



HAL
open science

Substrats cognitifs et neuronaux de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer typique et atypique : étude en neuropsychologie et imagerie multimodale

Laura Guerrier

► To cite this version:

Laura Guerrier. Substrats cognitifs et neuronaux de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer typique et atypique : étude en neuropsychologie et imagerie multimodale. Médecine humaine et pathologie. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2019. Français. NNT : 2019TOU30190 . tel-02883939

HAL Id: tel-02883939

<https://theses.hal.science/tel-02883939>

Submitted on 29 Jun 2020

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.



THÈSE

En vue de l'obtention du DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par

Laura GUERRIER

Le 28 novembre 2019

**Substrats cognitifs et neuronaux de l'anosognosie dans la
maladie d'Alzheimer typique et atypique : Étude en
neuropsychologie et imagerie multimodale**

Ecole doctorale : **CLESCO - Comportement, Langage, Education, Socialisation,
Cognition**

Spécialité : **Neurosciences**

Unité de recherche :
ToNIC-Toulouse NeuroImaging Center (UMR 1214)

Thèse dirigée par
Jérémie PARIENTE et Patrice PERAN

Jury

Mme Sandrine KALENZAGA, Rapporteur

M. Éric SALMON, Rapporteur

Mme Marie SARAZIN, Examinatrice

Mme Maria SOTO-MARTIN, Examinatrice

M. Jérémie PARIENTE, Directeur de thèse

M. Patrice PERAN, Co-directeur de thèse

Remerciements

Je tiens très sincèrement à remercier le *Dr. Sandrine Kalenzaga* et le *Pr. Eric Salmon* pour avoir accepté d'expertiser ce travail ainsi que le *Pr. Maria Soto* pour avoir examiné ce travail. Je tiens également à remercier le *Pr. Marie Sarazin* pour avoir examiné ce travail et avoir présidé ce jury.

Ma profonde reconnaissance et gratitude à l'ensemble des participants et à leurs familles qui ont accepté de participer à l'ensemble des projets menés au sein de ce travail de thèse. Je remercie également l'ensemble des personnes qui m'ont permis d'avancer tant professionnellement que personnellement au cours de ces dernières années.

Je tiens sincèrement à remercier mes deux directeurs de thèse, *Jérémie Pariente* et *Patrice Péran*. Je vous remercie de m'avoir guidé durant ces 3 années et de m'avoir fait confiance. *Jérémie*, je te remercie pour m'avoir transmis ta passion de la recherche, de la clinique, et d'avoir toujours su être disponible. Merci de ta bienveillance à mon égard et pour l'ensemble de nos riches discussions. *Patrice*, je te remercie pour l'ensemble des connaissances que tu as partagé avec moi, ta rigueur scientifique mais j'en profite ici pour te remercier de ton écoute et de ta grande humanité dont tu as pu faire part.

Johanne, merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis de travailler avec toi sur ce projet dans lequel tu t'étais tant investie. Encore merci pour tous tes conseils avisés et ces moments partagés.

Je tiens à remercier *Mélanie Jucla* pour m'avoir donné l'opportunité de travailler sur ce projet TellMA, pour sa bonne humeur et conseils lors de nos divers échanges.

Je remercie l'ensemble des membres du *département de neurologie, de médecine nucléaire et de radiologie* du CHU de Purpan qui ont permis de rendre ces projets possibles. Merci à l'ensemble des membres de *l'équipe de Neuropsychologie* pour leur gentillesse et leurs nombreux conseils prodigués tout au long de ces années.

Je remercie également l'ensemble des membres du plateau technique, *Yoann Fave*, *Frédéric Brouillet*, *Jean-Pierre Désirat* ainsi qu'*Hélène Gros-Dagnac* et *Nathalie Vayssiere* pour leur aide et les nombreux échanges que nous avons pu avoir.

Un immense merci à *Pierre Payoux*, *Maryline Calise* et à toute *l'équipe ToNIC* pour l'ensemble de vos échanges et conseils avisés! Et surtout, merci à l'ensemble des personnes que j'ai bien souvent importuné avec mes multiples questions mais qui ont toujours pris le temps pour me répondre, merci à *Laure Saint-Aubert*, *Fédérico Nemmi*, *Anis Krache*, *Germain Arribarat*, *Anne-Sophie Salabert*, *Mélanie Planton*, *Aurélie Pistono*, *Nabila Brihmat*.

Une petite dédicace pour l'ensemble des doctorants et post-doctorants qui savent rendre chaque petit moment unique. Merci *Samuel*, pour avoir mis tant de bonne humeur dans ce bureau tout au long de ces 3 années et pour ton aide précieuse en programmation; *Germain*,

je ne saurais comment te remercier pour l'aide immense que tu as pu m'apporter et pour l'avoir toujours fait avec bonne humeur et bienveillance; *Alice*, pour ta gentillesse, ton amitié et surtout ces « Baudot night » inoubliables; *Maxime M.*, pour nos nombreuses séances piscines, tous tes conseils tant sur le plan professionnel que personnel, ces discussions diététiques, sportives et bien d'autres encore ; à *Alexandre*, pour ta bonne humeur au quotidien et ton aide pour ces fameux graphiques Matlab, à *Joseph* ; pour ces moments entre réunions Clesco, InCOGnu et nos galères de fin de thèse ; et bien sûr à tous les autres, anciens et nouveaux, avec qui j'ai partagé d'excellents moments, *Mathilde B*, *Maxime F*, *Mathilde L*, *Dominique*, *Claire*, *Carole*, *Nabila*, *Samy*, *Mélanie*, *Laure*, *Lola*, *Fédérico*, *Steph*, *Anis*, *Marie*, *Manon*. Petite mention pour toi *Aurélie*, avec qui j'ai partagé des crises de nerfs, de joie, et qui, malgré la distance, étais toujours là pour entendre mes nombreuses péripéties. Un immense merci à la team Staps : *David*, *Camille* et *Lise*, merci pour votre aide inestimable en cette fin de thèse et ces fameuses sorties Sushis ;) Et bien sûr, merci *Mélo*, pour tout ce que tu as pu m'apporter durant ces années. Merci pour tes conseils (pas toujours appliqués je l'admets), pour ces nombreux moments partagés, que ce soit à la salle de sport ou autour d'un verre. Merci pour ton authenticité et ton amitié !

Je tiens également à remercier l'ensemble de mes amis, et petite mention pour ces membres du CLAASHE, *Clément*, *Hélène*, *Eve*, *Alexandre* ! Que vous soyez en Belgique, à Dijon, ou à Toulouse chacun d'entre vous a su être présent malgré la distance ! Et puis, merci au modérateur de ce groupe, *Alexis* ! Merci à toi et à toute ta famille pour m'avoir accompagné dans cette aventure.

Enfin, un immense merci à ma *famille* à qui je dédie toute ma reconnaissance ! Je ne saurais trouver les mots pour vous exprimer toute ma gratitude et le soutien que vous avez pu m'apporter. Une mention spéciale à Mathilde ainsi qu'à Marie et Laurie, qui au vu de ces dernières années mouvementées, étaient, je pense, tout aussi ravie que moi que je finisse enfin cette aventure. Merci les filles pour votre soutien et votre présence !!

Résumé

La non-conscience de ses propres symptômes est un phénomène fréquemment retrouvé dans la maladie d'Alzheimer (MA). Ce phénomène appelé anosognosie, principalement reporté dans la forme typique de la MA, implique une absence de conscience de ses propres difficultés cognitives pouvant conduire d'une part, à des situations de mise en danger de la part du patient, et d'autre part, à un retard de diagnostic. L'origine de ce phénomène étant encore débattue, trois études se sont ici portées sur l'étude des substrats cognitifs et neuronaux de ce phénomène dans la forme typique de la maladie d'Alzheimer. Les investigations menées en imagerie structurelle et métabolique ont pu mettre en évidence une altération du cortex cingulaire antérieur dorsal en lien avec ce phénomène d'anosognosie. L'étude fonctionnelle a, quant à elle, pu mettre en évidence une diminution de la connectivité entre le précunéus et le cortex cingulaire antérieur pré-génual. Ces régions clés du réseau par défaut permettent la mise à jour du soi, maintenant ainsi un sentiment de continuité au cours du temps. Au sein d'une quatrième étude, le lien entre la méconnaissance des troubles et le retard de diagnostic a été investigué dans l'atrophie corticale postérieure. Nous avons ainsi pu mettre en évidence que la plainte visuelle et gestuelle émise par le patient ne serait pas le reflet exact de ses déficits, tant sur le plan cognitif que sur le plan métabolique. Il semblerait que dans cette forme atypique de la maladie d'Alzheimer, les patients aient également des difficultés à caractériser pleinement leurs déficits.

Mots clés : Anosognosie, Imagerie multimodale, Neuropsychologie, Métacognition, Maladie d'Alzheimer, Atrophie Corticale Postérieure

Abstract

Lack of awareness of one's own symptoms is a phenomenon frequently found in Alzheimer's disease (AD). This phenomenon called anosognosia, mainly reported in the typical form of AD, implies a lack of awareness of one's own cognitive difficulties that can lead to situations of danger on the part of the patient, on the one hand, and a delayed diagnosis on the other hand. As the origin of this phenomenon is still under debate, in the current research three studies have focused on the study of the cognitive and neural substrates of this phenomenon in the typical form of Alzheimer's disease. Investigations carried out in structural and metabolic imaging have revealed an alteration of the anterior dorsal cingulate cortex related to anosognosia. The functional study revealed a decrease in connectivity between the precuneus and the pregenual anterior cingulate cortex, key regions of the network by default allowing the self to be updated and thus maintaining a sense of continuity over time. In a fourth study, the link between lack of knowledge of the disorders and delayed diagnosis was investigated in posterior cortical atrophy. It would seem that in this atypical form of Alzheimer's disease, patients also have difficulty fully characterizing their deficits.

Keywords: Anosognosia, Multimodal imaging, Neuropsychology, Metacognition, Alzheimer's disease, Posterior cortical atrophy

Productions associées à ce travail

- **Articles**

- **Guerrier, L.**, Men, J. L., Gane, A., Planton, M., Salabert, A. S., Payoux, P., Péran, P., Pariente, J. (2018). "Involvement of the Cingulate Cortex in Anosognosia: A Multimodal Neuroimaging Study in Alzheimer's Disease Patients." *Journal of Alzheimer's Disease* 65(2): 443–53.
<http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-180324>.
- **Guerrier, L.**, Cransac, C., Pages, B., Saint-Aubert, L., Payoux, P., Péran, P., Pariente, J. (2019). "Posterior Cortical Atrophy: Does Complaint Match the Impairment? A Neuropsychological and FDG-PET Study." *Frontiers in Neurology* 10.
<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.01010/full>
- Baa E.H.M., **Guerrier L.**, Benaiteau M., Rigal E., Mirabel H., Perez F., Sallelesa E., Martin-Blondel G., Pariente J. (2018). Progressive dementia revealing an atypical encephalitis: neuroimaging aspects. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*.
<https://doi-org.proxy.insermbiblio.inist.fr/10.1176/appi.neuropsych.18050100>
- Géraudie A.*, **Guerrier L***, Mirabel H., Puel M., Payoux P., Le Ber I., Clot F., Péran P., Pariente J. (2019). Typical FTD atrophy and atypical clinical presentation: 21- year follow-up with MRI analysis of a slowly progressive FTD associated with C9orf72 expansion. *Revue Neurologique* (Soumis)

- **Communications Orales**

- **Guerrier L.**, Cransac C., Pagès B., Saint-Aubert L., Payoux P., Péran P., Pariente J. (Juin 2019). Posterior Cortical Atrophy: does Complaint match the Impairment? A Neuropsychological and FDG-PET Study. *European Academy of Neurology (EAN)*. OSLO
- **Guerrier L.**, Cransac C., Pagès B., Saint-Aubert L., Payoux P., Péran P., Pariente J. (Mars 2019). Posterior Cortical Atrophy: does Complaint match the Impairment? A Neuropsychological and FDG-PET Study. *Journée Scientifique des doctorants (JSDOC)*. TOULOUSE

- **Guerrier L.**, Rafiq M., Bezy C., Pistono A., Jucla M., Péran P., Pariente J. (Octobre 2018). Language et Maladie d'Alzheimer. *Center of Excellence for Neurodegenerative disorders (CoEN)*. MONTPELLIER
- **Guerrier L.**, Cransac C., Pagès B., Saint-Aubert L., Péran P., Pariente J. (Juin 2018). Correlation between glucose metabolism and visual complaint in posterior cortical atrophy. A FGD-PET controlled study. *Réunion Francophone sur la Maladie d'Alzheimer & les Syndrome Apparentés (RFMASA)*. LILLE
- **Guerrier L.**, Le Men J., Gane A., Planton M., Salabert A.S., Payoux P., Dumas H., Bonneville F., Péran P., Pariente J. (Juin 2017). Involvement of the Cingulate Cortex in Anosognosia: A Multimodal Neuroimaging Study in Alzheimer's Disease Patients. *Société de Neuropsychologie de Langue Française (SNLF)*. GRENOBLE
Prix de la meilleure communication
- **Communications Affichées**
 - **Guerrier L.**, Cransac C., Pagès B., Saint-Aubert L., Péran P., Pariente J. (Juillet 2018). Correlation between glucose metabolism and visual complaint in posterior cortical atrophy. A FGD-PET controlled study. EuroScience Open Forum (ESOF). Toulouse.
Prix des 10 meilleures communications affichées

Table des illustrations : figures

<i>Figure 1 : Accumulation de protéines amyloïdes suggérant la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires (d'après Masters et al. 2015)</i>	<i>6</i>
<i>Figure 2 : Profil d'évolution anatomopathologique de la maladie d'Alzheimer (modifié d'après Masters et al. 2015)</i>	<i>7</i>
<i>Figure 3 : Phénotype microgliale dans les maladies neurodégénératives (d'après Tang et Le 2016)</i>	<i>8</i>
<i>Figure 4 : Modèle AT(N) et profils de biomarqueurs associés (d'après Jack et al. 2018)</i>	<i>11</i>
<i>Figure 5 : Stades cognitifs associés aux biomarqueurs (d'après Jack et al. 2018).....</i>	<i>12</i>
<i>Figure 6 : Distinction des différents sous-types de MA basés sur le profil d'atrophie cérébrale à partir d'échelles d'atrophie (d'après Ferreira et al., 2017)</i>	<i>19</i>
<i>Figure 7 : Profil cortical de la fixation du radiotracer $[^{18}\text{F}]$ T807 (Tau) (d'après K. A. Johnson et al. 2016).....</i>	<i>23</i>
<i>Figure 8 : Box plot représentant la force de corrélation entre chaque paire de modalités (Whitwell et al., 2018)</i>	<i>25</i>
<i>Figure 9 : Histogramme représentant le degré d'atrophie (orange), d'hypométabolisme (vert) et de dépôt de la protéine Aβ (bleu) (d'après La Joie et al. 2012).....</i>	<i>26</i>
<i>Figure 10 : Profil de distribution des protéines amyloïdes ($[^{11}\text{C}]\text{PiB}$) et Tau ($[^{18}\text{F}]\text{AV-1451}$) et profil du métabolisme glucidique ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer atypique (A,B,C) ou typique (D) (d'après Dronse et al., 2017)</i>	<i>28</i>
<i>Figure 11 : Système métacognitif de Nelson et Narrens (1990) adapté au concept de méta mémoire (d'après Le Berre et al., 2009).....</i>	<i>39</i>
<i>Figure 12: « Self memory system » : schéma du modèle de la mémoire du soi défini par Conway (2005) (d'après Piolino, 2008)</i>	<i>40</i>
<i>Figure 13 : Implication des structures frontales et corticales médianes (modifié d'après Northoff et al., 2006) .</i>	<i>42</i>
<i>Figure 14 : Représentation visuelle de l'ensemble des régions impliquées lors d'une tâche de mentalisation, de récupération de souvenirs épisodiques ou d'une tâche autobiographique (d'après Andrews-Hanna et al., 2014)</i>	<i>43</i>
<i>Figure 15 : Rôle du réseau par défaut (d'après Andrews-Hanna et al., 2014)</i>	<i>44</i>
<i>Figure 16 : Modèle CAM (Agnew et Morris, 1998, et adapté de Morris et Mograbi, 2013)</i>	<i>49</i>
<i>Figure 17 : Modèle du self monitoring adapté au phénomène d'anosognosie (d'après Rosen, 2011)</i>	<i>56</i>
<i>Figure 18 : Représentation graphique des corrélats neuronaux de l'anosognosie chez des patients MA à un stade léger à modéré (d'après la méta-analyse de Mondragón et al., 2019).....</i>	<i>58</i>
<i>Figure 19 : Diminution de la connectivité fonctionnelle entre les structures hippocampiques et le cortex cingulaire postérieur, le cortex préfrontal ventromédian, et le lobule pariétal inférieur droit en lien avec l'anosognosie (d'après Antoine et al., 2019).....</i>	<i>61</i>
<i>Figure 20 : Distribution des données représentant les auto et hétéro-évaluations (A) ainsi que le score de divergence (B)</i>	<i>80</i>

<i>Figure 21 : Distribution of the anosognosia score in HC and Alzheimer's disease patients</i>	90
<i>Figure 22: Correlation between the anosognosia score and MRI (A) and FDG-PET scans (B) Results were obtained from 27 T1-3D scans (A) and 28 FDG-PET scans (B) in Alzheimer's Disease patients. The statistical threshold is puncorr < 0.001 (k > 70 voxels). Correlations are performed on the whole cluster after extraction of data with MARSBAR.</i>	92
<i>Figure 23 : Représentation visuelle des 27 composantes pour l'ensemble des participants</i>	112
<i>Figure 24 : Définition d'une région d'intérêt</i>	114
<i>Figure 25 : Représentation visuelle des régions d'intérêt choisies pour chaque réseau</i>	115
<i>Figure 26 : Distribution du score d'anosognosie entre les sujets contrôles (rouges) et les patients (jaunes)</i>	123
<i>Figure 27 : Analyse de corrélation entre le score d'anosognosie et le score de dépression évalué à l'aide du questionnaire de Beck</i>	127
<i>Figure 28 : Comparaison de la densité de substance grise entre les participants contrôles et MA</i>	128
<i>Figure 29 : Cartes de connectivité spatiales représentant les réseaux au repos chez les participants contrôles (à gauche) et MA (à droite).</i>	130
<i>Figure 30 : Matrice de corrélation extraite pour les participants contrôles et les participants MA</i>	131
<i>Figure 31 : Résultats issus de l'analyse « seed to voxel » réalisée à partir du cortex cingulaire postérieur (DMN, panel du haut) ou du précunéus droit (DMN, panel du bas).</i>	134
<i>Figure 32 : Résultats issus de l'analyse « seed to voxel » réalisée à partir du gyrus fusiforme gauche (DMN) ..</i>	135
<i>Figure 33 : Résultats issus de l'analyse « seed to voxel » réalisée à partir de l'insula gauche (SN)</i>	136
<i>Figure 34 : Résultats issus de l'analyse « seed to voxel » réalisée à partir du cortex pariétal inférieur droit (ECN).</i>	137
<i>Figure 35 : Résultats issus de l'analyse « seed to voxel » réalisée à partir du cortex cingulaire antérieur dorsal (Étude 1).</i>	138
<i>Figure 36 : Modifications des régions cibles après ajout du score de dépression en covariable</i>	140
<i>Figure 37 : Les structures corticales médianes permettent la mise à jour des anciennes informations (stimuli internes) par l'intégration des nouvelles informations (externes) pendant les périodes de repos (activité intrinsèque du cerveau) (d'après Weiler et al., 2016a)</i>	152
<i>Figure 38 : Distribution du score d'anosognosie pour l'ensemble des participants de l'étude 1 et 2</i>	157
<i>Figure 39 : Hypothèse d'un modèle CAM au repos</i>	170
<i>Figure 40 : Pourcentage de perturbations dans chacun des 12 secteurs du questionnaire Q-ACP chez 31 participants contrôles, 17 participants MA et 34 participants ACP (d'après Croisile and Mollion 2011).</i>	179
<i>Figure 41 : Moyenne et déviation standard des caractéristiques cliniques et symptomatiques dans l'ACP (d'après Crutch et al. 2017).</i>	182
<i>Figure 42 : Processus de diagnostic et de classification de l'ACP (d'après Crutch et al. 2017).</i>	184
<i>Figure 43 : Coupes axiales représentant le flux sanguin cérébral (ASL), le métabolisme glucidique (FDG-PET), l'atrophie (MRI structurelle) et le dépôt amyloïde (PET-florbetapir) chez un participant contrôle et 5 patients atteints d'une ACP (d'après Lehmann et al. 2016)</i>	187

<i>Figure 44 : Profil de recapture des radiotraceurs selon les différents variants de la maladie d'Alzheimer (d'après Ossenkoppelle et al. 2016)</i>	190
<i>Figure 45 : Correlation between performance and complaint in visual (A) and gestural (B) modality. The correlation was carried out using Spearman's correlation test with a threshold of $p < 0.05$</i>	203
<i>Figure 46 Brain metabolism in PCA Patients (A), Healthy Controls (B) and comparison between PCA patients and Healthy Controls (C) measured by [18F] FDG PET.</i>	204
<i>Figure 47 : Hemispheric asymmetry index of [18F]FDG uptake in regions of interest in healthy subjects (n=18) and PCA patients (n=15).....</i>	205
<i>Figure 48 : Areas of the brain where metabolism correlates with primary visual functions (Shape detection Screening Test), visuo-perceptive (Silhouettes Test), visuospatial (Dot Counting Test) and gestural functions in PCA patients.</i>	207

Table des illustrations : tableaux

<i>Table 1 : Demographic data and neuropsychological performance of HC and AD patients</i>	89
<i>Table 2 : Brain areas correlated with the anosognosia score on MRI and FDG-PET imaging</i>	91
<i>Tableau 3: Détail de l'évaluation neuropsychologique</i>	103
<i>Tableau 4 : Tableau descriptif de l'épreuve écologique de mémoire épisodique</i>	105
<i>Tableau 5 : Tableau récapitulatif de l'ensemble des régions d'intérêt définies dans notre étude (colonne de gauche), des régions définies par l'atlas de Shirer (colonne centrale) et des régions définies par l'atlas de Conn (colonne de droite)</i>	116
<i>Tableau 6 : Caractéristiques démographiques de la population</i>	122
<i>Tableau 7 : Performances neuropsychologiques des sujets contrôles (CTL) et des patients (MA)</i>	124
<i>Tableau 8 : Analyses de corrélation entre le score d'anosognosie et l'évaluation neuropsychologique chez le groupe de participants MA</i>	126
<i>Tableau 9 : Valeurs de connectivité moyenne au sein de chaque réseau et entre les réseaux</i>	132
<i>Tableau 10 : Résultats issus de l'analyse « seed to voxel » en lien avec l'anosognosie et le score de dépression (en covariable)</i>	139
<i>Tableau 11 : Données démographiques pour l'ensemble des participants de l'étude 1 et 2</i>	156
<i>Tableau 12 : Performances neuropsychologiques des participants MA et analyses de corrélation</i>	158
<i>Tableau 13 : Demographic data and neuropsychological performance for each PCA patient</i>	200
<i>Tableau 14 : Areas of the brain where metabolism correlates with visual and gestural functions in PCA patients</i>	202
<i>Tableau 15 : Correlation matrix between metabolism and visual functions, gestural functions, visual complaint and gestural complaint</i>	208

Table des matières

I	INTRODUCTION	1
II	CADRE THEORIQUE	5
II.1	MALADIE D'ALZHEIMER	5
II.1.1	<i>Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer</i>	5
II.1.2	<i>Critères de diagnostic</i>	9
II.1.3	<i>Présentation Clinique</i>	13
II.1.4	<i>Imagerie cérébrale de la maladie d'Alzheimer</i>	17
II.2	CONCEPTIONS THEORIQUES DE LA CONSCIENCE DE SOI	37
II.2.1	<i>Concepts du soi</i>	37
II.2.2	<i>Rôle de la métacognition</i>	37
II.2.3	<i>La mémoire et le soi : un sentiment de continuité dans le temps</i>	39
II.2.4	<i>Substrats neuronaux du soi : mémoire et métacognition</i>	42
II.3	PHENOMENE D'ANOSOGNOSIE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	47
II.3.1	<i>Concepts théoriques de l'anosognosie</i>	47
II.3.2	<i>Méthodes d'évaluation</i>	50
II.3.3	<i>Notions épidémiologiques</i>	52
II.3.4	<i>Corrélats cliniques de l'anosognosie</i>	53
II.3.5	<i>Corrélats anatomo-fonctionnels de l'anosognosie</i>	57
III	PROBLEMATIQUE	67
IV	PARTIE EXPERIMENTALE - CHAPITRE 1	77
IV.1	NORMALISATION DE L'ECHELLE DE DIFFICULTES COGNITIVES (CDS) – TRAVAIL PRELIMINAIRE	77
IV.1.1	<i>Description du questionnaire</i>	77
IV.1.2	<i>Déroulement de la normalisation</i>	78
IV.1.3	<i>Résultats de la normalisation</i>	78
IV.2	ÉTUDE 1 : IMAGERIE STRUCTURELLE ET METABOLIQUE DES SUBSTRATS NEURONAUX DE L'ANOSOGNOSIE	81
IV.2.1	<i>Contexte scientifique de l'étude</i>	81
IV.2.2	<i>Résumé de l'étude</i>	82
IV.2.3	<i>Présentation de l'étude</i>	83
IV.3	ÉTUDE 2 : IMAGERIE STRUCTURELLE ET FONCTIONNELLE DES SUBSTRATS NEURONAUX DE L'ANOSOGNOSIE	98
IV.3.1	<i>Introduction</i>	98
IV.3.2	<i>Méthodes</i>	101
IV.3.3	<i>Résultats</i>	122
IV.3.4	<i>Discussion</i>	141

IV.3.5	<i>Conclusion</i>	151
IV.4	ÉTUDE 3 : LE PHÉNOMÈNE D'ANOSOGNOSIE EST-IL PRÉSENT DÈS LES STADES PRODROMATIQUES DE LA MALADIE ?	153
IV.4.1	<i>Introduction</i>	153
IV.4.2	<i>Méthodes</i>	154
IV.4.3	<i>Résultats</i>	155
IV.4.4	<i>Discussion</i>	159
IV.4.5	<i>Conclusion</i>	161
IV.5	CHAPITRE 1 – DISCUSSION GÉNÉRALE	165
IV.5.1	<i>Résultats principaux</i>	165
IV.5.2	<i>Synthèse intégrative des résultats</i>	167
IV.5.3	<i>Limites et perspectives</i>	170
V	PARTIE EXPÉRIMENTALE – CHAPITRE 2	177
V.1	ÉTUDE 4 : LA RECONNAISSANCE DES TROUBLES DANS L'ATROPHIE CORTICALE POSTÉRIEURE	177
V.1.1	<i>Atrophie Corticale Postérieure : état de l'art</i>	177
V.1.2	<i>Contexte scientifique de l'étude</i>	191
V.1.3	<i>Résumé de l'étude</i>	192
V.1.4	<i>Présentation de l'étude</i>	193
V.2	CHAPITRE 2 - DISCUSSION GÉNÉRALE.....	215
VI	CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	219
VII	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	223
VIII	ANNEXES	249

Introduction

I Introduction

La prise de conscience de ses propres difficultés, quelle que soit la pathologie considérée, est la première étape vers une prise en charge médicale. Il arrive cependant que ce phénomène de conscience soit altéré, laissant alors les patients dans une situation d'incompréhension. Défini comme une absence de conscience de ses propres difficultés, le phénomène que l'on appelle « anosognosie » peut toucher tout aussi bien la sphère cognitive, comportementale que la sphère motrice.

Dans la maladie d'Alzheimer, les troubles mnésiques initiaux et prédominants s'accompagnent, dans la majorité des cas, de cette absence de conscience de ses difficultés cognitives. L'origine de ce phénomène reste toutefois une source de débat au sein de la communauté scientifique. Au travers de 3 études nous tenterons d'enrichir les connaissances actuelles sur les substrats cognitifs et neuronaux de l'anognosie (**Chapitre IV.2**, **Chapitre IV.3** et **Chapitre IV.4**) à l'aide de l'imagerie structurale, métabolique et fonctionnelle, associées à une évaluation neuropsychologique.

Fréquemment reportée dans la forme typique de la maladie d'Alzheimer, il semblerait que l'anognosie n'ait pas été investiguée dans le variant visuel de la maladie d'Alzheimer : l'atrophie corticale postérieure. Cette forme atypique est caractérisée par une atteinte initiale des gnosies visuelles et des praxies conduisant ainsi les patients à se tourner dans un premier temps vers une consultation d'ophtalmologie. Le diagnostic de cette pathologie est un processus long pouvant, entre la manifestation des premiers symptômes et le diagnostic émis par le neurologue, durer plusieurs années. Nous émettons l'hypothèse qu'une mauvaise caractérisation de cette plainte visuelle et gestuelle de la part des patients puisse contribuer à ce diagnostic retardé. Il sera ainsi investigué au sein du **Chapitre V** si la plainte visuelle et gestuelle émise par le patient reflète les altérations cognitives et métaboliques objectivées lors de l'évaluation neuropsychologique et mises en avant par l'imagerie métabolique.

Avant de présenter ces travaux, il sera fait mention, dans un premier temps, des connaissances actuelles portant sur les aspects cliniques et neurobiologiques de la maladie d'Alzheimer (**Chapitre II.1**). Les conceptions théoriques du soi ainsi que les régions impliquées dans ce phénomène seront abordées au sein du **Chapitre II.2** permettant de consacrer le **Chapitre II.3** à la description du phénomène d'anognosie dans la maladie d'Alzheimer.

Afin de faciliter la lecture de ce travail, les corrélats cliniques et neurobiologiques de l'atrophie corticale postérieure seront abordés au sein du **Chapitre V**.

Cadre théorique

II Cadre théorique

II.1 MALADIE D'ALZHEIMER

Touchant 900 000 personnes en France et près de 200 000 nouveaux cas chaque année, la maladie d'Alzheimer représente à l'heure actuelle la forme la plus répandue des maladies neuro-évolutives à expression cognitive. Cette maladie associe une atteinte cognitive et comportementale à un ensemble de changements neuropathologiques tels que l'accumulation de protéines amyloïdes et de protéines tau anormalement conformées (Jack et al., 2018; McKhann et al., 1984). Initialement basé sur des critères cliniques, le diagnostic de maladie d'Alzheimer possible ou probable n'était avéré que par examen anatomopathologique. L'apport et l'évolution de la neuroimagerie a permis d'observer *in vivo* ces modifications physiopathologiques se développant au cours de la maladie d'Alzheimer.

II.1.1 Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer

La description clinique, en 1906, de la patiente Auguste par le Docteur Aloïs Alzheimer, s'accompagnait d'une description anatomopathologique mettant en évidence la présence de plaques amyloïdes extracellulaires et d'enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires (NFTs). Suite à ce rapport, de nombreuses hypothèses furent émises afin de connaître la cause exacte de cette maladie. Bien que celle-ci soit toujours imprécise, quelques éléments de réponses ont tout de même émergés au fil des années. La piste de la cascade amyloïde est notamment celle ayant retenu le plus d'intérêt auprès de la communauté scientifique.

II.1.1.1 Hypothèse de la cascade amyloïde

La protéine transmembranaire « Amyloid Protein Precursor », ou APP, naturellement présente dans le cerveau est habituellement clivée par l' α -sécrétase donnant naissance au peptide soluble α -APP et au fragment résiduel C-83. Cependant, dans le cas de la maladie d'Alzheimer, l'APP est clivée par la β et la γ -sécrétase, conduisant à la formation d'un peptide amyloïde- β de 42 acides aminés (A β 42). Ce peptide non soluble va s'agréger pour former des oligomères puis des plaques. On distingue ainsi, respectivement, la voie non-amyloïdogénique et la voie amyloïdogénique (Kumar et Singh, 2015). Le lien direct ou indirect entre les deux facteurs n'est pas encore élucidé mais il semblerait que l'accumulation de protéines A β 42 va promouvoir l'hyperphosphorylation de la protéine Tau (voir **Figure 1**). Cette protéine microtubulaire va notamment jouer un rôle primordial dans la croissance axonale et le

développement neuronal grâce à sa fonction stabilisatrice. En condition pathologique, l'augmentation de l'activité des kinases et la diminution de l'activité protéasique vont entraîner une hyperphosphorylation de cette protéine, conduisant à la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires. Ces derniers empêchent le neurone de fonctionner correctement en bloquant l'échange de substances nécessaires à sa survie. Une dégénérescence neuronale ainsi qu'un dysfonctionnement synaptique vont se mettre en place. Initialement intracellulaires, ces NFTs deviendront des structures extracellulaires à la mort du neurone puis seront éliminées par les astrocytes et les cellules microgliales (voir pour revue (Kumar et Singh, 2015; Kumar et al., 2018)).

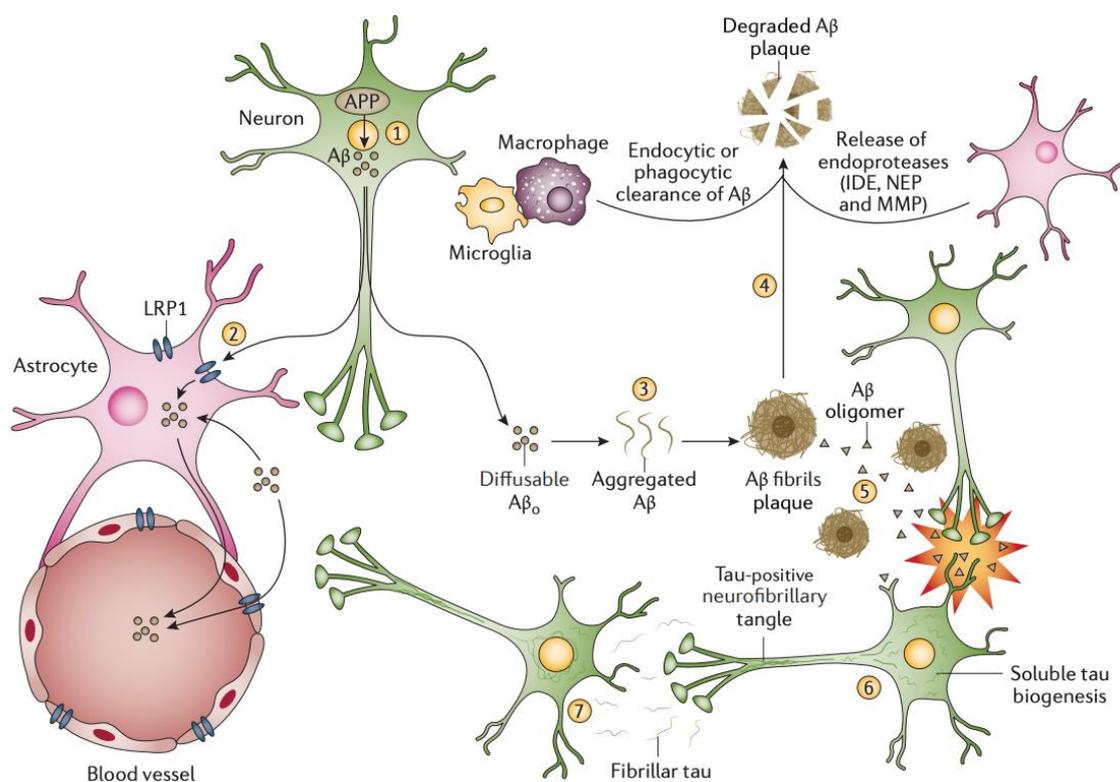


Figure 1: Accumulation de protéines amyloïdes suggérant la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires (d'après Masters et al. 2015)

L'APP, clivée par la β-sécrétase, donne naissance à l'Aβ (1) et à son relargage dans le milieu extracellulaire. Ces protéines Aβ solubles sont non toxiques et facilement éliminées par les astrocytes (2). Toutefois ces protéines peuvent également s'agréger formant des fibrilles puis des plaques amyloïdes (3). L'activation microgliale va permettre la clairance de ces plaques amyloïdes (4). Cependant des configurations particulières d'oligomères résultant de la dissociation de ces plaques vont être hautement toxiques pour les synapses environnantes (5) et induiraient, par un mécanisme encore inconnu, des dommages au niveau de la protéine tau. La formation d'enchevêtrements neurofibrillaires se mettrait ainsi en place (6 et 7). Pour une version complète de la légende, voir Masters et al. 2015.

Mis en évidence par Braak et Braak, le profil de dépôt des protéines amyloïdes et Tau évolue différemment au cours de la maladie, suggérant une implication primaire de l'amyloïdopathie puis de la tauopathie (Masters et al., 2015). Dans sa forme typique, la maladie d'Alzheimer serait ainsi marquée par une augmentation des dépôts amyloïdes au sein du néocortex, et plus particulièrement dans les régions temporales et frontales, touchant par la suite les structures hippocampiques et le système limbique. À l'inverse, les modifications neurofibrillaires toucheraient dans un premier temps les lobes temporaux médians, et plus particulièrement les hippocampes et le cortex entorhinal, pour à terme toucher l'ensemble du néocortex (voir **Figure 2**) (Braak et Braak, 1997; Masters et al., 2015).

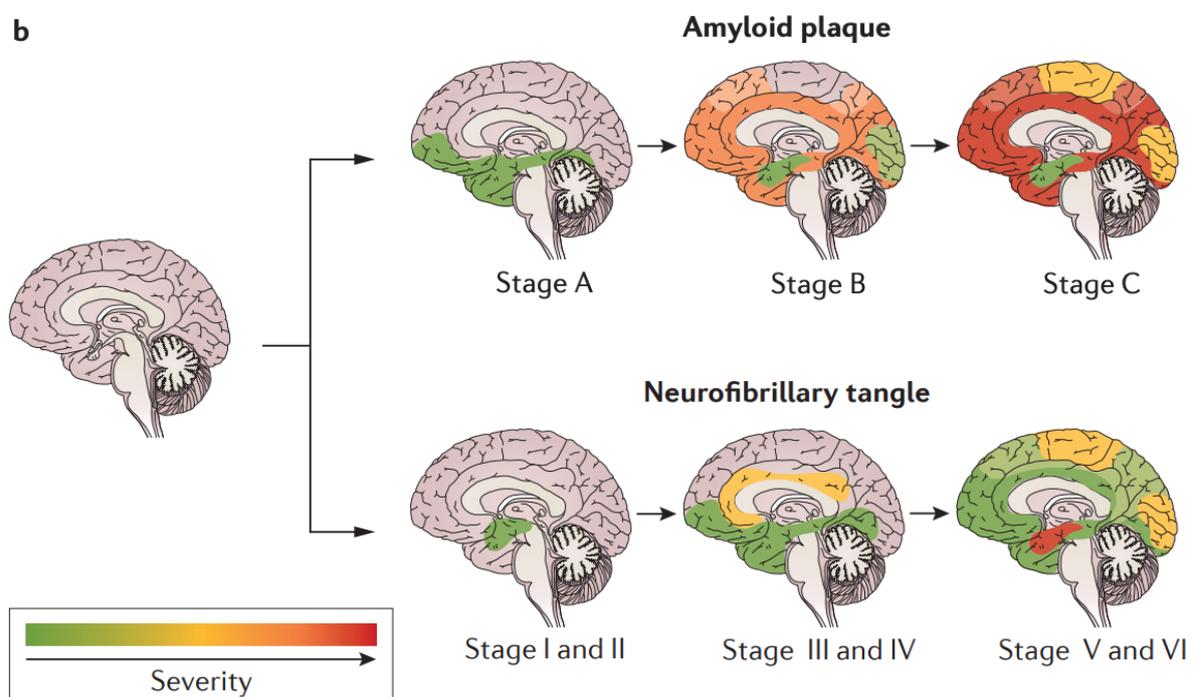


Figure 2 : Profil d'évolution anatomopathologique de la maladie d'Alzheimer (modifié d'après Masters et al. 2015)

II.1.1.2 La neuroinflammation : rôle protecteur ou délétère dans la maladie d'Alzheimer ?

Bien que le lien ne soit pas encore réellement établi entre l'amyloïdopathie, la tauopathie et la neuroinflammation, il semblerait que l'accumulation de protéines mal conformées et agrégées déclenche une réponse immunitaire innée, caractérisée par une activation microgliale et astrocytaire (Heneka et al., 2015). Les récepteurs présents au niveau de la surface cellulaire de la microglie vont lui permettre de se lier à la protéine A β soluble et fibrillaire. Cette liaison conduit à l'activation de ces cellules microgliales, pouvant adopter

deux phénotypes différents : M1 ou M2 selon la conformation de la protéine A β ciblée (Tang et Le, 2016). À un stade débutant de la maladie, le stade M2 serait majoritairement représenté, permettant la production d'agents anti-inflammatoires ainsi que la mise en place d'un processus de phagocytose et conduisant en la clairance de la protéine A β soluble et fibrillaire (voir **Figure 3**, Tang et Le, 2016). Il semblerait toutefois que, dans la maladie d'Alzheimer, ce mécanisme de phagocytose manque d'efficacité, très certainement médié par une diminution de l'expression des récepteurs nécessaires à la phagocytose de l'A β à la suite d'une augmentation des cytokines pro-inflammatoires (Hickman et al., 2008; Mawuenyega et al., 2010). Ces oligomères A β , issus de la dissociation de ces fibrilles et plaques amyloïdes, ne seraient pas éliminés et seraient toxiques pour les synapses environnantes. Ces oligomères activeraient principalement la microglie de type M1, conduisant à une production plus importante d'agents pro-inflammatoires.

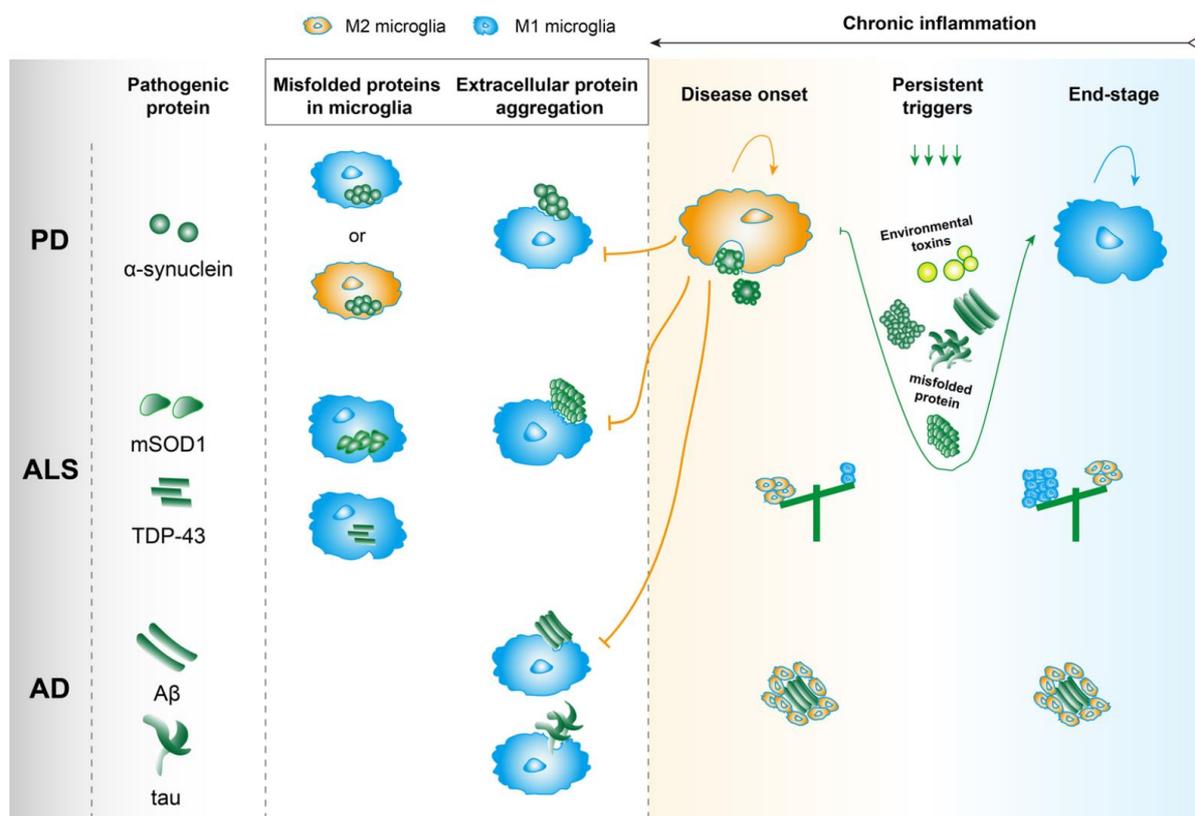


Figure 3 : Phénotype microgliale dans les maladies neurodégénératives (d'après Tang et Le 2016)

L'activation microgliale est étroitement liée à la présence de protéines agrégées et mal conformées. Seul le cas de la maladie d'Alzheimer nous intéresse sur ce schéma (AD).

En début de maladie, la microglie de type M2 (en orange) serait prédominante, permettant la phagocytose, la reconstruction tissulaire et la production de protéines anti-inflammatoires. Cependant, l'accumulation de plaques A β et de NTFs va conduire à un dérèglement homéostatique avec un phénotype M1 (en bleu) plus important, conduisant ainsi à une production majeure de cytokines pro-inflammatoires.

Ces protéines A β ne pouvant être éliminées, leur présence constante va conduire à la mise en place d'un mécanisme inflammatoire chronique et neurotoxique induisant des perturbations de la fonction neuronale, à un dérèglement de la transmission synaptique et des phénomènes de neurodégénérescence (Heneka et al., 2015; Heppner et al., 2015). Rôle pourtant protecteur dans un premier temps, ce système inflammatoire ne pouvant plus s'arrêter deviendrait délétère conduisant à la mise en place d'un environnement neurotoxique.

Alors que certains auteurs émettent l'hypothèse que ce phénomène inflammatoire serait induit par la présence conjointe de plaques amyloïdes et de NTFs (Solito et Sastre, 2012; Tang et Le, 2016), d'autres en revanche suggèrent que la présence seule de protéines A β serait suffisante à la mise en place de cette neuroinflammation (Heneka et al., 2015). Il serait ainsi suggéré que l'accumulation de ces cytokines et chimiokines pro-inflammatoires conduirait à la mise en place d'une tauopathie chez ces patients, suggérant que le processus inflammatoire serait la pièce manquante entre ces deux biomarqueurs (Maphis et al., 2015; Parbo et al., 2018).

