroups: bvFTD-G0 (outlier subgroup, N = 3), bvFTD-G1 (N = 6), and bvFTD-G2 (N = 6).

TABLE 2 Results of the exploratory factor analysis^a

Behavior variables	Factor loadings	
	F1	F2
Utilization behavior	0.97	-0.07
Perseveration	0.96	-0.09
Repetitive movements	0.31	-0.09
Compulsive eating	0.83	-0.14
Emotional outburst	0.93	-0.04
Dancing	0.87	0.27
Self-talking	0.68	0.24
Inappropriate action	0.44	0.69
Singing	-0.06	0.77
Aggressive behavior toward investigator	-0.09	0.74
Familiar behavior toward investigator	-0.17	0.67
Lack of decorum	0.05	0.70

^aValues are the factor loadings of the EFA in bvFTD patients and HC (N = 30). Factor loadings represent correlation coefficients between the behavioral items and the extracted behavioral factors (or patterns) F1 and F2. Coefficients in bold denote the highest loading (among the two factors) for each item. The calculation of individual scores on F1 and F2 takes account of all the factor loadings on F1 and F2 respectively.

Abbreviations: bvFTD, behavioral variant frontotemporal dementia; EFA, exploratory factor analysis; HC, healthy controls.

To provide a precise qualitative description of their behavioral profile, we calculated the total occurrences of each behavioral item in each bvFTD subgroup and in HC (sum of all occurrences in all the individuals of the group—see Figure 2).

We then explored the cognitive and clinical scores of the two main bvFTD subgroups (bvFTD-G1 and bvFTD-G2) and compared them to HC through Kruskal-Wallis tests (as data were not normally distributed) followed by post hoc comparisons using pairwise Wilcoxon tests (with correction for multiple comparisons).

Finally, controlling for age and sex, each subgroup of bvFTD patients was contrasted with HC to determine its specific pattern of atrophy. The following sets of contrasts were performed: (1) All bvFTD versus HC, (2) bvFTD-G0 versus HC, (3) bvFTD-G1 versus HC, and (4) bvFTD-G2 versus HC. Voxelwise General Linear Model with threshold-free cluster enhancement (TFCE) was applied using permutation-based non-parametric testing and correcting for multiple comparisons across space (controlling the family-wise error rate at a threshold of $P < .01$ to emphasize differences of atrophy pattern between subgroups).

2.6 | Ethical statement

This study is part of clinical trial C16-87 sponsored by INSERM. It was granted approval by the local Ethics Committee, or “Comité de Protection des Personnes,” on May 17, 2017 and registered in a public clinical trial registry (clinicaltrials.gov: NCT03272230). All study participants gave their written informed consent to participate, in line with French ethical guidelines.

3 | RESULTS

3.1 | Dimensional analysis of inhibition deficit behaviors

3.1.1 | EFA in bvFTD patients and HC

As shown in Table 2, we reached a final two-dimension structure (F1 and F2) accounting for 64% of the total variance, with an inter-factor correlation of 0.17. One behavior from the initial list (i.e., nudity) was never observed and therefore removed before analysis. Through the iterative process of behavioral item removal of the EFA, we removed a further three items (harsh handling of objects, disregard for rules/investigator, and inappropriate gesture/posture), either because they were not related to the two extracted factors or because they were equally related to the two factors (and therefore not discriminative). Cronbach's alphas of F1 and F2 were 0.64 and 0.80 respectively, indicating satisfactory internal consistency of the two behavioral factors. The three behaviors with highest loadings on F1 (i.e., utilization behavior, perseveration, and emotional outburst) were mostly categorized as compulsivity according to our ethogram and globally, behaviors with high loadings on F1 were selectively from the compulsivity and impulsivity theoretical categories. The three highest loadings on F2 (i.e., singing, aggressive behavior toward investigator, and lack of decorum) were mostly behaviors initially labeled as social disinhibition and F2 was related to behaviors from the social disinhibition and impulsivity theoretical categories exclusively. The “inappropriate action” item presented a higher loading on F2 but also a rather high cross-loading onto F1, which means that this item was related to both extracted dimensions.

Comparisons of individual scores extracted for F1 and F2 revealed that bvFTD patients presented significantly higher scores than HC on F1 ($W = 163$; $P = .04$) but not on F2 ($W = 102$; $P = .68$).

3.1.2 | Correlational analysis in bvFTD patients

The analysis of correlations between dimensions extracted by EFA and cognitive and clinical measures is presented in Table 3. Results showed that, in bvFTD patients, F1 was positively correlated to cognitive inhibition deficit measured by Hayling error score ($P < .1$) and positively related to anxiety ($P < .1$). F2 was negatively related to the capacity to recognize facial emotions assessed by mini-SEA emotion score ($P < .1$) and positively associated with depression ($P < .05$).

3.2 | Characterization of bvFTD patient subgroups from inhibition deficit dimensions

3.2.1 | Clustering and identification of subgroups

The data-driven clustering approach based on the individual scores of F1 and F2 enabled the identification of three subgroups of bvFTD

TABLE 3 Results of the correlational analysis^a

Cognitive and clinical variables	F1	F2
Hayling error	0.44 ^c	0.44
Mini-SEA Faux Pas Test	-0.19	0.20
Mini-SEA emotion	0.31	-0.45 ^c
DAS total	-0.06	-0.25
HADS anxiety	0.47 ^c	0.25
HADS depression	0.42	0.52 ^b

Abbreviations: bvFTD; behavioral variant frontotemporal dementia; Hayling error, measure of cognitive disinhibition; mini-SEA Faux Pas Test, measure of complex social cognition; mini-SEA emotion, measure of emotion recognition; DAS, Dimensional Apathy Scale; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale.

^aValues are the Pearson correlation coefficients in bvFTD patients (N = 15).

^bSignificant correlation at $P < .05$.

^cSignificant correlation at $P < .1$.

patients: bvFTD-G0 (N = 3) gathering three “unclassifiable” patients considered outliers in our study, bvFTD-G1 (N = 6), and bvFTD-G2 (N = 6; see Figure 1).

The three outliers were included in the same bvFTD-G0 subgroup because they shared a very high score on F1 that was significantly higher compared to both bvFTD-G1 ($P = .04$) and bvFTD-G2 ($P = .04$). The bvFTD-G0 subgroup did not differ from either bvFTD-G1 ($P = .71$) or bvFTD-G2 ($P = .71$) on F2. BvFTD-G2 was very slightly superior on F1 than bvFTD-G1 but the two subgroups were not significantly different on this dimension ($P = .81$). BvFTD-G2 patients were distinguished from bvFTD-G1 patients by their higher score on F2 ($P = .02$). Neither bvFTD-G1 nor bvFTD-G2 were significantly different from HC on F2. Therefore, in this clustering analysis, F1 allows us to identify the outliers within bvFTD-G0 while F2 enables the distinction between bvFTD-G1 and bvFTD-G2, the two main subgroups of patients.

We did not find any significant difference in terms of age, sex, education level, disease duration and global cognitive performances (MMSE, FAB) between patients of the three behaviorally driven subgroups.

3.2.2 | Behavioral characterization

Figure 2 summarizes the distribution of the total occurrences of 15 behaviors from the initial ethogram (as nudity was never observed) between the three subgroups of bvFTD patients and HC. Within the bvFTD-G0 subgroup, each behavior occurred at least once, generally with a high occurrence level (especially for self-talking): these outliers globally showed lots of behaviors related to inhibition deficit. Compared to bvFTD-G2, bvFTD-G1 visibly showed more occurrences of two behaviors: perseveration and disregard for rules/investigator. BvFTD-G2 presented behaviors not observed in bvFTD-G1 such as inappropriate actions or compulsive eating and more total occurrences of lack of decorum, inappropriate gesture/posture, and repetitive movements. BvFTD-G2's higher score on F2 compared to bvFTD-G1 is probably mainly due to the higher frequency of both inappropriate actions and lack of decorum.

3.2.3 | Cognitive and clinical characterization

BvFTD-G1 and bvFTD-G2 patients had a significantly higher error score on the Hayling test (Figure 3A) and a significantly lower score on the mini-SEA emotion recognition task compared to HC ($P < .01$; Figure 3B). There was no significant difference between bvFTD-G1 and bvFTD-G2 for any of these cognitive tests indicating that both subgroups share similar cognitive deficits. BvFTD-G1, however, presented marginally worse social cognition skills as indicated by their

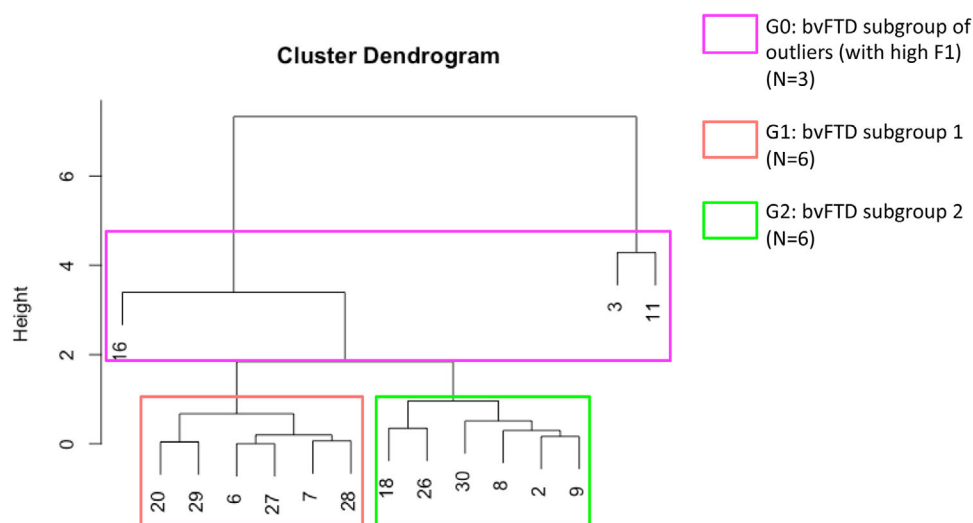


FIGURE 1 Hierarchical clustering analysis used to define subgroups of behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) patients (N = 15). After including patients with very high F1 scores into bvFTD-G0 (N = 3), two subgroups were identified: bvFTD-G1 (N = 6) and bvFTD-G2 (N = 6). Vertical numbers at the bottom of the dendrogram are the study-specific identifier codes of the participants

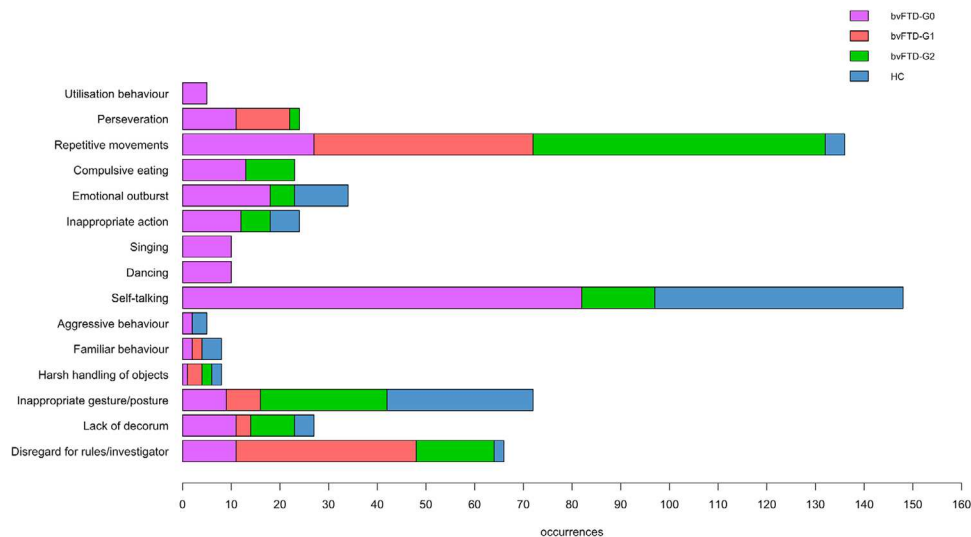


FIGURE 2 Distribution of the total occurrences of 15 behaviors relating to disinhibition among the three subgroups of behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) patients (bvFTD-G0, N = 3/bvFTD-G1, N = 6/bvFTD-G2, N = 6), and healthy controls (HC, N = 15)

significantly lower score for the mini-SEA Faux Pas Test compared to HC ($P < .01$; Figure 3C).

Concerning clinical scores, bvFTD-G2 showed a higher apathy score ($P < .01$) than HC but we did not observe any difference between bvFTD-G1 and bvFTD-G2 (Figure 3D). BvFTD-G2 also presented a significantly higher total HADS score ($P < .01$) compared to HC. More specifically on the anxiety dimension (Figure 3E), bvFTD-G2 had a significantly higher score than HC ($P = .01$) and a tendency for a higher score compared to bvFTD-G1 ($P = .07$). BvFTD-G2 also had a significantly higher score than HC on the depression dimension ($P = .01$) and again a close-to-significant tendency ($P = .07$) to present higher levels of depression than bvFTD-G1 (Figure 3F).

3.2.4 | Neuroanatomical characterization

Three patterns of GM atrophy were identified for the three subgroups of patients, with the highest extent of atrophy found in bvFTD-G0 and the lowest in bvFTD-G2. Compared to HC, bvFTD-G0 showed widespread atrophy within frontal and orbitofrontal regions (especially high in the medial frontal gyrus), the left temporal lobe, insula, and basal ganglia (caudate and putamen). Compared to HC, bvFTD-G1 also showed rather extensive atrophy within frontal regions, the cingulate gyrus, temporal cortex, insula, and basal ganglia whereas bvFTD-G2 revealed a more restricted pattern of GM atrophy located in frontal cortex, insula, and subcortical structures.

The overall contrast of all bvFTD patients compared to HC revealed an expected pattern of diffuse atrophy in frontal and temporal regions (data not shown). Figure 4 shows results of the following contrasts: bvFTD-G0 versus HC, bvFTD-G1 versus HC, and bvFTD-G2 versus HC. File S4 in supporting information reports the detailed list of coordinates with local maximum atrophy for each patient subgroup compared to HC.

4 | DISCUSSION

In this study, we used an original ecological approach (i.e., behavioral observation under a close-to-real-life context instead of traditional clinical scales) to refine the behavioral phenotype of different kinds of inhibition deficits and subsequently identify subgroups of bvFTD patients. We found that a two-dimension structure was the best fit to classify behaviors related to inhibition deficit. These two behavioral dimensions were related to distinct cognitive features and clinical symptoms, which supported the suggestion that they correspond to two different types of inhibition deficit. Using scores on these two dimensions, we identified three subgroups of bvFTD patients and we will discuss their behavioral, neurocognitive, clinical, and neuroanatomic characteristics.

We assumed three theoretical categories of inhibition deficits but retained only two dimensions (F1 and F2). While behaviors of the compulsivity and social disinhibition categories were segregated between F1 and F2, respectively, behaviors initially categorized as impulsivity in our ethogram were shared between the two extracted dimensions. Impulsivity is indeed a multidimensional construct that can be hard to disentangle from the overlapping concepts of social disinhibition and compulsivity. Impulsivity can sometimes be described as a subcomponent of the syndrome of disinhibition^{3,5} or as a broad concept including disinhibition.²⁴ Besides, while impulsivity has previously been associated with risk seeking and compulsivity with harm avoidance, it is progressively more recognized that the two concepts are very close and share common neuropsychological mechanisms.²⁵ The first extracted dimension (F1) globally corresponded to a behavioral pattern of compulsive, ritualistic, automatic actions that cannot be refrained, with an important motor component (i.e., “utilization behavior,” “perseveration,” “repetitive movement,” “dancing”). The second extracted factor (F2) was related to impulsive and socially embarrassing actions in the context of our experimental setting (e.g., “singing” or discarding

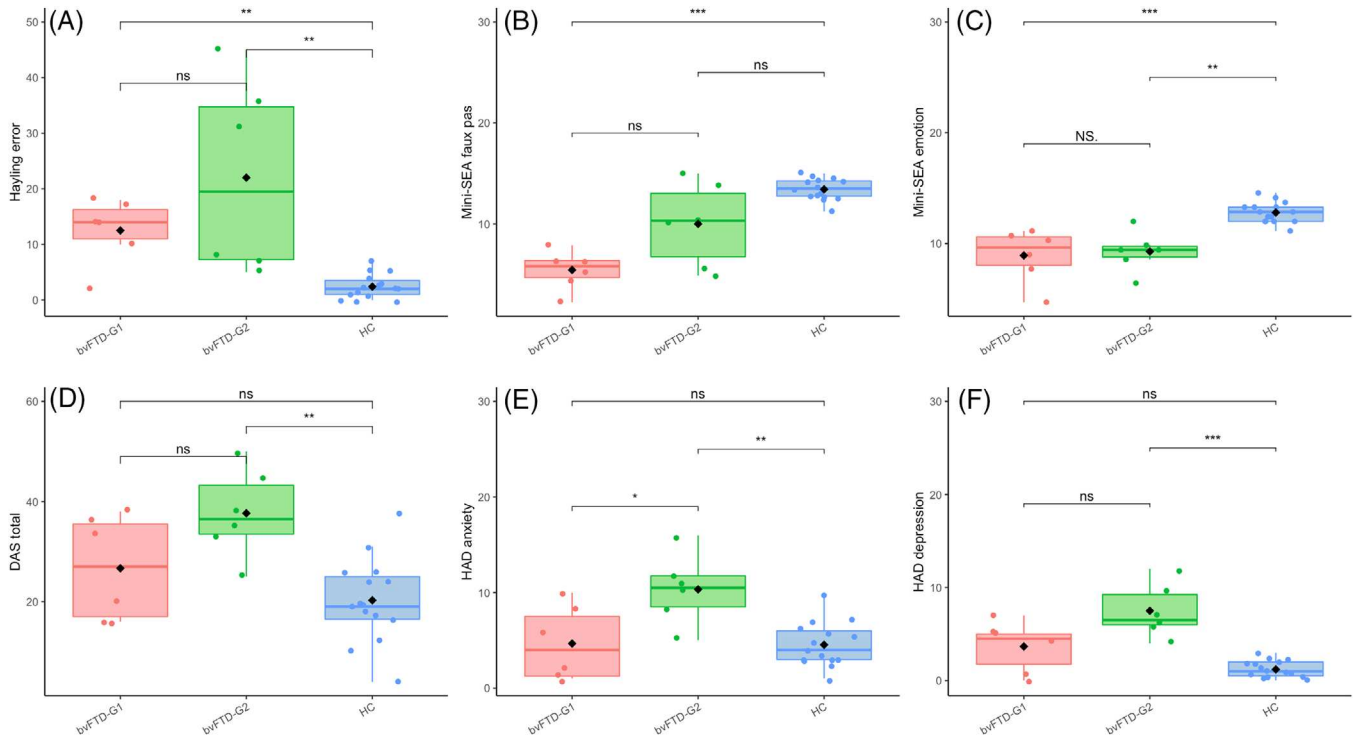


FIGURE 3 Comparisons of cognitive and clinical scores between two subgroups of behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) patients (bvFTD-G1, $N = 6$ and bvFTD-G2, $N = 6$) and healthy controls (HC, $N = 15$). Cognitive scores: (A) Hayling error: measure of cognitive disinhibition, (B) mini-Social Cognition & Emotional Assessment (mini-SEA) Faux Pas Test: measure of complex social cognition and (C) mini-SEA emotion: measure of emotion recognition. Clinical scores: (D) DAS, Dimensional Apathy Scale: measure of apathy; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale (E) anxiety and (F) depression. Levels of significance (based on uncorrected P -values); ns, non-significant; * $P < .05$; ** $P < .01$; *** $P < .001$

the content of an offered beverage as “inappropriate action”) and to actions indicating a lack of capacity to respect conventional codes (e.g., “lack of decorum,” “familiar behavior toward investigator”).

We observed a significant difference between bvFTD patients and HC regarding the first dimension associated with compulsive ritualistic behaviors but not regarding the second behavioral pattern of in-compliance with social norms. This latter result was unexpected as social disinhibition is usually considered one of the most frequent and distinctive symptoms of bvFTD patients.³ Several non-exclusive reasons may explain this result. First, the F2 component we extracted from our behavioral measures may slightly differ from the original concept of social disinhibition described by Rascovsky et al.³ In terms of total occurrences, the most frequently observed behaviors associated with F2 were “lack of decorum” and “inappropriate actions.” These correspond to socially unconventional behaviors, a subcategory of social disinhibition described by Rascovsky et al. (as “loss of manners or decorum”), but they do not capture the whole phenomenon. Indeed, social disinhibition includes much stronger violations of social norms such as touching/kissing strangers, verbal/physical aggressions, public nudity, urination, inappropriate sexual acts, and criminal behaviors,³ which are obviously complex to observe within the context of any scientific research. Second, although our 45-minute scenario provided opportunities for interactions, these periods of interaction were of short duration (maximum 2 to 3 minutes per interaction phase), which might have

been insufficient for the difference between bvFTD patients and HC to be apparent on the F2 component. In particular, compared to HC, we did not detect more total occurrences in bvFTD patients of two behaviors clearly related to social disinhibition in literature: aggressive and familiar behaviors toward the investigator. These behaviors may require longer interactions to be salient in bvFTD patients. Third, the fact that participants were explicitly invited to make themselves comfortable, with the investigator making the environment feel less formal to participants, may have blunted the gap between bvFTD patients and HC. Some HC were indeed very at ease within the experimental situation and with the investigator. On the contrary, bvFTD may have inhibited their behavior a bit more than usual. Even though the ECOCAPTURE moment was presented as a waiting time between test periods, patients were generally aware that they were taking part in a day of experiments for scientific research, which may have slightly impacted their behavior.

The correlational analysis between F1/F2 and cognitive/clinical measures in patients was useful to confirm the conceptual meaning of the two extracted dimensions of inhibition deficit. In particular, F1 was found to be related to a fundamental lack of cognitive inhibition and F2 was associated with a deficit in evaluating social stimuli. This observation supports the assumption that compared to F1, F2 is a more socially related behavioral pattern, probably underpinned by a general difficulty to assess the social environment. This two-dimension

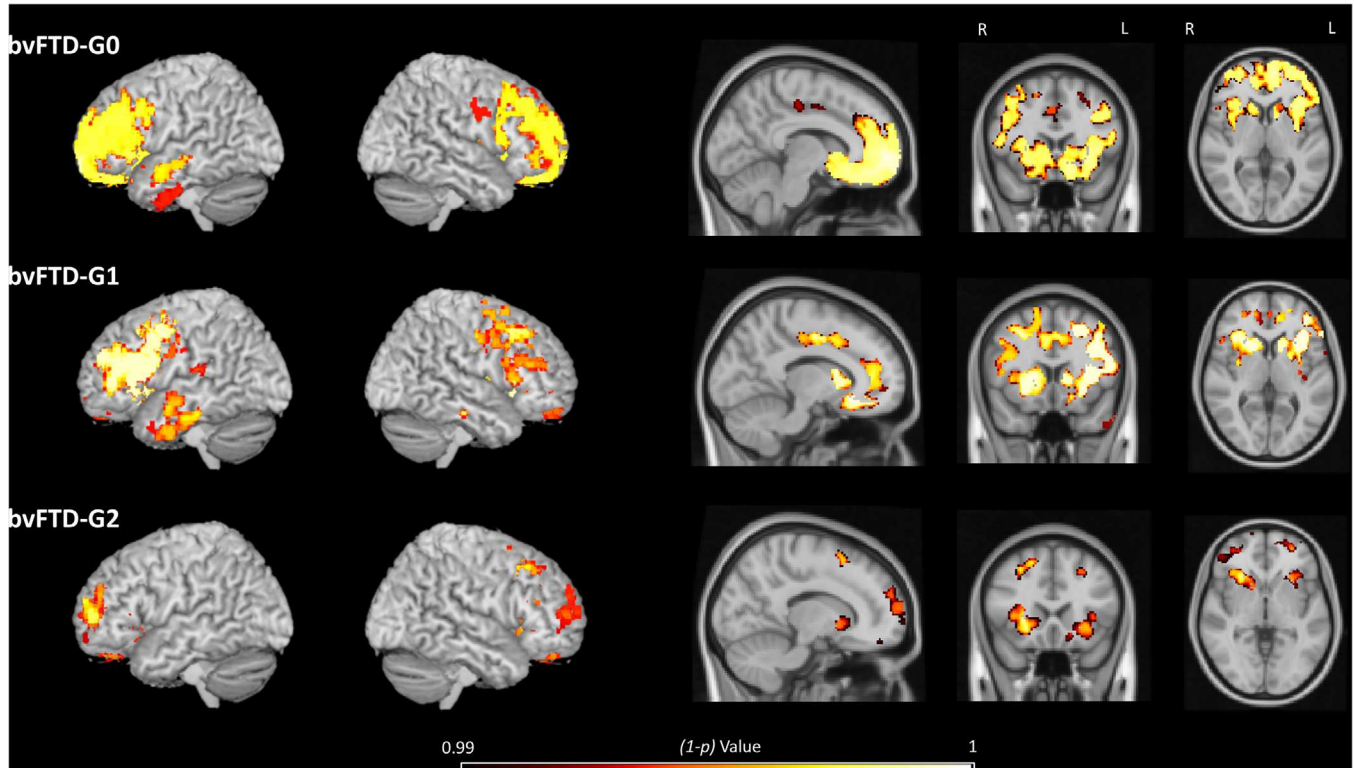


FIGURE 4 Voxel-based morphometry-derived gray matter atrophy maps of each behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD) subgroup: bvFTD-G0 group of outliers (N = 3), bvFTD-G1 (N = 6), and bvFTD-G2 (N = 6). The (1-p) value maps show the atrophy patterns compared to healthy controls (HC, N = 15) and are superimposed onto a whole-brain Montreal Neurological Institute template. Effects are corrected for age and sex, and for family-wise error at the whole brain level at $P < .01$

result is therefore globally consistent with a study by Paholpak et al.,⁵ which distinguished two subscales among the disinhibition items of the Frontal Systems Behavior Scale (FrSBe) in bvFTD: “person-based” (inappropriate behaviors specific to a social context related to social cognitive processes) versus “generalized impulsivity” (opportunistic, general rule violations underpinned by basic loss of impulse control). Besides, F1 and F2 were not related with apathy, which is in agreement with the view that apathy and disinhibition are dissociable clinical symptoms, related to distinct neural circuitry.²⁶ Instead, the two behavioral dimensions of inhibition deficit tended to increase with self-reported anxiety and depression. The dimension of automatic compulsive behaviors (F1) was more closely related with anxiety. Obsessive-compulsive symptoms are indeed related to anxiety, at least in the general population.²⁷ The socially related dimension of inhibition deficit (F2) was more associated with depressive symptoms, which is in agreement with the well-known difficulty to interpret social cognitive stimuli in patients with depressive disorders.²⁸

Our data-driven approach to classification based on behavior allowed the identification of three subgroups of bvFTD patients, one being an “outlier” group. The outliers within bvFTD-G0 were characterized by their highly pathological behavioral profile: a very high score on the dimension of compulsive automatic behaviors (F1) and many occurrences of all the behaviors suggestive of a lack of inhibition, including specific overt behaviors such as “dancing” and “singing” not seen in other subgroups. They also corresponded to those with

the most severe pattern of atrophy, especially in the ventromedial prefrontal cortex (VMPFC) and the orbitofrontal cortex (OFC). This confirms the specific role of these regions in the lack of impulse control. Indeed, lesion and neuroimaging studies indicate that they are among the main regions modulating impulsivity, compulsivity, and related disorders in neurodegenerative diseases.^{5,29–31} BvFTD-G0 patients were thus clearly distinguished by their high frequency of compulsive behaviors along with their very diffuse pattern of atrophy, which suggests that high compulsivity is a clinical sign of higher severity of bvFTD.

Regarding the comparison between bvFTD-G1 and bvFTD-G2, these two subgroups differed in their behavioral characteristics on the socially related dimension of inhibition deficit (F2). Indeed, bvFTD-G2 presented more total occurrences of “lack of decorum” and “inappropriate actions” than bvFTD-G1. From the cognitive point of view, bvFTD-G1 and bvFTD-G2 patients shared impairments of cognitive inhibition and emotion identification. Samples in each subgroup may be too small to detect an existing difference regarding cognitive performances or the two subgroups may share some neuroanatomical characteristics explaining their similar cognitive profiles. Indeed, the two subgroups both presented atrophy in the orbitofrontal cortex, which is highly related to cognitive inhibition deficit assessed by the Hayling error score.³² Regions typically associated with the perception of social stimuli (temporal and insular cortex)^{33–35} were also impacted in both subgroups. Although the atrophy was globally more diffuse in bvFTD-G1 than in bvFTD-G2, it is possible that some core regions

related to the measured cognitive scores were sufficiently affected in bvFTD-G2 to explain their similar cognitive profile. Indeed, the severity of symptoms does not depend solely upon the severity of the GM atrophy pattern. The severity of cognitive impairment may be more closely related to specific anterior–posterior functional network disconnections that are convergent across all bvFTD subgroups.³⁶ Future studies should combine the investigation of behavior, GM, and structural and functional connections to characterize more precisely the phenotypical heterogeneity among bvFTD subtypes based on inhibition deficits.

In this study, the exploratory clustering driven by behavioral data has isolated subgroups of patients mostly distinguished by their clinical symptoms, not by their cognitive performances. Compared to those in bvFTD-G1, patients in bvFTD-G2 presented levels of self-reported anxious and depressive symptoms that tended to be higher ($P < .07$ after multiple comparison correction). Though slightly superior in bvFTD-G2, apathy was not found to be different between the two subgroups. Thus, bvFTD-G2 was mainly characterized by high concomitant anxiety and depression. In dementia patients, depressive symptoms are strongly associated with anxiety and anxiety is one of the most common additional symptoms in depressed patients with dementia.³⁷ The behavioral profile of patients in bvFTD-G2 could be defined as “agitated” or “nervous” (i.e., high quantity of repetitive movements and presence of other compulsive behaviors not observed in bvFTD-G1 such as compulsive eating and self-talking), which may be a physical expression of their anxiety. Induced anxiety indeed leads to more behaviors such as redundant, repetitive, and rigid hand movements, suggesting that ritualization might be an anxiety-reducing coping strategy.³⁸ Besides, the respective neuroanatomical characteristics of bvFTD-G1 and bvFTD-G2 can contribute to explain their different clinical profiles. The less widespread atrophy of frontal regions in bvFTD-G2 may preserve them from the high level of anosognosia generally observed in bvFTD³⁹ and they might therefore present a better self-awareness than patients of bvFTD-G1. A meta-analysis of imaging studies concluded that cortical midline structures (including cingulate cortex) are the most consistently identified regions involved in self-referential processing.⁴⁰ Compared to bvFTD-G1, bvFTD-G2's pattern of atrophy was indeed characterized by the relative sparing of these midline regions. Higher disease awareness may thus be one of the reasons patients in bvFTD-G2 reported more anxious and depressive symptoms.

Our data-driven classification based on behavioral assessment dissociated three patterns of atrophy that are consistent with the patterns previously described by Ranasinghe et al.² and obtained by clustering bvFTD patients according to GM loss (in specific regions of interest). BvFTD-G0 and bvFTD-G1 patterns of atrophy seem to mirror the salience network-predominant subgroups (SN; bilateral frontoinsula and cingulate cortex)² while bvFTD-G2 shares some similarities with the limbic/semantic appraisal network-predominant subgroup (SAN; temporal pole, ventral striatum, medial orbitofrontal cortex, and basolateral amygdala).² The SN is linked to social-emotional-autonomic processing and SAN elaborates semantically driven personal evaluation. In their work, Ranasinghe et al. identified two SN subgroups characterized by more widespread atrophy of frontal regions, com-

pared to the SAN subgroup. In particular, the frontotemporal SN subgroup presented highly pronounced atrophy within medial ventral and orbitofrontal regions, which parallels our findings in bvFTD-G0. Moreover, along with a profile of high socially unconventional behaviors and rather high frequency of some compulsive behaviors, the bvFTD-G2 subgroup showed atrophy of frontoinsula, rostral caudate, and medial orbitofrontal cortex with a slightly right-sided asymmetry. This result is also close to the description of the SAN subgroup made by Ranasinghe et al.² As in the study by Ranasinghe et al.,² we identified bvFTD subgroups with clear distinct atrophy profiles but other phenotypical differences between subgroups were subtle. Significant overlap of symptoms across subgroups reflects the core clinical features of bvFTD syndrome. The question of the exact nature of these subgroups, in particular whether they correspond to different forms or different stages of bvFTD, still has to be addressed. Similarly to Ranasinghe et al.'s study, we did not observe any difference between subgroups relative to disease duration. This supports the suggestion that they are different forms of bvFTD. However, further longitudinal investigations would be required to confirm this hypothesis.

A first limitation of the present study is the small sample size of bvFTD patients, partially due to the heavy requirements of our protocol. All the participants of this study underwent 2 days of experimental protocol with extensive neuropsychological testing. We had very selective inclusion criteria for bvFTD patients (e.g., MMSE score > 20), due to the need to include patients at a very early stage. However, the stratification of patients is necessary and useful especially in the very early stage of the disease to tailor treatments. Patient classification based on a similar method of behavioral observation should be further validated in a larger population. A second limitation is related to the design itself that we used to shed light on behaviors of inhibition deficit. The predetermined scenario probably provided opportunities for social interactions that were too short to enable the observation of frequent interpersonal social disinhibition behaviors in bvFTD patients. Results might be optimized with longer periods of social interactions included in the scenario. A third limit of this design involves the subjectivity of behavioral coding that arises from the non-blind encoding of the videos and the labeling of individual behaviors. While the former aspects could be addressed in future studies, the latter was controlled for in the present study by the good level of intercoder reliability.

Despite these limitations, our study is the first to identify constructs of inhibition deficits based on behavioral assessment with an ecological approach. This study also suggests the possibility of categorizing bvFTD patients according to salient behavioral changes at early stages of the disease. This categorization allowed us to disentangle different neuroanatomical profiles, difficult to distinguish according to their cognitive characteristics. Thus, behavioral measures might be a powerful measure to detect bvFTD subtypes with distinct atrophy patterns. Moreover, this study suggests that classification of bvFTD patients according to their behavioral patterns of inhibition deficit may yield better prediction of patients' specific symptoms of anxiety and depression. These preliminary findings have potential implications for clinicians by contributing to facilitate precise diagnosis, prognosis orientation, and targeted management strategies. In the future, such

findings may contribute to the stratification of patients and guide the subsequent investigation of biological markers toward those associated with the vulnerability of specific cerebral regions. To further validate the assessment approach of inhibition deficits and its potential for patient stratification, future studies should continue to explore the ideal ecological conditions fostering the emergence of behaviors related to inhibition deficit. Precise guidelines to enable the evaluation of a patient's subtype according to their behaviors should also be established.

ACKNOWLEDGMENTS

This study was funded by grant ANR-10-IAIHU-06 from the program "Investissements d'avenir" by grant FRM DEQ20150331725 from the foundation "Fondation pour la recherche médicale" and by the ENEDIS company. Raffaella Migliaccio is supported by "Fondation Recherche Alzheimer" (FRA), "France Alzheimer" and "Philippe Chatrier" Foundations, and by "Rosita Gomez association". Delphine Tanguy is supported by École Normale Supérieure Paris-Saclay. Valérie Godefroy is supported by the Malakoff Médéric Humanis company. Arabella Bouzigues is supported by "Fondation Vaincre Alzheimer." We sincerely acknowledge the participants and caregivers for their involvement in this study.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no competing interests.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Study supervision: Raffaella Migliaccio, Benedicte Batrancourt. Study conception and design: Valerie Godefroy, Delphine Tanguy, Benedicte Batrancourt, Raffaella Migliaccio. Data acquisition: Raffaella Migliaccio, Benedicte Batrancourt, Delphine Tanguy, Richard Levy, Carole Azuar, David Bendetowicz, Guilhem Carle, Armelle Rametti-Lacroux, Stephanie Bombois, Emmmanuel Cognat, Johan Ferrand-Verdejo. Analysis and interpretation of data: Valerie Godefroy, Idil Sezer, Delphine Tanguy, Richard Levy, Benedicte Batrancourt, Raffaella Migliaccio. Drafting of the manuscript: Valerie Godefroy, Delphine Tanguy, Arabella Bouzigues, Benedicte Batrancourt, Raffaella Migliaccio, Isabelle Le Ber, Richard Levy. Obtaining funding: Raffaella Migliaccio, Richard Levy, Benedicte Batrancourt. All authors critically revised the manuscript for its intellectual content.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

Anonymized data will be shared by request from any qualified investigator.

REFERENCES

- Massimo L, Powers C, Moore P, et al. Neuroanatomy of apathy and disinhibition in frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27:96-104.
- Ranasinghe KG, Rankin KP, Pressman PS, et al. Distinct subtypes of behavioral-variant frontotemporal dementia based on patterns of network degeneration. *JAMA Neurol*. 2016;73:1078-1088.
- Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2456-2477.
- Harnishfeger KK. The development of cognitive inhibition: theories, definitions, and research evidence. In: Dempster FN & Brainerd CJ Eds. *Interference and Inhibition in Cognition*. San Diego, CA: Academic Press; 1995.
- Paholpak P, Carr AR, Barsuglia JP, et al. Person-based versus generalized impulsivity disinhibition in frontotemporal dementia and Alzheimer disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016;29:344-351.
- Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW. Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. *Neuron* 2011;69:680-694.
- Fineberg NA, Apergis-Schoute AM, Vaghi MM, et al. Mapping compulsivity in the DSM-5 obsessive compulsive and related disorders: cognitive domains, neural circuitry, and treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21:42-58.
- Migliaccio R, Tanguy D, Bouzigues A, et al. Cognitive and behavioural inhibition deficits in neurodegenerative dementias. *Cortex*. 2020;131:265-283.
- Batrancourt B, Lecouturier K, Ferrand-Verdejo J, et al. Exploration deficits under ecological conditions as a marker of apathy in frontotemporal dementia. *Front Neurol* 2019;10:941.
- Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *Br J Psychiatry*. 2002;180:140-143.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-198.
- Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology*. 2000;69:680-694.
- Burgess PW, Shallice T. Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*. 1996;34:263-272.
- Montembeault M, Sayah S, Rinaldi D, et al. Cognitive inhibition impairments in presymptomatic C9orf72 carriers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:366-372.
- Flanagan EC, Wong S, Dutt A, et al. False recognition in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease—Disinhibition or amnesia? *Front Aging Neurosci*. 2016;8:177.
- Funkiewiez A, Bertoux M, de Souza LC, Lévy R, Dubois B. The SEA (Social Cognition and Emotional Assessment): a clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology*. 2012;26:81-90.
- Radakovic R, Abrahams S. Developing a new apathy measurement scale: dimensional apathy scale. *Psychiatry Res*. 2014;219:658-663.
- Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-370.
- Douaud G, Smith S, Jenkinson M, et al. Anatomically related grey and white matter abnormalities in adolescent-onset schizophrenia. *Brain J Neurol*. 2007;130:2375-2386.
- Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001;14:21-36.
- Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage*. 2004;23:S208-S219.
- Anderson JLR, Jenkinson M, Smith S. Non-Linear Registration, Aka Spatial Normalisation FMRIB Technical Report TR07JA2. *FMRIB Analysis Group of the University of Oxford*. 2007;2(1). <https://www.fmrib.ox.ac.uk/datasets/techrep/tr07ja2/tr07ja2.pdf>.
- Raubenheimer J. An item selection procedure to maximise scale reliability and validity. *SA J Ind Psychol*. 2004;30.
- Rochat L, Billieux J, Juillerat Van der Linden A-C, et al. A multidimensional approach to impulsivity changes in mild Alzheimer's disease and control participants: cognitive correlates. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav*. 2013;49:90-100.
- Fineberg NA, Chamberlain SR, Goudriaan AE, et al. New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectr*. 2014;19:69-89.

26. Ball SL, Holland AJ, Watson PC, Huppert FA. Theoretical exploration of the neural bases of behavioural disinhibition, apathy and executive dysfunction in preclinical Alzheimer's disease in people with Down's syndrome: potential involvement of multiple frontal-subcortical neuronal circuits. *J Intellect Disabil Res*. 2010;54:320-336.
27. Irak M, Tosun A. Exploring the role of metacognition in obsessive-compulsive and anxiety symptoms. *J Anxiety Disord* 2008;22:1316-25.
28. Weightman MJ, Air TM, Baune BT. A review of the role of social cognition in major depressive disorder. *Front Psychiatry*. 2014;5:179.
29. Averbek BB, O'Sullivan SS, Djamshidian A. Impulsive and compulsive behaviors in parkinson's disease. *Annu Rev Clin Psychol*. 2014;10:553-580.
30. Brown SM, Manuck SB, Flory JD, Hariri AR. Neural basis of individual differences in impulsivity: contributions of corticolimbic circuits for behavioral arousal and control. *Emotion*. 2006;6:239-245.
31. Matsuo K, Nicoletti M, Nemoto K, et al. A voxel-based morphometry study of frontal gray matter correlates of impulsivity. *Hum Brain Mapp*. 2009;30:1188-1195.
32. Hornberger M, Geng J, Hodges JR. Convergent grey and white matter evidence of orbitofrontal cortex changes related to disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134:2502-2512.
33. Cerami C, Dodich A, Canessa N, et al. Neural correlates of empathic impairment in the behavioral variant of frontotemporal dementia. *Alzheimers Dement*. 2014;10:827-834.
34. Couto B, Manes F, Montañés P, et al. Structural neuroimaging of social cognition in progressive non-fluent aphasia and behavioral variant of frontotemporal dementia. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:467.
35. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr Opin Neurobiol*. 2001;11:231-239.
36. Lee SE, Khazenzon AM, Trujillo AJ, et al. Altered network connectivity in frontotemporal dementia with C9orf72 hexanucleotide repeat expansion. *Brain*. 2014;137:3047-3060.
37. Prado-Jean A, Couratier P, Druet-Cabanac M, et al. Specific psychological and behavioral symptoms of depression in patients with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25:1065-1072.
38. Lang M, Krátký J, Shaver JH, Jerotijević D, Xygalatas D. Effects of anxiety on spontaneous ritualized behavior. *Curr Biol*. 2015;25:1892-1897.
39. Rosen HJ, Alcantar O, Zakrzewski J, Shimamura AP, Neuhaus J, Miller BL. Metacognition in the behavioral variant of frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2014;28:436.
40. Northoff G, Heinzel A, de Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. Self-referential processing in our brain—A meta-analysis of imaging studies on the self. *NeuroImage*. 2006;31:440-457.

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

How to cite this article: Godefroy V, Tanguy D, Bouzigues A, et al. Frontotemporal dementia subtypes based on behavioral inhibition deficits. *Alzheimer's Dement*. 2021;13:e12178.
<https://doi.org/10.1002/dad2.12178>

Supporting Information

Supplementary file 1

Demographical and clinical characterisation of subjects¹

	bvFTD (n=15)	HC (n=15)	p-value
Women/Men	5/10	9 /6	n.s. ^a
Age	63.8 (8.6)	63.7 (7.0)	n.s. ^b
Years since 1 st symptoms	4.3 (2.3)	-	-
Education level	6.6 (1.8)	7.2 (1.1)	n.s. ^b
MMSE (/30)	23.3 (2.5)	29.3 (0.8)	***b
FAB (/18)	12.1 (3.4)	17.3 (0.9)	***b
Hayling errors score (/42)	20.3 (15.0)	2.4 (2.1)	***b
Mini-SEA faux pas (/15)	8.2 (3.6)	13.4 (1.1)	***c
Mini-SEA recognition (/15)	8.8 (2.2)	12.8 (0.9)	***c
Mini-SEA (/30)	17.0 (4.6)	26.2 (1.3)	***c
DAS (/72)	30.5 (11.1)	20.3 (8.4)	**d
HAD-A (/21)	8 (4.9)	4.5 (2.4)	*c
HAD-D (/21)	5.9 (3.6)	1.2 (0.9)	***b
HAD (/42)	13.9 (8.0)	5.7 (2.8)	**d

¹Data are given as Mean (SD).

^a Chi-square test; ^b Wilcoxon test; ^c Aspin Welch test; ^d Student t-test

ns: non-significant; *p<0.05; **p<0.01; ***p<0.001

bvFTD: behavioural variant of Frontotemporal Dementia; DAS: Dimensional Apathy Scale; FAB: Frontal Assessment Battery; HAD: Hospital Anxiety and Depression (-A Anxiety; -D Depression); Hayling errors score: total errors score on the Hayling Test; Mini-SEA: Mini- Social & Emotional Assessment; MMSE: Mini-Mental State Examination.

Supplementary file 2

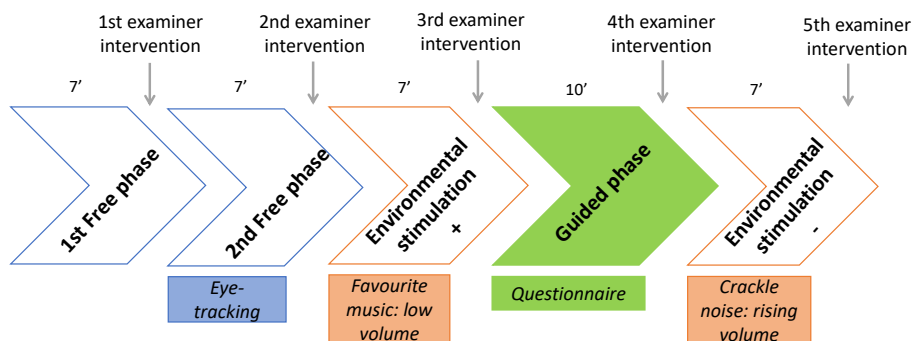


Ecological setting in the PRISME platform (Paris Brain Institute): two video captures of the waiting-room (The Observer XT®, Noldus).

Supplementary file 3

Description of the ECOCAPTURE scenario

The ECOCAPTURE paradigm mimics a naturalistic situation (i.e., waiting time in a comfortable waiting room) with a structured scenario designed to obtain objective measures of behavioural syndromes such as apathy or disinhibition.



Prior to the experimental session, the examiner asks the participant (and/or caregiver) to indicate his/her preferences for food, drinks, types of magazines, and music. The room and the scenario (type of music displayed as positive environmental stimulation) are customized accordingly.

Outside of the room (in the adjacent monitoring room), the examiner equips the participant with an accelerometer (put on the hip) and tells him/her that he/she will have to wait a little in a staff lounge before doing more tests. The examiner then invites the participant to enter the room, to make himself/herself comfortable in the room. It is the beginning of the first free phase for a period of 7 minutes. Video coding of behaviours of inhibition deficits was started from this moment.

1st examiner intervention (about 1-2 min): After knocking the door, the examiner enters to ask the participant to come back to the monitoring room to calibrate glasses from an eye-tracking system. The moment in the monitoring room is not included in the scenario. The scenario starts again when the examiner comes back into the room with the participant (equipped with the eye-tracking glasses) and invites him/her again to make himself/herself comfortable in the room. It is the beginning of the second free phase with eye-tracker for a period of 7 minutes.

2nd examiner intervention (about 2 min): After knocking the door, the examiner enters and gets the eye-tracking system back. The examiner encourages the participant once again to explore and enjoy the room. It is the beginning of the first environmental stimulation phase (positive or negative) for a period of 7 minutes.

3rd examiner intervention (about 1 min): After knocking the door, the examiner enters and brings the questionnaire to the participant, asking him/her to fill it out. Almost systematically, the subject asks for pens. The examiner simply says that everything needed to fill the questionnaire is in the room. It is the beginning of the guided phase for a period of 10 minutes.

4th examiner intervention (about 1-2 min): After knocking the door, the examiner enters and gets the questionnaire back (even though the participant has not finished to complete it, which sometimes implies frustration). The examiner tells the participant that he/she will come back (once data have been registered into the computer). It is the beginning of the second environmental stimulation phase (positive or negative) for a period of 7 minutes.

5th examiner intervention (about 2-3 min): After knocking the door until five times without entering (unexpected event potentially causing surprise since the examiner previously knocked and entered without waiting for the subject to open the door), the examiner finally enters the room, explains that this is the end of the waiting time and leaves the room with the participant. Video coding of behaviours of inhibition deficits was ended from this moment.

Supplementary file 4

List of MNI coordinates of local maximum grey matter atrophy in frontal, temporal, insular and subcortical regions for each subgroup of bvFTD patients

Regions for each subgroup	Hemisphere	MNI coordinates			T score
		x	y	z	
bvFTD-G0					
Medial Frontal gyrus	L	-9	58	-2	8.58
Middle Frontal gyrus	R	28	38	34	6.71
Medial Frontal gyrus	L	-11	20	-21	6.05
Middle Frontal gyrus	L	-43	36	27	6.02
Superior Frontal gyrus	L	-17	64	-8	4.92
Anterior Cingulate gyrus	R	5	28	28	4.66
Superior Temporal gyrus	L	-41	-1	-17	6.63
Inferior Temporal gyrus	L	-43	-7	-40	4.48
Insula	L	-33	-4	17	5.62
Insula	R	38	-1	14	5.33
Putamen	R	26	14	-4	5.34
Caudate	L	-9	8	-1	4.83
Caudate	R	15	22	-1	4.81
bvFTD-G1					
Inferior Frontal gyrus	L	-38	27	8	6.07
Middle Frontal gyrus	R	30	22	46	5.12
Medial Frontal gyrus	R	8	-6	62	4.65
Medial Frontal gyrus	L	-1	63	-5	4.51
Middle Frontal gyrus	L	-29	19	46	4.24
Anterior Cingulate gyrus	R	3	18	37	4.23
Middle Temporal gyrus	R	55	-22	-19	8.01
Superior Temporal gyrus	L	-51	-4	-14	5.08
Inferior Temporal gyrus	L	-57	-28	-22	4.63
Insula	R	35	-4	11	6.04
Insula	L	-36	22	3	5.48
Putamen	R	27	18	-4	6.07
Putamen	L	-26	16	-4	4.41
Caudate	R	17	19	0	4.34
bvFTD-G2					
Middle Frontal gyrus	L	-28	16	44	5.33
Superior Frontal gyrus	L	-30	60	9	5.08
Medial Frontal gyrus	L	0	42	-22	5.01
Superior Frontal gyrus	R	14	16	53	4.18
Insula	R	35	26	-1	4.14
Insula	L	-35	23	3	4.12

Putamen	R	26	18	-3	4.49
Caudate	R	15	17	-3	3.73
Putamen	L	-19	20	-7	3.42

Chapitre V – Corrélats neuronaux de la désinhibition comportementale

Article 4

Ecological approach to identify distinct brain correlates of disinhibition in frontotemporal dementia

Delphine Tanguy^{1,2}, Bénédicte Batrancourt¹, Alfonso Estudillo-Romero², John Baxter²,
Isabelle Le Ber^{1,3}, Arabella Bouzigues¹, Valérie Godefroy¹, Dario Saracino¹, Armelle
Rametti-Lacroux¹, Xavier Morandi², Pierre Jannin², Richard Levy^{1,3} and Raffaella
Migliaccio^{1,3}, ECOCAPTURE study group.

¹Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, AP-HP,
Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France.

²Univ Rennes 1, CHU Rennes, Inserm, LTSI – UMR 1099, F-35000 Rennes, France

³AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Department of Neurology, IM2A, Paris, France

Article en préparation pour Brain

Synthèse de l'article 4

La désinhibition comportementale dans la DFTc est-elle sous-tendue par des substrats neuronaux distincts ?

Contexte

La désinhibition est un symptôme majeur dans la démence fronto-temporale de type comportemental (DFTc), pourtant encore relativement mal défini et dont les corrélats neuronaux sont très diversifiés. Dans le *Chapitre III*, nous avons montré la pertinence de distinguer trois sous-catégories de désinhibition comportementale pour étudier la manifestation de ces troubles chez les patients DFTc. Nos résultats du *Chapitre IV* suggèrent que la **compulsivité** et la **désinhibition sociale** semblent être deux dimensions de la désinhibition pertinentes pour distinguer des sous-groupes de patients. Il paraît ainsi intéressant d'étudier les **corrélats neuronaux** de la désinhibition comportementale en distinguant ces deux formes, dans le but de mettre en évidence des réseaux neuronaux différents.

Méthode

Nous avons quantifié les comportements de compulsivité et de désinhibition sociale chez 17 patients DFTc et 18 VS en situation semi-écologique, sur la base d'un éthogramme recensant 11 comportements répartis dans ces deux sous-catégories de désinhibition, produisant ainsi des métriques comportementales. Nous avons d'abord comparé ces métriques à des tests classiques de mesure de la désinhibition cognitive (test de Hayling) et de la cognition sociale (mini-SEA) afin de valider notre approche comportementale. Nous avons ensuite corrélé les scores comportementaux à différents marqueurs d'imagerie reflétant l'intégrité de la substance grise et de la substance blanche, issus d'analyses de morphométrie voxel-à-voxel et de tractographie.

Résultats

- Les métriques comportementales, caractérisant les patients DFTc comme plus **compulsifs** et plus **désinhibés socialement** que les VS, sont reliées aux **performances cognitives**.
- Au niveau anatomique, la compulsivité corrèle essentiellement avec une altération **temporale** et **sous-corticale droite**, incluant les faisceaux de substance blanche connectés au lobe temporal (cingulum, faisceaux unciné, arqué et longitudinal inférieur).
- La désinhibition sociale est davantage corrélée à une altération **frontale bilatérale**, incluant le cingulum, le forceps mineur et le faisceau unciné gauche.

Conclusion

En combinant des approches écologique et anatomique, nos résultats soulignent l'importance de différencier les différentes catégories de désinhibition, ces comportements étant sous-tendus par des réseaux neuronaux distincts, pouvant expliquer la variabilité des corrélats neuronaux de la désinhibition retrouvée dans la littérature. La compulsivité semble reposer en partie sur le semantic appraisal network, tandis que la désinhibition sociale impliquerait le salience network. Ces résultats sont prometteurs pour la pratique clinique car ils caractérisent de façon plus complète et plus spécifique la désinhibition. De façon plus générale, cette étude contribue à la compréhension des mécanismes cérébraux impliqués dans la production des comportements.

Ecological approach to identify distinct brain correlates of disinhibition in frontotemporal dementia

Delphine Tanguy,^{1,2} Bénédicte Batrancourt,¹ Alfonso Estudillo-Romero,² John S.H. Baxter,² Isabelle Le Ber,^{1,3} Arabella Bouzigues,¹ Valérie Godefroy,¹ Dario Saracino,¹ Armelle Rametti-Lacroux,¹ Xavier Morandi,² Pierre Jannin,² Richard Levy,^{1,3} and Raffaella Migliaccio,^{1,3} *ECOCAPTURE study group*

¹Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, AP-HP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France.

²Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, LTSI – UMR 1099, F-35000 Rennes, France

³AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Department of Neurology, IM2A, Paris, France

Correspondence to: Delphine Tanguy, Raffaella Migliaccio

Sorbonne Université, Institut du Cerveau - Paris Brain Institute - ICM, Inserm, CNRS, AP-HP, Hôpital de la Pitié Salpêtrière, Paris, France.

Hôpital Pitié, 47 Boulevard de l'Hôpital,

75013 Paris, France

delphine.tanguy@icm-institute.org, lara.migliaccio@icm-institute.org

Running title: Brain correlates of disinhibited behaviour

Keywords: compulsivity; diffusion tensor imaging; semi-ecological situation; social disinhibition; voxel-based morphometry

Abbreviations: AF = Arcuate Fasciculus; AD = Axial Diffusivity; bvFTD = behavioural variant frontotemporal dementia; CST = Corticospinal Tract; DTI = Diffusion Tensor Imaging; DWI = Diffusion weighted images; FA = Fractional Anisotropy; FAB = Frontal Assessment Battery; FM = Forceps Minor; FTD = frontotemporal Dementia; GM = Grey Matter; HC = Healthy Controls; ILF = Inferior Longitudinal Fasciculus; MD = Mean Diffusivity; mini-SEA = mini-Social cognition & Emotional Assessment; MMSE = Mini-Mental State Examination ; OCD = Obsessive-Compulsive Disorders; OFC = Orbitofrontal Cortex; RD = Radial Diffusivity; ROI = Region Of Interest; SAN = Semantic Appraisal Network; SN-F = Saliency Network Frontal; T1w = T1-weighted; UF = Uncinate Fasciculus; VBM = Voxel-Based Morphometry; WM = White Matter

Abstract

Disinhibition is a core symptom of many neurodegenerative diseases, particularly frontotemporal dementia, and is a major cause of stress for caregivers. While a distinction between behavioural and cognitive disinhibition is common, an operational definition of behavioural disinhibition is still missing. Furthermore, conventional assessment of behavioural disinhibition, based on questionnaires completed by the caregivers, often lacks ecological validity. Therefore, their neuroanatomical correlates are non-univocal.

In the present work, we used an original behavioural approach in a semi-ecological situation to assess two specific dimensions of behavioural disinhibition: *compulsivity* and *social disinhibition*. First, we investigated disinhibition profile in patients compared to controls. Then, to validate our approach, *compulsivity* and *social disinhibition* scores were correlated with classic cognitive tests measuring disinhibition (Hayling Test) and social cognition (mini-Social cognition & Emotional Assessment). Finally, we characterised the anatomical networks underlying these two subtypes of behavioural disinhibition, taking in account the grey (voxel-based morphometry) and white matter (diffusion tensor imaging tractography). We included 17 behavioural variant frontotemporal dementia patients and 18 healthy controls.

Our approach was able to identify patients as more compulsive and socially disinhibited than controls. We found that behavioural metrics in the semi-ecological task were related to cognitive performance: *compulsivity* correlated with the Hayling test and both *compulsivity* and *social disinhibition* were associated to the emotion recognition test. Based on voxel-based morphometry and tractography, *compulsivity* correlated with atrophy in the right temporal region and subcortical structures, as well as with alterations of the bilateral cingulum and uncinate fasciculus, the right inferior longitudinal fasciculus and the right arcuate fasciculus. Thus, *compulsivity* network mapped the “semantic appraisal” network. *Social disinhibition* was associated to bilateral frontal atrophy and impairments in the forceps minor, the bilateral cingulum and the left uncinate fasciculus, mapping the frontal component of “salience” network.

Summarising, this study validates our semi-ecological approach, through the identification of two subtypes of behavioural disinhibition, and highlights different neural networks underlying *compulsivity* and *social disinhibition*. Taken together, these findings are promising for clinical practice by providing a better characterisation of inhibition disorders, promoting their detection and consequently a more adapted management of patients.

Introduction

Frontotemporal dementia (FTD) is the second most common form of early-onset dementia after Alzheimer's disease and involves the degeneration of the frontal and temporal lobes, causing dysfunction in these regions.¹ Particularly, patients with behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) show progressive cognitive and behavioural changes.² Among these symptoms, disinhibition is a clinical core feature and one of the major causes of caregiver distress.^{3,4}

Defining disinhibition is a complex task, which argues in favour of a multifactorial model of disinhibition. Two types of inhibition are commonly distinguished: cognitive and behavioural inhibition.⁵ Cognitive inhibition consists in the ability to resist exogenous or endogenous interference, to inhibit previously activated cognitive contents and to suppress inappropriate or irrelevant responses.⁶ Distinct from this, behavioural inhibition refers to the control of emotional and social behaviours in a social context, the ability to adapt actions to environmental changes, to suppress impulses which violate norms and to control impulsive actions.⁷ In a recent review, we summarised the main tests available to assess cognitive or behavioural inhibition in neurodegenerative diseases. It appears that the tools currently used to measure disinhibition are often incomplete and/or inappropriate for those patients.⁸ None of these tests allows for a subtype differentiation. Furthermore, questionnaires, usually for caregivers, represent a subjective measure of behaviour resulting in observation biases and lack ecological validity.

Moreover, the neural bases of behavioural disinhibition are still being debated. Brain-behavioural correlation studies in bvFTD report behavioural disinhibition (mostly assessed by questionnaires) as arising from different patterns of grey matter damage globally involving the orbitofrontal cortex (OFC),⁹⁻¹¹ the temporal lobe,^{10,12-14} the cingulate cortex,^{11,15} and subcortical structures.^{12,16} White matter tracts studies, which are less common, also reported heterogeneous results showing alterations of uncinate fasciculus,^{17,18} right cingulum,¹⁸ superior longitudinal fasciculus,^{19,20} and right corona radiata.²¹ These correlates suggest that a large network, or more probably, several discrete networks underlie disinhibition.

Taking these limitations into account, we recently proposed a behavioural study using an ecological paradigm mimicking a real-life situation to identify objectively and quantify behavioural disorders, such as apathy and disinhibition.^{22,23} We proposed a precise description of behavioural disinhibition based on the literature review and we distinguished three categories of inhibition troubles: *compulsivity*, *impulsivity* and *social disinhibition*.²³ We found that a bivariate model fits the data from our bvFTD patients well, and we defined a two-dimensional structure (*compulsivity* and *social disinhibition*) for the classification of behaviours related to inhibition deficits. This result is in line with

a previous study by Snowden *et al.*²⁴ which suggested that behavioural profiles of patients with FTD follow two principal dimensions, possibly corresponding to *compulsivity* and *social disinhibition*.

Thus, based on the literature and our previous experience,²³ we decided to focus in the present study on these two subtypes of inhibition deficits, namely *compulsivity* and *social disinhibition*. *Compulsivity* involves dysfunctional inhibition of thoughts and behaviour and could be defined as “actions inappropriate to the situation which persist, have no obvious relationship to the overall goal and which often result in undesired consequences”,²⁵ and it often results in an inability to flexibly adapt behaviours and/or switch attention between stimuli.^{26,27} These behaviours range from simple repetitive movements to more complex ritualistic behaviours or stereotypies.^{2,28} *Social disinhibition* is defined as behaviours violating social norms and social graces.² These major symptoms are respectively reported in 71% to 80%^{1,29} and 65% to 98%^{30,31} of bvFTD patients.

In this work, we wanted to demonstrate the validity of our more ecological approach firstly by investigating behavioural disinhibition and its subtypes in bvFTD and in healthy controls (HC), and then by correlating behavioural scores with traditional paper-and-pencil neuropsychological tests. Finally, we wanted to identify the neuroanatomical correlates of these two different subtypes of disinhibition. We have correlated disinhibition scores, obtained in our semi-ecological setting, with grey and white matter damage indexes using voxel-based morphometry (VBM) and white matter tractography. The study of white matter tracts provides an overview of the structural connectivity, a complementary approach to the classical tools of cortical analysis, which help to fully describe the neural bases of behavioural disinhibition.

We hypothesised that: 1) our semi-ecological approach would be able to differentiate bvFTD patients and HC on the basis of two different subtypes of behavioural disinhibition previously established²³, 2) these subtypes would be associated with distinct cognitive measures of inhibition deficits; and 3) these subtypes would be related to different neural networks, in terms of grey and white matter.

Materials and methods

Participants

A total of 17 bvFTD patients were recruited to the clinical observational study (ECOCAPTURE, Clinicaltrials.gov: NCT03272230) from two AP-HP (Paris Public Hospitals) expert clinical sites (the “National reference centre on FTD”, “Institut de la Mémoire et de la Maladie d’Alzheimer”-IM2A) at the Pitié-Salpêtrière Hospital, and at the Lariboisière Fernand-Widal Hospital). Patients were diagnosed according to the International Consensus Diagnostic Criteria². Eighteen HC were recruited

by public announcement. HC subjects were matched to bvFTD patients for age, gender and education level. All subjects underwent the same cognitive and behavioural assessments, as well as the same MRI protocol. The demographic characteristics, cognitive tests and behavioural disinhibition scores of bvFTD patients and HC are described in Table 1.

Table 1. Demographic, cognitive and behavioural characterisation of patients and healthy controls.

	bvFTD (n=17)	HC (n=18)	p-value
Women/Men	5/12	10/8	n.s. ^a
Age (years)	64.4 (8.3)	62.6 (7.2)	n.s. ^b
Disease duration (years)	4.4 (2.3)	-	
Education (years)	14.3 (4.9)	13.8 (2.2)	n.s. ^c
Cognitive tests (/max score)			
MMSE (/30)	23.7 (2.6)	29.4 (0.8)	***b
FAB (/18)	12.5 (3.4)	17.3 (0.8)	***b
Hayling error score (/42)	20.1 (15.1)	3.1 (2.6)	***b
Hayling B-A	119.4 (114.4)	31.9 (17.8)	**c
Mini-SEA faux-pas (/15)	8.3 (3.5)	13.5 (1.1)	***c
Mini-SEA recognition (/15)	9.0 (2.5)	13.0 (0.9)	***c
Observational compulsivity score	10.7 (17.3)	0.2 (0.9)	**b
Observational social disinhibition score	8.7 (6.9)	3.3 (5.0)	**b

Data are given as mean (SD).

^a Chi-square test

^b Wilcoxon test

^c Aspin Welch test

* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

Abbreviations= bvFTD: behavioural variant frontotemporal dementia; FAB: frontal assessment battery; Hayling B-A: time to complete part B of the test minus time to complete part A of the test. Hayling error score: total error score on the Hayling Test; Mini-SEA: mini- social & emotional assessment; MMSE: mini-mental state examination; n.s.= non-significant.

Cognitive assessment of disinhibition

Cognitive inhibition was assessed through the Hayling Test³², in which participants were asked to complete 15 sentences using the appropriate word (automatic condition, part A), and 15 sentences using a completely unconnected word (inhibition condition, part B), as quickly as possible. Two outcome measures were used: the Hayling Time B-A (total time to complete sentences in part A subtracted from the total time to complete sentences in part B) and the Hayling error score (reflecting errors in part B). It has been demonstrated that this test is a reliable measure of cognitive inhibition impairments in bvFTD (since the earliest stage in pre-symptomatic *C9orf72* mutation carriers)³³. To evaluate the cognitive aspect of social disorders, participants performed the mini-Social cognition & Emotional Assessment (mini-SEA) orbitofrontal battery, composed of a reduced version of the faux-pas test, assessing theory of mind deficits, and a facial emotion recognition test using 35 Ekman faces, assessing the ability to recognise emotions³⁴.

Behavioural assessment of disinhibition

ECOCAPTURE protocol

This study is part of the *ECOCAPTURE* protocol designed to obtain objective measures of behavioural syndromes, such as apathy or disinhibition in participants undergoing a 45-minute controlled scenario^{22,23}. The *ECOCAPTURE* paradigm mimics a naturalistic situation (i.e., waiting comfortably in a waiting room). Experiments took place into a functional exploration platform (PRISME, ICM core facility, Salpêtrière hospital, Paris, France) transformed into a fully furnished waiting room (Supplementary Fig. 1).

Participants were asked to wait in the room prior to the following cognitive tests, with their instructions being to make themselves comfortable and to enjoy the room. This was to promote the ecological validity of the context in which their behaviour was recorded. The room contained specific objects that provided opportunities for subjects to interact with their environment and pass the time (games, magazines, food and drink, furniture such as a sofa, chairs, tables, etc). The scenario was divided in five different phases: 1) a freely moving phase (7 minutes) during which the participant is explicitly encouraged to explore the room; 2) a freely moving phase with eye-tracking glasses (7 minutes); 3) a positive or negative stimulation phase (playing pleasant music or a crackling noise, 7 minutes); 4) an externally guided phase consisting of filling out a questionnaire (e.g., questions about items present in or absent from the room) using pens of different colours which had to be found in the room, making the subject interact with the environment (10 minutes); and 5) a second stimulation phase (negative if the first one was positive, and vice versa, 7 minutes). Between each phase, the investigator entered the room to interact with the subject and provide him/her instruction for the next phase of the scenario.

The PRISME platform is equipped with a six-camera system covering the entire waiting room, which allows the direct observation of the subject and video recording for subsequent analysis.

Disinhibition behaviours studied

In our previous study,²³ we selected a list of behaviours related to disinhibition potentially observable in the context of the *ECOCAPTURE* scenario, according to the definitions of symptoms by Rascovsky *et al.*² and to previous relevant studies in the field.^{13,35} Based on symptom descriptions and classification in these works, we proposed a description of behavioural disinhibition by distinguishing three concepts related to inhibition troubles: *compulsivity*, *impulsivity* and *social disinhibition*. By using an exploratory factor analysis, we identified two patterns of inhibition deficits: *compulsivity* and *social disinhibition*.

Within this framework, 11 behaviours extracted from the literature and our previous experience were organised into these two categories: *compulsivity* (e.g. repetitive movements, perseveration) and *social disinhibition* (e.g. unwarranted or excessive familiar behaviour towards the investigator, lack of manners). The detailed ECOCAPTURE ethogram with some examples for each behaviour is shown in Table 2.

Thus, for each subject, behavioural observation involved coding the number of occurrences of each behaviour from the ECOCAPTURE ethogram (Table 2) throughout the video recording using a manual video annotation tool (The Observer XT®, Noldus) (DT). These sub-scores were then summed together to obtain an overall score for *compulsivity* and *social disinhibition* specific to each individual. Among the 35 subjects, eight videos were coded twice (DT, VG) to assess the intercoder reliability through the calculation of the intraclass correlation coefficient. The calculated intraclass correlation coefficients were all between 0.80 and 1, indicating very high reliability.

Table 2. Ethogram listing the 11 disinhibited behaviours and their definition.

Behaviour label	Definition	Example
Compulsivity		
Utilisation behaviour ³⁵	Grasping and touching objects of the environment without any contextual reason	Opening and closing the window without any real purpose
Perseveration ³⁵	Difficulty in shifting mental set and behavioural perseveration	Keep trying to open the tap unsuccessfully (no running water in the room)
Repetitive movements ²	Repeating stereotyped, compulsive/ritualistic behaviours	Rubbing hands
Compulsive eating ²	Eating excessive amounts of food in the absence of real hunger and/or inappropriate foods in the specific context	Eating canned sardines just after breakfast
Social Disinhibition		
Aggressive behaviour towards investigator ²	Showing hostility, verbal or physical aggressiveness towards the investigator	Angrily yelling "Come in" when the investigator knocks repeatedly at the door
Familiar behaviour towards investigator ²	Showing inappropriate familiarity towards the investigator	Speaking in inappropriately colloquial language
Nudity ²	Exposing inappropriate parts of one's body	Removing one's pants
Harsh handling of objects ²	Handling an object of the room in a way which may cause potential damage, thus showing lack of respect for other people's possessions	Trying to break a locker box instead of searching for the key
Inappropriate gesture or posture ²	Impolite, inappropriate physical behaviour in a social context	Picking one's nose/teeth
Lack of decorum ²	Failing to respect cultural norms of politeness	Yawning, sneezing or coughing without covering one's mouth
Disregards for rules or investigator ²	Lack of response to social cues, ignoring instructions given by the investigator	Not answering the investigator's questions

Behavioural and cognitive analyses

All statistical analyses on behavioural and neurocognitive data were performed using *RStudio* 1.2.5033, with *p*-values under 0.05 considered statistically significant. Chi-squared tests were used for gender comparisons, Shapiro-Wilk tests were used to test data normality and Fisher's test for variances equality. For data normally distributed with or without equal variance, Student's *t*-tests and Aspin-Welch tests were used respectively. For not normally distributed data, Mann-Whitney *U*-tests were used.

MRI acquisition

Structural MRI acquisitions were performed at CENIR (Human MRI Neuroimaging core facility, ICM, Salpêtrière hospital, Paris, France) using a 3T Siemens MRI scanner 64-channel TIM system. The brain MRI protocol included a 3D T1 scan allowing the study of structural abnormalities. Diffusion weighted imaging (DWI) data was acquired using a single-shot spin-echo sequence with 60 directions, covering the whole head with a posterior-anterior phase acquisition ($b_0 = 0 \text{ s.mm}^{-2}$, $b = 2000 \text{ s.mm}^{-2}$, TE= 75 ms, TR = 3500 ms, flip angle = 90° , field of view = 208 mm^2 , voxel size = $1.8 \times 1.8 \times 1.8 \text{ mm}^3$).

Voxel-based morphometry analysis

Images were processed using VBM implemented in Statistical Parametric Mapping (SPM12) running under $\text{\textcircled{R}}$ MATLAB R2017b (Mathworks, Natick, MA).

Pre-processing

Images were segmented to generate the roughly aligned grey matter (GM) and white matter (WM) maps for each subject. Affine registered tissue segments were then used to create a custom template using the DARTEL (diffeomorphic anatomical registration using exponentiated Lie algebra) approach.³⁶ For each participant, the flow fields were calculated during template creation, describing the transformation from each native GM image to the template. These were then applied to each participant's GM image. The VBM analysis was based on modulated GM images, where the GM for each voxel was multiplied by the Jacobian determinant derived from spatial normalisation to preserve the total amount of GM from the original images.³⁷ The resulting modulated and normalised images were then smoothed using a 3D Gaussian filter of 8 mm full-width-half-max. These smoothed GM images were used for statistical analysis.

Statistical analyses

Whole brain statistical comparison between groups (patients vs controls) were performed using a two-sample t-test with age and gender as nuisance covariates.

The relationship between neuropsychological scores, behavioural data and grey matter atrophy was tested by fitting multiple regression statistical models. Specific matrices were designed for each score of interest, with age and gender as nuisance covariates. These correlations were performed on the combined bvFTD patients and HC groups in order to provide greater variance in scores and to increase the statistical power to detect relationships with GM, in line with previous studies.^{38,39}

The correlation was tested using [-1] or a [+1] t-contrast, assuming that higher or lower scores respectively, indicating poor performances, would be associated with decreased GM volumes. The relationship between performance and grey matter intensity was considered significant at $P < 0.001$ corrected at the cluster level. The highlighted anatomical regions were identified using the automated anatomical labelling atlas 3 (aal3) software.⁴⁰

Diffusion tensor imaging analysis

Fibre tracking was performed using 3D Slicer (<http://www.slicer.org>). Three patients were removed from the analysis as they did not undergo the complete MRI protocol and therefore had no DWI acquisition. One HC presenting an abnormal acquisition was also removed from the analysis. WM analysis was thus conducted on 14 bvFTD patients and 17 HC.

Pre-processing

T1-weighted (T1w) images were denoised using the non-local means algorithm included in the Dipy library⁴¹ and the inhomogeneity correction was performed by means of the N4 bias field correction algorithm from the Advanced Normalization Tools.⁴² The ROBEX brain extraction tool⁴³ was then used to extract the brain mask, used in the subsequent co-registration steps. DWI were denoised, Gibbs ringing artifacts were removed and intensity inhomogeneities were corrected using the MRtrix3 suite.^{42,44} Then, a tensor model was fit to the DWI image intensities using the weighted least squares method included in SlicerDMRI^{45,46} to generate diffusion tensor images (DTI). Additional metrics were extracted from the DTI: Fractional Anisotropy (FA), Mean Diffusivity (MD), Radial Diffusivity (RD) and Axial Diffusivity (AD) maps.

A deformable registration of the b0 DWI with the T1w structural image was calculated for each subject using the BRAINSFit tool from 3D Slicer.⁴⁷ The DTI was then resampled in 3D Slicer with preservation of the principal direction using the transformation previously calculated to be finally co-registered with the T1w.⁴⁸

Fiber-tracking

Taking in account previous knowledge about fibres bundles damage and disinhibition¹⁷⁻²⁰, we dissected five pathways: the cingulum, the forceps minor (FM), the uncinate fasciculus (UF), the inferior longitudinal fasciculus (ILF), and the arcuate fasciculus (AF) (Fig. 1). We also dissected the corticospinal tract (CST) as a control bundle. In order to isolate these tracts in the DTI data set, deterministic seeded tractography was used with defined “start/first” and “end/second” regions of interest (ROIs), as follows. The T1w structural images were segmented via registration to a pre-annotated in-house anatomical template.⁴⁹ ROIs were manually drawn on the axial, coronal, and sagittal FA images onto this template before being deformably registered to the subject T1w images using the BRAINSFit tool from 3D Slicer.⁴⁷

ROIs were delineated based on previous tractography works,^{50,51} and detailed in supplementary material.

A deformable registration of the template with the T1w image was computed for each subject and the ROIs were resampled using the resulting transformation by means of the BRAINS Resample module in 3D Slicer. The purpose of this registration was to obtain an approximate localisation of the ROIs on each patient T1w image to serve as seeding points for the tractography algorithm. The ROIs placements were visually inspected and manually corrected if required using the DTI and T1w images as references. Deterministic region-based tractography was performed using ROIs previously computed with an FA threshold of 0.15 and an angular threshold of 45 degrees, as these parameters provided convenient results in previous studies in neurodegenerative diseases.^{52,53} The ILF and AF were more difficult to track and for them a specific visualisation and tracking in native space for each subject was performed.

All tracts were successfully identified in all subjects, except for the FM which was missing in two patients, the right UF missing in one patient and the right AF missing in one patient and two HC.

The average FA, MD, RD, and AD values along each track were computed using 3D Slicer, allowing for the distribution of these diffusion characteristics (reflecting the WM integrity) to be collected for each of the fibres of interest.

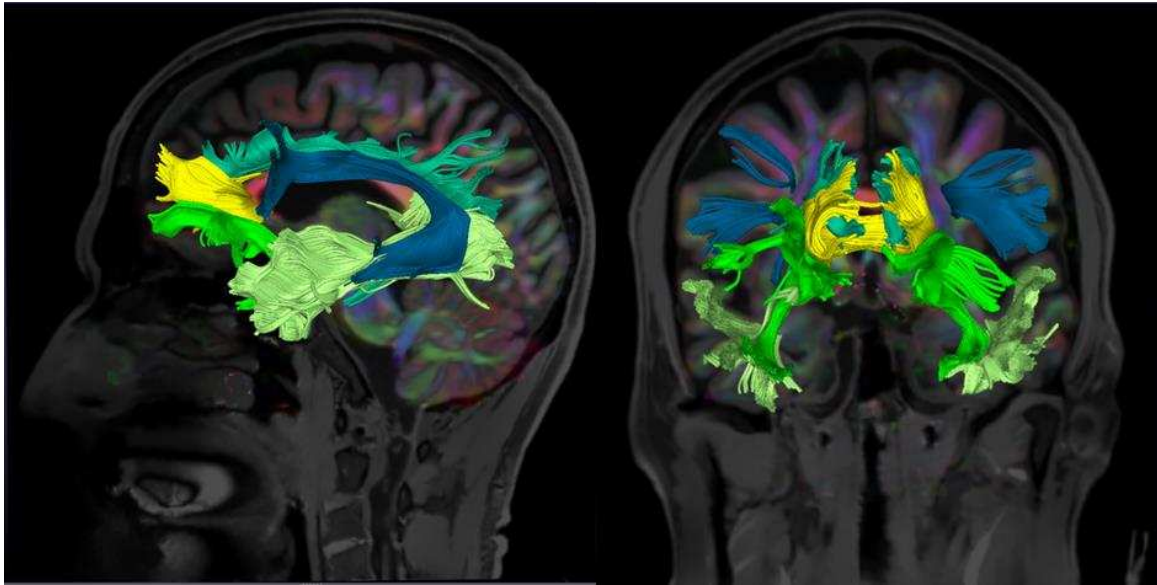


Figure 1. Illustrative reconstruction of the tracts of interest in a sagittal (left) and a coronal (right) view. The cingulum (light blue), the forceps minor (yellow), the uncinate fasciculus (neon green), the inferior longitudinal fasciculus (light green) and the arcuate fasciculus (dark blue) are displayed. These data are from a behavioural variant frontotemporal dementia patient (64 years old, male): the tracts of interest are derived from 3D Slicer and overlaid on the T1-weighted image associated to the fractional anisotropy map.

Statistical analyses

The comparison of diffusion metrics values between bvFTD patients and HC were analysed through a mixed linear model with group as fixed factor, age and gender as random factors. The relationship between neuropsychological scores, behavioural data and DTI metrics of tracts were examined using Spearman correlations and linear regression models. Influence of age and gender on these variables was previously controlled. Model assumptions were checked and the logarithm of the dependent variable was used to achieve normality if needed.

Ethical Statement

This study is part of clinical trial C16-87 sponsored by INSERM. It was granted approval by the local Ethics Committee, or “Comite de Protection des Personnes,” on May 17, 2017 and registered in a public clinical trial registry ([clinicaltrials.gov: NCT03272230](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03272230)). All study participants gave their written informed consent to participate, in line with French ethical guidelines.

Data availability

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author, upon reasonable request, while respecting the anonymity of the participants.

Results

Demographic and neuropsychological subjects' characteristics

Demographic and neuropsychological characteristics of all participants are shown in Table 1. BvFTD patients did not differ in terms of age, gender and education in comparison to HC. As expected, bvFTD patients presented lower scores than HC on MMSE, FAB, on both scores of the Hayling test and on the faux-pas and emotion recognition subtests of the mini-SEA.

Behavioural disinhibition: group comparison

BvFTD patients showed higher *compulsivity* ($W = 219.5$, $p = 0.0046$) and *social disinhibition* ($W = 239.5$, $p = 0.0042$) than HC (Table 1 and Supplementary Fig. 2).

Correlations between cognitive and behavioural disinhibition

Within the patient group, we found a correlation between the Hayling time B-A and the *compulsivity* score ($r = -0.49$, $p = 0.047$) but not with the social disinhibition score. Both *compulsivity* and *social disinhibition* scores were correlated to the emotion recognition score of the mini-SEA ($r = -0.74$, $p = 0.001$ and $r = -0.6$, $p = 0.011$ respectively) (Fig. 2).

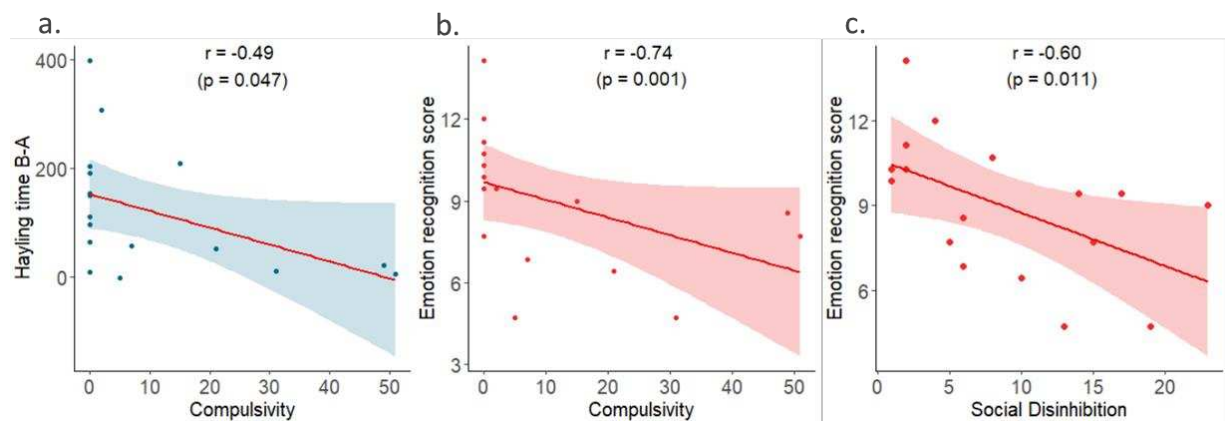


Figure 2. Significant correlations between the Hayling time B-A and compulsivity (a) and between the emotion recognition score and compulsivity (b) and social disinhibition (c). r : Spearman's correlation coefficient, p : p -value derived from the Spearman's correlation.

Voxel-based morphometry: groups' comparison

In comparison to HC, bvFTD patients showed a large area of GM atrophy including bilateral frontal and temporal lobes, the middle cingulate, as well as in bilateral insula and right thalamus ($P < 0.05$, FWE corrected, Supplementary Fig. 3 and Supplementary Table 1).

Voxel-based morphometry: correlations with behaviours

Results of multiple regression analysis relating scores of *compulsivity* and *social disinhibition* to GM atrophy are presented in Fig. 3 and Table 3. *Compulsivity* correlated with reduced GM intensity in right superior and middle temporal gyri, precentral gyrus, thalamus and amygdala. *Social disinhibition* correlated with a large pattern of GM loss including bilateral frontal regions such as the OFC and the cingulate cortex, the bilateral thalamus, the left insula as well as with the right superior temporal gyrus and putamen.

Ancillary correlation analyses with traditional paper-and-pencil tests for cognitive inhibition and social cognition showed that the Hayling error score correlated with GM atrophy in the bilateral frontal lobes, orbitofrontal cortex and thalamus; the emotion recognition score correlated with atrophy in the frontal, orbitofrontal, temporal and cingulate cortices as well as with the thalamus and putamen (Supplementary Table 2). No correlation was found for the Hayling time B-A.

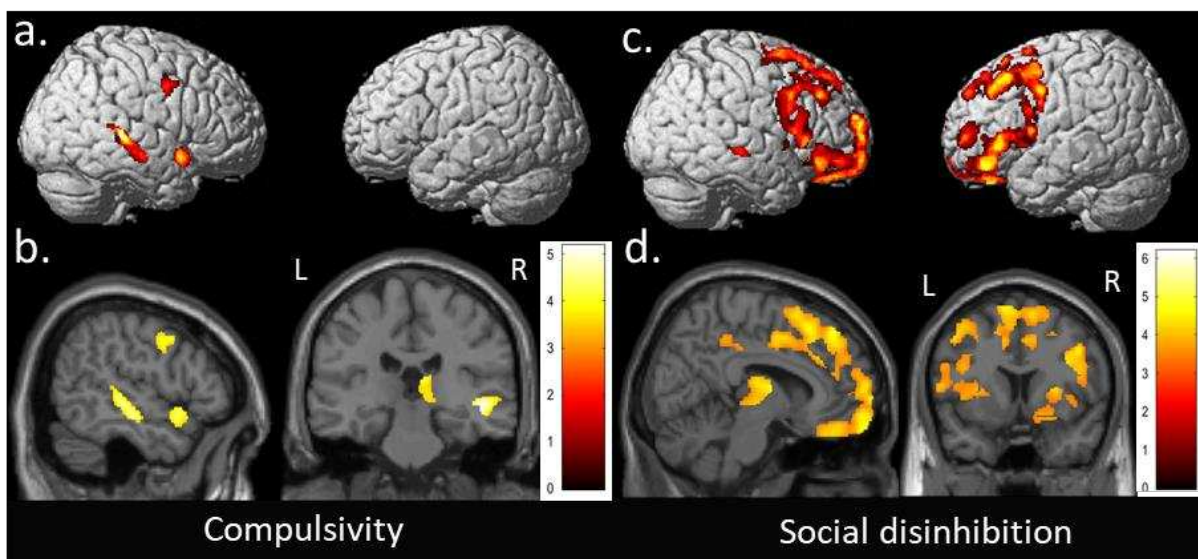


Figure 3. Regions of significant grey matter atrophy associated with compulsivity (a,b) and social disinhibition (c,d) in behavioural variant frontotemporal dementia patients and healthy controls. Results are displayed in neurological convention on the 3-dimensional brain template and on axial and sagittal slices of the MNI standard brain ($P < 0.001$, corrected at cluster level). L: left; R: right.

Table 3. Voxel-based morphometry results showing regions of significant grey matter decrease that correlate with behavioural disinhibition scores in behavioural variant frontotemporal dementia patients and healthy controls.

Region	Hemisphere	MNI coordinates			t-score
		x	y	z	
Compulsivity					
Superior temporal gyrus	Right	50	-26	-5	5.16
Middle temporal gyrus	Right	51	-21	-12	4.88
Superior temporal pole	Right	57	14	-9	4.39
Precentral gyrus	Right	54	2	39	3.97
Thalamus	Right	9	-24	15	4.39
Amygdala	Right	27	2	-17	4.09
Social Disinhibition					
Superior frontal gyrus	Left	-18	32	38	3.79
	Right	17	65	18	5.66
Middle frontal gyrus	Left	-27	30	45	6.18
		-30	56	5	4.51
Middle frontal gyrus	Right	42	14	38	4.69
		38	36	38	4.12
Inferior frontal gyrus, pars opercularis	Left	-39	17	11	4.11
	Right	42	14	36	4.84
Inferior frontal gyrus, pars triangularis	Left	-38	20	8	4.54
	Right	53	23	24	4.10
Orbitofrontal cortex	Left	-36	41	-17	4.47
		-9	32	-26	4.17
	Right	41	53	-15	4.23
		8	63	-21	4.78
Superior temporal gyrus	Right	59	-23	-6	3.93
Anterior cingulate gyrus	Left	-5	36	27	4.27
	Right	9	42	21	3.80
Middle cingulate gyrus	Left	-6	-41	53	4.19
	Right	5	-36	47	4.08
Thalamus	Left	-11	-9	11	4.86
	Right	15	-12	12	5.28
Putamen	Right	29	9	9	4.19
Insula	Left	-36	20	6	4.51

All results are corrected at cluster level, with an extent threshold of 212 voxels for compulsivity and 196 voxels for social disinhibition.

Diffusion tensor imaging: groups' comparison

We investigated DTI metrics values in five white matter tracts connecting grey matter region previously found to correlate with *disinhibition*: cingulum, FM, UF, ILF and AF. Mixed linear models with age and sex as random effects showed significant white matter damage involving all these tracts in bvFTD patients compared to HC. More specifically, bvFTD patients had lower FA and higher MD, RD and AD in the right UF compared with HC. They also had lower FA and higher MD and RD in the right cingulum and AF, the FM and the left UF. Relative to HC, bvFTD patients showed significantly lower FA and higher RD in the left cingulum and AF. They also showed higher MD, RD and AD in the right ILF and higher MD and RD in the left ILF. There was no difference for the CST between bvFTD patients and HC. A summary table of group comparisons for each DTI metric in the six bundles is available in Supplementary Table 3.

Diffusion tensor imaging: correlations with behaviours

By using a step wise regression method, we first found no influence of age or sex on DTI metrics and disinhibition scores. We then used linear regression models to describe the relationship between DTI metrics and disinhibition scores.

The *compulsivity* score was negatively correlated with WM damage (decreased FA or increased MD, RD or AD) in the bilateral cingulum, the bilateral UF, the right ILF and the right AF. *Social disinhibition* was correlated with alteration of the FM, left cingulum and the left UF.

There was also a trend for social disinhibition to positively correlate with RD in the right cingulum ($p = 0.053$; $r = 0.53$). Linear regression models describing the relationship between behavioural disinhibition and FA with a significant p -value are displayed in Fig. 4. Correlation analysis with the cognitive tests showed that the Hayling error score correlated with alteration of the right cingulum, right AF and the left UF; the emotion recognition score correlated with impairments in the bilateral cingulum and the left UF and AF. No correlation was found for the Hayling time B-A. All linear regression models and Spearman's correlation coefficients describing the correlation of disinhibition with DTI metrics extracted from bundles of interest are available in Supplementary Table 4.

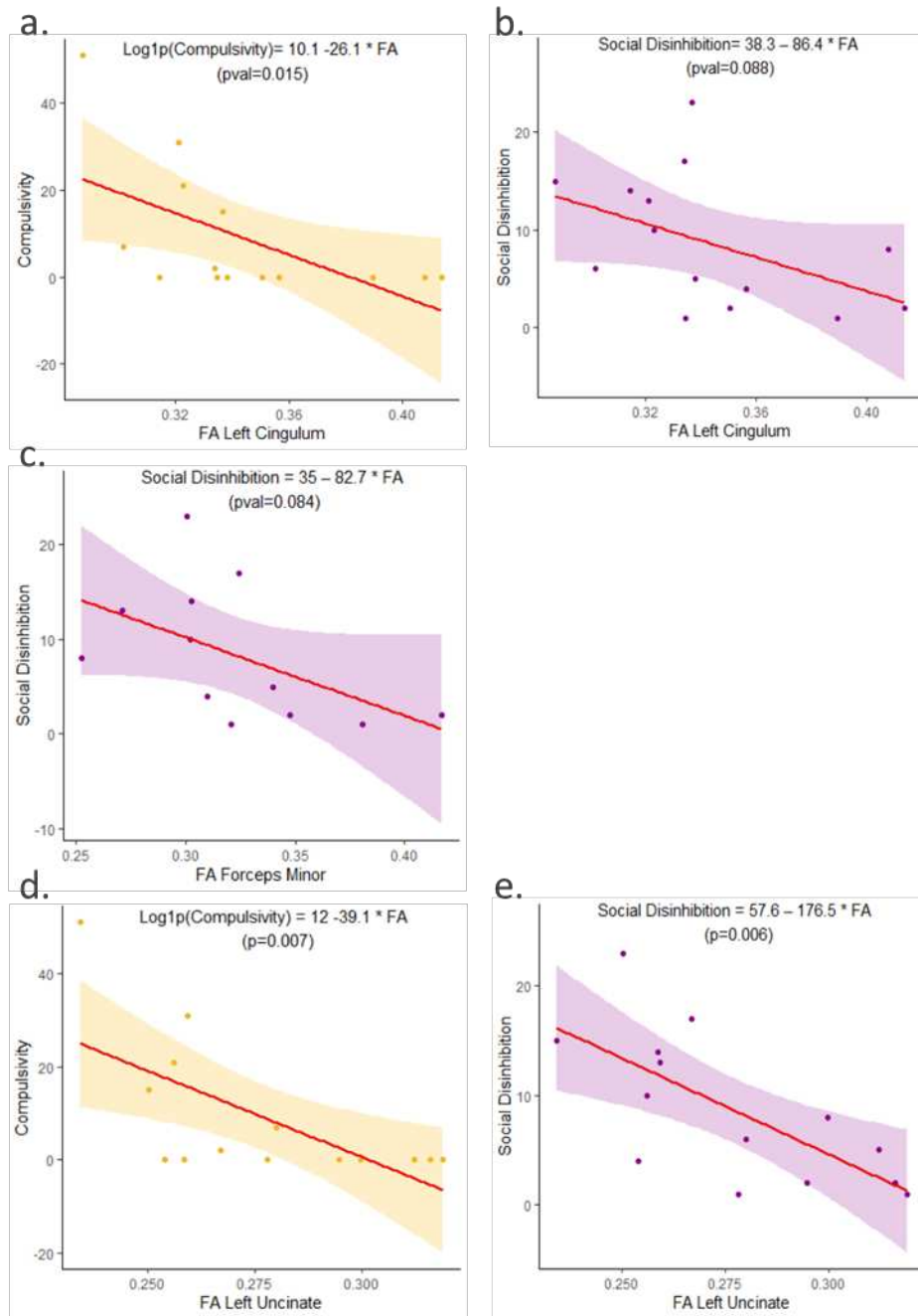


Figure 4. Behavioural disinhibition and fractional anisotropy of white matter tracts. Linear regression model and scatter plots of compulsivity and social disinhibition scores and fractional anisotropy in the left cingulum (a), the forceps minor (b) and the left uncinate fasciculus (c) in behavioural variant frontotemporal dementia patients. Equations and p-values are derived from the linear regression model.

Discussion

In the present work, we used an original semi-ecological approach to identify and assess two specific dimensions of behavioural disinhibition, *compulsivity* and *social disinhibition*, their association with classic cognitive tests, as well as their neuroanatomical correlates. As expected, the observation in our semi-ecological setting was able to characterise patients as more compulsive and socially disinhibited than HC. We found that the behavioural metrics extracted from the semi-ecological task were correlated with cognitive performance: *compulsivity* correlated with Hayling test, and both *compulsivity* and *social disinhibition* correlated with mini-SEA emotion recognition subtest. Finally, *compulsivity* and *social disinhibition* correlated with distinct patterns of grey matter atrophy and white matter bundles impairments, suggesting that these two forms of disinhibition are underpinned by different brain networks. *Compulsivity* mainly correlated with a right-sided brain network, including the right temporal regions and subcortical structures, the right inferior longitudinal and arcuate fasciculi, but also bilateral cingulum and uncinate fasciculus. *Social disinhibition* was associated with a large anterior brain network, including bilateral frontal, orbitofrontal and cingulate regions, as well as subcortical structures, forceps minor, bilateral cingulum and the left uncinate fasciculus.

We will discuss these results taking into account the literature about the relationship of compulsivity and social disinhibition in FTD and other brain disorders with classic cognitive testing, and we will interpret grey matter and white matter findings within the framework of known neural networks.

Behavioural observation and cognitive testing

One of the aims of this work was to estimate the correspondence between our observational approach and classic cognitive tests routinely used in clinical practice.