II.1.2 Critères de diagnostic

Deux types de classification définies à des fins de recherche sont actuellement en vigueur pour définir le diagnostic de la maladie d'Alzheimer : les critères de l' « *International Working Group (IWG) for New Research Criteria for the Diagnosis of Alzheimer's Disease* » définis par Dubois et collaborateurs (Dubois et al., 2007, 2014) et les critères du « *National Institute of Aging-Alzheimer's Association* » (NIA-AA) définis par Jack et collaborateurs (Jack et al., 2011; Jack et al., 2018).

Alors que les critères de l'IWG-2, actualisés en 2014 (Dubois et al., 2014), prennent en compte à la fois les symptômes cognitifs et la présence de biomarqueurs, les critères du NIA-AA de 2018 (Jack et al., 2018) se basent uniquement sur les critères biologiques, apportant ainsi une vision complémentaire de la maladie d'Alzheimer.

Cette nouvelle classification de 2018 regroupe 3 biomarqueurs permettant de définir le modèle AT(N). Le terme « A » correspond à un TEP amyloïde positif ou à la présence de plaques amyloïdes mises en évidence par une diminution de la protéine A β 42 dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Le « T » correspond à un TEP-Tau positif ou une augmentation de la protéine Tau phosphorylée (pTau) dans le LCR. Enfin, le terme « N » définit une

neurodégénérescence ou une perte neuronale mise en évidence par une augmentation de la protéine Tau totale dans le LCR, un hypométabolisme glucidique (TEP-FDG) ou une atrophie (IRM). Contrairement à la classification de 2011 qui ne prenait en compte que deux biomarqueurs, à savoir l'amyloïde et la neurodégénérescence liée à tau, cette nouvelle classification permet de distinguer la tauopathie d'une part et la neurodégénérescence d'autre part.

Ces auteurs ont également suggéré que l'amyloïde serait le biomarqueur permettant de définir une signature de la maladie d'Alzheimer. Bien que le dépôt de protéines amyloïdes ne soit pas suffisant pour entraîner la présence de troubles cognitifs, il va cependant participer à la mise en place de modifications neurobiologiques telles que la tauopathie et la neurodégénérescence. La présence de biomarqueurs en faveur d'une amyloïdopathie permettra de placer l'individu au sein du continuum Alzheimer, attribuant ainsi le terme de « modifications pathologiques de type Alzheimer ». La présence de biomarqueurs en faveur d'une tauopathie permettra ensuite de définir si l'individu placé dans ce continuum présente une « maladie d'Alzheimer ». C'est donc l'association conjointe de ces deux biomarqueurs qui permettra de définir un diagnostic de maladie d'Alzheimer (voir **Figure 4**). La sévérité de la maladie sera ensuite déterminée d'une part par les biomarqueurs attestant d'une neurodégénérescence (N), et d'autre part par la présence de troubles cognitifs (C). Les auteurs considérant que ces deux marqueurs ne sont pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer, ils ont donc choisi de les placer entre parenthèses.

AT(N) profiles	Biomarker category	
A-T-(N)-	Normal AD biomarkers	
A+T-(N)-	Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's continuum
A+T+(N)-	Alzheimer's disease	
A+T+(N)+	Alzheimer's disease	
A+T-(N)+	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change	
A-T+(N)-	Non-AD pathologic change	
A-T-(N)+	Non-AD pathologic change	
A-T+(N)+	Non-AD pathologic change	

Figure 4 : Modèle AT(N) et profils de biomarqueurs associés (d'après Jack et al. 2018)

Abréviations : A = amyloïdopathie ; T = tauopathie ; N = neurodégénérescence ; « - » = négatif ; AD = maladie d'Alzheimer ; « + » = positif

Cette classification est modulable, permettant d'attribuer de nouveaux biomarqueurs tels que les risques cardio-vasculaires : ATV(N) ou encore les processus inflammatoires : ATI(N). Ces auteurs proposent également une alternative à l'évaluation binaire, présence ou absence d'un biomarqueur (« + » ou « - »). Une échelle allant de 0 à 2 est proposée comme suit : « 0 » = normal, « 1 » = intermédiaire et « 2 » = anormal. Cette échelle permet d'obtenir le type de modèle suivant : $A^2T^1N^1$.

La mise en place d'une classification uniquement basée sur l'utilisation de biomarqueurs pose cependant un problème dans le cas d'essais cliniques ou d'études observationnelles nécessitant un groupe de participants homogène, tant sur le plan neurobiologique que sur le plan clinique. Afin de pallier à cela, les auteurs proposent d'allier à la fois les biomarqueurs et le statut cognitif impliquant les 3 stades suivants : « Absence d'altérations cognitives, *Cognitively Unimpaired* », « Troubles cognitifs légers, *Mild Cognitive Impairments (MCI)* » et « Démence, *Dementia* » (voir **Figure 5**). Cette nomenclature est uniquement valable pour les participants associés au continuum Alzheimer.

		Cognitive stage		
		Cognitively Unimpaired	Mild Cognitive Impairment	Dementia
Biomarker Profile	A ⁻ T ⁻ (N) ⁻	normal AD biomarkers, cognitively unimpaired	normal AD biomarkers with MCI	normal AD biomarkers with dementia
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's pathologic change	Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁻	Preclinical Alzheimer's disease	Alzheimer's disease with MCI (Prodromal AD)	Alzheimer's disease with dementia
	A ⁺ T ⁺ (N) ⁺			
	A ⁺ T ⁻ (N) ⁺	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with MCI	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁻ T ⁺ (N) ⁻	non-Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired	non-Alzheimer's pathologic change with MCI	non-Alzheimer's pathologic change with dementia
	A ⁻ T ⁻ (N) ⁺			
A ⁻ T ⁺ (N) ⁺				

Figure 5 : Stades cognitifs associés aux biomarqueurs (d'après Jack et al. 2018)

Abréviations : AD = maladie d'Alzheimer ; MCI = Troubles cognitifs légers ; A = amyloïdopathie ; T = tauopathie ; N = neurodégénérescence ; « - » = négatif ; « + » = positif

La différence notable avec l'utilisation de ces nouveaux critères, en comparaison de ceux de l'IWG, est qu'il n'est fait ici aucune distinction entre les formes typiques et atypiques de la maladie. Il a été décidé par les auteurs de prendre le parti d'une utilisation isolée des biomarqueurs afin de décrire la maladie d'Alzheimer. Élément pourtant clé jusqu'à maintenant pour définir cette pathologie, la présence d'une altération mnésique initiale et prédominante n'est ainsi plus un critère de diagnostic. Il a pourtant été reporté à maintes reprises, que, malgré la présence de biomarqueurs positifs (amyloïdopathie, tauopathie, neurodégénérescence) et la présence de troubles cognitifs quels qu'ils soient, les profils neurobiologiques et cliniques diffèrent drastiquement entre les formes typiques et atypiques de la MA (Mendez, 2019; Ossenkoppele et al., 2016). Il peut ainsi paraître paradoxal de vouloir renforcer la sélection des patients sur les critères neurobiologiques mais de l'élargir sur le plan clinique. Ce type de classification pourrait cependant permettre à des patients considérés comme « atypiques » sur le plan clinique, de pouvoir participer à un plus grand nombre d'essais cliniques. Les évolutions cliniques et neurobiologiques étant toutefois différentes chez ces patients, cela pourrait conduire à un recrutement assez hétérogène. Cette classification apporte ainsi une vision complémentaire de celle précédemment reportée et nécessite d'appréhender la maladie d'Alzheimer différemment. Il ne reste pas moins important qu'un consensus soit établi entre l'ensemble de ces critères, afin que les études puissent continuer à être comparables entre elles.

II.1.3 Présentation Clinique

Comme précédemment énoncé, le profil d'atteinte cognitive permettait jusqu'alors de définir si le profil clinique de l'individu correspondait à une forme typique ou atypique de la maladie d'Alzheimer. Présente dans 6 à 14% des cas, la forme atypique de la maladie d'Alzheimer se caractérise par une relative préservation des fonctions mnésiques, accompagnée toutefois d'une altération cognitive non mnésique (Dubois et al., 2014). Préférentiellement développées avant 65 ans, ces formes atypiques sont souvent plus agressives et présenteraient un profil neurobiologique différent de la forme typique (Lehmann et al., 2013; Ossenkoppele et al., 2016). Une atteinte des fonctions langagières serait alors le reflet d'une aphasie primaire progressive logopénique, alors qu'une atteinte préférentielle des fonctions exécutives et/ou comportementales définirait plutôt le variant frontal de la MA (Dubois et al., 2014). L'atrophie corticale postérieure, quant à elle, est définie par une atteinte des fonctions visuo-spatiales (Crutch et al., 2017). Ce variant sera notamment décrit en détail dans le **Chapitre V** de ce travail.

La forme typique de la maladie d'Alzheimer est, quant à elle, définie par une atteinte initiale et prédominante des fonctions mnésiques. À moindre échelle, une atteinte des fonctions exécutives, gnosiques, praxiques et langagières peut également être rapportée. Ces atteintes cognitives sont généralement accompagnées d'atteintes psycho-comportementales telles que l'apathie, l'anxiété, l'agitation ou encore la désinhibition (Cerejeira et al., 2012). Au fil du temps, la progression de cette maladie va également impacter l'autonomie du patient dans sa vie quotidienne.

II.1.3.1 Troubles cognitifs

II.1.3.1.1 Une altération des fonctions mnésiques au premier plan

La maladie d'Alzheimer typique est caractérisée dans un premier temps par l'apparition d'une altération des fonctions mnésiques et plus spécifiquement par une atteinte de la mémoire épisodique (souvenirs associés à un contexte spatio-temporel particulier). Contrairement à la mémoire antérograde verbale, la mémoire épisodique est une mémoire à long terme des événements personnellement vécus associés à leur contexte d'occurrence (« quoi ? », « où ? », « comment ? ») (Tulving, 1972). La récupération d'un souvenir épisodique, associé à un état de conscience dit « auto-noétique », implique la subjectivité du

sujet ayant vécu le souvenir (Pause et al., 2013; Piolino et al., 2009). L'origine de ces difficultés semble provenir d'une altération de l'ensemble des processus inhérents à la mémorisation d'une information, à savoir les étapes d'encodage, de stockage et de récupération. Il a été proposé que cette altération de la mémoire épisodique serait sous-tendue par un déficit de nature hippocampique pouvant être objectivé en pratique clinique à l'aide de l'épreuve du Rappel Libre/Rappel Indiqué 16 items (RLRI, (Dubois et al., 2014; Van der Linden et al., 2004)). Peu écologique, cette épreuve possède un avantage non négligeable, à savoir la vérification de l'encodage de l'information, nécessaire pour attester par la suite d'un trouble spécifique du stockage ou de la récupération. À l'aide de cette épreuve, il a notamment pu être mis en évidence une altération des différentes étapes de mémorisation dans la maladie d'Alzheimer (Fernández-Matarrubia et al., 2017; Sarazin et al., 2010). Une altération des processus d'encodage et de stockage sous-tendue par une atteinte des structures hippocampiques a notamment été mise en évidence (Sarazin et al., 2010). Cette épreuve ne prenant toutefois pas en compte l'épisodicité du souvenir (« Où » et « Quand »), il est plus juste de parler d'une évaluation de la mémoire antérograde verbale plutôt que d'une évaluation de la mémoire épisodique. Le processus de récupération, ou encore processus de recollection lorsqu'il est fait référence à la mémoire épisodique, nécessite un rappel contextualisé de l'information, à savoir l'ensemble des éléments associés au contexte d'encodage. Ce processus, à l'image des processus d'encodage et de stockage de l'information, est fortement impacté dans la maladie d'Alzheimer (Hudon et al., 2009; Pitarque et al., 2016; Rauchs et al., 2007) et ce, dès le stade MCI (Hudon et al., 2009; Pitarque et al., 2016; Wolk et al., 2008). Les régions impliquées dans ce processus de recollection, à savoir les structures hippocampiques (Wolk et al., 2011) et à plus large échelle le cortex cingulaire postérieur, le cortex rétrosplénial, le cortex pariétal inférieur, les noyaux antérieurs du thalamus et des corps mamillaires (Johnson et al., 2013; Kim, 2010; Ranganath et Ritchey, 2012; Rauchs et al., 2007) sont fonctionnellement et structurellement altérées dès les premiers stades de la maladie (Jones et al., 2016; Weiler et al., 2017; Zhan et al., 2016).

Afin de compenser ces déficits de recollection, il a été suggéré que ces patients se baseraient davantage sur des processus de familiarité. À l'instar du processus de recollection, le processus de familiarité est défini comme un phénomène automatique et rapide conduisant à une récupération de l'information sans rappel du contexte d'encodage. Le cortex périrhinal,

considéré comme la région clé de ce processus, interagirait également avec le pôle temporal ventral, le cortex préfrontal dorsolatéral et le sulcus intrapariétal (Johnson et al., 2013; Kim, 2010; Ranganath et Ritchey, 2012; Rauchs et al., 2007). La préservation de ce processus de familiarité fait tout de même débat, laissant certains auteurs suggérer que ce processus serait altéré dès les stades MCI (Besson et al., 2015; Pitarque et al., 2016; Wolk et al., 2008), alors que d'autres en revanche rapportent une préservation de ce processus au début de la maladie (Hudon et al., 2009; Rauchs et al., 2007; Serra et al., 2010).

Une altération de ces processus mnésiques conduit à un amenuisement graduel de la mémoire autobiographique composée à la fois de souvenirs personnels sémantiques et épisodiques. Les souvenirs les plus sémantisés, à savoir les plus anciens, résistent mieux à l'effet de la maladie. Les souvenirs autobiographiques épisodiques sont quant à eux les premiers à être touchés (El Haj et al., 2017; Piolino, 2006). Une diminution de ce stock autobiographique peut ainsi participer à une rupture du sentiment de continuité du soi établi au cours du temps.

II.1.3.1.2 Une atteinte plus globale de la sphère cognitive

II.1.3.1.2.1 Altération des fonctions exécutives

Les fonctions exécutives représentent un ensemble de fonctions cognitives permettant à un individu de s'adapter de manière appropriée aux nouvelles situations présentées. De nombreuses fonctions telles que l'inhibition, l'attention, les processus de mise à jour ou encore la flexibilité sont regroupées derrière ce terme. La maladie d'Alzheimer, dans sa forme typique, n'étant pas caractérisée par une atteinte exécutive initiale et prédominante, il n'en reste pas moins qu'une altération progressive de ces fonctions apparaîtrait dès les premiers stades de la maladie. C'est notamment l'équipe de Grady qui fut l'une des premières, en 1988, à reporter une atteinte de ces fonctions exécutives, et plus particulièrement des processus attentionnels à un stade débutant de la maladie (Grady et al., 1988). Dans une étude incluant 40 participants MCI visant à évaluer les 5 sous-domaines suivants : l'attention divisée, la mémoire de travail, l'inhibition, la fluence verbale et la planification, il a pu être mis en évidence que l'ensemble des participants présentait une altération des performances dans au moins un de ces cinq sous-domaines. Les capacités d'inhibition étaient reportées comme étant les plus impactées. En accord avec ces résultats, une récente méta-analyse suggère

également que l'épreuve permettant de discriminer au mieux les participants MA des participants contrôles serait l'épreuve du Stroop¹ (Guarino et al., 2019).

Le lobe frontal, et plus particulièrement le cortex préfrontal, a longtemps été considéré comme la région clé sous-tendant les processus exécutifs (Alvarez et Emory, 2006). Il a depuis été reporté une implication non négligeable des aires postérieures associatives et du cortex cingulaire antérieur dans le maintien de ces fonctions (Bettcher et al., 2016; Van der Linden et al., 2002; McCormick et al., 2006; Vasconcelos et al., 2014). Afin d'étayer ces résultats, de nombreux auteurs ont d'ores et déjà réussi à mettre en évidence, dès le stade MCI, des modifications de la connectivité fonctionnelle entre ces régions impliquées dans les processus exécutifs (Weiler et al., 2014; Zhu et al., 2016).

II.1.3.1.2.2 Altérations des fonctions visuelles et gestuelles

Contrairement à l'atrophie corticale postérieure, c'est à un stade plus avancé de la maladie que les patients présentant une MA typique développeront une atteinte des gnosies visuelles et des praxies (Galton et al., 2000). Ces déficits sous-tendus par une atteinte des régions occipito-temporales et occipito-pariétales sont ainsi le reflet d'un profil de dégénérescence neurofibrillaire touchant peu à peu les régions néocorticales postérieures (Johnson et al., 2016).

II.1.3.2 Troubles psycho-comportementaux

En sus d'une altération de la sphère cognitive, la sphère thymique est également touchée dans la maladie d'Alzheimer. N'étant pas présents dans le tableau principal, il n'en reste pas moins que les troubles émotionnels peuvent impacter l'ensemble des fonctions cognitives. L'apathie et la dépression font notamment partie des symptômes psycho-comportementaux les plus souvent reportés dans cette pathologie (Rosenberg et al., 2015). La présence d'apathie positivement associée à la durée de la maladie et à sa sévérité, va notamment induire une diminution de la réactivité face aux événements environnants ainsi qu'une diminution de l'implication de la part du patient lors de la réalisation d'une tâche (Apostolova et al., 2007;

¹ Conçu en 1935 par John Ridley Stroop, cette épreuve permet d'évaluer l'attention sélective et les processus d'inhibition. Divisée en 3 parties, elle consiste à dénommer des noms de couleurs dont la couleur de l'encre est elle même différente du nom de la couleur à lire (Stroop, 1935).

Robert et al., 2009). Ce phénomène a notamment été associé au cortex cingulaire antérieur et aux régions frontales dans la maladie d'Alzheimer (Apostolova et al., 2007). Il en est de même pour les processus émotionnels où les émotions, qu'elles soient positives ou négatives, vont jouer un rôle de catalyseur et vont faciliter ou au contraire perturber l'encodage ou la récupération d'informations.

II.1.4 Imagerie cérébrale de la maladie d'Alzheimer

La compréhension des mécanismes moléculaires est indispensable pour tenter d'appréhender ce phénomène de maladie d'Alzheimer. Celle-ci peut maintenant se faire à l'aide d'une technique d'imagerie telle que la Tomographie par Émission de Position (TEP) permettant l'étude des modifications neurobiologiques. Couplée aux biomarqueurs d'intérêt la TEP permet d'obtenir une indication spatiale sur ces modifications. L'utilisation de l'imagerie multimodale, quant à elle, permet de proposer des hypothèses quant au décours temporel de la mise en place de ces événements caractérisant cette maladie d'Alzheimer.

II.1.4.1 Neurodégénérescence – IRM structurelle et TEP-FDG

Deux biomarqueurs utilisés en imagerie permettraient de mettre en évidence la présence de neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer d'après la classification NIA-AA de 2018 (Jack et al., 2018). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurelle permet d'observer le profil d'atrophie, alors que la TEP, couplée au radiotracteur de fluorodésoxyglucose (TEP-FDG), permet d'observer le métabolisme glucidique, reflet de l'intégrité des fonctions synaptiques.

II.1.4.1.1 IRM structurelle

À travers l'utilisation de diverses méthodologies, l'IRM structurelle est la technique permettant d'expliquer au mieux le profil cognitif retrouvé chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. Le profil d'atrophie, considéré comme la « signature typique » de la maladie d'Alzheimer, a notamment été caractérisé par une atteinte prédominante du cortex temporal et pariétal incluant le lobe temporal médian ainsi que le lobe pariétal médian (Dickerson et al., 2009; V. Singh et al., 2006). Un gradient temporel a également été reporté dans la mise en place de ce profil d'atrophie, à l'aide des études longitudinales débutant dès le stade MCI jusqu'à la conversion en maladie d'Alzheimer. L'étude longitudinale de Whitwell et al., avait notamment pu mettre en évidence la mise en place d'un profil d'atrophie devenant

de plus en plus étendu lors du suivi de 33 participants aMCI (Whitwell et al., 2007). Une atteinte structurelle touchant principalement les régions temporales médianes incluant les amygdales, les hippocampes antérieurs et le cortex entorhinal, ainsi que le gyrus fusiforme, avait été retrouvée 3 ans avant le diagnostic de MA. Deux ans plus tard, soit un an avant le diagnostic, une altération du gyrus temporal moyen, des régions postérieures temporales ainsi que du cortex pariétal était reportée par les auteurs. Enfin, lors du diagnostic, une altération prédominante des régions temporales médianes et des aires temporo-pariétales était constatée, associant également une atrophie au sein du lobe frontal (Whitwell et al., 2007). Le rapprochement entre le profil observé et l'évolution du profil de la mise en place de la tauopathie avait également été suggéré par les auteurs. Ce gradient d'atrophie, initié dans les régions temporales médianes jusqu'aux régions latérales touchant par la suite les structures frontales et pariétales, a depuis largement été retrouvé dans la MA typique (Mutlu et al., 2018; Phillips et al., 2019; Yao et al., 2011).

Il semblerait toutefois que ce profil d'atrophie ne soit pas toujours vrai, suggérant une hétérogénéité neuro-pathologique et structurelle indépendante du profil clinique. De nombreuses études ont pu mettre en évidence ces dernières années des profils d'atrophie différents au sein d'un même groupe de patients diagnostiqués avec une maladie d'Alzheimer (biomarqueurs amyloïdes et tau positifs). Selon le type de classification utilisé, à savoir supervisée (utilisation d'échelles visuelles d'atrophie) ou non, différents sous-types de MA peuvent être caractérisés sur la base de la neuroimagerie. Les principaux sous-types sont : un profil d'atrophie typique de la MA, un profil d'atrophie prédominant au sein des structures limbiques et temporales médianes « *Limbic predominant* » et un profil touchant les régions pariétales et frontales, et épargnant les structures hippocampiques « *Hippocampal sparing* » (voir **Figure 6**). En 2018, l'équipe de Poulakis, utilisa une méthode non supervisée faisant référence à une analyse de clustering pour distinguer ces différents profils d'atrophie. En accord avec les critères de NINCDS/ADRDA, 299 patients présentant une MA associée à des troubles mnésiques avaient été inclus dans cette étude. Deux profils dit « typiques » représentant 72.2% des participants et 3 profils dit « atypiques » représentant 28.8% des participants furent caractérisés. Les profils dit typiques comprenaient une atrophie diffuse avec deux stades de sévérité. Les profils atypiques comprenaient quant à eux le profil « limbic-predominant » (4%), le profil « hippocampal-sparing » (5.7%) ainsi qu'un nouveau profil

caractérisé par une atrophie minimale située au sein du cortex entorhinal gauche (18.1%). A l'aide de cette classification, les auteurs mirent en évidence que les participants issus des 2 profils typiques MA et du profil « hippocampal-sparing » présentaient une progression de la maladie plus sévère que les autres profils, avec une altération des performances mnésiques, exécutives et visuo-spatiales plus marquées à 1 an. Des résultats similaires avaient précédemment été retrouvés, attestant d'une progression plus rapide de la maladie lorsque les structures corticales étaient impliquées. Ce sont également les participants présentant un profil d'atrophie corticale (ou « hippocampal-sparing ») qui reportaient les performances exécutives les plus altérées (Byun et al., 2015; Dong et al., 2017).

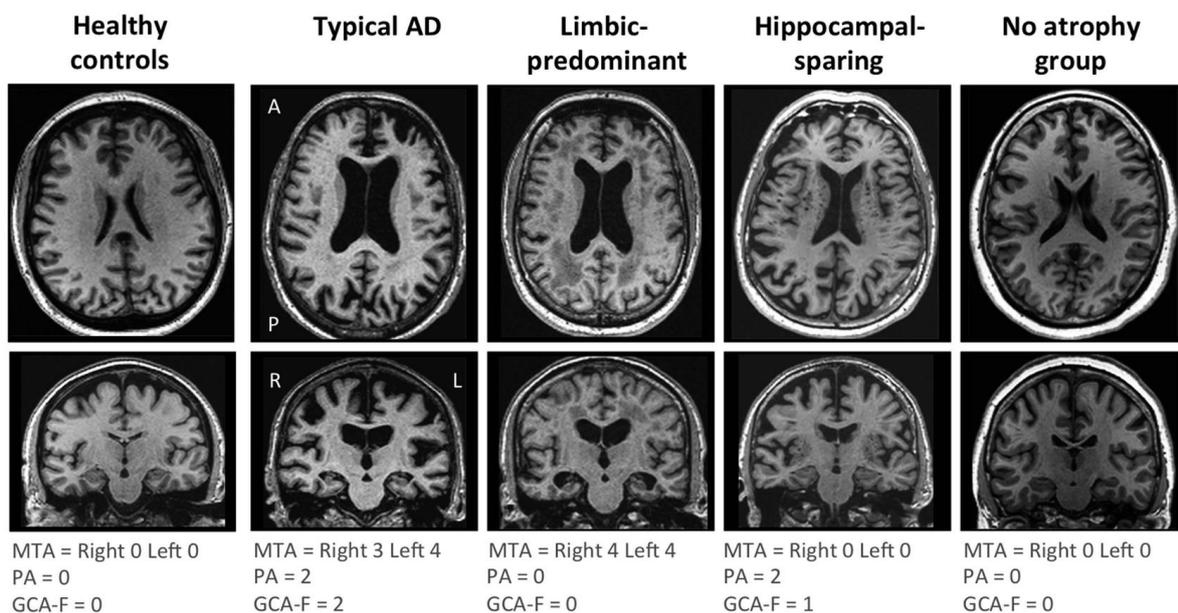


Figure 6 : Distinction des différents sous-types de MA basés sur le profil d'atrophie cérébrale à partir d'échelles d'atrophie (d'après Ferreira et al., 2017)

L'atrophie a été mesurée à l'aide de l'échelle MTA (échelle d'atrophie des régions temporales médianes), PA (échelle d'atrophie des régions postérieures) et GCA-F (échelle d'atrophie globale-frontale) sur la base des images T1-3D. Pour l'ensemble de ces échelles, le score de 0 reflète une absence d'atrophie. Des scores de 1 à 3 pour la PA et la GCA-F et un score de 1 à 4 pour la MTA indiquent un niveau croissant d'atrophie. Le profil typique de MA est défini comme un score anormal à l'échelle MTA, et un profil atypique un score anormal à l'échelle PA et/ou à l'échelle GCA-F. Le sous-type « limbic-predominant » est défini avec un score MTA anormal et un score PA et GCA-F normal. Le sous-type « hippocampal-sparing » est défini avec un score PA et/ou GCA-F anormal et un score MTA normal. Enfin, le groupe « no-atrophy » est défini avec des scores normaux aux trois échelles. Il ne diffère des sujets contrôles que par la présence de troubles cliniques en accord avec une MA.

Abréviations : AD = maladie d'Alzheimer ; MTA = échelle d'atrophie des régions temporales médianes ; PA = échelle d'atrophie des régions postérieures ; GCA-F = échelle d'atrophie globale-frontale ; A = partie antérieure du cerveau ; P = partie postérieure ; R = droite ; L = gauche

Malgré un profil clinique semblable alliant troubles mnésiques et biomarqueurs en faveur d'une maladie d'Alzheimer, entre 10 et 30% des participants MA présenteraient un profil d'atrophie atypique. De récentes études ont également pu mettre en évidence que cette même proportion de participants présenterait également une distribution atypique des NFTs, ne suivant ainsi pas les stades de Braak et Braak (Murray et al., 2011; Whitwell et al., 2012).

L'âge du début de la maladie serait également un indicateur de la future progression de la maladie. Alors que les patients présentant une MA atypique (altérations prédominantes des fonctions visuelles, exécutives ou langagières) développent des symptômes avant 65 ans, les patients avec une MA typique présentent généralement des symptômes après 65 ans mais peuvent également en présenter avant. Le profil d'atrophie est ainsi différent entre ces deux groupes de patients MA typique avec une altération des régions temporales mais également des régions pariétales, du cortex cingulaire postérieur et du précunéus chez les participants développant la maladie précocement (Dickerson et al., 2017; Möller et al., 2013). Les performances mnésiques seraient également différentes entre ces deux groupes avec un encodage moins performant chez les patients jeunes (Dickerson et al., 2017). Que ce soit sur le plan structurel ou clinique, le déclin de ces profils est également plus rapide chez les patients MA typiques développant précocement la maladie.

II.1.4.1.2 TEP-FDG

Il est principalement retrouvé une atteinte du métabolisme au sein des régions temporo-pariétales et du cortex cingulaire postérieur s'étendant jusqu'aux régions frontales avec l'avancée de la maladie (Bischof et al., 2016; Bruck. et al., 2013; Kawachi et al., 2006; Li et al., 2008; Rosenbloom et al., 2011). À l'aide d'un suivi longitudinal chez 35 patients MA, certains auteurs ont pu mettre en évidence, à la première visite, un hypométabolisme présent dans les régions postérieures bilatérales et pariétales latérales incluant le précunéus et le cortex cingulaire postérieur, le cortex temporal inférieur bilatéral, le thalamus et le gyrus parahippocampique gauche, le gyrus précentral et le gyrus frontal supérieur et moyen. Deux ans plus tard, le profil métabolique était sensiblement le même avec une expansion de l'hypométabolisme dans le gyrus temporal moyen gauche, le cortex cingulaire postérieur et le gyrus angulaire gauche (Mutlu et al., 2018).

La présence d'un hypométabolisme au stade MCI serait également le meilleur prédicteur d'une conversion vers le stade MA (Bailly et al., 2015; Herholz et al., 2011; Landau et al., 2010; Prestia et al., 2014). Bien qu'un hypométabolisme du cortex cingulaire postérieur et du précunéus soit présent, il semblerait toutefois que ce soit un hypométabolisme au sein des régions temporo-pariétales (Chételat et al., 2003), temporales inférieures (Bruck. et al., 2013) ou des aires préfrontales ventro-médianes, à savoir le cortex cingulaire antérieur et le cortex cingulaire antérieur subgénéral (Fouquet et al., 2009), qui suggèrerait une conversion du stade MCI à MA. Un hypométabolisme au sein du cortex temporo-pariétal et du cortex préfrontal avait également été suggéré chez des participants sains âgés comme étant un prédicteur de la conversion vers le stade MCI ou MA (Ewers et al., 2014).

Bien que quelques divergences puissent exister entre le profil d'atrophie et d'hypométabolisme, il a toutefois été reporté dans de nombreuses études que le profil d'hypométabolisme serait plus sévère et plus étendu que celui de l'atrophie (Bejanin et al., 2018; Chételat et al., 2008; Kljajevic et al., 2014; Wirth et al., 2013). En effet, certains auteurs s'intéressant justement à cette différence de profil avaient pu mettre en évidence un profil hypométabolique plus sévère que celui de l'atrophie au sein du cortex cingulaire postérieur, du précunéus, du cortex orbitofrontal, du cortex temporo-pariétal inférieur, du gyrus parahippocampique et du gyrus cingulaire et fusiforme. Cependant, aucune région plus atrophiée qu'hypométabolisée n'avait été reportée (Chételat et al., 2008). Cet hypométabolisme, plus marqué que l'atrophie, était interprété par la présence de facteurs additionnels tels que le dépôt de protéines amyloïdes pouvant induire des phénomènes de déconnexions et d'altérations du fonctionnement synaptique conduisant à des perturbations fonctionnelles. Il a également été suggéré que ces modifications métaboliques apparaîtraient avant le phénomène d'atrophie (Insel et al., 2017; Jack et al., 2010; Rodriguez-Oroz et al., 2015).

II.1.4.2 Amyloïdopathie et tauopathie

Alors que la présence d'amyloïdopathie place le profil neurobiologique d'un individu dans le continuum Alzheimer, c'est la présence conjointe d'amyloïdopathie et de tauopathie qui va permettre d'émettre le diagnostic de maladie d'Alzheimer selon la classification de Jack et al. (2018). Certains auteurs émettent l'hypothèse que l'amyloïdopathie et la tauopathie se développeraient indépendamment mais que la présence d'amyloïde viendrait accélérer la

tauopathie préexistante (Jack et al., 2013). Bien que le débat reste toujours ouvert sur cette question, l'apport de la neuroimagerie, et tout particulièrement la synthèse de nouveaux radiotraceurs couplés à la TEP, a notamment permis d'apporter quelques éléments de réponse.

II.1.4.2.1 TEP-Tau

Il est souvent suggéré, que ce soit dans les formes typiques ou atypiques de la maladie d'Alzheimer (atrophie corticale postérieure, aphasie primaire progressive...) que le profil de dépôt de la protéine Tau (NFTs) est étroitement lié au profil de neurodégénérescence. Dans un contexte de maladie d'Alzheimer, la présence de protéines tau a principalement été retrouvée au sein des régions temporales et pariétales incluant la jonction temporo-pariétales, et au sein du cortex cingulaire postérieur (Bischof et al., 2016; Day et al., 2017; Dronse et al., 2017; Ossenkoppele et al., 2016). En accord avec les descriptions anatomopathologiques réalisées post-mortem, le profil de dépôt de la protéine suivrait *in vivo* les stades décrits par Braak et Braak, à savoir une atteinte prioritaire du cortex entorhinal au stade MCI progressant jusqu'à l'ensemble du néocortex à des stades plus tardifs de la MA (voir **Figure 7**) (Cho et al., 2016; Johnson et al., 2016).

Certains auteurs ont rapporté que la protéine tau serait également présente chez des participants sains âgés, suggérant ainsi un processus physiologique évoluant avec l'âge (Johnson et al., 2016). Ce serait cependant un facteur additionnel tel que la présence de protéines amyloïdes qui permettrait la propagation de cette tauopathie vers d'autres régions cérébrales (Jack et al., 2013; Jack et al., 2018; Pontecorvo et al., 2017).

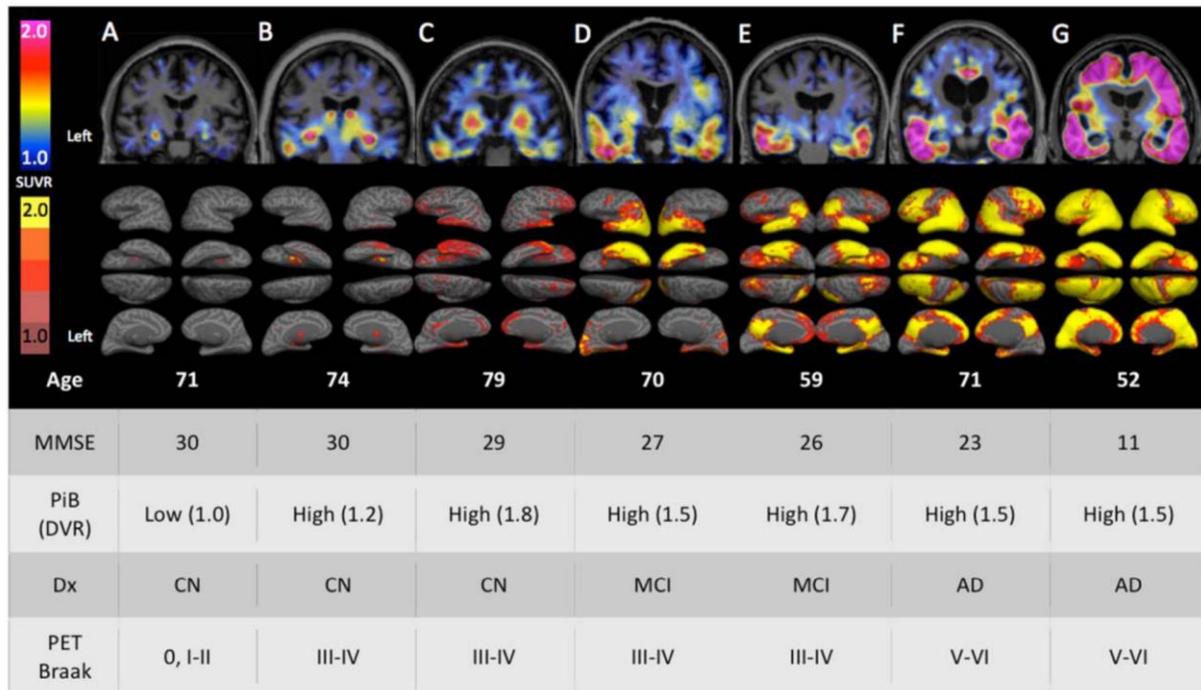


Figure 7 : Profil cortical de la fixation du radiotracteur $[^{18}\text{F}]$ T807 (Tau) (d'après K. A. Johnson et al. 2016)

Représentation en coupe coronale (1^{ère} ligne) et sur cerveau entier (2^{ème} ligne) de la fixation du radiotracteur $[^{18}\text{F}]$ T807 en TEP exprimé en SUVR (standardized uptake value ratio). Les 3 premières colonnes représentent 3 participants âgés sains sans troubles cognitifs (CN) et les 4 suivantes, 2 participants MCI et 2 participants avec une MA modérée (AD).

Abréviations: PiB = Pittsburgh compound B ; DVR = Ratio du volume de distribution ; Dx = classification ; MMSE = Mini Mental State Examination ; PET = Tomographie par Emission de Positron. Pour la légende complète, voir (Johnson et al., 2016)

Les performances cognitives seraient également liées à la mise en place de cette tauopathie (Cho et al., 2016; Johnson et al., 2016). S'intéressant à cet aspect, l'équipe de Saint-Aubert et al. rapporta, en 2016, chez 9 patients présentant une MA, une corrélation négative entre les performances cognitives globales évaluées à l'aide du FSIQ (Full-scale intelligence quotient) et le taux de recapture du radiotracteur $[^{18}\text{F}]$ THK5317 dans les régions temporales, occipitales, le cortex cingulaire postérieur, le précunéus et le gyrus frontal moyen. Une association négative avec les performances mnésiques était également retrouvée dans les régions temporo-pariéto-occipitales.

Le lien entre les performances cognitives et le profil tau peut toutefois varier selon les participants, tout comme cela avait pu être mis en évidence avec les données d'imagerie structurale (Byun et al., 2015; Dong et al., 2017). Une étude s'intéressant aux régions initialement et tardivement impactées par le dépôt de la protéine Tau, à savoir le cortex

entorhinal et à terme le néocortex, a pu mettre en évidence un profil cognitif divergent selon le taux de fixation du radiotracer $[^{18}\text{F}]\text{AV-1451}$ dans ces régions (Whitwell et al., 2018). Cette étude a été réalisée chez 39 patients présentant une MA typique et 23 une MA atypique (9 atrophies corticales postérieures, 7 aphasies logopéniques et 7 MA dysexécutive/comportementale). Trois profils distincts du dépôt de la protéine tau ont été classifiés : une faible rétention du radiotracer dans le cortex entorhinal et dans le néocortex « $\text{E}^{\text{Lo}}/\text{C}^{\text{Lo}}$ » ($n=21$), une faible rétention dans le cortex entorhinal et une forte dans le néocortex « $\text{E}^{\text{Lo}}/\text{C}^{\text{Hi}}$ » ($n=21$), et enfin une forte rétention du radiotracer dans le cortex entorhinal et dans le néocortex « $\text{E}^{\text{Hi}}/\text{C}^{\text{Hi}}$ » ($n=20$). La majorité des participants présents dans les 2 groupes $\text{E}^{\text{Lo}}/\text{C}^{\text{Lo}}$ (81%) et $\text{E}^{\text{Hi}}/\text{C}^{\text{Hi}}$ (80%) présentaient une MA typique contrairement au groupe $\text{E}^{\text{Lo}}/\text{C}^{\text{Hi}}$ composé de 71% de participants présentant une MA atypique. Il est également intéressant de noter que les participants des groupes présentant une atteinte corticale (i.e. $\text{E}^{\text{Lo}}/\text{C}^{\text{Hi}}$ et $\text{E}^{\text{Hi}}/\text{C}^{\text{Hi}}$) présentaient un âge de début de la maladie inférieur à celui du groupe $\text{E}^{\text{Lo}}/\text{C}^{\text{Lo}}$ et étaient significativement moins âgés. En accord avec les résultats en IRM structurelle (Dickerson et al., 2017; Möller et al., 2013), les patients développant précocement la maladie d'Alzheimer dans sa forme typique présenteraient un profil de dépôt de la protéine tau plus sévère que ceux la développant plus tardivement (Cho et al. 2016, 2017; Whitwell et al. 2018). Les performances issues des épreuves non mnésiques (ici exécutives et visuospatiales) étaient plus altérées dans le groupe $\text{E}^{\text{Lo}}/\text{C}^{\text{Hi}}$, ce qui est en accord avec la présence importante de patients présentant une forme atypique de la MA. Les performances mnésiques les plus altérées étaient toutefois retrouvées dans le groupe présentant le plus de dépôt de la protéine Tau ($\text{E}^{\text{Hi}}/\text{C}^{\text{Hi}}$) composé à 80% de participants MA typique. Une étude s'intéressant uniquement à des patients présentant une MA typique, prédominant par une altération des fonctions mnésiques, avait également pu mettre en évidence cette divergence de profil entre les patients développant la maladie avant ou après 65 ans. Une augmentation du dépôt de la protéine Tau était retrouvée au sein du cortex pariéto-occipital chez les participants MA les plus jeunes, et était préférentiellement associée à des troubles visuospatiaux.

En lien avec les altérations cognitives, le profil de dépôt de la protéine Tau serait également étroitement lié à celui de l'hypométabolisme (Bischof et al., 2016; Dronse et al., 2017; Ossenkoppele et al., 2019, 2016; Whitwell et al., 2018) et de l'atrophie (Nasrallah et al., 2018; Xia et al., 2017). À l'aide d'une analyse de corrélation entre diverses modalités d'imagerie (IRM

structurale, TEP-FDG, TEP-Tau, TEP-Amyloïde), l'équipe de Whitwell, notaient que c'était entre les modalités TEP-FDG et TEP-Tau que la corrélation était la plus forte (voir **Figure 8**) (Whitwell et al., 2018). À leur grande surprise ils reportèrent que la corrélation TEP-Tau \leftrightarrow Épaisseur corticale était inférieure à la corrélation TEP-Tau \leftrightarrow TEP-FDG, allant à l'encontre de nombreuses autres études (Nasrallah et al., 2018; Xia et al., 2017). Afin d'expliquer ce résultat, les auteurs suggéraient que l'épaisseur corticale serait moins sensible à la pathologie tau que le métabolisme glucidique et que cette corrélation serait davantage marquée à des stades plus tardifs de la maladie, corroborant ainsi les études anatomopathologiques post-mortem (Braak et Braak, 1991).

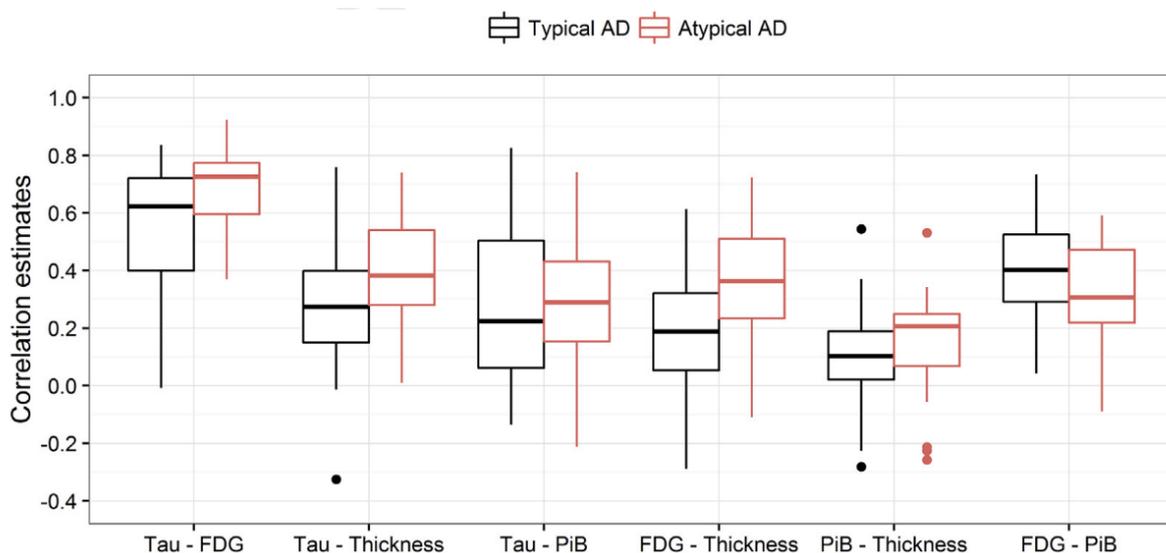


Figure 8 : Box plot représentant la force de corrélation entre chaque paire de modalités (Whitwell et al., 2018)

Abréviations : FDG = Fluorodeoxyglucose ; PIB= Pittsburgh compound B

Il était également remarqué que la corrélation TEP-Tau \leftrightarrow TEP-Amyloïde était bien moins forte que la corrélation TEP-Tau \leftrightarrow TEP-FDG. Cette faible corrélation, sans surprise, reflétait l'ensemble des résultats précédemment retrouvés dans la littérature suggérant une absence de corrélation spatiale entre la pathologie amyloïde et la pathologie tau et/ou la neurodégénérescence (Day et al., 2017; Dronse et al., 2017; Mutlu et al., 2018; Ossenkoppele et al., 2016; Xia et al., 2017). Bien que ces deux profils tau et amyloïde ne soient pas spatialement corrélés et que leur mise en place semble être décalée dans le temps, il a cependant été suggéré que ces deux pathologies seraient étroitement liées (Jack et al., 2018).

II.1.4.2.2 TEP-Amyloïde

Contrairement au profil d'atrophie, d'hypométabolisme et/ou de dépôt de la protéine tau qui touchent principalement les aires temporo-pariétales, le profil de dépôt de la protéine amyloïde s'étendrait plus largement au sein du néocortex, touchant principalement le lobe frontal, pariétal et temporal (Dronse et al., 2017; Hatashita et al., 2014; La Joie et al., 2012; Namiki et al., 2015; Ossenkoppele et al., 2016; Xia et al., 2017). Alors que l'atrophie et l'hypométabolisme seraient fortement corrélés entre eux au sein des structures hippocampiques et du lobe temporal, le dépôt de protéines A β dans ces régions serait relativement faible. En revanche, une forte quantité d'A β est retrouvée dans les régions frontales, régions impliquant pourtant peu de modifications métaboliques et structurelles (voir **Figure 9**) (La Joie et al., 2012).