Direct behavioural observations in the natural environment or in a simulated setting under controlled conditions, associated or not with a structured scenario, are promising methods of exploration of human behavior.⁵⁴ However, we acknowledge that such ecological methods, using naturalistic paradigms, require sophisticated training and are also hard to implement in a clinical context, at least at this stage. To this first *caveat*, we have to add that the classification of disinhibited behaviours in different categories is arbitrary in some way, although based on different data in the literature^{2,13,35} and our previous experience. For this reason, we correlated observed behaviours with classic cognitive assessments to test the reliability of our approach. First, we found that the *compulsivity* score was negatively correlated to the Hayling time B-A. The shorter the reaction time, the more compulsive the patient was. The production of compulsive behaviours was thus associated to difficulties in inhibiting the expected response, these subjects giving a hasty answer which was usually incorrect. Indeed, we also found a correlation among time B-A and number of errors: patients who answered faster were

also those who produced more errors. To our knowledge, this is the first time that this association has been reported, because usually, in pathological conditions altering inhibitory control, there is a lengthening of the response times. It is possible that this paradoxically shortened response time is unique to bvFTD, cognitive inhibition skills being so altered that patients are unable to initiate the inhibition process in order to find an inappropriate word. This element should probably be added to the Hayling test evaluation grid, as a parameter of compulsivity. Secondly, the *social disinhibition* score correlated with the emotion recognition score. The emotion recognition subtest measures the ability to identify the basic facial emotions. In line with our results, in patients with traumatic brain injury, emotion recognition was already correlated with difficulties in social behaviour.^{55,56} In the same vein, patients with orbitofrontal lesions show an impairment in recognition of emotions associated with social inappropriate behaviour.⁵⁷ Furthermore, in schizophrenia, relationships between altered emotion recognition and poor social skills have also been demonstrated.^{58–61} Thus, socially inappropriate behaviours appear to be trans-nosologically related to emotion recognition impairments, at least in part.

In the same perspective, the *compulsivity* score was also associated with difficulties to recognise emotions in the mini-SEA. This finding is consistent with previous results on schizophrenia patients in which the patients' performance on the emotion recognition task was negatively correlated with the number of perseverative errors in the Wisconsin card sorting test, a marker of cognitive inhibition disorders.⁶²

In conclusion, our innovative semi-ecological approach is consistent with results obtained with cognitive tests already widely used in clinical practice and research. If behavioural and cognitive inhibition are commonly distinguished in clinical practice, these two components are intrinsically linked and rely on strong mutual interactions and influences. This distinction makes it possible to use two complementary approaches, including a more objective and direct semi-ecological approach that allows for the differentiation of several subtypes.

Neural networks

Literature regarding the correspondence brain-behaviour in disinhibition remains at least in part non-univocal. This could be partially explained by the high variability of assessment, mainly based on the use of different questionnaires with very low specificity sub-scores. Also, neuroimaging methods applied are not uniform and thus not strictly comparable. In this framework, the current findings attempt to reconcile previous findings by pointing to compulsivity and social disinhibition as emerging from the dysfunction of different distributed network centred on the anterior brain regions and their white matter connections.

In the present study, *compulsivity* correlated with right lateralized brain structures, including temporal cortices, as well as thalamus and amygdala and white matter bundles connecting frontal and temporal regions (Fig. 5a).

Previous studies have demonstrated the role of the temporal lobe and its anatomical connections in compulsive behaviours of FTD.^{24,28,63–65} Interestingly, patients affected by right temporal variant of FTD frequently present compulsive behaviours⁶⁶ while right lateralised semantic dementia patients are described as obsessive, rigid and irritable.⁶⁷ In the same vein, semantic dementia patients with a greater right temporal damage tend to show more obsessive behaviours than semantic dementia patients with a left lateralized brain atrophy.⁶⁸

More generally, the involvement of the temporal cortex has been already widely suggested in obsessive-compulsive disorders (OCD),⁶⁹ as well as in patients affected by temporal lobe epilepsy who have a high prevalence of obsessive-compulsive symptoms compared to the general population.^{70,71} Patients with right hemisphere seizure tend to score higher than left hemisphere patients on the Obsessive-Compulsive Inventory in temporal lobe epilepsy,⁷⁰ while right-sided temporal lobe lesions from haemorrhage or brain infarctions have been associated with the acquisition of OCD.⁷² Furthermore, in stroke, right sided lesions are also more prone to produce stereotypies than left sided lesions.⁷³ Concerning the structural connectivity, a recent review on OCD reported the association between compulsivity and white matter changes within the temporal lobe.⁷⁴ These reported changes are consistent with the present white matter alteration of the uncinate, arcuate and inferior longitudinal fasciculi, bundles connecting the temporal lobes with frontal and more posterior brain areas.

Among the sub-cortical structures, we identified a tight correlation between compulsivity and amygdala and thalamic atrophy. In this vein, more recent neuroimaging evidence in OCD have shown the critical involvement of amygdalo-cortical circuitry, in addition to classic cortico-striatal circuitry, in the pathophysiology of compulsive disorders.⁷⁵

In a network framework, the temporal lobe is the epicentre of a recently described functional neural network, called limbic/semantic-appraisal network (SAN). This network includes bilateral cortical structures such as the temporal poles, the subgenual cingulate cortex, but also subcortical structures such as the caudate, the nucleus accumbens, and the amygdala.^{76–78} Its role, which is not completely clear, is at least in part to elaborate semantically driven personal evaluation. In a recent work of Ranasinghe *et al.*,⁷⁸ bvFTD patients were stratified on the basis of their patterns of brain atrophy. The group defined as having a prevalent damage of SAN, centred on right temporal lobe, showed higher behavioural disinhibition and obsessive behaviours, highlighting the centrality of right SAN

contributions to socioemotional sensitivity. Compulsive behaviours reported in our “observational” scenario range from clear compulsive and repetitive acts (i.e., utilisation behaviour) possibly corresponding to obsessive behaviours reported above, to more complex actions (i.e., eating excessively or eating inappropriate food), that could be also considered as general disinhibited behaviours. Within this framework, compulsivity would be the result of an error in evaluation of what to do in relation to the context, and mainly attributable to the loss of personal semantic references.

Social disinhibition, as evaluated in the present work, was correlated with brain structures within a large cortico-subcortical circuit including frontal, temporal, and cingulate cortices, and thalamus and putamen, as well as WM bundles strictly connected with frontal areas, as forceps minor, cingulum, and uncinate fasciculus (Fig. 5b).

Interestingly, these structures are similar to those reported as being correlated with a poor score in the emotion recognition test. This result is consistent with the previous correlation found between the cognitive and behavioural scores of social deficits: patients with socially inappropriate behaviours also show social cognition impairments and these two types of social deficits involve common cerebral structures.

To our knowledge, only a few studies have focused on social behaviour deficits associated with bvFTD. Most of the literature has investigated social cognition (see review by Christidi *et al.*)⁷⁹ or drawn conclusions about disinhibited social behaviour from questionnaires associating both social and generalised disinhibition such as the NPI.^{9,11} Our results focusing specifically on socially inappropriate behaviours are in line with a previous study distinguishing the NPI questions related to person-based disinhibition and generalised-impulsivity in bvFTD and Alzheimer’s disease patients.¹³ The authors indeed found a correlation between person-based disinhibition severity and the left anterior superior temporal sulcus, in line with our results highlighting the left temporal white matter alteration. Besides, impairments of the orbitofrontal cortex were already reported in altered social behaviour following traumatic brain injuries.⁸⁰ Globally, our results are in agreement with previous studies conducted on anatomical correlates of social disinhibition in various disorders, highlighting the importance of prefrontal and cingulate cortices,^{81,82} the orbitofrontal cortex¹¹ as well as the cingulum,^{18,83,84} the uncinate fasciculus^{18,85} and the forceps minor¹⁸ in impaired social skills.

Functionally, these structures are part of the Salience Network-Frontal (SN-F), a subcomponent of SN recently described by Ranasinghe *et al.*⁷⁸. In their work, the SN-F group had extensive frontal atrophy and showed diminished interpersonal warmth and impairment of complex social cognition. In the same vein, a previous study showed that bvFTD patients with atrophy involving left-lateralised

saliency network structures have reduced pro-social behaviours.⁸⁶ Also, FTD patients show deficits in activating complex motions such as embarrassment,⁸⁷ which could explain why these patients are more likely to violate social norms. Finally, O’Callaghan *et al.*⁸² applied a neuroeconomic task assessing specifically fairness, prosocial and punishing behaviours to investigate social norm compliance in bvFTD. They demonstrated that more complex normative behaviours (prosociality, punishment) require integration of contextual social information and are associated with atrophy in key fronto-striatal regions, such as bilateral orbitofrontal, anterior cingulate, right inferior frontal gyrus, left anterior insula as well as bilateral putamen. These are the same regions we have identified in the present work. Within this framework, social disinhibition would be due to an inability to generate complex social reasoning, including the adherence to social rules when interacting with others.

Focusing on studies targeting FTD patients, using specific measures of disinhibition and advanced imaging analysis methods, the orbitofrontal and insula cortices seem to be the most important regions implicated in disinhibition.^{9,10,18,88,89} Farb *et al.*⁸⁹ identified in patients with bvFTD elevated prefrontal connectivity which was in turn associated with more severe behavioural dysfunction. In particular brain activity at the level of left insula correlated with disinhibition, as measured by the Frontal Behavioral Inventory scale.⁸⁹ Moreover, in a study which classified bvFTD patients based on their behaviour (apathetic vs disinhibited) multivariate analyses showed that orbitofrontal, but also dorsolateral prefrontal, and caudate nucleus were sufficient to identify the disinhibited subgroup.⁹⁰

Limitations

The present study has some limitations. Firstly, we acknowledge the small sample size of bvFTD patients, the difficulty of recruitment being partly explained by our “heavy” protocol (two days of experimental protocol including extensive neuropsychological testing, behavioural assessment and MRI acquisition). In addition, we applied highly selective inclusion criteria (e.g., MMSE score >20) due to the need to include patients at a very early stage, which reduced the number of patients available for the study. At the same time, this allowed us to explore in details patients in the early stages of the disease while avoiding the confounding effect of advanced neurodegeneration on behaviour. Another limitation concerns the subjectivity of the behavioural evaluation since the design involves a non-blinded encoding of the videos. However, this was controlled by the high level of intercoder reliability. Finally, we did not investigate WM pathways connecting cortical and subcortical structures (ex. cortico-striatal connections), for limits concerning the algorithm of reconstruction of WM tracts (very difficult reconstruction of highly crossing fibres). WM imaging of these pathways would probably constitute an interesting complement to our present models (Fig. 5).

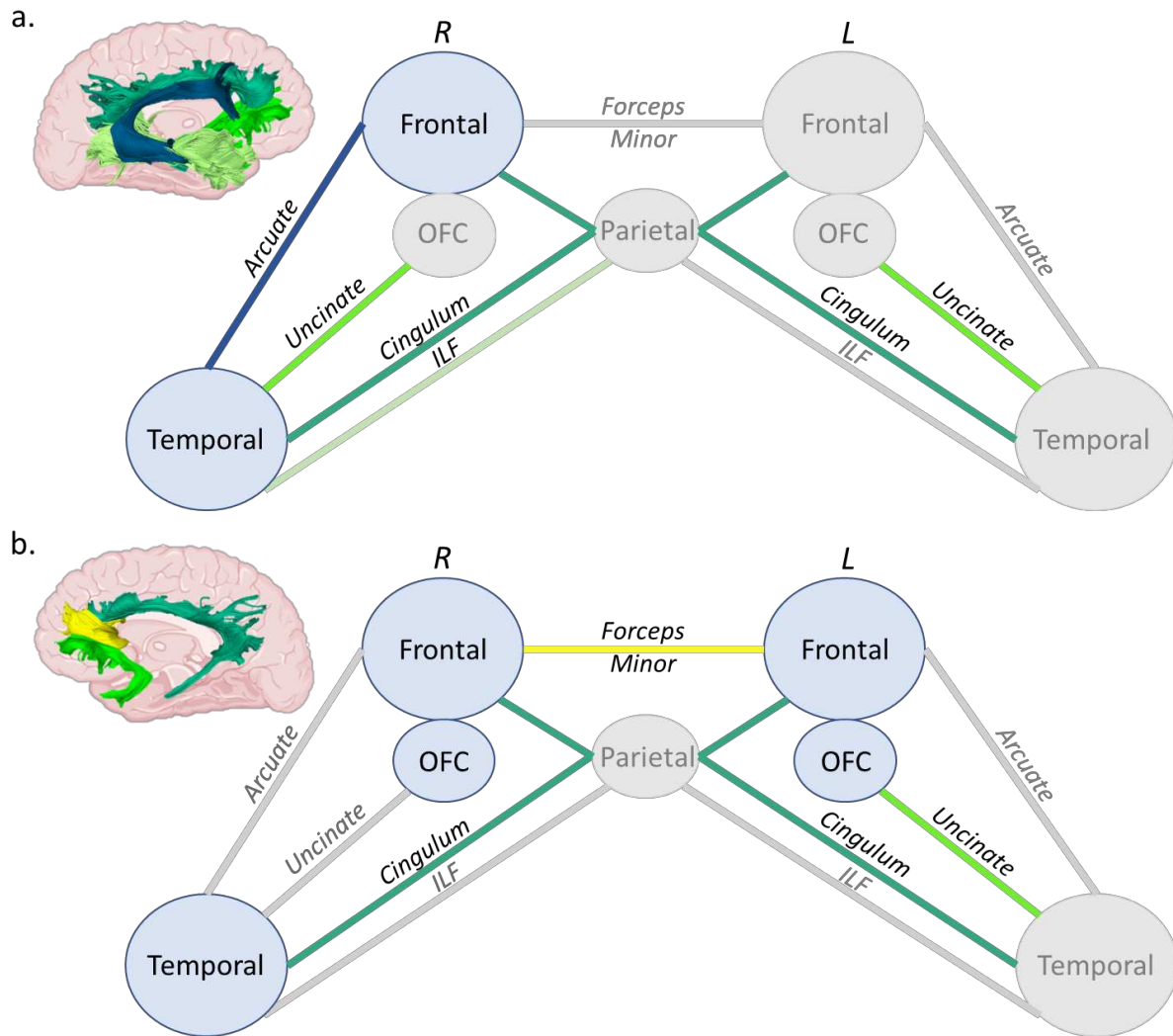


Figure 5. White matter bundles studied and cortical regions connected through them. In (a) and (b) cortical regions and white matter tracts involved in compulsivity and social disinhibition respectively. Each white matter bundle is represented in a specific colour according to the Figure 1. Bundles involved in compulsivity and social disinhibition are represented in colour, those not involved are shown in greyscale. See also Supplementary Table 4 for statistical significance. Abbreviations = ILF: Inferior longitudinal fasciculus; L: Left; OFC; Orbitofrontal cortex; R: Right.

In conclusion, by combining an ecologically valid behavioural approach with the study of neuroanatomy, we explored the multifaceted nature of disinhibition and found different networks implicated in two main categories of inhibition deficits. We showed that compulsivity is mostly related to the integrity of the right temporal lobe, and thalamus and amygdala sub-cortical structures, and their connections with frontal lobe through the cingulum, the UF, the AF and the ILF. These regions and connections correspond to the semantic appraisal network. Generally speaking, compulsivity would be the result of an error in evaluation of what to do in relation to the context. We found social disinhibition related to the integrity of bilateral frontal, temporal and cingulate regions, and their connections through the forceps minor, the UF and cingulum. These regions and connections correspond to the frontal component of salience network. Within this framework, social disinhibition can be resumed as the inability to generate socially complex reasoning. Differences between compulsivity and social disinhibition networks are not only a difference of lesion intensity but of very distinct networks. Finally, our semi-ecological approach could be further used to explore the context of occurrence of these troubles and promises great implications in clinical practice to improve the detection and the management of these disorders in dementia.

Acknowledgements

Delphine Tanguy is supported by École Normale Supérieure Paris-Saclay. Raffaella Migliaccio is supported by France Alzheimer, Fondation Recherche Alzheimer, and Philippe Chatrier Foundations, and by Rosita Gomez association.

We sincerely acknowledge the participants and caregivers for their involvement in this study.

Funding

This study was funded by the program “Investissements d’avenir” ANR-10-IAIHU-06; the “Fondation pour la recherche médicale”, FRM DEQ20150331725, frm.org; and by ENEDIS, enedis.fr.

Competing interests

The authors report no competing interests.

Supplementary material

Supplementary material is available at *Brain* online.

Appendix 1

Collaborators.

ECOCAPTURE study group: Bénédicte Batrancourt, Carole Azuar, Bruno Dubois, Karen Lecouturier, Carla Matos Araujo, Estelle Janvier, Aline Jourdain, Armelle Rametti-Lacroux, Johan Ferrand-Verdejo, Louis Bonnefous, Flore Pochan-Leva, Lucie Jeanne, Mathilde Joulié, Vincent Guillemot, David Bendetowicz, Guilhem Carle, Julie Socha, Fanny Pineau, Frédéric Marin, Yongjian Liu, Pierre Mullot, Aymen Mousli, Delphine Tanguy, Valérie Godefroy, Idil Sezer, Daphné Tessereau-Barbot, Anais Raud, Emmanuel Cognat, Manon Le Bozec, Arabella Bouzigues, Vincent Le Du, Stéphanie Bombois, Camille Simard, Paolo Fulcheri, Hortense Guitton, Caroline Peltier, François-Xavier Lejeune, Lars Jorgensen, Isabelle Le Ber, Louise-Laure Mariani, Jean-Christophe Corvol, Raffaella Migliaccio, Richard Levy.

References

1. Miller B, Llibre Guerra JJ. Frontotemporal dementia. In: *Handbook of Clinical Neurology*. Vol 165. Elsevier; 2019:33-45. doi:10.1016/B978-0-444-64012-3.00003-4
2. Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(9):2456-2477. doi:10.1093/brain/awr179
3. Davis JD, Tremont G. Impact of Frontal Systems Behavioral Functioning in Dementia on Caregiver Burden. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19(1):43-49. doi:10.1176/appi.neuropsych.19.1.43
4. Cheng S-T. Dementia Caregiver Burden: a Research Update and Critical Analysis. *Curr Psychiatry Rep*. 2017;19(9). doi:10.1007/s11920-017-0818-2
5. Aron AR. The Neural Basis of Inhibition in Cognitive Control. *Neuroscientist*. 2007;13(3):214-228. doi:10.1177/1073858407299288
6. Wilson SP, Kipp K. The Development of Efficient Inhibition: Evidence from Directed-Forgetting Tasks. *Developmental Review*. 1998;18(1):86-123. doi:10.1006/drev.1997.0445
7. Harnishfeger KK. The development of cognitive inhibition. In: *Interference and Inhibition in Cognition*. Elsevier; 1995:175-204. doi:10.1016/B978-012208930-5/50007-6
8. Migliaccio R, Tanguy D, Bouzigues A, et al. Cognitive and behavioural inhibition deficits in neurodegenerative dementias. *Cortex*. 2020;131:265-283. doi:10.1016/j.cortex.2020.08.001
9. Peters F, Perani D, Herholz K, et al. Orbitofrontal Dysfunction Related to Both Apathy and Disinhibition in Frontotemporal Dementia. *DEM*. 2006;21(5-6):373-379. doi:10.1159/000091898
10. Massimo L, Powers C, Moore P, et al. Neuroanatomy of Apathy and Disinhibition in Frontotemporal Lobar Degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;27(1):96-104. doi:10.1159/000194658
11. Krueger CE, Laluz V, Rosen HJ, Neuhaus JM, Miller BL, Kramer JH. Double dissociation in the anatomy of socioemotional disinhibition and executive functioning in dementia. *Neuropsychology*. 2011;25(2):249-259. doi:10.1037/a0021681
12. Zamboni G, Huey ED, Krueger F, Nichelli PF, Grafman J. Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia: Insights into their neural correlates. *Neurology*. 2008;71(10):736-742. doi:10.1212/01.wnl.0000324920.96835.95
13. Paholpak P, Carr AR, Barsuglia JP, et al. Person-Based Versus Generalized Impulsivity Disinhibition in Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2016;29(6):344-351. doi:10.1177/0891988716666377
14. O'Connor CM, Landin-Romero R, Clemson L, et al. Behavioral-variant frontotemporal dementia. *Neurology*. 2017;89(6):570-577. doi:10.1212/WNL.0000000000004215

15. Rosen HJ, Allison SC, Schauer GF, Gorno-Tempini ML, Weiner MW, Miller BL. Neuroanatomical correlates of behavioural disorders in dementia. *Brain*. 2005;128(11):2612-2625. doi:10.1093/brain/awh628
16. García HS, Reyes P, Santacruz J, Baez S, Ibañez A, Matallana D. Clinical, neuropsychological and neural correlates underlying the first symptoms in Behavioral Variant of Fronto Temporal Dementia (bvFTD). *Journal of the Neurological Sciences*. 2015;357:e12-e13. doi:10.1016/j.jns.2015.08.116
17. Hornberger M, Geng J, Hodges JR. Convergent grey and white matter evidence of orbitofrontal cortex changes related to disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*. 2011;134(Pt 9):2502-2512. doi:10.1093/brain/awr173
18. Santillo AF, Lundblad K, Nilsson M, et al. Grey and White Matter Clinico-Anatomical Correlates of Disinhibition in Neurodegenerative Disease. *PLoS One*. 2016;11(10). doi:10.1371/journal.pone.0164122
19. Borroni B, Brambati SM, Agosti C, et al. Evidence of White Matter Changes on Diffusion Tensor Imaging in Frontotemporal Dementia. *Archives of Neurology*. 2007;64(2):246. doi:10.1001/archneur.64.2.246
20. Sheelakumari R, Bineesh C, Varghese T, Kesavadas C, Verghese J, Mathuranath PS. Neuroanatomical correlates of apathy and disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain Imaging and Behavior*. Published online July 4, 2019. doi:10.1007/s11682-019-00150-3
21. Powers JP, Massimo L, McMillan CT, et al. White Matter Disease Contributes to Apathy and Disinhibition in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Cogn Behav Neurol*. 2014;27(4):206-214. doi:10.1097/WNN.0000000000000044
22. Batrancourt B, Lecouturier K, Ferrand-Verdejo J, et al. Exploration Deficits Under Ecological Conditions as a Marker of Apathy in Frontotemporal Dementia. *Front Neurol*. 2019;10:941. doi:10.3389/fneur.2019.00941
23. Godefroy V, Tanguy D, Bouzigues A, et al. Frontotemporal dementia subtypes based on behavioral inhibition deficits. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2021;13(1):e12178. doi:https://doi.org/10.1002/dad2.12178
24. Snowden J, Bathgate D, Varma A, Blackshaw A, Gibbons Z, Neary D. Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;70(3):323-332. doi:10.1136/jnnp.70.3.323
25. Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW. Impulsivity, Compulsivity, and Top-Down Cognitive Control. *Neuron*. 2011;69(4):680-694. doi:10.1016/j.neuron.2011.01.020
26. Fineberg NA, Chamberlain SR, Goudriaan AE, et al. New developments in human neurocognition: clinical, genetic, and brain imaging correlates of impulsivity and compulsivity. *CNS Spectr*. 2014;19(1):69-89. doi:10.1017/S1092852913000801
27. Fineberg NA, Apergis-Schoute AM, Vaghi MM, et al. Mapping Compulsivity in the DSM-5 Obsessive Compulsive and Related Disorders: Cognitive Domains, Neural Circuitry, and Treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21(1):42-58. doi:10.1093/ijnp/pyx088

28. Rosso SM, Roks G, Stevens M, et al. Complex compulsive behaviour in the temporal variant of frontotemporal dementia. *Journal of Neurology*. 2001;248(11):965-970. doi:10.1007/s004150170049
29. Seeley WW. Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2019;25(1):76-100. doi:10.1212/CON.0000000000000698
30. Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. *The Lancet*. 2015;386(10004):1672-1682. doi:10.1016/S0140-6736(15)00461-4
31. Desmarais P, Lanctôt KL, Masellis M, Black SE, Herrmann N. Social inappropriateness in neurodegenerative disorders. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(2):197-207. doi:10.1017/S1041610217001260
32. Burgess PW, Shallice T. Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*. 1996;34(4):263-272. doi:10.1016/0028-3932(95)00104-2
33. Montembeault M, Sayah S, Rinaldi D, et al. Cognitive inhibition impairments in presymptomatic *C9orf72* carriers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Published online February 13, 2020;jnnp-2019-322242. doi:10.1136/jnnp-2019-322242
34. Funkiewiez A, Bertoux M, de Souza LC, Lévy R, Dubois B. The SEA (Social Cognition and Emotional Assessment): A clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology*. 2012;26(1):81-90. doi:10.1037/a0025318
35. Snowden JS, Neary D, Mann DM. Frontotemporal dementia. *The British journal of psychiatry*. 2002;180(2):140-143.
36. Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*. 2007;38(1):95-113. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.07.007
37. Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*. 2000;11(6 Pt 1):805-821. doi:10.1006/nimg.2000.0582
38. Sollberger M, Stanley CM, Wilson SM, et al. Neural Basis of Interpersonal Traits in Neurodegenerative Diseases. *Neuropsychologia*. 2009;47(13):2812-2827. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.06.006
39. Strikwerda-Brown C, Ramanan S, Goldberg Z-L, et al. The interplay of emotional and social conceptual processes during moral reasoning in frontotemporal dementia. *Brain*. 2021;144(3):938-952. doi:10.1093/brain/awaa435
40. Rolls ET, Huang C-C, Lin C-P, Feng J, Joliot M. Automated anatomical labelling atlas 3. *NeuroImage*. 2020;206:116189. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116189
41. Descoteaux M, Wiest-Daesslé N, Prima S, Barillot C, Deriche R. Impact of Rician adapted Non-Local Means filtering on HARDI. *Med Image Comput Comput Assist Interv*. 2008;11(Pt 2):122-130. doi:10.1007/978-3-540-85990-1_15
42. Tustison NJ, Avants BB, Cook PA, et al. N4ITK: improved N3 bias correction. *IEEE Trans Med Imaging*. 2010;29(6):1310-1320. doi:10.1109/TMI.2010.2046908

43. Iglesias JE, Liu C-Y, Thompson PM, Tu Z. Robust brain extraction across datasets and comparison with publicly available methods. *IEEE Trans Med Imaging*. 2011;30(9):1617-1634. doi:10.1109/TMI.2011.2138152
44. Tournier J-D, Smith R, Raffelt D, et al. MRtrix3: A fast, flexible and open software framework for medical image processing and visualisation. *Neuroimage*. 2019;202:116137. doi:10.1016/j.neuroimage.2019.116137
45. Norton I, Essayed WI, Zhang F, et al. SlicerDMRI: Open Source Diffusion MRI Software for Brain Cancer Research. *Cancer Res*. 2017;77(21):e101-e103. doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-0332
46. Zhang F, Noh T, Juvekar P, et al. SlicerDMRI: Diffusion MRI and Tractography Research Software for Brain Cancer Surgery Planning and Visualization. *JCO Clin Cancer Inform*. 2020;4:299-309. doi:10.1200/CCI.19.00141
47. Johnson H, Harris G, Williams K. BRAINSFit: Mutual Information Rigid Registrations of Whole-Brain 3D Images, Using the Insight Toolkit. Published online 2007:11.
48. Alexander DC, Pierpaoli C, Basser PJ, Gee JC. Spatial transformations of diffusion tensor magnetic resonance images. *IEEE Trans Med Imaging*. 2001;20(11):1131-1139. doi:10.1109/42.963816
49. Haegelen C, Coupé P, Fonov V, et al. Automated segmentation of basal ganglia and deep brain structures in MRI of Parkinson's disease. *Int J Comput Assist Radiol Surg*. 2013;8(1):99-110. doi:10.1007/s11548-012-0675-8
50. Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, et al. Reproducibility of Quantitative Tractography Methods Applied to Cerebral White Matter. *Neuroimage*. 2007;36(3):630-644. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.02.049
51. Catani M, Thiebautdeschotten M. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*. 2008;44(8):1105-1132. doi:10.1016/j.cortex.2008.05.004
52. Migliaccio R, Agosta F, Scola E, et al. Ventral and dorsal visual streams in posterior cortical atrophy: A DT MRI study. *Neurobiol Aging*. 2012;33(11):2572-2584. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.025
53. Forkel SJ, Rogalski E, Drossinos Sancho N, et al. Anatomical evidence of an indirect pathway for word repetition. *Neurology*. 2020;94(6):e594-e606. doi:10.1212/WNL.0000000000008746
54. Burgess PW, Stuss DT. Fifty Years of Prefrontal Cortex Research: Impact on Assessment. *Journal of the International Neuropsychological Society*. 2017;23(9-10):755-767. doi:10.1017/S1355617717000704
55. Milders M, Ietswaart M, Crawford JR, Currie D. Social behavior following traumatic brain injury and its association with emotion recognition, understanding of intentions, and cognitive flexibility. *J Inter Neuropsych Soc*. 2008;14(02). doi:10.1017/S1355617708080351
56. May M, Milders M, Downey B, et al. Social Behavior and Impairments in Social Cognition Following Traumatic Brain Injury. *J Int Neuropsychol Soc*. 2017;23(5):400-411. doi:10.1017/S1355617717000182
57. Jonker FA, Jonker C, Scheltens P, Scherder EJA. The role of the orbitofrontal cortex in cognition and behavior. *Reviews in the Neurosciences*. 2015;26(1):1-11. doi:10.1515/revneuro-2014-0043

58. Hooker C, Park S. Emotion processing and its relationship to social functioning in schizophrenia patients. *Psychiatry Research*. 2002;112(1):41-50. doi:10.1016/S0165-1781(02)00177-4
59. Fett A-KJ, Viechtbauer W, Dominguez M-G, Penn DL, van Os J, Krabbendam L. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011;35(3):573-588. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.07.001
60. Pelletier AL, Dean DJ, Lunsford-Avery JR, et al. Emotion recognition and social/role dysfunction in non-clinical psychosis. *Schizophrenia Research*. 2013;143(1):70-73. doi:10.1016/j.schres.2012.10.039
61. Horton LE, Bridgwater MA, Haas GL. Emotion recognition and social skills in child and adolescent offspring of parents with schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*. 2017;22(3):175-185. doi:10.1080/13546805.2017.1297223
62. Brüne M. Emotion recognition, 'theory of mind,' and social behavior in schizophrenia. *Psychiatry Research*. 2005;133(2-3):135-147. doi:10.1016/j.psychres.2004.10.007
63. McMurtray AM, Chen AK, Shapira JS, et al. Variations in regional SPECT hypoperfusion and clinical features in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2006;66(4):517-522. doi:10.1212/01.wnl.0000197983.39436.e7
64. Perry DC, Whitwell JL, Boeve BF, et al. Voxel-based morphometry in patients with obsessive-compulsive behaviors in behavioral variant frontotemporal dementia. *Eur J Neurol*. 2012;19(6):911-917. doi:10.1111/j.1468-1331.2011.03656.x
65. Cagnin A, Formentin C, Pompanin S, et al. Simple motor stereotypies are not specific features of behavioural frontotemporal dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2014;85(8):945-946. doi:10.1136/jnnp-2013-307471
66. Ulugut Erkoyun H, Groot C, Heilbron R, et al. A clinical-radiological framework of the right temporal variant of frontotemporal dementia. *Brain*. 2020;143(9):2831-2843. doi:10.1093/brain/awaa225
67. Kamminga J, Kumfor F, Burrell JR, Piguet O, Hodges JR, Irish M. Differentiating between right-lateralised semantic dementia and behavioural-variant frontotemporal dementia: an examination of clinical characteristics and emotion processing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(10):1082-1088. doi:10.1136/jnnp-2014-309120
68. Pozueta A, Lage C, García-Martínez M, et al. Cognitive and Behavioral Profiles of Left and Right Semantic Dementia: Differential Diagnosis with Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease. *JAD*. 2019;72(4):1129-1144. doi:10.3233/JAD-190877
69. Choi J-S, Kim H-S, Yoo SY, et al. Morphometric alterations of anterior superior temporal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*. 2006;23(5):290-296. doi:https://doi.org/10.1002/da.20171
70. Isaacs KL, Philbeck JW, Barr WB, Devinsky O, Alper K. Obsessive-compulsive symptoms in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004;5(4):569-574. doi:10.1016/j.yebeh.2004.04.009

71. Monaco F, Cavanna A, Magli E, et al. Obsessionality, obsessive–compulsive disorder, and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2005;7(3):491-496. doi:10.1016/j.yebeh.2005.07.003
72. Figeo M, Wielaard I, Mazaheri A, Denys D. Neurosurgical targets for compulsivity: What can we learn from acquired brain lesions? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2013;37(3):328-339. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.01.005
73. Shukla T, Pandey S. Stereotypies in adults: a systematic review. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*. 2020;54(4):11.
74. Robbins TW, Vaghi MM, Banca P. Obsessive-Compulsive Disorder: Puzzles and Prospects. *Neuron*. 2019;102(1):27-47. doi:10.1016/j.neuron.2019.01.046
75. Milad MR, Rauch SL. Obsessive Compulsive Disorder: Beyond Segregated Cortico-striatal Pathways. *Trends Cogn Sci*. 2012;16(1):43-51. doi:10.1016/j.tics.2011.11.003
76. Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*. 2009;62(1):42-52. doi:10.1016/j.neuron.2009.03.024
77. Guo CC, Gorno-Tempini ML, Gesierich B, et al. Anterior temporal lobe degeneration produces widespread network-driven dysfunction. *Brain*. 2013;136(10):2979-2991. doi:10.1093/brain/awt222
78. Ranasinghe KG, Rankin KP, Lobach IV, et al. Cognition and neuropsychiatry in behavioral variant frontotemporal dementia by disease stage. *Neurology*. 2016;86(7):600-610. doi:10.1212/WNL.0000000000002373
79. Christidi F, Migliaccio R, Santamaría-García H, Santangelo G, Trojsi F. Social Cognition Dysfunctions in Neurodegenerative Diseases: Neuroanatomical Correlates and Clinical Implications. *Behavioural Neurology*. 2018;2018:1-18. doi:10.1155/2018/1849794
80. Osborne-Crowley K, McDonald S. A review of social disinhibition after traumatic brain injury. *Journal of Neuropsychology*. 2018;12(2):176-199. doi:10.1111/jnp.12113
81. Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Current Opinion in Neurobiology*. 2001;11(2):231-239. doi:10.1016/S0959-4388(00)00202-6
82. O’Callaghan C, Bertoux M, Irish M, et al. Fair play: social norm compliance failures in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain*. 2016;139(1):204-216. doi:10.1093/brain/awv315
83. Herbet G, Lafargue G, Bonnetblanc F, Moritz-Gasser S, Menjot de Champfleury N, Duffau H. Inferring a dual-stream model of mentalizing from associative white matter fibres disconnection. *Brain*. 2014;137(Pt 3):944-959. doi:10.1093/brain/awt370
84. Herbet G, Lafargue G, Moritz-Gasser S, et al. A disconnection account of subjective empathy impairments in diffuse low-grade glioma patients. *Neuropsychologia*. 2015;70:165-176. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.015
85. Samson AC, Dougherty RF, Lee IA, Phillips JM, Gross JJ, Hardan AY. White matter structure in the uncinate fasciculus: Implications for socio-affective deficits in Autism Spectrum Disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 2016;255:66-74. doi:10.1016/j.psychresns.2016.08.004

86. Sturm VE, Sible IJ, Datta S, et al. Resting parasympathetic dysfunction predicts prosocial helping deficits in behavioral variant frontotemporal dementia. *Cortex*. 2018;109:141-155. doi:10.1016/j.cortex.2018.09.006
87. Sturm VE, Rosen HJ, Allison S, Miller BL, Levenson RW. Self-conscious emotion deficits in frontotemporal lobar degeneration. *Brain*. 2006;129(Pt 9):2508-2516. doi:10.1093/brain/awl145
88. Seeley WW. Anterior insula degeneration in frontotemporal dementia. *Brain Struct Funct*. 2010;214(5):465-475. doi:10.1007/s00429-010-0263-z
89. Farb NAS, Grady CL, Strother S, et al. Abnormal network connectivity in frontotemporal dementia: Evidence for prefrontal isolation. *Cortex*. 2013;49(7):1856-1873. doi:10.1016/j.cortex.2012.09.008
90. Santamaría-García H, Reyes P, García A, et al. First Symptoms and Neurocognitive Correlates of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016;54(3):957-970. doi:10.3233/JAD-160501

Supplementary material

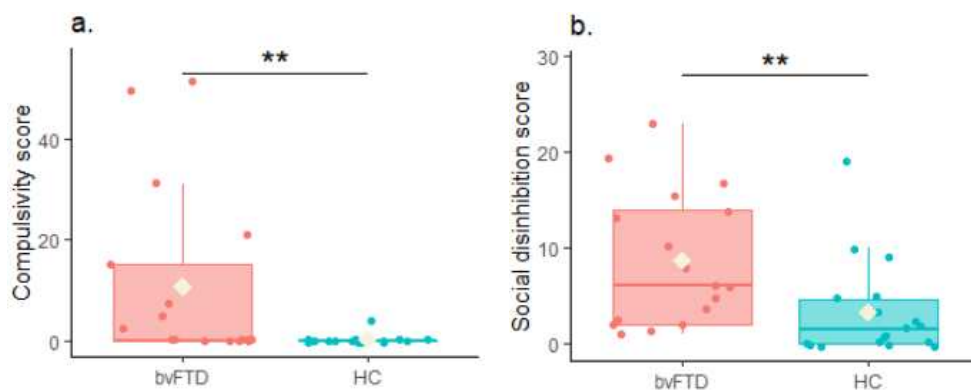
DTI tractography study: Regions of interest (ROI) delineation

ROIs were delineated in both hemispheres as follows:

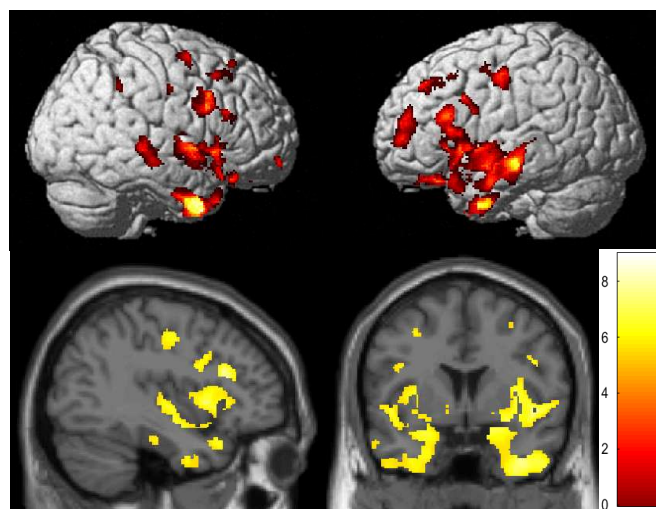
- Cingulum ROI: a single ROI covering the entire cingulate region above the corpus callosum (CC) on midsagittal fractional anisotropy (FA) slices;
- Uncinate Fasciculus ROIs: a two-ROI approach was used with the orbitofrontal cortex defined on axial slices as the first ROI and the second drawn on coronal FA slices in the right and left anterior temporal lobes;
- Forceps minor ROI: a single ROI including the rostrum of the CC and the ventral half of the genu of the CC, on sagittal FA slices;
- Inferior longitudinal fasciculus ROIs: a two-ROI approach was used with the first ROI drawn on coronal FA slices around the white matter of anterior temporal lobe and the second ROI defined on coronal FA slices around the occipital white matter lying at the end of the corpus callosum;
- Arcuate fasciculus ROIs: a two-ROI approach was used with the first ROI drawn on coronal FA slices selected at the middle of the posterior limb of internal capsule (the core of the superior longitudinal fasciculus (SLF) was identified as an intense triangle-shape green structure). To select the temporal component of the SLF only, the second ROI was drawn on axial FA slices, including the entire descending portion of the SLF, that is the arcuate fasciculus connecting frontal to temporal regions;
- Corticospinal tract ROIs: a two-ROI approach was used with the motor area as the first ROI, defined on axial FA slices anterior to the central sulcus, and the second ROI defined in the internal capsule.



Supplementary Figure 1. Ecological setting (PRISME platform, Brain Institute, Paris): view of the waiting-room (The Observer XT®, Noldus).



Supplementary Figure 2. Scores of compulsivity (a) and social disinhibition (b) in behavioural variant frontotemporal dementia patients and healthy controls. $**P < 0.01$, Wilcoxon rank sum test.



Supplementary Figure 3. Voxel-based morphometry results showing regions of significant grey matter decrease in behavioural variant frontotemporal dementia patients compared to healthy controls. All results corrected at $P < 0.05$ FWE, with an extent threshold of 35 voxels.

Supplementary Table 1. Voxel-based morphometry results showing regions of significant grey matter decrease in behavioural variant frontotemporal dementia patients compared to healthy controls.

Region	Hemisphere	MNI coordinates			t-score
		x	y	z	
Superior frontal gyrus	Left	-30	50	18	7.52
		-23	35	41	7.31
	Right	30	-2	60	6.59
		18	29	54	5.95
Middle frontal gyrus	Right	30	16	45	6.32
	Left	26	62	-12	5.82
Pars opercularis, inferior frontal gyrus		Left	-38	6	24
	Right	42	14	28	7.86
	Right	50	24	22	5.93
Pars Triangularis, inferior frontal gyrus					
Precentral gyrus	Right	45	-12	38	5.64
Postcentral gyrus	Left	-44	-14	48	6.54
Middle cingulate	Right	6	-14	46	6.92
		2	17	39	6.20
Superior temporal gyrus	Right	50	-28	3	6.53
Superior temporal pole	Right	48	21	-16	6.78
Middle temporal pole	Right	50	14	-32	5.53
Inferior parietal gyrus	Right	48	-45	39	6.58
Thalamus	Right	6	-18	14	8.95
Insula	Left	-42	-10	-4	7.92
	Right	46	0	-2	8.12

All results corrected at $P < 0.05$ FWE, with an extent threshold of 35 voxels.

Supplementary Table 2. Voxel-based morphometry results showing regions of significant grey matter decrease that correlate with cognitive performances.

Region	Hemisphere	MNI coordinates			t-score
		x	y	z	
Hayling error score					
Superior frontal gyrus	Right	21	60	-6	7.90
		26	18	48	6.13
Medial superior frontal gyrus	Right	8	41	39	6.76
Middle frontal gyrus	Right	30	39	-14	7.72
Pars opercularis, inferior frontal gyrus	Right	56	15	12	5.71
Supplementary motor area	Right	5	14	57	5.72
Insula	Left	-36	20	-2	7.86
Thalamus	Right	9	-6	11	5.68
MiniSEA Recognition					
Superior frontal gyrus	Left	-20	9	62	4.65
	Right	27	-3	60	6.54
		20	27	56	6.53
Middle frontal gyrus	Left	-27	30	41	7.10
	Right	-33	48	26	6.81
		38	42	15	7.06
Pars opercularis, inferior frontal gyrus	Right	47	14	29	6.88
Pars triangularis, inferior frontal gyrus	Left	-45	27	18	6.67
Orbitofrontal cortex	Right	30	32	-12	6.86
Supplementary motor area	Left	-14	-14	66	3.96
Superior temporal gyrus	Right	62	-42	11	6.52
Middle temporal gyrus	Left	-60	-32	-2	6.14
	Right	53	-24	-8	6.44
Middle cingulate gyrus	Left	-3	-3	47	6.5
		-11	-24	45	5.59
	Right	2	23	35	6.20
		9	-14	48	5.70
Post central gyrus	Left	-44	-12	48	5.75
Supplementary motor area	Right	-48	-8	5	5.71
Thalamus	Left	-11	-9	14	8.58
	Right	11	-6	11	7.64
Putamen	Left	-29	5	9	5.74
	Right	24	9	-11	6.41

All results corrected at $P < 0.05$ FWE, with an extent threshold of 30 voxels.

Supplementary Table 3. Diffusion tensor imaging metrics in bvFTD patients and healthy controls.

Region	Fractional Anisotropy			Mean Diffusivity [x 10 ⁻³ mm ² s ⁻¹]			Radial Diffusivity [x 10 ⁻³ mm ² s ⁻¹]			Axial Diffusivity [x 10 ⁻³ mm ² s ⁻¹]		
	bvFTD	HC	p	bvFTD	HC	p	bvFTD	HC	p	bvFTD	HC	p
L Cingulum	0.34 ± 0.04 (0.29-0.41)	0.38 ± 0.03 (0.33-0.45)	< 0.001	0.59 ± 0.03 (0.54-0.65)	0.57 ± 0.03 (0.50-0.61)	0.073	0.47 ± 0.04 (0.41-0.54)	0.44 ± 0.03 (0.37-0.47)	0.003	0.82 ± 0.03 (0.74-0.87)	0.82 ± 0.05 (0.68-0.89)	0.62
R Cingulum	0.32 ± 0.04 (0.24-0.40)	0.36 ± 0.03 (0.30-0.41)	< 0.001	0.59 ± 0.03 (0.53-0.63)	0.57 ± 0.03 (0.51-0.61)	0.049	0.49 ± 0.04 (0.41-0.55)	0.45 ± 0.03 (0.39-0.50)	0.001	0.80 ± 0.03 (0.71-0.85)	0.81 ± 0.05 (0.67-0.88)	0.47
Forceps minor	0.32 ± 0.04 (0.18-0.42)	0.39 ± 0.04 (0.23-0.43)	< 0.001	0.69 ± 0.07 (0.59-0.85)	0.63 ± 0.051 (0.55-0.76)	0.002	0.57 ± 0.07 (0.44-0.76)	0.48 ± 0.05 (0.41-0.63)	< 0.001	0.94 ± 0.06 (0.86-1.04)	0.91 ± 0.06 (0.82-1.02)	0.09
L UF	0.28 ± 0.03 (0.23-0.32)	0.31 ± 0.02 (0.27-0.35)	< 0.001	0.63 ± 0.05 (0.53-0.73)	0.59 ± 0.03 (0.53-0.63)	0.001	0.54 ± 0.05 (0.46-0.62)	0.49 ± 0.03 (0.43-0.53)	< 0.001	0.83 ± 0.05 (0.76-0.95)	0.80 ± 0.04 (0.72-0.84)	0.054
R UF	0.29 ± 0.03 (0.24-0.34)	0.32 ± 0.02 (0.28-0.37)	< 0.001	0.65 ± 0.05 (0.59-0.78)	0.60 ± 0.03 (0.53-0.66)	< 0.001	0.55 ± 0.05 (0.78-0.98)	0.49 ± 0.03 (0.41-0.55)	< 0.001	0.87 ± 0.06 (0.78-0.98)	0.82 ± 0.03 (0.76-0.87)	0.005
L ILF	0.35 ± 0.02 (0.30-0.38)	0.36 ± 0.03 (0.30-0.43)	0.11	0.63 ± 0.03 (0.59-0.69)	0.61 ± 0.03 (0.57-0.64)	0.02	0.51 ± 0.03 (0.46-0.55)	0.48 ± 0.03 (0.42-0.52)	0.013	0.88 ± 0.04 (0.81-0.97)	0.86 ± 0.03 (0.80-0.93)	0.14
R ILF	0.35 ± 0.02 (0.32-0.38)	0.36 ± 0.03 (0.31-0.41)	0.16	0.64 ± 0.04 (0.60-0.73)	0.61 ± 0.03 (0.56-0.67)	0.009	0.52 ± 0.03 (0.49-0.60)	0.49 ± 0.03 (0.44-0.54)	0.009	0.90 ± 0.05 (0.82-1.00)	0.86 ± 0.04 (0.81-0.92)	0.012
L AF	0.41 ± 0.02 (0.36-0.44)	0.43 ± 0.03 (0.36-0.48)	0.003	0.59 ± 0.02 (0.54-0.63)	0.58 ± 0.03 (0.53-0.61)	0.086	0.45 ± 0.03 (0.40-0.50)	0.43 ± 0.02 (0.38-0.46)	0.012	0.86 ± 0.03 (0.82-0.92)	0.86 ± 0.04 (0.78-0.91)	0.94
R AF	0.39 ± 0.03 (0.32-0.43)	0.42 ± 0.02 (0.38-0.46)	< 0.001	0.60 ± 0.03 (0.55-0.64)	0.57 ± 0.02 (0.53-0.61)	0.002	0.46 ± 0.03 (0.41-0.49)	0.43 ± 0.02 (0.39-0.47)	< 0.001	0.86 ± 0.04 (0.81-0.95)	0.85 ± 0.04 (0.79-0.93)	0.34
L CST	0.44 ± 0.02 (0.38-0.46)	0.44 ± 0.02 (0.41-0.49)	0.58	0.54 ± 0.02 (0.51-0.59)	0.53 ± 0.02 (0.49-0.57)	0.33	0.40 ± 0.02 (0.37-0.44)	0.39 ± 0.01 (0.37-0.43)	0.31	0.82 ± 0.03 (0.78-0.88)	0.81 ± 0.03 (0.74-0.88)	0.53
R CST	0.44 ± 0.03 (0.38-0.49)	0.45 ± 0.03 (0.40-0.49)	0.83	0.55 ± 0.02 (0.52-0.59)	0.54 ± 0.02 (0.51-0.57)	0.39	0.40 ± 0.02 (0.38-0.45)	0.40 ± 0.02 (0.37-0.43)	0.41	0.84 ± 0.03 (0.79-0.89)	0.83 ± 0.04 (0.76-0.89)	0.49

Values are means ± standard deviations. Ranges are displayed below. P values refer to a mixed linear model with age and sex as random effects. AF: arcuate fasciculus; bvFTD: behavioural variant frontotemporal dementia; HC: healthy controls; ILF: inferior longitudinal fasciculus; L: left; R: right; UF: uncinate fasciculus.