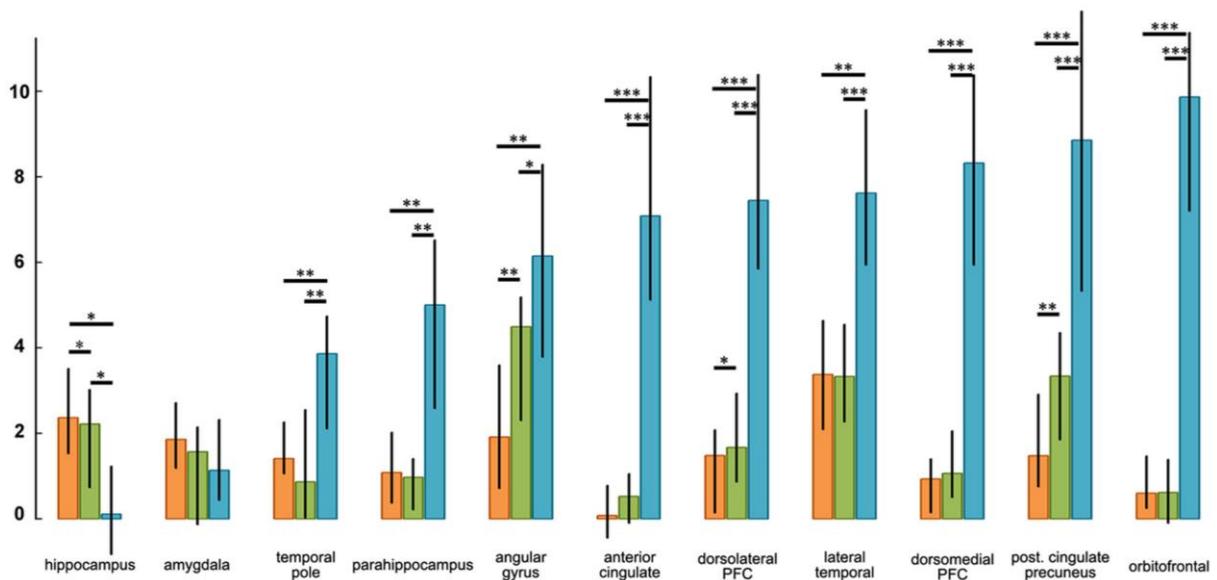


Figure 9 : Histogramme représentant le degré d'atrophie (orange), d'hypométabolisme (vert) et de dépôt de la protéine A β (bleu) (d'après La Joie et al. 2012)

Tests post-hoc de Wilcoxon : * = $p < 0.05$; ** = $p < 0.005$; *** = $p < 0.0001$

Abréviations : post. Cingulate = cortex cingulaire postérieur ; PFC = cortex préfrontal

De nombreuses études s'intéressant aux formes typiques et atypiques de la MA ont pu mettre en évidence un profil de dépôt de la protéine A β similaire entre les différentes formes de MA, alors que les profils Tau et FDG étaient propres à chaque variant (voir **Figure 10**) (Day et al., 2017; Dronse et al., 2017; Ossenkoppele et al., 2016). Ce profil semblerait toutefois évoluer au cours de la maladie. En accord avec les résultats précédemment décrits, une proportion

plus importante de plaques A β est retrouvée au sein des régions frontales, pariétales et du cortex cingulaire postérieur chez les patients MA en comparaison avec les patients MCI. Toutefois, comme énoncé précédemment, aucune différence ne semble être retenue au sein des structures hippocampiques entre ces deux groupes (Li et al., 2008). Alors qu'aucune modification longitudinale n'était notée chez des participants sains âgés et chez des patients présentant une MA, le taux de dépôt de protéine A β avait significativement augmenté chez les patients MCI, avec un intérêt tout particulier pour le lobe temporal latéral (Ossenkoppele et al., 2012). Certains auteurs ont toutefois suggéré que ce serait le dépôt de protéines A β au sein du lobe frontal gauche, du cortex cingulaire postérieur, des noyaux caudés et du cortex temporal qui permettrait de prédire de la conversion d'un stade MCI à MA (Bruck. et al., 2013; Koivunen et al., 2011).

À terme, une phase plateau de ce dépôt de protéines A β se dessinerait, expliquant ainsi l'absence d'évolution de ce profil aux stades avancés de la maladie (Jack et al., 2010; Li et al., 2008; Mutlu et al., 2018).

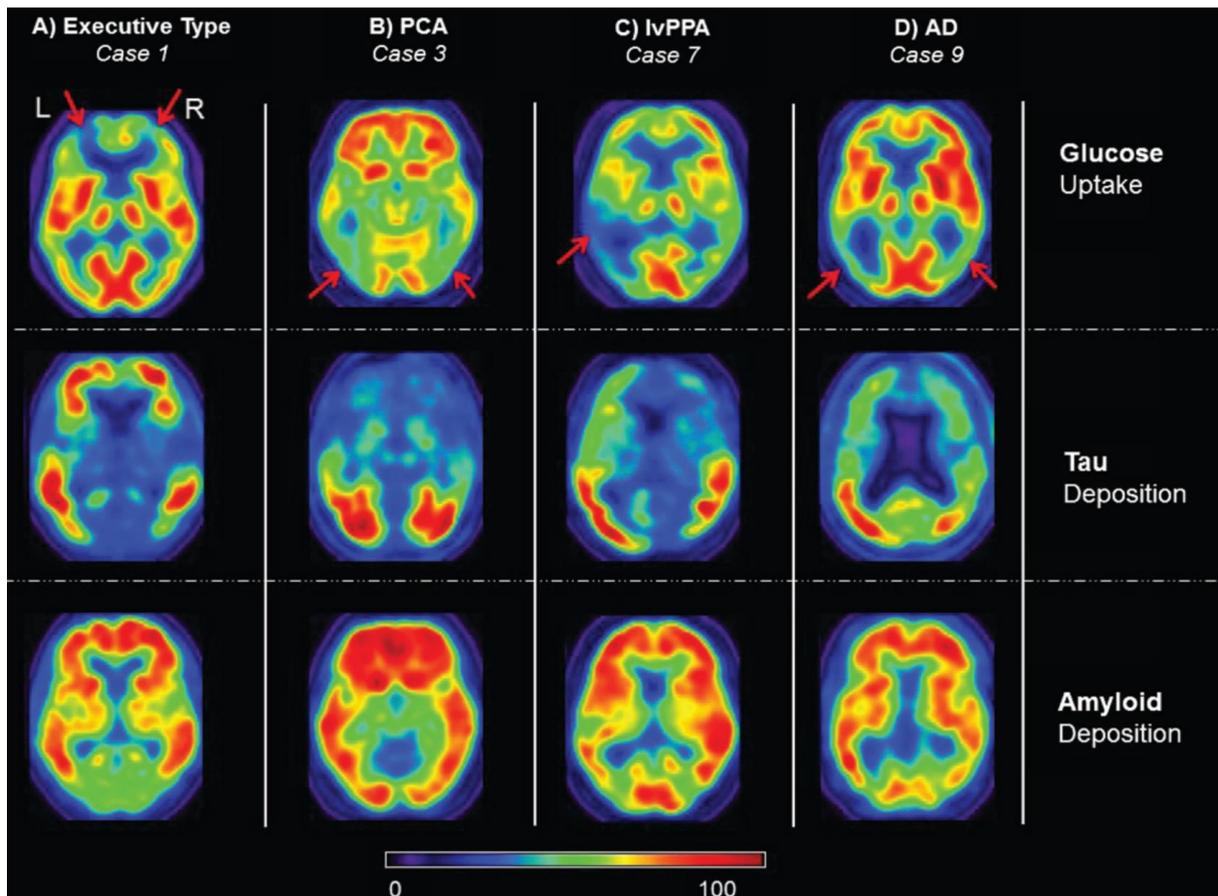


Figure 10 : Profil de distribution des protéines amyloïdes ($[^{11}\text{C}]\text{PiB}$) et Tau ($[^{18}\text{F}]\text{AV-1451}$) et profil du métabolisme glucidique ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$) chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer atypique (A,B,C) ou typique (D) (d'après Dronse et al., 2017)

Abréviations : PiB : Pittsburg compound B ; FDG = fluorodeoxyglucose ; PCA = Atrophie corticale postérieure ; lvPPA = Aphasie primaire progressive logopénique ; AD = maladie d'Alzheimer ; R = droite ; L = gauche

Bien que ce profil de dépôt de la protéine A β ne puisse pas expliquer à lui tout seul la mise en place d'un profil neurodégénératif et la présence d'un déclin cognitif, il semble toutefois que son interaction avec la tauopathie puisse expliquer ce type de déficit (Bischof et al., 2016; Jack et al., 2018; Tosun et al., 2017). Récemment, une étude s'est intéressée à l'accumulation de la protéine tau (suivi d'environ 1 an) dans 3 groupes de participants : un groupe de participants sans troubles cognitifs et ayant un PET-Amyloïde normal (« CU A- ») ; un groupe de participants présentant des troubles cognitifs et un PET-Amyloïde anormal (continuum Alzheimer ; « CU A+ ») et un groupe de participants présentant des troubles cognitifs et un PET-Amyloïde anormal (« CI A- ») (Jack et al., 2018). Dans le groupe « CU A- » il a été mis en évidence une absence d'accumulation de protéines tau. Le groupe « CU A+ » révèle une accumulation de 0.5% de la protéine au sein du cortex temporal moyen et basal, du cortex

rétrosplénial, du cortex cingulaire postérieur et du cortex entorhinal. Enfin, on remarque dans le groupe « CU A+ » une accumulation de 3% de la protéine dans l'ensemble des régions corticales, excepté dans les régions temporales médianes. Sur le même concept, d'autres auteurs ne rapportaient aucune différence de fixation du flortaucipir (radiotracer tau) entre les participants âgés présentant des troubles cognitifs et ceux n'en présentant pas (TEP-Amyloïde négatif dans les deux cas). Une fixation plus importante était également retrouvée chez les participants sains âgés dans les régions temporales médianes (i.e. hippocampes, amygdales) (Pontecorvo et al., 2017). Les résultats conjoints de ces deux études coïncident avec l'hypothèse de Jack et al., selon laquelle les pathologies tau et amyloïdes pourraient être initiées indépendamment, mais qu'en revanche la propagation de la protéine tau au-delà du lobe temporal médian serait induite par une accumulation de la protéine amyloïde (Jack et al., 2013; Jack et al., 2018; Pontecorvo et al., 2017). Le procédé par lequel l'amyloïdopathie exacerberait la tauopathie n'est cependant pas connu. L'accumulation de protéines amyloïdes étant principalement retrouvée au sein de régions avec une forte activité métabolique et fonctionnelle (i.e. « nœud » ou « hub »), un lien étroit a été établi entre la présence de ces protéines et les modifications de connectivité fonctionnelle apparaissant dès les stades précliniques de la maladie d'Alzheimer (Grothe et Teipel, 2016; Ossenkoppele et al., 2019).

II.1.4.3 Maladie d'Alzheimer et modifications de la connectivité fonctionnelle

L'activité cérébrale reposant sur l'échange d'informations entre neurones, un apport conséquent de glucose et d'oxygène permettant ces échanges vont être le reflet d'une augmentation de l'activité neuronale. Le signal BOLD (*blood oxygen level-dependent*), défini par les propriétés magnétiques de l'hémoglobine désoxygénée, va permettre de rendre compte de cette activité neuronale. L'arrivée massive d'oxyhémoglobine lors de l'activation cérébrale va entraîner une baisse du rapport désoxyhémoglobine/oxyhémoglobine conduisant à une augmentation du signal BOLD. C'est sur cette fluctuation de contraste du signal BOLD, reflet indirect de l'activité neuronale, qu'est basée l'IRM fonctionnelle (IRMf). Au repos, ce sont les fluctuations spontanées à basses fréquences du signal BOLD (<0.1Hz) qui vont être considérées. L'analyse de réseaux fonctionnels au repos a notamment permis de mettre en évidence des régions cérébrales distantes mais fonctionnellement connectées présentant des fluctuations spontanées du signal BOLD corrélées entre elles. Différents réseaux au repos ont ainsi pu être décrits tels le réseau par défaut (DMN), le réseau exécutif,

le réseau du langage, le réseau de la salience ou le réseau visuo-spatial. Une diminution de la connectivité entre le réseau exécutif et le réseau de la salience (Dai et al., 2015), ou au sein même du réseau du langage (Weiler et al., 2014), a notamment pu être reportée chez des patients à un stade MCI à MA, en lien avec une diminution des performances cognitives. En 2004, une étude clé menée par Greicius et al. a pu mettre en évidence qu'une altération du réseau par défaut pouvait être un biomarqueur spécifique de la maladie d'Alzheimer. Composé de trois sous-systèmes principaux, le réseau par défaut correspond à un ensemble de régions fortement connectées entre elles lorsque l'individu est désengagé de toute tâche cognitive dirigée vers un but (Andrews-Hanna et al., 2014). Il est ainsi composé du cortex cingulaire postérieur et du cortex préfrontal antéro-médian définissant le cœur de ce réseau, interagissant avec les deux sous-systèmes suivants : le système temporal médian et le système dorso-médian. Ce réseau par défaut, impliqué dans les processus d'introspection, de la projection vers le futur et la mise en place de scènes mentales, présente de fortes similitudes avec le réseau de la mémoire autobiographique, laissant suggérer une implication importante de ce réseau dans les processus mnésiques (Andrews-Hanna et al., 2014; Whitfield-Gabrieli et al., 2011). Depuis sa description, ce DMN a largement été étudié, mettant en évidence une diminution de la connectivité en son sein en lien avec les performances mnésiques (Dai et al., 2015; Weiler et al., 2014, 2017). C'est notamment la diminution de connectivité entre le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal médian, correspondant aux nœuds centraux de ce réseau, qui a été pointée du doigt (Dai et al., 2015; Weiler et al., 2014). Il a ainsi été proposé que ces régions les plus actives métaboliquement et fonctionnellement de par leur connectivité avec de nombreuses autres régions, seraient les plus vulnérables à la pathologie Alzheimer (Buckner et al., 2009). C'est notamment la similitude topographique entre ces principaux nœuds et le dépôt amyloïde qui a permis d'étayer cette hypothèse (Buckner et al., 2005). Une modification de la connectivité au sein du DMN associée à une diminution de la protéine $A\beta_{1-42}$ dans le LCR vient également renforcer cette hypothèse d'une étroite interaction entre ces deux entités (Weiler et al., 2017).

Jones et al., ont émis en 2016 puis en 2017 l'hypothèse d'une « *Cascade Network Failure* » consistant en une défaillance fonctionnelle pouvant expliquer ces modifications physiopathologiques (Jones et al., 2017, 2016). Comme décrit précédemment, une accumulation de la protéine tau au sein du lobe temporal médian se mettrait en place au cours

du vieillissement normal. De façon indépendante, le cortex cingulaire postérieur (PCC), métaboliquement et fonctionnellement très actif, deviendrait de plus en plus vulnérable au cours du vieillissement. La présence de l'apolipoprotéine E majorerait également cette vulnérabilité, entraînant ainsi une diminution de l'activité du PCC. Suite à cette diminution, une augmentation de la connectivité entre le PCC et les régions temporales mais également les régions frontales aurait été observée. Phénomène compensatoire ou non, il semblerait que cette augmentation de la connectivité entre ces régions conduirait à une exacerbation de la pathologie. Il a en effet été montré qu'une augmentation importante de l'activité synaptique favoriserait la mise en place d'un mauvais clivage de la protéine APP, conduisant ainsi à la formation d'A β (Cirrito et al., 2005). Schultz et al., ont également noté une augmentation de la connectivité au sein du DMN et du réseau de la salience, associée à la présence de protéines amyloïdes chez des participants sains sans troubles cognitifs et en absence de protéines tau dans le cortex temporal inférieur (Schultz et al., 2017). Ce résultat appuierait ainsi l'hypothèse selon laquelle cette hyperconnectivité pourrait conduire à une sécrétion et une agrégation majorée de la protéine amyloïde. Ces auteurs ont également pu montrer que cette hyperconnectivité était suivie d'une hypoconnectivité, cette fois-ci associée à une augmentation de la protéine tau dans le cortex temporal inférieur (Schultz et al., 2017). Le modèle de Jack et al., revu en 2017, apportait cet effet médiateur de l'accumulation de la protéine amyloïde entre les modifications fonctionnelles et une expansion de la tauopathie en dehors des structures temporales médianes. Une récente étude longitudinale, incluant 256 participants âgés sans troubles cognitifs, a également pu confirmer cette hypothèse (Jacobs et al., 2018). Un volume hippocampique diminué à l'inclusion était associé à une augmentation de la diffusivité moyenne au sein du faisceau reliant le cingulaire à l'hippocampe (i.e. *hippocampal cingulum bundle*, HCB). Cette diffusivité prédirait l'accumulation de la protéine tau au sein du cortex cingulaire postérieur chez les participants amyloïde positif mais pas chez les participants amyloïde négatif. Cette augmentation de diffusivité au sein du HCB prédirait également un déclin des fonctions mnésiques chez les participants amyloïde positif présentant une forte rétention de protéines tau au sein du cortex cingulaire postérieur.

Ainsi, la sécrétion et l'agrégation d'A β seraient associées avec une augmentation de la connectivité synaptique conduisant à une distribution précoce et généralisée des plaques A β

au sein des régions les plus actives du cortex (i.e. les nœuds fonctionnels) (Mutlu et al., 2018; Ossenkoppele et al., 2019). La propagation de la tauopathie se ferait en revanche à partir d'épicentres sensibles, via des transmissions neuronales directes conduisant à l'échange de protéines mal conformées (Hoenig et al., 2018; Ossenkoppele et al., 2019). Le mécanisme par lequel l'amyloïdopathie exacerberait la tauopathie reste cependant méconnu.

Jusqu'en 2017, les thérapies anti-amyloïdes sont les plus investiguées, notamment par l'utilisation de l'immunothérapie (Cummings et Fox, 2017). Cependant, ces essais ne produisent pas de résultats concluants, conduisant même à l'arrêt de certaines études telles que celle de l'Aducanumab stoppée en phase 3 pour « futilité », bien que les essais de phase 1 et 2 aient donné des résultats prometteurs (Sevigny et al., 2016). À ce jour, de plus en plus de pistes thérapeutiques non anti-amyloïdes voient le jour, portant notamment sur les immunothérapies anti-tau (Cummings et al., 2018). Mais encore une fois, les résultats préliminaires de ces approches restent négatifs. L'échec de ces essais thérapeutiques laissent à penser que les processus ciblés ne sont peut-être pas les plus adaptés pour lutter contre la mise en place et l'exacerbation de cette maladie d'Alzheimer.

La mise en place d'un processus inflammatoire en étroite interaction avec les protéines amyloïdes et tau a donc permis une augmentation croissante des investigations dans cette direction, conduisant même certains auteurs à émettre l'hypothèse que la neuroinflammation serait la clé manquante entre l'amyloïdopathie et la tauopathie (Dani et al., 2018; Parbo et al., 2018).

II.1.4.4 Rôle de la neuroinflammation

Les processus d'observation de la neuroinflammation, tout comme l'amyloïdopathie et la tauopathie, passe *in vivo* par l'utilisation de la TEP. Afin d'observer ce phénomène, le développement de radiotraceurs ciblant la protéine translocatrice (TSPO) naturellement présente à la surface externe des mitochondries des cellules microgliales a été réalisé (Venneti et al., 2010). Faiblement présente dans les conditions physiologiques, l'expression de cette TSPO va fortement augmenter lors de la mise en place du processus inflammatoire (Rupprecht et al., 2010).

La présence d'une neuroinflammation ayant largement été rapportée dans la littérature au cours du développement de la maladie d'Alzheimer (Cagnin et al., 2001; Fan et al., 2015;

Okello et al., 2009), les recherches se sont surtout concentrées ces dernières années sur le lien qui pouvait exister entre la mise en place de ce processus et la présence des protéines amyloïdes et tau. Une étude longitudinale menée durant 16 mois chez 8 patients MCI a notamment pu mettre en évidence une augmentation de l'activité microgliale chez ces patients en comparaison aux participants contrôles. Cette activation microgliale était positivement corrélée au dépôt de protéines amyloïdes et négativement corrélée au métabolisme glucidique. Ces résultats suggèrent ainsi que le dépôt de protéines amyloïdes pourrait être un élément déclencheur de ce processus inflammatoire, conduisant par la suite à la mise en place de processus neurodégénératifs (Fan et al., 2015). Investiguant le processus inflammatoire chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer typique ou atypique (atrophie corticale postérieure), les auteurs ont mis en évidence le fait que le profil d'activation microgliale suivrait le profil de neurodégénérescence, à savoir une augmentation de l'activation microgliale dans le cortex occipital, pariétal postérieur et temporal pour les patients ACP, et une activation microgliale dans le cortex temporal médian et inférieur chez les MA typiques (Parbo et al., 2017).

Une corrélation spatiale entre la fixation du ^{11}C -(R)-PK11195 (activation microgliale) et celle du ^{11}C -PiB a également été rapportée par d'autres auteurs dans les régions frontales, pariétales et temporales (Parbo et al., 2017). L'année suivante, ces mêmes auteurs ont confirmé le lien entre cette activation microgliale et la présence de protéine amyloïde (Parbo et al., 2018). Toutefois aucune corrélation spatiale entre l'activation microgliale et le dépôt de protéines tau n'a pu être mise en évidence. La mise en place d'un processus inflammatoire en amont de la tauopathie a été suggérée par les auteurs pour tenter d'expliquer ces résultats.

Les profils de dépôts des protéines tau et amyloïdes étant différents, ces études sont quelque peu contradictoires, mettant à la fois en évidence des corrélations spatiales entre l'activation microgliale et le dépôt de protéines amyloïdes (Fan et al., 2015; Hamelin et al., 2016; Parbo et al., 2017) mais également des corrélations spatiales entre l'activation microgliale et la neurodégénérescence (Fan et al., 2015; Kreisl et al., 2017).

Une récente étude a pu mettre en évidence un lien entre ces 3 processus. Cette étude a été menée chez 19 participants sains âgés, 16 participants MCI, et 16 participants MA. Elle rapporte différents résultats intéressants. Tout d'abord, une corrélation positive était retrouvée entre l'activation microgliale et le dépôt de protéines tau chez les participants MCI

amyloïde positif et négatif (cette analyse était menée séparément pour les deux groupes) et chez les participants MA. Cette corrélation était plus importante chez les participants MA et tout particulièrement au sein des régions temporales qui, pour rappel, sont des régions clés lors de la mise en place de la tauopathie. Une corrélation positive était également rapportée chez les participants MCI et MA entre l'activation microgliale et le dépôt de protéines amyloïdes. Cependant, cette fois-ci, cette corrélation était plus importante pour le groupe MCI. Les auteurs suggéraient alors la mise en place d'une réponse immunitaire forte au stade MCI afin de lutter contre l'accumulation de ces plaques. Enfin, ces auteurs notèrent également une corrélation positive entre l'activation microgliale et la présence conjointe de protéines amyloïdes et tau au sein du lobe temporal postérieur et du gyrus frontal. La région ayant la corrélation la plus forte entre l'activation microgliale et le dépôt de protéine amyloïde se trouvait être la région frontale alors que la corrélation la plus forte entre l'activation microgliale et le dépôt de protéines tau était la région temporale. Bien que cette étude ne soit pas longitudinale, les auteurs émettaient l'hypothèse que la mise en place d'un pic d'activation microgliale, survenant lors du dépôt amyloïde, serait suivi par une diminution de cette activation, reflétant ainsi une phase plateau de ce dépôt amyloïde. Un second pic se mettrait ensuite en place et serait associé à la propagation de la protéine tau au sein du néocortex. Deux phases se distingueraient donc : une phase protectrice visant à éliminer le dépôt de protéines amyloïdes et une phase délétère participant à la propagation de cette protéine tau.

Une nouvelle étude suggère toutefois que ces processus inflammatoires seraient amenés à varier d'un patient à l'autre, indépendamment du stade de la maladie (Hamelin et al., 2018). Cette étude longitudinale de 2 ans incluant 24 participants MA mettait en évidence (i) une augmentation de l'activation microgliale de 13.2% par an, aussi bien présente chez les participants à un stade prodromal qu'à un stade démentiel de la maladie ; (ii) à l'inclusion, une activation microgliale élevée serait associée à de meilleures performances cliniques à 2 ans ; (iii) une augmentation de l'activation microgliale au cours du suivi longitudinal serait associée à une aggravation de la maladie ; (iv) les participants présentant une faible activation microgliale à l'inclusion étaient ceux qui présentaient au cours du suivi, une augmentation plus importante de cette activation associée à une évaluation clinique défavorable. À l'inverse, les participants présentant une forte activation microgliale initiale présentaient une activation

microgliale moindre au cours des deux ans, associée à une meilleure évolution clinique. Les auteurs suggéraient ainsi que ces deux profils d'activation microgliale pourraient avoir un impact à la fois bénéfique et délétère sur l'évolution de la maladie. Ainsi, ces phénomènes dépendraient peut-être plus de la variabilité interindividuelle que du stade de la maladie.

Le lien entre la neuroinflammation, l'amyloïdopathie et la tauopathie reste tout de même compliqué à mettre en évidence. L'observation de ces 3 processus, passant par la mise en place de radiotraceurs spécifiques à chaque processus, comporte cependant de nombreux biais méthodologiques. Un manque de spécificité de la fixation du radiotraceur, des temps de demi-vie trop courte, la présence intracellulaire des protéines ciblées ou encore des variations de fixation du radiotraceur sous-tendues par le génotype individuel sont des points importants très fréquemment soulevés. Malgré ces limites, l'apport de la neuroimagerie a permis une avancée notable dans la compréhension de cette pathologie. Au vu de la complexité des processus physiopathologiques sous-jacents, les multiples manifestations cliniques présentes chez ces patients restent cependant difficiles à appréhender.

En résumé...

De nombreuses questions sur la cause de la maladie d'Alzheimer restent en suspens. Une interaction entre l'amyloïdopathie, la tauopathie, des modifications fonctionnelles et des processus inflammatoires pourraient conduire à l'installation d'un contexte neuropathologique. Des modifications de la connectivité fonctionnelle sous-tendues par une vulnérabilité accrue de certaines régions, telles que le cortex cingulaire postérieur, pourraient conduire à une augmentation de la production de protéines amyloïdes mal conformées. Afin de lutter contre l'agrégation de ces protéines, le système inflammatoire se mettrait alors en place pour favoriser la clairance de ces molécules. Celui-ci étant peu efficace et ne s'arrêtant pas, un contexte neurotoxique se mettrait alors en place. Il est alors suggéré que cette forte réponse inflammatoire pourrait conduire à une hyper-phosphorylation des protéines tau et à une propagation de ces dernières en dehors du lobe temporal médian. Une accumulation de ces protéines mal conformées induirait une diminution du métabolisme glucidique et une atrophie. Les régions temporales étant les premières impactées, les troubles mnésiques seraient alors la première cause de consultation dans cette pathologie.

II.2 CONCEPTIONS THEORIQUES DE LA CONSCIENCE DE SOI

II.2.1 Concepts du soi

De nombreux champs d'études tels que la sociologie, la psychologie ou encore l'anthropologie se sont intéressés au concept du soi. Depuis plusieurs décennies les neurosciences tentent elles aussi d'en comprendre ses fondements. Il n'existe cependant pas à ce jour de définition qui fasse consensus sur « Qu'est-ce que le soi ? ». Selon certains auteurs, il serait tout de même important de garder à l'esprit qu'il n'existe pas un soi unique mais qu'il s'agirait plutôt d'un ensemble de processus agissant à différents niveaux de complexité (Mograbi et al., 2009). Damasio distingue ainsi 3 types de soi, impliquant un niveau de complexité croissant (Damasio, 1999). Le « proto-soi » est défini comme une représentation non consciente de l'organisme correspondant à l'ensemble des modifications homéostatiques internes. Le « soi-central » réfère à un niveau minimal de conscience, limité dans le temps et dans l'espace, alors que le « soi-autobiographique », représentant le niveau le plus complexe, fait référence à un acte de conscience dirigé vers soi. Cette idée soutient ici, qu'en dépit du fait d'être conscient et de percevoir que quelque chose nous arrive, nous sommes capables de réfléchir sur cette perception et sur nos propres capacités, attitudes et comportements. Dans cette lignée, Clare et al. (2011), ont également défini 4 types de soi permettant de mettre en avant un processus de méta-représentation dans le niveau de soi le plus élevé.

Ne pouvant être dissocié de la mémoire autobiographique selon certains auteurs (Conway, 2005, 2009), le soi serait considéré comme un ensemble de représentations spécifiques à un individu, regroupant ses pensées, ses expériences vécues, ses buts (Piolino, 2008). La maintenance du soi au cours du temps permettrait ainsi de conserver un sentiment d'identité stable. Dans ses niveaux les plus complexes, le soi permettrait également de réfléchir et de prendre conscience de notre environnement, de nos capacités, et de pouvoir nous adapter au monde qui nous entoure. Cela nécessite la mise en place de processus métacognitifs.

II.2.2 Rôle de la métacognition

La métacognition, définie comme « *la cognition sur la cognition* », renvoie à l'ensemble des connaissances cognitives que nous avons vis-à-vis de nous-même. Pionnier dans son domaine, Flavell définissait, en 1976, la métacognition comme étant « *La connaissance qu'on a de ses propres processus cognitifs, de leurs produits et de tout ce qui touche, par exemple, les*

propriétés pertinentes pour l'apprentissage d'informations et de données [...] La métacognition se rapporte entre autres choses, à l'évaluation active, à la régulation et l'organisation de ces processus en fonction des objets cognitifs ou des données sur lesquelles ils portent, habituellement pour servir un but ou un objectif concret. »

Selon cet auteur, la métacognition serait l'union, d'une part des connaissances métacognitives représentées par l'ensemble des connaissances que l'individu a de ses propres processus cognitifs et, d'autre part, des expériences métacognitives représentant le contrôle actif, la régulation et l'orchestration de ces processus en vue de la réalisation d'une tâche (Flavell, 1979; Le Berre et al., 2009). Le concept de métacognition est un concept large englobant les processus faisant référence au domaine de la compréhension « métacompréhension », de l'attention « méta-attention » ou encore de la mémoire « métamémoire ».

Nelson et Narens reprennent en 1990 ces deux fondements de connaissances et expériences métacognitives afin de les appliquer au concept de métamémoire (voir **Figure 11**). Tout comme Flavell, ils définissent *un niveau métacognitif* (ou meta-level) faisant référence aux connaissances générales d'une fonction cognitive (ex. la mémoire), non dépendante de la tâche en cours de réalisation. Les expériences métacognitives seraient apparentées dans ce modèle à la notion de *surveillance* (monitoring). Cette étape permettrait d'enrichir et de réactualiser le stock de connaissances métamnésiques. La phase de *régulation* (control) permettrait quant à elle de guider les processus cognitifs mis en jeu et de s'adapter aux contraintes environnementales.

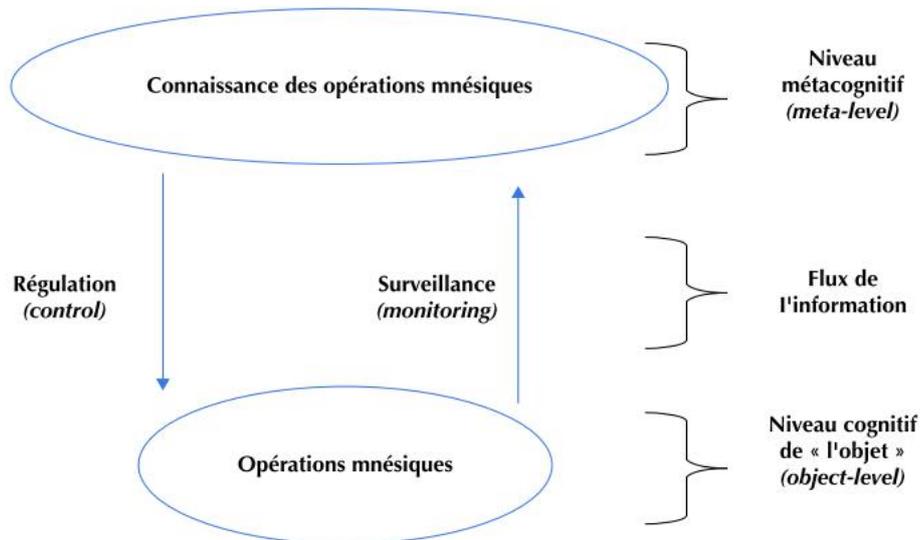


Figure 11 : Système métacognitif de Nelson et Narrens (1990) adapté au concept de méta mémoire (d'après Le Berre et al., 2009)

Une intégrité de ces processus métacognitifs est par conséquent nécessaire afin de pouvoir émettre un jugement sur ses propres capacités cognitives. Il est tout aussi primordial que les connaissances que l'individu possède de ses propres capacités cognitives soient régulièrement réactualisées. Selon certains auteurs, le soi et la mémoire seraient indissociables, mettant même la mémoire au centre du développement et du maintien du soi au cours du temps (Conway, 2005; Mograbi et al., 2009).

II.2.3 La mémoire et le soi : un sentiment de continuité dans le temps

Le modèle « *Self Memory System* » de Conway, l'un des plus abouti à ce jour, attesterait d'une étroite interaction entre le soi et la mémoire. Son modèle structuro-fonctionnel propose ainsi une interaction entre un « self structure », représenté par l'ensemble des connaissances personnelles (défini par le self à long terme et le système de mémoire épisodique), et un « self processus » ou self de travail, modulant l'encodage et l'accès à ces mêmes connaissances (voir **Figure 12**) (Conway, 2005).

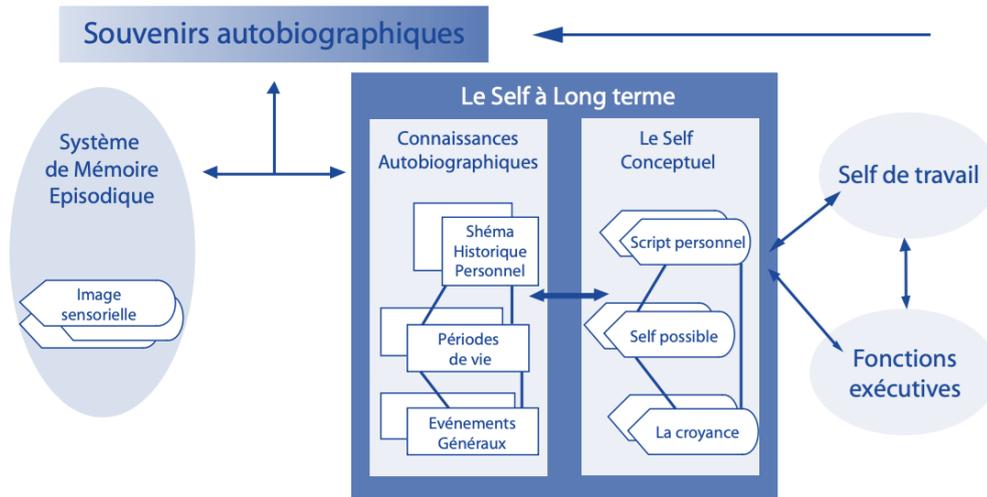


Figure 12: « Self memory system » : schéma du modèle de la mémoire du soi défini par Conway (2005) (d'après Piolino, 2008)

Le self à long terme, regroupant le self conceptuel et les connaissances autobiographiques, correspond à une représentation structurée et hiérarchisée des connaissances sémantiques personnelles dénuées de contexte spatio-temporel comme par exemple les attitudes, les valeurs et les croyances. Ce self interagit avec le système de mémoire épisodique qui représente le niveau de spécificité le plus élevé. Selon Conway, ce système de mémoire épisodique permet de stocker l'ensemble des informations sur une courte durée. Il s'agit ici de stocker momentanément l'ensemble des informations liées à une activité ou un événement. De multiples souvenirs épisodiques vont ainsi être créés chaque jour. Cependant seuls ceux qui sont en adéquation avec le self à long terme vont être maintenus en mémoire autobiographique. Par la suite, une répétition de souvenirs épisodiques de nature similaire va permettre de passer d'un souvenir épisodique à un souvenir sémantique.

Le self de travail a deux rôles importants afin de permettre un sentiment d'identité constant au cours du temps. L'encodage et la récupération de souvenirs autobiographiques vont se faire selon deux principes : la correspondance et la cohérence. La correspondance va s'assurer, lors de l'étape d'encodage et de récupération d'une information, d'être la plus proche possible de la situation vécue. Il peut parfois arriver que ce processus prenne une place trop importante comme dans le cas du stress post traumatique où l'ensemble des détails issus du contexte d'encodage vont être rappelés de façon accrue, induisant alors une forte reviviscence de la part du sujet. Le processus de cohérence va en revanche jouer un rôle

modulateur afin de rendre le souvenir cohérent avec l'ensemble des buts et représentations que l'individu a de lui-même. Il va notamment permettre de définir si oui ou non un souvenir épisodique peut être incorporé au sein du self à long terme, selon son degré de cohérence avec le self conceptuel. Dans un contexte pathologique tel que la dépression, les buts et les perceptions devenant différents, le processus de cohérence peut ainsi conduire à une récupération majoritaire de souvenirs à valence négative au détriment de ceux à valence positive. De la même manière, lors de l'encodage, les événements à valence négative étant ceux qui correspondent le mieux au self conceptuel, seront davantage considérés par le self de travail (Conway, 2005; El Haj et al., 2017; Piolino, 2008). L'ensemble de ces processus se fait dans bien des cas de manière inconsciente.

La mémoire autobiographique est ainsi un des piliers de ce modèle servant de support et de référence pour l'encodage de nouvelles informations afin de construire un soi cohérent et stable dans le temps. Attestant encore une fois d'une étroite corrélation entre le soi et la mémoire, il a également pu être montré que l'encodage et la récupération d'informations liés au soi étaient plus performants en comparaison à d'autres types de stimuli (Conway et al., 2001; Kalenzaga et Clarys, 2013). Cette récupération d'informations, qu'elle soit liée ou non au soi, peut se faire selon deux processus : direct ou indirect. La récupération directe est un processus involontaire permettant l'émergence d'un souvenir en accédant directement à un souvenir spécifique autobiographique. Ce processus est initié par un indice perceptivo-sensoriel tel que l'illustre l'exemple de la madeleine de Proust. La récupération indirecte, en revanche, va être un processus volontaire et conscient de la part du sujet. Elle nécessite un engagement des fonctions exécutives afin de remonter progressivement des événements les plus généraux aux souvenirs les plus spécifiques (processus représenté par la flèche dirigée de droite à gauche sur la **Figure 12**).

L'apport de la neuroimagerie, et plus particulièrement de l'imagerie fonctionnelle, a permis de montrer qu'il existerait un lien étroit entre les régions activées lors de la récupération consciente et volontaire d'un souvenir, tel que précisé ci-dessous, et lorsque notre esprit est au repos, c'est à dire non dirigé vers une tâche cognitive particulière.

II.2.4 Substrats neuronaux du soi : mémoire et métacognition

Selon Northoff et al. (2004, 2006), les structures corticales médianes seraient le composant fondamental dans la constitution du soi et permettraient ainsi une représentation, une surveillance, une évaluation et une intégration des stimuli autoréférentiels. Basée sur 27 études en TEP et en IRMf impliquant une tâche de stimuli auto référencés, la méta-analyse de Northoff et al. (2006) permet de diviser ces structures corticales médianes (CMS) en 3 parties : ventrale, dorsale et postérieure (voir **Figure 13**).

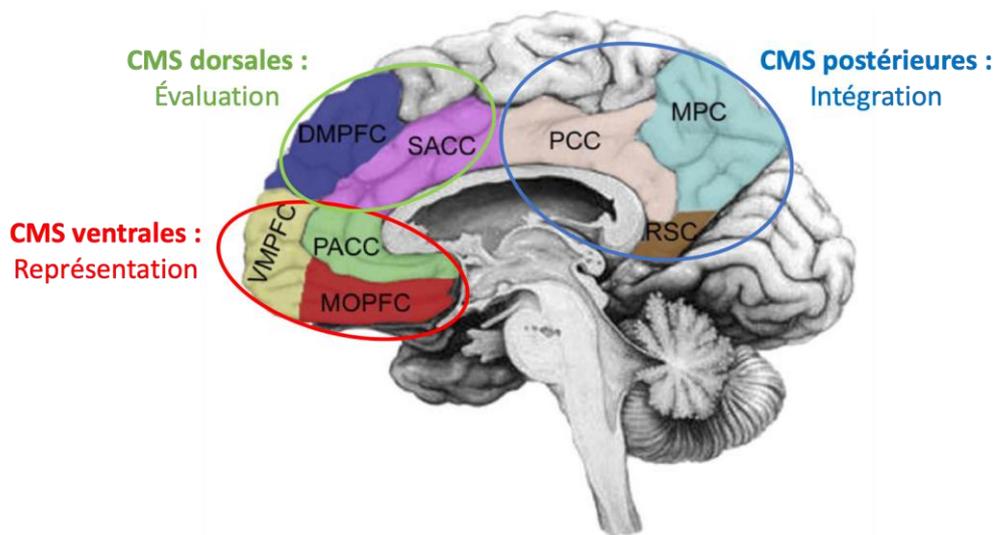


Figure 13 : Implication des structures frontales et corticales médianes (modifié d'après Northoff et al., 2006)

Le MOPFC, PACC et le VMPFC représentent la partie ventrale des CMS, le SACC et le DMPFC la partie dorsale et le PCC, le RSC et le MPC la partie postérieure.

Abréviations : CMS = structures corticales médianes ; MOPFC = cortex préfrontal orbitomédian ; VMPFC = cortex préfrontal ventromédian ; DMPFC = cortex préfrontal dorsomédian ; PACC = cortex cingulaire antérieur pré – et subgénual ; SACC = cortex cingulaire antérieur supragénual ; PCC = cortex cingulaire postérieur ; RSC = cortex rétrosplénial ; MPC = cortex pariétal médian

Le cortex préfrontal ventromédian, le cortex préfrontal orbitomédian et le cortex cingulaire antérieur pré-génual sont apparentés à la partie ventrale des CMS et sont fortement impliqués dans la représentation de stimuli auto référencés (Kjaer et al., 2002). Le cortex préfrontal dorsomédian et le cortex cingulaire antérieur supragénual représentent quant à eux la partie dorsale et sont nécessaires à l'évaluation et à la comparaison de ces stimuli auto référencés avec les informations que l'individu a de lui-même : est-ce que oui ou non ce stimuli me représente (Carter et al., 1998 ; Zysset et al., 2002). Enfin les CMS dorsales, représentées par

le cortex cingulaire postérieur, le cortex rétrosplénial et le cortex pariétal médian, participent à l'intégration des informations. Elles sont souvent apparentées, et plus particulièrement le cortex cingulaire postérieur, à la récupération de souvenirs autobiographiques et à l'intégration de nouvelles informations (Johnson et al., 2002).

L'activation de ces CMS aurait également un rôle prépondérant lors de tâches autobiographiques, attestant à nouveau d'une étroite interaction entre la mémoire et le soi. Associées aux régions pariétales et temporales latérales et médianes, ces CMS seraient impliquées à la fois dans le rappel d'évènements épisodiques, d'évènements autobiographiques et de processus mentaux tels que la théorie de l'esprit (voir **Figure 14**).

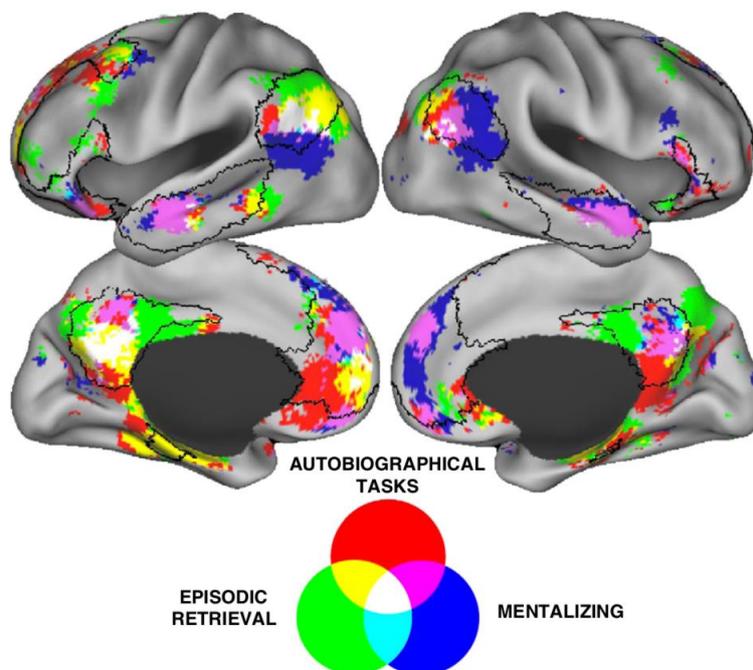


Figure 14 : Représentation visuelle de l'ensemble des régions impliquées lors d'une tâche de mentalisation, de récupération de souvenirs épisodiques ou d'une tâche autobiographique (d'après Andrews-Hanna et al., 2014)

Il semblerait que le d'un rappel d'un événement autobiographique nécessite à la fois (i) la récupération d'un souvenir épisodique spécifique associé à son contexte d'encodage mettant en place un processus d'imagerie mentale ; (ii) une mise en relation de cet élément avec des connaissances autobiographiques sémantiques issues du self tel que décrit précédemment

dans le modèle de Conway ; (3) une réflexion métacognitive permettant de réfléchir sur l'événement que l'individu est en train de revivre (Andrews-Hanna et al., 2014).

Il est intéressant de noter que le profil d'activation mis en évidence lors de ces tâches de récupération de souvenirs épisodiques, autobiographiques ou de mentalisation, est similaire au profil de connectivité d'une personne au repos, désengagée de toute tâche cognitive dirigée vers un but (Andrews-Hanna et al., 2014; Whitfield-Gabrieli et al., 2011). Selon Andrews-Hanna et ses collaborateurs (2014), trois sous-systèmes se distingueraient et permettraient de caractériser ce réseau par défaut : le réseau « central », le système temporel médian et le système préfrontal ventromédian (voir **Figure 15**).

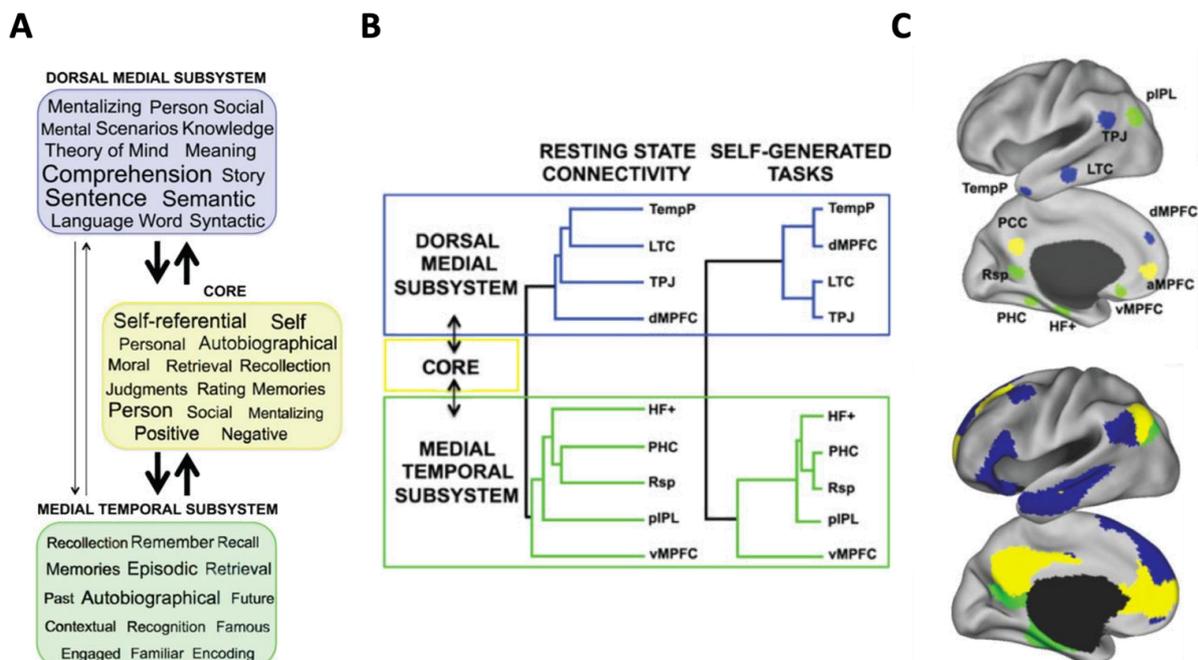


Figure 15 : Rôle du réseau par défaut (d'après Andrews-Hanna et al., 2014)

(A) Fonctions associées à chaque système du réseau par défaut. La taille de la police est proportionnelle à l'implication de cette région dans la tâche considérée. Représentation graphique (B) et anatomique (C) des régions représentant le réseau par défaut.

Abréviations : TempP = pôle temporel ; LTC = cortex temporel latéral ; TPJ = jonction temporo-pariétale ; dmPFC = cortex préfrontal dorsomédian ; HF = formation hippocampique ; PHC = cortex parahippocampique ; RSC = cortex rétrosplénial ; pIPL = lobule pariétal inférieur ; vmPFC, cortex préfrontal ventromédian ; amPFC = cortex préfrontal médian antérieur ; PCC = cortex cingulaire postérieur

Le sous-système temporel médian, représenté par l'hippocampe, le cortex parahippocampique, le cortex rétrosplénial (RSC), le lobe pariétal postérieur inférieur et le cortex préfrontal ventromédian (vmPFC), permettrait la récupération de souvenirs épisodiques et la construction de scènes mentales cohérentes. Le sous-système dorso-médian, quant à lui impliqué dans la réflexion relative à soi et à autrui, comprend le cortex préfrontal dorsomédian, la jonction temporo-pariétale (TPJ) et le cortex temporal latéral. Les structures « centrales », précédemment apparentées au CMS, et ici représentées par le cortex préfrontal antérieur médian (amPFC) et le cortex cingulaire postérieur, permettraient le transfert d'informations entre les 2 sous-systèmes ainsi que la représentation d'informations personnellement pertinentes pour l'individu. Il a ainsi été suggéré que ce réseau par défaut permettrait un voyage spatial, temporel et mental conduisant à des processus d'introspection et d'évaluation des états mentaux d'autrui. Cela permettrait une réactualisation constante des informations contenues dans le self, maintenant un sentiment de continuité du soi au cours du temps.

En résumé...

Le soi serait un ensemble de représentations spécifiques à un individu, regroupant ses pensées, ses expériences vécues, ses buts. Indissociable de la mémoire autobiographique, cette interaction sous-tendrait également des processus mentaux plus complexes tels que la métacognition.

Les structures cérébrales impliquées dans le soi et la mémoire autobiographique seraient très proches de celles retrouvées lors de la découverte du réseau par défaut. Ce réseau, composé de régions fortement connectées entre elles lorsque que le sujet est désengagé de toutes tâches cognitives, permettrait la mise en place de processus introspectifs et une mise à jour du soi au cours du temps. Une implication toute particulière des régions corticales médianes, représentées par le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal antéromédian, permettrait le transfert d'informations entre les régions temporales impliquées dans les processus autobiographiques et les régions préfrontales dorsales impliquées dans les processus d'évaluation et de jugement de l'information.

Comme précédemment décrit dans le chapitre ***II.1.4.3***, il semblerait qu'une atteinte initiale de ces régions, et plus particulièrement du cortex cingulaire postérieur, soit retrouvée dans la maladie d'Alzheimer. Une atteinte structurelle et fonctionnelle de ces régions ne pourrait-elle pas être à l'origine de cette absence de conscience que le patient peut avoir de ses propres difficultés cognitives ?

II.3 PHENOMENE D'ANOSOGNOSIE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

II.3.1 Concepts théoriques de l'anosognosie

Les premiers constats d'une absence de conscience vis-à-vis d'un déficit neurologique ont été rapportés par von Monakow en 1885 puis par Dejerine et Viallet en 1893 chez des patients présentant une cécité corticale. Cependant, à cette époque, ce phénomène ne fut pas considéré comme un phénomène à part entière mais plutôt comme faisant partie intégrante de la pathologie. En 1896 puis en 1898, Gabriel Anton apporta des descriptions plus détaillées et considéra cela comme un symptôme indépendant du dysfonctionnement neurologique (Anton, 1899). Ce ne sera finalement qu'en 1914 que le terme « anosognosie » (du grec *-a-*, « sans » ; *nosos*, « maladie » ; *gnosis*, « connaissance ») sera employé par Babinski pour décrire un « *manque de connaissance de la maladie* » de la part des patients. Si l'anosognosie fut initialement décrite chez des patients présentant une cécité corticale ou une hémiplégie, le terme est maintenant utilisé afin de relater l'absence de conscience de différents troubles neurologiques : sensoriels, moteurs, perceptifs, affectifs ou encore cognitifs (Antoine et al., 2004; Kotler-Cope et Camp, 1995). Ce phénomène est notamment rapporté à la suite d'une lésion cérébrale, d'un traumatisme crânien ou encore dans le cas de démences. Ces manifestations cliniques sont donc fortement dépendantes de l'atteinte considérée. Certains auteurs ont tout d'abord vu ce trouble comme un phénomène unitaire ne pouvant s'expliquer que par une absence ou une présence de conscience. Or, quelques années plus tard, cette conception de l'anosognosie fut revue en définissant celle-ci comme pouvant atteindre de manière spécifique un ou plusieurs déficits (Agnew et Morris, 1998; Gil et al., 2001; Morris et Mograbi, 2013). Dans le cas de démences, ce phénomène touche principalement le domaine cognitif avec une absence de conscience des difficultés mnésiques plus marquée chez les patients atteints d'une MA et une absence de conscience des difficultés exécutives pour les patients atteints d'une dégénérescence fronto-temporale (DFT).

En 1998, sur la base du modèle DICE (« Dissociable Interactions and Conscious Experience », (McGlynn et Schacter, 1989), Agnew et Morris définirent le modèle CAM (« Cognitive Awareness Model ») appliqué à la maladie d'Alzheimer (voir **Figure 16**). Revu plusieurs fois (Hannesdottir et Morris, 2007; Morris et Mograbi, 2013; Morris et Hannesdottir, 2004), ce modèle tente d'expliquer comment certaines étapes du fonctionnement cognitif pourraient conduire à ce phénomène d'anosognosie. Pour cela, les auteurs partent du postulat que la

conscience qu'a un individu de ses connaissances et aptitudes résulte, lors de la réalisation d'une tâche, d'une comparaison entre les performances actuelles et les performances passées. Pour cela, 4 acteurs principaux entrent en jeu : la mémoire de travail/mémoire épisodique « *Working/episodic memory* », un mécanisme comparateur, « *Cognitive Comparator Mechanisms, (CCMs)* », une base de données personnelles, « *Personal Database, (PDB)* », et un système de conscience métacognitif, « *Metacognitive Awareness System, (MAS)* ». Au cours de la réalisation d'une tâche, les informations vont dans un premier temps être stockées au sein du module de mémoire de travail/mémoire épisodique. À partir de ces informations, le mécanisme comparateur évoluant sous le contrôle du système exécutif va comparer les performances réalisées au temps « t », qui sont temporairement stockées en mémoire de travail/mémoire épisodique, avec les performances antérieures habituellement réalisées pour cette même tâche. Ces connaissances antérieures sont stockées au sein de la base de données personnelles et représentent l'ensemble des connaissances qu'a un individu vis-à-vis de ses compétences. Si les performances au temps « t » ne sont pas en adéquation avec les informations stockées dans cette PDB, celle-ci va se mettre à jour afin d'intégrer les nouvelles informations acquises. Ces changements de performances seront ensuite rendus conscients à l'aide du système de conscience métacognitif. La détection puis l'encodage de ces situations d'échec vont notamment être primordiaux afin que l'individu adapte son comportement aux situations futures (exemple : « *Je me suis perdu pour aller au centre commercial alors que je connais pourtant bien la route. La prochaine fois il serait plus prudent de prendre le GPS.* » (Morris & Mograbi, 2013)).

Selon ce modèle, 3 types d'anosognosies pourraient ainsi être distinguées selon le composant atteint : *l'anosognosie exécutive, l'anosognosie mnésique et l'anosognosie primaire.*

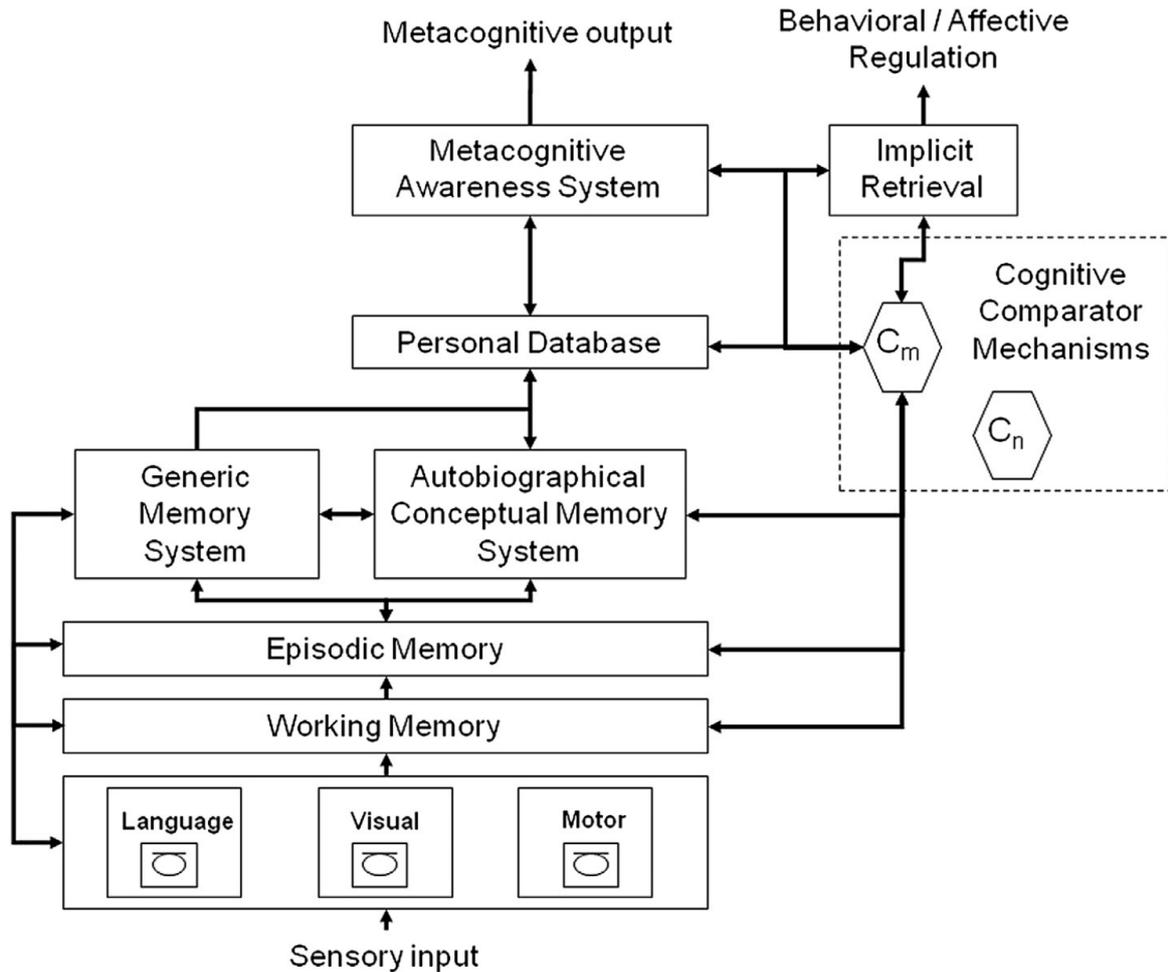


Figure 16 : Modèle CAM (Agnew et Morris, 1998, et adapté de Morris et Mograbi, 2013)

L'anosognosie exécutive résultant d'une atteinte du mécanisme comparateur rendrait impossible l'évaluation de la cohérence entre les performances réalisées au temps « t » et celles contenues dans la PDB. L'anosognosie mnésique serait due à une absence de mise à jour de la PDB ne permettant pas l'intégration de nouveaux changements de performances pourtant bien perçus par le système comparateur. Enfin, l'anosognosie primaire toucherait uniquement le système de conscience métacognitive suggérant ainsi une préservation des sous-systèmes (exécutifs et mnésiques). L'individu est alors incapable de se rendre compte de la différence entre la performance produite au temps « t » et celle habituellement réalisée. Ce type d'anosognosie fait place à une conscience dite implicite. Compliquée à mettre en évidence, elle se manifesterait notamment par la mise en place de changements comportementaux et affectifs sans que l'individu ne puissent les expliquer.

L'ensemble de ces mécanismes, et tout particulièrement le mécanisme comparateur, reste très sensible aux processus émotionnels. La révision du modèle CAM, en 2013 (Morris et Mograbi, 2013), permet notamment d'inclure cet aspect motivationnel/émotionnel souvent altéré chez les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer. Un patient apathique portera alors une attention moindre lors de la réalisation d'une tâche, rendant la détection de l'erreur et l'encodage de l'information moins performants (Rosen, 2011).

II.3.2 Méthodes d'évaluation

De nombreuses méthodes d'évaluation sont actuellement utilisées pour tenter de mieux comprendre ce phénomène d'anosognosie. Elles se distinguent en deux catégories afin d'étudier les deux formes de connaissances métacognitives précédemment décrites (monitoring et méta-level). Les mesures dites dépendantes de la tâche vont permettre d'apprécier le niveau « monitoring » faisant référence au mécanisme comparateur. De leur côté, les mesures dites globales vont permettre d'apprécier le niveau « méta-level » faisant référence à la base de données personnelles.

II.3.2.1 Évaluations congruentes à la tâche

Les méthodes dites congruentes à la tâche sont principalement basées sur l'estimation des performances, avant (prédiction) et/ou après (postdiction) la réalisation d'une tâche. Ces estimations peuvent être liées au rappel ou à la reconnaissance d'items pris individuellement. On parle alors de pré/post-dictions « item – par – item » souvent évaluées à l'aide des méthodes suivantes : *Feeling of Knowing* (FOK), *Judgement of Learning* (JOL) ou *Judgement of Confidence* (JOC).

Le FOK se déroule au cours de la phase de rappel d'une épreuve de mémoire épisodique ou sémantique (Hart, 1965). Dans le cas d'un item non rappelé, le participant doit juger de sa capacité à reconnaître ce même item lors de la phase de reconnaissance. Cette évaluation met donc en jeu l'utilisation de feedbacks de ses propres performances mnésiques associés à la tâche en cours de réalisation. Contrairement au FOK, le JOL va intervenir au cours de la phase d'encodage. Le participant doit juger, durant cette phase, de sa capacité à rappeler les nouveaux items encodés (Brandt et al., 2018). Les participants doivent ici estimer les performances qu'ils vont faire à posteriori. Cela implique un jugement basé sur les connaissances qu'ils possèdent de leurs compétences pour estimer le plus fidèlement possible

leur performance future. Le JOC, complémentaire à ces deux premières approches, est utilisé après la phase de rappel ou de reconnaissance (Brandt et al., 2018). Basée sur la force de la trace mnésique lors de l'encodage, cette méthode va nécessiter un jugement rétrospectif afin que le participant établisse le degré de confiance qu'il porte aux réponses apportées lors de la phase de rappel et/ou de reconnaissance.

Ces prédictions et/ou postdictions peuvent également être établies à l'aide de l'échelle de Likert (en 5 points par exemple). On parlera alors d'estimation globale des performances. L'épreuve est ainsi prise dans sa globalité et le participant juge alors, en amont et/ou en aval, la qualité de sa performance qui peuvent aller de « très mauvaise » à « très bonne ». Cela permet notamment l'établissement de ratios tels que le « Memory Performance Ratio », calculé de la façon suivante : $\frac{\text{prédiction ou postdiction}}{\text{performance}}$ (Morris et al., 2015). Ainsi, plus le participant est précis, plus le score sera faible.

Ces approches permettent ainsi d'apprécier le fonctionnement du processus de monitoring et d'établir en temps réel si le participant est capable de revoir son estimation à la baisse ou à la hausse. Ces évaluations sont tout de même sujettes aux biais méthodologiques incluant des mécanismes d'apprentissage (Ansell et Bucks, 2006) ou des réponses automatiques sans de réelles introspections du participant sur ses performances.

II.3.2.2 Évaluations indépendantes à la tâche

Ces évaluations, contrairement aux précédentes, sont réalisées en absence d'activités cognitives simultanées et sont basées sur l'utilisation de questionnaires ou d'entretiens cliniques semi-structurés avec le patient (Antoine et al., 2004). Cependant, bien qu'utilisée, la cotation directe de l'anosognosie par le clinicien reste tout de même minoritaire. La part de subjectivité reste importante, rendant la reproductibilité entre les études limitée (Antoine et al., 2004; Wilson et al., 2016).

De nombreuses échelles telles que : *The Cognitive difficulties Scale* (McNair et Kahn, 1983; Poitrenaud et al., 1997), *Anosognosia Questionnaire for Dementia* (AQ-D, Migliorelli et al., 1995), *The Memory Awareness Rating Scale* (MARS, Clare et al. 2002) ou le *Questionnaire d'Auto évaluation de la Mémoire* (QAM, Van der Linden 1989) sont notamment utilisées afin d'évaluer le fonctionnement de la mémoire ou autres fonctions cognitives dans des situations de la vie quotidienne. L'auto-évaluation réalisée par le patient est alors confrontée à celle de

l'aidant (hétéro évaluation), généralement un conjoint ou un enfant. Une divergence entre les deux évaluations peut ainsi être le reflet d'une mauvaise mise à jour de la base de données personnelles. Cette approche ne permet toutefois pas de connaître l'origine de cette mauvaise mise à jour. Un biais méthodologique important réside tout de même dans l'utilisation de l'hétéro évaluation, à savoir la subjectivité de l'aidant. Il a notamment été reporté dans la littérature l'existence d'une corrélation positive entre la présence d'un sentiment de fardeau de la part de l'aidant et l'anosognosie (Debettignies et al., 1990). Afin de pallier cette subjectivité, certains auteurs s'affranchissent de cette hétéro évaluation. Pour cela, l'auto-évaluation est directement comparée à la performance réalisée par le sujet pour une tâche donnée (Perrotin et al., 2015). Cette méthode reste cependant moins utilisée que les précédentes.

II.3.3 Notions épidémiologiques

II.3.3.1 Prévalence

Le phénomène d'anosognosie touche environ 70% de la population atteinte de démence (Mograbli et al., 2012) avec une proportion plus importante chez les patients atteints de dégénérescence fronto-temporale (Salmon et al., 2008). Bien que la présence de ce trouble soit moindre dans la maladie d'Alzheimer, il est tout de même rapporté dans 20 à 70% des cas (Antoine et al., 2004; Orfei et al., 2010; Starkstein, 2014). Cette prévalence reste néanmoins difficile à estimer à cause des diverses méthodes d'évaluation employées et de l'hétérogénéité des patients recrutés. Certains auteurs suggèrent en effet que le phénomène d'anosognosie serait lié au stade de la maladie. Une récente revue, regroupant 14 études, a notamment rapportée que les patients MCI présentaient un niveau de conscience comparable à celui des sujets sains âgés (Piras et al., 2016). En accord avec ces auteurs, Orfei et collaborateurs (2010) notent que seulement 3% des patients MCI présenteraient un trouble de la conscience contre 42% des patients atteints d'une MA à un stade modéré. Par ailleurs, une fréquence de 10% chez des patients à un stade MCI (Clinical Dementia Rating, CDR = 0.5), 31% à un stade léger (CDR = 1), 50% à un stade modéré (CDR = 2) et 57% à un stade sévère a été rapportée par Starkstein et ses collaborateurs (2006). Cependant, d'autres auteurs suggèrent des résultats opposés avec une présence d'anosognosie dès le stade MCI, sans différence avec le groupe MA modéré (Senturk et al., 2017; Vogel et al., 2005; Vogel et al., 2004). Un lien entre le score d'anosognosie et la sévérité de la pathologie évaluée à l'aide du

MMSE a également été rapporté par certains auteurs (Kashiwa et al., 2005), ne faisant toutefois pas l'unanimité (Hanyu et al., 2008; Perrotin et al., 2015; Shibata et al., 2008).

II.3.3.2 Données démographiques

Une fois encore, la littérature reste hétérogène concernant le lien entre les facteurs démographiques et le phénomène d'anosognosie. Bien qu'une majorité des études ne démontre pas de lien entre l'âge, le niveau socio-culturel et l'absence de conscience des difficultés (Hanyu et al., 2008; Perrotin et al., 2015; Shibata et al., 2008), certains auteurs en revanche estiment qu'il existe une corrélation positive entre ces facteurs (Kashiwa et al., 2005; Orfei et al., 2010).

Il semblerait également que le contexte culturel impacte la prévalence de ce trouble. En effet, dans une étude incluant 897 patients atteints de démence, les auteurs ont démontré que la présence d'anosognosie, au sein de cet échantillon, était différente selon les origines culturelles des patients (Mograbi et al., 2012). Une proportion plus élevée de patients anosognosiques était retrouvée en Inde (81.2%) comparativement à l'Amérique latine (72%) ou à la Chine (63.5%). Le cas spécifique de la maladie d'Alzheimer n'a cependant pas été examiné dans cette étude.

II.3.4 Corrélatifs cliniques de l'anosognosie

Malgré le fait que certaines hypothèses sur l'origine de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer fassent plus consensus que d'autres, les substrats neuronaux de ce phénomène restent tout de même imprécis à ce jour. Mograbi et ses collaborateurs émettent l'hypothèse que cette absence de conscience de ses propres déficits cognitifs pourrait être attribuée à une absence de mise à jour de la base de données personnelles (Mograbi et al., 2009). Les nouvelles informations concernant un changement de performance ne seraient donc pas intégrées, conduisant ainsi le mécanisme comparateur à se référer aux performances précédant l'arrivée de la maladie. Les auteurs parlent alors de « soi pétrifié » (« *Petrified Self* »). Cette absence de mise à jour pourrait être d'origine multiple : exécutive, mnésique, émotionnelle.

II.3.4.1 Anosognosie et troubles cognitifs

Comme décrit précédemment dans le chapitre **II.1.3.1**, bien que la maladie d'Alzheimer soit caractérisée par une altération mnésique initiale et prédominante, le versant exécutif n'en

reste pas moins altéré. Le lien entre ces troubles cognitifs et l'absence de conscience de ses déficits a donc été investigué mais les résultats de la littérature restent très hétérogènes. Certains auteurs mettent en évidence un lien entre la présence d'anosognosie et les troubles de mémoire antérograde verbale (Antoine et al., 2019; Starkstein et al., 2006) ou les troubles de mémoire épisodique (Salmon et al., 2006). Cependant les études mettant en exergue un lien avec les altérations mnésiques restent peu nombreuses. En 2013, Amanzio et al., étudièrent ce phénomène d'anosognosie chez 117 patients (MMSE entre 19 et 24) à l'aide du questionnaire AQ-D. Aucun lien n'a cependant été montré entre une altération de la mémoire épisodique, évaluée à l'aide du rappel d'une courte histoire, et le phénomène d'anosognosie. Les auteurs suggèrent ainsi que les troubles mnésiques ne seraient pas la cause de cette anosognosie mais viendraient uniquement l'entretenir. En revanche, à la suite de leurs analyses en composantes principales, ces auteurs ont mis en évidence le fait qu'une altération des fonctions exécutives, et plus particulièrement un trouble de l'inhibition, de la flexibilité et du self-monitoring, seraient de bons prédicteurs d'une absence de conscience. Un trouble de l'inhibition a également été mis en évidence par Kashiwa et al. (2005), à l'aide du test de Stroop. En revanche, aucun lien entre la flexibilité et l'anosognosie n'a été noté dans cette étude. Les études rapportant un lien entre les altérations exécutives et l'anosognosie sont ainsi plus nombreuses (Amanzio et al., 2011; Lopez et al., 1994; Tondelli et al., 2018) mais ne font toutefois pas l'unanimité.

L'estimation des performances congruentes à la tâche permet d'appréhender de façon plus précise l'aspect exécutif du phénomène d'anosognosie et plus particulièrement l'évaluation *online* du mécanisme comparateur. Une étude s'intéressant à ce mécanisme et très souvent citée dans la littérature est celle d'Ansell et Bucks (2006). Dix-huit participants contrôles et 18 patients souffrant d'une MA débutante ont été inclus dans l'étude. Une évaluation globale de la conscience a d'abord été réalisée à l'aide de l'échelle AMIS (« *awareness of memory impairment scale* »), remplie à la fois par le patient et l'aidant. Il leur a ensuite été demandé de prédire le nombre de mots qu'ils pourraient rappeler sur une liste de 10 mots, avant (prédiction pré-liste) et après (prédiction post-liste) que cette liste leur soit présentée. À la suite de la phase de rappel de la liste de mots, les participants devaient à nouveau estimer le nombre de mots qu'ils avaient pu rappeler (postdiction). Cette procédure a été réalisée pour 3 listes de mots après lesquelles il leur a été demandé de remplir à nouveau l'échelle AMIS

ainsi que 20 minutes plus tard. Les auteurs ont ainsi rapporté que (1) les patients estimaient moins bien leurs performances avant la réalisation de la tâche que les participants contrôles, mais qu'ils étaient cependant capables d'ajuster leurs estimations post-tâche (un effet d'apprentissage au cours des essais est toutefois à noter) ; (2) que les patients avaient des difficultés à estimer leurs capacités cognitives dans la vie quotidienne (échelle AMIS) mais qu'ils étaient toutefois capables de généraliser leurs bonnes capacités de métacognition locale à un niveau global à la fin du bilan ; (3) cette précision tendait cependant à diminuer après un délai de 20 minutes. Ces résultats étaient ainsi plus en faveur d'une mauvaise consolidation de l'information issue du mécanisme comparateur plutôt que d'une altération de ce dernier. Afin de vérifier cette hypothèse, Stewart et al. (2010) ont reproduit sensiblement la même étude avec cette fois-ci un délai d'une heure et non de 20 minutes entre la réalisation de la tâche et l'estimation des performances. Tout comme Ansell et Bucks, les auteurs ont noté un ajustement de l'estimation tout de suite après la tâche. Cependant cette estimation revenait à un niveau basal après un délai d'une heure. D'autres auteurs ont également montré des résultats similaires avec une estimation *online* des performances effectives mais une absence de consolidation de ces informations (Mimura, 2008).

D'après Morris et Mograbi (2013), le phénomène d'anosognosie pourrait ainsi s'expliquer par une absence de mise à jour de la PDB sous-tendue par une altération des fonctions mnésiques. Alors qu'un trouble de la consolidation pourrait expliquer cette absence de mise à jour, une altération des processus de recollection pourrait également expliquer ce « soi pétrifié ». En effet, les patients n'étant pas capables de récupérer les souvenirs épisodiques autobiographiques, le processus de familiarité va alors prendre le dessus, faisant ainsi appel aux connaissances anciennes qu'ils ont d'eux-mêmes et qui ont déjà été sémantisées. Il reste tout de même une hypothèse principale qui pourrait expliquer une absence de mise à jour de la PDB : l'aspect émotionnel. La valence émotionnelle lors de la réalisation d'une tâche va en effet moduler l'encodage et la consolidation d'une information au sein de la PDB. De plus, si cette information n'est pas en adéquation avec le self à long terme de l'individu, il est possible que celle-ci ne soit alors pas conservée par le self de travail.

II.3.4.2 Anosognosie et troubles psycho-comportementaux

Des comportements désinhibés et dangereux ont souvent été rapportés dans la littérature chez des patients souffrant d'une MA et présentant une anosognosie (Migliorelli et al., 1995;

Starkstein et al., 2007). Bien que cela ne soit pas rapporté par tous les auteurs, il n'est pas rare de constater que l'apathie et la dépression sont également deux facteurs étroitement liés au phénomène d'anosognosie. En effet, une dépression minorée associée à une présence d'anosognosie a souvent été rapportée (Conde-Sala et al., 2013; Kashiwa et al., 2005). Plusieurs auteurs ont également mis en évidence une apathie plus prononcée chez les patients MA anosognosiques. Les patients, n'intégrant pas ces changements de performances lors de la réalisation de certaines tâches, se heurtent perpétuellement aux mêmes échecs, entraînant alors une apathie (Starkstein et al, 2007). D'après Rosen (2011), ces modifications émotionnelles sont très importantes et pourraient moduler le self-monitoring (voir **Figure 17**). Un patient présentant une absence de motivation portera moins d'importance sur la tâche en cours de réalisation, le conduisant ainsi à une comparaison *online* moins efficace. En cas d'échec, la valence émotionnelle est généralement modifiée, permettant par la suite un meilleur encodage de l'information. Ces auteurs suggèrent toutefois qu'une absence de réaction émotionnelle à la suite d'une détection de l'erreur pourrait également participer à un encodage moins performant de l'information.

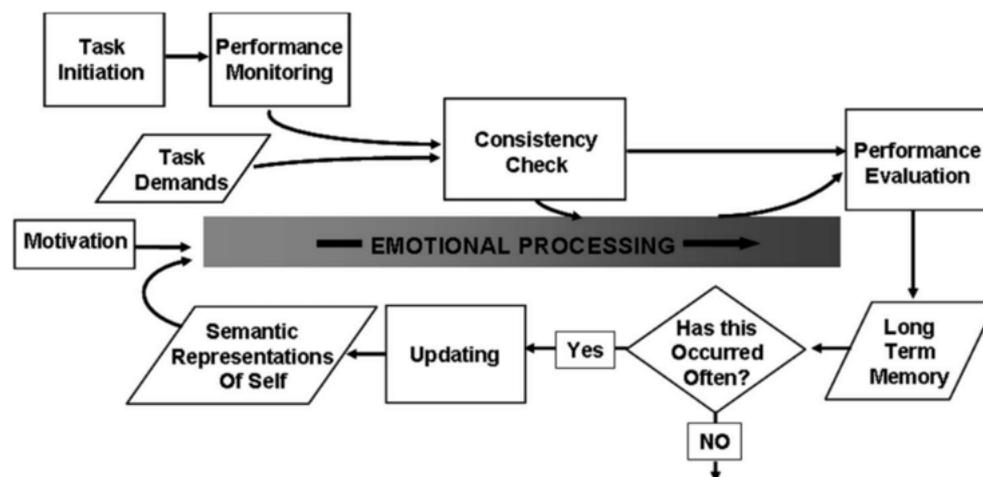


Figure 17 : Modèle du self monitoring adapté au phénomène d'anosognosie (d'après Rosen, 2011)

Dans une récente étude, Bertrand et ses collaborateurs (2016) se sont intéressés à cette valence émotionnelle et ont rapporté des résultats en accord avec la seconde hypothèse du modèle de Rosen. Un paradigme d'échec-succès a été mis en place pour cette étude, avec soit la réalisation d'épreuves mnésiques, soit la réalisation d'épreuves basées sur les temps de réaction. Les auteurs ont mis en évidence que le profil émotionnel était le même avant et après la réalisation de tâches basées sur les temps de réaction. Cependant, la situation de

mise en échec lors d'une épreuve mnésique conduisait à une humeur négative chez le participant ainsi qu'à une amélioration de la prise de conscience de leurs difficultés.

L'ensemble des données présentées dans ce chapitre reflètent ainsi le manque de consensus sur les possibles origines de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer. Il semble donc que plusieurs causes puissent mener à l'émergence de ce phénomène et que les apports neuro-anatomiques soient indispensables pour tenter de comprendre pleinement la complexité de ce phénomène.

II.3.5 Corrélat anatomo-fonctionnels de l'anosognosie

La méta-analyse menée par Mondragón et ses collaborateurs en 2019 atteste une fois de plus de la riche hétérogénéité des résultats retrouvés dans la littérature. Cette méta-analyse a été menée à partir de 25 études ayant utilisé l'imagerie TEP-FDG, SPECT et l'IRM fonctionnelle d'activation ou de repos pour étudier les substrats anatomo-fonctionnels de l'anosognosie. Malgré l'hétérogénéité des résultats, présentés sur la **Figure 18**, il est tout de même intéressant de noter que le profil d'altération semble similaire aux régions préalablement citées dans le chapitre **II.2.4**, qui pour rappel, sont impliquées dans les processus de mémoire autobiographique, du self ou du réseau par défaut. De façon générale, une atteinte des structures corticales médianes, pariétales et temporales est ainsi retrouvée en lien avec le phénomène d'anosognosie. Selon le type d'imagerie utilisé, il pourra être observé soit une atteinte de régions spécifiques (i.e. IRM structurelle ou fonctionnelle d'activation, TEP-FDG, SPECT), soit des modifications de connectivité fonctionnelle entre ces régions (IRMf de repos ou d'activation).

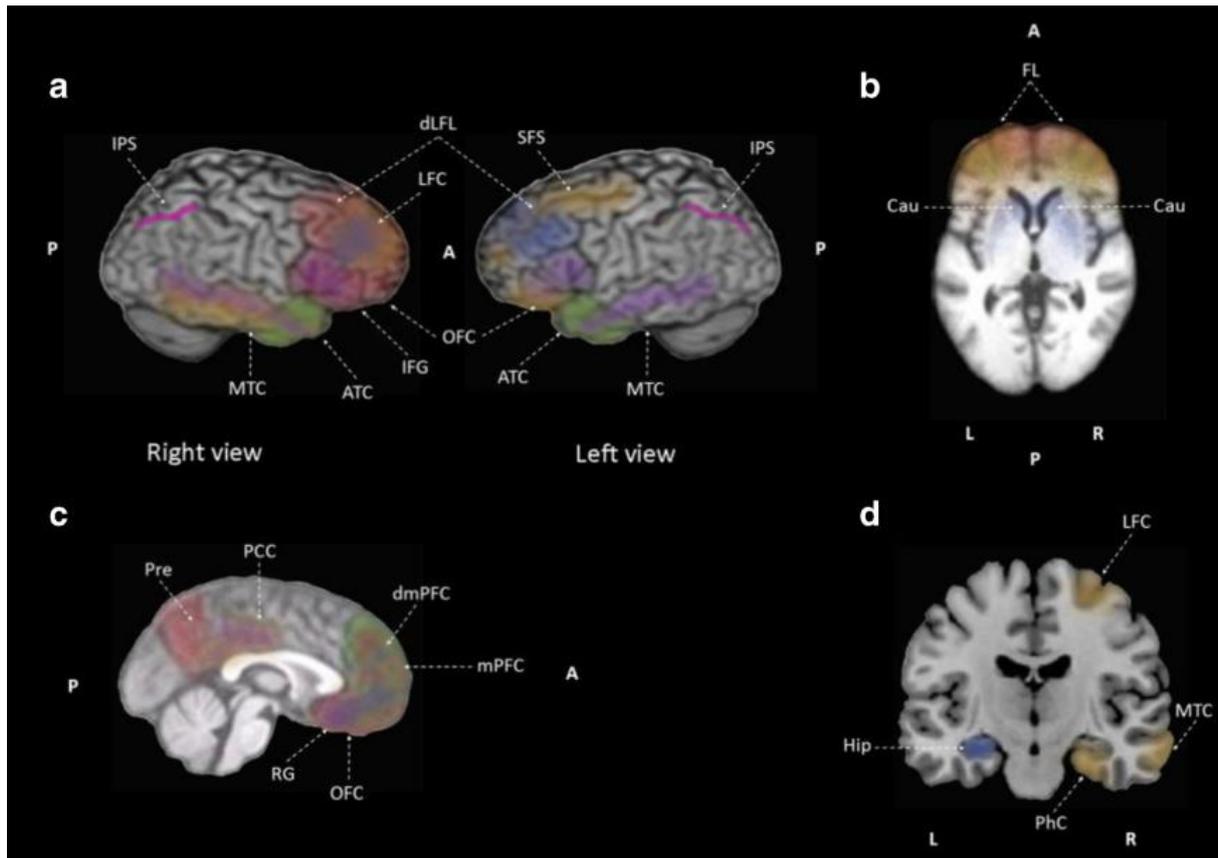


Figure 18 : Représentation graphique des corrélats neuronaux de l'anosognosie chez des patients MA à un stade léger à modéré (d'après la méta-analyse de Mondragón et al., 2019)

L'hypoperfusion en lien avec l'anosognosie est représentée en rouge, l'hypométabolisme en orange, l'hypoactivation en vert, l'hyperactivation en rose, la diminution de connectivité fonctionnelle intra-réseau en bleu et la diminution de connectivité fonctionnelle inter-réseaux en violet.

Abréviations : LFC = cortex frontal latéral ; mPFC = cortex préfrontal médian ; OFC = cortex orbitofrontal ; dLFL = lobe frontal dorsolatéral ; Pre = précunéus ; IFG = gyrus frontal inférieur ; IPS = sulcus intrapariétal ; ATC = cortex temporal antérieur ; PCC = cortex cingulaire postérieur ; RG = gyrus rectus ; Hip = hippocampe ; PhC = cortex parahippocampique ; MTC = cortex temporal moyen ; Cau = noyaux caudés ; FL = lobes frontaux ; SFS = sulcus frontal supérieur ; dmPFC = cortex préfrontal dorsomédian ; (a) vue latérale ; (b) vue axiale ; (c) vue sagittale ; (d) vue coronale

Abréviations : L = Gauche ; R = Droite ; P = Postérieur ; A = Antérieur

II.3.5.1 Anosognosie : une altération spécifique

II.3.5.1.1 Imagerie structurelle, métabolique et de perfusion

Tout comme les études portant sur l'étude des substrats cognitifs de l'anosognosie, les résultats en imagerie (TEP, SPECT et IRM) objectivent une altération de structures impliquées dans le soi, les fonctions mnésiques ou les fonctions exécutives en lien avec le phénomène d'anosognosie. Il a ainsi pu être mis en évidence une hypoperfusion, un hypométabolisme et/ou une diminution de la densité de substance grise au sein du cortex orbitofrontal (Hanyu

et al., 2008; Perrotin et al., 2015; Salmon et al., 2006; Shibata et al., 2008), du cortex préfrontal ventro-médian (Rosen et al., 2010), du gyrus frontal supérieur (Fujimoto et al., 2017), du cortex frontal inférieur (Spalletta et al., 2014), du cortex préfrontal droit (Sedaghat et al., 2010; Tagai et al., 2018), de la jonction temporo-pariétale (Salmon et al., 2006; Tagai et al., 2018), du cortex pariétal inférieur droit (Sedaghat et al., 2010) et gauche (Hanyu et al., 2008), du cortex cingulaire antérieur (Hanyu et al., 2008; Spalletta et al., 2014) et postérieur (Perrotin et al., 2015), du précunéus (Mimura et Yano, 2006; Perrotin et al., 2015), du cortex cingulaire postérieur (Bertrand et al., 2018; Perrotin et al., 2015; Vannini et al., 2017), des structures temporales médianes (Salmon et al., 2006; Sedaghat et al., 2010; Spalletta et al., 2014; Tondelli et al., 2018), et de l'hippocampe droit (Tondelli et al., 2018; Vannini et al., 2017).

Une atteinte des régions fronto-temporo-pariétales est ainsi majoritairement reportée. Bien que minoritaires, certains auteurs mettent également en évidence une atteinte du cortex insulaire droit, impliqué dans les processus de détection consciente de l'erreur (Cosentino et al., 2015), ou du vermis du cervelet, à la fois impliqué dans les processus cognitifs mais aussi dans les processus émotionnels (Spalletta et al., 2014).

II.3.5.1.2 Imagerie fonctionnelle d'activation

L'apport de l'IRM fonctionnelle a notamment permis d'étudier le fonctionnement des différentes aires cérébrales lors de la réalisation d'une tâche. En 2013, lors d'une acquisition fonctionnelle, Zamboni et ses collaborateurs ont demandé à 17 patients MA et 17 patients MCI de juger si les 36 adjectifs qui leurs étaient présentés (caractéristiques cognitives, comportementales et physiques) leur correspondaient (condition « soi ») et s'ils correspondaient à leur aidant (condition « autre »). Les aidants ont également répondu à ces interrogations afin de calculer des scores différentiels pour les deux conditions. Les auteurs ont ainsi pu mettre en évidence que les patients MA présentaient des scores différentiels supérieurs uniquement pour la condition « soi », et dans cette condition seulement, une diminution de l'activité cérébrale était retrouvée au sein du cortex préfrontal médian et des régions temporales antérieures comparativement aux sujets MCI et contrôles. Le niveau d'activation du cortex préfrontal médial corrélait également avec le degré d'anosognosie évalué avec l'AQ-D. Dans les mêmes années, une autre étude a mis en évidence une diminution de l'activation au sein du cortex cingulaire antérieur, du cortex préfrontal rostral, du gyrus temporal moyen et supérieur gauche, du gyrus post-central droit, des aires corticales

associatives, du striatum et du cervelet lors de la réalisation d'une tâche recrutant les processus d'inhibition, à savoir le Go/No-Go (Amanzio et al., 2011). Ces auteurs suggéraient alors une diminution du recrutement des régions cingulo-frontales et pariéto-temporales.

Ces études ne se sont toutefois pas intéressées aux modifications de connectivité qu'il pouvait exister entre ces régions. Certaines études ont ainsi pu montrer que l'altération d'une de ces régions pouvait conduire à une diminution de connectivité avec le reste des aires cérébrales.

II.3.5.2 Atteinte de la connectivité fonctionnelle dans l'anosognosie

Contrairement à la mise en évidence de lien entre l'altération structurelle et/ou fonctionnelle d'une structure et le phénomène d'anosognosie, très peu d'auteurs, 4 études à notre connaissance, se sont intéressés à l'étude de la connectivité fonctionnelle chez des patients MA présentant des troubles de la conscience. La première étude s'intéressant à la connectivité fonctionnelle en lien avec l'auto-évaluation des capacités mnésiques est l'étude de Ries et collaborateurs (2012), incluant 12 patients allant d'un stade MCI à MA débutant. Une diminution de la connectivité en lien avec une diminution des capacités d'auto-évaluation a ainsi été rapportée entre la région d'intérêt, à savoir le cortex préfrontal médian et le cortex cingulaire antérieur subgénual, le cortex préfrontal dorsolatéral bilatéral, les noyaux caudés bilatéraux et l'hippocampe postérieur gauche. Des résultats semblables ont été retrouvés dans une étude plus récente menée par Perrotin et ses collaborateurs (2015) en combinant le TEP-FDG et l'IRM fonctionnelle au repos chez 23 patients MA. Une diminution du métabolisme glucidique au sein du cortex cingulaire postérieur et du cortex orbitofrontal en lien avec l'anosognosie a été objectivée par les auteurs. Ces deux régions, prises comme régions de référence pour étudier la connectivité fonctionnelle, ont également permis aux auteurs de mettre en évidence qu'il existait une diminution de la connectivité au sein et entre ces régions ainsi qu'avec les régions temporales (hippocampe gauche). La diminution de connectivité entre les régions impliquées dans le self, les fonctions exécutives et les processus mnésiques conduisait ainsi à suggérer qu'une altération des processus de comparaison et des processus d'intégration des nouvelles informations au sein de la base de données personnelles pourrait être à l'origine de ce phénomène d'anosognosie. Récemment, Antoine et al., ont également pu mettre en évidence qu'il existait une diminution de la connectivité entre les régions temporales médianes (i.e. structures hippocampiques et parahippocampiques) et les

structures temporales latérales, pariétales inférieures et préfrontales ventromédianes (voir **Figure 19**) (Antoine et al., 2019).