Supplementary Table 4. Spearman's correlation and linear regression models highlighting the relation between MRI diffusion metrics and disinhibition (behavioural and cognitive).

		Compulsivity	Social Disinhibition	Hayling errors	Mini-SEA Emotion
Left Cingulum	FA	$r = -0,7^{**}$ Log1p(C)= 10.1 -26.1*FA p=0.015	$r = -0,56^*$ SDi= 38.3 – 86.4 * FA p=0.088		$r = 0,76^{**}$ R= -6.8 + 46.6*FA p=0.004
	MD	$r = 0,72^{**}$ Log1p(C)= -17.8 + 32352.8*MD p=0.018			$r = -0,72^{**}$ R= 40.5 – 53226.6 * MD p=0.013
	RD	$r = 0,79^{***}$ Log1p(C)= -13.2 + 30411*RD p=0.006			$r = -0,78^{**}$ R= 33.8 – 52056.6*RD p=0.002
Right Cingulum	FA			$r = 0,59^*$ H= 89 – 216.4 * FA p=0.025	$r = 0,63^*$ R= -1.3 + 33.1*FA p=0.043
	MD	$r = 0,86^{***}$ C= -173.1 + 308853.6*MD p=0.020	$r = 0,47^*$	$r = 0,59^*$ H= -138.8 + 269353.2 * MD p=0.036	$r = -0,62^*$ R= 32.8 – 39964.4 * MD p=0.067
	RD	$r = 0,85^{***}$ Log1p(C)= -13.1 + 29311.9*RD p=0.003	$r = 0,53^*$	$r = 0,63^*$ H= -98.6 + 244173.2 * RD p=0.015	$r = -0,7^{**}$ R= 27.4 – 37440.4*RD p=0.028
Forceps Minor	FA		$r = -0,62^*$ SDi= 35 – 82.7 * FA p=0.084		
Left UF	FA	$r = -0,64^*$ Log1p(C)= 12 -39.1*FA p=0.007	$r = -0,68^{**}$ SDi= 57.6 – 176.5 * FA p=0.006	$r = -0,57^*$ H= 110.6 – 326.9 * FA p=0.022	
	AD	$r = 0,53^*$			
	MD	$r = 0,72^{**}$ Log1p(C)= -13.8 + 23702*MD p=0.004		$r = 0,51^*$	$r = -0,56^*$ R= 31.3 – 34938.3 * MD p=0.0099
	RD	$r = 0,75^{**}$ Log1p(C)= -12.5 + 25537.1*RD p=0.001		$r = 0,61^*$ H= -85.3 + 196571 * RD p=0.017	$r = -0,59^*$ R= 28 – 35052.6*RD p=0.009
Right UF	AD	$r = 0,66^*$ C= -73 + 91052.9*AD p=0.06			
	MD	$r = 0,62^*$ C= -80.6 + 132562.3*MD p=0.022			
	RD	$r = 0,60^*$ C= -73.3 + 144971*RD p=0.016			
Right ILF	AD	$r = 0,56^*$ C= -173.1 + 308853.6*AD p=0.0003			
	MD	$r = 0,66^{**}$ Log1p(C)= -17.9 + 29603*MD p=0.004			
	RD	$r = 0,67^{**}$ Log1p(C)= -14.6 + 30487.7*RD p=0.007			
Left AF	FA			$r = -0,52^*$	$r = 0,75^{**}$ R= -24.2 + 82.3*FA p=0.0004
	MD				$r = -0,61^*$ R= 51 – 71112.9 * MD p=0.004
	RD				$r = -0,78^{***}$ R= 43.7 – 76553 * RD p=0.0002
Right AF	FA			$r = -0,66^*$ H= 153.8 – 351.1 * FA p=0.011	
	AD	$r = 0,63^*$ C= -168.8 + 202335.8*AD p=0.005			
	MD	$r = 0,76^{**}$ C= -160.6 + 279487.1*MD p=0.008			
	RD	$r = 0,64^*$ C= -86.5+ 200043.6*RD p=0.07		$r = 0,65^*$ H= -124.6 + 309372.4 * RD p=0.032	

AF: arcuate fasciculus; AD: axial diffusivity; C: compulsivity score; FA: fractional anisotropy; H: Hayling error score; ILF: inferior longitudinal fasciculus; MD: mean diffusivity; SDi: social disinhibition score, p : p-value of the linear regression model ; r: Spearman's correlation coefficient; R: emotion recognition score; RD: radial diffusivity; UF: uncinate fasciculus.
· $P < 0.06$; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$

Cas particulier de l'impulsivité : analyses supplémentaires préliminaires

Dans cette étude, une limite concerne le faible nombre de sujets, notamment à cause du fait que certains patients sont sortis de l'IRM avant la fin de la séquence de diffusion, réduisant ainsi la taille de l'échantillon pour l'analyse de la substance blanche. Il est intéressant de noter que ces sujets se trouvaient être parmi les plus impulsifs dans la salle ECOCAPTURE, cette impulsivité s'est donc également reflétée par une forme d'impatience dans le cadre de l'examen IRM, ayant provoqué l'arrêt précoce des acquisitions anatomiques. Nous avons pour deux raisons choisi de ne pas traiter l'impulsivité dans cette étude. La première est que notre travail précédent, s'appuyant sur une analyse AFE, n'avait pas mis en évidence de dimension spécifique aux comportements impulsifs, nous invitant à nous focaliser davantage sur la compulsivité et la désinhibition sociale. La seconde est la puissance statistique diminuée du fait du faible nombre de patients impulsifs pour lesquels les données d'IRM de diffusion étaient disponibles, réduisant la possibilité d'obtenir des résultats fiables et solides sur les corrélats neuronaux de l'impulsivité. Nous proposons donc ci-après des analyses préliminaires concernant les corrélats neuronaux de l'impulsivité, tout en étant conscient du caractère hypothétique de ces résultats. Renouveler ces analyses sur une cohorte plus large serait très certainement bénéfique pour mettre en évidence les substrats neuronaux de l'impulsivité motrice avec plus de fiabilité.

Résultats

Les résultats de l'analyse de régression multiple reliant le score d'impulsivité à l'atrophie de substance grise (SG) sont présentés dans la Figure 1 et le Tableau 1. L'impulsivité est corrélée à une réduction de l'intensité de SG dans le gyrus temporal supérieur droit, le cortex cingulaire antérieur (ACC) droit, l'insula droite et le cortex frontal supérieur droit et gauche.

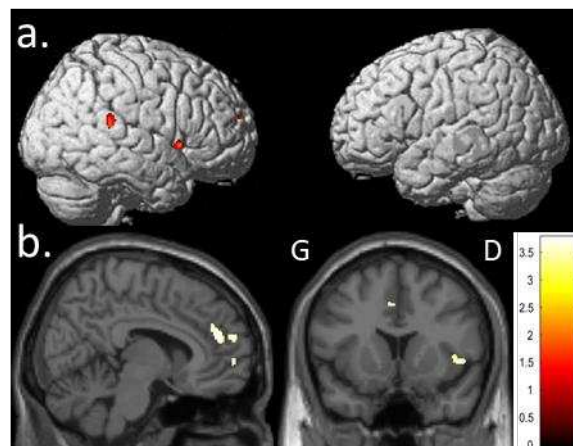


Figure 1. Régions d'atrophie significative de la substance grise associée à l'impulsivité chez les patients atteints de démence frontotemporale comportementale. Les résultats sont présentés en convention neurologique sur le modèle de cerveau tridimensionnel (a) et sur les coupes axiales et sagittales du cerveau standard MNI (b). ($P < 0.001$, $k = 30$ voxels). D: Droite; G: Gauche.

Tableau 1. Résultats de la morphométrie voxel-à-voxel présentant les régions de diminution significative de la substance grise qui sont en corrélation avec les scores d'impulsivité chez les patients atteints de démence frontotemporale comportementale et les volontaires sains.

Region	Hémisphère	Coordonnées MNI			t-score
		x	y	z	
Gyrus temporal supérieur	Droit	69	-38	18	3.76
Cortex cingulaire antérieur	Droit	8	44	21	3.73
Gyrus frontal supérieur	Gauche	-3	15	41	3.70
	Droit	8	57	-2	3.69
Insula	Droite	47	12	-2	3.50

Les résultats d'analyses de la substance blanche (SB) indiquent que le score d'impulsivité corrèle positivement avec l'intégrité de la SB (augmentation de FA ou diminution de MD, RD ou AD) du forceps mineur, du faisceau unciné droit, du faisceau arqué droit ainsi que du faisceau longitudinal inférieur gauche. Le modèle de régression linéaire décrivant la relation entre l'impulsivité et la FA avec une *p*-value significative est représenté en Figure 2. Tous les modèles de régression linéaires et les coefficients de corrélation de Spearman décrivant la corrélation entre l'impulsivité et les métriques de diffusion extraites des faisceaux d'intérêt sont présentés en Tableau 2.

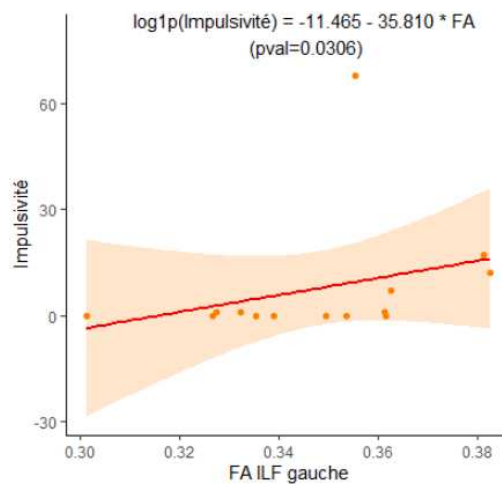


Figure 2. Impulsivité et anisotropie fractionnelle de la substance blanche. Modèle de régression linéaire et nuage de points du score d'impulsivité et de l'anisotropie fractionnelle dans le faisceau inférieur longitudinal gauche chez des patients atteints de démence fronto-temporale de type comportemental. Les équations et les *p*-values sont dérivées du modèle de régression linéaire.

FA : anisotropie fractionnelle; ILF : faisceau longitudinal inférieur; pval : *p*-value

Tableau 2: Corrélations de Spearman et modèles de régression linéaire soulignant la relation entre les métriques de diffusion et l'impulsivité.

Faisceau d'intérêt	Métrique de diffusion	Coefficient de Pearson, équation de régression linéaire et p-value associée
Forceps Mineur	MD	$r = -0,57^*$ $I = 40.46 - 533767.71^*MD$ $p=0.029$
Faisceau unciné droit	RD	$r = -0,61^*$ $I = 44.30 - 75650.73^*RD$ $p=0.023$
Faisceau longitudinal inférieur gauche	FA	$r = 0,57^*$ $\log_{10}(I) = -11.465 - 35.810^*FA$ $p=0.031$
Faisceau arqué droit	AD	$r = -0,61^*$ $\log_{10}(I) = 16.163 - 17869.943^*AD$ $p=0.0258$

AD: diffusivité axiale; FA: anisotropie fractionnelle; MD: diffusivité moyenne; p : p-value du modèle de régression linéaire ; r: coefficient de corrélation de Spearman; RD: diffusivité radiale.

*P <0.05

Discussion

Les analyses en VBM ont montré une atrophie relativement restreinte associée à l'impulsivité, avec, comme pour la compulsivité, une latéralisation à droite. Nous relevons des corrélations avec une altération du gyrus temporal supérieur droit, du cortex cingulaire antérieur droit, de l'insula droite et du cortex frontal supérieur droit et gauche. Ces résultats sont cohérents avec une étude de Lansdall et al., soulignant l'implication, entre autres, du cortex frontal, du cortex temporal latéral et de l'ACC dans les performances d'inhibition de réponse motrice (Go/No-Go, saccades, Stop Signal Task).¹ Chez les individus présentant des troubles de la conduite sociale (agressivité, impulsivité) on recense également une atrophie du cortex préfrontal, du cortex temporal, de l'ACC, de l'amygdale et de l'insula.² Enfin, une analyse en VBM chez des patients psychiatriques montre que l'impulsivité motrice semble associée au circuit fronto-striatal impliquant le cortex frontal et l'ACC.³

En ce qui concerne les anomalies de la substance blanche, nos résultats indiquent que l'intégrité des faisceaux de substance blanche est associée positivement aux troubles impulsifs, au niveau du forceps mineur, des faisceaux uncinés et arqués droit, ainsi que du faisceau longitudinal inférieur gauche. De tels résultats a priori étonnants ont cependant déjà été retrouvés auparavant, chez des fumeurs de marijuana par exemple, dont le score de la BIS (Baratt Impulsiveness Scale) total et de la sous-échelle motrice sont positivement corrélés aux valeurs de FA dans le cortex frontal gauche.⁴ De même, chez des utilisateurs de méthamphétamine, des scores plus élevés d'impulsivité corrèlent avec des valeurs de FA plus fortes dans le faisceau unciné.⁵ Si ces auteurs peinent à expliquer ces résultats, d'autres études ont également retrouvé des associations positives entre FA et impulsivité.⁶ En 2017, par des analyses de tractographie, Hampton et al. met en évidence deux réseaux fronto-striataux distincts correspondant à l'impulsivité décisionnelle et à l'impulsivité motrice.⁷ Il souligne que la

connectivité structurelle (nombre de connexions probabilistes) dans ces réseaux fronto-striataux est associée à des variations comportementales, et suggère notamment qu'une hyper-connectivité entre le striatum dorsal et l'aire motrice supplémentaire est associée à une impulsivité plus importante. Plus récemment, une étude sur des patients atteints de troubles bipolaires avec des comportements suicidaires montre que des valeurs de FA plus élevées dans les régions cérébrales antérieures sont associées à une plus forte impulsivité selon l'UPPSP (au niveau de la capsule interne antérieure et de la corona radiata antérieure).⁸ Les mêmes corrélations positives peuvent être retrouvées dans le cadre d'études sur l'impulsivité décisionnelle.^{7,9} Ainsi, ces auteurs suggèrent qu'une augmentation du nombre de connexions (proposé comme étant de l'hyper-connectivité structurelle) ou des valeurs de FA dans les faisceaux reliant le striatum et les régions frontales, peut résulter en des prises de décision et actions inappropriées. Dans notre cas, des valeurs de FA plus élevées au niveau des régions frontales et temporales, notamment dans l'hémisphère droit, résulteraient en des troubles impulsifs, contrairement à la compulsivité et à la désinhibition sociale qui sont associées à une diminution des valeurs de FA dans la substance blanche.

Pour conclure, nous avons trouvé relativement peu de régions atrophiées associées à l'impulsivité, et nous pouvons émettre l'hypothèse que des modifications dans la substance blanche soient également à l'origine de ces troubles du comportement. Outre une atrophie de régions clés impliquées dans le contrôle du mouvement, une intégrité préservée et potentiellement une hyper-connectivité structurelle, comme le suggèrent Hampton et al., pourraient déréguler la production des comportements. Ces résultats préliminaires seraient à investiguer davantage sur une plus large cohorte de patients pour mieux comprendre l'origine neuronale de ces comportements impulsifs dans la DFTc.

Références

1. Lansdall CJ, Coyle-Gilchrist ITS, Jones PS, et al. Apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Brain*. 2017;140(6):1792-1807. doi:10.1093/brain/awx101
2. Zhang J, Gao J, Shi H, et al. Sex Differences of Uncinate Fasciculus Structural Connectivity in Individuals with Conduct Disorder. *Biomed Res Int*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/673165
3. Lee AKW, Jerram M, Fulwiler C, Gansler DA. Neural correlates of impulsivity factors in psychiatric patients and healthy volunteers: a voxel-based morphometry study. *Brain Imaging and Behavior*. 2011;5(1):52-64. doi:10.1007/s11682-010-9112-1
4. Gruber S, Silveri M, Dahlgren M, Yurgelun-Todd D. Why So Impulsive? White Matter Alterations Are Associated With Impulsivity in Chronic Marijuana Smokers. *Experimental and clinical psychopharmacology*. 2011;19:231-242. doi:10.1037/a0023034

5. Uhlmann A, Fouche J-P, Lederer K, Meintjes EM, Wilson D, Stein DJ. White matter microstructure and impulsivity in methamphetamine dependence with and without a history of psychosis. *Human Brain Mapping*. 2016;37(6):2055-2067. doi:<https://doi.org/10.1002/hbm.23159>
6. Lopez-Larson M, King JB, McGlade E, et al. Enlarged Thalamic Volumes and Increased Fractional Anisotropy in the Thalamic Radiations in Veterans with Suicide Behaviors. *Front Psychiatry*. 2013;4. doi:10.3389/fpsy.2013.00083
7. Hampton WH, Alm KH, Venkatraman V, Nugiel T, Olson IR. Dissociable Frontostriatal White Matter Connectivity Underlies Reward and Motor Impulsivity. *Neuroimage*. 2017;150:336-343. doi:10.1016/j.neuroimage.2017.02.021
8. Reich R, Gilbert A, Clari R, Burdick KE, Szeszko PR. A preliminary investigation of impulsivity, aggression and white matter in patients with bipolar disorder and a suicide attempt history. *Journal of Affective Disorders*. 2019;247:88-96. doi:10.1016/j.jad.2019.01.001
9. Alfano V, Longarzo M, Aiello M, Soricelli A, Cavaliere C. Cerebral microstructural abnormalities in impulsivity: a magnetic resonance study. *Brain Imaging and Behavior*. 2021;15(1):346-354. doi:10.1007/s11682-020-00261-2

Chapitre VI – Discussion générale, Perspectives et Conclusion

1. Principaux résultats de la thèse

La revue de littérature que nous avons réalisée (*Chapitre I*) met en lumière la diversité des troubles de l'inhibition existants dans les démences, qu'ils soient cognitifs ou comportementaux. Plus particulièrement, cette revue met l'accent sur la **variété** et le **manque de validité écologique** des tests existants pour évaluer la désinhibition comportementale. Des questionnaires remplis par les aidants sont certes d'une importance majeure pour les cliniciens, apportant une description des troubles observés au quotidien qui ne sont pas assurément identifiables en seulement quelques minutes de consultation. Cependant, ces rapports sont subjectifs et dépendent grandement du ressenti de l'aidant. Les questionnaires utilisés sont nombreux, ciblant les troubles de l'inhibition avec plus ou moins de spécificité et de sensibilité, sans distinguer les troubles moteurs des troubles sociaux, et mettent en avant une seule catégorie principale intitulée « désinhibition » dont la définition reste par conséquent large et peu précise. Il en résulte une grande variété de corrélats neuronaux rapportés à partir de ces scores.

Le principal objectif de ce travail de thèse était d'apporter une **description** plus précise des **troubles de l'inhibition comportementale** présents dans la **DFTc**, en les **caractérisant par des métriques comportementales et des marqueurs d'imagerie cérébrale**. Pour cela, nous avons identifié ces troubles dans un **contexte écologique**, en utilisant un paradigme expérimental plus objectif que les questionnaires classiquement utilisés (*Chapitre III, IV et V*). Nous souhaitons tout d'abord établir une **distinction** entre les **différents types** de désinhibition comportementale observables et caractériser la fréquence et le contexte de leur **occurrence** (*Chapitre III*). Un second objectif était de comparer ces troubles comportementaux au profil **neuropsychologique rendant compte notamment des déficits cognitifs** et, en association avec des marqueurs de l'imagerie cérébrale, proposer des **sous-groupes** de patients (*Chapitre III et IV*). Enfin, nous souhaitons déterminer plus précisément les **circuits anatomiques** altérés dans les différents types de désinhibition comportementale (*Chapitre V*).

Dans un contexte plus global, ces travaux avaient également pour objectif de contribuer à l'avancement des connaissances générales sur le fonctionnement cérébral. En effet, la compréhension du fonctionnement physiologique d'un organe est grandement facilitée par l'exploration des atteintes de celui-ci ; l'étude des pathologies neurodégénératives a donc une place importante dans l'acquisition des connaissances sur les mécanismes et processus cérébraux impliqués dans la production des comportements.

* *

*

1.1. Manifestations et occurrence des comportements désinhibés

Tout d’abord, nous avons dans le *Chapitre III*, sur la base de la littérature, différencié trois catégories de désinhibition comportementale observables en situation semi-écologique, et pouvant varier en fonction du contexte. Nous avons ainsi clarifié le terme de désinhibition et validé ses trois composantes en caractérisant les patients comme étant plus compulsifs, impulsifs et socialement désinhibés que les volontaires sains. Par ailleurs, nous avons mis en évidence la prépondérance de la désinhibition sociale chez les patients DFTc, parfois accompagnée de troubles compulsifs et /ou impulsifs, ce qui, à notre connaissance, n’a jamais été reporté auparavant. Cette variété de manifestations de comportements désinhibés chez un même individu, a été pointé comme un potentiel index de gravité de la désinhibition. Si les volontaires sains ont également réalisé des comportements désinhibés, ceux-ci étaient présents dans une moindre mesure. La fréquence d’occurrence – pouvant être associée à un index de sévérité – de ces symptômes représente ainsi un des aspects pathologiques de ces manifestations, et ouvre la discussion sur l’existence d’un potentiel continuum entre un tempérament plutôt extraverti, que l’on pourrait qualifier de désinhibition normale, et la désinhibition pathologique. En ce qui concerne les profils neuropsychologiques, la compulsivité et la désinhibition sociale sont reliées à une atteinte des champs cognitif et exécutif, tandis que l’impulsivité semble davantage reliée aux variables comportementales comme l’apathie, l’anxiété et la dépression, en cohérence avec de précédentes études ciblant des populations pathologiques et saines. L’objectif de cette étude était également de déterminer les facteurs pouvant influencer l’occurrence de ces comportements (leur intensité) au cours du scénario multi-phases se déroulant pendant les 45 minutes de l’observation en condition écologique, et de manière plus générale, de pouvoir transposer ces résultats aux activités de la vie quotidienne. Les troubles compulsifs n’étaient pas moins fréquents pendant la phase du scénario dite guidée, pendant laquelle le comportement du sujet était en partie guidée par une tâche à réaliser – le remplissage d’un questionnaire – et demandant une certaine concentration. En revanche, l’impulsivité ainsi que la désinhibition sociale se sont montrées sensibles à ce contexte de guidage de l’activité, avec une occurrence diminuée. Nous démontrons ainsi la pertinence de décomposer la désinhibition en plusieurs sous-catégories, ces troubles se manifestant de façon hétérogène selon les individus et présentant des réponses différentes aux changements de contexte ou de situation. Ces résultats offrent de nouvelles pistes de prise en charge non pharmacologique des patients atteints de désinhibition, en confirmant les indications des études précédentes recommandant l’implication dans des loisirs (Ikeda et al. 1995) et l’utilisation d’activités ou d’objets ciblés (Fick et al. 2014), pour limiter la survenue de comportements désinhibés (pour revues Barton et al. 2016; Keszycki et al. 2019), et ce en insistant sur la personnalisation de la prise en charge (Kolanowski et al. 2011).

L'élément novateur majeur de cette étude est l'observation objective du comportement en une situation proche de la vie réelle. Dans ce contexte, nos données confirment les résultats de la littérature sur le caractère désinhibé des patients DFTc, mais apportent également de nouveaux éléments en stratifiant la désinhibition comportementale en trois catégories, chacune étant caractérisée de façon précise, par ses manifestations dans une situation écologique.

1.2. Désinhibition comportementale et stratification des patients DFTc

Par la suite, nous nous sommes intéressés dans le **Chapitre IV** à la classification des patients DFTc sur la base des observations comportementales de la désinhibition, en association avec les données neuropsychologiques et anatomiques. Une analyse factorielle exploratoire (AFE) sur les métriques comportementales a mis en évidence deux dimensions principales distinguant particulièrement la compulsivité et la désinhibition sociale, correspondant aux deux profils comportementaux précédemment suggérés par Snowden et al. pour décrire les patients atteints de DFT (Snowden et al. 2001). En revanche, cette analyse n'a pas mis en évidence de dimension spécifique à l'impulsivité, ces comportements étant majoritairement répartis entre ces deux facteurs (*i.e.* compulsivité, désinhibition sociale). En corrélant les scores issus de ces deux dimensions au bilan neuropsychologique, nous avons remarqué que la première dimension comprenant des comportements compulsifs et impulsifs était reliée à un manque d'inhibition cognitive et à de l'anxiété, tandis que la seconde dimension incluant des comportements de désinhibition sociale et impulsifs était associée à un déficit de reconnaissance des émotions, rappelant la distinction entre désinhibition sociale et non sociale proposée par Paholpak et al. (Paholpak et al. 2016). Par la suite, les scores individuels calculés pour chaque facteur issu de l'analyse factorielle exploratoire ont permis de mettre en évidence trois sous-groupes de patients DFTc à partir d'une méthode de clustering hiérarchique. En reliant ces résultats aux données d'imagerie, nous avons distingué trois groupes, dont un groupe dit « outlier » présentant des troubles comportementaux sévères associés à une atrophie du cortex préfrontal très étendue, notamment au niveau de l'OFC, et un groupe au pattern d'atrophie restreint aux régions frontales, insulaires et sous-corticales, caractérisé par une apathie, de l'anxiété et de la dépression, potentiellement révélateur d'une certaine préservation de l'insight chez ces patients. Ces trois caractéristiques cliniques ne sont pas retrouvées dans le troisième groupe au pattern d'atrophie intermédiaire, montrant des atteintes dans les régions frontales et temporales, le cortex cingulaire et les ganglions de la base, groupe dont les sujets présentent en revanche des altérations de la cognition sociale. Les observations comportementales effectuées en situation écologique ont ainsi mené à l'identification de profils clinico-anatomiques distincts chez les patients du groupe DFTc, pouvant aider la stratification des patients DFTc dans la pratique clinique.

1.3. Corrélats neuronaux de la désinhibition comportementale

Enfin, nous avons exploré dans le **Chapitre V** les réseaux neuronaux sous-tendant la désinhibition comportementale. Comme dans le **Chapitre IV**, mais cette fois-ci sur les données brutes (hors analyse factorielle), nous avons trouvé une corrélation entre la compulsivité et la désinhibition cognitive, ainsi qu'une association des déficits de reconnaissance des émotions avec la compulsivité et la désinhibition sociale. Les résultats d'imagerie en VBM ont révélé que les altérations corticales liées à la compulsivité se focalisaient sur le lobe temporal droit, en plus de structures sous-corticales comme l'amygdale et le thalamus. En parallèle, les résultats de tractographie ont mis en évidence l'implication de faisceaux connectés au lobe temporal (*i.e.* le cingulum et les faisceaux unciné, arqué et longitudinal inférieur), principalement dans l'hémisphère droit. La désinhibition sociale était associée à une altération d'un large circuit cortico-sous-cortical bilatéral incluant le cortex frontal, temporal et cingulaire, le thalamus et le putamen, ainsi que des faisceaux émergeant du cortex frontal (*i.e.* le forceps minor, le cingulum et le faisceau unciné gauche). Ainsi, les altérations de la substance blanche sont cohérentes avec les altérations de la substance grise, mettant en évidence l'implication du semantic appraisal network (SAN) dans la compulsivité et du salience network (SN) frontal dans la désinhibition sociale. La compulsivité résulterait ainsi d'une erreur dans l'évaluation des actions à effectuer en relation avec le contexte, tandis que la désinhibition sociale dépendrait d'une incapacité à mener un raisonnement social complexe. Auparavant, une seule étude avait distingué différents types de désinhibition comportementale pour en explorer les corrélats neuronaux associés, mais cette étude ne s'appuyait pas sur des données écologiques (Paholpak et al. 2016). Notre travail a permis de compléter les connaissances concernant les substrats neuronaux de la désinhibition, en se focalisant sur la désinhibition comportementale évaluée en condition semi-écologique, et apporte ainsi des éléments de réflexion supplémentaires sur l'importance de la différenciation de ces troubles dans la caractérisation de la maladie.

Cette étude présente plusieurs forces méthodologiques, par son approche éthologique d'évaluation et de mesure du comportement dans des conditions écologiques, associée à des analyses d'imagerie combinant l'étude de la substance grise et de la substance blanche. En effet, la connectivité structurelle est une approche complémentaire aux outils classiques d'analyse corticale, et permet une description plus complète des bases neurales de la désinhibition comportementale.

* *
*

Par la suite, nous discuterons de nos résultats au regard de leur apport dans la compréhension des troubles de l'inhibition comportementale dans les pathologies neurodégénératives, avec un point méthodologique majeur concernant l'utilisation d'un contexte semi-écologique pour l'observation du comportement humain pathologique. Nous discuterons également des limites et des perspectives suggérées par le présent travail, concernant l'étude de la désinhibition comportementale chez les patients atteints de démence.

2. Observation éthologique et écologique : vers une nouvelle approche de l'étude du comportement humain

Une force majeure de ce travail de thèse est l'utilisation d'une méthode écologique pour observer et quantifier les comportements de désinhibition chez les patients DFTc (*Chapitre III, IV, V*). En effet, l'étude du comportement humain en situation écologique est encore relativement rare, bien que l'intérêt d'utiliser des outils d'évaluation en milieu naturel dans l'analyse du comportement pathologique, est de plus en plus souligné. Pour exemples, en 2011, une étude s'est intéressée aux regards mutuels au sein de la dyade patient/aidant, mettant en évidence des différences entre les patients atteints de DFTc, de démence sémantique (DS) et de maladie d'Alzheimer (MA) (Sturm et al. 2011) ; de même, le comportement prosocial étudié en situation écologique à travers une mise en situation conçue pour éliciter des comportements d'entraide a montré des différences entre les patients DFTc, MA et les volontaires sains (Sturm et al. 2018). Plus récemment, Visser et al. ont proposé une conversation filmée de 10 minutes entre un patient (DFTc, MA ou DS) et un neurologue comportemental (Visser et al. 2020), au cours de cette conversation, des comportements prosociaux (*e.g.* acquiescer) et des comportements de désengagement (*e.g.* contact visuel évité) ont été encodés afin de comparer les différents patients sur ces critères. Leurs résultats ont démontré des profils spécifiques aux différentes maladies. Dans le même cadre, une équipe s'est intéressée aux troubles alimentaires dans ces trois formes de démence en évaluant la quantité et la qualité de nourriture ingérée lors d'un petit-déjeuner à volonté, et conclut sur l'hyperphagie caractéristique de la DFTc (Ahmed et al. 2014). Enfin, récemment, l'utilisation d'un casino virtuel chez des patients atteints de la maladie de Parkinson (MP) a permis d'obtenir une lecture comportementale objective du comportement exploratoire, de la prise de risque et de l'impulsivité (Mosley et al. 2019). Tous ces résultats soulignent l'utilité d'une observation comportementale en milieu naturel ou en conditions proches de la vie réelle, dans le diagnostic différentiel des démences.

Utiliser un protocole avec un contexte écologique et une observation éthologique du comportement permet d'avoir des résultats plus proches du comportement du sujet dans la vie réelle.

Dans ce contexte, les sujets sont de véritables acteurs, et non de simples observateurs comme lors des tests tels que la reconnaissance des émotions ou le test des faux-pas, fournissant des résultats plus limités en termes de validité écologique. De même, ces données sont plus objectives et plus saillantes pour les observateurs que celles récoltées auprès des aidants par le biais des échelles comportementales. Une récente étude recommande ainsi des analyses multimodales pour améliorer la détection des démences lors des consultations (Jonell et al. 2021). Ces auteurs décrivent un système d'enregistrement multimodal mis en place dans un contexte clinique lors de la première consultation entre un patient et le médecin spécialiste. Ce système permet de recueillir, en plus des informations classiques liées à l'entretien, des marqueurs comportementaux associés à des capteurs physiologiques (eye-tracker, capteur au poignet). Les résultats indiquent que cette méthode multimodale aide à améliorer l'évaluation clinique des démences précoces. Cette multimodalité existe également dans le cadre du protocole ECOCAPTURE que nous avons utilisé, puisque des données physiologiques encore plus objectives complètent les métriques comportementales issues des enregistrements vidéos : un capteur à la hanche recueille l'intensité de l'accélération des mouvements du sujet, tandis que des lunettes d'eye-tracking fournissent des informations sur les saccades oculaires, et la portée du regard, ouvrant ainsi une fenêtre supplémentaire sur l'observation de la capacité du sujet à explorer son environnement. Pour résumer, certaines études proposent depuis peu des paradigmes pour étudier le comportement pathologique dans un contexte naturel, apportant des indicateurs diagnostics et favorisant le diagnostic différentiel, à l'instar de notre protocole utilisé (protocole ECOCAPTURE adapté à l'étude de la désinhibition) dans les *Chapitres III, IV et V*. En effet, les approches par questionnaires et échelles sont peu susceptibles de fournir un compte-rendu complet de l'étendue, de la sévérité et de l'intensité des troubles en raison de l'anosognosie des patients et/ou de l'interprétation subjective des comportements par les aidants.

Dans le cadre de cette situation semi-écologique, le premier objectif de ce travail de thèse était d'établir une distinction entre les différentes catégories de désinhibition comportementale. Le comportement humain étant potentiellement illimité dans ses manifestations, que ce soit de façon inter ou intra-individuelle, les cliniciens tentent de catégoriser les comportements pour les étudier de manière plus phénoménologique. Par exemple, l'apathie est de nos jours classiquement classifiée en trois composantes ou trois formes : l'apathie comportementale, l'apathie cognitive et l'apathie émotionnelle (Marin 1991; Levy and Dubois 2006). Ces trois formes d'apathie reposant sur des bases cérébrales différentes sont évaluées de façon distincte par la DAS (Radakovic and Abrahams 2014) qui est une échelle multi-dimensionnelle, permettant une caractérisation plus fine des patients. À l'instar des précédents travaux réalisés sur la phénoménologie de l'apathie, nos résultats montrent qu'une

nouvelle façon de classifier le comportement désinhibé peut nous permettre de mieux caractériser les patients et d'identifier plus précisément les mécanismes sous-jacents impliqués dans la DFTc (*Chapitres III, IV et V*). Si Paholpak et al. ont déjà proposé une dichotomie entre désinhibition sociale et impulsivité, cette étude ne reposait pas sur une observation en situation écologique mais sur l'utilisation d'un questionnaire (FrSBe – Frontal System Behaviour scale), et de plus la compulsivité n'a pas été étudiée (Paholpak et al. 2016).

3. De la catégorisation de la désinhibition à l'émergence de sous-groupes de patients DFTc

Ainsi, sur la base de l'étude éthologique et écologique des troubles de l'inhibition différenciés en trois catégories, nous avons proposé deux classifications possibles des patients DFTc par l'utilisation d'approches méthodologiques différentes.

Dans le *Chapitre III*, une observation de la présence ou de l'absence des différents comportements désinhibés met en évidence quatre sous-groupes équilibrés de patients aux profils comportementaux différents. Un quart des patients ne présentait que de la désinhibition sociale, un quart de la désinhibition sociale et de l'impulsivité, un quart de la désinhibition sociale et de la compulsivité, et enfin un dernier quart présentait les trois formes de désinhibition. Cette méthode de classification s'appuyait uniquement sur la prévalence et non sur l'intensité des symptômes (nombre d'occurrences de chacun des comportements d'intérêt). Dans le *Chapitre IV*, contrairement au chapitre précédent exploitant les données comportementales brutes, nous avons utilisé les scores individuels calculés pour chaque facteur issu de l'analyse factorielle exploratoire afin de classer les patients selon une méthode de clustering hiérarchique. Cette approche classe les patients en créant une matrice de distance entre chaque sujet, ces sujets étant localisés dans un espace multidimensionnel selon les données qui les caractérisent. Ici, il s'agit des scores issus de l'AFE tenant compte de l'intensité des symptômes, ayant catégorisé les comportements sur deux dimensions. Si la première approche (*Chapitre III*) a permis de différencier les patients en termes de profil comportemental, le clustering hiérarchique a mis en évidence trois sous-groupes de patients équilibrés, présentant des caractéristiques clinico-anatomiques différentes. D'après les résultats du *Chapitre III*, nous supposons que la présence cumulative des symptômes pourrait être considérée comme un index de la sévérité du syndrome, avec quatre profils comportementaux de sévérité graduelle. Dans le *Chapitre IV*, il s'avère que les patients présentant un large pattern d'atrophie montraient, en plus de la désinhibition sociale, une fréquence importante de comportements compulsifs et impulsifs par rapport aux autres groupes. Il semblerait donc en effet que ces comportements soient des signes cliniques d'une certaine

sévérité de la pathologie, reliés à une atteinte cérébrale étendue. Si dans nos deux études, différents profils de patients apparaissent sur la base des observations comportementales, ces profils ne sont pas liés à la durée de la maladie, à l'instar des travaux réalisés par Ranasinghe et al. (Ranasinghe et al. 2016). En effet, ceux-ci ne témoignent pas d'influence quelconque de la durée de maladie sur les différents groupes de patients identifiés sur des bases anatomiques. Une étude longitudinale sur ces patients a d'ailleurs montré une certaine stabilité temporelle des sous-types anatomiques identifiés, caractérisés par des patterns d'atrophie évoluant différemment au cours du temps (Ranasinghe et al. 2021). Récemment, Benussi et al. ont étudié la prévalence des troubles comportementaux dans les trois principales formes génétiques de la DFT, et en ont exploré leur évolution (Benussi et al. 2021). Ils ont ainsi mis en évidence sur une large cohorte de patients, que la prévalence de la désinhibition et de la compulsivité augmente au cours de l'évolution de la maladie. Par ailleurs, dans une étude longitudinale s'intéressant à la sévérité de la maladie estimée à partir du Frontotemporal Lobar Degeneration-Clinical Dementia Rating scale (FTLD-CDR), les résultats montrent une augmentation de la gravité de la désinhibition (dont la compulsivité) jusqu'aux stades intermédiaires de la pathologie, suivis d'une réduction progressive des symptômes (Cosseddu et al. 2020). Finalement, si la prévalence de la désinhibition augmente avec la durée de la maladie, certains auteurs suggèrent que la désinhibition s'améliore dans les stades avancés de la pathologie. Il semble donc exister une évolution des symptômes comportementaux avec la durée et la sévérité de la pathologie. Il est ainsi probable que plusieurs profils comportementaux existent au début de la pathologie, puis qu'avec l'avancée de la maladie, l'évolution de ces symptômes tende vers un risque plus important de développer toutes les formes de désinhibition comportementale, avec une réduction progressive de leur gravité dans les stades les plus avancés. Des études longitudinales sur de larges échantillons seraient nécessaires pour explorer cette hypothèse, à l'instar des travaux de Ranasinghe et al. montrant cependant une atrophie progressive dans les régions du salience network qui se trouve être commune aux quatre sous-types anatomiques identifiés (Ranasinghe et al. 2021). Des atrophies progressives communes parmi les différents groupes de patients pourrait expliquer une évolution vers des symptômes communs.

Être capable d'identifier des profils comportementaux lors de la pose du diagnostic et connaître la façon dont les comportements peuvent évoluer au cours de la maladie sont des enjeux majeurs dans la pratique clinique, les résultats des *Chapitres III et IV* participent à l'augmentation des connaissances dans ce domaine. La connaissance et l'utilisation de catégories phénotypiques de DFTc pourrait supporter les décisions cliniques concernant les stratégies thérapeutiques à favoriser pour réduire les troubles, et pourrait également fournir aux familles des informations sur le pronostic envisagé pour les patients.

4. Cas particulier de l'impulsivité

Les corrélations entre les métriques comportementales de désinhibition et les scores issus du bilan neuropsychologique dans le *Chapitre III* ont mis en évidence deux regroupements distincts : un premier dans lequel on retrouve la compulsivité et la désinhibition sociale, associées à une atteinte des domaines cognitif/exécutif, et un second plus comportemental caractérisé par de l'apathie, de l'anxiété et de la dépression, reliées à l'impulsivité. Ainsi, l'impulsivité motrice étudiée dans ces travaux semble correspondre à un profil neuropsychologique différent de celui de la compulsivité et de la désinhibition sociale. Par ailleurs, dans le *Chapitre IV*, la méthode AFE ne met pas en évidence de dimension particulière spécifique à l'impulsivité, contrairement aux comportements de compulsivité et de désinhibition sociale qui se retrouvent bien ségrégués sur deux dimensions distinctes. Enfin, dans le *Chapitre V*, nos résultats préliminaires semblent indiquer que l'impulsivité pourrait résulter d'une atrophie frontale et temporale restreinte, mais serait également associé positivement à l'intégrité de la substance blanche dans ces régions. Ce symptôme correspond donc à un profil neuropsychologique différent de la compulsivité et de la désinhibition sociale, ces comportements n'appartenant pas à une dimension unique selon les résultats de la méthode AFE réalisée sur l'ensemble des troubles de l'inhibition, et de plus les corrélats neuronaux semblent indiquer des processus sous-jacents différents de ceux rencontrés pour la compulsivité et la désinhibition sociale. Tous ces résultats sont autant de faisceaux d'arguments pour supposer que l'impulsivité est un trouble spécifiquement différent de la compulsivité et de la désinhibition sociale, et met en lumière l'importance de différencier ces catégories lors de l'évaluation des troubles de l'inhibition, sur le plan comportemental, clinique et anatomique.

5. Réseaux fonctionnels sous-tendant la désinhibition comportementale

Dans le *Chapitre V*, les résultats portant sur l'intégrité de la substance grise et de la substance blanche questionnent sur l'influence des réseaux de connectivité fonctionnelle dans les troubles de l'inhibition. En effet, les structures concernées semblent mettre en évidence deux réseaux fonctionnels qui seraient alors impliqués dans la désinhibition comportementale. Ainsi, la compulsivité est particulièrement sous-tendue par des structures classiquement impliquées dans le SAN (Seeley et al. 2009; Guo et al. 2013; Ranasinghe et al. 2016). En parallèle, la désinhibition sociale est associée à des structures appartenant au SN frontal, un sous-composant du SN récemment décrit par Ranasinghe et al. (Ranasinghe et al. 2016).

De façon intéressante, Magrath Guimet et al. rappellent dans une revue que certains réseaux fonctionnels sont particulièrement vulnérables dans la DFT, et sont donc centraux dans la

compréhension du phénomène de désinhibition comportementale (Seeley et al. 2009). Il s'agit du SN, du SAN et de l'ensemble des réseaux impliqués dans le contrôle de tâche (task control networks) (Rankin 2020; Magrath Guimet et al. 2021). Le degré de connectivité du SN est relié à la sensibilité socio-émotionnelle, centrale dans la cognition sociale et par conséquent le comportement socialement inapproprié (Rankin 2020). La désinhibition sociale résulterait ainsi d'une incapacité à mener un raisonnement social complexe, incluant l'adhésion à des règles sociales lors d'interaction avec d'autres personnes. Le SAN est également relié au contexte socio-émotionnel, avec un rôle dans la compréhension des émotions et l'attribution d'une valence émotionnelle à un stimuli, dont le SN peut ensuite reconnaître la saillance personnelle (Rankin 2020). Le SAN permet ainsi de guider le comportement en fonction des punitions et des récompenses. Un dysfonctionnement entraîne des erreurs dans l'évaluation des réponses potentielles en relation avec le contexte, et peut mener à des comportements inadaptés, comme la compulsivité. Ainsi, il est intéressant de noter que si classiquement, on rapproche la compulsivité de l'impulsivité, comme nous l'avons détaillé dans le **Chapitre I**, nous montrons dans le **Chapitre V** une association entre la compulsivité et le SAN, réseau connu comme sous-tendant la désinhibition sociale avec le SN (Magrath Guimet et al. 2021). De même, les résultats issus de nos travaux montrent une association forte entre la compulsivité et la désinhibition sociale, ainsi qu'avec la cognition sociale (**Chapitres III et V**). Enfin, deux réseaux fonctionnels liés au contrôle des tâches seraient également impliqués dans la désinhibition comportementale (pour revue Magrath Guimet et al. 2021). L'étude des dysfonctionnements de ces réseaux et leur implication dans l'impulsivité sont autant d'hypothèses qui semblent pertinentes à tester dans des études ultérieures.

Par ailleurs, Agustín Ibáñez a proposé différents cadres neuroanatomiques alternatifs du contrôle inhibiteur et de l'inadaptation socio-comportementale (Ibáñez 2018). En particulier, deux des modèles proposés correspondent à nos résultats. D'une part, le "modèle de désinhibition générale de DFTc" s'appuie sur un réseau qui intègre de multiples dimensions du comportement non adaptatif et inclut les régions cérébrales les plus antérieures, notamment le cortex frontal et temporal, correspondant aux structures retrouvées dans la compulsivité. D'autre part, le "modèle de réseau de contexte social" (SCNM) (Ibáñez and Manes 2012; Baez et al. 2017; Ibáñez and García 2018) explique le déficit chez les DFTc comme un déficit contextuel généralisé des processus sociaux et cognitifs et implique plusieurs régions cérébrales, dont le pôle frontal, les cortex orbitofrontal et temporal, l'insula et le cortex cingulaire antérieur, à nouveau en adéquation avec nos résultats concernant la désinhibition sociale.

6. Limites et Perspectives

6.1. Distinction de sous-catégories de désinhibition comportementale

6.1.1. Caractère arbitraire de l'éthogramme

Bien que basée sur différentes données de la littérature, et tout particulièrement sur des critères majeurs de diagnostic de la DFTc, la classification des comportements désinhibés en trois catégories peut sembler relativement arbitraire (Snowden et al. 2001; Rascovsky et al. 2011; Paholpak et al. 2016). Cette critique peut cependant être adressée à toute étude utilisant une approche éthologique puisque l'éthogramme est une ressource centrale dans ce type d'étude, qu'il n'existe pas d'éthogramme universel, et que celui-ci est construit en organisant les comportements d'intérêt dans des catégories comportementales, et ce en fonction des questions scientifiques posées.

Cependant, nous avons souhaité apporter des arguments pour valider ces catégories par des corrélations avec les tests neuropsychologiques classiquement utilisés dans l'évaluation des troubles de l'inhibition et des compétences sociales (*Chapitres IV & V*). Il est ensuite important de noter que ces comportements appartenant tous au concept global de désinhibition, constituent en réalité un certain spectre de comportements se manifestant selon un contexte spécifique. Ainsi, la compulsivité et l'impulsivité sont des notions proches et parfois confondues, certains auteurs supposent par exemple que les actions répétitives fréquemment retrouvées dans la DFTc sont en réalité de l'impulsivité et non de la compulsivité (Moheb et al. 2019). De même, l'agressivité peut être considérée comme de la désinhibition sociale car dirigée vers une personne (Rascovsky et al. 2011), mais elle est également associée à de l'impulsivité (Keszycki et al. 2019). Un avantage majeur de l'étude éthologique du comportement en situation écologique est de pouvoir étudier les troubles au sein d'un cadre naturel et potentiellement contrôlé, au sein d'un contexte particulier, contexte plutôt faiblement représenté à travers les questionnaires. En suivant cette méthode, les comportements ne sont pas étudiés de façon indifférenciée mais sont replacés dans leur contexte d'occurrence (*e.g.* dans notre protocole : présence ou non de l'examineur dans la pièce, phase libre d'exploration de la pièce, phase guidée pendant laquelle on demande au sujet de remplir un questionnaire), ce qui aide à déterminer plus finement la catégorie à laquelle ces comportements semblent appartenir. Par exemple, dans notre étude, le fait de sortir de la salle était défini dans l'éthogramme de base comme un « non suivi des consignes données par l'examineur », et in fine comme de la *désinhibition sociale*. Cependant, il a été constaté au fur et à mesure des passations expérimentales, que certains patients répétaient leurs sorties en suivant un but bien précis (*e.g.* demander de l'aide pour trouver les stylos) malgré le rappel des consignes, ces sorties suivantes ont alors été encodées comme de la « persévération », appartenant à la plus large catégorie de la *compulsivité*.

Un second point à relever concerne les limites culturelles de l'éthogramme proposé et utilisé dans ces travaux. En effet, il est important que les normes culturelles d'origine du sujet correspondent à celles attendues par les examinateurs dans l'éthogramme, avec une attention particulière pour le concept de désinhibition sociale (les concepts de compulsivité et d'impulsivité semblant être plus robustes et moins dépendants de l'origine culturelle). Cependant, pour une utilisation à l'internationale, ce type d'éthogramme devrait donc être adapté aux normes culturelles des différents pays.

6.1.2. Evaluation de la compulsivité, de l'impulsivité et de la désinhibition sociale

Comme nous l'avons vu dans le *Chapitre I*, l'impulsivité et la compulsivité sont des concepts multidimensionnels, et au-delà des troubles moteurs, il était difficile d'évaluer leurs multiples facettes au sein du scénario ECOCAPTURE. Ainsi, les comportements relevant de l'impulsivité décisionnelle, caractérisés par des prises de risque et une attirance pour des gains rapides, tels que des conduites imprudentes ou les jeux d'argent (Rascovsky et al. 2011) n'ont pas été introduits dans l'étude, ni l'aspect thésaurisation (lorsque les patients accumulent des biens qui encombrant leur espace de vie) pouvant être retrouvé dans la compulsivité, ce qui ne semble pas aisé à intégrer dans un scénario écologique, dans des conditions dites de laboratoire. A l'instar de la situation proposée par Mosley et al. chez des patients parkinsoniens, il pourrait être intéressant d'introduire un casino virtuel dans l'étude afin d'explorer l'impulsivité décisionnelle en plus de l'impulsivité motrice (Mosley et al. 2019).

Le transfert du protocole ECOCAPTURE du laboratoire vers le domicile (ECOCAPTURE@HOME) en étudiant le comportement et en se focalisant sur la dyade patient-aidant pourra être adapté à l'étude de la désinhibition et ainsi apporter de nouvelles possibilités d'observation (Godefroy et al. 2021).

En ce qui concerne les troubles sociaux, l'examineur entre régulièrement dans la salle d'attente afin d'assurer le bon déroulement du scénario, ces interactions avec le sujet peuvent dans certains cas éliciter de la désinhibition sociale. Il serait profitable que ces interactions durent plus longtemps et permettent d'engager une conversation moins protocolaire, rendant les sujets plus libres dans leurs propos. En effet, nous avons pu être témoins de nombreux cas de familiarité en dehors du protocole ECOCAPTURE, avant et après la passation expérimentale (e.g. dans la salle de contrôle, lors de la pose du capteur, ou simplement lors de l'arrivée du patient avec son aidant), mais qui ne furent pas systématiquement manifestés lors du scénario. Une conversation de 10 minutes semble adaptée aux effets recherchés, comme proposé par Visser et al. (Visser et al. 2020).

Pour cela, notre méthode originale présente un avantage certain concernant le degré de validité écologique des observations et la caractérisation des troubles, en termes de diversité, de sévérité et d'intensité, mais reste naturellement limitée dans la capacité d'observation de certains comportements désinhibés.

6.2. Étude des réseaux sous-corticaux sous-tendant la désinhibition

Dans le *Chapitre V*, nous nous sommes intéressés aux connexions cortico-corticales sous-tendant les troubles de l'inhibition. Nous n'avons pas étudié les connexions entre les structures corticales et les ganglions de la base du fait des limites des méthodes d'analyses d'imagerie utilisées. Il est évident que les diverses connexions entre le striatum dorsal et ventral et les aires corticales présentées dans le *Chapitre I* auraient été des réseaux d'étude d'intérêt dans l'exploration des corrélats neuronaux de la compulsivité et de l'impulsivité.

Au sein de ces réseaux cortico-striato-thalamiques, certains faisceaux de la capsule interne relient les régions corticales et sous corticales (ganglions de la base), cette structure représente donc une région d'intérêt majeure dans l'étude de la désinhibition. Une altération de l'intégrité de la substance blanche dans le bras antérieur de la capsule interne a notamment déjà été mise en évidence chez des patients atteints de troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (Lochner et al. 2012), et il s'agit d'ailleurs d'une cible de choix pour la stimulation cérébrale profonde ou/et la chirurgie lésionnelle (capsulotomie) afin de diminuer les TOC (Vieira et al. 2021; Zhang et al. 2021). En plus des atteintes du cortex temporal, nous avons mis en évidence dans le *Chapitre V* une atrophie au niveau de l'amygdale et du thalamus associée à de la compulsivité. Pour aller plus loin, il serait probablement intéressant d'explorer la connectivité avec les structures limbiques et donc le circuit affectif décrit par Milad et Rauch impliqué dans les troubles compulsifs (Milad and Rauch 2012). Une association entre la compulsivité et une atteinte du circuit limbique est d'ailleurs en adéquation avec la corrélation retrouvée entre la compulsivité et les déficits de cognition sociale et le SAN évoqués précédemment (*Chapitre V*), mettant en avant la part émotionnelle impliquée dans la compulsivité.

En ce qui concerne l'impulsivité, l'étude de la connectivité structurelle entre le PFC antérieur, le putamen et les structures (pré)motrices, constituant la boucle motrice (Dalley and Robbins 2017), aurait probablement donné des résultats intéressants. La connectivité entre le striatum dorsal et l'aire motrice supplémentaire est associée à l'impulsivité motrice étudiée par une tâche de Go/No-Go (Hampton et al. 2017). De même Lansdall et al. ont montré que les comportements impulsifs corrélaient avec des changements de diffusivité moyenne dans les structures connectant l'aire motrice pré-supplémentaire, le cortex préfrontal dorsolatéral et le lobe occipital (Lansdall et al. 2018). Il serait donc intéressant de compléter ces travaux réalisés sur la base de données issues de questionnaires et de tâches expérimentales en menant des études similaires s'appuyant sur des données acquises dans des conditions plus écologiques.

La connectivité structurelle cortico-sous-corticale constitue ainsi une perspective d'étude majeure des corrélats neuronaux de la désinhibition comportementale, favorisant la compréhension de l'origine de ces comportements et permettant d'envisager de nouvelles pistes de traitements.

6.3. Manifestations comportementales et origine génétique des démences

L'origine génétique de la DFT a une part importante dans les manifestations comportementales associées. En effet, comme vu dans le **Chapitre I**, les trois principales mutations génétiques résultent en des patterns d'atrophie différents et par conséquent n'affectent pas les mêmes réseaux fonctionnels (pour revue Sellami et al. 2020). Une récente étude de Benussi et al. portant sur 232 patients DFT montre que la prévalence et la sévérité de la désinhibition comportementale (désinhibition selon la définition de Rascovsky et comportement compulsif) chez les patients *MAPT* est plus forte que chez les patients *C9orf72* ou *GRN* (Benussi et al. 2021). Ainsi, dès le début de la maladie, 86% des patients *MAPT* sont désinhibés, contre 52% et 38% chez les patients *C9orf72* et *GRN* respectivement. De même, 64% des patients *MAPT* présentent des comportements compulsifs, contre 34% et 21% chez les patients *C9orf72* et *GRN*. La prévalence ainsi que la sévérité de ces troubles augmentent ensuite avec la durée de la maladie pour les trois types de mutations. On peut également noter que dans la DFTc, certains comportements impulsifs comme les suicides sont plus fréquemment observés chez les individus porteurs d'une mutation du gène *C9orf72* (Solje et al. 2016), des troubles de l'inhibition cognitive sont par ailleurs retrouvés dès la phase présymptomatique dans cette population (Montembeault et al. 2020). En parallèle, lors de la phase intermédiaire de la maladie, les symptômes neuropsychiatriques (hallucinations, délires, anxiété et dépression) sont particulièrement exprimés chez ces patients, en terme de prévalence et de sévérité (Solje et al. 2015; Benussi et al. 2021). Dans le **Chapitre III**, nous avons mis en évidence une corrélation entre les troubles impulsifs et les scores d'anxiété et de dépression. Il est ainsi probable que des désordres psychiatriques marqués chez ces patients *C9orf72* accentuent ces comportements impulsifs suicidaires. L'origine génétique a donc une influence notable sur les symptômes comportementaux et les troubles de l'inhibition, et ce dès la phase présymptomatique. Étudier en situation écologique les comportements désinhibés en tenant compte de ces mutations apporterait certainement des informations clés sur la diversité phénotypique de ce symptôme. L'étude de la désinhibition au regard de la génétique apparaît ainsi majeure dans les perspectives de ce travail. De plus, les corrélats neuronaux des symptômes neuropsychiatriques diffèrent dans les trois principales formes de DFT génétique (Sellami et al. 2018), on peut donc s'attendre à retrouver des variations dans les corrélats neuro-anatomiques de la désinhibition comportementale en fonction de la génétique également.

6.4. Etude de la désinhibition dans d'autres pathologies

Une dernière perspective dans la continuité de ces travaux concerne l'étude des troubles de l'inhibition comportementales de façon transnosologique. Comme nous l'avons décrit dans le **Chapitre I**, d'autres pathologies neurodégénératives présentent des troubles de l'inhibition, à des

degrés variés, telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la paralysie supranucléaire progressive ou encore la chorée de Huntington. Une prolongation immédiate de ce travail de thèse serait donc son application à d'autres pathologies, en commençant par la maladie d'Alzheimer.

En effet, parmi d'autres symptômes neuropsychiatriques, la désinhibition est un symptôme central de la maladie d'Alzheimer (Kumar et al. 1988), avec environ un tiers de patients présentant une désinhibition sociale dans les trois années qui suivent le diagnostic (Craig et al. 2005). Étudier les troubles de l'inhibition dans la première cause de démence mondiale constitue donc un enjeu de santé publique, et dans la suite directe ce projet, un amendement est en cours pour inclure cette nouvelle population dans le protocole ECOCAPTURE et l'étude clinique associée.

La maladie de Parkinson est également une pathologie qui sera explorée au sein du protocole ECOCAPTURE, en confrontant deux populations : une avec troubles du comportement impulsif, et une sans trouble du comportement impulsif. Il s'agit ainsi de la troisième pathologie d'intérêt dans l'exploration des troubles de l'inhibition. Dans cette population, l'impulsivité est la forme de désinhibition la plus communément rapportée, et recensée dans 13,6% des patients traités (Weintraub et al. 2010), même si de la désinhibition sociale peut également survenir.

Les objectifs principaux sont, ainsi que nous l'avons réalisé pour la DFTc dans ces travaux de thèse, de décrire plus précisément les manifestations de la désinhibition comportementale et d'identifier les corrélats neuronaux associés dans ces deux populations avant de réaliser des comparaisons entre les trois types de patients. On peut s'attendre à une prépondérance de la désinhibition sociale dans la maladie d'Alzheimer, et plutôt à des troubles moteurs dans la maladie de Parkinson. Comme nous l'avons évoqué dans le *Chapitre I*, si des comparaisons concernant la désinhibition comportementale ou cognitive entre les pathologies ont déjà été réalisées sur la base de questionnaires et de tests neuropsychologiques, les résultats ne sont pas unanimes (Mariano et al. 2020), et ces comparaisons n'ont pas été réalisées en contexte écologique. La confrontation des données issues de ces trois pathologies montrera très certainement une désinhibition comportementale plus marquée chez les DFTc, et potentiellement des corrélats neuronaux associés différents selon les pathologies.

Ces études ont pour but d'enrichir notre compréhension de la désinhibition comportementale, à travers différents modèles pathologiques, et pourraient à terme contribuer au développement de nouveaux outils de détection de symptômes spécifiques de la DFTc. Confronter la DFTc et la MA sur le plan de la désinhibition pourrait en effet constituer un atout majeur dans le diagnostic différentiel de ces deux pathologies.

7. Conclusion

Au terme de cette thèse, nous avons mis en évidence trois sous-catégories (ou formes) de désinhibition comportementale communément retrouvées dans la DFTc, en utilisant une approche éthologique dans un contexte écologique. Nous avons souligné les points communs mais également les différences existant entre les comportements de compulsivité, d'impulsivité et de désinhibition sociale, en termes de prise en charge, de profil neuropsychologique et de substrats neuronaux. Un *schéma bilan* récapitulant l'ensemble de ces résultats est présenté ci-après. Cette distinction des troubles de l'inhibition semble notamment prometteuse pour la caractérisation de sous-groupes de patients, et donc la mise en place d'une stratégie thérapeutique personnalisée, que ce soit à base de traitements pharmacologiques ou non pharmacologiques. Nos travaux invitent ainsi à explorer plus précisément ces troubles à l'avenir, et à revisiter le terme de désinhibition dans les pathologies neurodégénératives.

Dans un contexte plus global, ces travaux de thèse contribuent à une meilleure compréhension de la production des comportements sociaux et moteurs ainsi qu'à une meilleure caractérisation des différents circuits neuronaux impliqués. Ainsi, si les manifestations comportementales de la compulsivité s'apparentent aux troubles impulsifs par des comportements moteurs aberrants, nos résultats soulignent la relation existant avec les troubles sociaux, avec notamment l'implication de régions et réseaux classiquement connus pour être responsables d'altérations dans les compétences sociales, avec entre autres une forte implication du système limbique.

De nos jours, il existe un intérêt majeur à mieux comprendre les bases neuroanatomiques des symptômes neuropsychiatriques dans les démences et de développer des traitements plus adaptés et personnalisés. Ces travaux de thèse apportent ainsi une certaine contribution dans la description, la compréhension et la prise en charge de la désinhibition dans les pathologies neurodégénératives.

Légende

Corrélat neuropsychologiques

Corrélat neuronal

Facteurs influençant l'occurrence de la désinhibition

..... Prévalence de la désinhibition parmi les patients DFTc

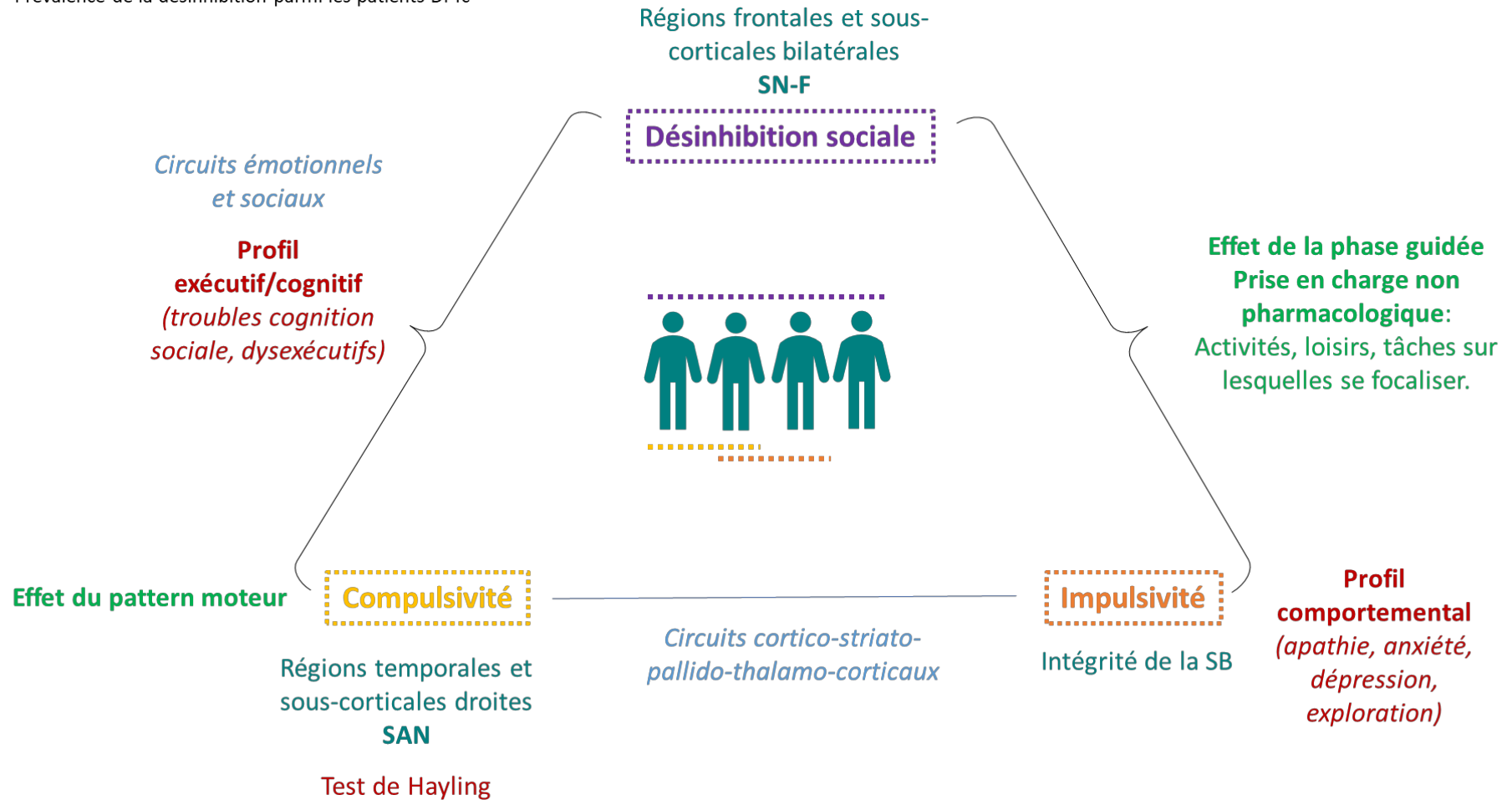


Schéma bilan : Vue d'ensemble des trois catégories de désinhibition comportementale, associées à leurs corrélats neuropsychologiques et neuronaux, et aux facteurs influençant leur occurrence. SAN: semantic appraisal network; SB: substance blanche; SN-F: salience network frontal

Références bibliographiques

- Acosta-Cabronero, Julio, Guy B. Williams, George Pengas, et Peter J. Nestor. 2010. « Absolute Diffusivities Define the Landscape of White Matter Degeneration in Alzheimer's Disease ». *Brain* 133(2):529-39. doi: 10.1093/brain/awp257.
- Adolphs, Ralph. 2001. « The neurobiology of social cognition ». *Current Opinion in Neurobiology* 11(2):231-39. doi: 10.1016/S0959-4388(00)00202-6.
- Adolphs, Ralph. 2002. « Neural Systems for Recognizing Emotion ». *Current Opinion in Neurobiology* 12(2):169-77. doi: 10.1016/S0959-4388(02)00301-X.
- Ahlskog, J. Eric, Yonas E. Geda, Neill R. Graff-Radford, et Ronald C. Petersen. 2011. « Physical Exercise as a Preventive or Disease-Modifying Treatment of Dementia and Brain Aging ». *Mayo Clinic Proceedings* 86(9):876-84. doi: 10.4065/mcp.2011.0252.
- Ahmed, Rebekah M., Muireann Irish, Jonathan Kam, Jolanda van Keizerswaard, Lauren Bartley, Katherine Samaras, John R. Hodges, et Olivier Piguet. 2014. « Quantifying the Eating Abnormalities in Frontotemporal Dementia ». *JAMA Neurology* 71(12):1540. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.1931.
- Albin, Roger L., Anne B. Young, et John B. Penney. 1989. « The Functional Anatomy of Basal Ganglia Disorders ». *Trends in Neurosciences* 12(10):366-75. doi: 10.1016/0166-2236(89)90074-X.
- Altmann, Jeanne. 1974. « Observational Study of Behavior: Sampling Methods ». *Behaviour* 49(3/4):227-67.
- American Psychiatric Association. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Ashburner, J., et K. J. Friston. 2000. « Voxel-Based Morphometry--the Methods ». *NeuroImage* 11(6 Pt 1):805-21. doi: 10.1006/nimg.2000.0582.
- Ashburner, John. 2007. « A Fast Diffeomorphic Image Registration Algorithm ». *NeuroImage* 38(1):95-113. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.007.
- Baez, Sandra, Adolfo M. García, et Agustín Ibanez. 2017. « The Social Context Network Model in Psychiatric and Neurological Diseases ». *Current Topics in Behavioral Neurosciences* 30:379-96. doi: 10.1007/7854_2016_443.
- Bang, Jee, Salvatore Spina, et Bruce L. Miller. 2015. « Frontotemporal Dementia ». *The Lancet* 386(10004):1672-82. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00461-4.
- Barakova, Emilia I., Andrew S. Spink, Boris de Ruyter, et Lucas P. J. J. Noldus. 2013. « Trends in Measuring Human Behavior and Interaction ». *Personal and Ubiquitous Computing* 17(1):1-2. doi: 10.1007/s00779-011-0478-x.
- Barton, Cynthia, Robin Ketelle, Jennifer Merrilees, et Bruce Miller. 2016. « Non-pharmacological Management of Behavioral Symptoms in Frontotemporal and Other Dementias ». *Current neurology and neuroscience reports* 16(2):14. doi: 10.1007/s11910-015-0618-1.

- Basser, P. J., J. Mattiello, et D. LeBihan. 1994. « MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. » *Biophysical Journal* 66(1):259-67.
- Batrancourt, Bénédicte, Karen Lecouturier, Johan Ferrand-Verdejo, Vincent Guillemot, Carole Azuar, David Bendetowicz, Raffaella Migliaccio, Armelle Rametti-Lacroux, Bruno Dubois, et Richard Levy. 2019. « Exploration Deficits Under Ecological Conditions as a Marker of Apathy in Frontotemporal Dementia ». *Frontiers in Neurology* 10:941. doi: 10.3389/fneur.2019.00941.
- Batrancourt, Bénédicte, Delphine Tanguy, Manon Le Bozec, Karen Lecouturier, Johan Ferrand-Verdejo, Armelle Rametti-Lacroux, Valérie Godefroy, David Bendetowicz, Guilhem Carle, Frédéric Marin, Raffaella Migliaccio, Richard Levy, et ECOCAPTURE study group. In Prep. « ECOCAPTURE: an ethological approach for assessing neuropsychiatric symptoms within an ecological framework. »
- Beauchaine, Theodore P., Aimee R. Zisner, et Colin L. Sauder. 2017. « Trait Impulsivity and the Externalizing Spectrum ». *Annual Review of Clinical Psychology* 13(1):343-68. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-021815-093253.
- Beel, Sander, Sarah Herdewyn, Raheem Fazal, Mathias De Decker, Matthieu Moisse, Wim Robberecht, Ludo Van Den Bosch, et Philip Van Damme. 2018. « Progranulin reduces insoluble TDP-43 levels, slows down axonal degeneration and prolongs survival in mutant TDP-43 mice ». *Molecular Neurodegeneration* 13:55. doi: 10.1186/s13024-018-0288-y.
- Bejanin, Alexandre, Rémi Laillier, Marie Caillaud, Francis Eustache, et Béatrice Desgranges. 2016. « Les substrats cérébraux de la théorie de l'esprit ». *Revue de Neuropsychologie* 8:6-15. doi: 10.1684/nrp.2016.0369.
- Benussi, Alberto, Valentina Dell'Era, Valentina Cantoni, Maria Sofia Cotelli, Maura Cosseddu, Marco Spallazzi, Antonella Alberici, Alessandro Padovani, et Barbara Borroni. 2019. « Neurophysiological Correlates of Positive and Negative Symptoms in Frontotemporal Dementia » édité par A. Arighi. *Journal of Alzheimer's Disease* 1-10. doi: 10.3233/JAD-190986.
- Benussi, Alberto, Enrico Premi, Stefano Gazzina, Chiara Brattini, Elisa Bonomi, Antonella Alberici, Lize Jiskoot, John C. van Swieten, Raquel Sanchez-Valle, Fermin Moreno, Robert Laforce, Caroline Graff, Matthis Synofzik, Daniela Galimberti, Mario Masellis, Carmela Tartaglia, James B. Rowe, Elizabeth Finger, Rik Vandenberghe, Alexandre de Mendonça, Fabrizio Tagliavini, Isabel Santana, Simon Ducharme, Chris R. Butler, Alexander Gerhard, Johannes Levin, Adrian Danek, Markus Otto, Giovanni Frisoni, Roberta Ghidoni, Sandro Sorbi, Isabelle Le Ber, Florence Pasquier, Georgia Peakman, Emily Todd, Martina Bocchetta, Jonathan D. Rohrer, Barbara Borroni, et Genetic FTD Initiative (GENFI). 2021. « Progression of Behavioral Disturbances and Neuropsychiatric Symptoms in Patients With Genetic Frontotemporal Dementia ». *JAMA Network Open* 4(1):e2030194. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.30194.
- Berlin, Gregory S., et Eric Hollander. 2014. « Compulsivity, Impulsivity, and the DSM-5 Process ». *CNS Spectrums* 19(1):62-68. doi: 10.1017/S1092852913000722.

- Bertoux, Maxime. 2016. « Cognition sociale ». *EMC - Neurologie* 0(0):1-7 [Article 17-022-E-30]. doi: 10.1016/S0246-0378(16)65655-5.
- Bertrand, Anne, Junhao Wen, Daisy Rinaldi, Marion Houot, Sabrina Sayah, Agnès Camuzat, Clémence Fournier, Sabrina Fontanella, Alexandre Routier, Philippe Couratier, Florence Pasquier, Marie-Odile Habert, Didier Hannequin, Olivier Martinaud, Paola Caroppo, Richard Levy, Bruno Dubois, Alexis Brice, Stanley Durrleman, Olivier Colliot, Isabelle Le Ber, et for the Predict to Prevent Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis (PREV-DEMALS) Study Group. 2018. « Early Cognitive, Structural, and Microstructural Changes in Presymptomatic C9orf72 Carriers Younger Than 40 Years ». *JAMA Neurology* 75(2):236-45. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4266.
- Bocchetta, Martina, Emily G. Todd, Georgia Peakman, David M. Cash, Rhian S. Convery, Lucy L. Russell, David L. Thomas, Juan Eugenio Iglesias, John C. van Swieten, Lize C. Jiskoot, Harro Seelaar, Barbara Borroni, Daniela Galimberti, Raquel Sanchez-Valle, Robert Laforce, Fermin Moreno, Matthis Synofzik, Caroline Graff, Mario Masellis, Maria Carmela Tartaglia, James B. Rowe, Rik Vandenberghe, Elizabeth Finger, Fabrizio Tagliavini, Alexandre de Mendonça, Isabel Santana, Chris R. Butler, Simon Ducharme, Alexander Gerhard, Adrian Danek, Johannes Levin, Markus Otto, Sandro Sorbi, Isabelle Le Ber, Florence Pasquier, Jonathan D. Rohrer, et Genetic Frontotemporal dementia Initiative (GENFI). 2021. « Differential Early Subcortical Involvement in Genetic FTD within the GENFI Cohort ». *NeuroImage. Clinical* 30:102646. doi: 10.1016/j.nicl.2021.102646.
- Boutoleau-Bretonnière, Claire, Martine Vercelletto, et Catherine Thomas-Antérion. 2013. « Les troubles du comportement dans la variante frontale de la DFT : comment les explorer ? » *Revue de neuropsychologie* 5(2):119. doi: 10.3917/rne.052.0119.
- Bouwman, Femke H. 2021. « Plasma biomarkers in dementia: past, present and future ». Présenté à EAN/EUGMS Emerging and future diagnostics in Alzheimer's disease and dementia., EAN virtual congress 2021.
- Bridel, Claire, Wessel N. van Wieringen, Henrik Zetterberg, Betty M. Tijms, Charlotte E. Teunissen, José C. Alvarez-Cermeño, Ulf Andreasson, Markus Axellsson, David C. Bäckström, Ales Bartos, Maria Bjerke, Kaj Blennow, Adam Boxer, Lou Brundin, Joachim Burman, Tove Christensen, Lenka Fialová, Lars Forsgren, Jette L. Frederiksen, Magnus Gisslén, Elizabeth Gray, Martin Gunnarsson, Sara Hall, Oskar Hansson, Megan K. Herbert, Joel Jakobsson, Jan Jessen-Krut, Shorena Janelidze, Gudmundur Johannsson, Michael Jonsson, Ludwig Kappos, Mohsen Khademi, Michael Khalil, Jens Kuhle, Mikael Landén, Ville Leinonen, Giancarlo Logroscino, Ching-Hua Lu, Jan Lycke, Nadia K. Magdalinou, Andrea Malaspina, Niklas Mattsson, Lieke H. Meeter, Sanjay R. Mehta, Signe Modvig, Tomas Olsson, Ross W. Paterson, Josué Pérez-Santiago, Fredrik Piehl, Yolande A. L. Pijnenburg, Okko T. Pyykkö, Oskar Ragnarsson, Julio C. Rojas, Jeppe Romme Christensen, Linda Sandberg, Carole S. Scherling, Jonathan M. Schott, Finn T. Sellebjerg, Isabella L. Simone, Tobias Skillbäck, Morten Stilund, Peter Sundström, Anders Svenningsson, Rosanna Tortelli, Carla Tortorella, Alessandro Trentini, Maria Troiano, Martin R. Turner, John C. van Swieten, Mattias Vågberg, Marcel M. Verbeek, Luisa M. Villar, Pieter Jelle Visser, Anders Wallin, Andreas Weiss, Carsten Wikkelsø, et Edward J. Wild. 2019.

- « Diagnostic Value of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein in Neurology ». *JAMA Neurology* 76(9):1035-48. doi: 10.1001/jamaneurol.2019.1534.
- Brodaty, Henry, Caroline Arasaratnam, et B. Psych. 2012. « Meta-Analysis of Nonpharmacological Interventions for Neuropsychiatric Symptoms of Dementia ». *Am J Psychiatry* 8.
- Brugailières, P., H. van Oostendorp, G. J. Giezeman, Sam de Redelijkheid, et E. L. van den Broek. 2018. *Combining 2 Observational Methods to Describe Mealtime Episodes in Mother Infant Dyads during Complementary Feeding*. R.A Grant et al. Manchester, UK, 5th-8th June 2018.
- Burgess, Paul W., et Tim Shallice. 1996. « Response Suppression, Initiation and Strategy Use Following Frontal Lobe Lesions ». *Neuropsychologia* 34(4):263-72. doi: 10.1016/0028-3932(95)00104-2.
- Burgess, Paul W., et Donald T. Stuss. 2017. « Fifty Years of Prefrontal Cortex Research: Impact on Assessment ». *Journal of the International Neuropsychological Society* 23(9-10):755-67. doi: 10.1017/S1355617717000704.
- Carlson, Jordan A., Bo Liu, James F. Sallis, Jacqueline Kerr, J. Aaron Hipp, Vincent S. Staggs, Amy Papa, Kelsey Dean, et Nuno M. Vasconcelos. 2017. « Automated Ecological Assessment of Physical Activity: Advancing Direct Observation ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14(12):1487. doi: 10.3390/ijerph14121487.
- Caroppo, Paola, Marie-Odile Habert, Stanley Durrleman, Aurélie Funkiewiez, Vincent Perlberg, Valérie Hahn, Hugo Bertin, Malo Gaubert, Alexandre Routier, Didier Hannequin, Vincent Deramecourt, Florence Pasquier, Sophie Rivaud-Pechoux, Martine Verclletto, Geoffrey Edouart, Romain Valabregue, Pascal Lejeune, Mira Didic, Jean-Christophe Corvol, Habib Benali, Stephane Lehericy, Bruno Dubois, Olivier Colliot, Alexis Brice, Isabelle Le Ber, et Predict-PGRN study group. 2015. « Lateral Temporal Lobe: An Early Imaging Marker of the Presymptomatic GRN Disease? » *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 47(3):751-59. doi: 10.3233/JAD-150270.
- Carr, Andrew R., et Mario F. Mendez. 2018. « Affective Empathy in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Meta-Analysis ». *Frontiers in Neurology* 9. doi: 10.3389/fneur.2018.00417.
- Cheng, Sheung-Tak. 2017. « Dementia Caregiver Burden: a Research Update and Critical Analysis ». *Current Psychiatry Reports* 19(9). doi: 10.1007/s11920-017-0818-2.
- Cheng, Sheung-Tak, Pizza K. Chow, You-Qiang Song, Edwin C. S. Yu, Alfred C. M. Chan, Tatia M. C. Lee, et John H. M. Lam. 2014. « Mental and Physical Activities Delay Cognitive Decline in Older Persons with Dementia ». *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 22(1):63-74. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.060.
- Cook, Casey N., Yanwei Wu, Hana M. Odeh, Tania F. Gendron, Karen Jansen-West, Giulia del Rosso, Mei Yue, Peizhou Jiang, Edward Gomes, Jimei Tong, Lillian M. Daugherty, Nicole M. Avendano, Monica Castanedes-Casey, Wei Shao, Björn Oskarsson, Giulio S. Tomassy, Alexander McCampbell, Frank Rigo, Dennis W. Dickson, James Shorter, Yong-Jie Zhang, et Leonard

- Petrucci. 2020. « C9orf72 poly(GR) aggregation induces TDP-43 proteinopathy ». *Science translational medicine* 12(559):eabb3774. doi: 10.1126/scitranslmed.abb3774.
- Cosseddu, M., A. Benussi, S. Gazzina, A. Alberici, V. Dell’Era, M. Manes, V. Cristillo, B. Borroni, et A. Padovani. 2020. « Progression of Behavioural Disturbances in Frontotemporal Dementia: A Longitudinal Observational Study ». *European Journal of Neurology* 27(2):265-72. doi: 10.1111/ene.14071.
- Craig, David, Ajay Mirakhor, Dominic J. Hart, Stephen P. McIlroy, et A. Peter Passmore. 2005. « A Cross-Sectional Study of Neuropsychiatric Symptoms in 435 Patients With Alzheimer’s Disease ». *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 13(6):460-68. doi: 10.1097/00019442-200506000-00004.
- Dalley, Jeffrey W., Barry J. Everitt, et Trevor W. Robbins. 2011. « Impulsivity, Compulsivity, and Top-Down Cognitive Control ». *Neuron* 69(4):680-94. doi: 10.1016/j.neuron.2011.01.020.
- Dalley, Jeffrey W., et Trevor W. Robbins. 2017. « Fractionating Impulsivity: Neuropsychiatric Implications ». *Nature Reviews Neuroscience* 18(3):158-71. doi: 10.1038/nrn.2017.8.
- Damasio, Antonio R. 2006. « Emotion and the Human Brain ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 935(1):101-6. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03475.x.
- Darmaillacq, Anne-Sophie, Ludovic Dickel, Aurore Avarguès-Weber, Julie Duboscq, Valérie Dufour, et Christelle Jozet-Alves. 2018. *Cognition animale*. Dunod.
- Daruna, Jorge H., et Patricia A. Barnes. 1993. « A neurodevelopmental view of impulsivity ». P. 23-37 in *The impulsive client: Theory, research, and treatment*. Washington, DC, US: American Psychological Association.
- Darwin, Charles. 1872. *The expression of the emotions in man and animals*. Philosophi. New York.
- Davis, Jennifer Duncan, et Geoffrey Tremont. 2007. « Impact of Frontal Systems Behavioral Functioning in Dementia on Caregiver Burden ». *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 19(1):43-49. doi: 10.1176/appi.neuropsych.19.1.43.
- Désiré, Lara, Alain Boissy, et Isabelle Veissier. 2002. « Emotions in farm animals:: a new approach to animal welfare in applied ethology ». *Behavioural Processes* 60(2):165-80. doi: 10.1016/S0376-6357(02)00081-5.
- Desmarais, Philippe, Krista L. Lanctôt, Mario Masellis, Sandra E. Black, et Nathan Herrmann. 2018. « Social Inappropriateness in Neurodegenerative Disorders ». *International Psychogeriatrics* 30(2):197-207. doi: 10.1017/S1041610217001260.
- Devenney, Emma, Lauren Bartley, Chris Hoon, Claire O’Callaghan, Fiona Kumfor, Michael Hornberger, John B. Kwok, Glenda M. Halliday, Matthew C. Kiernan, Olivier Piguet, et John R. Hodges. 2015. « Progression in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Longitudinal Study ». *JAMA Neurology* 72(12):1501-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.2061.

- Dodich, Alessandra, Giulia Carli, Chiara Cerami, Sandro Iannaccone, Giuseppe Magnani, et Daniela Perani. 2018. « Social and Cognitive Control Skills in Long-Life Occupation Activities Modulate the Brain Reserve in the Behavioural Variant of Frontotemporal Dementia ». *Cortex* 99:311-18. doi: 10.1016/j.cortex.2017.12.006.
- Dubois, B., A. Slachevsky, I. Litvan, et B. Pillon. 2000. « The FAB: A Frontal Assessment Battery at Bedside ». *Neurology* 55(11):1621-26. doi: 10.1212/wnl.55.11.1621.
- Ducharme, Simon, Annemiek Dols, Robert Laforce, Emma Devenney, Fiona Kumfor, Jan van den Stock, Caroline Dallaire-Théroux, Harro Seelaar, Flora Gossink, Everard Vijverberg, Edward Huey, Mathieu Vandenbulcke, Mario Masellis, Calvin Trieu, Chiadi Onyike, Paulo Caramelli, Leonardo Cruz de Souza, Alexander Santillo, Maria Landqvist Waldö, Ramon Landin-Romero, Olivier Piguet, Wendy Kelso, Dhamidhu Eratne, Dennis Velakoulis, Manabu Ikeda, David Perry, Peter Pressman, Bradley Boeve, Rik Vandenbergh, Mario Mendez, Carole Azuar, Richard Levy, Isabelle Le Ber, Sandra Baez, Alan Lerner, Ratnavalli Ellajosyula, Florence Pasquier, Daniela Galimberti, Elio Scarpini, John van Swieten, Michael Hornberger, Howard Rosen, John Hodges, Janine Diehl-Schmid, et Yolande Pijnenburg. 2020. « Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders ». *Brain* 143(6):1632-50. doi: 10.1093/brain/awaa018.
- Ducharme, Simon, Bruce H. Price, Mykol Larvie, Darin D. Dougherty, et Bradford C. Dickerson. 2015. « Clinical Approach to the Differential Diagnosis Between Behavioral Variant Frontotemporal Dementia and Primary Psychiatric Disorders ». *American Journal of Psychiatry* 172(9):827-37. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.14101248.
- Ekman, Paul. 1984. « Expression and the nature of emotions. » *Scherer KR, Ekman P (eds) Approaches to emotion. Erlbaum, Hillsdale, NJ*, pp 329-343.
- Ekman, Paul, et Richard J. Davidson. 1994. *The Nature of Emotion: Fundamental Questions*. Oxford University Press USA.
- Evenden, J. L. 1999. « Varieties of Impulsivity ». *Psychopharmacology* 146(4):348-61. doi: 10.1007/PL00005481.
- Ferrier, David. 1878. « The Goulstonian Lectures on the Localisation of Cerebral Disease ». *British Medical Journal* 1(903):555-59.
- Fick, W. F., J. P. van der Borgh, S. Jansen, et R. T. C. M. Koopmans. 2014. « The Effect of a Lollipop on Vocally Disruptive Behavior in a Patient with Frontotemporal Dementia: A Case-Study ». *International Psychogeriatrics* 26(12):2023-26. doi: 10.1017/S1041610214000866.
- Fineberg, Naomi A., Samuel R. Chamberlain, Anna E. Goudriaan, Dan J. Stein, Louk J. M. J. Vanderschuren, Claire M. Gillan, Sameer Shekar, Philip A. P. M. Gorwood, Valerie Voon, Sharon Morein-Zamir, Damiaan Denys, Barbara J. Sahakian, F. Gerard Moeller, Trevor W. Robbins, et Marc N. Potenza. 2014. « New Developments in Human Neurocognition: Clinical, Genetic, and Brain Imaging Correlates of Impulsivity and Compulsivity ». *CNS Spectrums* 19(1):69-89. doi: 10.1017/S1092852913000801.

- Folstein, M. F., S. E. Folstein, et P. R. McHugh. 1975. « “Mini-Mental State”. A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician ». *Journal of Psychiatric Research* 12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Frith, Chris D. 2008. « Social cognition ». *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 363(1499):2033-39. doi: 10.1098/rstb.2008.0005.
- Funkiewiez, Aurélie, Maxime Bertoux, Leonardo Cruz de Souza, Richard Lévy, et Bruno Dubois. 2012. « The SEA (Social Cognition and Emotional Assessment): A Clinical Neuropsychological Tool for Early Diagnosis of Frontal Variant of Frontotemporal Lobar Degeneration. » *Neuropsychology* 26(1):81-90. doi: 10.1037/a0025318.
- Fusar-Poli, Paolo, Anna Placentino, Francesco Carletti, Paola Landi, Paul Allen, Simon Surguladze, Francesco Benedetti, Marta Abbamonte, Roberto Gasparotti, Francesco Barale, Jorge Perez, Philip McGuire, et Pierluigi Politi. 2009. « Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies ». *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN* 34(6):418-32.
- Gargouri, Fatma. 2017. « Etude de la connectivité fonctionnelle dans les pathologies de mouvement de Parkinson et de Huntington en utilisant l’approche par graine et la théorie des graphes ».
- Godefroy, Valérie, Richard Levy, Arabella Bouzigues, Armelle Rametti-Lacroux, Raffaella Migliaccio, et Bénédicte Batrancourt. 2021. « ECOCAPTURE@HOME: Protocol for the Remote Assessment of Apathy and Its Everyday-Life Consequences ». *International Journal of Environmental Research and Public Health* 18(15):7824. doi: 10.3390/ijerph18157824.
- Godefroy, Valérie, Delphine Tanguy, Arabella Bouzigues, Idil Sezer, Johan Ferrand-Verdejo, Carole Azuar, David Bendetowicz, Guilhem Carle, Armelle Rametti-Lacroux, Stéphanie Bombois, Emmanuel Cognat, Pierre Jannin, Xavier Morandi, Isabelle Le Ber, Richard Levy, Bénédicte Batrancourt, et Raffaella Migliaccio. 2021. « Frontotemporal Dementia Subtypes Based on Behavioral Inhibition Deficits ». *Alzheimer’s & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 13(1):e12178. doi: <https://doi.org/10.1002/dad2.12178>.
- Gordon, Elizabeth, Jonathan D. Rohrer, et Nick C. Fox. 2016. « Advances in Neuroimaging in Frontotemporal Dementia ». *Journal of Neurochemistry* 138(S1):193-210. doi: 10.1111/jnc.13656.
- Grant, Jon E., et Suck Won Kim. 2014. « Brain Circuitry of Compulsivity and Impulsivity ». *CNS Spectrums* 19(1):21-27. doi: 10.1017/S109285291300028X.
- Grisetto, Fanny. 2020. « Impulsivity is not just disinhibition: investigating the effects of impulsivity on the adaptation of cognitive control mechanisms ».
- Guo, Christine C., Maria Luisa Gorno-Tempini, Benno Gesierich, Maya Henry, Andrew Trujillo, Tal Shany-Ur, Jorge Jovicich, Simon D. Robinson, Joel H. Kramer, Katherine P. Rankin, Bruce L. Miller, et William W. Seeley. 2013. « Anterior temporal lobe degeneration produces

- widespread network-driven dysfunction ». *Brain* 136(10):2979-91. doi: 10.1093/brain/awt222.
- Hamilton, Kristen R., Andrew K. Littlefield, Noelle C. Anastasio, Kathryn A. Cunningham, Latham H. Fink, Victoria C. Wing, Charles W. Mathias, Scott D. Lane, Christian Schutz, Alan C. Swann, C. W. Lejuez, Luke Clark, F. Gerard Moeller, et Marc N. Potenza. 2015. « Rapid-Response Impulsivity: Definitions, Measurement Issues, and Clinical Implications ». *Personality disorders* 6(2):168-81. doi: 10.1037/per0000100.
- Hampton, William H., Kylie H. Alm, Vinod Venkatraman, Tehila Nugiel, et Ingrid R. Olson. 2017. « Dissociable Frontostriatal White Matter Connectivity Underlies Reward and Motor Impulsivity ». *NeuroImage* 150:336-43. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.02.021.
- Hollander, E., et J. Rosen. 2000. « Impulsivity ». *Journal of Psychopharmacology* 14(2_suppl1):S39-44. doi: 10.1177/02698811000142S106.
- Hughes, Laura E., Timothy Rittman, Ralf Regenthal, Trevor W. Robbins, et James B. Rowe. 2015. « Improving response inhibition systems in frontotemporal dementia with citalopram ». *Brain* 138(7):1961-75. doi: 10.1093/brain/awv133.
- Husebo, B. S., C. Ballard, et D. Aarsland. 2011. « Pain Treatment of Agitation in Patients with Dementia: A Systematic Review ». *International Journal of Geriatric Psychiatry* 26(10):1012-18. doi: 10.1002/gps.2649.
- Hyniewska, Sylwia, Radoslaw Niewiadomski, et Catherine Pelachaud. 2010. « Modélisation des expressions faciales des émotions ». P. 201-22 in.
- Ibáñez, Agustín. 2018. « Brain Oscillations, Inhibition and Social Inappropriateness in Frontotemporal Degeneration ». *Brain* 141(10):e73-e73. doi: 10.1093/brain/awy233.
- Ibáñez, Agustín, et Adolfo M. García. 2018. « Contextual Cognition: The Sensus Communis of a Situated Mind. Springer International Publishing. » Consulté 16 mars 2020 (https://incyt.conicet.gov.ar/?post_type=post&p=4318).
- Ibáñez, Agustin, et Facundo Manes. 2012. « Contextual social cognition and the behavioral variant of frontotemporal dementia ». *Neurology* 78(17):1354-62. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182518375.
- Ikeda, M., H. Tanabe, T. Horino, K. Komori, K. Hirao, N. Yamada, M. Hashimoto, H. Kazui, et T. Mori. 1995. « [Care for patients with Pick's disease--by using their preserved procedural memory] ». *Seishin Shinkeigaku Zasshi = Psychiatria Et Neurologia Japonica* 97(3):179-92.
- Jang, Sung Ho, et Hyeok Gyu Kwon. 2017. « Severe Disinhibition Due to Injuries of Neural Tracts Related to Emotion Circuit in a Patient with Traumatic Brain Injury: A Case Report ». *Medicine* 96(52):e9493. doi: 10.1097/MD.0000000000009493.