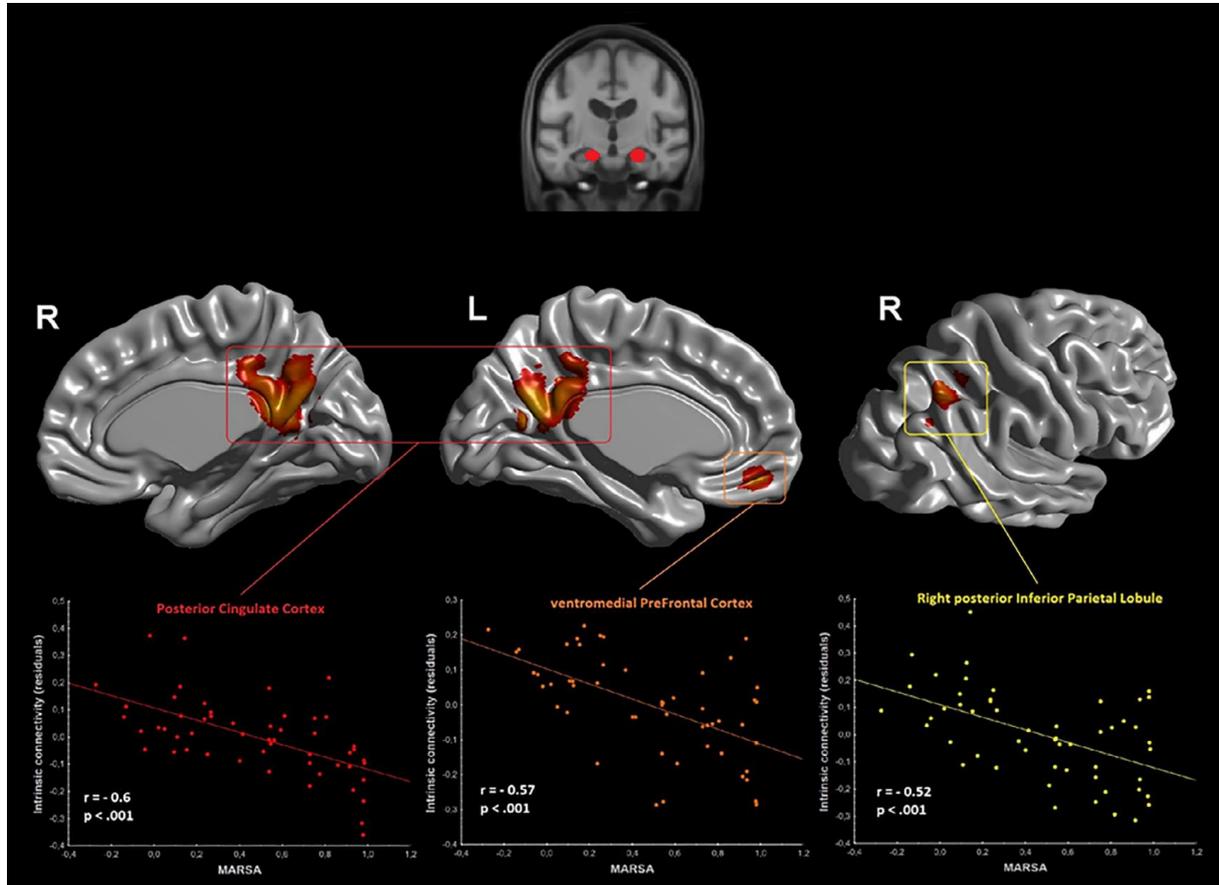


Figure 19 : Diminution de la connectivité fonctionnelle entre les structures hippocampiques et le cortex cingulaire postérieur, le cortex préfrontal ventromédian, et le lobule pariétal inférieur droit en lien avec l'anosognosie (d'après Antoine et al., 2019)

Le score d'anosognosie est ici calculé à partir du questionnaire MARS (Memory Awareness Rating Scale)

Cette altération de connectivité en lien avec le phénomène d'anosognosie ne serait pas uniquement présente à des stades débutants ou modérés de la maladie d'Alzheimer mais se démarquerait dès le stade MCI. Vannini et ses collaborateurs (2017) se sont intéressés aux altérations métaboliques et fonctionnelles chez 31 patients MCI amnésiques et 251 sujets contrôles. Tout comme Perrotin et al., l'index d'anosognosie a été obtenu en calculant un score de divergence entre le score subjectif (i.e. questionnaire) et le score objectif (performance à l'échelle de Wechsler). Les auteurs ont ainsi mis en évidence un trouble de la conscience chez les patients MCI en comparaison aux sujets contrôles. Une diminution du métabolisme glucidique, en lien avec ce phénomène d'anosognosie, a été retrouvé au sein du

précunéus et de l'hippocampe droit. Le précunéus, pris comme région d'intérêt par les auteurs, leur a permis de mettre en évidence qu'il existait une altération de la connectivité entre cette région et le cortex orbitofrontal gauche, le cortex cingulaire postérieur gauche et les lobes pariétaux inférieurs. Une diminution de la connectivité entre l'hippocampe droit et le gyrus fusiforme droit, ainsi qu'entre l'hippocampe droit et diverses régions du lobe temporal médian gauche incluant l'hippocampe gauche, était également retrouvée.

En résumé...

L'hypothèse d'un « soi-pétrifié » dans le temps, suggérant que les patients feraient référence à leurs capacités précédant le début de la maladie, est l'une des hypothèses les plus abouties à ce jour. Cependant, la raison pour laquelle les patients feraient référence à leurs anciennes capacités n'est pas résolue. L'un des modèles les plus utilisés pour tenter de comprendre le phénomène d'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer est le modèle CAM émis par Agnew et Morris puis revu en 2013 par Morris et Mograbi. Cette hypothèse pourrait en effet être sous-tendue par un dysfonctionnement exécutif, mnésique, ou métacognitif suggérant que cette information de changement de performance ne serait pas rendue consciente.

Les études s'intéressant aux substrats cognitifs de ce phénomène laissent suggérer la présence d'une altération des fonctions exécutives mais une certaine préservation du mécanisme comparateur permettant de juger la performance à l'instant « t ».

Les études visant à étudier les substrats neuronaux décrivent aussi bien une altération des structures frontales, temporales que pariétales. Une implication toute particulière des structures corticales médianes est également à noter. Les études en connectivité fonctionnelle ont notamment pu mettre en évidence qu'il existait une diminution de la connectivité entre ces régions. Cependant, ces études restent encore très peu nombreuses à ce jour.

Problématique

III Problématique

L'anosognosie, quelle que soit la pathologie considérée, pose un réel problème pour l'entourage et pour le patient. Ce phénomène peut d'une part conduire à un manque de discernement de la part du patient face aux situations de la vie quotidienne, le conduisant ainsi à se mettre involontairement en danger, et, d'autre part, induire un retard de diagnostic si le patient vit seul ou si la famille n'associe pas directement ces difficultés à un trouble cognitif.

Si l'ensemble des études s'accordent à dire qu'une absence de conscience de ses difficultés cognitives est présente dans la maladie d'Alzheimer typique, l'origine n'en reste pas moins indéfinie à ce jour. Ce travail vise ainsi à apporter des éléments de réponses supplémentaires afin de mieux comprendre ce phénomène d'absence de conscience de ses difficultés dans la maladie d'Alzheimer. Pour cela, 3 des 4 études de ce manuscrit porteront sur l'étude des substrats cognitifs et neuronaux de l'anosognosie chez des participants présentant une maladie d'Alzheimer typique.

- ***Étude 1 : Imagerie structurelle et métabolique des substrats neuronaux de l'anosognosie***

Le phénomène d'anosognosie sera étudié au sein de l'***étude 1*** à l'aide d'une évaluation ***neuropsychologique et d'une analyse en neuroimagerie structurelle et métabolique*** chez 30 participants présentant une maladie d'Alzheimer à un stade débutant. Au vu de l'hétérogénéité des résultats de la littérature, les deux hypothèses, mnésiques et exécutives, sont donc investiguées dans cette étude. Dans le cas d'une hypothèse mnésique, une altération des processus mnésiques, objectivée à l'aide d'une évaluation écologique de la mémoire, est envisagée, en lien avec le phénomène d'anosognosie. Il est ainsi suggéré qu'une atteinte des processus d'encodage, de consolidation ou de récupération de l'information, puisse sous-tendre l'absence de mise à jour de cette base de données personnelles. Une atteinte des structures temporales latérales et médianes, ainsi que du cortex cingulaire postérieur, en lien avec cette hypothèse mnésique, est donc attendue. L'évaluation *online* du système comparateur n'étant pas réalisée, il n'est cependant pas possible sur le plan cognitif de confirmer ou d'infirmer l'hypothèse exécutive. Toutefois, une altération des processus de la flexibilité ou de l'inhibition, nécessaire lors de la comparaison d'une information, est

attendue pour soutenir cette hypothèse. Une atteinte du cortex cingulaire antérieur ainsi que des régions frontales est attendue.

- **Étude 2 : Imagerie structurelle et fonctionnelle des substrats neuronaux de l'anosognosie**

L'imagerie structurelle et métabolique ne permettant pas d'objectiver une possible modification de la connectivité entre ces différentes régions, une analyse en **imagerie fonctionnelle de repos** a été menée au sein de l'**étude 2**. Cette étude, réalisée chez 20 participants à un stade prodromal à débutant de la maladie d'Alzheimer, inclut une évaluation neuropsychologique ainsi qu'une analyse en imagerie structurelle et fonctionnelle. Les hypothèses concernant les substrats cognitifs de l'anosognosie restent les mêmes que celles émises pour l'étude 1. Une évaluation spécifique de la mémoire épisodique, en sus de la mémoire antérograde verbale, a également été réalisée dans cette étude 2. Les résultats issus de l'évaluation neuropsychologique et de l'analyse en imagerie structurelle dans cette étude 2 seront mis en regard de ceux obtenus dans l'étude 1. Dans un second temps, une analyse de la connectivité fonctionnelle, en lien avec ce phénomène d'anosognosie, sera réalisée. Pour cela, la connectivité fonctionnelle au sein du réseau par défaut, du réseau exécutif et du réseau de la salience, sera réalisée. L'analyse visant à étudier la connectivité entre ces réseaux a également été menée. Une diminution de connectivité étant principalement retrouvée entre le cortex cingulaire postérieur et les régions frontales (Perrotin et al., 2015; Vannini et al., 2017), une analyse par région d'intérêt sera également menée dans cette étude. Une modification de la connectivité au sein du réseau par défaut est attendue, et plus particulièrement entre ce cortex cingulaire postérieur et ces régions frontales. L'hypothèse selon laquelle l'anosognosie pourrait être sous-tendue par des modifications de connectivité entre ces 3 réseaux est également émise.

- **Étude 3 : Le phénomène d'anosognosie est-il présent dès les stades prodromaux de la maladie ?**

Certains auteurs suggèrent que ce **phénomène d'anosognosie ne serait présent qu'à des stades plus tardifs de la maladie et serait lié au niveau d'efficacité cognitive globale**. Afin d'infirmer ou confirmer cette hypothèse, l'ensemble des participants de l'étude 1 et 2

présentant une maladie d'Alzheimer ont été réunis au sein de cette **3^{ème} étude**. Aucune différence entre l'évaluation faite chez les participants de l'étude 1 et 2 n'est attendue, suggérant ainsi la présence d'anosognosie quel que soit le stade de la maladie.

Si cette absence de conscience est présente dès les premiers stades de la maladie, il est alors intéressant de se demander si cela ne peut pas participer à la mise en place d'un diagnostic retardé. L'une des spécificités de **l'atrophie corticale postérieure**, en sus des troubles visuels initiaux et prédominants, est le délai important pouvant s'écouler entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic émis par le neurologue. Les patients présentant cette forme atypique de la maladie sont, dans un premier temps, très fréquemment dirigés vers un ophtalmologue. Le phénomène d'anosognosie n'ayant pas été investigué dans cette pathologie, certains auteurs ont cependant pu mettre en avant qu'une conscience diminuée vis-à-vis de la sévérité de ces troubles visuels pouvait exister chez certains patients.

- **Étude 4 : La méconnaissances des troubles dans l'atrophie corticale postérieure**

Afin de faciliter le diagnostic de cette forme atypique de la maladie d'Alzheimer, Croisile et Mollion ont conçu un questionnaire de 32 questions visant à évaluer les difficultés visuelles et gestuelles que pouvaient rencontrer ces patients au quotidien (Croisile & Mollion, 2011). À l'aide de ce questionnaire, il a ainsi été investigué dans cette **étude 4** si la **plainte émise par le patient était en adéquation avec les difficultés observées** lors du bilan neuropsychologique. Cette étude a été menée chez 15 participants présentant une atrophie corticale postérieure et comprend une évaluation de la plainte visuelle et gestuelle, une évaluation neuropsychologique et une imagerie TEP-FDG.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

Ce chapitre est décomposé en deux sous-chapitres. Le premier comprend une contribution expérimentale basée sur la normalisation du questionnaire « Cognitive Difficulties Scale » nous permettant d'évaluer le phénomène d'anosognosie. Trois études permettront ensuite d'évaluer les substrats cognitifs et neuronaux de l'anosognosie chez des participants MA à un stade prodromal à débutant. Une publication a fait l'objet de la première étude. Une discussion générale sur le contenu de ce chapitre sera également faite.

Dans un second temps, l'étude 4 aura pour objectif d'étudier le lien entre la plainte des participants et les troubles visuels et gestuels objectivés lors d'une évaluation neuropsychologique dans l'atrophie corticale postérieure. Cette étude a également fait l'objet d'une publication.

La numération des figures et des tableaux présentés dans cette partie expérimentale poursuit la numération précédemment utilisée dans le cadre théorique. Les références bibliographiques n'apparaissent qu'à la fin du manuscrit de thèse afin d'en faciliter la lecture. Les annexes associées à la publication de l'étude 1 et 4 sont respectivement reportées dans la section **Annexe-VIII.2** et **Annexe-VIII.3**.

Publications associées :

Étude 1 : Guerrier, L., Men, J. L., Gane, A., Planton, M., Salabert, A. S., Payoux, P., Péran, P., Pariente, J. 2018. "Involvement of the Cingulate Cortex in Anosognosia: A Multimodal Neuroimaging Study in Alzheimer's Disease Patients." *Journal of Alzheimer's Disease* 65(2): 443–53.

<http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-180324>.

Étude 4 : Guerrier, L., Cransac, C., Pages, B., Saint-Aubert, L., Payoux, P., Péran, P., Pariente, J. 2019. "Posterior Cortical Atrophy: Does Complaint Match the Impairment? A Neuropsychological and FDG-PET Study." *Frontiers in Neurology* 10.

<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.01010/full>

Partie expérimentale - Chapitre 1

IV Partie expérimentale - Chapitre 1

IV.1 NORMALISATION DE L'ECHELLE DE DIFFICULTES COGNITIVES (CDS) – TRAVAIL PRELIMINAIRE

Comme précisé précédemment, l'évaluation du phénomène d'anosognosie reste très méthodo-dépendant. Alors que certains auteurs abordent ce phénomène à l'aide d'une évaluation globale des plaintes cognitives, d'autres se focalisent sur l'estimation des performances à la suite de la réalisation d'une tâche. Afin de se rapprocher le plus possible du quotidien des patients dans cette étude, l'estimation des difficultés cognitives été réalisée à l'aide de la version française (Poitrenaud et al., 1997) de l'échelle de difficultés cognitives (*Cognitive Difficulties Scale, CDS*) établie par McNair et Kahn en 1983. Bien qu'une normalisation de ce questionnaire ait été réalisée en 1997 par Poitrenaud et collaborateurs, une nouvelle normalisation a été établie au sein de notre équipe chez des participants âgés de 40 à 79 ans, ceci afin de se rapprocher le plus possible des conditions de recherche clinique.

IV.1.1 Description du questionnaire

Le CDS est un questionnaire de 39 questions visant à étudier les difficultés du sujet dans les actes de la vie quotidienne, tel que « *J'ai du mal à me rappeler le nom des gens que je connais* » ou « *J'ai du mal à comprendre ce que je lis* ». Ce questionnaire regroupe 5 domaines principaux : la mémoire, l'attention-concentration, le langage, les praxies et l'orientation (voir **Annexe-VIII.1.1**). Pour chaque item, le sujet doit juger la fréquence d'apparition de ses troubles sur une échelle de Likert en 5 points de « jamais » à « très souvent » selon la cotation suivante : « jamais » = 0 points, « rarement » = 1 points, « parfois » = 2 points, « souvent » = 3 points, « très souvent » = 4 points. Un score élevé (/156) est donc représentatif d'une plainte cognitive importante. Une version « aidant » de ce questionnaire (voir **Annexe-VIII.1.2**), similaire à la version « patient », remplie par un proche (conjoint(e), enfant) permet d'obtenir une évaluation extérieure des possibles difficultés rencontrées par le sujet. À partir de ces deux versions, il est alors possible de calculer un score de divergence entre ce que la personne estime de ses propres difficultés (auto-évaluation) et l'estimation faite par l'aidant (hétéro-évaluation) : $Score\ de\ divergence = total\ CDS\ Aidant - total\ CDS\ Participant$. Un score négatif indique alors que le participant estime avoir plus de difficultés que celles rapportées par l'aidant alors qu'un score fortement positif reflète une sous-estimation de ses propres difficultés par le participant.

IV.1.2 Déroulement de la normalisation

Ce questionnaire a donc été proposé à des participants volontaires sains, âgés de 40 à 85 ans et issus de la population générale. Les participants ont tous été recrutés par « binôme », constitué de parents/enfants ou de conjoints, afin que chaque participant puisse endosser à la fois le rôle de « participant » et « d'aidant ». Par conséquent, chaque participant devait estimer la fréquence d'apparition de ses troubles (CDS version participant) puis devait ensuite juger la fréquence des troubles présents chez son binôme (CDS version aidant). Afin de mener à bien l'étude, il a été précisé à chaque participant que les données restaient anonymes et par conséquent qu'il était primordial que le questionnaire soit rempli sans aide extérieure et le plus objectivement possible. Les participants étaient donc inclus s'ils ne présentaient aucun antécédent neurologique ou psychiatrique, et uniquement si un aidant proche sain était disponible. Ont été exclus les participants dont le niveau de compréhension et d'expression était insuffisant pour compléter le questionnaire. Pour la réalisation de cette étude, chaque participant s'est vu remettre un cahier de passation composé de l'ensemble des éléments suivants :

- Explication de l'étude
- Questionnaire d'informations générales et médicales
- Questionnaire de niveau socioculturel (Poitrenaud, 2001)
- Questionnaire de latéralité (test d'Edinburgh ; Oldfield 1971)
- « Version Participant » de l'échelle des difficultés cognitives (Version française, 39 items) (Poitrenaud et al., 1997)
- « Version Aidant » de l'échelle des difficultés cognitives (Version française, 39 items) (Poitrenaud et al., 1997)
- Enveloppe vierge pour la confidentialité des réponses

IV.1.3 Résultats de la normalisation

Le protocole a été proposé à 99 personnes. Chaque sujet endossait à la fois le rôle du participant puis de l'aidant à l'exception des binômes composés de « parent – enfant » ou

seule l'auto-évaluation du parent couplée à l'hétéro-évaluation de l'enfant était prise en compte, afin de se mettre dans les mêmes conditions que les consultations cliniques. À posteriori, onze évaluations « participant – aidant » ont été retirées de l'analyse suite à la présence d'items non remplis au questionnaire.

L'échantillon final était donc composé de 88 participants (49 femmes et 39 hommes), soit 88 évaluations « participant – aidant ». Quatre de ces évaluations étaient représentées par des binômes « parent – enfant », le reste par des binômes « conjoint – conjointe ». Les participants étaient âgés en moyenne de 62.6 ± 9.6 ans (min : 45 ans ; max : 83 ans) avec un niveau socioculturel de 14.7 ± 4.0 années d'études (min : 8 ; max 24).

En accord avec la normalisation de ce questionnaire mise au point par le GRECO (Poitrenaud et al., 1997), les 4 questions sexe-dépendantes ont été à postériori retirées des analyses (i.e. questions 20, 27, 30, 39). Le questionnaire était ainsi constitué de 35 questions.

Les participants estiment la fréquence de leurs difficultés en vie quotidienne en moyenne à 32.9 ± 15.3 et les aidants les estiment en moyenne à 25.8 ± 15.1 . Une relation linéaire est retrouvée entre l'auto et l'hétéro-évaluation (corrélation de Pearson : $cor = 0.47$; $p < 0.001$) dans cette population (voir **Figure 20.A**). Cependant, bien que l'évaluation faite par l'aidant soit concordante avec celle faite par le participant, il semblerait que les participants estiment leurs difficultés de façon plus sévère que les aidants (T-test bivarié : $t = -3.1$; $p = 0.002$). En effet, le score de divergence moyen est de -5.1 ± 16.4 (voir **Figure 20.B**) et est significativement différent de 0 (t-test univarié : $t = -2.9$; $p = 0.005$).

La passation de ce questionnaire nous permet donc de confirmer que l'estimation du participant reflète celle de l'aidant avec tout de même une auto-évaluation plus stricte que l'hétéro-évaluation.

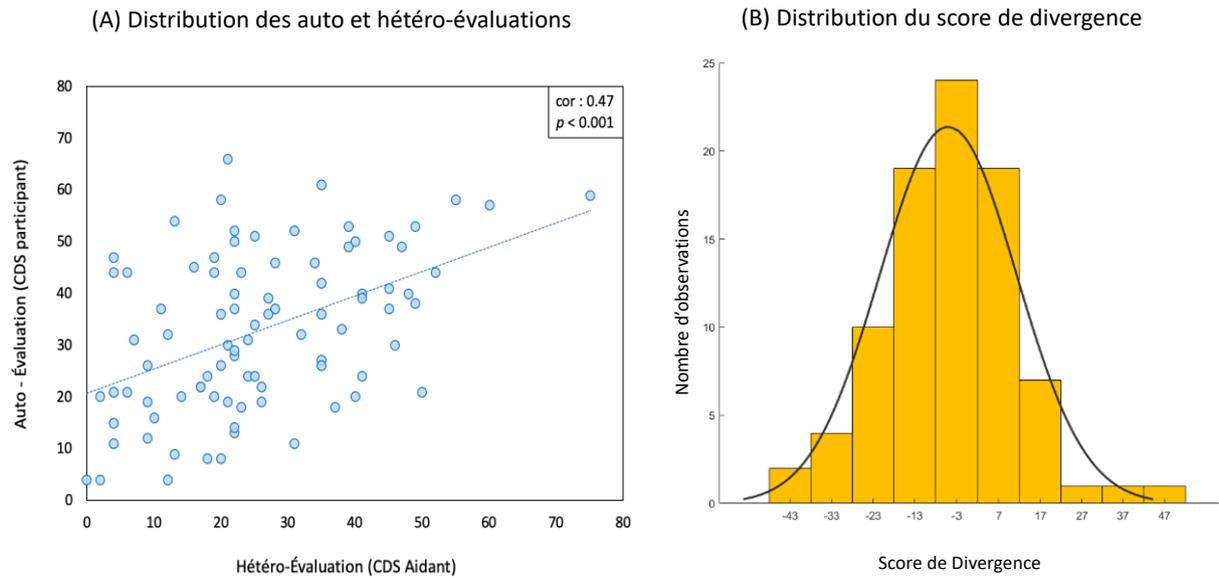


Figure 20 : Distribution des données représentant les auto et hétéro-évaluations (A) ainsi que le score de divergence (B)

(A) L'analyse de corrélation a été réalisée à l'aide d'un test de Spearman sur l'ensemble des données issues de la normalisation (n=88).

(B) Pour rappel, le score de divergence est calculé comme suit : Score de divergence = auto-évaluation – hétéro-évaluation. La courbe représente une distribution normale des données.

Abréviations : CDS = Cognitive Difficulties Scale

IV.2 ÉTUDE 1 : IMAGERIE STRUCTURELLE ET METABOLIQUE DES SUBSTRATS NEURONAUX DE L'ANOSOGNOSIE

IV.2.1 Contexte scientifique de l'étude

Comme rapporté précédemment, le manque de consensus quant aux réelles causes du phénomène d'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer permet de mettre en avant la réelle complexité de ce phénomène. Alors que certains auteurs prônent l'hypothèse mnésique pour expliquer l'absence de conscience des difficultés, d'autres en revanche mettent en avant un dysfonctionnement exécutif. Cependant, bien que ce phénomène soit caractérisé par une altération neurologique qui permet de le distinguer du phénomène de déni, les évaluations cliniques et neuropsychologiques ne sont pas suffisantes pour le comprendre dans son intégralité. Il paraît par conséquent indispensable de coupler cette évaluation neuropsychologique à diverses techniques d'imagerie.

C'est dans un contexte clinique que s'est donc déroulée cette première étude basée sur l'imagerie structurelle et métabolique des substrats neuronaux de l'anosognosie chez une population atteinte d'une maladie d'Alzheimer à un stade débutant. Les patients inclus dans ce projet ont été recrutés lors de leur venue dans le service de consultation du Centre de Mémoire et Langage du CHU de Toulouse (Unité de Neuropsychologie, Pr J. Pariente, Département de Neurologie du Pr F. Chollet), dans le cadre d'un bilan de mémoire à la suite d'une plainte mnésique provenant du patient ou de son entourage.

Ce projet a donc été mené au sein du Centre Mémoire et Langage et a été validé par le comité d'éthique de la recherche des Hôpitaux de Toulouse, lors de la séance du 22 Novembre 2012, sous le n° 57 – 1112.

IV.2.2 Résumé de l'étude

Introduction : Bien que l'anosognosie soit un symptôme fréquemment rapporté dans la maladie d'Alzheimer, ses substrats neuronaux restent toujours en suspens. Dans cette étude, l'évaluation neuropsychologique ainsi que l'imagerie structurale et métabolique ont été utilisées afin d'évaluer les substrats neuronaux de ce phénomène.

Méthode : Trente participants MA à un stade débutant de la maladie ont été recrutés dans cette étude puis appariés à un groupe de participants contrôles. Les participants ont réalisé une évaluation neuropsychologique, une imagerie structurale et une imagerie métabolique. Des analyses de corrélations ont également été menées entre le score d'anosognosie et l'évaluation neuropsychologique, ainsi qu'entre le score d'anosognosie et les données d'imagerie.

Résultats : La présence d'atrophie et d'hypométabolisme en lien avec l'anosognosie a été retrouvée au sein du cortex cingulaire antérieur dorsal gauche. Le score d'anosognosie était également corrélé avec une diminution de la densité de substance grise au sein du vermis du cervelet, du gyrus postcentral gauche, et du gyrus fusiforme droit. Aucune corrélation entre l'évaluation neuropsychologique et ce phénomène d'anosognosie n'a été retrouvée.

Discussion : Les altérations structurales et métaboliques au sein du cortex cingulaire dorsal antérieur semblent être associées à une diminution du phénomène de conscience chez des participants MA à un stade débutant de la maladie.

Cette étude ayant fait l'objet d'une publication, il a été choisi de l'intégrer dans le corps du texte dans son format de soumission et dans sa langue d'origine.

IV.2.3 Présentation de l'étude

Involvement of the cingulate cortex in anosognosia: a multimodal neuroimaging study in Alzheimer's Disease patients. (2017) Journal of Alzheimer's Disease 65(2): 443–53

<http://www.medra.org/servlet/aliasResolver?alias=iospress&doi=10.3233/JAD-180324>.

Laura Guerrier¹, Johanne Le Men², Anaïs Gane⁵, Mélanie Planton^{1,2}, Anne-Sophie Salabert^{1,4}, Pierre Payoux^{1,4}, Hervé Dumas³, Fabrice Bonneville^{1, 3}, Patrice Péran¹, Jérémie Pariente^{1,2}

1 ToNIC, Toulouse NeuroImaging Center, Université de Toulouse, Inserm, UPS, France

2 Department of Neurology, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France

3 Department of Neuroradiology, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France

4 Department of Nuclear Medicine, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France

5 UMR1027 Inserm-University de Toulouse, Faculté de Médecine, Toulouse, France

IV.2.3.1 Introduction

For several years, lack of awareness of cognitive deficits is reported in dementia with high prevalence (Aalten et al., 2006; Mograbi et al., 2012) in psychiatric disorders (Lehrer et Lorenz, 2014) or following strokes (Nurmi et Jehkonen, 2014). Although some regions are commonly impacted in relation to the lack of awareness, it would seem that this phenomenon is pathology-dependent. In Alzheimer's disease, while a recent meta-analysis (Piras et al., 2016) reported no difference in awareness level between healthy subjects and mild cognitive impairment (MCI) patients, others authors reported a lack of awareness from MCI (e.g., (Vogel et al., 2005, 2004)) to dementia stages (e.g., (Kashiwa et al., 2005)). According to the literature, this phenomenon is not systematically observed in the course of the disease or among patients (Antoine et al., 2004; Vogel et al., 2004). Different terminologies like "unawareness", "lack of insight", "anosognosia" or "denial" are used to refer to this phenomenon. In this study, we propose to use the term "anosognosia" to refer to the "impaired ability to recognize the presence or appreciate the severity of cognitive deficits" (Kotler-Cope et Camp, 1995).

The use of different evaluation methods combined with a lack of consensus on the meaning of the term "anosognosia" (Antoine et al., 2004) can explain the variability of the prevalence of anosognosia, from 23% to 75% across studies (Antoine et al., 2004). Therefore, synthesizing neuropsychological and neuroimaging findings remains difficult (Starkstein, 2014).

Cognitive mechanisms of anosognosia remain uncertain, but descriptive models have been proposed. From the metacognitive model of Nelson and Narens (1990), Agnew and Morris (1998) described three types of anosognosia in AD patients: (i) *Mnemonic anosognosia* refers to a deficit in the consolidation of new information in the personal data base; (ii) *Executive anosognosia* refers to an alteration of the comparator mechanism allowing the comparison between the actual performance and the stored past information; and (iii) *Primary anosognosia* refers to a direct deficit in the metacognitive awareness system, which normally brings information to awareness. However, while some authors (Piras et al., 2016) described a positive correlation between anosognosia and neurocognitive abilities in MCI patients (i.e. the more anosognosic the patient, the more severe the cognitive impairment), other reported a specific alteration of executive functions, in agreement with *executive anosognosia* (Amanzio et al., 2013; Kashiwa et al., 2005; Lopez et al., 1994) or a specific alteration in memory performance in anosognosic AD patients (Kotler-Cope et Camp, 1995; Migliorelli et al., 1995). In 2013, Morris and Mograbi (Morris et Mograbi, 2013) revised this model by integrating the role of emotional processes. Positive correlation between anosognosia and apathy have already been reported in the literature in AD patients (Spalletta et al., 2012) (i.e., the more anosognosic the patient, the more apathetic they are) and could play an important role in awareness processes. Therefore, the pattern of cognitive impairment may not predict anosognosia symptoms or its severity. In this context, neuroimaging investigations could contribute to this understanding.

MRI studies have reported a correlation between anosognosia severity and the atrophy of various cortical regions: the ventromedial prefrontal cortex (Rosen et al., 2010), left superior frontal gyrus (Fujimoto et al., 2017), anterior cingulate (Spalletta et al., 2014), right pars triangularis of the inferior frontal cortex (Spalletta et al., 2014) and the cerebellar vermis (Spalletta et al., 2014). PET studies have shown hypometabolism in the orbitofrontal cortex (Hanyu et al., 2008; Perrotin et al., 2015; Salmon et al., 2006), cingulate cortex (Hanyu et al., 2008; Perrotin et al., 2015), medial temporal regions (Salmon et al., 2006) and the temporoparietal cortex (Salmon et al., 2006). In a recent study combining FDG-PET and resting state fMRI imaging in 23 AD patients, Perrotin and colleagues (2015) (Perrotin et al., 2015) reported that anosognosia could be due to an alteration of a specific brain area involved in self (posterior cingulate cortex) and executive functions (orbitofrontal cortex), as well as a

disconnection within and between these regions and the temporal lobe, leading to impaired integration of new information in the personal data base. The neuronal substrate of anosognosia remains debatable and thus requires further studies.

The objective of the present study was to explore the neural basis of anosognosia in AD patients. An evaluation of executive and memory functions was carried out, as well as multimodal imaging using brain MRI and FDG-PET.

IV.2.3.2 Methods

This study was approved by the local Ethics Committee (Comité d’Ethique de la Recherche No. 57-1112), and all participants gave their informed consent. Thirty patients with probable early-stage Alzheimer’s disease (AD) were included in the present study. They were recruited through the outpatient Memory Clinic of the Neurology Department of Toulouse University Hospital (France). The clinical diagnosis of probable AD was made in accordance with IWG-2 criteria for typical AD (Dubois et al., 2014). Patients were included if they met the following criteria: age ≥ 50 years; no probable depression (Cornell Scale $< 14/48$, (Alexopoulos et al., 1988)); impairment of anterograde verbal memory assessed by the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT, sum of three free recalls $\leq 17/48$ and/or sum of free and cued recalls $\leq 40/48$ (Van der Linden et al., 2004)); evidence of amyloid pathology in the cerebrospinal fluid (phospho-Tau ≥ 60 pg/mL and Innostest Amyloid Tau Index (IATI) ≤ 0.8 ; or $A\beta_{42}/A\beta_{40} < 0.045$ (Wallon et al., 2012)); and/or positive florbetapir PET imaging (Dubois et al., 2014).

Thirty-five healthy controls (HC) matched for age, sex and education were included in this study. Among them, 19 were used as a reference group for neuropsychological data and 16 were used as a reference group for neuroimaging data. They had no history or clinical evidence of psychological or neurological disorders, were cognitively intact (Mini-Mental State Examination (MMSE) $> 24/30$) and had no cognitive complaint.

IV.2.3.2.1 Anosognosia assessment

The severity of anosognosia was evaluated with the French version (Israël, 1986) of the Cognitive Difficulties Scale (CDS, (McNair et Kahn, 1983)). This 39-item questionnaire was modified to exclude the 4 gender-dependent items and was completed by AD patients and their respective caregivers to assess 3 domains of cognitive difficulties in everyday life: attention/concentration, memory and orientation. For each item, such as “I forget which day

of the week it is” or “I have some difficulty staying focused on a job or occupation,” participants evaluated the frequency of cognitive difficulties on a 5-point scale (from 0 = “never” to 4 = “always”). The anosognosia score was calculated as follows: (sum of scores of the 35 items completed by the caregiver) – (sum of scores of the 35 items completed by the participant). Thus, the greater the score, the less aware the participant was of his difficulties. In order to better appreciate this phenomenon of anosognosia in AD patients, healthy controls and their respective relative also completed this questionnaire and the calculation of the anosognosia score is the same as for the patients.

IV.2.3.2.2 Neuropsychological assessment

Ten neuropsychological tests covering 5 cognitive domains were selected to comprehensively assess the cognitive processes often altered in patients with Alzheimer’s disease. Memory functions were evaluated with the Rivermead Behavioral Memory Test III (RBMT III, (Cockburn, 1996)) to assess visual, verbal, prospective, spatial memories and the ability to learn a new task. Executive processes were explored with the Trail Making Test (TMT) (Godefroy, 2008) for flexibility, the Stroop test (Godefroy, 2008) for inhibition, phonemic and semantic verbal fluency (Godefroy, 2008) for initiation, and the Digit Span Forward and Backward test (WAIS-III, (Wechsler, 1997) for verbal working memory. We used the raw response times (seconds) for the TMT part A and Stroop naming and reading to assess the speed of information processing. A picture-naming test was chosen for language (Bachy-Langedock, 1989), and Mahieux’s test for ideational and ideomotor apraxia (Mahieux-Laurent et al., 2009). Finally, apathy was measured with the Apathy Inventory (IA, (Robert et al., 2002)), depression with the Cornell Scale (Alexopoulos et al., 1988) and autonomy with the Activities of Daily Living Questionnaire (ADL, (Katz et al., 1963)) and the Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale (IADL, (Lawton et Brody, 1969)). The two latter self-care questionnaires were completed by caregivers only.

IV.2.3.2.3 Brain imaging

IV.2.3.2.3.1 Data acquisition

MRI and FDG-PET imaging were performed for 16 HC and 30 AD patients.

A high resolution anatomical image, using a 3D T1-weighted sequence (in plane resolution 1 × 1 mm, slice thickness 1 mm) and a T2-weighted sequence (reconstructed resolution 0.45 ×

0.45 × 3 mm³) were obtained. FDG-PET scans were performed on a PET/computed tomography (CT) scanner (3D detection mode, producing images with 1 × 1 × 1.5 mm voxels). Cerebral emission scans began 20 min after the injection of 1.85 MBq/kg weight of FDG on average and lasted for 10 min. Both CT and PET scans were acquired. PET data were corrected for partial volume effects.

IV.2.3.2.3.2 Data processing and analyses

Grey matter density was assessed using a voxel-based morphometry (VBM) method on Statistical Parametric Mapping version 12 (SPM 12, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging) software running on MATLAB (MathWorks, Inc.). For each subject, the 3D T1 sequence was segmented to isolate grey matter and white matter partitions, modulated for deformation, normalized to the MNI space (Montreal Neurological Institute) and smoothed (8 × 8 × 8 mm). Three MRI scans from the AD group were excluded from imaging processing due to poor image quality.

FDG-PET scans were whole-brain normalized using a PET template from SPM12 software and smoothed (8 × 8 × 8 mm). Two FDG-PET scans from the patient group were excluded from imaging processing due to poor image quality.

IV.2.3.2.4 Statistical Analysis

Normality of clinical and neuropsychological data distribution was tested using the Shapiro-Wilk test. Intergroup comparison of the anosognosia score was performed using Student's *t*-test for independent sample. Intergroup comparison of the neuropsychological assessment was performed using the Mann-Whitney test. A threshold of $p < 0.05$ was used.

The relationship between the anosognosia score and neuropsychological performance in AD patients was evaluated using the Spearman correlation and corrected for multiple correlations using Bonferroni's procedure. Inter-group comparisons using voxel-based analysis (voxel level $p < 0.05$, FWE-corrected) were performed for MRI and FDG-PET imaging. In the AD group, a voxel-wise correlation analysis was also performed between the anosognosia score and grey matter density, and between the anosognosia score and metabolism (voxel level $p < 0.001$, cluster > 70 voxels). To evaluate the potential mediating effect of apathy on anosognosia, correlations were also conducted between the apathy score and grey matter density and between the apathy score and metabolism (voxel level $p < 0.001$, cluster > 70 voxels).

In the case where an alteration on the same region was found in both imaging modality and thus to validate the relationship between grey density and metabolism, a Pearson correlation was used between the MRI and the FDG-PET data after extraction with the MARSBAR software running on MATLAB (Brett et al., 2002). To confirm the spatial coherence between the two modalities, we conducted a Pearson correlation between the anosognosia score and the MRI data extracted from the FDG-PET cluster and between the anosognosia score and the FDG-PET data extracted from the MRI cluster.

IV.2.3.3 Results

No difference in age and education was found between the AD and the HC group for the neuropsychological assessment (Age (AD: 70.5 [8.75], HC (n=19): 65 [20], $p = 0.38$); level of education in years (AD: 12 [3.5], HC: 12 [4], $p = 0.84$) and between the AD group and the HC on imaging assessment (Age (AD: 70.5 [8.75], HC (n=16): 67.5 [6.25], $p = 0.44$) and level of education in years (AD: 12 [3.5], HC: 13.5 [6.5], $p = 0.16$). The anosognosia score was not related to the age and level of education in AD patients (see **Appendix-Table 1**).

IV.2.3.3.1 Anosognosia and neuropsychological assessment

Neuropsychological scores were lower in AD patients compared to healthy controls for memory, executive functioning, speed processing, praxis and language. Concerning the behavioral assessment, there was no depression in the HC and AD groups and the scores were similar among the groups. However, AD patients were more apathetic than healthy controls. The anosognosia score was higher in AD patients than in healthy controls (see **Table 1, Figure 21**).

No correlation was found between the anosognosia score and any of the neuropsychological performances in the AD group (see **Appendix-Table 1**), either for memory or executive function.

Table 1 : Demographic data and neuropsychological performance of HC and AD patients

	HC (n = 19)	AD (n = 30)	p value
Anosognosia assessment			
CDS Participant	36 [22]	42 [17.5]	0.04
CDS Caregiver	27.1 [16.8]	56.5 [20.9]	<0.001
Anosognosia score	-8.8 [20.7]	9 [26.5]	0.015
Cognitive level			
MMSE (/30)	29 [2]	24 [3.8]	<0.001
Memory functions			
<i>Visual memory</i>			
RBMT III (Total corrected answers, /30)	28 [1.5]	19 [9.8]	<0.001
<i>Verbal memory</i>			
RBMT III (Total corrected answers, /50)	27 [3.25]	5.75 [3.9]	<0.001
FCSRT (Sum of free recalls, /48)	35 [4]	7.5 [6.75]	<0.001
FCSRT (Sum of free & cued recalls, /48)	47 [1]	26.5 [14]	<0.001
<i>Spatial memory</i>			
RBMT III (Total corrected answers, /26)	26 [3]	9 [12.5]	<0.001
<i>Prospective memory</i>			
RBMT III (Total corrected answers, /12)	12 [1]	4 [6.75]	<0.001
<i>Ability to learn a new task</i>			
RBMT III (Total corrected answers, /68)	59 [16]	20 [17.5]	<0.001
Executive functions			
<i>Flexibility</i>			
TMT B-A, time	40 [29.5]	148 [151]	<0.001
<i>Inhibition</i>			
Stroop test, interference score (IS), time	56 [49.8]	102 [84]	0.001
<i>Initiation</i>			
Phonologic fluency (P)	21 [10]	19.5 [8.8]	NS
Semantic fluency (Animals)	34 [10]	20 [4.8]	<0.001
<i>Verbal working memory</i>			
Digit span, forward (/16)	8 [2]	7 [1.8]	NS
Digit span, backward (/16)	6 [1]	5 [2]	<0.001
Processing speed			
Stroop denomination, time	67 [16.8]	83.5 [28.8]	0.001
Stroop reading, time	48 [9.3]	49.5 [13]	NS
TMT A, time	33 [17]	55.5 [35.5]	0.001
Language			
Naming (/36)	35 [1]	31 [4]	<0.001
Praxis			
Gestural praxis (/23)	23 [1]	22 [2]	0.009
Behavioral assessment			
Depression Scale (/38)	2 [3.5]	2 [3]	NS
Apathy (/36)	0 [0]	1 [3.8]	0.001
Autonomy			
ADL (/6)	6 [0]	6 [0]	NS
IADL (/8)	8 [0]	7 [2.8]	<0.001

Abbreviations: HC = Healthy Controls; AD = Alzheimer's Disease; CDS = Cognitive Difficulties Scale; MMSE = Mini Mental State Examination; RBMT III = Rivermead Behavioral Memory Test III; FCSRT = Free and Cued Selective Reminding Test; TMT = Trail Making Test; ADL = Activities of Daily Living Questionnaire; IADL = The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale
 Values shown are median [InterQuartile Range] for the not normally distributed data and mean [Standard Deviation] for normally distributed data.

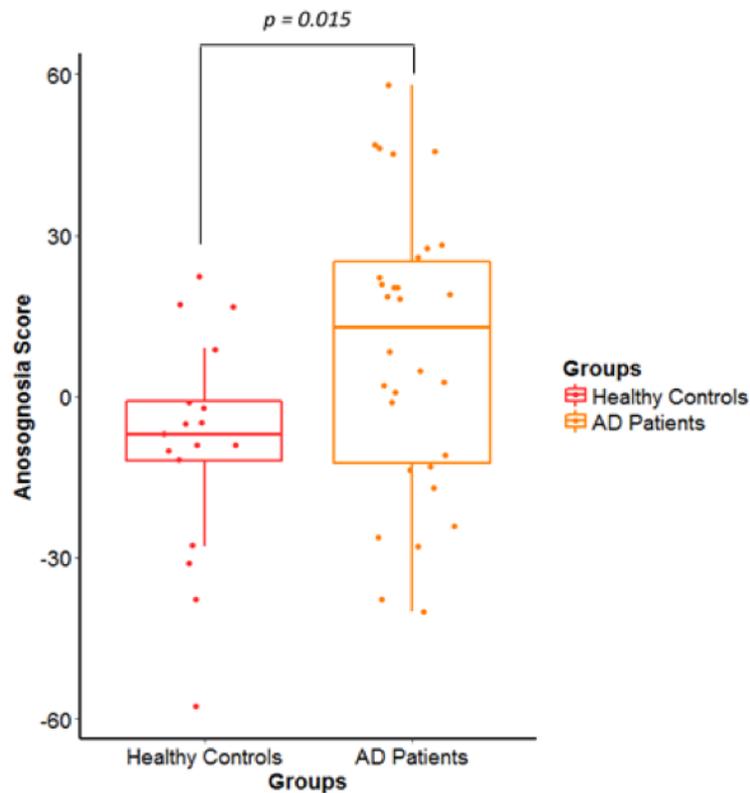


Figure 21 : Distribution of the anosognosia score in HC and Alzheimer's disease patients

Box plot shows the difference between the anosognosia score distribution in the healthy controls group ($n=17$) in red and Alzheimer's disease patients ($n=30$) in yellow, with $p = 0.015$.

Abbreviation: AD = Alzheimer's disease; HC = Healthy Controls

IV.2.3.3.2 Brain imaging and anosognosia

A difference in the density of grey matter in both left and right hippocampi and precuneus was found in AD patients in comparison to healthy controls (see **Appendix-**

Figure 1.A). We also found hypometabolism in both the left and right precuneus and parietal lobe in AD patients in comparison to healthy controls (see **Appendix-**

Figure 1.B).

Negative correlations were observed between the anosognosia score and the density of grey matter in the left dorsal anterior cingulate cortex (dACC), left cerebellar vermis, left postcentral gyrus and in the right fusiform gyrus (see **Appendix-Figure 2**). Concerning the PET imaging, a negative correlation was found between the anosognosia score and metabolism in the identical region, the left dACC. Details on the topographical location of these correlations and T scores are given in **Table 2**.

Table 2 : Brain areas correlated with the anosognosia score on MRI and FDG-PET imaging

Scans	MNI coordinates (x; y; z)	Number of voxels	T	Correlation coefficient (p-value)	Anatomical structures
MRI	-11; -2; 42	75	4.25	-0.61 ($p < 0.001$)	Left dorsal anterior cingulate cortex (BA 24)
	0; -68; -27	162	4.07	-0.62 ($p < 0.001$)	Cerebellum, Posterior vermis
	-53; -2; 39	98	4.01	-0.63 ($p < 0.001$)	Left postcentral gyrus (BA 6)
	33; 0; -36	92	3.99	-0.61 ($p < 0.001$)	Right fusiform gyrus (BA 20)
FDG-PET	-8; 2; 38	70	4.67	-0.68 ($p < 0.001$)	Left dorsal anterior cingulate cortex (BA 24)

Correlation coefficient and p-values were calculate after extraction of data with MARSBAR

Thus, the more anosognosic the patient, the more reduced the grey matter density and metabolism in the left dorsal anterior cingulate cortex (see **Figure 22**). Metabolism and grey matter density were positively correlated in this region ($r = 0.41$, $p = 0.036$). To confirm that is the same region involved in the two modalities, we also found a negative correlation between the anosognosia score and the MRI data extracted from the FDG-PET cluster ($r = -0.55$; $p = 0.003$) and between the anosognosia score and FDG-PET data extracted from the MRI cluster of the left dACC ($r = -0.6$; $p = 0.001$).