- Jankowiak-Siuda, Kamila, Krystyna Rymarczyk, et Anna Grabowska. 2011. « How we empathize with others: A neurobiological perspective ». *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* 17(1):RA18-24. doi: 10.12659/MSM.881324.
- Johnen, Andreas, et Maxime Bertoux. 2019. « Psychological and Cognitive Markers of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia—A Clinical Neuropsychologist’s View on Diagnostic Criteria and Beyond ». *Frontiers in Neurology* 10. doi: 10.3389/fneur.2019.00594.
- Jonell, Patrik, Birger Moëll, Krister Håkansson, Gustav Eje Henter, Taras Kucherenko, Olga Mikheeva, Göran Hagman, Jasper Holleman, Miia Kivipelto, Hedvig Kjellström, Joakim Gustafson, et Jonas Beskow. 2021. « Multimodal Capture of Patient Behaviour for Improved Detection of Early Dementia: Clinical Feasibility and Preliminary Results ». *Frontiers in Computer Science* 3. doi: 10.3389/fcomp.2021.642633.
- Kandel, Eric R., James H. Schwartz, Thomas M. Jessell, Steven A. Siegelbaum, et A. J. Hudspeth. 2013. *Principles of Neural Science, Fifth Edition | AccessNeurology |*. McGraw Hill Medical.
- Keszycki, Rachel M., Daniel W. Fisher, et Hongxin Dong. 2019. « The Hyperactivity–Impulsivity–Irritability–Disinhibition–Aggression–Agitation Domain in Alzheimer’s Disease: Current Management and Future Directions ». *Frontiers in Pharmacology* 10. doi: 10.3389/fphar.2019.01109.
- Kolanowski, Ann, Mark Litaker, Lin Buettner, Joyel Moeller, et Paul T. Costa Jr. 2011. « A Randomized Clinical Trial of Theory-Based Activities for the Behavioral Symptoms of Dementia in Nursing Home Residents ». *Journal of the American Geriatrics Society* 59(6):1032-41. doi: 10.1111/j.1532-5415.2011.03449.x.
- Kratz, Torsten. 2017. « The Diagnosis and Treatment of Behavioral Disorders in Dementia ». *Deutsches Ärzteblatt International* 114(26):447-54. doi: 10.3238/arztebl.2017.0447.
- Kumar, Anand, Elisabeth Koss, Diane Metzler, Angela Moore, et Robert P. Friedland. 1988. « BEHAVIORAL SYMPTOMATOLOGY IN DEMENTIA OF THE ALZHEIMER TYPE ». *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2(4):363-65. doi: 10.1097/00002093-198802040-00005.
- Kurth, Florian, Christian Gaser, et Eileen Luders. 2015. « A 12-Step User Guide for Analyzing Voxel-Wise Gray Matter Asymmetries in Statistical Parametric Mapping (SPM) ». *Nature Protocols* 10(2):293-304. doi: 10.1038/nprot.2015.014.
- Lansdall, Claire J., Ian T. S. Coyle-Gilchrist, P. Simon Jones, Patricia Vázquez Rodríguez, Alicia Wilcox, Eileen Wehmann, Katrina M. Dick, Trevor W. Robbins, et James B. Rowe. 2018. « White matter change with apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration syndromes ». *Neurology* 90(12):e1066-76. doi: 10.1212/WNL.0000000000005175.
- Le Ber, Isabelle, Agnès Camuzat, Didier Hannequin, Florence Pasquier, Eric Guedj, Anne Rovelet-Lecrux, Valérie Hahn-Barma, Julie van der Zee, Fabienne Clot, Serge Bakchine, Michèle Puel, Mustapha Ghanim, Lucette Lacomblez, Jacqueline Mikol, Vincent Deramecourt, Pascal Lejeune, Vincent de la Sayette, Serge Belliard, Martine Vercelletto, Christian Meyrignac,

- Christine Van Broeckhoven, Jean-Charles Lambert, Patrice Verpillat, Dominique Campion, Marie-Odile Habert, Bruno Dubois, et Alexis Brice. 2008. « Phenotype Variability in Progranulin Mutation Carriers: A Clinical, Neuropsychological, Imaging and Genetic Study ». *Brain* 131(3):732-46. doi: 10.1093/brain/awn012.
- Le Ber, Isabelle, et Bruno Dubois. 2007. « Démences frontotemporales ». *La Presse Médicale* 36(10, Part 2):1477-84. doi: 10.1016/j.lpm.2007.04.023.
- Lecerf, Simon, Florence Lebert, Vincent Deramecourt, Marie-Anne Mackowiak, Rollin-Sillaire Adeline, Thibaud Lebouvier, et Pasquier Florence. 2021. « Phénotypes cliniques associés aux hésitations diagnostiques entre maladie d'Alzheimer et dégénérescence lobaire frontotemporale ». *Revue Neurologique* 177:S6. doi: 10.1016/j.neurol.2021.02.088.
- Lescak, Emily. 2018. « Ethograms ». P. 1-2 in *Encyclopedia of Evolutionary Psychological Science*, édité par T. K. Shackelford et V. A. Weekes-Shackelford. Cham: Springer International Publishing.
- Levy, Richard, et Bruno Dubois. 2006. « Apathy and the Functional Anatomy of the Prefrontal Cortex–Basal Ganglia Circuits ». *Cerebral Cortex* 16(7):916-28. doi: 10.1093/cercor/bhj043.
- Lochner, Christine, Jean-Paul Fouché, Stefan du Plessis, Bruce Spottiswoode, Soraya Seedat, Naomi Fineberg, Samuel Chamberlain, et Dan Stein. 2012. « Evidence for Fractional Anisotropy and Mean Diffusivity White Matter Abnormalities in the Internal Capsule and Cingulum in Patients with Obsessive–Compulsive Disorder ». *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 37(3):193-99. doi: 10.1503/jpn.110059.
- Mackillop, James, Jessica Weafer, Joshua Gray, Assaf Oshri, Abraham Palmer, et Harriet de Wit. 2016. « The Latent Structure of Impulsivity: Impulsive Choice, Impulsive Action, and Impulsive Personality Traits ». *Psychopharmacology* 233(18):3361-70. doi: 10.1007/s00213-016-4372-0.
- Macmillan, Malcolm. 2000. « Restoring Phineas Gage: A 150th Retrospective ». *Journal of the History of the Neurosciences* 9(1):46-66. doi: 10.1076/0964-704X(200004)9:1;1-2;FT046.
- Magrath Guimet, Nahuel, Bruce L. Miller, Ricardo F. Allegri, et Katherine P. Rankin. 2021. « What Do We Mean by Behavioral Disinhibition in Frontotemporal Dementia? » *Frontiers in Neurology* 12:707799. doi: 10.3389/fneur.2021.707799.
- Mahendra, B. 1987. *Dementia: A Survey of the Syndrome of Dementia*. 2^e éd. Springer Netherlands.
- Mahoney, Colin J., Gerard R. Ridgway, Ian B. Malone, Laura E. Downey, Jonathan Beck, Kirsi M. Kinnunen, Nicole Schmitz, Hannah L. Golden, Jonathan D. Rohrer, Jonathan M. Schott, Martin N. Rossor, Sebastien Ourselin, Simon Mead, Nick C. Fox, et Jason D. Warren. 2014. « Profiles of White Matter Tract Pathology in Frontotemporal Dementia ». *Human Brain Mapping* 35(8):4163-79. doi: 10.1002/hbm.22468.
- Maly, Ivo, Zdenek Mikovec, Jan Vystrcil, Jakub Franc, et Pavel Slavik. 2013. « An Evaluation Tool for Research of User Behavior in a Realistic Mobile Environment ». *Personal and Ubiquitous Computing* 17(1):3-14. doi: 10.1007/s00779-011-0475-0.

- Manera, Valeria, Sharon Abrahams, Luis Agüera-Ortiz, François Bremond, Renaud David, Kaci Fairchild, Auriane Gros, Cécile Hanon, Masud Husain, Alexandra König, Patricia L. Lockwood, Maribel Pino, Ratko Radakovic, Gabriel Robert, Andrea Slachevsky, Florindo Stella, Anaïs Tribouillard, Pietro Davide Trimarchi, Frans Verhey, Jerome Yesavage, Radia Zeghari, et Philippe Robert. 2020. « Recommendations for the Nonpharmacological Treatment of Apathy in Brain Disorders ». *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 28(4):410-20. doi: 10.1016/j.jagp.2019.07.014.
- Manoochehri, Masood, et Edward D. Huey. 2012. « Diagnosis and Management of Behavioral Issues in Frontotemporal Dementia ». *Current Neurology and Neuroscience Reports* 12(5):528-36. doi: 10.1007/s11910-012-0302-7.
- Mariano, Luciano I., Claire O’Callaghan, Henrique C. Guimarães, Leandro B. Gambogi, Thaís B. L. da Silva, Mônica S. Yassuda, Juliana S. Amaral, Paulo Caramelli, Michael Hornberger, Antônio L. Teixeira, et Leonardo C. de Souza. 2020. « Disinhibition in Frontotemporal Dementia and Alzheimer’s Disease: A Neuropsychological and Behavioural Investigation ». *Journal of the International Neuropsychological Society* 26(2):163-71. doi: 10.1017/S1355617719000973.
- Marieb, Elaine Nicpon. 1999. *Anatomie et physiologie humaines*. De Boeck.
- Marin, R. S. 1991. « Apathy: A Neuropsychiatric Syndrome ». *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 3(3):243-54. doi: 10.1176/jnp.3.3.243.
- Martel, Michelle M., Cheri A. Levinson, Christine A. Lee, et Tess E. Smith. 2017. « Impulsivity Symptoms as Core to the Developmental Externalizing Spectrum ». *Journal of abnormal child psychology* 45(1):83-90. doi: 10.1007/s10802-016-0148-6.
- Massimo, Lauren, Chivon Powers, Peachie Moore, Luisa Vesely, Brian Avants, James Gee, David J. Libon, et Murray Grossman. 2009. « Neuroanatomy of Apathy and Disinhibition in Frontotemporal Lobar Degeneration ». *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 27(1):96-104. doi: 10.1159/000194658.
- Mataix-Cols, David, et Odile A. van den Heuvel. 2006. « Common and Distinct Neural Correlates of Obsessive-Compulsive and Related Disorders ». *Psychiatric Clinics of North America* 29(2):391-410. doi: 10.1016/j.psc.2006.02.006.
- Mazaux, Jean-Michel, Pierre-Alain Joseph, Antoinette Prouteau, et Vincent Brun. 2016. *La cognition sociale*. Sauramps Médical.
- Meda, Shashwath A., Michael C. Stevens, Marc N. Potenza, Brian Pittman, Ralitza Gueorguieva, Melissa M. Andrews, Andre D. Thomas, Christine Muska, Jennifer L. Hylton, et Godfrey D. Pearlson. 2009. « Investigating the behavioral and self-report constructs of impulsivity domains using principal component analysis ». *Behavioural Pharmacology* 20(5-6):390-99. doi: 10.1097/FBP.0b013e32833113a3.

- Milad, Mohammed R., et Scott L. Rauch. 2012. « Obsessive Compulsive Disorder: Beyond Segregated Cortico-striatal Pathways ». *Trends in cognitive sciences* 16(1):43-51. doi: 10.1016/j.tics.2011.11.003.
- Miller, Bruce, et Jorge J. Llibre Guerra. 2019. « Frontotemporal Dementia ». P. 33-45 in *Handbook of Clinical Neurology*. Vol. 165. Elsevier.
- Mocellin, Ramon, Amelia Scholes, Mark Walterfang, Jeffrey CL Looi, et Dennis Velakoulis. 2015. « Clinical Update on Frontotemporal Dementia: Diagnosis and Treatment ». *Australasian Psychiatry* 23(5):481-87. doi: 10.1177/1039856215582276.
- Moeller, F. Gerard, Ernest S. Barratt, Donald M. Dougherty, Joy M. Schmitz, et Alan C. Swann. 2001. « Psychiatric Aspects of Impulsivity ». *American Journal of Psychiatry* 158(11):1783-93. doi: 10.1176/appi.ajp.158.11.1783.
- Moheb, Negar, Kanida Charuworn, Mark M. Ashla, Randy Desarzent, Diana Chavez, et Mario F. Mendez. 2019. « Repetitive Behaviors in Frontotemporal Dementia: Compulsions or Impulsions? » *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences* 31(2):132-36. doi: 10.1176/appi.neuropsych.18060148.
- Montembeault, Maxime, Sabrina Sayah, Daisy Rinaldi, Benjamin Le Toullec, Anne Bertrand, Aurélie Funkiewiez, Dario Saracino, Agnès Camuzat, Philippe Couratier, Marianne Chouly, Didier Hannequin, Carole Aubier-Girard, Florence Pasquier, Xavier Delbeuck, Olivier Colliot, Bénédicte Batrancourt, Carole Azuar, Richard Lévy, Bruno Dubois, Isabelle Le Ber, et Raffaella Migliaccio. 2020. « Cognitive Inhibition Impairments in Presymptomatic *C9orf72* Carriers ». *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* jnnp-2019-322242. doi: 10.1136/jnnp-2019-322242.
- Mosley, Philip E., Saeed Paliwal, Katherine Robinson, Terry Coyne, Peter Silburn, Marc Tittgemeyer, Klaas E. Stephan, Michael Breakspear, et Alistair Perry. 2019. « The Structural Connectivity of Discrete Networks Underlies Impulsivity and Gambling in Parkinson's Disease ». *Brain* 142(12):3917-35. doi: 10.1093/brain/awz327.
- Narme, Pauline, Harold Mouras, Gwénoél Loas, Pierre Krystkowiak, Martine Roussel, Muriel Boucart, et Olivier Godefroy. 2010. « Vers une approche neuropsychologique de l'empathie ». *Revue de neuropsychologie* Volume 2(4):292-98.
- Neary, D., J. S. Snowden, L. Gustafson, U. Passant, D. Stuss, S. Black, M. Freedman, A. Kertesz, P. H. Robert, M. Albert, K. Boone, B. L. Miller, J. Cummings, et D. F. Benson. 1998. « Frontotemporal Lobar Degeneration: A Consensus on Clinical Diagnostic Criteria ». *Neurology* 51(6):1546-54. doi: 10.1212/wnl.51.6.1546.
- Niedenthal, Paula, Nathalie Dalle, et Anette Rohmann. 2002. « Chapitre 6. Émotion et cognition sociale ». P. 141-66 in *Émotions et cognitions, Neurosciences & cognition*. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur.

- Nigg, Joel T. 2017. « Annual Research Review: On the relations among self-regulation, self-control, executive functioning, effortful control, cognitive control, impulsivity, risk-taking, and inhibition for developmental psychopathology ». *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines* 58(4):361-83. doi: 10.1111/jcpp.12675.
- Oishi, Kenichi, Andreia V. Faria, Peter C. M. van Zijl, et Susumu Mori. 2010. *MRI Atlas of Human White Matter - 2nd Edition Oishi Kenichi, Faria Andreia V., van Zijl Peter C M, Mori Susumu*. Academic Press.
- Paholpak, Pongsatorn, Andrew R. Carr, Joseph P. Barsuglia, Robin J. Barrows, Elvira Jimenez, Grace J. Lee, et Mario F. Mendez. 2016. « Person-Based Versus Generalized Impulsivity Disinhibition in Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease ». *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 29(6):344-51. doi: 10.1177/0891988716666377.
- Pan, Ping Lei, Wei Song, Jing Yang, Rui Huang, Ke Chen, Qi Yong Gong, Jian Guo Zhong, Hai Chun Shi, et Hui Fang Shang. 2012. « Gray Matter Atrophy in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies ». *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 33(2-3):141-48. doi: 10.1159/000338176.
- Parvizi, Josef. 2012. « Disinhibition: More than a Misnomer ». *Social Neuroscience* 7(3):311-16. doi: 10.1080/17470919.2011.614004.
- Patton, H. 1995. « Factor Structure of the Barratt Impulsiveness Scale ». *Journal of Clinical Psychology* 51(6):7.
- Pegoraro, Luiz F. L., Eleonore Z. F. Setz, et Paulo Dalgalarondo. 2014. « Ethological Approach to Autism Spectrum Disorders ». *Evolutionary Psychology: An International Journal of Evolutionary Approaches to Psychology and Behavior* 12(1):223-44.
- Perry, David C., Samir Datta, Zachary A. Miller, Katherine P. Rankin, Maria Luisa Gorno-Tempini, Joel H. Kramer, Howard J. Rosen, William W. Seeley, et Bruce L. Miller. 2019. « Factors That Predict Diagnostic Stability in Neurodegenerative Dementia ». *Journal of Neurology* 266(8):1998-2009. doi: 10.1007/s00415-019-09362-5.
- Phan, K. Luan, Tor Wager, Stephan F. Taylor, et Israel Liberzon. 2002. « Functional Neuroanatomy of Emotion: A Meta-Analysis of Emotion Activation Studies in PET and fMRI ». *NeuroImage* 16(2):331-48. doi: 10.1006/nimg.2002.1087.
- Pick, Arnold. 1892. « Ueber die Beziehungen der senile Hirnatrophie zur Aphasie ». *Prag. Med Wochenschr.* 17:165-67.
- Plutchik, Robert. 1982. « A psychoevolutionary theory of emotions ». *Social Science Information* 21(4-5):529-53. doi: 10.1177/053901882021004003.
- Premack, David, et Guy Woodruff. 1978. « Does the Chimpanzee Have a Theory of Mind? » *Behavioral and Brain Sciences* 1(4):515-26. doi: 10.1017/S0140525X00076512.

- Pressman, Peter, et Bruce L. Miller. 2014. « Diagnosis and Management of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia ». *Biological psychiatry* 75(7):574-81. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.11.006.
- Radakovic, Ratko, et Sharon Abrahams. 2014. « Developing a New Apathy Measurement Scale: Dimensional Apathy Scale ». *Psychiatry Research* 219(3):658-63. doi: 10.1016/j.psychres.2014.06.010.
- Ranasinghe, Kamalini G., Katherine P. Rankin, Peter S. Pressman, David C. Perry, Iryna V. Lobach, William W. Seeley, Giovanni Coppola, Anna M. Karydas, Lea T. Grinberg, Tal Shany-Ur, Suzee E. Lee, Gil D. Rabinovici, Howard J. Rosen, Maria Luisa Gorno-Tempini, Adam L. Boxer, Zachary A. Miller, Winston Chiong, Mary DeMay, Joel H. Kramer, Katherine L. Possin, Virginia E. Sturm, Brianne M. Bettcher, Michael Neylan, Diana D. Zackey, Lauren A. Nguyen, Robin Ketelle, Nikolas Block, Teresa Q. Wu, Alison Dallich, Natanya Russek, Alyssa Caplan, Daniel H. Geschwind, Keith A. Vossel, et Bruce L. Miller. 2016. « Distinct subtypes of behavioral-variant frontotemporal dementia based on patterns of network degeneration ». *JAMA neurology* 73(9):1078-88. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.2016.
- Ranasinghe, Kamalini G., Gianina Toller, Yann Cobigo, Kevin Chiang, Patrick Callahan, Caleb Eliazer, Joel H. Kramer, Howard J. Rosen, Bruce L. Miller, et Katherine P. Rankin. 2021. « Computationally derived anatomic subtypes of behavioral variant frontotemporal dementia show temporal stability and divergent patterns of longitudinal atrophy ». *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 13(1):e12183. doi: 10.1002/dad2.12183.
- Rankin, Katherine P. 2020. « Brain Networks Supporting Social Cognition in Dementia ». *Current Behavioral Neuroscience Reports* 7(4):203-11. doi: 10.1007/s40473-020-00224-3.
- Rascovsky, Katya, John R. Hodges, David Knopman, Mario F. Mendez, Joel H. Kramer, John Neuhaus, John C. van Swieten, Harro Seelaar, Elise G. P. Dopper, Chiadi U. Onyike, Argye E. Hillis, Keith A. Josephs, Bradley F. Boeve, Andrew Kertesz, William W. Seeley, Katherine P. Rankin, Julene K. Johnson, Maria-Luisa Gorno-Tempini, Howard Rosen, Caroline E. Prioleau-Latham, Albert Lee, Christopher M. Kipps, Patricia Lillo, Olivier Piguet, Jonathan D. Rohrer, Martin N. Rossor, Jason D. Warren, Nick C. Fox, Douglas Galasko, David P. Salmon, Sandra E. Black, Marsel Mesulam, Sandra Weintraub, Brad C. Dickerson, Janine Diehl-Schmid, Florence Pasquier, Vincent Deramecourt, Florence Lebert, Yolande Pijnenburg, Tiffany W. Chow, Facundo Manes, Jordan Grafman, Stefano F. Cappa, Morris Freedman, Murray Grossman, et Bruce L. Miller. 2011. « Sensitivity of Revised Diagnostic Criteria for the Behavioural Variant of Frontotemporal Dementia ». *Brain* 134(9):2456-77. doi: 10.1093/brain/awr179.
- Reus, Lianne M., Everard GB. Vijverberg, Betty M. Tijms, Mara ten Kate, Flora Gossink, Welmoed A. Krudop, Marta del Campo, Charlotte E. Teunissen, Frederik Barkhof, Wiesje M. van der Flier, Pieter Jelle Visser, Annemiek Dols, et Yolande AL. Pijnenburg. 2018. « Disease Trajectories in Behavioural Variant Frontotemporal Dementia, Primary Psychiatric and Other Neurodegenerative Disorders Presenting with Behavioural Change ». *Journal of Psychiatric Research* 104:183-91. doi: 10.1016/j.jpsychires.2018.07.014.

- Reynolds, Brady, Amanda Ortengren, Jerry B. Richards, et Harriet de Wit. 2006. « Dimensions of Impulsive Behavior: Personality and Behavioral Measures ». *Personality and Individual Differences* 40(2):305-15. doi: 10.1016/j.paid.2005.03.024.
- Robbins, Trevor W., Claire M. Gillan, Dana G. Smith, Sanne de Wit, et Karen D. Ersche. 2012. « Neurocognitive Endophenotypes of Impulsivity and Compulsivity: Towards Dimensional Psychiatry ». *Trends in Cognitive Sciences* 16(1):81-91. doi: 10.1016/j.tics.2011.11.009.
- Robbins, Trevor W., Matilde M. Vaghi, et Paula Banca. 2019. « Obsessive-Compulsive Disorder: Puzzles and Prospects ». *Neuron* 102(1):27-47. doi: 10.1016/j.neuron.2019.01.046.
- Robbins, Tw, Hv Curran, et H. de Wit. 2012. « Special Issue on Impulsivity and Compulsivity ». *Psychopharmacology* 219(2):251-52. doi: 10.1007/s00213-011-2584-x.
- Roberson, E. D., J. H. Hesse, K. D. Rose, H. Slama, J. K. Johnson, K. Yaffe, M. S. Forman, C. A. Miller, J. Q. Trojanowski, J. H. Kramer, et B. L. Miller. 2005. « Frontotemporal Dementia Progresses to Death Faster than Alzheimer Disease ». *Neurology* 65(5):719-25. doi: 10.1212/01.wnl.0000173837.82820.9f.
- Rochat, Lucien, Joël Billieux, Anne-Claude Juillerat Van der Linden, Jean-Marie Annoni, Dina Zekry, Gabriel Gold, et Martial Van der Linden. 2013. « A Multidimensional Approach to Impulsivity Changes in Mild Alzheimer's Disease and Control Participants: Cognitive Correlates ». *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 49(1):90-100. doi: 10.1016/j.cortex.2011.08.004.
- Rossi, Giacomina, et Fabrizio Tagliavini. 2015. « Frontotemporal lobar degeneration: old knowledge and new insight into the pathogenetic mechanisms of tau mutations ». *Frontiers in Aging Neuroscience* 7:192. doi: 10.3389/fnagi.2015.00192.
- Russell, James A. 1980. « A circumplex model of affect ». *Journal of Personality and Social Psychology* 39(6):1161-78. doi: 10.1037/h0077714.
- Salgado-Pineda, Pilar, Pauline Delaveau, Olivier Blin, et Andr?? Nieoullon. 2005. « Dopaminergic Contribution to the Regulation of Emotional Perception ». *Clinical Neuropharmacology* 28(5):228-37. doi: 10.1097/01.wnf.0000185824.57690.f0.
- Schroeter, Matthias L., Karolina Raczka, Jane Neumann, et D. Yves von Cramon. 2007. « Towards a Nosology for Frontotemporal Lobar Degenerations-a Meta-Analysis Involving 267 Subjects ». *NeuroImage* 36(3):497-510. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.024.
- Seeley, William W. 2019. « Behavioral Variant Frontotemporal Dementia ». *Continuum (Minneapolis, Minn.)* 25(1):76-100. doi: 10.1212/CON.0000000000000698.
- Seeley, William W., Richard K. Crawford, Juan Zhou, Bruce L. Miller, et Michael D. Greicius. 2009. « Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks ». *Neuron* 62(1):42-52. doi: 10.1016/j.neuron.2009.03.024.

- Sellami, L., D. Saracino, et I. Le Ber. 2020. « Genetic Forms of Frontotemporal Lobar Degeneration: Current Diagnostic Approach and New Directions in Therapeutic Strategies ». *Revue Neurologique* 176(7):571-81. doi: 10.1016/j.neurol.2020.02.008.
- Sellami, Leila, Martina Bocchetta, Mario Masellis, David M. Cash, Katrina M. Dick, John van Swieten, Barbara Borroni, Daniela Galimberti, Maria Carmela Tartaglia, James B. Rowe, Caroline Graff, Fabrizio Tagliavini, Giovanni Frisoni, Elizabeth Finger, Alexandre de Mendonça, Sandro Sorbi, Jason D. Warren, Jonathan D. Rohrer, Robert Laforce Jr., et Genfi on behalf of the Genetic FTD Initiative. 2018. « Distinct Neuroanatomical Correlates of Neuropsychiatric Symptoms in the Three Main Forms of Genetic Frontotemporal Dementia in the GENFI Cohort ». *Journal of Alzheimer's Disease* 65(1):147-63. doi: 10.3233/JAD-180053.
- Sevmez, Fatma, Saliha Seda Adanir, et Rümeyza Ince. 2020. « Legendary Name of Neuroscience: Phineas Gage (1823–1860) ». *Child's Nervous System* s00381-020-04595-96. doi: 10.1007/s00381-020-04595-6.
- Shettleworth, Sara J. 1998. *Cognition, evolution, and behavior*. New York, NY, US: Oxford University Press.
- Snowden, J., D. Bathgate, A. Varma, A. Blackshaw, Z. Gibbons, et D. Neary. 2001. « Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 70(3):323-32. doi: 10.1136/jnnp.70.3.323.
- Snowden, Julie S., David Neary, et David M. A. Mann. 2002. « Frontotemporal Dementia ». *The British Journal of Psychiatry* 180(2):140-43. doi: 10.1192/bjp.180.2.140.
- Solje, Eino, Heidi Aaltokallio, Heli Koivumaa-Honkanen, Noora M. Suhonen, Virpi Moilanen, Anna Kiviharju, Bryan Traynor, Pentti J. Tienari, Päivi Hartikainen, et Anne M. Remes. 2015. « The Phenotype of the C9ORF72 Expansion Carriers According to Revised Criteria for BvFTD ». *PLOS ONE* 10(7):e0131817. doi: 10.1371/journal.pone.0131817.
- Solje, Eino, Pirkko Riipinen, Seppo Helisalmi, Terttu Särkioja, Marjo Laitinen, Mikko Hiltunen, Helinä Hakko, et Anne M. Remes. 2016. « The Role of the FTD-ALS Associated C9orf72 Expansion in Suicide Victims ». *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration* 17(7-8):589-92. doi: 10.1080/21678421.2016.1203337.
- Stern, Yaakov. 2002. « What Is Cognitive Reserve? Theory and Research Application of the Reserve Concept ». *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 8(3):448-60.
- Sturm, Virginia E., Megan E. McCarthy, Ira Yun, Anita Madan, Joyce W. Yuan, Sarah R. Holley, Elizabeth A. Ascher, Adam L. Boxer, Bruce L. Miller, et Robert W. Levenson. 2011. « Mutual gaze in Alzheimer's disease, frontotemporal and semantic dementia couples ». *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 6(3):359-67. doi: 10.1093/scan/nsq055.
- Sturm, Virginia E., Isabel J. Sible, Samir Datta, Alice Y. Hua, David C. Perry, Joel H. Kramer, Bruce L. Miller, William W. Seeley, et Howard J. Rosen. 2018. « Resting parasympathetic dysfunction predicts prosocial helping deficits in behavioral variant frontotemporal dementia ». *Cortex; a*

- journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 109:141-55. doi: 10.1016/j.cortex.2018.09.006.
- Swartz, J. R., B. L. Miller, I. M. Lesser, et A. L. Darby. 1997. « Frontotemporal Dementia: Treatment Response to Serotonin Selective Reuptake Inhibitors ». *The Journal of Clinical Psychiatry* 58(5):212-16.
- Teles, Ricardo Vieira. 2020. « Phineas Gage's great legacy ». *Dementia & Neuropsychologia* 14(4):419-21. doi: 10.1590/1980-57642020dn14-040013.
- The Lund and Manchester Groups. 1994. « Clinical and neuropathological criteria for frontotemporal dementia. » *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 57(4):416-18.
- Thiebaut de Schotten, M., F. Dell'Acqua, P. Ratiu, A. Leslie, H. Howells, E. Cabanis, M. T. Iba-Zizen, O. Plaisant, A. Simmons, N. F. Dronkers, S. Corkin, et M. Catani. 2015. « From Phineas Gage and Monsieur Leborgne to H.M.: Revisiting Disconnection Syndromes ». *Cerebral Cortex (New York, NY)* 25(12):4812-27. doi: 10.1093/cercor/bhv173.
- Toppi, Jlenia, Gianluca Borghini, Manuela Petti, Eric J. He, Vittorio De Giusti, Bin He, Laura Astolfi, et Fabio Babiloni. 2016. « Investigating Cooperative Behavior in Ecological Settings: An EEG Hyperscanning Study ». *PLOS ONE* 11(4):e0154236. doi: 10.1371/journal.pone.0154236.
- Van den Broek, Egon L. 2013. « Ubiquitous Emotion-Aware Computing ». *Personal and Ubiquitous Computing* 17(1):53-67. doi: 10.1007/s00779-011-0479-9.
- Van den Heuvel, Odile A., Ysbrand D. Van der Werf, Kim M. W. Verhoef, Stella de Wit, Henk W. Berendse, Erik Ch. Wolters, Dick J. Veltman, et Henk J. Groenewegen. 2010. « Frontal–Striatal Abnormalities Underlying Behaviours in the Compulsive–Impulsive Spectrum ». *Journal of the Neurological Sciences* 289(1-2):55-59. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.043.
- Van den Heuvel, Odile A., Guido van Wingen, Carles Soriano-Mas, Pino Alonso, Samuel R. Chamberlain, Takashi Nakamae, Damiaan Denys, Anna E. Goudriaan, et Dick J. Veltman. 2016. « Brain Circuitry of Compulsivity ». *European Neuropsychopharmacology* 26(5):810-27. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.12.005.
- Van Horn, John Darrell, Andrei Irimia, Carinna M. Torgerson, Micah C. Chambers, Ron Kikinis, et Arthur W. Toga. 2012. « Mapping Connectivity Damage in the Case of Phineas Gage » édité par O. Sporns. *PLoS ONE* 7(5):e37454. doi: 10.1371/journal.pone.0037454.
- Van Vliet, D., M. E. de Vugt, C. Bakker, Y. a. L. Pijnenburg, M. J. F. J. Vernooij-Dassen, R. T. C. M. Koopmans, et F. R. J. Verhey. 2013. « Time to Diagnosis in Young-Onset Dementia as Compared with Late-Onset Dementia ». *Psychological Medicine* 43(2):423-32. doi: 10.1017/S0033291712001122.
- Vercelletto, M., L. Lacomblez, et P. Renou. 2006. « Instruments de mesure et échelles d'évaluation utilisés dans la démence fronto-temporale ». *Revue Neurologique* 162(2):244-52. doi: 10.1016/S0035-3787(06)75008-1.

- Vercelletto, Martine, Claire Boutoleau-Bretonnière, Christelle Volteau, Michèle Puel, Sophie Auriacombe, Marie Sarazin, Bernard-François Michel, Philippe Couratier, Catherine Thomas-Antérion, Patrice Verpillat, Audrey Gabelle, Véronique Golfier, Evelyne Cerato, et Lucette Lacomblez. 2011. « Memantine in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: Negative Results ». *Journal of Alzheimer's Disease* 23(4):749-59. doi: 10.3233/JAD-2010-101632.
- Vieira, Eduardo Varjão, Paula Ricci Arantes, Clement Hamani, Ricardo Iglesias, Kleber Paiva Duarte, Manoel Jacobsen Teixeira, Euripedes C. Miguel, Antonio Carlos Lopes, et Fabio Godinho. 2021. « Neurocircuitry of Deep Brain Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder as Revealed by Tractography: A Systematic Review ». *Frontiers in Psychiatry* 12:680484. doi: 10.3389/fpsyt.2021.680484.
- Visser, Mandy, Stephanie Wong, Simone Simonetti, Jessica L. Hazelton, Emma Devenney, Rebekah M. Ahmed, Tim van Langenhove, Deborah Parker, James R. Burrell, John R. Hodges, et Fiona Kumfor. 2020. « Using a Second-Person Approach to Identify Disease-Specific Profiles of Social Behavior in Frontotemporal Dementia and Alzheimer's Disease ». *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 133:236-46. doi: 10.1016/j.cortex.2020.09.011.
- Weintraub, Daniel, Juergen Koester, Marc N. Potenza, Andrew D. Siderowf, Mark Stacy, Valerie Voon, Jacqueline Whetteckey, Glen R. Wunderlich, et Anthony E. Lang. 2010. « Impulse Control Disorders in Parkinson Disease: A Cross-Sectional Study of 3090 Patients ». *Archives of Neurology* 67(5):589-95. doi: 10.1001/archneurol.2010.65.
- Werner, Julie M., Sharon A. Cermak, et Lisa Aziz-Zadeh. 2012. « Neural Correlates of Developmental Coordination Disorder: The Mirror Neuron System Hypothesis ». *Journal of Behavioral and Brain Science* 02(02):258-68. doi: 10.4236/jbbs.2012.22029.
- Whiteside, Stephen P., John D. Port, et Jonathan S. Abramowitz. 2004. « A Meta-Analysis of Functional Neuroimaging in Obsessive-Compulsive Disorder ». *Psychiatry Research* 132(1):69-79. doi: 10.1016/j.psychresns.2004.07.001.
- World Health Organization, et Alzheimer's Disease International, éd. 2012. *Dementia: A Public Health Priority*. Geneva.
- Young, Juan Joseph, Mallika Lavakumar, Deena Tampi, Silpa Balachandran, et Rajesh R. Tampi. 2018. « Frontotemporal Dementia: Latest Evidence and Clinical Implications ». *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 8(1):33-48. doi: 10.1177/2045125317739818.
- Zahn, Roland, Sophie Green, Helen Beaumont, Alistair Burns, Jorge Moll, Diana Caine, Alexander Gerhard, Paul Hoffman, Benjamin Shaw, Jordan Grafman, et Matthew A. Lambon Ralph. 2017. « Frontotemporal Lobar Degeneration and Social Behaviour: Dissociation between the Knowledge of Its Consequences and Its Conceptual Meaning ». *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 93:107-18. doi: 10.1016/j.cortex.2017.05.009.
- Zaki, Jamil, et Kevin N. Ochsner. 2012. « The Neuroscience of Empathy: Progress, Pitfalls and Promise ». *Nature Neuroscience* 15(5):675-80. doi: 10.1038/nn.3085.

Zhang, Chencheng, Seung-Goo Kim, Jun Li, Yingying Zhang, Qiming Lv, Kristina Zeljic, Hengfen Gong, Hongjiang Wei, Wenjuan Liu, Bomin Sun, Zheng Wang, et Valerie Voon. 2021. « Anterior limb of the internal capsule tractography: relationship with capsulotomy outcomes in obsessive-compulsive disorder ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 92(6):637-44. doi: 10.1136/jnnp-2020-323062.

Zigmond, A. S., et R. P. Snaith. 1983. « The Hospital Anxiety and Depression Scale ». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67(6):361-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

Annexes

Annexe 1 : Planches descriptives

Les deux planches descriptives suivante récapitulent l'ensemble des données récoltées pour chaque sujet, prenant pour exemple un patient DFTc et un volontaire sain.

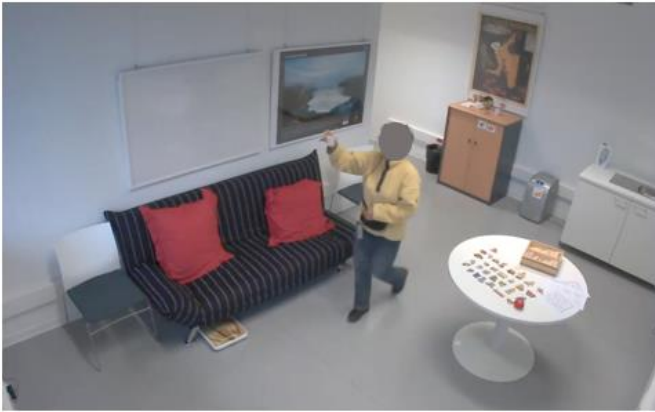


Figure 1: Vue du sujet dans la salle d'attente (plateforme PRISME, Institut du Cerveau, Paris. The Observer XT®, Noldus).

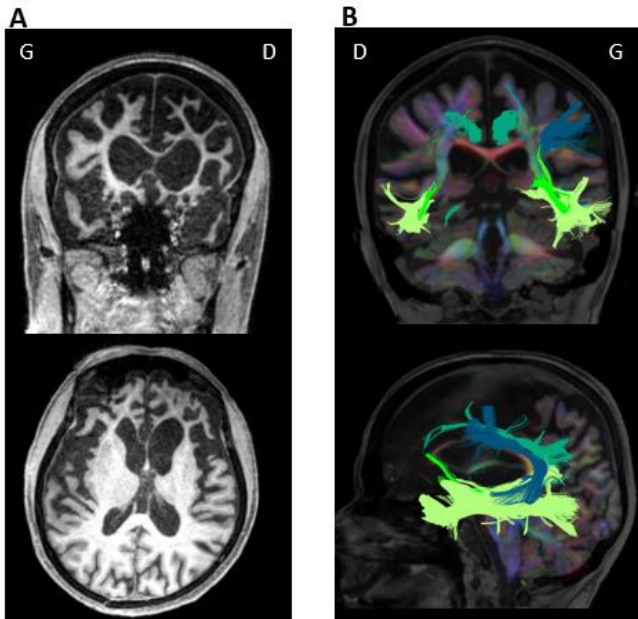


Figure 2 : Image pondérée en T1 utilisée en VBM (A) et image pondérée en diffusion avec superposition des faisceaux d'intérêt (B).

Patient DFTc

Tableau 1: Caractéristiques démographiques

Age	Durée de maladie (années)	Education (années)	Sexe
64	5	15	Femme

Tableau 2: Scores de désinhibition comportementale

Compulsivité	Impulsivité	Désinhibition sociale
51	68	15

Tableau 3: Scores obtenus au bilan neuropsychologique

MMSE /30	BREF /18	Hayling B-A (s)	Hayling erreurs /42	Mini-SEA faux-pas /15	Mini-SEA émotions /15	HAD anxiété /21	HAD dépression /21	DAS /72
20	6	5	43	10,5	7,71	17	12	30



Figure 3: Représentation de l'occurrence des comportements de désinhibition, du niveau d'activité et du pattern moteur au cours du scénario Ecocapture (The Observer XT®, Noldus).

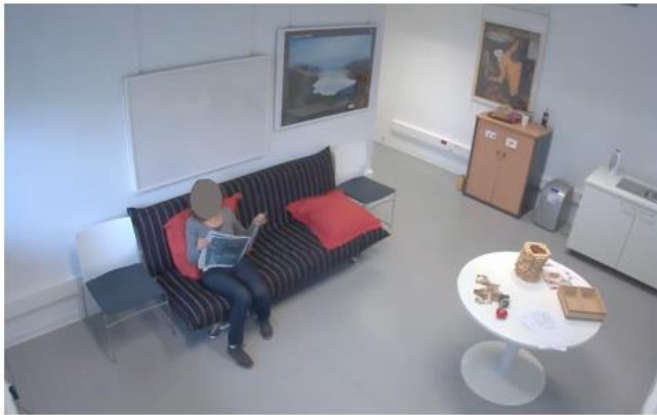


Figure 1: Vue du sujet dans la salle d'attente (plateforme PRISME, Institut du Cerveau, Paris. The Observer XT®, Noldus).

Volontaire sain

Tableau 1: Caractéristiques démographiques

Age	Education (années)	Sexe
68	15	Femme

Tableau 2: Scores de désinhibition comportementale

Compulsivité	Impulsivité	Désinhibition sociale
0	4	0

Tableau 3: Scores obtenus au bilan neuropsychologique

MMSE /30	BREF /18	Hayling B-A (s)	Hayling erreurs /42	Mini-SEA faux-pas /15	Mini-SEA émotions /15	HAD anxiété /21	HAD depression /21	DAS /72
30	17	46	1	12,75	12,43	2	0	4

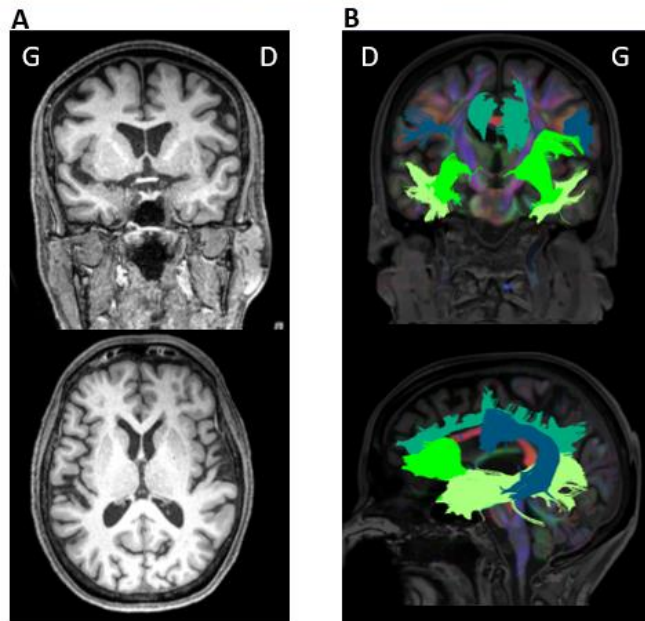


Figure 2 : Image pondérée en T1 utilisée en VBM (A) et image pondérée en diffusion avec superposition des faisceaux d'intérêt (B).

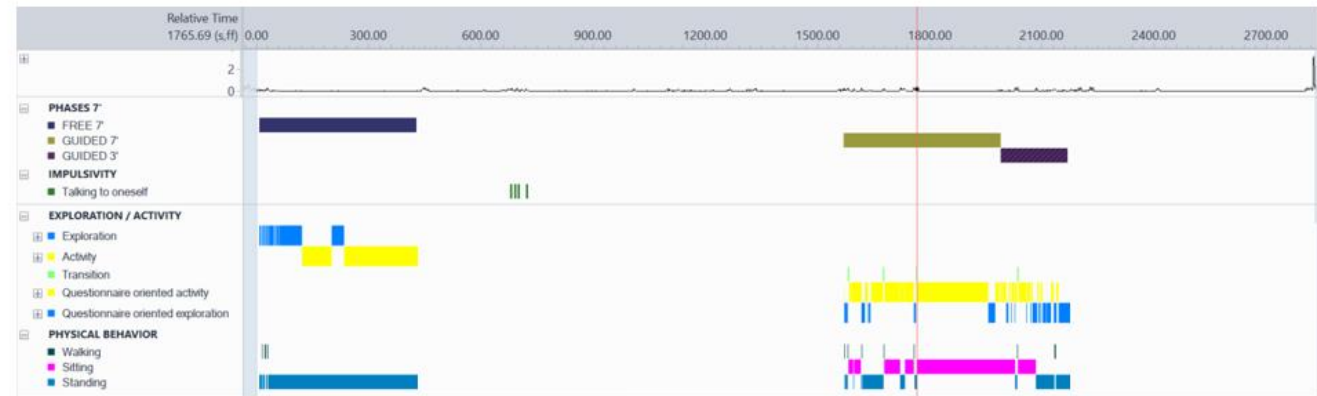


Figure 3: Représentation de l'occurrence des comportements de désinhibition, du niveau d'activité et du pattern moteur au cours du scénario Ecocapture (The Observer XT®, Noldus).

Annexe 2 : Bilan neuropsychologique

Cette deuxième annexe comprend les tests et échelles du bilan neuropsychologique exploités dans ces travaux de thèse.

En ce qui concerne la mini-SEA, pour la partie reconnaissance des faux pas, nous ne présenterons pas les 10 histoires utilisées, mais uniquement les consignes du test accompagnées de l'histoire 0 servant d'exemple, ainsi que la cotation. De même, pour la partie reconnaissance des émotions, nous ne présenterons pas les 35 visages utilisés, mais uniquement les consignes et la cotation. Un exemple des visages d'Ekman exprimant les sept émotions utilisées dans ce test est présentée dans le **Chapitre I**.

Nom :

Prénom :

Date de l'examen :

ORIENTATION

- Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? Si la réponse est incorrecte, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

En quelle année sommes-nous ?

En quelle saison ? (1 semaine d'avance pour la saison à venir, 2 semaines de retard pour la saison écoulée)

En quel mois ? (+ ou - un jour)

Quel jour du mois ? (+ ou - un jour)

Quel jour de la semaine ?

-Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons.

Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?

Dans quelle ville se trouve-t-il ?

Quel est le département dans lequel est située cette ville ?

Dans quelle province ou région est situé ce département ?

A quel étage sommes-nous ici ?

APPRENTISSAGE

- Je vais vous dire trois mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure. (la 2^{ème} série est une version parallèle). Compter 1 point pour chaque mot répété correctement au premier essai. Si le sujet ne répète pas les 3 mots au premier essai, les redonner jusqu'à ce qu'ils soient répétés correctement.

Citron Cigare

Clé Fleur

Ballon Porte

Répéter les 3 mots

ATTENTION OU CALCUL

- Maintenant je vais vous demander de compter en arrière de 7 en 7 à partir de 100.

Combien font : 100 - 7 - en cas d'erreur : " êtes-vous sur(e) " ?

93

- faire effectuer les 5 soustractions

86

79

72

65

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

* Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. (Ne pas tenir compte du score)

RAPPEL

- Pouvez-vous me dire quels étaient les trois mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?

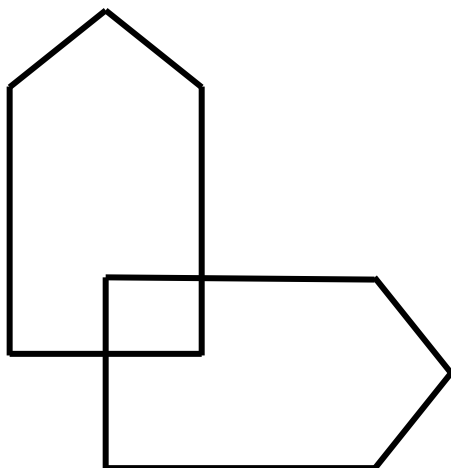
Citron	Cigare	<input type="checkbox"/>
Clé	Fleur	<input type="checkbox"/>
Ballon	Porte	<input type="checkbox"/>

LANGAGE

- Montrer un crayon et non un stylo ou un stylo à bille " **Quel est le nom de cet objet** "
- Montrer une montre " **Quel est le nom de cet objet** "
- " **Ecoutez bien et répétez après moi : Pas de MAIS, de SI, ni de ET** "
- Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant :
" **Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :**
- Prenez cette feuille de papier avec la main droite,**
- Pliez-la en deux**
- et jetez-la par terre** " Compter un point par item correctement exécuté. Si le sujet s'arrête et demande ce qu'il doit faire, il ne faut pas répéter la consigne, mais dire : " faites ce que je vous ai dit ".
- Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :
" **FERMEZ LES YEUX** " et dire au sujet :
- " **Faites ce qui est écrit** "
- Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
" **Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière** "
- Compter 1 point si la phrase comprend un sujet et un verbe, sans tenir compte des fautes d'orthographe ou de syntaxe. Accorder 30 secondes.

PRAXIES CONSTRUCTIVES

- Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander
" **Voulez-vous recopier ce dessin.** "
- Compter 1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur 2 côtés différents.
On peut autoriser plusieurs essais et accorder un temps d'une minute.



Batterie Rapide d'Efficienc e Frontale (Dubois et Pillon)

Cotation

<p>1- Epreuve des similitudes <i>Demander en quoi se ressemblent</i> <input type="checkbox"/> une orange et une banane <input type="checkbox"/> une chaise et une table <input type="checkbox"/> une tulipe, une rose et une marguerite</p>	<ul style="list-style-type: none"> . les trois réponses correctes = 3 . 2 réponses seulement = 2 . 1 réponse = 1 . aucune réponse = 0
<p>2- Epreuve de fluence verbale <i>Demander au patient de donner le maximum de mots commençant par la lettre S</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> . plus de 10 mots = 3 . entre 5 et 10 mots = 2 . entre 3 et 5 mots = 1 . moins de 3 mots = 0
<p>3- Comportement de préhension <i>L'examineur s'assoit devant le patient dont les mains reposent sur les genoux. Il place alors ses mains dans celles du patient afin de voir s'il va les saisir spontanément.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> . le patient ne saisit pas les mains de l'examineur = 3 . le patient hésite et demande ce qu'il doit faire = 2 . le patient prend les mains sans hésitation = 1 . le patient prend les mains alors que l'examineur lui demande de ne pas le faire = 0
<p>4- Séquences motrices de Luria <i>Le patient doit reproduire la séquence "tranche - point - paume" après que l'examineur lui ait montré seul 3 fois, et après qu'il l'ait réalisé 3 fois avec l'examineur.</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> . le patient réussit seul 6 séquences consécutives = 3 . le patient réussit seul au moins 3 séquences consécutives = 2 . le patient peut y arriver seul mais réussit correctement avec l'examineur = 1 . le patient n'est pas capable de réussir 3 séquences correctes même avec l'examineur = 0
<p>5- Epreuve des consignes conflictuelles <i>Demander au patient de taper 1 fois lorsque l'examineur tape 2 fois et vice-versa (séquence proposée 1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> . aucune erreur = 3 . seulement 1 ou 2 erreurs = 2 . plus de 2 erreurs = 1 . le patient suit le rythme de l'examineur = 0
<p>6- Epreuve de Go - No Go <i>Le patient doit taper 1 fois quand l'examineur tape 1 fois et ne pas taper lorsque l'examineur tape 2 fois (1-1-2-1-2-2-2-1-1-1-2)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> . aucune erreur = 3 . seulement 1 ou 2 erreurs = 3 . plus de 2 erreurs = 1 . le patient est perdu ou suit le rythme de l'examineur = 0

Total

=

mini-SEA

Social cognition & Emotional Assessment

Version réduite de la batterie SEA

Version du 03 / 07 / 2012

Références :

Funkiewiez A, Bertoux M, de Souza L, Levy R, Dubois B. (2012). The SEA (Social cognition and Emotional Assessment): a clinical neuropsychological tool to early diagnose frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology*

Bertoux M, Delavest M, de Souza L, Funkiewiez A, Lépine JP, Fossati P, Dubois B, Sarazin M. (2012). Social cognition and Emotional Assessment (SEA) differentiates frontotemporal dementia and major depressive disorder. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*

Contact :

Maxime L Bertoux, maximeL.bertoux@gmail.com



Bertoux, M.L., Ph.D. & Funkiewiez, A., Ph.D.