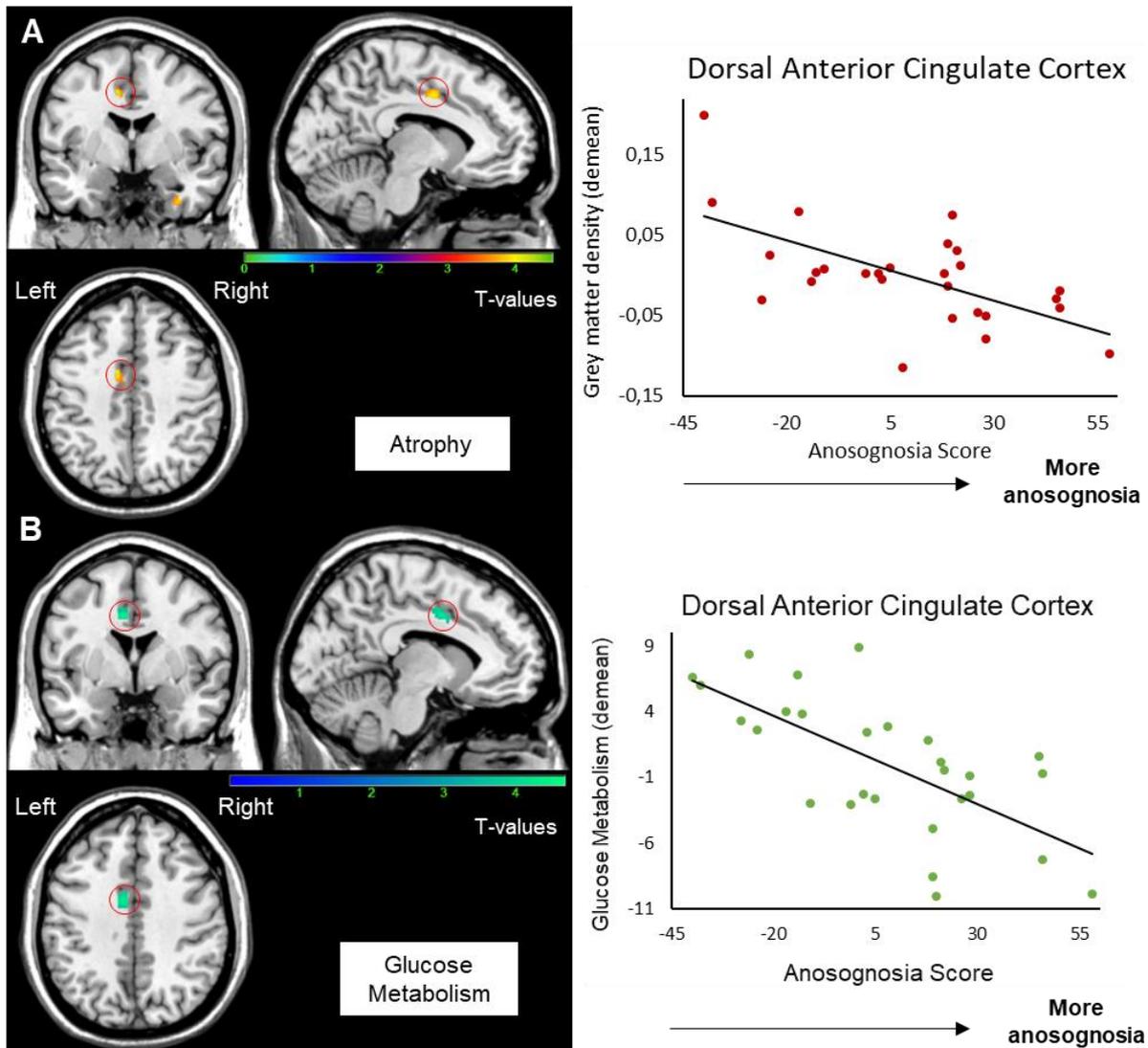


Figure 22: Correlation between the anosognosia score and MRI (A) and FDG-PET scans (B) Results were obtained from 27 T1-3D scans (A) and 28 FDG-PET scans (B) in Alzheimer's Disease patients. The statistical threshold is $p_{uncorr} < 0.001$ ($k > 70$ voxels). Correlations are performed on the whole cluster after extraction of data with MARSBAR.

Apathy score and grey matter density were negatively correlated in the left associative visual cortex ($x, y, z: -44, -77, -2$; $k = 177$; $T = 4.8$). Regarding results between the apathy score and metabolism, negative correlations were found in the right fusiform gyrus ($x, y, z: 40, -38, -14$; $k = 245$; $T = 5.03$), the left associative visual cortex ($x, y, z: -42, -74, 4$; $k = 366$; $T = 4.49$) and in the right ($x, y, z: 42, -32, 18$; $k = 249$; $T = 4.48$) and left parietal operculum ($x, y, z: -34, -28, 18$; $k = 127$; $T = 4.05$).

IV.2.3.4 Discussion

The main aim of this study was to explore neural substrates of anosognosia in AD patients. In accordance with previous studies (Hannesdottir et Morris, 2007; Perrotin et al., 2015), AD patients exhibited more anosognosia than healthy controls. We demonstrated a correlation between anosognosia and atrophy in the dorsal anterior cingulate cortex (dACC). This result is reinforced by the independent analysis of PET-FDG images, in which we found a correlation between anosognosia and hypometabolism in the very same region of the anterior cingulate cortex. Co-localization between MRI and PET findings seems to be a good indicator for the pertinence of the results (Chételat et al., 2008). It's important to note that we didn't find any correlation between apathy and grey matter density or metabolism in the dACC. Concerning the neuropsychological assessment, no correlation was found between anosognosia and cognitive performance in the AD group. Others correlations with cognitive functions were already computed (see **Appendix-VIII.2.1**). These results confirm us: (i) there is a consistent link between alterations found in our patients and imaging pattern and (ii) there is a specific alteration of the dorsal anterior cingulate cortex, posterior vermis, postcentral and fusiform in relation to the phenomenon of anosognosia.

The part of the cingulate positively correlated with anosognosia scores in our study belongs to the dorsal anterior cingulate cortex (dACC) (McCormick et al., 2006), but the terminology varies in the literature. Other authors have named it the supragenual anterior cingulate cortex (SACC) (Northoff et al., 2006), or the posterior middle cingulate cortex (pMCC) (Vogt, 2016). The dACC is involved in high-level executive functions such as response selection, error detection, performance monitoring, reappraisal and judgement of self-related stimuli (Carter et al., 1998; Northoff et Bermpohl, 2004; Northoff et al., 2006).

Impairment of the dACC has already been reported in other imaging studies. Wong et al., in 2016 (Wong et al., 2017), reported grey matter atrophy of the bilateral anterior cingulate and paracingulate cortices in 16 AD and 22 frontotemporal dementia patients in relation to the self-reference effect paradigm. Specific alteration of the right posterior cingulate cortex and orbital frontal cortex has also been found in AD patients whereas specific alteration of right medial prefrontal and subcallosal cortices was found in frontotemporal dementia patients. In a SPECT study, decreased perfusion in the dACC and inferior, medial and orbital frontal lobes was found in AD patients with a high score of anosognosia in comparison to a group of AD

patients without anosognosia (Hanyu et al., 2008). These authors explained that anosognosia may be associated with an alteration of these regions involved in error awareness. In a functional MRI study, Amanzio et al. (2011) (Amanzio et al., 2011) reported decreased activity in the dACC and rostral prefrontal cortex during a Go/no-Go task in anosognosic Alzheimer patients, whereas these regions are usually activated to make a choice between two situations. They also found a diminution of activation of the right post-central gyrus and parietotemporal-occipital junction, as well as the striatum and cerebellum during the same tasks. They supposed that a reduced functional recruitment of these cingulofrontal and parietotemporal regions could be associated with anosognosia in these patients.

An explanation for anosognosia in AD is the “petrified-self” model (Mograbi et al., 2009). According to this model, the inability of the patient to update their own personal data base leads patients to refer to their premorbid personal information. This is coherent with Conway’s “Self-Memory System” model (Conway, 2005), in which self and autobiographical memory are interdependent (Duval et al., 2007). One hypothesis concerning the lack of integration of this self-information could be an alteration of executive processes involved in the selection, comparison and updating mechanisms. We may hypothesize that dACC is important in this updating process, and therefore a structural and functional impairment of this region may have an effect on awareness processes. Ansell and Bucks, in 2006, were interested in this mechanism, and measured AD patients’ pre- and post-estimation after learning word lists. They reported that AD patients were capable of adjusting their estimation after many repetitions, but accuracy was lower than healthy controls’ estimations, suggesting that the comparator mechanism was impaired in AD patients, in agreement with executive anosognosia.

Executive dysfunction in AD patients with anosognosia, supporting the executive anosognosia hypothesis, is frequently reported (Amanzio et al., 2011, 2013; Kashiwa et al., 2005; Starkstein, 2014) but was not observed in our study. We acknowledge that our clinical executive tests had a low specificity for assessing response selection, error detection and performance monitoring. A more specific executive evaluation may have had a better possibility of correlating with anosognosia. To assess an alteration of this comparator process, the Judgement of Learning paradigm (JOL) would be more suitable for properly assessing this hypothesis (Souchay, 2007).

Thus, we can propose that atrophy and hypometabolism in the dACC may explain, to a certain extent, the awareness deficit in Alzheimer's patients. An alteration of this region, apparently involved in executive processes, can explain the hypothesis of a lack of personal database updating in anosognosic patients. The monitoring process could be deficient, leading to an alteration of the comparator mechanism. A disconnection between the cingulate cortex and the temporal lobe could also explain the alteration of information transfer between online monitoring and self-representation (Perrotin et al., 2015). A recent study of 3 different memory training programs using a global JOL paradigm in 51 AD patients showed alteration of the information online transfer to the personal database, rather than a lack of updating or an alteration of the comparator mechanism (Silva et al., 2017).

In addition to being involved in executive processes, the anterior cingulate also plays an important role in apathy process (Apostolova et al., 2007; Marshall et al., 2006). In 2007, Apostolova and colleagues reported a negative correlation between the apathy severity and the grey matter density in 17 AD patients. Some studies have also reported positive correlations between apathy and anosognosia in AD (see (Starkstein, 2014) for review). Rosen in 2011 suggested that motivational and emotional factors could play an important role in self-monitoring engagement and error detection and therefore would modulate the awareness level. Another important imaging result in this study is the correlation between grey matter density in the posterior cerebellar vermis found in AD patients and the anosognosia score. However, no alteration of metabolism related to anosognosia was found in this region. Executive functions are principally supported by the posterior cerebellum, and more precisely the lobules VI/Crus I and VIIB (Stoodley et Schmahmann, 2010). However, the altered region found in our study is the posterior vermis of the cerebellum, which is primarily involved in emotional processes (Bertrand et al., 2016; Schmahmann et al., 2007). In a recent study, Bertrand et al. (2016) reported that induction of a negative mood state after a failed memory task induced an augmentation of the awareness level. We can also postulate that during task performance, the presence of apathy or an altered emotional process in these patients can alter the detection of a difference between the actual self-information collected (e.g., the failure of the task) and the old information about oneself, leading to a lack of selection of this new information. The perceived difference may also be minimized or ignored (Mograbi et

Morris, 2013b). In this study, we didn't find any correlation between anosognosia and apathy scores.

In addition, we didn't find any correlation between apathy and dACC structure or metabolism. However, correlations between apathy and metabolism were found in the associative visual cortex (BA19). These results are in agreement with previous studies in healthy subjects (Spalletta et al., 2013) and MCI patients (Kazui et al., 2016). In our study, the distribution of the apathy score limits the interpretation of the results.

Other results were the grey matter density of the right fusiform gyrus and the left postcentral gyrus, which was negatively correlated with the anosognosia score. A diminution of connectivity between the fusiform gyrus and hippocampi in connection with anosognosia in MCI was reported in a recent study but not discussed (Vannini et al., 2017). Concerning the left postcentral gyrus, its involvement is better known in self-referential processing in the spatial domain than self-referential processing in the memory domain. Currently, no strong explanation was found for the involvement of these structures.

As mentioned above, more specific testing of high-level executive function (response selection, error detection, performance monitoring, reappraisal and judgement of self-related stimuli) would be of great interest in future studies. Similarly, a specific ecological memory task would have a better chance of responding to the memory hypothesis for anosognosia. In fact, it is highly probable that "real life" autobiographical data related to the self and episodic memory are not integrated in the same way (Cosmides et Costabile, 2003). Concerning the anosognosia score, it is worth noting that the mean of anosognosia in healthy controls is negative but similar results had previously found in literature (Perrotin et al., 2015; Stewart et al., 2010). As mentioned, we found in the AD group a wide distribution of the anosognosia score along a continuum. The choice of a cut-off for the anosognosia score was impossible (see **Appendix-Figure 3**). Therefore, we chose to use correlations. The inclusion of more patients in this study might have allowed us to find a bimodal distribution for this anosognosia score and therefore create two distinct groups.

IV.2.3.5 Conclusion

This study combines a neuropsychological, structural and metabolic assessment of anosognosia in AD patients. We found that the dACC seems to play a significant role in anosognosia. This region seems important for executive functions and specifically data updating, essential in awareness processes. One way to further explore this hypothesis would be to design a specific executive function assessment to evaluate the inner cognitive mechanisms of selection, error detection, performance monitoring, reappraisal and judgement of self-related stimuli.

IV.3 ÉTUDE 2 : IMAGERIE STRUCTURELLE ET FONCTIONNELLE DES SUBSTRATS NEURONAUX DE L'ANOSOGNOSIE

IV.3.1 Introduction

Bien que les données d'imagerie structurelle ou métabolique s'accordent à dire qu'il existe une atteinte du cortex préfrontal médian, du cortex orbitofrontal, du cortex cingulaire postérieur, des structures temporales et de la jonction temporo-pariétale en lien avec le phénomène d'anosognosie (voir pour revue Mondragón et al., 2019), certains auteurs émettent cependant l'hypothèse que ce phénomène serait plutôt représenté par des modifications fonctionnelles dès les premiers stades de la maladie (Senturk et al., 2017).

En effet, dès le stade MCI, certains auteurs ont pu mettre en évidence un lien entre le phénomène d'anosognosie et des altérations de l'activation de certaines régions. Cependant, les résultats étant tâches-dépendantes, il est parfois compliqué de faire le lien entre toutes ces données. À l'aide d'une tâche d'auto-évaluation, Ries et al. (2007) avaient pu mettre en évidence une diminution de l'activation du cortex préfrontal médian et du cortex cingulaire postérieur en lien avec l'anosognosie chez 16 participants MCI. Dans une autre étude, pour le même type de tâche, une diminution de l'activation au sein du cortex préfrontal médian et des régions temporales avait été rapportée chez 17 participants MA, en comparaison avec des participants MCI et contrôles (Zamboni et al., 2013). Cependant, les études en imagerie fonctionnelle d'activation restent limitées et peuvent uniquement, tout comme les études en imagerie structurelle et métabolique, attester d'une altération spécifique de région.

Depuis quelques années, les auteurs se sont intéressés à savoir si une diminution de la connectivité entre ces régions ne serait pas une explication au phénomène d'anosognosie. À l'aide du même paradigme que celui utilisé dans leur étude de 2007, Ries et al. (2012) ont rapporté une diminution de la connectivité fonctionnelle entre le cortex préfrontal médian et le cortex cingulaire postérieur en lien avec l'anosognosie chez 12 participants MCI à MA. Des résultats similaires ont également été rapportés par Perrotin et al. (2015), en imagerie fonctionnelle de repos. Ces auteurs ont ainsi pu mettre en évidence une altération métabolique du cortex cingulaire postérieur et du cortex orbitofrontal ainsi qu'une diminution de la connectivité entre ces deux régions. Ces résultats ont également été répliqués en 2017 chez des participants MCI avec une diminution de la connectivité entre le précunéus et le cortex orbitofrontal, les lobes pariétaux inférieurs et le cortex cingulaire postérieur. Une

diminution de la connectivité entre les structures temporales latérales et médianes avait également été observée. Une majorité de ces régions faisant partie intégrante du réseau par défaut, il a été suggéré qu'une diminution de connectivité au sein de ce réseau pouvait participer à l'émergence de ce phénomène d'anosognosie. Composé de deux sous-systèmes interagissant avec un réseau « principal », l'ensemble de ces composantes permettrait la mise en place de modèle mentaux permettant des processus de comparaison et d'intégration des nouvelles informations (Bastin, 2018). C'est notamment l'interaction entre le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal, définissant le réseau « central », qui permettrait l'évaluation de stimuli auto-référencés et la mise à jour des représentations du soi.

Il semblerait toutefois qu'une altération de régions extérieures au réseau par défaut puisse également venir impacter ces phénomènes de conscience. En effet, certains auteurs ont pu mettre en évidence une diminution de l'activité des aires pariétales, du cortex cingulaire antérieur ainsi que du cortex préfrontal lors de la réalisation d'une tâche d'inhibition telle que le Go/No-Go, suggérant chez ces patients une diminution du recrutement cingulo-frontal et pariéto-temporal (Amanzio et al., 2011). Une altération de l'insula, impliqué à la fois dans les processus émotionnels mais également dans les processus de détection de l'erreur, a été retrouvée en lien avec l'anosognosie (Cosentino et al., 2015; Klein et al., 2006). Une étude avait notamment pu mettre en évidence, à l'aide de l'imagerie fonctionnelle, une augmentation de l'activité de cette région lors de la détection consciente d'une erreur (Klein et al., 2006). L'insula est l'une des structures principales du réseau de la salience. Ce réseau permettrait notamment de moduler l'activité du réseau par défaut et du réseau exécutif. Il a en effet pu être mis en évidence que le réseau de la salience aurait un rôle modulateur permettant, selon le stimuli considéré, interne ou externe, de recruter le réseau correspondant. C'est par son action inhibitrice sur le DMN, lors de la présentation d'un stimuli externe, qu'il va permettre le recrutement d'un réseau exécutif (Andrews-Hanna et al., 2014; Bonnelle et al., 2012). Il semblerait toutefois que sa capacité de régulation soit perturbée chez les participants MCI en comparaison aux participants contrôles âgés (Chand et al., 2017). Certains auteurs suggèrent également qu'un mauvais équilibre entre ces 3 réseaux pourrait expliquer la présence de dépression ou de troubles psychiatriques (Menon, 2019).

Bien qu'un lien entre une altération structurelle et le phénomène d'anosognosie ait déjà pu être mis en évidence dans la maladie d'Alzheimer, les études évaluant la connectivité

fonctionnelle chez ces patients restent cependant peu nombreuses. Il est ainsi proposé dans cette étude d'évaluer ce phénomène à l'aide d'une évaluation neuropsychologique, de l'imagerie structurelle ainsi que de l'imagerie fonctionnelle de repos. Pour cela, diverses approches ont été utilisées, structurant ainsi cette étude en diverses parties.

Dans un premier temps, l'évaluation neuropsychologique et l'imagerie structurelle étant similaires à celles de l'étude 1, nous comparerons les résultats précédents à ceux obtenus dans ce travail, qui porte sur une population de patients MA différente. Par conséquent, nous émettons l'hypothèse qu'il n'existe pas de lien entre le phénomène d'anosognosie et l'évaluation neuropsychologique, hormis pour l'épreuve de mémoire épisodique où une diminution des performances en lien avec l'anosognosie est attendue. Une diminution de la densité de substance grise au sein du dACC a été soulignée lors de la première étude et nous tenterons de confirmer ce résultat.

Dans un second temps, la connectivité fonctionnelle en lien avec le phénomène d'anosognosie sera étudiée. Pour cela, la connectivité au sein de chacun des réseaux cités (le réseau par défaut, le réseau de la salience et le réseau exécutif) sera investiguée. En accord avec les données de la littérature, une analyse par régions d'intérêt sera également menée afin de savoir si une région est plus particulièrement impliquée dans ce phénomène d'anosognosie. Les études précédentes suggérant une diminution de la connectivité entre les régions impliquées dans le self, les processus exécutifs et les processus mnésiques (Antoine et al., 2019; Perrotin et al., 2015; Vannini et al., 2017), une modification de la connectivité entre le réseau par défaut et le réseau exécutif est principalement attendue. Une attention toute particulière sera également portée au réseau par défaut, avec l'hypothèse qu'une diminution de la connectivité entre le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal en lien avec l'anosognosie sera retrouvée. Une diminution de la connectivité entre ces régions et les régions temporales est également attendue. En revanche, le réseau de la salience permettant de moduler le recrutement du réseau par défaut, du fait de son activité inhibitrice, nous supposons qu'une diminution de la connectivité de ce DMN pourrait être induite par une augmentation de la connectivité au sein du réseau de la salience ou entre le réseau de la salience et le DMN au repos.

IV.3.2 Méthodes

Cette étude est une étude ancillaire du projet TELLMA visant à explorer les substrats neuronaux du langage dans le cadre du vieillissement normal et du vieillissement pathologique. Il s'agit d'une étude prospective, mono centrique, observationnelle, comparée et contrôlée, co-dirigée par Mme Mélanie Jucla (Unité de Recherche Interdisciplinaire Octogone-Lordat EA4156), M. Patrice Péran (laboratoire INSERM ToNIC) et le Pr Jérémie Pariente (laboratoire INSERM ToNIC). Un avis favorable du CPP a été obtenu le 10/03/2016 (n° 2-15-35).

Dans le cadre de ce projet TELLMA, un bilan de langage, un bilan neuropsychologique et un examen IRM ont été réalisés au sein du Pavillon Baudot de l'Unité INSERM ToNIC à Toulouse (Pr Pierre Payoux). L'ensemble de ces examens ont été répartis sur au moins deux demi-journées afin d'éviter une accumulation de fatigue des participants.

Afin d'explorer les substrats neuronaux de l'anosognosie, nous nous sommes intéressés uniquement au bilan neuropsychologique et à l'examen IRM (structurelle et fonctionnelle) chez 20 participants MA et 16 participants contrôles.

Mon implication dans ce projet a été basée sur le recrutement des participants MA et contrôles, ainsi que sur la passation des évaluations neuropsychologiques et des examens IRMs. Ce travail a été mené en étroite collaboration avec le Dr. Aurélie Pistono, spécialisée en neurosciences cognitives, et le Dr. Marie Rafiq, neurologue. L'ensemble des données a ensuite été analysé, donnant cours à de nombreuses réflexions scientifiques décrites tout au long de cette étude.

IV.3.2.1 Déroulement de l'étude et acquisition des données

IV.3.2.1.1 Sélection des participants

Cette étude est composée d'un groupe de participants sains âgés ainsi que d'un groupe de participants atteints d'une maladie d'Alzheimer à un stade prodromal à débutant. L'ensemble des patients ont été recrutés lors de leur venue dans le service de consultation du Centre de Mémoire et Langage (Unité de Neuropsychologie, Pr J. Pariente, Département de Neurologie du Pr F. Chollet) du CHU de Toulouse, dans le cadre d'un bilan de mémoire à la suite d'une plainte mnésique provenant du patient ou de son entourage. Le recrutement des participants âgés s'est fait via l'entourage de l'examineur ou par voie d'affichage et de communications

orales, notamment au sein des associations France Alzheimer et de l'Université Populaire du Grand Toulouse.

L'ensemble des participants inclus dans cette étude avait entre 60 et 85 ans, était de langue maternelle français, présentait une latéralité manuelle à droite et une préservation de l'autonomie dans la vie quotidienne (questionnaire IADL, (Lawton et Brody, 1969)). Chaque participant a fourni un consentement libre et éclairé.

Les patients inclus dans ce protocole devaient présenter un diagnostic de maladie d'Alzheimer « typique » en accord avec les critères de l'IWG (Dubois et al., 2014), à savoir :

- Une altération mnésique à début insidieux avec une évolution progressive objectivée par l'épreuve du RLRI 16 (Van der Linden et al., 2004) ;
- Des éléments en faveur d'une amyloïdopathie : des biomarqueurs dans le LCR attestant d'une concentration de phospho-Tau ≥ 60 pg/mL et Innotest Amyloid Tau Index (IATI) ≤ 0.8 ; ou un dosage A β 42/A β 40 < 0.045 (Mattsson et al., 2009).

Les participants sains âgés devaient également présenter un score au MMSE supérieur ou égal à 27/30 et une absence d'antécédents neurologiques ou psychiatriques en cours ou ayant laissé des séquelles, et ne devaient pas avoir de contre-indications à la réalisation des examens d'imagerie.

IV.3.2.1.2 Évaluation du phénomène d'anosognosie

Tout comme dans l'étude précédente, le phénomène d'anosognosie a été exploré à l'aide du CDS (i.e. le questionnaire de plainte cognitive, (McNair et Kahn, 1983)). Afin de ne pas biaiser l'auto-évaluation réalisée par le participant, ce questionnaire a toujours été réalisé en début de bilan. Ce questionnaire a également été complété par les participants contrôles et par leur conjoint(e) ou un de leurs enfants. Les consignes lors de la passation étaient identiques à celle de l'étude précédente. A posteriori, les 4 questions sexes-dépendantes ont été retirées et le score de divergence a été calculé de la même façon : *Score de divergence = total CDS Aidant – total CDS Sujet.*

IV.3.2.1.3 Évaluation neuropsychologique

Le bilan neuropsychologique était composé de l'ensemble des épreuves suivantes visant à étudier différents versants cognitifs :

Tableau 3: Détail de l'évaluation neuropsychologique

Domaines cognitifs explorés	Épreuves réalisées	Références
Plainte mnésique	CDS, Questionnaire de plainte cognitive de McNair	McNair et Kahn, 1983
Mémoire antérograde verbale	RL/RI 16	Van der Linden et al., 2004
Mémoire antérograde visuelle	Test des portes, partie A	Baddeley, 1994
Mémoire verbale immédiate	Empans auditivo-verbaux endroit WAIS-III	Wechsler, 2008
Mémoire de travail	Empans auditivo-verbaux envers WAIS-III	Wechsler, 2008
Praxies	Batterie de Mahieux	Mahieux-Laurent et al., 2009
Vitesse de traitement	Trail Making Test partie A	Army, 1944
Flexibilité	Trail Making Test partie B-A	Army, 1944
Planification	Tour de Londres	Shallice, 1982
Gnosies	Figures enchevêtrées du PEGV	Agniel, 1992
Humeur	Questionnaire de dépression de Beck Échelle d'apathie de Starkstein	Beck, 1996 Starkstein, 1992

Lorsque les épreuves avaient déjà été réalisées dans les 6 derniers mois au cours d'une consultation clinique, une version parallèle du test pouvait être utilisée, afin de limiter l'effet test-retest. Dans le cas contraire, l'épreuve n'était pas refaite et les scores conservés étaient ceux acquis en consultation clinique.

Ce bilan incluait également l'évaluation écologique de la mémoire épisodique à l'aide d'une épreuve conçue, dans le cadre du projet LOQUACE, par Mme Aurélie Pistono et Mme Béatrice Lemesle (Psychologue spécialisée en Neuropsychologie, unité de Neuropsychologie du service de Neurologie, CHU Purpan) (Pistono et al., 2016).

Cette épreuve consiste en la survenue d'un mini-événement scénarisé permettant au participant d'être acteur de la scène. Au cours du bilan neuropsychologique, un téléphone se met à sonner dans la salle d'examen. L'examineur interrompt alors le bilan et questionne le participant sur la sonnerie du téléphone. L'examineur et le participant se mettent à chercher ensemble l'origine de la sonnerie. Ils découvrent ainsi que la sonnerie provient de la poche d'un gilet posé dans le coin de la pièce. L'examineur propose de rappeler le dernier numéro afin de savoir à qui ce téléphone appartient et communique donc avec son interlocuteur devant le participant. Une fois la conversation terminée (environ 20 secondes), l'examineur explique au participant que ce téléphone appartient à un collègue qui l'a oublié dans la salle. Il lui demande alors s'il accepte que la séance soit interrompue afin de ramener le téléphone à son collègue au 1^{er} étage. L'examineur s'absente quelques minutes puis revient afin de continuer le bilan. Vingt minutes plus tard, une phase de rappel a lieu afin de rapporter le maximum de détails de cet événement (Quoi ? Où ? Quand ?). Dans un premier temps le rappel se fait dans un contexte libre puis dans un contexte indicé, suivi d'une phase de reconnaissance si toutes les réponses n'ont pas été données (voir **Tableau 4**). La cotation est dépendante de la précision du rappel. Un score de 0 à 2 points est attribué pour le rappel libre ce qui peut conduire à un score maximal sur 16. Un point supplémentaire peut être attribué si un événement précis attestant d'une reviviscence est rappelé (ex : « Je me souviens vous avoir dit que ce n'était pas mon téléphone, car je viens juste de changer ma sonnerie et celle-ci n'était pas la mienne »). Chaque élément du rappel indicé et de la reconnaissance sont cotés sur 1 point. Ainsi, chacun des scores du rappel libre, rappel total et rappel total + reconnaissance est noté sur 17 points.

Tableau 4 : Tableau descriptif de l'épreuve écologique de mémoire épisodique

	Rappel libre	Score /17	Rappel indicé	Score /17	Reconnaissance	Score /17
Quoi	Un téléphone sonne (/2)		Quel bruit a retenti ? (/1)		Un téléphone / une alarme (/1)	
	L'examineur se questionne sur ce téléphone (/2)		Quelle a été ma réaction lorsque j'ai tenu le téléphone ? (/1)		J'ai été surprise / je m'y attendais (/1)	
	Conversation téléphonique (/2)		Qu'ai-je dit pendant la conversation ? (/1)		J'ai demandé qui la personne voulait joindre / j'ai demandé un renseignement (/1)	
Où	Le téléphone vient d'un vêtement posé sur la chaise (/2)		D'où précisément venait la sonnerie ? (/1)		La sonnerie provenait de la poche d'un vêtement / du tiroir (/1)	
	L'expérimentateur ramène le téléphone (/2)		Où me suis-je absentée ? (/1)		Dans le bureau de ma collègue / à l'accueil (/1)	
Quand	Moment du bilan (/2)		A quel moment de la séance ? (/1)		En début de séance / au milieu (/1)	
	Durée de la conversation (/2)		Combien de temps suis-je restée au téléphone ? (/1)		1 minute / 10 minutes (/1)	
	Durée de l'absence (/2)		Combien de temps me suis-je absentée ? (/1)		1 minute / 10 minutes (/1)	
Reviviscence (/1)			-		-	

IV.3.2.1.4 Examens d'imagerie

L'ensemble des acquisitions IRMs a eu lieu au Pavillon Baudot dans l'unité INSERM ToNIC sur une IRM 3 Tesla Philips Achieva, 32 canaux. Les participants ont chacun effectué les 3 séquences structurales suivantes : T1-3D, DTI et FLAIR ; ainsi que 2 séquences fonctionnelles : resting state et une tâche d'activation avec une production de discours. Cependant, dans le cadre de l'étude sur les substrats neuronaux de l'anosognosie, nous nous sommes intéressés uniquement à la séquence structurale T1-3D et à la séquence fonctionnelle resting state.

IV.3.2.1.4.1 Acquisition séquence T1-3D

Les séquences T1-3D ont été acquises sur une durée de 5 minutes avec une résolution spatiale de 1 x 1 x 1 mm comprenant 170 coupes, un angle de 8° et un temps d'écho et de répétition de 3.711 et 8 095 ms respectivement.

IV.3.2.1.4.2 Acquisition séquence IRMf – resting state

Au cours de la séquence d'IRMf au repos, la consigne suivante a été donnée aux participants : « Veuillez rester éveillé, les yeux fermés et essayez de vous relaxer, de ne pas bouger et de ne penser à rien de particulier ». Il s'agissait d'une séquence Echo Planar Imaging (EPI) pondérée en T2*, avec une résolution spatiale de 3 x 3 x3 mm comprenant 46 coupes, un angle de 90° et un temps d'écho et de répétition de 40 et 2 836 ms respectivement. Au total, 200 volumes ont été acquis en 9 minutes et 38 secondes.

IV.3.2.2 Analyse des données

IV.3.2.2.1 Données démographiques, cliniques et anosognosie

L'ensemble des analyses de cette étude a été réalisé avec le logiciel R (Version 3.5.1). Avant toute analyse, la distribution des données a été vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les tests utilisés ont donc été choisis en accord avec la normalité des données.

Un seuil statistique de $p < 0.05$ a été retenu.

IV.3.2.2.1.1 Comparaisons intergroupes

Des comparaisons intergroupes ont été effectuées afin de comparer les variables démographiques, le score d'anosognosie ainsi que les performances au bilan neuropsychologique entre les participants contrôles et MA. Les analyses de comparaisons ont été menées à l'aide d'un test de Student pour données indépendantes lorsque la distribution des deux groupes suivait une loi normale. Dans le cas contraire, le test de Wilcoxon bivarié pour données indépendantes a été utilisé. Un test de Chi-deux a été utilisé pour étudier les différences de genre entre les groupes.

Afin d'étudier le phénomène de récupération associé à la mémoire épisodique chez les participants MA, un test de Wilcoxon bivarié pour données appariées a été réalisé entre le score obtenu en rappel libre et celui obtenu en rappel indicé à l'épreuve écologique de mémoire épisodique.

IV.3.2.2.1.2 Analyse de corrélation en lien avec l'anosognosie chez les MA

Des analyses de corrélations ont été menées, au sein du groupe MA, entre le score d'anosognosie et l'ensemble des variables démographiques et neuropsychologiques.

Au vu du nombre important de variables ne présentant pas une distribution normale, des tests de Spearman ont été utilisés. Une correction de Holm-Bonferroni pour corrélations multiples a également été appliquée.

Il a aussi été vérifié que le score d'anosognosie était similaire entre les femmes et les hommes. Pour cela un test de Wilcoxon pour données indépendantes a été utilisé.

IV.3.2.2.2 Imagerie structurelle

IV.3.2.2.2.1 Prétraitement des données structurelles

La densité de substance grise a été estimée chez l'ensemble de nos participants à l'aide de la méthode « voxel based morphometry » (VBM). Pour cela, le logiciel SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, version 7487), fonctionnant sous Matlab (MathWorks Inc., version R2016.b), a été utilisé. Chaque T1-3D a manuellement été réorienté selon l'axe de la commissure antéro-postérieure, puis la substance grise, la substance blanche et le LCR ont été segmentés. Afin de minimiser les différences structurelles interindividuelles, ces images ont été normalisées au sein d'un espace de référence défini et spécifique à notre population à l'aide du DARTEL (Diffeomorphic Anatomical Registration through exponentiated lie algebra). Les images ont ensuite été normalisées dans l'espace MNI (Montreal Neurological Institute) puis normalisées à l'aide d'un filtre Gaussien 8 x 8 x 8 mm.

IV.3.2.2.2.2 Analyses statistiques des données structurelles

La différence de densité de substance grise entre les participants contrôles et les participants MA a été investiguée sur cerveau entier à l'aide d'un T-test pour données indépendantes. Cette analyse a été menée avec et sans la correction Family Wise Error (FWE), $p < 0.05$. Le lien entre la densité de substance grise et le score d'anosognosie a été étudié à l'aide une corrélation voxel-wise, avec les seuils statistiques suivants : $p_{\text{NonCorrigé}} < 0.001$. Un seuil minimum de 50 voxels par cluster a été retenu pour l'ensemble des analyses.

Dans l'étude 1, nous retrouvons notamment un lien entre le score d'anosognosie et la densité de substance grise au sein du dACC. Par conséquent une analyse par Régions d'Intérêt (ROI) a également été menée. Dans un premier temps, la densité de substance grise a été extraite puis moyennée pour chaque participant et un T-test pour données indépendantes a été réalisé (seuil $p < 0.05$) afin de comparer le groupe de sujets contrôles et le groupe de patients. Dans

un second temps, une corrélation entre la densité de substance grise et le score d'anosognosie a été menée auprès des patients à l'aide d'un test de Pearson (seuil $p < 0.05$).

IV.3.2.2.3 IRMf au repos

L'ensemble des données d'IRMf a été prétraité puis analysé avec la toolbox Conn ((Whitfield-Gabrieli et Nieto-Castanon, 2012), version 18.b.) faisant appel aux fonctions de SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, version 7487) et fonctionnant sous Matlab (MathWorks Inc., version R2016.b).

L'étude de la connectivité fonctionnelle reste encore de nos jours un domaine complexe soulevant de réelles difficultés méthodologiques. Comme précédemment décrit dans le chapitre **II.1.4.3**, cette acquisition fonctionnelle au repos repose sur les fluctuations spontanées à basses fréquences du signal BOLD ($< 0.1\text{Hz}$). Contrairement à une tâche d'activation, où l'on va principalement s'intéresser aux régions qui sont plus activées dans une condition que dans une autre, l'acquisition au repos s'intéresse à la synchronisation qui peut exister entre différentes régions. En d'autres termes, lorsqu'il est dit que deux régions sont fortement connectées entre elles, on parle alors de fluctuations cérébrales synchronisées correspondant à l'activité intrinsèque de ces régions.

L'étude de la connectivité fonctionnelle au repos répond donc à deux objectifs : (1) filtrer le signal afin d'éliminer le bruit issu des pulsations cardiaques, respiratoires, des artefacts du signal IRM, etc..., et (2) mettre en évidence les différents profils de réseaux fonctionnels au repos. Tant la partie prétraitement que la partie analyse de ces données fonctionnelles ont donné cours à de nombreuses réflexions. Il va ainsi être fait part, dans un premier temps, de la méthodologie utilisée pour prétraiter ces données puis, dans un second paragraphe, l'ensemble de nos réflexions sur l'analyse de ces données sera abordé.

IV.3.2.2.3.1 Prétraitement des données IRMf

Le prétraitement des images comprend des étapes de prétraitement spatial et temporel ainsi qu'une étape de débruitage.

i. Prétraitement spatial et temporel

Chaque image T1-3D a manuellement été réorientée selon l'axe de la commissure antéro-postérieure. Cette réorientation a ensuite été appliquée à l'ensemble des images

fonctionnelles. Les 5 premiers volumes fonctionnels ont été écartés des analyses, conduisant ainsi à la conservation de 195 volumes pour chaque sujet. Une étape de réalignement permettant la correction des artéfacts de mouvement a été appliquée. Cela a permis l'estimation de 6 paramètres comprenant les paramètres de rotation et de translation dans les trois plans de l'espace (x, y, z). Cela a également permis, en cas de mouvements trop importants (« scans outliers »), de définir si certains volumes devaient être retirés des analyses. Les séquences fonctionnelles étant très sensibles aux artéfacts de susceptibilité magnétique, une correction pour les distorsions spatiales a également été appliquée (*Realign and unwarp*). Une correction pour les différences temporelles, pouvant exister lors de l'acquisition des coupes, a également été réalisée (*slice-timing*). La substance grise, blanche et le liquide cébrospinal des séquences fonctionnelles ont ensuite été segmentés puis normalisés dans l'espace MNI. Les images ont ensuite été lissées à l'aide d'un filtre gaussien 8 x 8 x 8mm. De façon indépendante, la substance grise, blanche et le LCR des séquences anatomiques ont été segmentés puis normalisés dans l'espace MNI. **Cette étape a notamment permis une prise en compte individuelle de l'atrophie lors de l'analyse des images fonctionnelles.**

ii. Débruitage

Les acquisitions fonctionnelles étant très sensibles aux artéfacts de mouvements, une étape de débruitage a été réalisée. Cela a permis de corriger deux types d'artéfacts : les artéfacts liés aux mouvements de la tête et les artéfacts liés aux mouvements engendrés par les pulsations respiratoires ou cardiaques. Les 6 paramètres de translation et rotation estimés lors de l'étape de prétraitement ont ainsi été utilisés comme régresseurs afin de corriger au maximum les artéfacts liés aux mouvements de la tête du sujet. Un filtre passe-bande [0.008 – 0.09 Hz] a permis de corriger les artéfacts dus aux pulsations cardiaques.

Le prétraitement a été identique entre les participants contrôles et les patients MA.

IV.3.2.2.3.2 Analyse de la connectivité fonctionnelle

L'analyse des données fonctionnelle a été réalisée afin de répondre à deux questions : **le phénomène d'anosognosie est-il une conséquence d'une modification de la connectivité intra- et inter-réseaux ou cela est-il dû à une altération de la connectivité de régions spécifiques ?**

La problématique de cette étude portant sur le phénomène d'anosognosie chez les participants MA, une des questions méthodologiques était de savoir si les réseaux au repos pris comme référence devaient être ceux des participants contrôles ou ceux des participants MA. À notre connaissance, dans la littérature actuelle, aucune autre étude n'a exploré la connectivité spécifique de chaque réseau en lien avec l'anosognosie. La seule approche utilisée en connectivité fonctionnelle est l'analyse « seed to voxel » consistant à étudier la connectivité entre une région d'intérêt (région seed) et le reste du cerveau. Les régions d'intérêt sont généralement choisies selon deux approches.

La première approche pour définir des régions d'intérêt consiste à utiliser des atlas anatomiques (Atlas AAL, Harvard-Oxford, etc, ...) ou fonctionnels (e.g. Atlas de Shirer). Les atlas étant définis sur une population saine, ils permettent d'observer comment se comporte une région anatomiquement et fonctionnellement intacte, en lien avec le phénomène d'intérêt. Cependant, la difficulté de cette méthode réside dans le choix de l'atlas. Comme énoncé dans l'étude précédente avec la labellisation du dACC, chaque atlas possède sa propre façon de segmenter puis de labéliser les régions. Alors que certains atlas utilisent les données anatomiques (sillons, architecture cellulaire) pour délimiter le cortex, d'autres atlas regroupent les régions selon leurs connectivités fonctionnelles. Les études reportent souvent peu de détails sur ces aspects méthodologiques. En effet, il n'est pas rare de trouver une étude ne reportant ni les coordonnées MNI de la région, ni l'atlas utilisé pour la labéliser. La reproduction des résultats devient donc quasi impossible. Cet aspect reste cependant important dans le choix de la méthodologie employée car selon l'atlas considéré, la région d'intérêt peut différer légèrement.

La seconde méthode consiste à utiliser les participants de sa propre étude afin de définir la ou les régions d'intérêt. À l'aide d'une analyse en TEP-FDG, Perrotin et al. (2015) ont pu mettre en évidence une diminution du métabolisme glucidique au sein du cortex cingulaire postérieur et du cortex orbitofrontal en lien avec l'anosognosie. De leur côté, Vannini et al. (2017) ont observé une diminution au sein du précunéus et l'hippocampe droit. Ces régions avaient donc été choisies comme régions d'intérêt par les auteurs afin d'étudier le lien entre le phénomène d'anosognosie et la connectivité fonctionnelle au repos. Cette méthode permet ainsi de s'affranchir du choix de l'atlas. Toutefois, si l'atteinte fonctionnelle en lien avec l'anosognosie

précède l'atteinte métabolique, les modifications fonctionnelles ne pourront pas être mises en évidence avec cette approche.

Dans ce travail, nous avons décidé d'étudier la connectivité intra- et inter-réseaux à partir de régions d'intérêt définies par une méthode mixte, alliant une analyse en composantes indépendantes et l'utilisation d'atlas fonctionnels.

i. Identification des réseaux au repos

Afin d'étudier les réseaux au repos et de définir des régions d'intérêt pour l'ensemble des participants, une analyse en composantes indépendantes (ICA) a été réalisée. Cette approche sans a priori permet d'étudier la structure spatio-temporelle du signal et d'identifier un certain nombre de zones fonctionnellement connectées entre elles, définissant ainsi des réseaux. Le signal obtenu lors de l'acquisition va ainsi être décomposé temporellement puis regroupé selon différentes composantes présentant le même profil d'activation. Cette méthode présente un avantage intéressant dans un contexte neurodégénératif comme la maladie d'Alzheimer, car elle va permettre de prendre en considération la présence de l'atrophie. En effet, le signal étant décomposé pour chaque voxel, seuls les voxels présentant une fluctuation du signal BOLD vont ainsi être pris en considération.

Il n'existe pas encore à ce jour de réel consensus quant au nombre de composantes qui doivent être extraites et ces choix restent très peu justifiés dans la littérature. La toolbox Conn ne permettant pas l'estimation du nombre de composantes, il a donc été choisi d'utiliser la toolbox GIFT (GroupICATv4.0b) pour définir ce paramètre (le reste des analyses étant poursuivi à l'aide de la toolbox Conn). Vingt-sept composantes ont donc été définies en accord avec nos données. Les paramètres par défaut de Conn, suivant l'approche de Calhoun et al. 2001, ont été utilisés afin de réaliser cette ICA. L'algorithme fastICA a donc permis l'estimation des composantes indépendantes spatiales au niveau du groupe. La rétro-projection GICA1 a ensuite permis d'obtenir les cartes spécifiques à chaque participant.

- Choix des composantes indépendantes

L'analyse en composantes indépendantes a ainsi permis d'obtenir 27 composantes. Toutefois, certaines d'entre elles étaient principalement associées à du bruit (exemple la composante 27, voir **Figure 23**) ou à des réseaux au repos autres que ceux que nous avons choisi d'étudier (exemple de la composante 9 associée au réseau visuel, voir **Figure 23**).