Centre des Maladies Cognitives et Comportementales
Centre de Référence des Démences Rares
Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer
(Pr. B. Dubois)
APHP – Hôpital Pitié-Salpêtrière



Tous droits réservés. Ce document ne doit être reproduit, tout ou partie, ou transmis, quelque soit la forme, ni stocké sur système informatique sans une autorisation écrite préalable des auteurs. Les chercheurs et les cliniciens travaillant dans des institutions publiques (comme les universités, les hôpitaux, les organismes gouvernementaux) peuvent faire de simples copies de la mini-SEA afin de l'utiliser dans le cadre strict de leurs activités cliniques et de recherches. La diffusion est assurée par les auteurs de la mini-SEA. Merci de les contacter si vous souhaitez un exemplaire de ce test, ou de fournir leurs coordonnées aux personnes intéressées.

Consignes du Test des Faux-Pas.

Dites : "Vous allez lire quelques petites histoires, sur lesquelles je vais vous poser des questions. Pour y répondre, vous pourrez relire les histoires autant de fois que vous voudrez, ce n'est pas un test de mémoire."

Laisser au sujet le soin de lire l'**histoire 0**, ou la lire avec lui.

" Est-ce que quelqu'un a dit quelque chose qu'il n'aurait pas dû dire ou a dit quelque chose de maladroit ? En d'autres termes, est-ce qu'il y a une gaffe dans cette histoire ?"

Pour l'histoire 0, si le sujet répond « non » à la première question, lui dire qu'il y avait en fait une gaffe, et expliquer la situation brièvement. S'il répond "oui", lui dire qu'il a très bien compris le principe du test. A noter que l'explication correcte de cette histoire est la suivante : oui, il y a une gaffe, car Marc dit du mal de Nicolas, alors que Nicolas est à côté dans les toilettes et entend cette remarque. Marc ne savait pas que Nicolas était là.

Ne pas prendre en compte l'histoire 0 pour la cotation : c'est un item d'exemple, afin de s'assurer la bonne compréhension du principe du test.

Puis : "Il y a dix histoires dans ce classeur, pour chaque histoire, je vous demanderai si il y a une gaffe ou non. Certaines en contiennent, d'autres pas, à vous de les trouver et de me les expliquer."

Si le sujet répond "non" à la première question, allez directement aux questions contrôles de cette histoire. **Assurez-vous de bien poser les questions contrôles** de compréhension, même si le sujet a répondu "oui" à la première question.

SCORES :	Histoires faux-pas	Histoires contrôles	Questions contrôles
	/ 30	/ 10	/ 20

0 - Nicolas, un garçon âgé de neuf ans, vient juste d'arriver dans une nouvelle école. Il se trouvait dans les toilettes de l'école quand Marc et Ludovic, deux autres garçons, entrent dans les toilettes et discutent en se tenant devant les lavabos. Marc dit: "connais-tu ce nouveau type dans la classe? Il s'appelle Nicolas. Il n'est pas bizarre? Et il est très petit!" A ce moment, Nicolas sort des toilettes. Lorsque Marc et Ludovic le voient, Ludovic dit: "Oh salut, Nicolas! Tu viens avec nous jouer au football ?"

Est-ce que quelqu'un a dit quelque chose qu'il n'aurait pas dû dire ou a dit quelque chose de maladroit?

Si **oui**, demandez:

- Qui a dit quelque chose qu'il ne devait pas dire ou a dit quelque chose de maladroit ?
- Pourquoi il/elle n'aurait-il pas dû le dire ou pourquoi était-ce maladroit?
- Pourquoi pensez-vous qu'il/elle l'a dit?
- Quand Marc parlait à Ludovic, savait-il que Nicolas se trouvait dans les toilettes?
- Qu'est ce que Nicolas a ressenti selon vous?

Questions contrôle:

Dans l'histoire, où était Nicolas pendant que Marc et Ludovic parlaient?

Qu'est ce que Marc a dit au sujet de Nicolas?

Précisions sur l'administration du test :

L'administration du test des Faux-Pas requiert une certaine habitude et il est fortement conseillé d'avoir assisté à une ou plusieurs passations auparavant.

Les réponses du patient étant verbales, le clinicien doit s'assurer que le patient a bien compris la question, et que lui-même a bien compris la réponse. Pour cela, il peut à l'occasion reformuler différemment les questions (« Est ce qu'il y a une gaffe dans cette histoire ? »), en s'assurant bien de ne pas influencer la réponse (ces formulations devront donc être au plus proche de la question originale), et il aussi peut demander une précision sur les réponses du patient, toujours en utilisant des formulations neutres « Que voulez vous dire par là ? » ; « C'est à dire ? ».

Attention cependant à ne pas abuser des reformulations ou des demandes de précisions. Le patient peut par exemple attribuer le faux-pas à un personnage de l'histoire qui n'en commet aucun. Dans ce cas, il est totalement exclu de lui demander s'il est sûr de sa réponse. Cette erreur peut être typique d'un trouble de la cognition sociale. Aussi, le patient peut voir des faux-pas dans chaque histoire, ou à l'inverse, il peut ne voir aucun faux-pas.

Si le patient semble en revanche très perturbé par l'histoire, le clinicien peut l'inviter à la relire autant de fois qu'il désire, dans la limite du bon sens.

Les questions contrôles reflètent la compréhension verbale de l'histoire. Elles aident à relativiser l'interprétation du clinicien. Si le score total sur ces questions est très bas, la question se posera pour le clinicien d'attribuer ou non les mauvais résultats du patient sur les autres questions à un trouble de théorie de l'esprit, ou à un trouble sémantique, attentionnel... etc.

Cotation :

Pour chaque histoire contenant un faux-pas (histoires 3, 4, 7, 8 et 9), les patients ont 1 point par réponse correcte.

1^{ère} question

Histoires « faux-pas »	Correct : Oui	Incorrect : Non
Histoires non « faux-pas »	Correct : Non	Incorrect : Oui

2^{ème} question

Toutes les réponses permettant d'identifier sans ambiguïté la personne correcte est correcte.

Les patients ayant répondu "non" à la première question, ni aux suivantes. Un score de 0 leur est donc donné.

3^{ème} question

Toute réponse expliquant correctement le faux-pas est acceptable.

4^{ème} question

Ici, c'est l'intentionnalité qui est évaluée par cette question. La réponse du patient doit indiquer qu'il a compris que l'un des personnages de l'histoire ne savait pas quelque chose ou ne réalisait pas quelque chose. La réponse est correcte, même si il ne mentionne pas explicitement l'état mental.

5^{ème} question

Ici la réponse est assez évidente à coter.

6^{ème} question

Cette question teste l'empathie des patients pour les personnages des histoires. Semblent-ils souffrir, embarrassés, déçus... Il n'est pas rare de voir un patient qui répond correctement à cette question sur une histoire, et qui utilise cette même réponse pour les autres histoires. Par exemple, il peut trouver, à chaque histoire, que le personnage victime du faux-pas est « déçu ». Dans le cas où il semble utiliser cette réponse de manière stéréotypée, on reposera la question sous une deuxième forme (par exemple : « Bien, mais qu'est ce qu'on peut dire d'autre ? »). S'il échoue à donner une autre émotion/sentiment, le clinicien devra envisager de noter fausse cette réponse, et devra noter fausse les réponses suivantes identiques. Ici, la cotation ne peut être rigide, et le jugement du clinicien doit faire preuve de bon sens en s'adaptant à chaque patient et à chaque histoire.

7^{ème} et 8^{ème} questions

Il s'agit des questions contrôles. Elles permettent de savoir si la personne est confuse ou si elle a oublié les détails de l'histoire. Les réponses sont assez évidentes. Elles sont cotées séparément des autres questions.

Il faut poser ces questions à tous les patients, même pour ceux ayant répondu "non" à la première.

Pour les 5 histoires "faux-pas", les patients peuvent obtenir un total de 30 points (6 points par histoire). Une personne répondant "non" à la 1^{ère} question aura zéro point pour toute l'histoire.

Pour les 5 histoires non « faux-pas », on cote 2 points pour chaque réponse "non" à la 1^{ère} question (et 0 si "oui"). Cela fait donc un total de 10 points pour les histoires contrôles.

Pour les questions contrôles, on cote 1 point par question, ce qui fait un total de 20 points.

Histoires faux-pas	Histoires sans faux-pas	Total	Questions contrôles
/ 30	/ 10	/ 30	/ 20

Références :

Le test des Faux-Pas dans sa version originale a été développé par Valérie Stone, Simon Baron-Cohen & Robert T. Knight, et publié en 1998 dans Journal of Cognitive Neurosciences. Il comporte vingt histoires.

Test de reconnaissance d'émotions faciales

Items tirés des visages de Paul Ekman (1975).

Consignes :

« Je vais vous présenter des visages, un par un, qui expriment chacun une émotion différente : la Joie, la Surprise, la Tristesse, la Peur, le Dégoût, la Colère, ou Neutre quand aucune émotion n'est exprimée par le visage. »

« Vous allez regarder chaque visage attentivement, et me dire qu'elle est l'émotion qui est exprimée par ce visage. »

« Ce n'est pas un test de rapidité, mais essayez d'être tout de même d'être assez rapide. »

Présentez chaque visage au maximum 12 secondes.

Passé ce délai, même si le patient répond, comptez la réponse comme une erreur. Les résultats obtenus chez les patients testés par Funkiewiez et al. (2012) et Bertoux et al. (2012) ont été obtenus en utilisant une version informatisée du test, la limite de temps est donc importante pour répliquer ces résultats.

Si le patient a du mal à répondre sur les premiers items, faites lui des propositions sans l'aider, c'est à dire en lui rappelant les différentes émotions possibles. « Ici, pour ce visage, est-ce la joie, la surprise, la tristesse, la peur, le dégoût, la colère, ou neutre ? ».

Au cours du test, n'hésitez pas à l'inviter à répondre : « Et pour ce visage, de quelle émotion s'agit-il ? ». Ces incitations pourront être répétées pour chaque essai si le patient présente une forte inertie.

Cotation :

Le clinicien coche la réponse du patient sur la grille présentée sur la page suivante. Il fait ensuite le total des bonnes réponses pour chaque émotion.

Cette grille permet d'apprécier certains biais d'identification (par exemple un biais de négativité a été observé chez certains patients dépressifs, c'est à dire que les émotions neutres peuvent être perçues comme négatives). Cette présentation « visuelle » des réponses peut également permettre de mettre à jour d'autres symptômes qui peuvent modifier l'interprétation des résultats (par exemple, si un patient persévère sur une émotion pendant X items).

TEST DE HAYLING

TEST DE HAYLING (version A) Adaptation par Nancie Rouleau (1998)

1. Condition automatique

Exemples :

- A. Les prisonniers se sont évadés de la _____ (prison)
B. La neige est de couleur _____ (blanche)

1. Le facteur s'est fait mordre par un _____ (chien)
2. Les pompiers ont éteint le _____ (feu)
3. J'ai jeté mes déchets dans la _____ (poubelle)
4. Les enfants adorent le gâteau au _____ (chocolat)
5. Avant de manger, lavez-vous les _____ (mains)
6. En courant, je me suis foulé la _____ (cheville)
7. La poule a pondu un _____ (œuf)
8. Pour l'appeler, il me faut son numéro de _____ (téléphone)
9. Le fermier doit traire les _____ (vaches)
10. Pour prévenir la carie, il faut se brosser les _____ (dents)
11. La vache donne du _____ (lait)
12. Pour se détendre, on écoute de la _____ (musique)
13. On dit que les loups sortent les soirs de pleine _____ (lune)
14. Avant de traverser la rue, il faut regarder des deux _____ (côtés)
15. Dans le journal, on voit sa photo en première _____ (page)

2. Condition d'inhibition

Exemples :

- A. Quand ils se sont rencontrés, ce fut le coup de _____
B. On se mouche le _____

1. Lorsqu'elle a appris la mauvaise nouvelle, elle a versé des _____
2. Les deux mariés sont partis en voyage de _____
3. Il a posté la lettre sans y mettre un _____
4. Pour se protéger de la pluie, il a ouvert son _____
5. Le bébé pleure pour appeler sa _____
6. Le menuisier a cloué un clou avec un _____
7. Pour améliorer sa vision, il porte des _____
8. Après sa journée de travail, il est rentré à la _____
9. Il était tellement bizarre, on aurait dit qu'il venait d'une autre _____
10. Il est bon de manger trois fois par _____
11. Le chat court après la _____
12. Avant d'aller au lit, on éteint la _____
13. Il y a beaucoup de livres dans la _____
14. On dépose notre argent à la _____
15. Pendant le repas, toute la famille est assise autour de la _____

ECHELLE HAD

Lisez chaque série de questions et cochez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.

A 1	Je me sens tendu ou énervé :	D8	J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :
3	<input type="checkbox"/> La plupart du temps	3	<input type="checkbox"/> Presque toujours
2	<input type="checkbox"/> Souvent	2	<input type="checkbox"/> Très souvent
1	<input type="checkbox"/> De temps en temps	1	<input type="checkbox"/> Parfois
0	<input type="checkbox"/> Jamais	0	<input type="checkbox"/> Jamais
D 2	Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :	A 9	J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :
0	<input type="checkbox"/> Oui, tout autant	0	<input type="checkbox"/> Jamais
1	<input type="checkbox"/> Pas autant	1	<input type="checkbox"/> Parfois
2	<input type="checkbox"/> Un peu seulement	2	<input type="checkbox"/> Assez souvent
3	<input type="checkbox"/> Presque plus du tout	3	<input type="checkbox"/> Très souvent
A 3	J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :	D10	Je ne m'intéresse plus à mon apparence :
3	<input type="checkbox"/> Oui, très nettement	3	<input type="checkbox"/> Plus du tout
2	<input type="checkbox"/> Oui, mais ce n'est pas trop grave	2	<input type="checkbox"/> Je n'y accorde pas autant d'attention que je le devrais
1	<input type="checkbox"/> Un peu, mais cela ne m'inquiète pas	1	<input type="checkbox"/> Il se peut que je n'y fasse plus autant attention
0	<input type="checkbox"/> Pas du tout	0	<input type="checkbox"/> J'y prête autant d'attention que par le passé
D 4	Je ris facilement et vois le bon côté des choses :	A11	J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place:
0	<input type="checkbox"/> Autant que par le passé	3	<input type="checkbox"/> Oui, c'est tout à fait le cas
1	<input type="checkbox"/> Plus autant qu'avant	2	<input type="checkbox"/> Un peu
2	<input type="checkbox"/> Vraiment moins qu'avant	1	<input type="checkbox"/> Pas tellement
3	<input type="checkbox"/> Plus du tout	0	<input type="checkbox"/> Pas du tout
A 5	Je me fais du souci :	D12	Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses :
3	<input type="checkbox"/> Très souvent	0	<input type="checkbox"/> Autant qu'avant
2	<input type="checkbox"/> Assez souvent	1	<input type="checkbox"/> Un peu moins qu'avant
1	<input type="checkbox"/> Occasionnellement	2	<input type="checkbox"/> Bien moins qu'avant
0	<input type="checkbox"/> Très occasionnellement	3	<input type="checkbox"/> Presque jamais
D 6	Je suis de bonne humeur :	A13	J'éprouve des sensations soudaines de panique:
3	<input type="checkbox"/> Jamais	3	<input type="checkbox"/> Vraiment très souvent
2	<input type="checkbox"/> Rarement	2	<input type="checkbox"/> Assez souvent
1	<input type="checkbox"/> Assez souvent	1	<input type="checkbox"/> Pas très souvent
0	<input type="checkbox"/> La plupart du temps	0	<input type="checkbox"/> Jamais
A7	Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté :	D14	Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision :
0	<input type="checkbox"/> Oui, quoi qu'il arrive	0	<input type="checkbox"/> Souvent
1	<input type="checkbox"/> Oui, en général	1	<input type="checkbox"/> Parfois
2	<input type="checkbox"/> Rarement	2	<input type="checkbox"/> Rarement
3	<input type="checkbox"/> Jamais	3	<input type="checkbox"/> Très rarement

A= /___/ D= /___/

P___ Initiales : ___ ___

SELF- DAS (DIMENSIONAL APATHY SCALE)

Scoring Instructions

Using the scoring instructions below, sum the total scores for each subscale.

Positive Item Scoring +		Negative Item Scoring	
◇ Almost always	0	◇ Almost always	3
◇ Often	1	◇ Often	2
◇ Occasionally	2	◇ Occasionally	1
◇ Hardly Ever	3	◇ Hardly Ever	0

Scoring Sheet

Executive Subscale	Emotional Subscale	Behaviour/Cognitive Initiation Subscale																																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Item</th> <th>Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>1</td><td></td></tr> <tr><td>6</td><td></td></tr> <tr><td>10+</td><td></td></tr> <tr><td>11</td><td></td></tr> <tr><td>17</td><td></td></tr> <tr><td>19</td><td></td></tr> <tr><td>21</td><td></td></tr> <tr><td>23</td><td></td></tr> </tbody> </table>	Item	Score	1		6		10+		11		17		19		21		23		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Item</th> <th>Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>3+</td><td></td></tr> <tr><td>5+</td><td></td></tr> <tr><td>7+</td><td></td></tr> <tr><td>9+</td><td></td></tr> <tr><td>12</td><td></td></tr> <tr><td>15</td><td></td></tr> <tr><td>20+</td><td></td></tr> <tr><td>24</td><td></td></tr> </tbody> </table>	Item	Score	3+		5+		7+		9+		12		15		20+		24		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Item</th> <th>Score</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>2+</td><td></td></tr> <tr><td>4+</td><td></td></tr> <tr><td>8+</td><td></td></tr> <tr><td>13+</td><td></td></tr> <tr><td>14+</td><td></td></tr> <tr><td>16+</td><td></td></tr> <tr><td>18+</td><td></td></tr> <tr><td>22+</td><td></td></tr> </tbody> </table>	Item	Score	2+		4+		8+		13+		14+		16+		18+		22+	
Item	Score																																																							
1																																																								
6																																																								
10+																																																								
11																																																								
17																																																								
19																																																								
21																																																								
23																																																								
Item	Score																																																							
3+																																																								
5+																																																								
7+																																																								
9+																																																								
12																																																								
15																																																								
20+																																																								
24																																																								
Item	Score																																																							
2+																																																								
4+																																																								
8+																																																								
13+																																																								
14+																																																								
16+																																																								
18+																																																								
22+																																																								
Total:	Total:	Total:																																																						

Sur le mois dernier, à quelle fréquence vous avez ressenti, pensé ou vous êtes-vous comporté de la façon suivante ?

1. J'ai besoin d'encouragement pour démarrer les choses : <input type="checkbox"/> Presque toujours <input type="checkbox"/> Souvent <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> Quasiment jamais
2. J'appelle mes amis* : <input type="checkbox"/> Presque toujours <input type="checkbox"/> Souvent <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> Quasiment jamais
3. J'exprime mes émotions* : <input type="checkbox"/> Presque toujours <input type="checkbox"/> Souvent <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> Quasiment jamais
4. Je pense à de nouvelles choses à faire durant la journée* : <input type="checkbox"/> Presque toujours <input type="checkbox"/> Souvent <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> Quasiment jamais
5. Je m'inquiète de comment vont les membres de ma famille* : <input type="checkbox"/> Presque toujours <input type="checkbox"/> Souvent <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> Quasiment jamais
6. Je me retrouve parfois à fixer le vide : <input type="checkbox"/> Presque toujours <input type="checkbox"/> Souvent <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> Quasiment jamais
7. Avant de faire quelque chose, je pense à comment les autres pourraient le prendre* : <input type="checkbox"/> Presque toujours <input type="checkbox"/> Souvent <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> Quasiment jamais
8. Je planifie en avance les activités de ma journée* : <input type="checkbox"/> Presque toujours <input type="checkbox"/> Souvent <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> Quasiment jamais
9. Quand je reçois de mauvaises nouvelles je me sens mal* : <input type="checkbox"/> Presque toujours <input type="checkbox"/> Souvent <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> Quasiment jamais
10. Je suis capable de me concentrer sur une tâche jusqu'à ce qu'elle soit terminée* : <input type="checkbox"/> Presque toujours <input type="checkbox"/> Souvent <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> Quasiment jamais

<p>11. Je manque de motivation :</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Presque toujours<input type="checkbox"/> Souvent<input type="checkbox"/> Parfois<input type="checkbox"/> Quasiment jamais
<p>12. J'ai des difficultés à éprouver de l'empathie pour les autres :</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Presque toujours<input type="checkbox"/> Souvent<input type="checkbox"/> Parfois<input type="checkbox"/> Quasiment jamais
<p>13. Je me fixe des objectifs* :</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Presque toujours<input type="checkbox"/> Souvent<input type="checkbox"/> Parfois<input type="checkbox"/> Quasiment jamais
<p>14. J'essaie de nouvelles choses* :</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Presque toujours<input type="checkbox"/> Souvent<input type="checkbox"/> Parfois<input type="checkbox"/> Quasiment jamais
<p>15. Je ne me sens pas concerné(e) par ce que les autres pensent de mon comportement :</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Presque toujours<input type="checkbox"/> Souvent<input type="checkbox"/> Parfois<input type="checkbox"/> Quasiment jamais
<p>16. J'agis sur les choses auxquelles j'ai pensé dans la journée* :</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Presque toujours<input type="checkbox"/> Souvent<input type="checkbox"/> Parfois<input type="checkbox"/> Quasiment jamais
<p>17. Lorsqu'on me demande de faire quelque chose j'ai du mal à comprendre ce que je dois faire :</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Presque toujours<input type="checkbox"/> Souvent<input type="checkbox"/> Parfois<input type="checkbox"/> Quasiment jamais
<p>18. J'ai besoin d'être occupé(e)* :</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Presque toujours<input type="checkbox"/> Souvent<input type="checkbox"/> Parfois<input type="checkbox"/> Quasiment jamais
<p>19. Je m'emmêle facilement lorsque je dois faire plusieurs choses à la fois :</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Presque toujours<input type="checkbox"/> Souvent<input type="checkbox"/> Parfois<input type="checkbox"/> Quasiment jamais
<p>20. Je ris ou je pleure facilement lorsque je regarde la television* :</p> <ul style="list-style-type: none"><input type="checkbox"/> Presque toujours<input type="checkbox"/> Souvent<input type="checkbox"/> Parfois<input type="checkbox"/> Quasiment jamais

21. Je trouve cela difficile de rester concentrer : <input type="checkbox"/> Presque toujours <input type="checkbox"/> Souvent <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> Quasiment jamais
22. Je suis spontané(e)* : <input type="checkbox"/> Presque toujours <input type="checkbox"/> Souvent <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> Quasiment jamais
23. Je suis facilement distrait(e) : <input type="checkbox"/> Presque toujours <input type="checkbox"/> Souvent <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> Quasiment jamais
24. Je me sens indifférent(e) à ce qui se passé autour de moi : <input type="checkbox"/> Presque toujours <input type="checkbox"/> Souvent <input type="checkbox"/> Parfois <input type="checkbox"/> Quasiment jamais

* = Score positif

Annexe 3 : Documentation de l'éthogramme

L'éthogramme Ecocapture centré sur la désinhibition est constitué de trois catégories principales de comportement : 1/ la **compulsivité** comprend les comportements répétitifs, stéréotypiques ; 2/ l'**impulsivité** réfère aux comportement impulsifs, aux actions et réactions irréfléchies et incontrôlées, inadaptées au contexte; 3/ le **comportement socialement inapproprié** regroupe les comportements liés à un non-respect des normes sociales, en présence d'autres personnes (ici l'examineur) et les comportements liés à un manque de bienséance, de non-respect de la politesse. Il est important de noter que certains comportements peuvent rentrer dans plusieurs catégories, c'est donc le contexte qui permettra de décider de l'attribution d'un comportement observé à une catégorie donnée.

Parmi les 16 comportements retenus dans l'éthogramme, 13 sont étudiés avec la méthode du focal sampling, et trois sont étudiés avec la méthode du scan sampling.

Le tableau ci-dessous récapitule les lignes directrices suivies pour encoder les comportements de désinhibition au cours du scénario, en guise de consignes pour de futurs codeurs.

Comportement	Méthode d'échantillonnage	Commentaires
COMPULSIVITÉ		
Comportement d'utilisation	Notation pour chaque occurrence (focal sampling)	S'assurer qu'il n'y a pas de but apparent pour noter ce comportement.
Persévération	Notation pour chaque occurrence : si le comportement de persévération est un comportement de durée (clés) noter une seule fois. Si le comportement de persévération est un comportement répété (essaie plusieurs fois d'ouvrir le robinet...), ne pas noter la 1ère fois mais noter chaque fois que le comportement est reproduit.	Si le sujet sort de la pièce, noter comme manque de considération pour les consignes ou l'examineur . Si le sujet sort une deuxième fois pour la même raison, noter cette sortie suivante comme persévération .
Mouvements répétitifs	Notation en scan sampling: lorsque le comportement se présente, noter une occurrence qui est alors valable pour les 10secondes suivantes. Noter une nouvelle occurrence si le comportement est toujours présent ou advient de nouveau après 10s. Ex : si le sujet se frotte brièvement les mains à 12s et à 18s, noter une unique occurrence. Si le sujet se frotte brièvement les mains à 12 et 24sec, noter deux occurrences. Si le sujet se frotte les mains de 12 à 34sec, noter trois occurrences.	Rejoindre les mains en étant assis semble être une position naturelle, à ne pas noter. En revanche, rejoindre les mains en étant debout, de façon répétée au cours du scénario, semble moins naturel et s'apparente davantage à une position de réconfort comme "se frotter les mains", ces comportements sont alors à prendre en compte.
Alimentation compulsive	Notation pour chaque occurrence.	Noter à chaque fois que le sujet mange quelque chose de façon répétée (plusieurs bonbons, plusieurs tucs...) ou quelque chose d'inhabituel/ de décalé (sardines).

IMPULSIVITÉ		
Débordement émotionnel	Notation en occurrence	Rire : noter lorsque le sujet rit seul, ou lorsque le sujet rit de façon exagérée lors d'une interaction avec l'examineur
Action inadaptée impulsive	Notation en occurrence	
Chanter	Notation en scan sampling. Si le sujet chante longtemps : renoter une occurrence toutes les 10s de chant. Si le sujet chante en même temps que le son positif, ne pas noter	Noter lorsque le chant est bien audible. Si le sujet chantonne juste, faiblement, ne pas noter.
Danser	Notation en occurrence, durant tout le scénario, même lors de la phase son positif.	Noter tout ce qui s'apparente à la danse, au rythme (claquer les doigts par exemple)
Parler seul(e)	Notation en scan sampling: noter une occurrence lorsque le comportement se présente, attendre 10s et noter une nouvelle occurrence si le comportement est toujours présent ou advient à nouveau. Ex: si une personne parle deux fois à 12s et 18s, noter une seule occurrence. Si le sujet parle deux fois à 12s et 24s, noter deux occurrences. Si le sujet parle sans s'arrêter de 12s à 34s, noter occurrences.	Noter à chaque fois que le sujet parle à seul à voix haute. Si le sujet chuchote mais de façon suffisamment forte pour entendre de quoi il s'agit, noter. Si le sujet parle fort, noter, même si ce qu'il dit n'est pas compréhensible. Si le sujet dit quelque chose de bref et d'in audible, ne pas on ne prend pas en compte. En cas de doute (onomatopée, bruit de gorge, soupir...), ne pas prendre en compte. Ne pas noter lorsque le sujet parle à voix haute en rapport avec le fait de remplir le questionnaire (en effet, tous les sujets ont tendance à réfléchir à voix haute). Recommencer à noter lorsque le sujet a terminé de remplir le questionnaire ou change d'activité.
DÉSINHIBITION SOCIALE		
Comportement agressif envers l'examineur	Notation en occurrences	Sont notés dans le terme agressivité des comportements plus calmes, comme l'agacement ou le mécontentement.
Comportement familier envers l'examineur	Notation en occurrences	Noter les gestes familiers ou un langage familier.
Nudité	Notation en occurrences	Noter lorsque le sujet se déshabille partiellement ou totalement (haut et/ou bas). Ne pas noter si le sujet retire ses chaussures.
Manipulation brutale d'objets	Notation en occurrences	Noter lorsque le sujet utilise un objet qui ne lui appartient pas de façon brutale, en risquant de l'endommager.
Gestuelle ou posture inappropriée	Notation en occurrences.	
Manque de bienséance	Notation en occurrence.	Noter comme manque de bienséance lorsque le sujet est couché dans le canapé et ne se relève pas quand l'examineur entre dans la pièce. Ne noter si le sujet est assis et montre de l'attention à l'examineur. Ne pas prendre en compte les raclements de gorge
Manque de considération pour les consignes ou l'examineur	Notation en occurrences. Lorsque le sujet ignore l'examineur, noter une occurrence pour chaque phrase dite par l'examineur qui n'obtient pas de réaction/d'attention appropriée de la part du sujet	Si le sujet sort de la pièce, noter comme manque de considération pour les consignes ou l'examineur . Si le sujet sort une deuxième fois pour la même raison, noter cette sortie suivante comme persévération .

Annexe 4 : Bilan professionnel

Liste des publications

Publications dans des revues internationales avec comité de lecture

1. Migliaccio R, **Tanguy D**, Bouzigues A, Sezer I, Dubois B, Le Ber I, Batrancourt B, Godefroy V, Levy R. *Cognitive and behavioural inhibition deficits in neurodegenerative dementias*. **Cortex**. 2020 Oct;131:265-283. doi: 10.1016/j.cortex.2020.08.001.
2. Godefroy V*, **Tanguy D***, Bouzigues A, Sezer I, Ferrand-Verdejo J, Azuar C, Bendetowicz D, Carle G, Rametti-Lacroux A, Bombois S, Cognat E, Jannin P, Morandi X, Le Ber I, Levy R, Batrancourt B, Migliaccio R. *Frontotemporal dementia subtypes based on behavioral inhibition deficits*. **Alzheimer's Dement**. 2021;13:e12178 doi :10.1002/dad2.12178.

Manuscrits en préparation

1. **Tanguy D**, Batrancourt B, Estudillo-Romero A, Baxter JSH, Le Ber I, Bouzigues A, Godefroy V, Saracino D, Rametti-Lacroux A, Morandi X, Jannin P, Levy R, Migliaccio R, ECOCAPTURE study group. *Ecological approach to identify distinct brain correlates of disinhibition in frontotemporal dementia*. **En préparation pour Brain**.
2. **Tanguy D**, Rametti-Lacroux A, Morandi X, Jannin P, Levy R, Batrancourt B*, Migliaccio R*, ECOCAPTURE study group. *Behavioural disinhibition in frontotemporal dementia investigated within an ecological framework*. **En préparation**.
3. Batrancourt B, **Tanguy D**, Le Bozec M, Lecouturier K, Ferrand-Verdejo J, Rametti-Lacroux A, Godefroy V, Bendetowicz D, Carle G, Marin F, Migliaccio R, Levy R, ECOCAPTURE study group. In Prep. *ECOCAPTURE: an ethological approach for assessing neuropsychiatric symptoms within an ecological framework*. **En préparation**.

Publications dans des actes de colloque

1. Tanguy D, Godefroy V, Sezer I, Bouzigues A, Azuar C, Bendetowicz D, Carle G, Rametti-Lacroux A, Jannin P, Morandi X, Levy R, Batrancour B, Migliaccio R. (2020). *Assessing disinhibition behaviour in behavioural variant frontotemporal dementia patients using ecological, cognitive and anatomical tasks*. In: **Measuring Behavior 2020-21** Volume 1 of the Proceedings of the joint meeting of the 12th International Conference on Measuring Behavior and the 6th Seminar on Behavioral Methods to be held in Krakow, Poland (2021). p. 40–8. ISBN 978-90-74821-93-3. doi: 10.6084/m9.figshare.13013717

Assessing disinhibition behaviour in behavioural variant frontotemporal dementia patients using ecological, cognitive and anatomical tasks

Delphine Tanguy*^{1,4}, Valérie Godefroy*¹, Idil Sezer¹, Arabella Bouzigues¹, Carole Azuar³, David Bendetowicz^{1,2,3}, Guilhem Carle³, Armelle Rametti-Lacroux¹, Pierre Jannin⁴, Xavier Morandi⁴, Richard Levy^{1,2,3}, Bénédicte Batrancourt¹ and Raffaella ‘Lara’ Migliaccio^{1,2}

1 Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, FRONTlab Paris, France. delphine.tanguy@icm-institute.org

2 AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Institut de la Mémoire et de la Maladie d’Alzheimer, Paris, France.

3 AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Behavioural Neuropsychiatry Unit, Paris, France.

4 Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, LTSI – UMR 1099, F-35000 Rennes, France

**Equal contribution*

Introduction

Behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) is an early-onset neurodegenerative disease (the second most common form of dementia after Alzheimer’s disease) associated with behavioural disturbances. These troubles result from a frontotemporal lobar neurodegeneration [1]. Patients suffering from the behavioural variant of FTD show a progressive deterioration of personality, social conduct and cognition, characterised by difficulties to modulate their behaviours. These changes include “positive” (hyperactivity) symptoms such as disinhibition, perseveration or compulsivity, and “negative” (hypoactivity) symptoms, such as apathy or inertia [2]. Most of these symptoms are difficult to recognise and poorly studied because of the lack of adapted clinical tools, misdiagnoses are thus frequent and FTD is often confused with other psychiatric pathologies [2]. Without definitive biomarkers, bvFTD diagnosis only relies on clinical diagnostic criteria, and in average, six years pass between the first symptom and a correct diagnosis.

In our study, we focused on the inhibition deficits. We can distinguish two types of inhibition:

- the cognitive inhibition is defined as the ability to resist to an exogenous or endogenous interference, inhibit cognitive contents or processes previously activated and to suppress inappropriate or irrelevant responses [3].
- the behavioural inhibition refers to the control of emotional and social behaviours in a social context, and the control of overt behaviours. It is the ability to adapt actions to environmental changes, to suppress impulses to violate norms, to delay gratification and to control impulsive actions [4].

Both cognitive and behavioural disinhibition are reported in bvFTD patients and represent the core of current clinical criteria [2,6]. Therefore, disinhibition has been identified as one of the major causes for caregiver distress with apathy [5]. However, its assessment, characterisation and neural correlates are still poorly known [7].

Tools currently used to measure behavioural disinhibition are often incomplete and inappropriate for bvFTD patients. It consists in standardised caregiver questionnaires containing subscales related to disinhibition. Caregiver are often asked to provide insight into behavioural changes of patients, but this presents a non-negligible bias. Besides, these tools are mostly old paper-pencil tests which lack ecological validity. Thus, our main objective was to design a new tool for the measurement of this critical symptom of bvFTD, using a methodology allowing the recording and the quantification of behaviours in a more objective manner.

The aim of our study is two-folded: first, to identify a signature of inhibition troubles on a behavioural and cognitive plan, characterising different bvFTD subtypes, in order to generate new clinical tools to assess these

symptoms, and second, to study the neuronal networks associated with the different subtypes of disinhibition in bvFTD patients.

Method

Project

We studied behavioural and cognitive inhibition troubles in bvFTD using a population of 17 patients (Mini Mental State Evaluation >20 for a correct cognition) and 16 control subjects, following three approaches:

- A **behavioural approach** with an investigation reproducing a close-to-real-life situation (ecological task) From 2015, the laboratory has developed a research program called ECOCAPTURE (<http://clinicaltrials.gov/NCT02496312>) which aims at defining and assessing more precisely the behavioural markers of apathy and disinhibition, in patients with neuropsychiatric conditions [8]. ECOCAPTURE is characterised by its original methodological approach using behavioural sensing (video, accelerometer sensor, eye-tracking glasses) under ecological conditions. ECOCAPTURE is used here to assess in a quantitative and objective way the disinhibition behaviours, in a “real-life” situation (waiting room).

The subject is in a fully furnished waiting room (chairs, sofa, dresser...) during 45 minutes, instructions are to get comfortable and to enjoy the room (see Figure 1). A lot of objects are available to pass the time (games, magazines, refreshments, food...). After 20 minutes, a questionnaire has to be filled, making the subject interacting with the environment. This semi-ecological situation is relevant to study social disinhibition and compulsivity as it can favour the generation of inappropriate behaviours, especially when participants forget that they are observed. They may for instance inappropriately interact with the experimenter or the room and its objects, show inappropriate reactions when they are asked to complete a task or reveal strange reactions to some unexpected events programmed in the scenario (such as music broadcasting). For details on the scenario, see Batrancourt et al., 2019 [8].

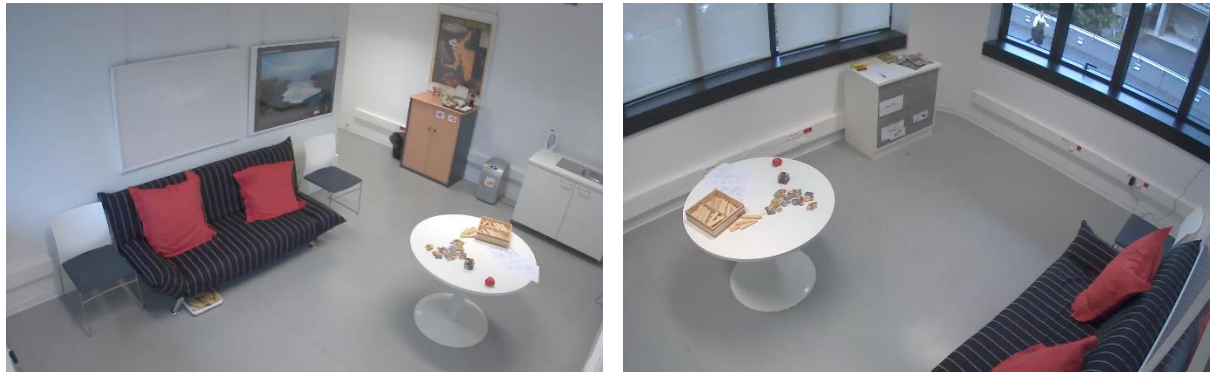


Figure 1. Ecological setting (PRISME platform, Brain and Spine Institute, Paris): view of the waiting-room (The Observer XT®, Noldus).

In the room, a video recording system allows us to see the subject in live and to encode and analyse some disinhibition behaviours.

Defining disinhibited behaviours is not an easy task, disinhibition, impulsivity and compulsivity are all concepts related to inhibition troubles. For some authors, impulsivity is a subcomponent of the disinhibition syndrome [2]. For others, disinhibition belongs to the concept of impulsive behaviours [9]. Finally, while compulsivity was mostly associated with harm-avoidance and impulsivity with risk-seeking, these two concepts share neuropsychological mechanisms involving dysfunctional inhibition of thoughts and behaviours. We decided here to study these three components of inhibition troubles.

We thus selected disinhibited behaviours potentially observable in the context of the ECOCAPTURE scenario according to the definitions of symptoms by Rascovsky et al. [2]. In particular, disinhibition includes socially inappropriate behaviours (such as verbal or physical aggression), loss of manners or decorum (such as inappropriate laughter) and impulsive, rash or careless actions (such as stealing). On the other hand,

perseverative/compulsive behaviours are repetitive movements, compulsive or ritualistic behaviours (e.g. tapping, rocking, compulsive eating...) [2].

In this way, we retained and defined 20 behaviours related to social disinhibition (e.g. familiar or rude behaviour towards investigator, lack of manners or decorum) and to impulsivity/compulsivity (e.g. singing, utilisation behaviour, repetitive movements) to complete the ECOCAPTURE ethogram. See Table 1 for the complete list.

The video-based behavioural data are generated by a manual video annotation tool (The Observer XT®, Noldus), using the ethogram listing behavioural categories.

With all these data, the aim was to retain some metrics leading to a differentiation in disinhibition between patients and control subjects and to differentiate disinhibition subtypes within patients.

Table 1 - Ethogram listing the 20 quantified behaviours and their definition

Behaviour label	Definition	Example
SOCIAL DISINHIBITION		
Rude behaviour toward investigator	Showing anger, hostility or aggressiveness towards the investigator	Yelling "Enter" with anger when the investigator is knocking several times at the door
Familiar behaviour towards investigator	Showing inappropriate familiarity towards the investigator	Speaking in colloquial language
Nudity ¹	Exposing inappropriate part of one's body	Removing one's pants
Inappropriate comfort-enhancing	Showing strange behaviours aiming at enhancing comfort while waiting	Taking off one's shoes and walking around shoeless in the room
Lack of decorum	Failing to respect norms of politeness of local culture	Yawning, sneezing or coughing without putting hand on the mouth
Disregards for investigator ²	Ignoring investigator in the room	Not answering questions
Inappropriate gesture or posture ²	Showing strange gestures towards oneself or strange postures	Picking one's nose/teeth
Harsh handling of objects	Handling an object of the room without care, implying potential damage	Trying to break the locker box instead of searching for the key
IMPULSIVITY/COMPULSIVITY		
Self-talking ²	Speaking for oneself aloud when alone in the room	Commenting on the environment when entering the room
Laughing ³	Laughing alone in the room	Laughing at the sight of the locked box
Dancing	Dancing alone in the room	Doing a few dance steps
Singing ³	Singing alone in the room	Singing "O Christmas Tree" without any reason
Use of profanity or swearing	Swearing or using obscene language alone in the room	Saying "Oh! Fuck!" when getting bored
Inappropriate use of objects ³	Using an object of the room in an unconventional way, without taking account of the proper value of the object	Discarding the content of a beverage in the sink
Utilisation behaviour	Grabbing objects of the environment and starting the "appropriate" behaviour associated with it at an "inappropriate" time	Opening and closing the window without any real purpose
Inability to shift behaviour	Persevering in a useless action and showing inability to shift attention to change action	Keeping trying to open the tap unsuccessfully (no running water in the room)
Compulsive eating	Abnormal eating behaviour (eating large amounts of food and/or strange foods in the absence of hunger)	Eating sardines just after breakfast
Repetitive movements ²	Repeating ritualistic or stereotyped behaviours	Rubbing hands
Compulsive room exit	Showing compulsive desire to exit the room (instead of waiting in it)	Persistently trying to exit the room
Inability to focus on guidelines	Inability to concentrate on and follow the instructions given by the investigator	Not keeping eye-tracking glasses

¹Behaviour never observed

²Behaviours suppressed after reliability analysis (similar loadings on several components)

³Behaviour initially categorized as compulsion but loading on social disinhibition component

Two different examiners coded the video to quantify the behaviours and the intercoder reliability was assessed through the calculation of the Intraclass Correlation Coefficient (ICC). All the calculated ICC were between 0.80 and 1, indicating a very good reliability.

- A **cognitive approach** via a neuropsychological evaluation (cognitive task)

Cognitive inhibition is assessed using a francophone version of the Hayling Sentence Completion Test (HSCT), a classical tool evaluating cognitive inhibition with completion of sentences [10]. As rapidly as possible, participants are asked to complete 15 sentences using the appropriate word (automatic condition, part A), and 15 sentences using a completely unconnected word (inhibition condition, part B). Three scores will be available: completion time in part A (time A), completion time in part B (time B) and errors score in part B (HSCT score). An augmentation of completion time in part B and an augmentation of errors score are expected with bvFTD patients, indicative of inhibition troubles.

The mini-Social cognition & Emotional Assessment (mini-SEA) orbitofrontal battery assesses affective and emotional functions depending on the limbic system. The whole battery is composed from two subsets: a reduced version of the Faux-Pas test, assessing theory of mind deficits, and a facial emotions recognition test in which participants must identified which emotion is being expressed [11]. A lower score is expected in patients than in control subjects.

In 2018, 13 bvFTD and 12 controls were explored combining behavioural and cognitive approaches, and results were already discussed in a congress. A multivariate power analysis showed that nine subjects per group were necessary and sufficient to get valid significant results.

- An **anatomical approach** using Magnetic Resonance Imaging (MRI) analyses (anatomical task)

Brain MRI protocol includes a 3D T1 and resting state fMRI allowing the study of structural and functional abnormalities respectively. We used SPM12 (Statistical Parametric Mapping) running under @MATLAB R2015b for Voxel-Based Morphometry (VBM) analyses. A larger group of healthy controls was used for the VBM. The following set of contrasts was thus performed implementing a two-sample *t*-test: bvFTD-G1 vs HC, bvFTD-G2 vs. HC, bvFTD-G1 vs bvFTD-G2. A significance threshold of $p \leq 0.05$ corrected for multiple comparisons (family-wise error) was accepted when comparing the patients vs. controls and of $p \leq 0.001$ uncorrected when comparing the patients each other's.

Comparison between patients and control subjects related to behavioural and cognitive outcomes should lead to neural correlates of disinhibition.

These three approaches are complementary and provide a cognitive and behavioural signature (composite score) of different inhibition troubles, associated with different frontotemporal atrophy patterns, leading to a new and objective diagnostic tool. This triple assessment will allow us to define the whole profile of disinhibition in bvFTD patients. Furthermore, a validation study will be necessary for a clinical utilisation.

Statistical analyses

Regarding the behavioural task, we extracted principal components through a principal component analysis (PCA) on the behavioural metrics. We compared mean scores on the extracted behavioural dimensions between bvFTD patients and control subjects through Wilcoxon tests. A clustering approach based on the components discriminating patients and control subjects isolated two subgroups of patients. These two subgroups showed distinct patterns of neurocognitive functioning (Hayling test and mini-SEA), and distinct frontotemporal atrophy (analyses performed with *SPM12 Matlab*). Cognitive scores were compared between HC and the subgroups of bvFTD patients through a Kruskal-Wallis test followed by post-hoc comparisons with Wilcoxon tests.

Results

PCA and behavioral comparisons between patients and HC

Considering results of the PCA (eigenvalues and percentages of total and common variance explained), we extracted three principal components. After performing a reliability analysis, we suppressed four behaviors because they showed similar loadings on several components, so that all extracted components presented high internal consistency (Cronbach's alphas $>.70$). One behavioral item (nudity) was never observed and therefore removed. As table 2 shows, we thus obtained 15 behavior variables loading on three behavioral components (PC1, PC2 and PC3) with eigenvalues greater than 1, accounting for 79% of the total variability. PC1 included behaviors initially categorized as impulsivity/compulsivity whereas PC2 and PC3 mostly contained behaviors related to social disinhibition (except for inappropriate use of objects, singing and laughing) (see table 1). Comparisons of mean scores for PC1, PC2 and PC3 revealed that bvFTD patients present significantly higher scores than HC but only on PC1 ($W=40$; $p=1.62e-04$) and PC2 ($W=82$; $p=0.014$). To make reading easier, PC1 and PC2 are hereafter labelled according to their conceptual content as "Compulsivity" and "Social disinhibition" respectively.