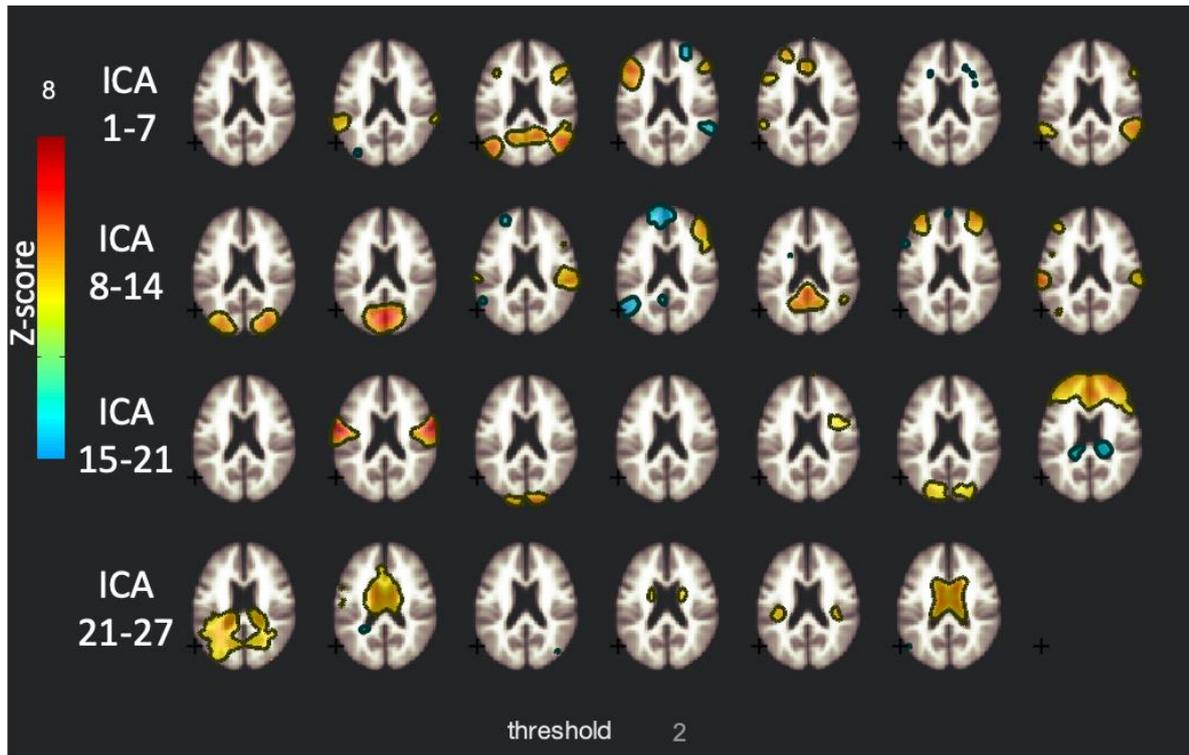


Figure 23 : Représentation visuelle des 27 composantes pour l'ensemble des participants
Le seuil statistique est de $|Z\text{-score}| > 2$

Afin de définir lesquelles de ces cartes spatiales correspondaient le mieux à nos réseaux d'intérêt (le réseau par défaut (DMN), le réseau de la salience (SN) et le réseau exécutif (ECN)), une analyse de corrélation a été conduite entre ces cartes qui ont été définies au niveau du groupe et deux atlas de connectivité fonctionnelle : l'atlas de Shirer (Shirer et al., Greicius, 2012) et l'atlas implémenté dans la toolbox Conn défini à l'aide de 497 sujets issus du « Human Connectome Project » (<http://www.humanconnectomeproject.org/>). Le réseau par défaut a été défini dans sa partie ventrale par l'ICA 3 (coefficient de corrélation avec l'atlas de Shirer : $r = 0.28$; Conn : $r = 0.21$), dans sa partie dorsale par l'ICA 12 (coefficient de corrélation avec l'atlas de Shirer : $r = 0.25$; Conn : $r = 0.47$) et dans sa partie antéro ventrale par l'ICA 15 (coefficient de corrélation avec l'atlas de Shirer : $r = 0.21$). Le réseau de la salience antérieur a été défini par l'ICA5 (coefficient de corrélation avec l'atlas de Shirer : $r = 0.39$; Conn : $r = 0.28$) et le réseau postérieur par l'ICA14 (coefficient de corrélation avec l'atlas de Shirer : $r = 0.34$). Enfin, le réseau exécutif gauche a été défini par l'ICA4 (coefficient de corrélation avec l'atlas de Shirer : $r = 0.34$; Conn : $r = 0.42$) et le réseau exécutif droit par l'ICA11 (coefficient de corrélation avec l'atlas de Shirer : $r = 0.32$; Conn : $r = 0.13$). Trois composantes étaient ainsi attribuées au DMN, 2 au SN et 2 à l'ECN.

Lorsqu'il sera de nouveau fait référence aux composantes dans le reste du manuscrit, il sera toujours question d'une de ces 7 composantes. Les autres composantes ne faisant pas partie des réseaux fonctionnels d'intérêt, elles n'ont par conséquent pas été étudiées.

L'extraction des régions fortement corrélées ou anti-corrélées au sein de chacune de ces 7 composantes a ensuite été réalisée. Pour ce faire, deux méthodes sont toutes deux utilisées dans la littérature. La première consiste à réaliser un t-test univarié pour chaque composante permettant ainsi d'extraire les régions présentant une connectivité significativement différente de 0. La seconde consiste à extraire l'ensemble des voxels présentant une valeur de Z-score supérieur à un seuil établi. Quelle que soit la méthode utilisée, il n'existe pas de consensus sur le seuil statistique qui doit être établi afin d'extraire ces régions, et la majorité des auteurs s'accordent à dire que cela dépend de la composante considérée. Cela reste donc à l'appréciation de l'examineur afin d'obtenir un ensemble de régions le plus représentatif possible du réseau tout en limitant les faux positifs. L'approche par Z-score a donc été utilisée dans cet étude et le seuil de $|Z\text{-score}| > 2$ a été choisi après inspection visuelle des données. Un seuil de 100 voxels minimum par cluster a également été appliqué. Cette procédure a été réalisée d'une part pour le groupe de participants contrôles et d'autre part pour le groupe de participants MA. Toutefois, seules les régions extraites pour le groupe de participants contrôles ont été conservées afin de définir des régions d'intérêts spécifiques.

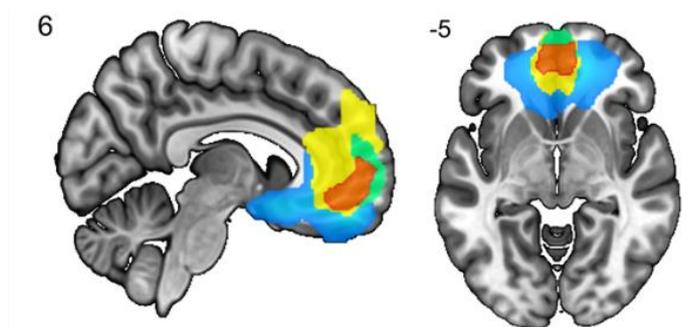
- Définition des régions d'intérêts définissant les réseaux

Au sein de chacune des 7 composantes préalablement décrites, différentes régions ont donc été identifiées.

Le choix de définir des régions d'intérêt au sein même de ces composantes s'est basé sur deux arguments : la spécificité des régions et la variabilité interindividuelle des composantes. Au vu de la littérature, le phénomène d'anosognosie est principalement attribué à des modifications de connectivité fonctionnelle au sein de régions relativement spécifiques et peu étendues. Cependant, lorsque l'on s'intéresse au profil des composantes obtenues pour chacun de nos réseaux d'intérêt (voir **Figure 25**), il est possible de constater que ces composantes recouvrent de nombreuses régions et sont par conséquent peu spécifiques. De plus, ces composantes ont été définies à partir d'un groupe de seulement 16 participants pouvant conduire à une forte variabilité interindividuelle. Afin de s'affranchir de cette variabilité interindividuelle et dans

l'optique de réduire la taille de ces composantes pour être plus spécifique, il a été choisi de confronter nos composantes à des atlas pré-existants. Pour cela, nous avons sélectionné deux atlas : l'atlas de Shirer et l'atlas de Conn.

L'atlas de Conn propose 4 régions pour le DMN, 4 pour l'ECN et 6 pour le SN. L'atlas de Shirer, lui, en revanche, propose de diviser le DMN en deux avec une partie ventrale (10 régions) et une partie dorsale (9 régions). L'ECN est divisé selon la latéralité incluant 6 régions dans l'ECN gauche et 6 dans l'ECN droit. Enfin le SN est divisé selon l'axe antéro (7 régions) postérieur (12 régions). Bien que l'atlas de Shirer soit largement utilisé dans la littérature et plus représentatif de nos données que l'atlas de Conn, il a cependant été réalisé chez 27 participants contre 497 pour l'atlas de Conn. Par conséquent, l'utilisation combinée de ces deux atlas a été choisie afin de définir nos régions d'intérêt (ROIs). Ces dernières correspondent donc aux voxels communs aux régions issues de nos analyses en composantes indépendantes et aux atlas (voir **Figure 24**).



$$\text{Région d'intérêt} = \text{ICA15} \cap \text{Atlas de Shirer} \cap \text{Atlas de Conn}$$

Figure 24 : Définition d'une région d'intérêt

La région d'intérêt, à savoir dans ce cas, le cortex préfrontal médian, est définie par l'intersection entre l'ICA15 (en bleu), le cortex préfrontal médian issu de l'atlas de Shirer (en jaune) et le cortex préfrontal médian issu de l'atlas de Conn (en vert). Seuls les voxels communs à ces 3 régions (en orange) sont considérés.

Abréviation : ICA = Analyse en composantes indépendantes ; \cap = intersection

Afin d'enrichir les réseaux du DMN et de l'ECN définis par l'atlas de Conn, huit régions communes à nos ICAs et à l'atlas de Shirer ont été ajoutées (voir **Figure 25** et **Tableau 5**). Ainsi, au total, 10 ROIs permettent de définir notre réseau par défaut, 6 notre réseau exécutif et 6 notre réseau de la salience (voir **Figure 25**). Afin que la labellisation des régions soit homogène

dans l'ensemble de cette étude, toutes nos régions ont été labellisées selon l'atlas AAL revu en 2019 (« Anatomical Labelling Atlas », <http://www.gin.cnrs.fr/fr/outils/aal/>) (voir **Tableau 5**).

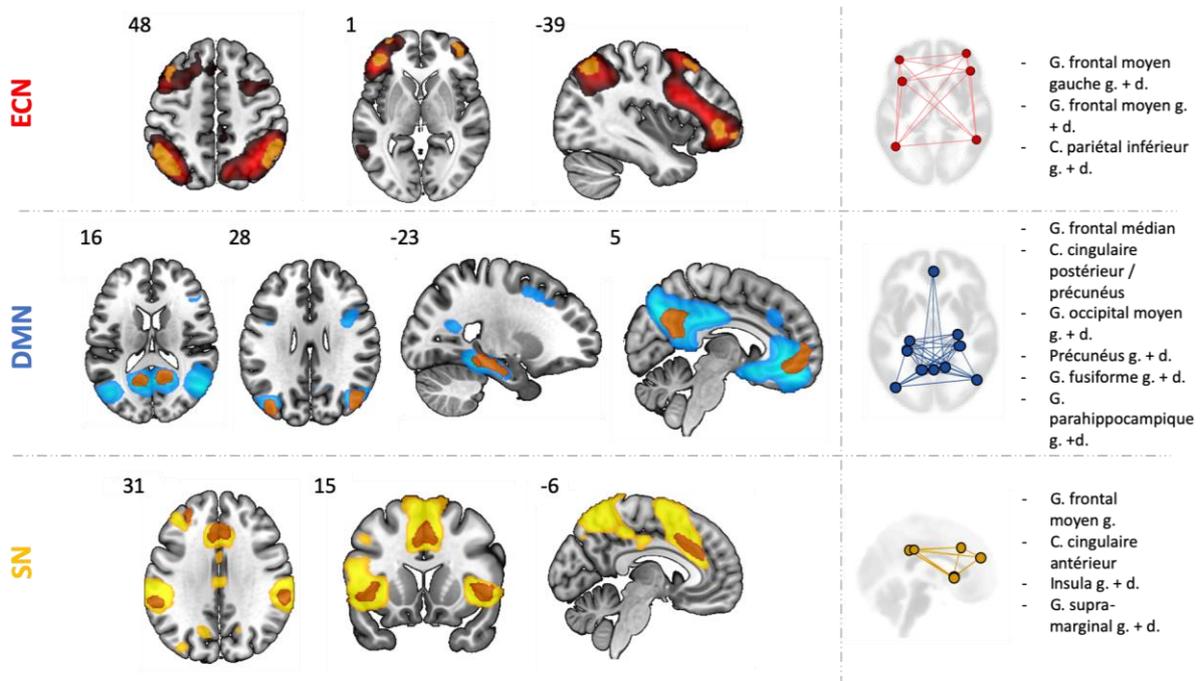


Figure 25 : Représentation visuelle des régions d'intérêt choisies pour chaque réseau

Le panel de gauche représente l'ensemble des ROIs (en marron) définies pour chaque réseau d'intérêt (l'ECN en rouge, le DMN en bleu et le SN en jaune). Le panel de droite représente de manière iconique la localisation de ces régions d'intérêt en coupe axiale pour l'ECN et le DMN et en coupe sagittale pour le SN. Les labels de chaque ROIs sont également renseignés selon leur réseau d'appartenance.

Abréviations : ECN = Réseau exécutif ; DMN = Réseau par défaut ; SN = Réseau de la salience ; G. = Gyrus ; C. = Cortex ; g. = gauche ; d. = droit

Tableau 5 : Tableau récapitulatif de l'ensemble des régions d'intérêt définies dans notre étude (colonne de gauche), des régions définies par l'atlas de Shirer (colonne centrale) et des régions définies par l'atlas de Conn (colonne de droite)

Nœuds définis						Atlas Connectivité de Shirer						Atlas Connectivité toolbox Conn					
Labellisation		Nb Voxels	Coordonnées (MNI)			Labellisation		Nb Voxels	Coordonnées (MNI)			Labellisation		Nb Voxels	Coordonnées (MNI)		
Réseaux	Anatomique		X	Y	Z	Réseaux	Anatomique		X	Y	Z	Réseaux	Anatomique		X	Y	Z
ECN Gauche (ICA 4)	G. frontal inférieur pars triangularis/G. frontal moyen g.	401	-42	44	-2	ECN Gauche	G. frontal inférieur/G. orbitofrontal g.	437	-40	48	-2	Fronto-pariétal Gauche					
	G. frontal moyen g.	391	-38	20	52		G. frontal moyen/G. frontal supérieur g.	1501	-30	24	48		C. préfrontal latéral g.	1703	-44	34	28
	C. pariétal inférieur/ G. angulaire g.	735	-44	-60	50		C. parietal supérieur/G. parietal inférieur /G. angulaire g.	2110	-42	-64	46		C. pariétal postérieur g.	832	-46	-58	48
ECN Droit (ICA 11)	G. frontal moyen d.	190	40	54	0	ECN Droit	G. frontal moyen droit	356	38	54	0	Fronto-pariétal Droit					
	G. frontal moyen d.	184	44	32	36		G. frontal moyen/G. frontal supérieur d.	2093	38	26	42		C. préfrontal latéral d.	1758	40	38	30
	C. parietal inférieur/ G. angulaire d.	558	50	-50	46		C. parietal inférieur/G. angulaire d.	1873	48	-54	46		C. pariétal postérieur d.	837	52	-52	46
DMN Antéro ventral (ICA 15)	G. frontal orbital médian/G. frontal supérieur médian	912	0	50	-6	DMN Dorsal	C. préfrontal médian/C. cingulaire antérieur/C. orbitofrontal	5257	-4	50	14	DMN	C. préfrontal médian	1346	2	56	-2
DMN Postérieur (ICA 12)	C. Cingulaire Postérieur/Précunéus	1025	2	-58	28		C. Cingulaire Postérieur/Précunéus	1555	0	-54	28		Précunéus	4833	0	-60	38
DMN ventral (ICA 3)	G. occipital moyen g.	316	-38	-80	30	DMN Ventral	G. occipital moyen g.	491	-36	-82	32		Lobe pariétal g.	1041	-38	-76	34
	G. occipital moyen/G. angulaire d.	504	44	-72	28		G. occipital moyen/G. angulaire d.	752	44	-74	32	Lobe pariétal d.	1326	48	-66	28	
	Précunéus g.	433	-12	-58	14		C. rétrospécial gauche/c. cingulaire postérieur	462	-12	-58	16						

Tableau 5 (suite) : Tableau récapitulatifs de l'ensemble des régions d'intérêt définies dans notre étude (colonne de gauche), des régions définies par l'atlas de Shirer (colonne centrale) et des régions définies par l'atlas de Conn (colonne de droite)

Nœuds définis						Atlas Connectivité de Shirer						Atlas Connectivité toolbox Conn											
Labellisation		Nb Voxels	Coordonnées (MNI)			Labellisation		Nb Voxels	Coordonnées (MNI)			Labellisation		Nb Voxels	Coordonnées (MNI)								
Réseaux	Anatomique		X	Y	Z	Réseaux	Anatomique		X	Y	Z	Réseaux	Anatomique		X	Y	Z						
DMN ventral (ICA 3)	Précunéus d.	577	14	-54	14	DMN Ventral	C. rétrospécial d./C. cingulaire postérieur	590	14	-54	14	SN	C. préfrontal rostral g.	1166	-35	46	28						
	G. fusiforme g.	134	-28	-38	-16		G. parahippocampique g.	134	-28	-38	-16												
	G. fusiforme d.	90	28	-34	-20		G. parahippocampique d.	90	28	-34	-20												
	Hippocampe/G. parahippocampique g.	321	-24	-28	-16	DMN Dorsal	Hippocampe g.	393	-24	-28	-12												
	Hippocampe/G. parahippocampique d.	111	26	-20	-18		Hippocampe d.	142	26	-22	18												
SN Antérieur (ICA 5)	G. frontal moyen g.	385	-30	46	22	SN Antérieur	G. frontal moyen gauche	615	-32	46	22							SN	C. cingulaire antérieur	1063	0	22	34
	C. cingulaire moyen/C. cingulaire antérieur/Aire motrice supplémentaire	882	0	20	38		C. cingulaire antérieur/C. préfrontal médian/Aire motrice supplémentaire	2887	0	18	46												
	Insula antérieur g.	198	-42	14	-2		Insula g.	305	-42	14	-4												
	Insula antérieur d.	194	44	14	-2		Insula d.	319	42	16	-2												
SN Postérieur (ICA 14)	G. supra-marginal g.	206	-60	-38	32	SN Postérieur	G. supra-marginal/ G. parietal inférieur gauche	1205	-58	-38	38												
	G. supra-marginal d.	212	62	-34	32		G. supra-marginal/ G. parietal inférieur d.	1002	-60	-32	36												

Abréviations : ECN = Réseau exécutif ; DMN = Réseau par défaut ; SN = Réseau de la salience ; ICA = analyse en composantes indépendantes ; Nb = nombre ; G. = gyrus ; C. = cortex ; g. = gauche ; d = droit

ii. **Analyses statistiques des données fonctionnelles**

Trois types d'analyses ont été réalisées dans cette étude et seront décrites au sein de ce chapitre : (i) une analyse « voxel-wise » portant sur les différentes composantes indépendantes obtenues, (ii) une analyse « ROI-to-ROI » permettant l'étude de la connectivité intra- et inter-réseaux, (iii) ainsi qu'une analyse « seed-to-voxel » permettant d'explorer les modifications de connectivité entre les régions d'intérêt et le reste du cerveau.

La problématique de l'étude étant basée sur des participants présentant une pathologie neurodégénérative, l'atrophie cérébrale a été prise en compte dans ces analyses. Le masque individuel de la substance grise, créé lors du prétraitement des données, a été appliqué sur les ROIs de chaque participant. Ainsi, seuls les voxels des ROIs correspondant à de la substance grise ont été pris en compte dans les analyses.

La connectivité fonctionnelle a été étudiée d'une part entre les deux groupes de participants et d'autre part au sein du groupe MA en lien avec l'anosognosie. L'analyse « seed-to-voxel » a été réalisée uniquement chez le groupe de participants MA.

- Étude des réseaux

Comme expliqué dans le chapitre précédent, l'analyse en composantes indépendantes a permis d'obtenir, pour chacune des 7 composantes considérées, une carte de connectivité spatiale pour le groupe contrôle et pour le groupe MA. Les cartes utilisées dans cette analyse correspondent aux cartes de connectivité « brutes », à savoir dépourvues de l'étape de seuillage précédemment décrite ($|Z\text{-score}| > 2$). Il s'agit donc ici d'une analyse « voxel-wise » visant à étudier la force de connectivité au sein même d'un réseau ainsi qu'entre ce réseau et le reste du cerveau. Ces analyses ont donc été menées pour les 3 ICAs du DMN (le DMN ventral, le DMN postérieur et le DMN antéro-ventral), pour les 2 ICAs du SN (le SN antérieur et postérieur) et enfin pour les 2 ICAs de l'ECN (ECN gauche et droit). Un seuil de significativité de $p < 0.05$ au niveau du cluster, associé à une correction FDR, a été retenu. Concernant les analyses de corrélation entre le score d'anosognosie et les cartes de connectivité, une correction de Bonferroni pour corrélations multiples a été appliquée.

- Connectivité intra- et inter-réseaux

Afin d'étudier la connectivité intra- et inter-réseaux chez nos participants, la connectivité moyenne a été calculée au sein des 22 ROIs définies précédemment. Un coefficient de corrélation de Pearson a été calculé entre chaque paire de ROIs permettant ainsi l'obtention d'une matrice de corrélation pour chacun de nos deux groupes.

La connectivité intra-réseau a donc été investiguée en considérant de manière indépendante soit l'ensemble des ROIs du DMN, soit l'ensemble de la SN ou de l'ECN.

Afin d'analyser la connectivité inter-réseaux, les ROIs des deux réseaux considérés ont été sélectionnées. Ainsi, trois analyses de ce type ont été menées, prenant en considération les ROIs du DMN avec celles du SN, les ROIs du DMN avec celles de l'ECN, et enfin les ROIs du SN avec celles de l'ECN.

Le seuil de connectivité retenu entre deux ROIs était de $p < 0.05$, incluant une correction FDR « seed-level ». Cette correction correspond, dans cette analyse, à multiplier la valeur de p obtenue par le nombre de régions « cibles » potentielles. Elle a été choisie au profit de la correction FDR « analysis level » qui est décrite comme étant trop conservatrice car elle corrige à la fois pour le nombre de régions « cibles » mais également pour le nombre de régions « sources ».

Pour rappel, ces analyses étaient réalisées d'une part pour observer la différence de connectivité entre les deux groupes de participants et, d'autre part, chez les participants MA afin d'étudier le lien avec le phénomène d'anosognosie. Les comparaisons intergroupes étaient directement réalisées avec le logiciel Conn à l'aide de test de Student pour données indépendantes. De façon similaire, les corrélations entre les modifications de connectivité et le phénomène d'anosognosie étaient réalisées sous Conn à l'aide du test de Pearson. Une correction de Bonferroni a ensuite été appliquée pour corrélations multiples.

Ces analyses permettent ainsi de mettre en évidence une modification de la connectivité d'une ou plusieurs régions avec le reste du ou des réseaux. Cela ne permet toutefois pas de mettre en lumière une modification globale de la connectivité (hormis si celle-ci était majeure). Afin d'investiguer ce type de modification de connectivité globale intra-réseau, les coefficients de corrélations obtenus pour chaque paire de ROIs au sein d'un même réseau ont

été moyennés. Pour l'étude de la connectivité globale inter-réseaux, la moyenne a été cette fois-ci réalisée à partir des coefficients de corrélation issus des analyses réalisées entre les ROIs du Réseau 1 et les ROIs du Réseau 2. Ces moyennes intra- et inter-réseaux ont été comparées entre les participants contrôles et MA à l'aide d'un test de Student pour données indépendantes. Au sein du groupe MA, des tests de Pearson entre ces connectivités moyennes et le score d'anosognosie ont été réalisés. Un seuil de $p < 0.05$ a été retenu avec correction de Bonferroni pour les analyses de corrélation.

- Étude de la connectivité à partir d'une région d'intérêt : analyse « seed-to-voxel »

L'approche « seed to voxel » est actuellement l'approche la plus utilisée afin d'étudier le phénomène d'anosognosie en imagerie fonctionnelle de repos. Cette analyse permet d'étudier la connectivité entre une région d'intérêt dite « seed » et le reste du cerveau. L'ensemble des ROIs qui ont été définies dans notre étude ont précédemment été reportées dans la littérature comme étant altérées structurellement, métaboliquement, ou fonctionnellement en lien avec l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer. Par conséquent, il a été choisi de mener cette analyse « seed-to-voxel » avec l'ensemble de nos 22 régions.

L'analyse de la connectivité entre le dACC retrouvé dans l'étude 1 et le reste du cerveau a également été menée. Pour cela, les 2 régions du dACC retrouvées comme étant altérées en IRM structurelle et en TEP-FDG ont été couplées afin de créer une seule ROI de 84 voxels.

Le seuil statistique retenu pour l'ensemble de ces analyses était de $p < 0.05$ incluant une correction FDR pour le cluster. Les corrélations étant multiples, une correction de Bonferroni a également été calculée.

Contrairement aux analyses précédentes, l'analyse « seed-to-voxel » a été réalisée uniquement chez les participants MA. Lorsqu'une modification de la connectivité en lien avec l'anosognosie était retrouvée entre l'une des ROIs et le reste du cerveau, ces valeurs de connectivité étaient alors extraites chez nos participants contrôles afin de faciliter l'interprétation des résultats. Un t-test pour données indépendantes avec un seuil de $p < 0.05$ été ainsi réalisé entre les 2 groupes.

- La dépression en co-variable

Depuis quelques années, l'aspect émotionnel prend une place importante dans la description du phénomène d'anosognosie. Cependant, le débat reste toujours ouvert sur l'implication d'un dérèglement émotionnel chez les patients présentant des troubles de la conscience.

En cas d'obtention de corrélations significatives entre le phénomène d'anosognosie et les modifications fonctionnelles, ces mêmes corrélations ont été renouvelées en incluant le score de dépression en co-variable, afin de s'assurer que les résultats obtenus n'étaient pas uniquement médiés par cet aspect émotionnel. Le score d'apathie comprenant une donnée manquante n'a cependant pas pu être pris en considération. Le seuil statistique pour ces analyses a été volontairement abaissé à un seuil de $p < 0.05$ non corrigé pour le cluster. Dans le cas où l'ajout de la covariable entraînait une disparition de la corrélation au seuil $p_{FDR} < 0.05$, cette démarche permettait ainsi de savoir si cette disparition était due à une diminution de la puissance statistique ou si le phénomène de dépression permettait d'expliquer le lien entre une modification de connectivité et le phénomène d'anosognosie.

IV.3.3 Résultats

Seize participants contrôles ainsi que 20 participants MA ont été inclus dans cette étude. L'âge, le niveau d'étude et le genre étaient comparables entre les deux groupes (voir **Tableau 6**). Les participants MA présentaient un score médian de 26 [2.8] au MMSE, inférieur à celui des sujets contrôles (29.5 [1.25]).

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques de la population

	Contrôles (n = 16)	MA (n = 20)	Valeurs de <i>p</i>
<i>Données démographiques</i>			
Âge (années)	69.7 ± 3.4	72.3 ± 7.2	NS
Niveau socio-culturel (années depuis le CP)	13.3 ± 3.9	13.1 ± 4.1	NS
Genre (H/F)	12 / 4	11 / 9	NS
MMSE (/30)	29.5 [1.25]	26 [2.8]	< 0.001
<i>Évaluation de l'anosognosie</i>			
CDS Participant	28.6 ± 13.1	48.5 ± 23.1	0.003
CDS Aidant	22.6 ± 10.9	65.3 ± 17.7	<0.001
Score d'anosognosie	-6.0 ± 14.6	18.6 ± 27.2	0.003

Les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type pour les variables présentant une distribution normale, et en médiane [écart interquartile] pour les données ne suivant pas une distribution normale. Les comparaisons intergroupes ont été menées à l'aide d'un test de Student lorsque les données présentaient une distribution normale et à l'aide d'un test de Wilcoxon bivarié pour données indépendantes dans le cas contraire. Un seuil de $p < 0.05$ a été retenu. Les résultats significatifs sont reportés en rouge.

Tout comme dans l'étude 1, les participants MA présentent un score d'anosognosie supérieur aux participants contrôles (MA : 18.6 ± 27.2 ; CTL : -6.0 ± 14.6 ; $p = 0.003$) (voir **Tableau 6** et **Figure 26**).

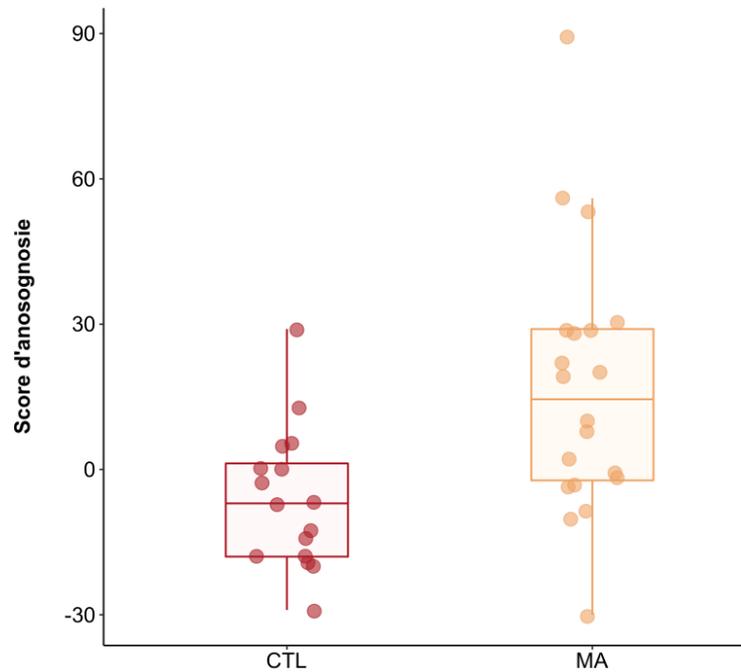


Figure 26 : Distribution du score d'anosognosie entre les sujets contrôles (rouges) et les patients (jaunes)
 Abréviations : CTL = Contrôles ; MA = Maladie d'Alzheimer

IV.3.3.1 Évaluation neuropsychologique

IV.3.3.1.1 Comparaisons intergroupes

Au regard des différentes fonctions cognitives évaluées, les patients présentent des performances significativement abaissées en mémoire verbale, visuelle et épisodique en comparaison des sujets contrôles. Un ralentissement de la vitesse de traitement, une altération de la flexibilité ainsi qu'une altération visuelle sont également à noter. En revanche, les participants MA ne présentent pas de modifications comportementales (i.e. dépression et apathie) en comparaison aux participants contrôles (voir **Tableau 7**).

Tableau 7 : Performances neuropsychologiques des sujets contrôles (CTL) et des patients (MA)

	CTL (n = 16)	MA (n = 20)	Valeurs de p
Fonctions mnésiques			
<i>Mémoire antérograde verbale</i>			
RLRI – Rappel Immédiat (/16)	16.0 [0.3]	14.0 [1.3]	0.001
RLRI – Somme des 3 rappels libres (/48)	32.5 [4.75]	12.5 [9.5]	<0.001
RLRI – Somme des 3 rappels totaux (/48)	47.0 [1.25]	29.5 [16.0]	<0.001
RLRI – Rappel libre différé (/16)	13.0 [2.25]	3.5 [6.5]	<0.001
RLRI – Rappel total différé (/16)	16 [0]	10.5 [7.5]	<0.001
RLRI – Reconnaissance (/16)	16.0 [0]	15.0 [3]	<0.001
<i>Mémoire visuelle</i>			
Épreuve des portes – Partie A (/12)	11.5 [2.0]	8.0 [3.25]	<0.001
<i>Mémoire épisodique</i>			
Rappel libre (/17)	10.0 [2.5]	6.0 [5.3]	<0.001
Rappel total (/17)	12.5 [3.3]	8.5 [5.3]	0.001
Rappel total + Reconnaissance (/17)	12.5 [2.5]	9.5 [4.0]	0.002
Fonctions exécutives			
<i>Mémoire de travail verbale</i>			
Empans endroits	6.0 [0.5]	5.0 [0.3]	0.007
Empans envers	4.0 [1.0]	4.0 [1.3]	NS
<i>Vitesse de traitement</i>			
TMT A, temps (s)	35 [15.8]	46.5 [20.2]	0.007
<i>Flexibilité</i>			
TMT B-A, temps (s)	46.5 [22]	74 [127]	0.047
<i>Planification</i>			
Latence moyenne par essai (s)	5.5 [5.1]	5.4 [4.7]	NS
Temps moyen par essai (s)	24.7 [18.4]	41.2 [29.1]	NS
Nombre de mouvements moyen en plus par essai	2.6 [1.8]	2.7 [1.8]	NS
Praxies			
Gestuelles, symboliques, abstraites (/23)	23.0 [0]	23.0 [1.3]	NS
Fonctions visuelles			
PEGV – Figures enchevêtrées (/36)	36.0 [1.0]	34.0 [2.3]	0.008
Évaluation comportementale			
Beck – Échelle de dépression (/38)	16.0 [2.0]	20.0 [2.3]	NS
Starkstein – Échelle d'apathie (/42)	10.3 ± 4.0	12.0 ± 4.7*	NS

Les données suivant une distribution normale sont exprimées en moyenne ± écart-type. À l'inverse, elles sont exprimées en médiane [écart interquartile]. Les comparaisons intergroupes ont été menées à l'aide d'un test de test de Student lorsque les données présentaient une distribution normale et à l'aide d'un test de Wilcoxon bivarié pour données indépendantes dans le cas contraire. Un seuil de p <0.05 a été retenu. Les résultats significatifs sont reportés en rouge.

Abréviations : CDS, Cognitive Difficulties Scale ; RLRI : Rappel Libre Rappel Immédiat ; TMT, Trail Making Test ; PEGV, Protocole Évaluation des Gnosies Visuelles ; * = présence d'une donnée manquante

IV.3.3.1.2 Altérations cognitives et anosognosie

L'ensemble des résultats entre le score d'anosognosie et les données du bilan neuropsychologique sont reportés dans le **Tableau 8**.

Il n'existe pas de lien chez nos participants MA entre le score d'anosognosie et les données démographiques, à savoir l'âge ($\rho = -0.03$; $p_{\text{NonCorrigé}} = 0.89$; $p_{\text{Bonferroni}} = 1.0$) et le niveau socio-culturel ($\rho = 0.39$; $p_{\text{NonCorrigé}} = 0.09$; $p_{\text{Bonferroni}} = 1.0$). Le score d'anosognosie n'est également pas différent entre les femmes et les hommes (médiane [écart interquartile] : Femme ($n=9$) = 10 [25] ; Homme ($n=11$) = 19 [31] ; $p = 0.62$).

Bien que les participants MA présentent une altération cognitive globale en comparaison des participants contrôles, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre le score d'anosognosie et l'ensemble des fonctions cognitives évaluées.

Afin d'objectiver une possible atteinte des processus de récupération chez les participants MA, les performances avant et après indiçage au cours de l'épreuve de mémoire épisodique ont été comparées. L'apport de l'indiçage durant la phase de rappel permet aux participants d'améliorer leurs performances ($V = 190$; $p < 0.001$). Cependant, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence entre les performances à cette épreuve et le phénomène d'anosognosie.

Une corrélation négative a cependant été retrouvée entre le score de dépression, évalué à l'aide de l'échelle de la Beck, et le score d'anosognosie ($\rho = -0.56$; $p = 0.006$) (voir **Figure 27**). Ainsi, plus les participants MA étaient conscients de leurs difficultés, plus ils tendaient à être déprimés. Cependant cette corrélation ne résiste pas à la correction de Bonferroni. Aucune corrélation n'est reportée entre le score d'apathie et le phénomène d'anosognosie.

Tableau 8 : Analyses de corrélation entre le score d'anosognosie et l'évaluation neuropsychologique chez le groupe de participants MA

	Rho	Valeurs de p	Valeurs de $p_{Bonferroni}$
Niveau cognitif global			
MMSE	-0.15	NS	NS
Fonctions mnésiques			
<i>Mémoire antérograde verbale</i>			
RLRI – Rappel Immédiat (/16)	-0.11	NS	NS
RLRI – Somme des 3 rappels libres (/48)	-0.11	NS	NS
RLRI – Somme des 3 rappels totaux (/48)	-0.13	NS	NS
RLRI – Rappel libre différé (/16)	-0.07	NS	NS
RLRI – Rappel total différé (/16)	0.016	NS	NS
RLRI – Reconnaissance (/16)	0.015	NS	NS
<i>Mémoire visuelle</i>			
Épreuve des portes – Partie A (/12)	0.078	NS	NS
<i>Mémoire épisodique</i>			
Rappel libre (/17)	-0.06	NS	NS
Rappel total (/17)	0.10	NS	NS
Rappel total + Reconnaissance (/17)	0.001	NS	NS
Fonctions exécutives			
<i>Mémoire de travail verbale</i>			
Empans endroits	0.03	NS	NS
Empans envers	-0.4	NS	NS
<i>Vitesse de traitement</i>			
TMT A, temps (s)	0.08	NS	NS
<i>Flexibilité</i>			
TMT B-A, temps (s)	0.12	NS	NS
<i>Planification</i>			
Latence moyenne par essai (s)	-0.01	NS	NS
Temps moyen par essai (s)	0.08	NS	NS
Nombre de mouvements moyen en plus par essai	0.23	NS	NS
Praxies			
Gestuelles, symboliques, abstraites (/23)	-0.14	NS	NS
Fonctions visuelles			
PEGV – Figures enchevêtrées (/36)	-0.047	NS	NS
Évaluation comportementale			
Beck – Échelle de dépression (/38)	-0.59	0.006	NS
Starkstein – Échelle d'apathie (/42)*	-0.41	NS	NS

L'ensemble des corrélations ont été menées à l'aide d'un test de Spearman. Le seuil de significativité retenu est de $p < 0.05$ sans correction. Les résultats significatifs sont représentés en rouge. Abréviations : MMSE, Mini Mental State Examination ; CDS, Cognitive Difficulties Scale ; RLRI : Rappel Libre Rappel Immédiat ; TMT, Trail Making Test ; PEGV, Protocole Évaluation des Gnosies Visuelles ; * = présence d'une donnée manquante

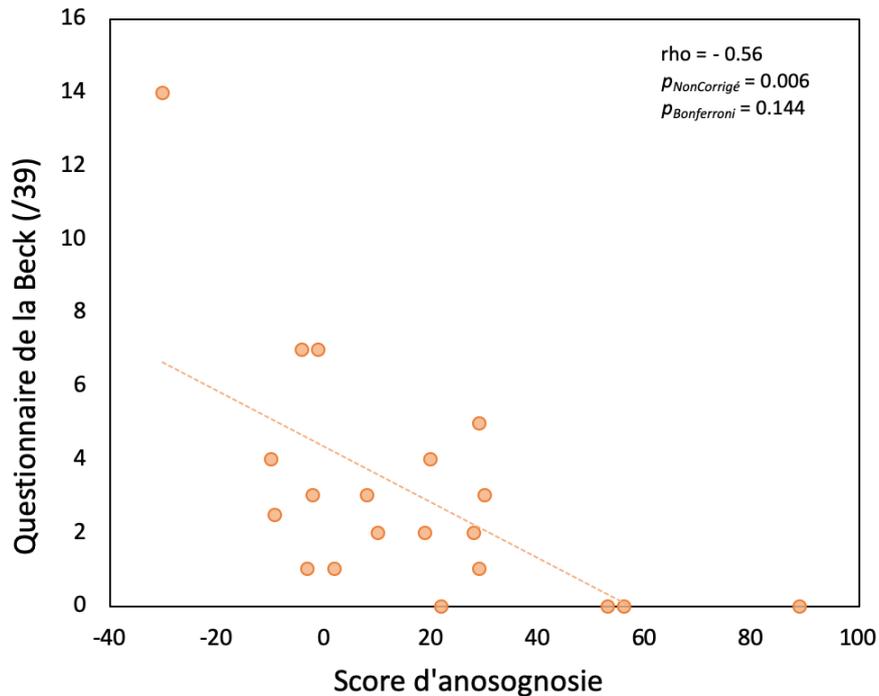


Figure 27 : Analyse de corrélation entre le score d'anosognosie et le score de dépression évalué à l'aide du questionnaire de Beck

L'analyse de corrélation a été menée à l'aide d'un test de Spearman. Le seuil de significativité retenu est de $p < 0.05$ sans correction.

IV.3.3.2 Imagerie structurelle

IV.3.3.2.1 Densité de substance grise : différence entre groupes

L'analyse de la densité de substance grise (non corrigée pour comparaisons multiples) entre les participants contrôles et MA a notamment permis de mettre en évidence une diminution de la densité de substance grise au sein du gyrus temporal, du précunéus, des hippocampes et des thalami chez les participants MA (voir **Figure 28.A**). Avec un seuil statistique plus restrictif incluant la correction FWE, seule la diminution de densité de substance grise au sein des hippocampes et des thalami persiste (voir **Figure 28.B**).

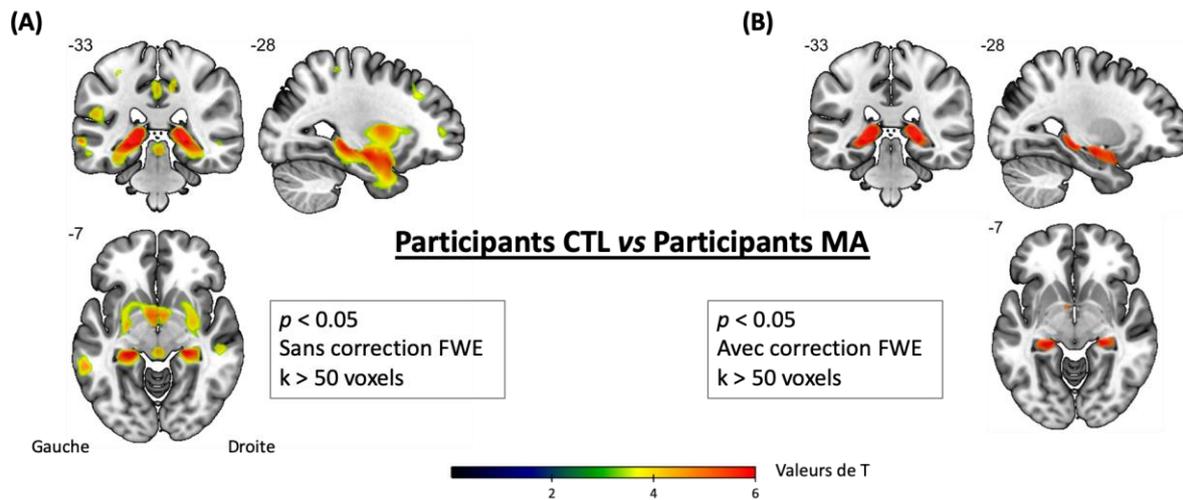


Figure 28 : Comparaison de la densité de substance grise entre les participants contrôles et MA
 Cette analyse « voxel based morphometry » fut menée sur cerveau entier. Un seuil de $p < 0.05$ sans ou avec correction FWE a été appliqué. Le nombre de voxels par cluster était au minimum de $k > 50$ voxels.

IV.3.3.2 Densité de substance grise et anosognosie

L'analyse de corrélation menée sur cerveau entier entre la densité de substance grise et le score d'anosognosie n'a pas permis de mettre en évidence de lien entre ces deux variables.

L'approche par régions d'intérêt à également été menée afin d'observer si une altération structurelle en lien avec l'anosognosie était présente dans le dACC chez ces participants MA. Bien qu'une diminution de la densité de substance grise ait été retrouvée entre les participants contrôles et MA dans cette région (CTL : 0.41 ± 0.05 ; MA : 0.34 ± 0.06 ; $p < 0.001$), aucun lien avec l'anosognosie n'a pu être mis en évidence chez les participants MA ($\rho = 0.23$; $p = 0.34$).

IV.3.3.3 IRMf au repos

Les résultats présentés dans ce chapitre s'organisent de façon à énoncer dans un premier temps les différences obtenues entre les participants contrôles et MA issus de l'analyse en composantes indépendantes et de l'analyse de connectivité intra- et inter-réseaux. Dans un second temps, les résultats issus de ces mêmes analyses chez les participants MA en lien avec l'anosognosie seront présentés, ainsi que les résultats obtenus lors de l'analyse de la connectivité des régions d'intérêts avec le reste du cerveau (« seed-to-voxel »).

IV.3.3.3.1 Différences fonctionnelles intergroupes

IV.3.3.3.1.1 Étude des réseaux au repos

Les cartes de connectivité spatiales représentant les $|Z\text{-scores}| > 2$ pour chaque composante étudiée sont reportées dans la **Figure 29** pour l'ensemble des participants contrôles et MA. Cette analyse a ainsi permis de mettre en évidence la présence d'un réseau DMN postérieur, ventral et antéro-ventral, un réseau SN antérieur et postérieur ainsi que la présence d'un réseau ECN gauche et droit. Les comparaisons intergroupes ont permis de mettre en évidence une différence de connectivité entre les participants contrôles et MA pour le réseau du DMN postérieur uniquement. En effet, une diminution de la connectivité entre le DMN postérieur et l'aire motrice supplémentaire gauche ($x, y, z : -8, 16, 50$; $k = 164$ voxels ; $p_{FDR} = 0.037$), le gyrus frontal moyen gauche ($x, y, z : -36, -4, 52$; $k = 114$ voxels ; $p_{FDR} = 0.049$), et le gyrus temporal moyen gauche ($x, y, z : -58, -28, 10$; $k = 114$ voxels ; $p_{FDR} = 0.049$) est retrouvée chez les participants MA en comparaison des contrôles.

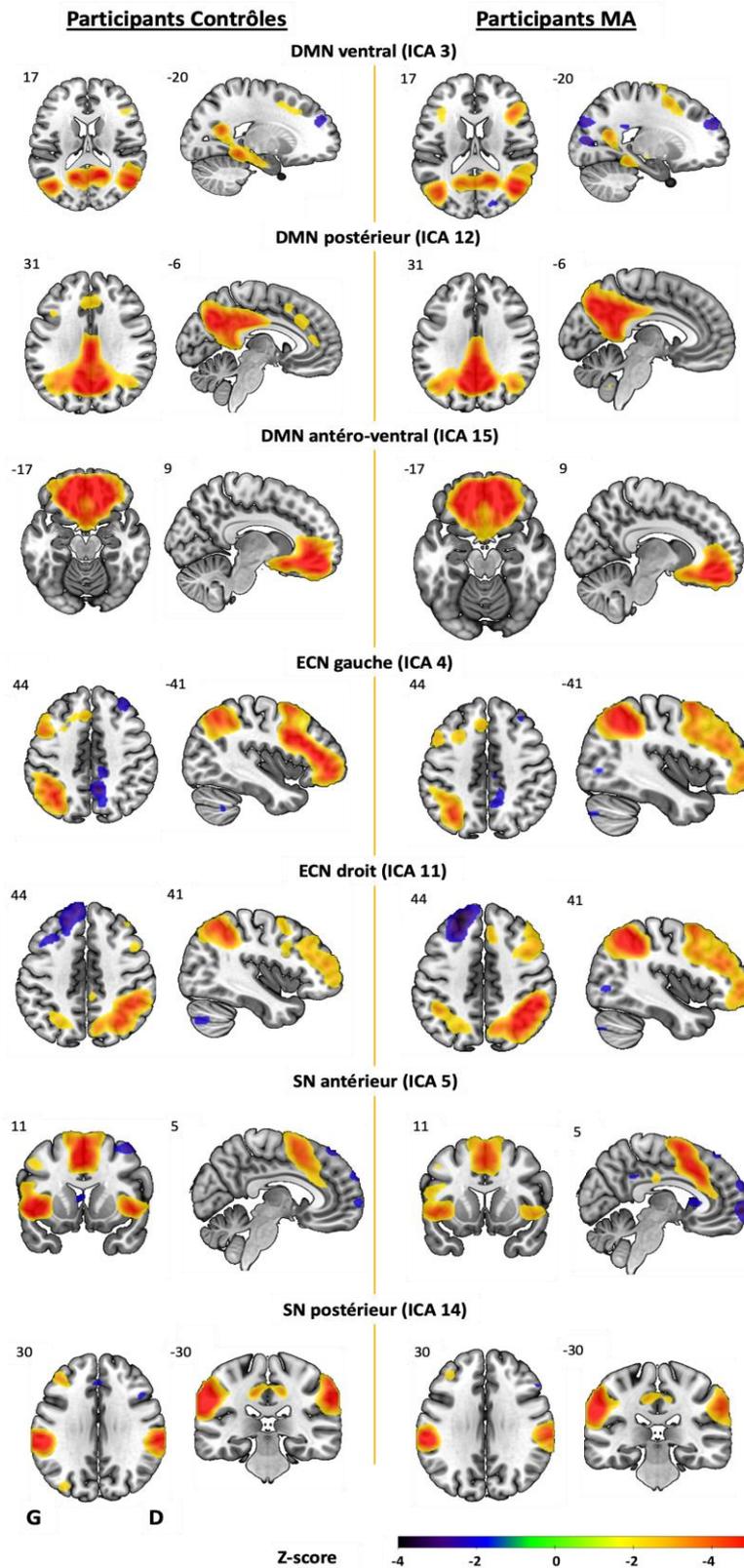


Figure 29 : Cartes de connectivité spatiales représentant les réseaux au repos chez les participants contrôles (à gauche) et MA (à droite).