Table 2: Results of the PCA¹

Behaviour variables	Factor loadings		
	PC1	PC2	PC3
Utilisation behaviour	0.89	0.06	0.05
Inability to shift behaviour	0.91	0.00	0.00
Compulsive eating	0.89	0.06	0.05
Dancing	0.81	0.51	0.05
Inability to focus on guidelines	0.66	-0.10	-0.09
Compulsive room exit	0.70	0.01	0.00
Inappropriate use of object	0.53	0.84	0.01
Harsh handling of object	0.36	0.91	-0.02
Singing	-0.07	0.95	-0.07
Rude behaviour towards investigator	-0.21	0.67	0.32
Familiar behaviour towards investigator	-0.05	0.96	0.05
Laughing	0.37	-0.02	0.87
Use of profanity or swearing	-0.06	-0.05	0.94
Lack of decorum	-0.17	0.42	0.57
Inappropriate comfort-enhancing	-0.06	-0.03	0.97

¹Values are the standardized factor loadings of the PCA for the 15 behaviours (selected after reliability analysis); Coefficients in bold denote the behaviours corresponding to each of the 3 principal components (PC1, PC2 and PC3); N=33 with 16 HC and 17 bvFTD.

Clustering and multi-approach comparisons between subgroups of patients and HC

For the clustering approach, we used only the two discriminatory dimensions of so-called "Compulsivity" and "Social disinhibition". Based on the results of the hierarchical cluster analysis, we identified two subgroups of bvFTD patients: *bvFTD-G1* (n=6) and *bvFTD-G2* (n=9). Two patients were "unclassifiable" because of strong behavioural dissimilarities and were excluded from the study. K-means analysis allowed to confirm the structure of the two subgroups previously identified. After checking that *bvFTD-G1* and *bvFTD-G2* were equivalent in terms of age, education level and reported duration of disease, we compared the two subgroups and HC on behavioural, cognitive and neuroimaging data.

Behavioural results

We observed a significant effect of group on the two behavioural dimensions of Compulsivity ($p < .001$) and Social disinhibition ($p < .001$). Compulsivity was significantly higher in bvFTD-G2 compared with bvFTD-G1 ($p = .0032$) and HC group ($p < .001$), but it is similar in bvFTD-G1 and HC. Social disinhibition was significantly higher in bvFTD-G1 compared with bvFTD-G2 ($p < .001$) and HC group ($p < .001$), but it was similar in bvFTD-G2 and HC. BvFTD-G1 patients are therefore characterized by more socially disinhibited behaviours whereas bvFTD-G2 patients are more prone to impulsive and compulsive behaviours.

Cognitive results

By looking at the two groups of patients, the score of errors on the Hayling test was significantly higher in bvFTD-G2 compared with bvFTD-G1 ($p = .0032$) and HC ($p = .0025$) and in bvFTD-G1 compared with HC ($p = .0055$) (Figure 2.a). Compared with HC, the mini-SEA score was lower for bvFTD-G2 only ($p < .001$). There was no significant difference between bvFTD-G1 and bvFTD-G2 for mini-SEA. The two subgroups are thus different in terms of cognitive inhibition but not for social cognition capacity.

Neuroimaging results

Figure 2.b shows the results of VBM analysis. Two main patterns of grey matter atrophy were identified for *bvFTD-G1* and *bvFTD-G2*. *BvFTD-G1* compared with HC, showed atrophy in the left amygdala, lingual gyrus, postcentral gyrus and thalamus. *BvFTD-G2* revealed a huge and extensive pattern of atrophy in bilateral frontal and temporal lobes classically described in literature. No difference was found in the contrast of *bvFTD-G1* and *bvFTD-G2*.

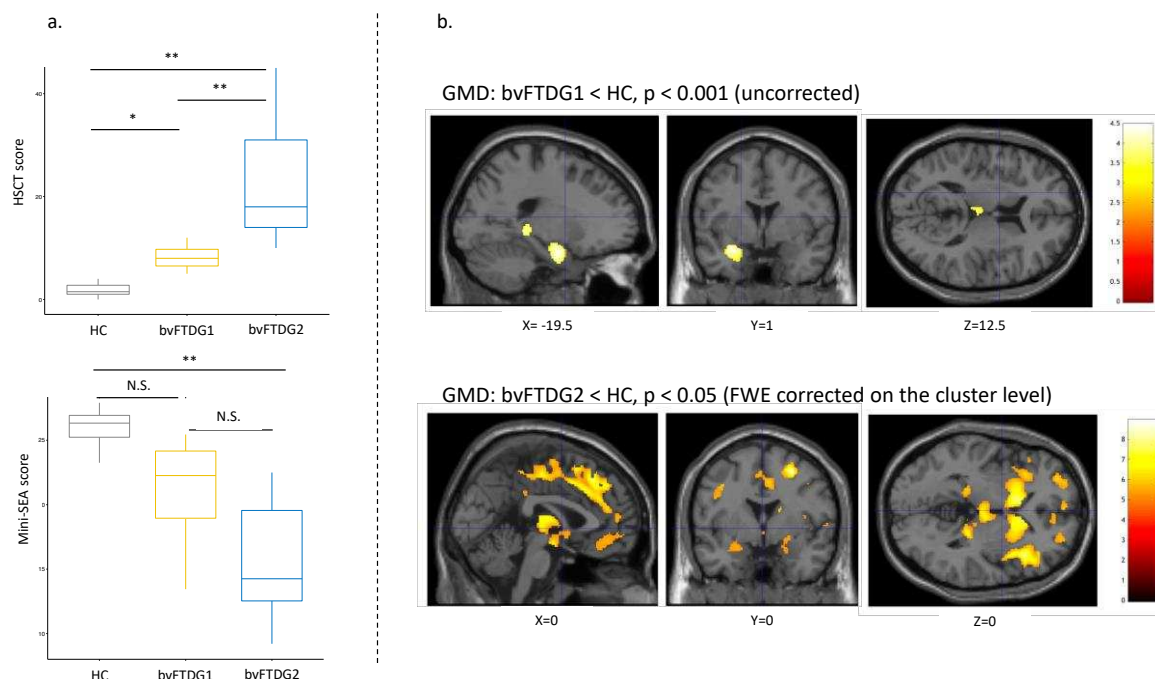


Figure 2: Neurocognitive and neuroanatomical comparisons between bvFTD subgroups and controls.

a. Group comparison for the HSCT score measuring cognitive inhibition (upper part) and for the mini-SEA score assessing social cognition capacity (lower part). ** $p < 0.01$; * $p < 0.5$; N.S.=non-significant. *bvFTD-G1*: N=4; *bvFTD-G2*: N=5; HC: N=10.
 b. Group comparisons for gray matter density (GMD) in *bvFTD-G1* vs HC without correction (upper part) and in *bvFTD-G2* vs HC with family wise error (FWE) correction (lower part). T-score scale is shown on the right. Coordinates in MNI space. Left side of the brain is shown on the left. *bvFTD-G1*: N=4; *bvFTD-G2*: N=5; HC: N=40.

Discussion

In this study, we investigated the assessment of two symptoms related to inhibition troubles in bvFTD (social disinhibition and impulsivity/compulsivity) in order to make it more efficient and useful for bvFTD diagnosis, prognosis and treatment.

We extracted three principal components from the 20 initial behavioural variables retained in the study-ethogram: one was conceptually related to impulsivity/compulsivity and the two others to social disinhibition. Three behaviours (i.e. laughing, singing, inappropriate use of objects) theoretically classified as impulsive or compulsive behaviours loaded on social disinhibition dimensions, suggesting that these behaviours may also be interpreted as inappropriate social behaviours.

The clustering allowed isolation of two subgroups of bvFTD patients (*bvFTD-G1* and *bvFTD-G2*) with distinguished behavioural, neurocognitive and neuroanatomical patterns. *BvFTD-G1* patients are behaviourally characterized by high social disinhibition. Compared to controls, they show little cognitive impairment and a brain atrophy localized in few regions including the medial anterior and posterior temporal lobe (e.g., amygdala and thalamus) that are compatible with their behavioural profile. Indeed, social disinhibition seems to result from an alteration of social cognitive processes as the Theory of Mind, which is associated with a network involving the amygdala [7]. *BvFTD-G2* patients are behaviourally characterized by compulsivity. They also present higher cognitive inhibition troubles than *bvFTD-G1* and a larger atrophy of the frontotemporal regions as such the orbitofrontal cortex, medial frontal, and temporal areas. A previous study in bvFTD also showed correlations between orbitofrontal hypometabolism and stereotypic responses with indifference to rules [6].

BvFTD-G1 and *bvFTD-G2* therefore seem to correspond to more or less severe forms of structural and functional brain damage and compulsive behaviours may be considered as an indicator of higher severity of bvFTD. However, comparisons of individual factors (duration of illness, demographic and genetic data) between the two subgroups could not account for their distinct levels of impairment, as already noticed by Zamboni et al. who found no correlation between severity of disinhibition and disease duration [12]. Future research should dig into the etiological bases and in particular environmental factors associated to these behavioural subtypes of bvFTD.

Conclusion

For the first time, behavioural measurement under close-to-real-life situation has been used to complete the clinical description of bvFTD symptoms. Based on the association of classical paper-and-pencil test and this behavioural measurement, we isolated two subgroups of bvFTD patients with distinct patterns of neurocognitive functioning and frontotemporal atrophy. Our results therefore suggest the possibility to detect two forms of behavioural expression in bvFTD even just through simple observation under ecological conditions.

For a clinical investigation, this type of ecological behavioural observation could be used to reach a more reliable and accurate evaluation of bvFTD symptoms, allowing a better diagnostic and treatment for patients.

Ethical statement

This study is part of clinical trial C16-87 sponsored by INSERM. It was granted approval by the local Ethics Committee, or “Comité de Protection des Personnes”, on 17/05/2017 and registered in a public clinical trial registry (clinicaltrials.gov: NCT03272230, NCT02496312). All study participants gave their written informed consent to participate, in line with French ethical guidelines.

Fundings

Study funded by the program “Investissements d’avenir” ANR-10-IAIHU-06; the foundation “Fondation pour la recherche médicale”, FRM DEQ20150331725, frm.org; and the ENEDIS company, enedis.fr

Reference

1. Massimo et al. (2009). Neuroanatomy of apathy and disinhibition in frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 27:96–104.
2. Rascovsky et al. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134:2456–2477.
3. Wilson, S.P., and Kipp, K. (1998). The Development of Efficient Inhibition: Evidence from Directed-Forgetting Tasks. *Developmental Review* 18, 86–123.
4. Harnishfeger, K.K. (1995). Theories, Definitions, and Research Evidence. 30.
5. O'Connor et al. (2017). Behavioral-variant frontotemporal dementia: Distinct phenotypes with unique functional profiles. *Neurology*, 89(6), 570-577.
6. Peters et al. (2006). Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21:373–379.
7. Paholpak et al. (2016). Person-Based Versus Generalized Impulsivity Disinhibition in Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 29(6), 344-351.
8. Batrancourt B, Lecouturier K, Ferrand-Verdejo J, Guillemot V, Azuar C, Bendetowicz D, Migliaccio R, Rametti-Lacroux A, Dubois and Levy R (2019) Exploration Deficits Under Ecological Conditions as a Marker of Apathy in Frontotemporal Dementia. *Frontiers in Neurology*, 10:941.
9. Rochat, L., Billieux, J., Juillerat Van der Linden, A.-C., Annoni, J.-M., Zekry, D., Gold, G., and Van der Linden, M. (2013). A multidimensional approach to impulsivity changes in mild Alzheimer's disease and control participants: cognitive correlates. *Cortex* 49, 90–100.
10. Burgess, P.W., and Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 34, 263–272.
11. Funkiewiez, A., Bertoux, M., de Souza, L.C., Lévy, R., and Dubois, B. (2012). The SEA (Social cognition and Emotional Assessment): a clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology* 26, 81–90.
12. Zamboni, G., Huey, E.D., Krueger, F., Nichelli, P.F., and Grafman, J. (2008). Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Neurology* 71, 736–742.

Communications

Communications orales dans des colloques internationaux

1. **Tanguy D.**, Ferrand-Verdejo J, Levy R., Socha J., Migliaccio R., Batrancourt B. (2018). *Assessing disinhibition behaviour in behavioural variant frontotemporal dementia patients using ecological and cognitive tasks*. **Measuring Behaviour 2018**, June 6-8, Manchester (Royaume-Uni).
2. Ferrand-Verdejo J., Batrancourt B., **Tanguy D.**, Migliaccio R., Levy R. (2018). *Apathy's forms and neural basis in behavioural variant of frontotemporal dementia*. **Measuring Behaviour 2018**, June 6-8, Manchester (Royaume-Uni).
3. **Tanguy D.**, Bouzigues A., Godefroy V., Sezer I., Azuar C., Bendetowicz D., Carle G., Rametti-Lacroux A., Levy R., Batrancourt B. and Migliaccio R. (2020). *Assessing disinhibition behaviour in behavioural variant frontotemporal dementia patients using ecological, cognitive and anatomical tasks*. **Measuring Behaviour 2020**, May 27-29, Cracovie (Pologne).
Congrès reporté en Mai 2022 du fait de la pandémie.



4. **Tanguy D.**, Estudillo A, Baxter J, Bouzigues A, Godefroy V., Bendetowicz D., Rametti-Lacroux A., Bombois S., Cognat E., Le Ber I., Levy R., Morandi X., Batrancourt B., Jannin P., Migliaccio R. (2021). *White matter damages related to behavioural disinhibition assessed in semi-ecological context in frontotemporal dementia*. **European Academy of Neurology**, June 19-22, Virtual.



Communications orales dans des colloques nationaux

1. **Tanguy D.** (2020). *Reduction of behavioural inhibition disorders in behavioural variant frontotemporal dementia patients observed under semi-ecological conditions*. **Journées Scientifiques de l'École Doctorale Biologie-Santé**, December 10-11, Virtual.

Présentation sélectionnée pour faire partie des 25 finalistes parmi les 154 communications orales présentées durant cette journée.



Communications affichées dans des colloques internationaux

1. **Tanguy D.**, Batrancourt B., Bouzigues A., Godefroy V., Bendetowicz D., Rametti-Lacroux A., Bombois S., Cognat E., Le Ber I., Morandi X., Jannin P., Levy R., Migliaccio R. (2021). *Behavioural disinhibition in frontotemporal dementia: studying manifestations in a semi-ecological context*. **Alzheimer Association International Conference**, July 26-30, Virtual & Denver (USA).
2. **Tanguy D.**, Estudillo A., Baxter J., Bouzigues A., Godefroy V., Bendetowicz D., Rametti-Lacroux A., Bombois S., Cognat E., Le Ber I., Levy R., Morandi X., Batrancourt B., Jannin P., Migliaccio R. (2021). *Ecological approach to identify distinct brain correlates of behavioural disinhibition in frontotemporal dementia*. **Alzheimer Association International Conference**, July 26-30, Virtual & Denver (USA).



Assessing disinhibition behaviour in behavioural variant frontotemporal dementia patients using ecological and cognitive tasks

Delphine Tanguy^{1,3}, Johan Ferrand-Verdejo¹, Richard Levy^{1,2}, Julie Socha¹, Raffaella ‘Lara’ Migliaccio¹ and Bénédictie Batrancourt¹

1 Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06 UMR S 1127, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, Paris, France. delphine.tanguy@icm-institute.org ; **2** AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Behavioural Neuropsychiatry Unit, Paris, France ; **3** École Normale Supérieure Paris-Saclay, Cachan, France.

Introduction

Behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) is an early-onset neurodegenerative disease (the second most common form of dementia after Alzheimer’s disease) associated with behavioural disturbances. These troubles result from a frontotemporal lobar neurodegeneration [1]. This behavioural variant of FTD is characterized by a progressive deterioration of personality, social conduct and cognition. In particular, cognitive and behavioural disinhibition is systematically reported in bvFTD patients and represents the core of current clinical criteria [2]. Disinhibition has been identified as one of the major cause for caregiver distress [3]. However, its assessment, characterization and neural correlates are poorly known. The aim of our study is two-folded: first, to identify a signature of disinhibition on a behavioural and cognitive plan in order to generate new clinical tools to assess this symptom, and second, to study the neuronal networks associated with disinhibition in bvFTD patients.

Project/method

We are studying cognitive and behavioural inhibition troubles in bvFTD using a population of eleven patients (Mini Mental State Evaluation >20 for a correct cognition) and nine control subjects, following two approaches:

A behavioural approach with an investigation in “real-life” situation (ecological task)
ECOCAPTURE (<http://clinicaltrials.gov/NCT02496312>) is a tool developed by the laboratory, used here to assess in a quantitative way the disinhibition behaviour, in a “real-life” situation. The subject is in a waiting room during 45 minutes, instructions are to get comfortable and to enjoy the room. A questionnaire has to be filled, making the subject interacting with the environment. A video recording system allows us to encode and analyse some disinhibition behaviours (social inappropriate behaviour, loss of manner or decorum and impulsive, rash or careless actions). With all these data, the aim is to retain some metrics leading to a differentiation in disinhibition between patients and control subjects. In 2015, six bvFTD and six controls were explored by this tool, and results were already discussed in a few congresses. A multivariate power analysis showed that nine subjects per group were necessary and sufficient to get valid significant results.

A cognitive approach via a neuropsychological evaluation (cognitive task)
The Hayling test is a classical tool evaluating cognitive disinhibition with completion of sentences. Three scores will be available: completion time in part A (automatic condition), completion time in part B (inhibition condition) and errors number. An augmentation of completion time in part B and an augmentation of errors number are expected with patients.
These two approaches are complementary and provide a cognitive and behavioural signature (composite score) of inhibition troubles, leading to a new and objective diagnostic tool. This double assessment will allow us to define the whole profile of disinhibition. Furthermore, a validation study will be necessary for a clinical utilisation.

Results

At the time of this submission, five patients and three controls performed the Hayling test and no significant differences were found. However, a tendency appears for errors number ($p=0.059$, patients > controls). Regarding the behavioural task, including 11 patients and nine controls, the metrics of inappropriate behaviour show a significant difference ($p = 0.044$, patients > controls). Inclusion is still in progress for these two tasks, for a total of 30 patients and 30 healthy controls, by the end of June 2019.

Ethical statement

We have obtained formal consent from the local ethical research committee: CPP, Comité de Protection des Personnes Sud-Méditerranée I, Région Provence Alpes Côte d'Azur, France.
ECOcapture, ID RCB: 2017-A00416-47, PI: Pr. Richard LEVY

Fundings

Study Funded by the program “Investissements d’avenir” ANR-10-IAIHU-06; the foundation “Fondation pour la recherche médicale”, FRM, frm.org; the ENEDIS company, Enedis - Tour Enedis, 34 place des Corolles - 92079 Paris La Défense - enedis.fr

Reference

1. Massimo et al. (2009). Neuroanatomy of apathy and disinhibition in frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 27:96–104.
2. Rascovsky et al. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134:2456–2477.
3. O'Connor et al. (2017). Behavioral-variant frontotemporal dementia: Distinct phenotypes with unique functional profiles. *Neurology*, 89(6), 570-577.
4. Peters et al. (2006). Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21:373–379.
5. Paholpak et al. (2016). Person-Based Versus Generalized Impulsivity Disinhibition in Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 29(6), 344-351.
6. Lecouturier K., B. Batrancourt, J. Ferrand-Verdejo, C. Azuar and R. Levy. “ECOcapture: An objective and ecological way to assess apathy.” (In prep.).

Assessing disinhibition behaviour in behavioural variant frontotemporal dementia patients using ecological, cognitive and anatomical tasks

Delphine Tanguy^{1,4}, Arabella Bouzigues¹, Valérie Godefroy¹, Idil Sezer¹, Daniel Margulies¹, Carole Azuar³, David Bendetowicz^{1,2,3}, Guilhem Carle^{1,2,3}, Armelle Rametti-Lacroux¹, Richard Levy^{1,2,3}, Bénédicte Batrancourt¹ and Raffaella ‘Lara’ Migliaccio^{1,2,3}

1 Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, FRONTlab Paris, France. delphine.tanguy@icm-institute.org

2 AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Institut de la Mémoire et de la Maladie d’Alzheimer, Paris, France.

3 AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Behavioural Neuropsychiatry Unit, Paris, France.

4 INSERM, LTSI-UMR 1099, Univ.Rennes, 35000, Rennes, France

Introduction

Behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) is an early-onset neurodegenerative disease (the second most common form of dementia after Alzheimer’s disease) associated with behavioural disturbances. These troubles result from a frontotemporal lobar neurodegeneration [1]. This behavioural variant of FTD is characterized by a progressive deterioration of personality, social conduct and cognition. In particular, cognitive and behavioural disinhibition is systematically reported in bvFTD patients and represents the core of current clinical criteria [2, 4]. Disinhibition has been identified as one of the major causes for caregiver distress [3]. However, its assessment, characterization and neural correlates are still poorly known [5]. The aim of our study is two-folded: first, to identify a signature of inhibition troubles on a behavioural and cognitive plan, characterizing different bvFTD subtypes, in order to generate new clinical tools to assess these symptoms, and second, to study the neuronal networks associated with the different subtypes of disinhibition in bvFTD patients.

Method

Project

We are studying cognitive and behavioural inhibition troubles in bvFTD using a population of 30 patients (Mini Mental State Evaluation >20 for a correct cognition) and 30 control subjects, following three approaches:

- A **behavioural approach** with an investigation reproducing a close-to-real-life situation (ecological task) From 2015, the laboratory has developed a research program called ECOCAPTURE (<http://clinicaltrials.gov/NCT02496312>) which aims at defining and assessing more precisely the behavioural markers of apathy and disinhibition, in patients with neuropsychiatric conditions [6]. ECOCAPTURE is characterized by its original methodological approach using behavioural sensing (video, accelerometer sensor, eye-tracking glasses) under ecological conditions. ECOCAPTURE is used here to assess in a quantitative way the disinhibition behaviour, in a “real-life” situation (waiting room). The subject is in a waiting room during 45 minutes, instructions are to get comfortable and to enjoy the room (see Figure 1). A questionnaire has to be filled, making the subject interacting with the environment. A video recording system allows us to see the subject in live and to encode and analyse some disinhibition behaviours.

The video-based behavioural data are generated by a manual video annotation tool (The Observer XT®, Noldus), using an ethogram listing behavioural categories: we selected behaviours potentially observable in the context of the ECOCAPTURE scenario according to the definitions of symptoms by Rascovsky et al. [2]. We thus retained 19 behaviours related to social disinhibition (e.g. familiar or rude behaviour towards investigator, use of profanity or swear, lack of manners or decorum) and perseveration / compulsion (e.g. utilization behaviour, compulsive eating, repetitive movements) to complete the ECOCAPTURE ethogram.

With all these data, the aim is to retain some metrics leading to a differentiation in disinhibition between patients and control subjects and to differentiate disinhibition subtypes within patients.

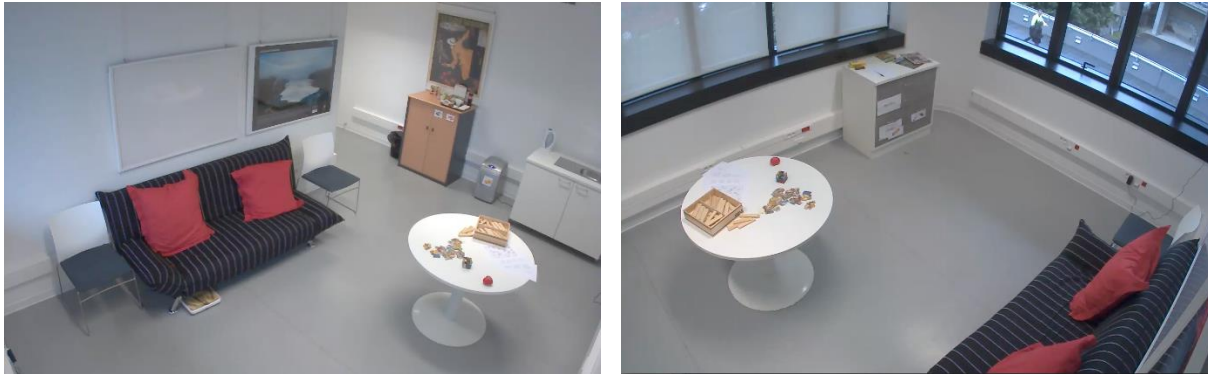


Figure 1. Ecological setting (PRISME platform, Brain and Spine Institute, Paris): view of the waiting-room (The Observer XT[®], Noldus).

- **A cognitive approach** via a neuropsychological evaluation (cognitive task)

The Hayling test is a classical tool evaluating cognitive disinhibition with completion of sentences. Three scores will be available: completion time in part A (automatic condition), completion time in part B (inhibition condition) and errors number. An augmentation of completion time in part B and an augmentation of errors number are expected with bvFTD patients.

The mini-Social cognition & Emotional Assessment (mini-SEA) orbitofrontal battery assesses affective and emotional functions depending on the limbic system. The whole battery is composed from two subsets: a reduced version of the Faux-Pas test, assessing theory of mind deficits and a facial emotions recognition test. A lower score with patients than with control subjects is expected.

In 2018, 13 bvFTD and 12 controls were explored combining behavioural and cognitive approaches, and results were already discussed in a few congresses. A multivariate power analysis showed that nine subjects per group were necessary and sufficient to get valid significant results.

- **An anatomical approach** using Magnetic Resonance Imaging (MRI) analyses (anatomical task)

Brain MRI protocol includes a 3D T1 and T2 (resting state) allowing the study of brain structural and functional abnormalities respectively. Comparison between patients and control subjects related to behavioural and cognitive outcomes should lead to neural correlates of disinhibition.

These three approaches are complementary and provide a cognitive and behavioural signature (composite score) of different inhibition troubles, associated with different frontotemporal atrophy patterns, leading to a new and objective diagnostic tool. This triple assessment will allow us to define the whole profile of disinhibition in bvFTD patients. Furthermore, a validation study will be necessary for a clinical utilisation.

Statistical analyses

At the time of this submission, 19 patients and 21 controls performed the experiment. Regarding the behavioural task, we extracted principal components through a principal component analysis (PCA) on the behavioural metrics. We compared mean scores on the extracted behavioural dimensions between bvFTD patients and control subjects through Wilcoxon tests. A clustering approach based on the components discriminating patients and control subjects isolated two subgroups of patients. These two subgroups showed distinct patterns of neurocognitive functioning (Hayling test and mini-SEA), and distinct frontotemporal atrophy (analyses performed with *SPM12 Matlab*).

Inclusion is still in progress, for a total of 30 patients and 30 control subjects, by the end of February 2021.

Conclusion

Our previous results suggest the possibility to detect two forms of disinhibition in bvFTD through simple observation under ecological conditions, isolating patients with distinguished behavioural, neurocognitive and neuroanatomical patterns. For a clinical investigation, this type of ecological behavioural observation could be used to reach a more reliable and accurate evaluation of bvFTD symptoms, allowing a better diagnostic and treatment for patients.

Ethical statement

This study is part of clinical trial C16-87 sponsored by INSERM. It was granted approval by the local Ethics Committee, or “Comité de Protection des Personnes”, on 17/05/2017 and registered in a public clinical trial registry (clinicaltrials.gov: NCT03272230, NCT02496312). All study participants gave their written informed consent to participate, in line with French ethical guidelines.

Fundings

Study funded by the program “Investissements d’avenir” ANR-10-IAIHU-06; the foundation “Fondation pour la recherche médicale”, FRM DEQ20150331725, frm.org; and the ENEDIS company, enedis.fr

Reference

1. Massimo et al. (2009). Neuroanatomy of apathy and disinhibition in frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 27:96–104.
2. Rascovsky et al. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134:2456–2477.
3. O'Connor et al. (2017). Behavioral-variant frontotemporal dementia: Distinct phenotypes with unique functional profiles. *Neurology*, 89(6), 570-577.
4. Peters et al. (2006). Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21:373–379.
5. Paholpak et al. (2016). Person-Based Versus Generalized Impulsivity Disinhibition in Frontotemporal Dementia and Alzheimer Disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 29(6), 344-351.
6. Batrancourt B, Lecouturier K, Ferrand-Verdejo J, Guillemot V, Azuar C, Bendetowicz D, Migliaccio R, Rametti-Lacroux A, Dubois and Levy R (2019) Exploration Deficits Under Ecological Conditions as a Marker of Apathy in Frontotemporal Dementia. *Frontiers in Neurology*, 10:941.

White matter damages related to behavioural disinhibition assessed in semi-ecological context in frontotemporal dementia

Delphine Tanguy^{1,4}, Alfonso Estudillo⁴, John Baxter⁴, Arabella Bouzigues¹, Valérie Godefroy¹, David Bendetowicz^{1,2,3}, Armelle Rametti-Lacroux¹, Stéphanie Bombois², Emmanuel Cognat⁵, Isabelle Le Ber^{1,2}, Richard Levy^{1,2,3}, Xavier Morandi⁴, Bénédicte Batrancourt¹, Pierre Jannin⁴ and Raffaella ‘Lara’ Migliaccio^{1,2}

1 Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, FRONTlab Paris, France. delphine.tanguy@icm-institute.org

2 AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Institut de la Mémoire et de la Maladie d’Alzheimer, Paris, France.

3 AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Behavioural Neuropsychiatry Unit, Paris, France.

4 Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, LTSI – UMR 1099, F-35000 Rennes, France

5 Centre de neurologie cognitive/CMRR Paris Ile de France nord, hôpital Lariboisière, Paris.

Behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) is partly characterised by inhibition disorders. Neural correlates of disinhibition being poorly known, we aim to identify white matter bundles associated to behavioural disinhibition.

We assess behavioural disinhibition in a semi-ecological setting, noting occurrences of 16 behaviours – derived from current clinical criteria of bvFTD – related to compulsivity, impulsivity or social disinhibition, in a population of 20 bvFTD and 20 healthy controls (HC). Subjects also undergo an MRI. In this study, diffusion tensor tractography (DTT) was used to investigate white matter changes in bvFTD patients compared to HC. DTI metrics – fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), axial diffusivity (AD) and radial diffusivity (RD) – are then correlated to behavioural disinhibition scores.

This analysis was conducted on 7 bvFTD patients and 7 HC. Results show a significant decrease of FA in the cingulum, the forceps minor (FM) and the uncinate fasciculus (UF) in bvFTD patients. In addition, there is a significant increase of MD and RD in bvFTD patients in the FM and the UF, as well as a significant increase of RD in bvFTD patients in the cingulum. Among bvFTD patients, there is a tendency to associate compulsivity to a weaker integrity of the cingulum and the left UF while social disinhibition is correlated to alterations of the right UF.

The cingulum is already known to be impaired in obsessive-compulsive disorder and UF is related to behavioural and social disinhibition, which is consistent with our findings based on a semi-ecological assessment of behavioural disinhibition.

Nothing to disclose.

Reduction of behavioural inhibition disorders in behavioural variant frontotemporal dementia patients observed under semi-ecological conditions

Delphine Tanguy^{1,4}, Richard Levy^{1,2,3}, Pierre Jannin⁴, Xavier Morandi⁴, Bénédicte Batrancourt*¹ and Raffaella 'Lara' Migliaccio*^{1,2}

1 Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, FRONTlab Paris, France. delphine.tanguy@icm-institute.org

2 AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer, Paris, France.

3 AP-HP, Hôpital de la Salpêtrière, Behavioural Neuropsychiatry Unit, Paris, France.

4 Univ Rennes, CHU Rennes, Inserm, LTSI – UMR 1099, F-35000 Rennes, France

**Equal contribution*

Behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD) is an early-onset neurodegenerative disease associated with behavioural disturbances. This disease is characterised by a progressive deterioration of personality, social conduct and cognition, resulting from a frontotemporal neurodegeneration. In particular, cognitive and behavioural disinhibition is reported in bvFTD patients and represents the core of current clinical criteria, impairing the daily lives of both patients and caregivers. However, its assessment, characterisation and neural correlates are still poorly known, leading to a limited management of these inhibition disorders.

The aim of this study is to identify activities related to an increase or a decrease of behavioural disinhibition, in order to better apprehend and deal with these disorders, and set up strategies to limit these undesired behaviours through a non-pharmacological approach.

To do so, we are studying cognitive and behavioural inhibition troubles in bvFTD using a population of 30 patients and 30 healthy controls.

The research program called ECOCAPTURE aims to assess in a quantitative way the disinhibition behaviour, in a “real-life” situation. The subject is in a waiting room during 45 minutes, instructions are to get comfortable and to enjoy the room. During the scenario, subjects are free to explore the room (Free Phase) and are then guided by a questionnaire to be filled in (Guided Phase), making them interact with their environment. A video recording system allows us to see the subject in live and to encode and analyse some disinhibition behaviours. For that, we created an ethogram listing 16 behaviours related to inhibition troubles, divided into three behavioural categories: compulsivity, impulsivity and social disinhibition.

To date, we included 21 bvFTD and 23 healthy controls. We found out that disinhibition behaviours are not constant over the course of the scenario, impulsivity and social disinhibition would decrease during the guided phase, while compulsive behaviours would remain unchanged.

Moreover, looking for correlations between disinhibition behaviours and activities or posture of patients, we found out that social disinhibition would be less present when patients are in activity (reading for example) and there would be less compulsivity when patients are dealing with the questionnaire. Besides, there are tendencies for an increase of impulsivity and social disinhibition when patients are walking.

This study highlights a new reliable tool to assess inhibition troubles and results give interesting new areas for non-pharmacological treatments of behavioural disturbances in bvFTD.

Oral

Ecological approach to identify distinct brain correlates of behavioural disinhibition in frontotemporal dementia

Delphine Tanguy, Alfonso Estudillo, John Baxter, Arabella Bouzigues, Valérie Godefroy, David Bendetowicz, Armelle Rametti-Lacroux, Stéphanie Bombois, Emmanuel Cognat, Isabelle Le Ber, Richard Levy, Xavier Morandi, Bénédicte Batrancourt, Pierre Jannin and Raffaella 'Lara' Migliaccio



An ecological approach allows for the identification of two subtypes of behavioural disinhibition: **compulsivity** and **social disinhibition**, associated to distinct neural networks. **Compulsivity** maps the semantic appraisal network while **social disinhibition** maps the frontal semantic network.

INTRODUCTION

Disinhibition is a core symptom in behavioural variant frontotemporal dementia¹ (bvFTD) and a major cause of stress for caregivers². While a distinction between **behavioural** and **cognitive** disinhibition is common, an operational **definition of behavioural disinhibition is still missing**.

Furthermore, conventional assessment of behavioural disinhibition, based on questionnaires completed by the caregivers, often **lacks ecological validity** and **mixes** inhibition deficits³.

Therefore, neuroanatomical correlates of disinhibition are **non-univocal**.

Based on a previous study⁴, we used an original **semi-ecological situation** to objectively assess two subtypes of disinhibition (**compulsivity** and **social disinhibition**) and explore their grey and white matter **correlates**.

METHODS

Subjects were placed in a waiting-room during 45min where food, drinks, books are available (Fig. 1), instructions being to enjoy the room.



Figure 1 : View of the waiting-room.

Behaviours were encoded according to an ethogram previously established in line with the literature^{1,4,5,6}.



We then characterised the anatomical networks underlying **compulsivity** and **social disinhibition** through **voxel-based morphometry** and **DTI tractography**.

Forceps Minor, Cingulum, Uncinate Arcuate, Inferior Longitudinal Fasciculi

17bvFTD & 18HC

RESULTS

Our approach was able to identify patients as **more compulsive** and **socially disinhibited** than controls.

Compulsivity correlated with atrophy in the right **temporal** and **subcortical** regions (Fig. 2a&b), as well as with alterations of the bilateral **cingulum** and **uncinate fasciculus**, the right **inferior longitudinal** and **arcuate fasciculi**. **Social disinhibition** was associated to bilateral frontal atrophy (Fig. 2c&d) and impairments in **forceps minor**, bilateral **cingulum** and the left **uncinate fasciculus**.

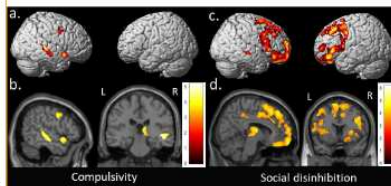


Figure 2 : Regions of GM atrophy related to behavioural disinhibition.

CONCLUSIONS

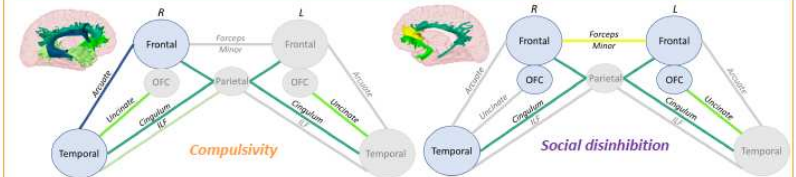


Figure 3 : Distinct neural correlates of disinhibition. ILF: inferior longitudinal fasciculus; L: left; OFC: orbitofrontal cortex; R:right.

Behavioural & anatomical approach:

- Multifaceted nature of **disinhibition**
- **Ecological** setting
- Distinct neural networks underlying **compulsivity** and **social disinhibition** (Fig. 3).

These findings are promising for the clinical practice by providing a better **characterisation of disinhibition**, promoting its **detection** and a more **adapted management** of patients.

REFERENCES

- ¹Rascovsky et al., 2011
- ²Davis & Tremont, 2007
- ³Migliaccio et al., 2020
- ⁴Godefroy et al., 2021
- ⁵Paholpak et al., 2016
- ⁶Snowden et al., 2002

CONTACT

delphine.tanguy@icm-institute.org



Behavioural disinhibition in frontotemporal dementia: studying manifestations in a semi-ecological context

Delphine Tanguy, Bénédicte Batrancourt, Arabella Bouzigues, Valérie Godefroy, David Bendetowicz, Armelle Rametti-Lacroux, Stéphanie Bombois, Emmanuel Cognat, Isabelle Le Ber, Xavier Morandi, Pierre Jannin, Richard Levy and Raffaella 'Lara' Migliaccio

Institut
du Cerveau



école
normale
supérieure
paris-saclay


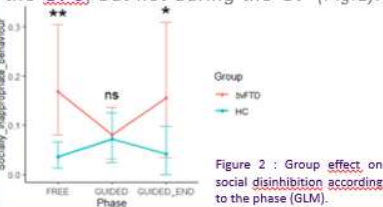
UNIVERSITÉ DE
RENNES 1

DOCTORAT
BRETAGNE
LOIRE

UNIVERSITÉ
SORBONNE
SANTÉ



Behavioural disinhibition can be defined as compulsivity, impulsivity and social disinhibition, whose manifestations varies across bvFTD patients. Motor patterns influences production of compulsivity while impulsivity and social disinhibition are reduced by a task to perform. Differentiating subtypes of disinhibition is essential and promising to set up tailored non-pharmacological managements.

INTRODUCTION	METHODS	RESULTS	CONCLUSIONS
<p>Disinhibition is a core symptom in behavioural variant frontotemporal dementia¹ (bvFTD) and a major cause of stress for caregivers². Yet, assessment and characterisation of disinhibition are still poorly known, leading to limited management of these troubles.</p> <p>Conventional assessment of behavioural disinhibition, based on questionnaires often lacks ecological validity and mixes inhibition deficits³.</p> <p>We used an original semi-ecological situation to objectively assess three subtypes of behavioural disinhibition: compulsivity, impulsivity and social disinhibition.</p> <p>We aimed to provide a better description of these disorders among bvFTD patients and investigate the context in which they occur.</p>	<p>Subjects were placed in a waiting-room during 45min where food, drinks, books are available (Fig1), instructions being to enjoy the room.</p>  <p>Figure 1 : View of the waiting-room.</p> <p>The scenario is divided in 3 phases: a free phase (FP, free exploration of the room, 7min), a guided phase (GP, a questionnaire to complete, 7min), the end of the GP (Gpe, questionnaire usually finished, 3min).</p> <p>Behaviours were encoded according to ethograms previously established in line with the literature^{1,4,5}.</p> <p>3 motor patterns + 16 disinhibited behaviours</p>	<p>Our approach was able to identify patients as more compulsive, impulsive and socially disinhibited than controls. Each patient presented social disinhibition, some of them with compulsivity and/or impulsivity.</p> <p>Concerning the context of occurrence, compulsivity was more frequent when patients were standing than walking nor sitting. Impulsivity decreased in the GP compared to the FP. Also, patients were more socially disinhibited than HC in the FP and the GPe but not during the GP (Fig.2).</p>  <p>Figure 2 : Group effect on social disinhibition according to the phase (GLM).</p>	<p>Four groups of patients seems to appear according to disinhibition manifestation (social disinhibition with or without compulsivity and/or impulsivity), and should be further investigated looking for variabilities across patients or disease progression.</p> <p>During the GP, subjects have to interact with their environment to fill out the questionnaire. This activity seems beneficial in reducing social and impulsive disorders, but not compulsivity. However, standing, (probably unoccupied) seems to favour the onset of this behaviour.</p> <p>Our findings are consistent with previous studies encouraging concentration on a tailored given task or hobbies to reduce undesired behavioural symptoms in dementia^{6,7}.</p>
			<p>This study highlights the importance of defining and differentiating inhibition deficits in order to set up tailored non-pharmacological managements.</p>
			<p>REFERENCES</p> <p>¹Rascovsky et al., 2011 ²Davis & Tremont, 2007 ³Migliaccio et al., 2020 ⁴Paholpak et al., 2016 ⁵Snowden et al., 2002 ⁶Ikeda et al., 1995 ⁷Barton et al., 2016</p>
			<p>CONTACT</p> <p>delphine.tanguy@icm-institute.org</p> <p>alzheimer's association[®] ALZHEIMER'S ASSOCIATION INTERNATIONAL CONFERENCE[®]</p> <p>AAIC >21</p>

Activités d'enseignement

Enseignements à l'université de Rennes 1

UFR Sciences de la Vie et de l'Environnement



Années 2018/2019 : Mission d'enseignement (64h)

- L1 Biologie, environnement et chimie du vivant : unité d'enseignement « Ethologie et Physiologie Animale »
- L2 Biologie des organismes, écologie, évolution, éthologie : unité d'enseignement « L'animal et son milieu »
- L3 Biologie des organismes, écologie, évolution, éthologie : unité d'enseignement « Comportements Sociaux, Sexuels et Parentaux »

Années 2019/2020 : Mission d'enseignement (64h)

- L2 Biologie des organismes, écologie, évolution, éthologie : unité d'enseignement « L'animal et son milieu »
- L3 Biologie des organismes, écologie, évolution, éthologie : unité d'enseignement « Chronobiologie & Pharmacologie »

Années 2019/2020 : Mission d'enseignement (64h)

- L2 Biologie des organismes, écologie, évolution, éthologie : unité d'enseignement « L'animal et son milieu »
- L3 Biologie des organismes, écologie, évolution, éthologie : unité d'enseignement « Chronobiologie & Pharmacologie »

Formations suivies

Novembre 2018 : Ethique et Intégrité de la recherche scientifique – Pôle doctoral de Rennes (5h)

Juin 2019 : Expérimentation animale de niveau 1 – Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, Oniris (25h)

Mars 2021 : CENIR Neuroimaging course – Institut du Cerveau (9h30)

Instances collectives

Année 2018/2019 : Membre de l'association LUCA (doctorants de l'Ecole Doctorale Biologie-Santé)

Année 2019/2020 : Vice-secrétaire de l'association LUCA



Activités de médiation scientifique

Mars 2018 : Semaine du cerveau – Paris FrontLab, Institut du Cerveau

« Test en réel ! » (Présentation du protocole Ecocapture, évaluation de l'apathie et de la désinhibition en situation proche de la vie réelle)



Mars – Juin 2018 : « Chercheurs en herbe » – ParisFrontLab, Institut du Cerveau

Encadrante d'un projet de découverte de la recherche pour des collégiens et lycéens sur la thématique « Signature des troubles de l'inhibition dans la DFTc ». (1 mercredi après-midi par semaine pendant 10 semaines).

Mai 2019 : « A la découverte de la recherche » – Saint-Jacques-de-la-Lande

Présentation du métier de la recherche à des élèves de 6èmes.



Octobre 2019 : Festival des sciences – Rennes Association LUCA

« A la découverte des émotions » (EEG, ECG et conductance cutanée)

Avril 2020 : Doct'Oral – Rennes Association LUCA

Vulgarisation du sujet de thèse dans un lieu public. *Annulé*



Octobre 2020 : Festival des sciences – Rennes Association LUCA

« Sensibilisation au bien-être animal et indicateurs de bien-être/mal-être »



Novembre 2020 : Declics – Lycée René Descartes, Rennes

Ambassadrice Declics, échanges avec les élèves sur le thème de la recherche.

Annulé.



Titre : Les bases cérébrales de la désinhibition dans les pathologies neurodégénératives : application au cas particulier de la Démence Fronto-Temporale de type comportemental.

Mots clés : DFTc, désinhibition, comportement, cognition, imagerie structurale, contexte écologique

Résumé : La désinhibition est un trouble présent dans plusieurs pathologies neurodégénératives, telles que la démence fronto-temporale de type comportemental (DFTc), et constitue une source de stress majeur dans la vie quotidienne des patients et de leurs aidants. Dans une revue de la littérature, nous avons décrit les troubles de l'inhibition dans les démences, en détaillant les tests permettant de les évaluer, leurs manifestations et les corrélats neuronaux associés. Il s'avère que l'étiologie et les substrats neuronaux de la désinhibition restent mal élucidés, particulièrement pour la désinhibition comportementale. Ce symptôme neuropsychiatrique est classiquement évalué comme une unique composante sur la base de questionnaires renseignés par les aidants. Cette pratique soulève des interrogations méthodologiques concernant le manque d'objectivité, de validité écologique, et de spécificité de ces outils, pouvant expliquer la diversité de corrélats neuronaux retrouvés dans la littérature. Dans ce contexte, nous avons exploré les troubles de l'inhibition comportementale chez les patients DFTc en distinguant trois sous-catégories de désinhibition – la compulsivité,

l'impulsivité et la désinhibition sociale – en combinant trois approches : une étude comportementale éthologique en situation écologique, un bilan neuropsychologique et de l'imagerie structurale. Dans un premier temps, nous avons décrit la manifestation de ces troubles et les déficits neuropsychologiques associés, avant de proposer des pistes de prise en charge non pharmacologique d'après leur contexte d'occurrence. Nous avons ensuite souligné la possibilité de distinguer différents profils clinico-anatomiques de patients DFTc sur la base des observations comportementales de la désinhibition. Enfin, nous avons mis en évidence des réseaux neuronaux distincts sous-tendant la compulsivité et la désinhibition sociale. Ces résultats sont prometteurs pour la détection et la prise en charge de la désinhibition en pratique clinique, contribuant à mieux stratifier les patients pour les essais thérapeutiques à venir. L'investigation de ces troubles dans d'autres pathologies, telles que la maladie d'Alzheimer, permettrait de surcroît d'affiner les diagnostics différentiels sur la base de la désinhibition et d'améliorer ainsi la prise en charge de ces patients.

Title : Neural basis of disinhibition in neurodegenerative diseases: application to the particular case of behavioural variant frontotemporal dementia.

Keywords : bvFTD, disinhibition, behaviour, cognition, structural imaging, ecological setting

Abstract : Disinhibition is a core symptom in several neurodegenerative diseases such as behavioural variant frontotemporal dementia (bvFTD), and is a major source of stress for patients and caregivers. In a literature review, we discussed inhibition deficits in dementia, by describing current tests available to assess disinhibition, its manifestations across diseases and latest findings about neural correlates. Etiology and neural correlates of disinhibition remain poorly known, especially for behavioural disinhibition. This neuropsychiatric symptom is commonly assessed as a single component on the basis of questionnaires completed by caregivers. This practice raises methodological concerns about the lack of objectivity, ecological validity and specificity of these tools, which may explain the diversity of neural correlates found in the literature. In this context, we explored behavioural inhibition troubles in bvFTD patients by distinguishing three subtypes of disinhibition

– compulsivity, impulsivity and social disinhibition – by combining three approaches: an ethological study under ecological condition, a neuropsychological assessment and structural imaging. First, we described manifestation of disinhibition and associated neuropsychological deficits, before proposing ways for non-pharmacological management based on their context of occurrence. We then highlighted possibility of distinguishing different clinico-anatomical profiles of bvFTD patients on the basis of behavioural observation. Finally, we identified distinct neural networks underlying compulsivity and social disinhibition. These results are promising for detection and management of disinhibition in clinical practice, helping to better stratify patients for future therapeutic trials. Investigation in another neurological condition such as Alzheimer's disease would also help to refine differential diagnoses based on disinhibition and would improve patient care management.