Ces cartes sont issues de l'analyse en composantes indépendantes et représentent l'ensemble des voxels possédant un Z-score > 2 ou un Z-score < -2.

Abréviations : G = Gauche ; D = Droite

IV.3.3.3.1.2 Étude de la connectivité intra- et inter-réseaux

La matrice de corrélation représentant les coefficients de corrélation de chaque paire de ROIs a été extraite pour les participants contrôles et MA (voir **Figure 30**).

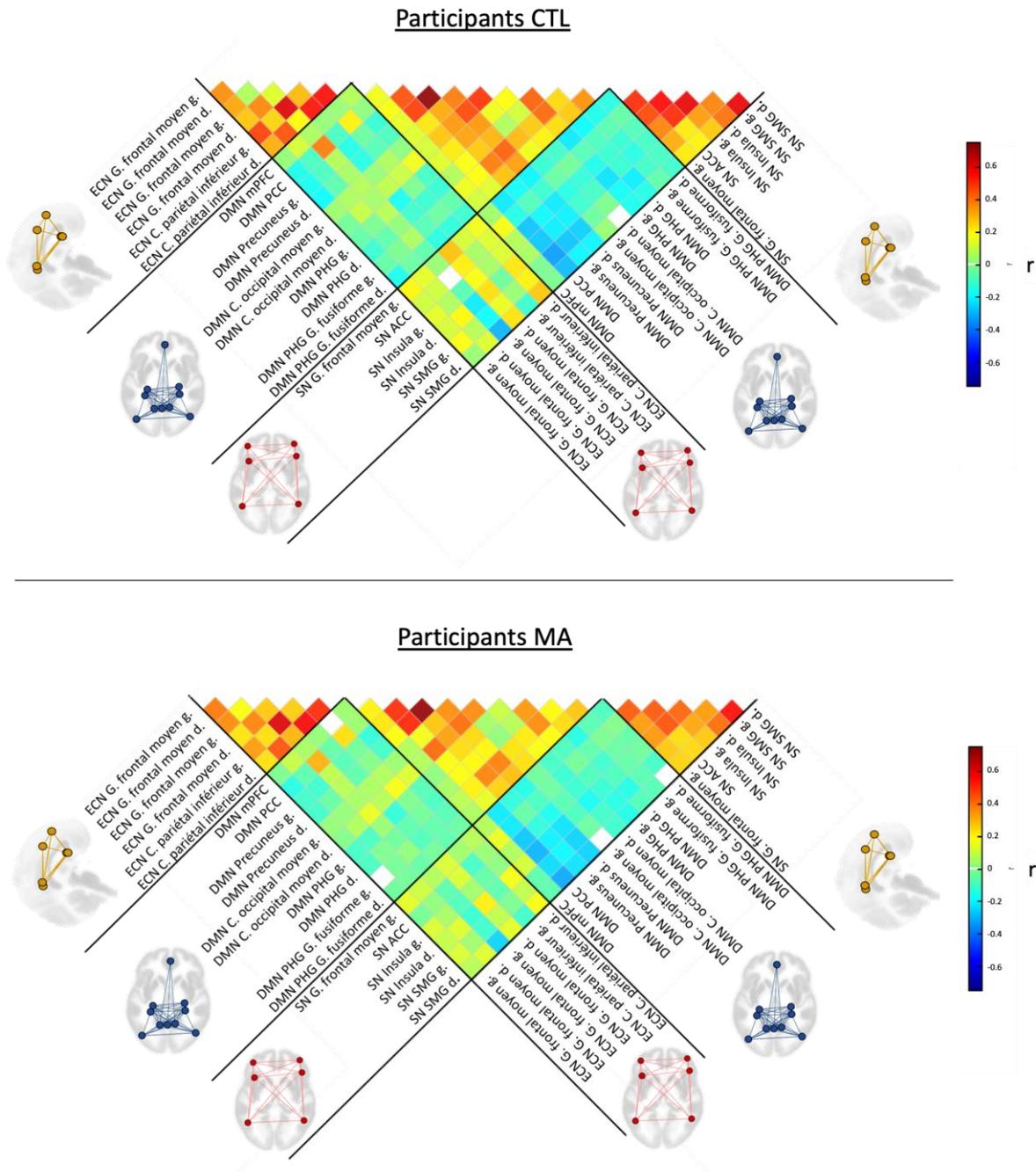


Figure 30 : Matrice de corrélation extraite pour les participants contrôles et les participants MA

Les valeurs représentent, indépendamment pour chaque groupe, les coefficients de corrélations r pour chaque paire de ROIs. Les couleurs chaudes représentent des corrélations positives entre deux régions et les couleurs froides des corrélations négatives.

Abréviations : ECN = réseau exécutif ; DMN = réseau par défaut ; SN = réseau de la salience ; G. = Gyrus ; C. = Cortex : g. = gauche ; d. = droite ; mPFC = cortex préfrontal médian ; PCC = cortex cingulaire postérieur ; PHG = gyrus parahippocampique ; ACC = cortex cingulaire antérieur ; SMG = gyrus supramarginal ; CTL = contrôles ; MA = maladie d'Alzheimer

L'analyse de la connectivité intra-réseau ne reporte aucune différence de connectivité au sein du DMN et de l'ECN entre les participants contrôles et MA. En revanche, une diminution de connectivité a été retrouvée au sein du SN entre l'insula gauche et l'insula droite chez les participants MA en comparaison aux participants contrôles (Connectivité_{CTL} : moyenne \pm écart-type = 0.45 ± 0.15 ; connectivité_{MA} : moyenne \pm écart-type = 0.68 ± 0.20 ; $t = 3.91$; $p_{FDR} = 0.0088$).

L'approche globale, basée sur les moyennes de ces coefficients de corrélations, n'a pas permis de mettre en évidence une différence de connectivité entre ces deux groupes, quel que soit le réseau considéré (voir **Tableau 9**).

Aucune différence de connectivité entre le DMN et l'ECN, le DMN et le SN et entre l'ECN et le SN n'était à noter entre les participants contrôles et MA. La connectivité moyenne inter-réseaux n'était également pas différente entre les deux groupes (voir **Tableau 9**).

Tableau 9 : Valeurs de connectivité moyenne au sein de chaque réseau et entre les réseaux

	Participants Contrôles	Participants MA	<i>p</i>
<i>Connectivité moyenne intra-réseau</i>			
DMN	0.28 ± 0.09	0.25 ± 0.10	NS
ECN	0.37 ± 0.10	0.38 ± 0.08	NS
SN	0.42 ± 0.14	0.37 ± 0.10	NS
<i>Connectivité moyenne inter-réseaux</i>			
DMN \leftrightarrow SN	-0.13 ± 0.10	-0.11 ± 0.07	NS
DMN \leftrightarrow ECN	-0.03 ± 0.06	-0.01 ± 0.05	NS
ECN \leftrightarrow SN	0.09 ± 0.09	0.04 ± 0.08	NS

Les données sont exprimées en moyenne \pm écart-type

Abréviations : DMN = Réseau par défaut ; ECN = Réseau exécutif ; SN = Réseau de la salience ; NS = Non Significatif

IV.3.3.3.2 Connectivité fonctionnelle et anosognosie

IV.3.3.3.2.1 Étude des réseaux au repos

La corrélation entre le score d'anosognosie et les différentes composantes obtenues a été menée chez les participants MA. Une augmentation de la connectivité a été retrouvée entre le réseau exécutif gauche et le gyrus temporal moyen gauche, en lien avec le score d'anosognosie ($x, y, z : -68, -58, 20$; $k = 140$ voxels ; $p_{FDR} = 0.027$; $p_{FDR-Bonf} = 0.189$). Ainsi, plus

les participants MA tendaient à être anosognosiques, plus la connectivité tendait à augmenter. Aucune autre corrélation significative n'était retrouvée dans les autres réseaux d'intérêt en lien avec l'anosognosie.

IV.3.3.3.2 Étude la connectivité intra- et inter-réseaux

Une diminution de la connectivité en lien avec l'anosognosie a été retrouvée au sein du DMN. En effet, plus les participants tendaient à être anosognosiques, plus la connectivité entre le précunéus droit et le gyrus occipital moyen était diminuée ($t = -3.87$; $cor = -0.67$; $p_{FDR} = 0.024$; $p_{FDR-Bonf} = 0.528$). Aucune corrélation significative n'a été retrouvée au sein de l'ECN ou du SN. L'approche globale, basée sur les moyennes de ces coefficients de corrélation, n'a également pas permis de mettre en évidence de relation entre le phénomène d'anosognosie et des possibles modifications de connectivité.

Aucune modification de la connectivité inter-réseaux en lien avec l'anosognosie n'a été retrouvée chez les participants MA, quelle que soit l'approche utilisée.

IV.3.3.3.3 Étude de la connectivité à partir d'une région : analyse « Seed to voxel »

Cette analyse « seed to voxel » a été menée chez les participants MA pour l'ensemble des 22 ROIs définies par l'analyse en composantes indépendantes. Cette analyse a également été menée pour la région du dACC précédemment retrouvée dans l'étude 1. Dans le cas de résultats significatifs, la comparaison avec le groupe contrôle a été effectuée et les résultats reportés à titre indicatif.

Cette analyse a ainsi pu mettre en évidence une diminution de la connectivité entre certaines régions du DMN, à savoir le cortex cingulaire postérieur, le précunéus droit et le gyrus fusiforme gauche, avec le reste du cerveau. En effet, plus les patients tendaient à être anosognosiques, plus la connectivité tendait à être diminuée entre le cortex cingulaire postérieur (DMN) et le gyrus orbitofrontal antérieur gauche ($x, y, z : -28, 52, -14$; $k = 136$; $p_{FDR} = 0.020$; $p_{FDR-Bonf} = 0.466$; voir **Figure 31**). Cette diminution de connectivité était également retrouvée avec une puissance statistique plus élevée entre le précunéus droit (DMN) et le cortex cingulaire antérieur pré-génual ($x, y, z : 10, 38, 8$; $k = 242$; $p_{FDR} < 0.001$; $p_{FDR-Bonf} = 0.011$; voir **Figure 31**). Après inspection visuelle, il a également été confirmé que ces deux régions appartenaient toutes deux au réseau par défaut dans sa partie antéro-ventrale (ICA15).

Une diminution de connectivité a également été observée pour le gyrus fusiforme gauche (DMN) avec le cortex cingulaire antérieur supracallosal ($x, y, z : -6, 30, 28 ; k = 142 ; p = 0.012 ; p_{FDR-Bonf} = 0.280$) et le thalamus/putamen droit ($x, y, z : 20, -20, -2 ; k = 117 ; p = 0.016 ; p_{FDR-Bonf} = 0.358 ;$ voir **Figure 32**).

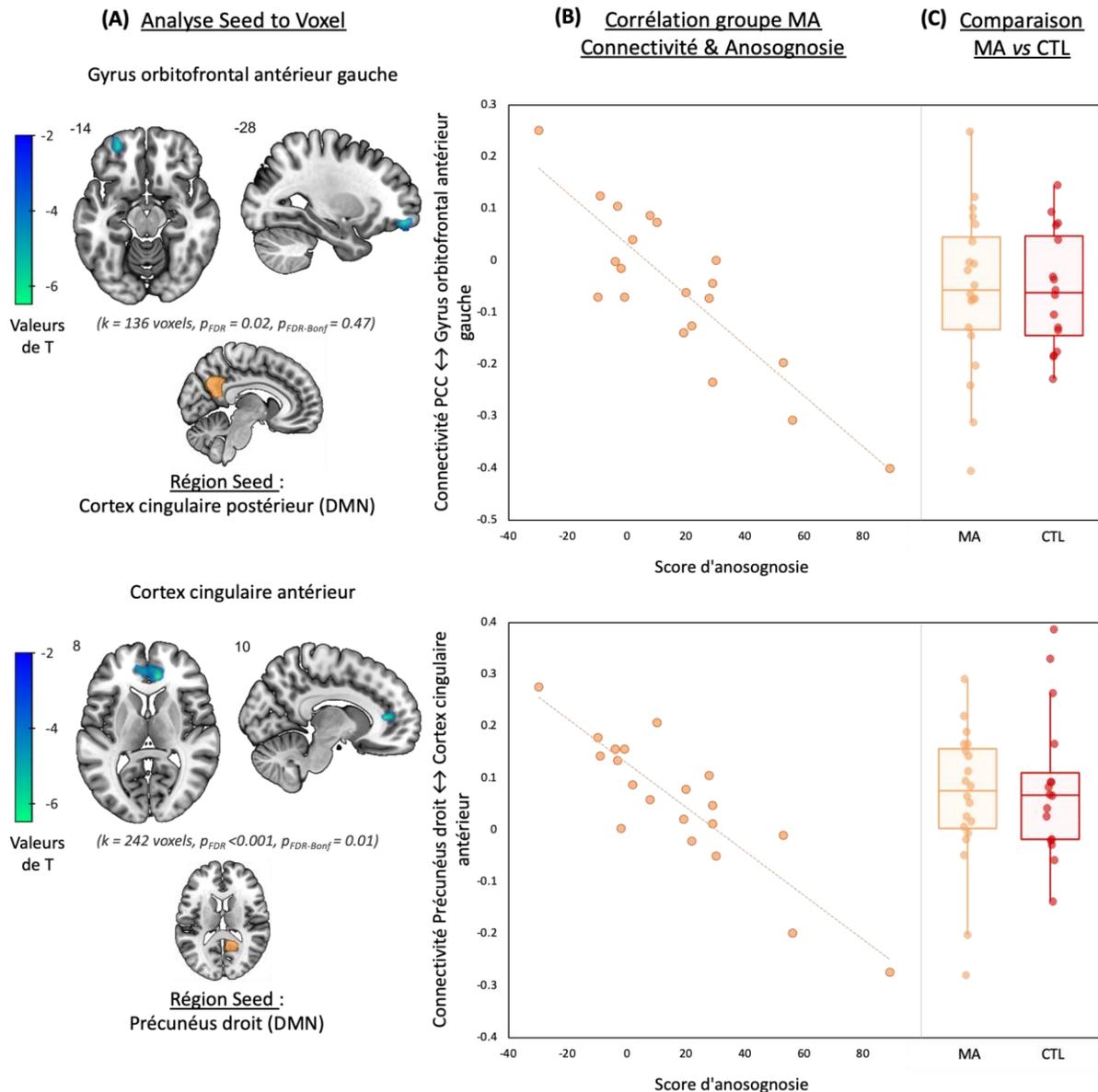


Figure 31 : Résultats issus de l'analyse « seed to voxel » réalisée à partir du cortex cingulaire postérieur (DMN, panel du haut) ou du précunéus droit (DMN, panel du bas).

(A) Représentation visuelle des régions présentant une modification de la connectivité en lien avec le phénomène d'anosognosie. (B) Corrélation entre les valeurs de connectivité et le score d'anosognosie. (C) Comparaison intergroupes des valeurs de connectivité à l'aide d'un test de Student

Abréviations : DMN = Réseau par défaut

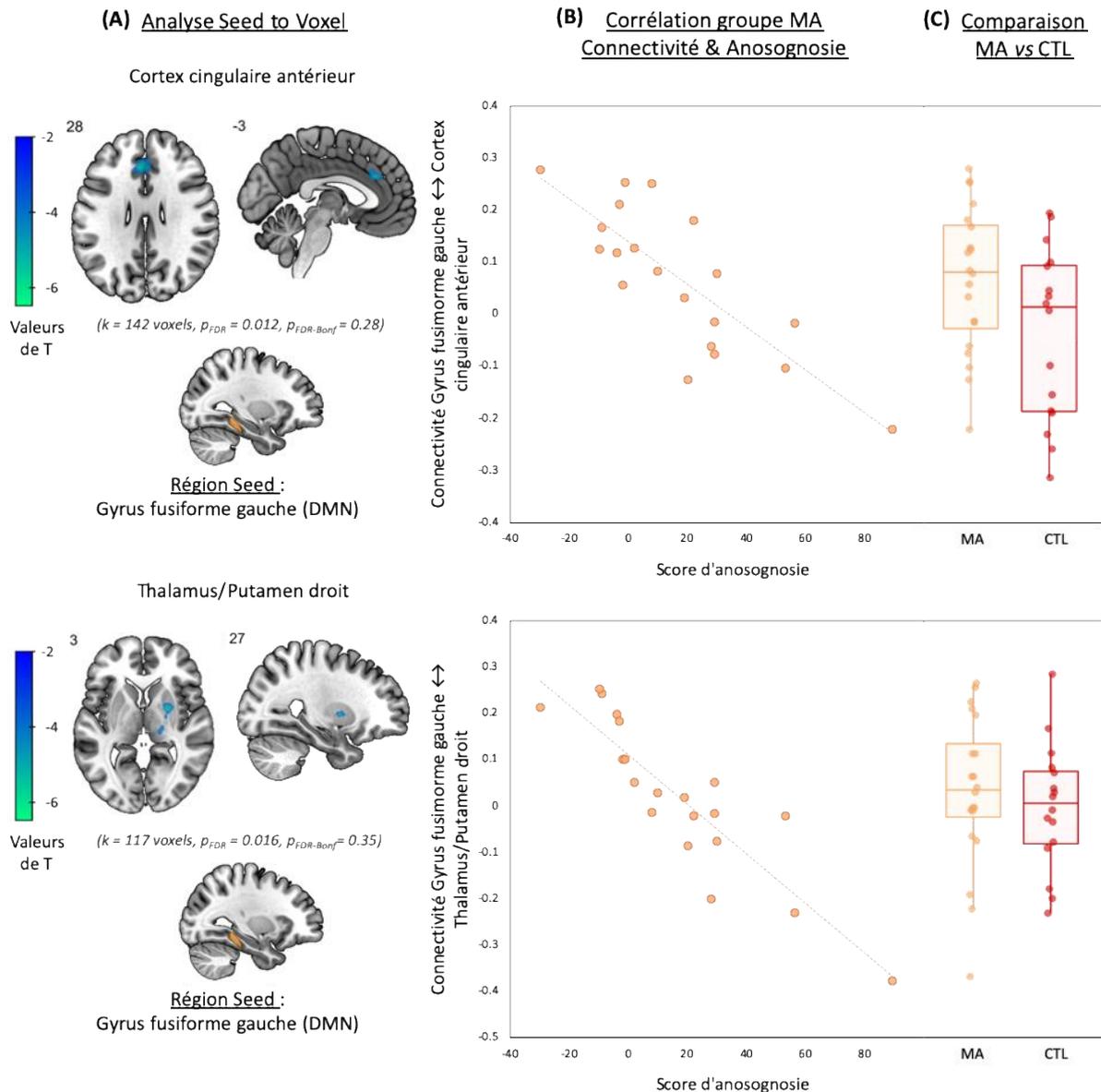


Figure 32 : Résultats issus de l'analyse « seed to voxel » réalisée à partir du gyrus fusiforme gauche (DMN)

(A) Représentation visuelle des régions présentant une modification de la connectivité en lien avec le phénomène d'anosognosie. (B) Corrélation entre les valeurs de connectivité et le score d'anosognosie.

(C) Comparaison intergroupes des valeurs de connectivité à l'aide d'un test de Student

Abréviations : DMN = Réseau par défaut

Concernant les régions d'intérêt issues du SN, seule la région insulaire a permis de mettre en avant une modification de la connectivité avec le reste du cerveau. Une diminution de la connectivité entre cette région et le gyrus temporal moyen gauche en lien avec l'anosognosie a ainsi été retrouvée ($x, y, z : -48, -44, 2 ; k = 191 ; p = 0.007 ; p_{FDR-Bonf} = 0.162$ (voir **Figure 33**).

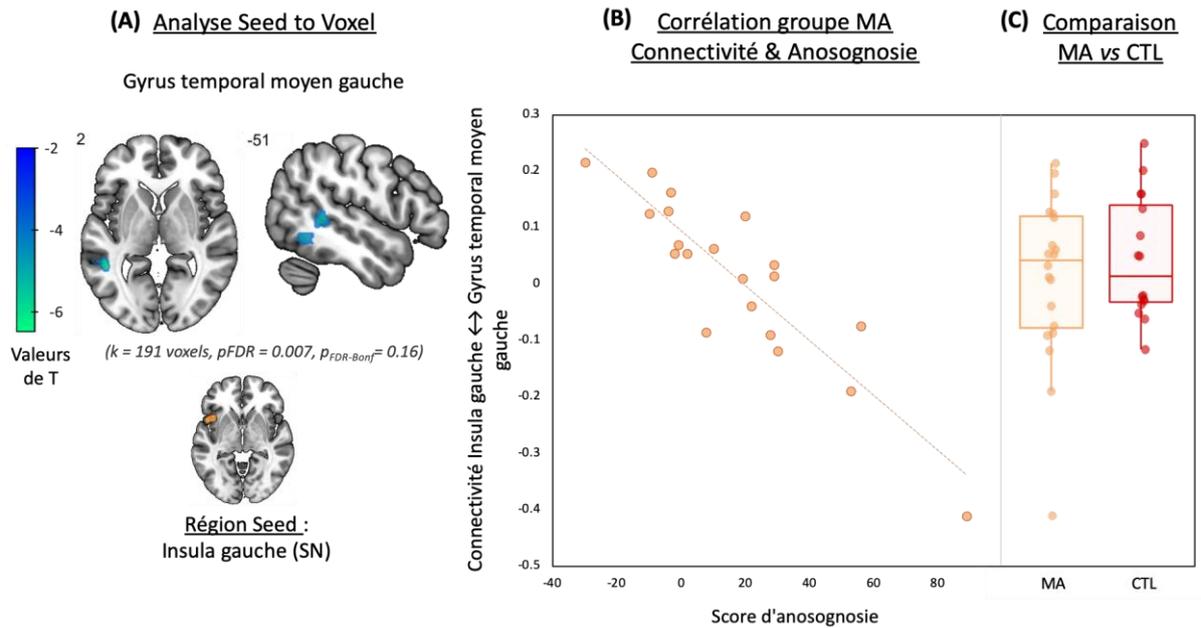


Figure 33 : Résultats issus de l'analyse « seed to voxel » réalisée à partir de l'insula gauche (SN)

(A) Représentation visuelle des régions présentant une modification de la connectivité en lien avec le phénomène d'anosognosie. (B) Corrélation entre les valeurs de connectivité et le score d'anosognosie.

(C) Comparaison intergroupes des valeurs de connectivité à l'aide d'un test de Student

Abréviations : SN = Réseau de la salience

À l'inverse, concernant les ROIs de l'ECN, une augmentation de connectivité entre le cortex pariétal inférieur droit et le reste du cerveau a été retrouvée. En effet, plus les patients tendaient à être anosognosiques, plus la connectivité tendaient à être augmentée entre le cortex pariétal inférieur droit et le gyrus temporal moyen gauche ($x, y, z : -56, -26, 0$; $k = 177$; $p = 0.005$; $p_{FDR-Bonf} = 0.124$) ainsi qu'entre le cortex pariétal inférieur droit et le gyrus temporal supérieur droit ($x, y, z : 56, -18, 2$; $k = 167$; $p = 0.005$; $p_{FDR-Bonf} = 0.124$) (voir **Figure 34**).

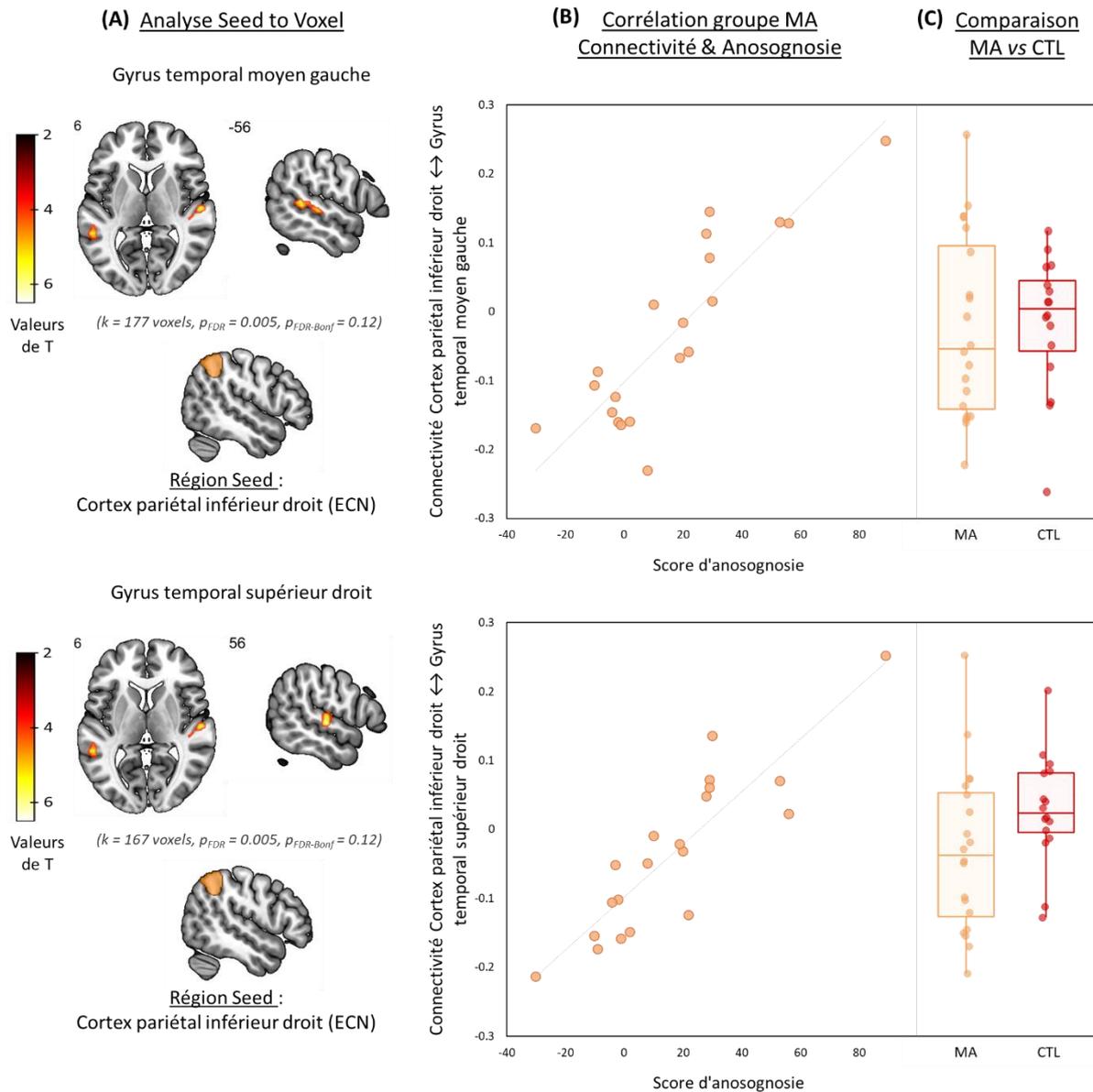


Figure 34 : Résultats issus de l'analyse « seed to voxel » réalisée à partir du cortex pariétal inférieur droit (ECN).

(A) Représentation visuelle des régions présentant une modification de la connectivité en lien avec le phénomène d'anosognosie. (B) Corrélation entre les valeurs de connectivité et le score d'anosognosie.

(C) Comparaison intergroupes des valeurs de connectivité à l'aide d'un test de Student

Abréviations : ECN = Réseau exécutif

Enfin, cette analyse a également pu mettre en évidence une corrélation négative entre le score d'anosognosie et la connectivité entre le cortex cingulaire antérieur dorsal et le cortex calcarine gauche (x, y, z : -18, -74, 12 ; k = 178 ; p = 0.005 ; $p_{FDR-Bonf} = 0.104$; voir **Figure 35**).

Il est à noter que parmi l'ensemble de ces résultats, seule la corrélation entre le score d'anosognosie et la connectivité entre le précunéus droit et le cortex cingulaire antérieur résiste à la correction de Bonferroni.

Aucune différence de connectivité n'a été retrouvée entre les participants contrôles et les participants MA pour l'ensemble de ces corrélations significatives (voir **Figure 22-26.C**).

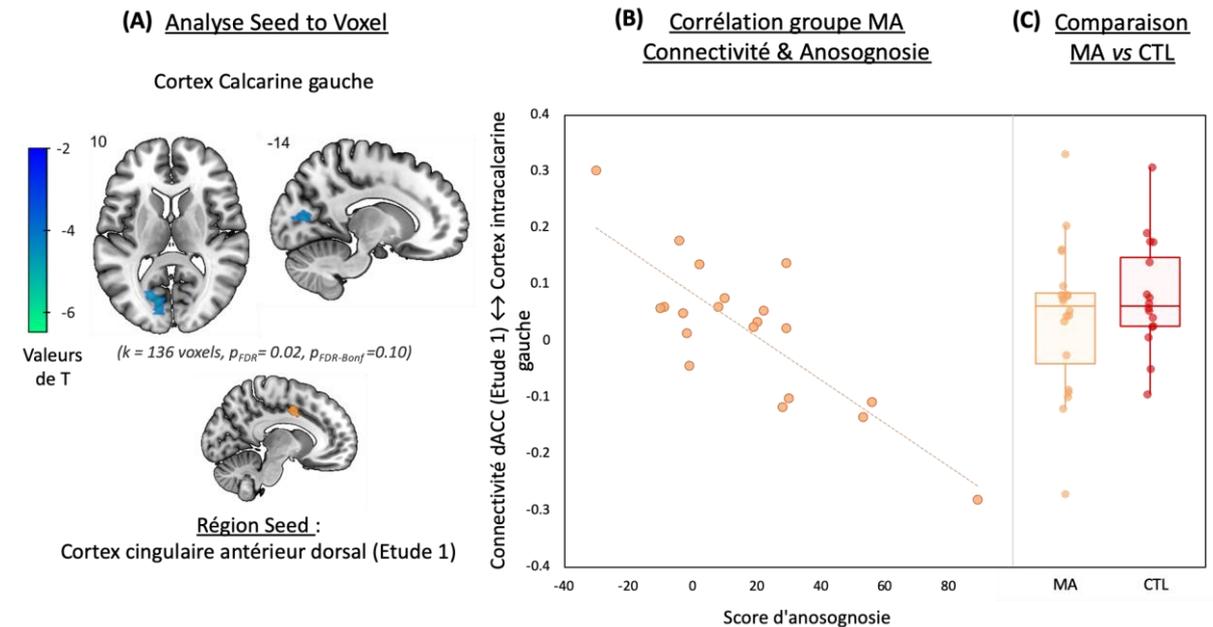


Figure 35 : Résultats issus de l'analyse « seed to voxel » réalisée à partir du cortex cingulaire antérieur dorsal (Étude 1).

(A) Représentation visuelle des régions présentant une modification de la connectivité en lien avec le phénomène d'anosognosie. (B) Corrélation entre les valeurs de connectivité et le score d'anosognosie. (C) Comparaison intergroupes des valeurs de connectivité à l'aide d'un test de Student

IV.3.3.3.3 Connectivité fonctionnelle et anosognosie, en lien avec la dépression

Afin de s'assurer que les modifications de connectivité fonctionnelle retrouvées en lien avec le score d'anosognosie n'étaient pas uniquement expliquées par l'aspect émotionnel, les analyses pour lesquelles il existait des résultats significatifs ont été renouvelées en prenant en considération le score de dépression.

IV.3.3.3.3.1 Étude des réseaux au repos

Les précédents résultats mettant en évidence une augmentation de la connectivité entre le réseau exécutif gauche et le gyrus temporal moyen gauche en lien avec l'anosognosie n'ont pas été retrouvés lorsque le score de dépression était ajouté en covariable.

IV.3.3.3.2 Étude la connectivité intra- et inter-réseaux

Une diminution de la connectivité au sein du DMN entre le précunéus droit et le gyrus occipital moyen en lien avec l'anosognosie a précédemment été retrouvée. En l'absence de correction FDR, ce résultat persiste lorsque le score de dépression est ajouté en covariable ($t = -2.19$; $cor = -0.72$; $p_{noncorrigé} = 0.0428$; $p_{FDR} = 0.9$).

IV.3.3.3.3 Étude de la connectivité à partir d'une région : Analyse « Seed to voxel »

Les résultats issus de l'analyse « seed to voxel » incluant le score de dépression en covariable sont reportés dans le **Tableau 10**.

Tableau 10 : Résultats issus de l'analyse « seed to voxel » en lien avec l'anosognosie et le score de dépression (en covariable)

Régions Seed	Régions	Taille (voxels)	Coordonnées MNI			p _{NonCorrigé}	p _{FDR}	p _{FDR-Bonf}
			X	Y	Z			
PCC	C. frontal moyen gauche	74	-32	50	-12	0.015	0.200	1
Précunéus d.	C. cingulaire antérieur/C. frontal supérieur g.	181	-22	52	10	<0.001	0.002	0.047
Gyrus fusiforme g.	C. cingulaire antérieur	51	-06	30	26	0.019	0.452	1
	Thalamus d.	34	16	-26	2	0.048	0.578	1
Insula g.	G. temporal moyen/G. temporal inférieur g.	65	-48	-52	6	0.014	0.236	1
Gyrus parietal inférieur d.	G. temporal moyen/Pole temporal supérieur moyen/G. supramarginal g.	259	-56	-26	0	<0.001	<0.001	0.012
	G. temporal supérieur/G.post-central/Operculum Rolandric droit	213	52	-4	26	<0.001	0.001	0.023
dACC g.								

Abréviations : PCC = Cortex cingulaire postérieure ; dACC = cortex cingulaire antérieure dorsale ; C. = Cortex ; G. = Gyrus ; g. = gauche ; d. = droit

La corrélation précédemment obtenue entre une diminution de connectivité entre le dACC et le cortex calcarine en lien avec l'anosognosie ne résiste pas à l'ajout de la covariable, même

avec de faibles seuils statistiques. Les corrélations incluant le cortex cingulaire postérieur, le gyrus fusiforme gauche et l'insula gauche persistent avec l'ajout de la covariable. Cependant la taille des clusters est fortement réduite et la puissance statistique reste relativement faible.

Seules les corrélations incluant le précunéus droit et le gyrus pariétal inférieur en tant que régions seed résistent à un seuil statistique comprenant une correction FDR et une correction FDR-Bonferonni. Une modification des régions obtenues est également observée (voir **Figure 36**). Une diminution de connectivité entre le précunéus droit et le cortex cingulaire antérieur était précédemment retrouvé en lien avec l'anosognosie. Cependant, en incluant le score de dépression dans l'analyse, le cortex cingulaire antérieur perd sa bilatéralisation et devient du cortex cingulaire antérieur gauche et du cortex préfrontal supérieur gauche. Une augmentation de la taille des régions cibles est retrouvée lorsque l'analyse est menée avec le gyrus pariétal en région seed. Le gyrus temporal moyen/supérieur gauche s'est étendu jusqu'au gyrus supramarginal gauche et le gyrus temporal supérieur droit jusqu'au gyrus postcentral et jusqu'à l'operculum rolandic droit.

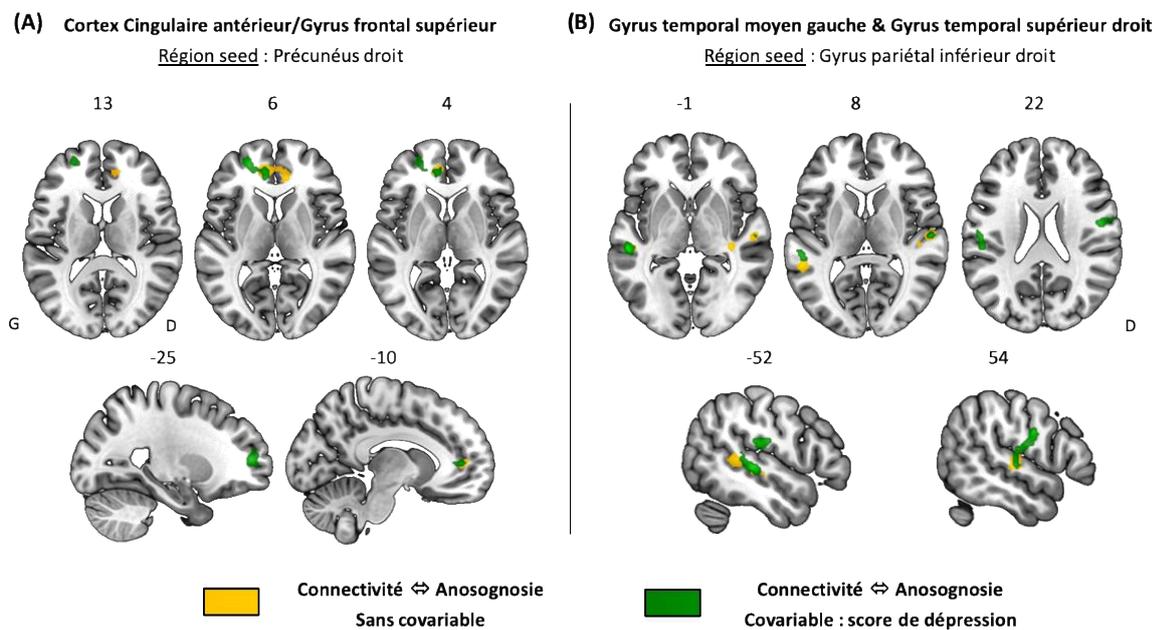


Figure 36 : Modifications des régions cibles après ajout du score de dépression en covariable

Résultats obtenus après une analyse seed to voxel avec pour régions d'intérêt le précunéus droit (A) et le gyrus pariétal inférieur droit (B). Les régions représentées en jaune correspondent aux analyses seed to voxel menées sans ajout de covariable. Les régions représentées en vert correspondent à ces mêmes analyses avec l'ajout du score de dépression en covariable. Abréviations : G = Gauche ; D = Droite

IV.3.4 Discussion

Notre travail visant à étudier les substrats neuronaux de l'anosognosie a été mené à l'aide d'une évaluation neuropsychologique, de l'imagerie structurale et de l'imagerie fonctionnelle au repos chez 20 participants MA et 16 participants contrôles. Les principaux résultats de cette étude témoignent d'une absence de lien entre l'altération des fonctions cognitives et l'altération structurale en lien avec l'anosognosie. Cependant une diminution de la connectivité fonctionnelle entre certaines régions du DMN (i.e. précunéus droit, cortex cingulaire postérieur, gyrus occipital moyen, cortex orbitofrontal antérieur, cortex cingulaire subgénual) et une augmentation de la connectivité entre le réseau exécutif et les régions temporales (i.e. gyrus temporal moyen gauche, gyrus temporal supérieur droit) a été retrouvée en lien avec l'anosognosie.

Les principaux objectifs de cette étude étaient (i) de mettre en regard les résultats obtenus dans cette étude avec ceux obtenus dans l'étude 1 ; (ii) d'établir un lien entre la connectivité fonctionnelle des différents réseaux et ce phénomène d'anosognosie.

IV.3.4.1 Évaluation neuropsychologique et imagerie structurale

Tout comme l'étude précédente, les participants MA présentent un score d'anosognosie supérieur à celui des participants contrôles. Le stade de la maladie des participants MA de l'étude 2 étant moins avancé que celui des participants de l'étude 1 (MMSE = 26 [2.8] pour l'étude 2 et MMSE = 24 [3.8] pour l'étude 1), il est intéressant de noter que ce phénomène est tout de même présent dès le stade prodromal de la maladie. De plus, aucun lien n'a été retrouvé entre la sévérité de la maladie (MMSE) et le phénomène d'anosognosie, corroborant donc à nouveau certaines études de la littérature (Perrotin et al., 2015; Shibata et al., 2008).

- *Fonctions cognitives et anosognosie*

En accord avec les résultats de l'étude 1, aucune corrélation n'a été retrouvée entre une altération des fonctions cognitives et le phénomène d'anosognosie. De nombreux auteurs suggérant un lien étroit entre la présence d'un dysfonctionnement de la mémoire épisodique et l'anosognosie, cette relation a pu être investiguée dans cette étude à l'aide d'une épreuve écologique de mémoire épisodique précédemment conçue dans l'équipe (i.e. l'épreuve du téléphone). Pour rappel, cette épreuve consistait à retrouver l'origine d'une sonnerie de téléphone venant perturber le cours du bilan neuropsychologique. Contrairement à l'épreuve

du RLRI, les participants devaient ici faire un voyage mental dans le temps afin de pouvoir récupérer l'ensemble des détails associés à cet événement (Où ? Quand ? Comment ?). Une altération de la mémoire épisodique a ainsi été retrouvée chez les participants MA en comparaison aux participants contrôles. Bien que les performances en rappel indicé restent différentes de celles des participants contrôles, l'amélioration des performances suite à l'indiçage laisse supposer une altération des processus de récupération chez ces participants MA. Cependant aucun lien n'a pu être mis en évidence entre les performances à cette épreuve de mémoire épisodique et le phénomène d'anosognosie. Bien que certains auteurs établissent un lien entre une diminution des performances en mémoire épisodique et le phénomène d'anosognosie (Orfei et al., 2010; Senturk et al., 2017), il est important de préciser que les épreuves utilisées dans ces études (*California Verbal Learning Test* et *Rey Auditory-Verbal Learning Test*, respectivement) ne permettent pas d'évaluer la mémoire épisodique mais seulement la mémoire antérograde verbale, tout comme le permet l'épreuve du RLRI. En effet, aucun rappel du contexte spatio-temporel défini lors de la phase d'encodage n'est demandé au participant dans ce type d'épreuve. Si l'on considère le modèle de Conway (2005) une distinction est également faite entre la mémoire épisodique et la mémoire autobiographique. La mémoire épisodique ferait référence à l'encodage d'informations perceptivo-sensorielles mais ne durerait pas plus de quelques heures. Seules les informations en adéquation avec le self à long terme vont être maintenues en mémoire autobiographique et par conséquent conservées sur une période plus ou moins longue. Dans une étude incluant 24 patients atteints de démence (MMSE > 18), les auteurs ont fait passer une interview semi-structurée aux participants (*Autobiographical Memory Interview*) afin d'évaluer leur mémoire autobiographique selon 3 périodes de leur vie (enfance, adulte et récente) (Berlinger et al., 2015). Une diminution de performance était remarquée chez les participants présentant une altération de la conscience. Une corrélation négative entre la sévérité de cette anosognosie et le rappel de souvenirs portant sur la période de vie « adulte » était également retrouvée. Cette étude incluait cependant un ensemble de patients atteints de démence, sans toutefois en spécifier sa nature. Selon Hannesdottir and Morris (2007), une altération de la mémoire épisodique ne devrait pas être considérée comme la cause principale du phénomène d'anosognosie mais plutôt comme un facteur de maintenance. Cela pourrait ainsi expliquer l'absence de lien retrouvé entre les performances en mémoire épisodique et le phénomène d'anosognosie chez nos participants MA.

Tout comme certaines études le montrent (Conde-Sala et al., 2013; Horning et al., 2014), une corrélation négative entre le score d'anosognosie et le score de dépression a également été retrouvée chez nos participants MA. Bien qu'il n'y ait pas de différence avec le groupe contrôle, les participants MA ayant une conscience préservée de leurs difficultés semblent présenter plus de symptômes dépressifs. Ces données précédemment rapportées dans la littérature s'accompagnent très souvent d'une présence d'apathie chez les patients anosognosiques. Cependant, aucun lien n'a pu être mis en évidence entre ces deux variables dans cette étude.

- *Atrophie et anosognosie*

En accord avec les altérations cognitives observées entre les deux groupes de participants, une diminution de la densité de substance grise est retrouvée dans les régions sous corticales (i.e. hippocampes et thalamus) chez les participants MA en comparaison aux participants contrôles. Toutefois, aucune corrélation entre la densité de substance grise et le phénomène d'anosognosie n'a pu être mise en évidence. Alors que certains auteurs notent une altération structurelle en lien avec l'anosognosie dès les stades MCI (Tondelli et al., 2018), d'autres auteurs en revanche rapportent une absence de corrélation, suggérant ainsi qu'aux stades débutants, ce phénomène serait préférentiellement sous-tendu par des modifications fonctionnelles (Senturk et al., 2017). Aucun lien n'a également été retrouvé entre la densité de substance grise et le phénomène d'anosognosie au sein du cortex cingulaire antérieur dorsal, préalablement retrouvé dans l'étude 1 (Guerrier et al., 2018). Une diminution de la connectivité entre cette région et le cortex calcarine a cependant été retrouvée. Bien que le cortex calcarine soit impliqué dans les processus d'imagerie mentale (Klein et al., 2000) et le dACC dans les processus de détection de l'erreur (Carter et al., 1998; Northoff & Bermpohl, 2004; Northoff et al., 2006), ce résultat reste néanmoins compliqué à interpréter. Il est également à noter que cette corrélation est la seule ne persistant pas à l'ajout de la co-variable du score de dépression. Une implication du dACC dans les processus émotionnels, comme suggéré dans l'étude 1, pourrait ainsi expliquer la disparition de cette corrélation. Il est également envisagé que les modifications de connectivité retrouvées à partir de ce dACC puissent être modulées par la prise en compte de l'atrophie dans cette région structurellement atteinte.

IV.3.4.2 Connectivité fonctionnelle et anosognosie

La connectivité fonctionnelle en lien avec l'anosognosie a été étudiée à travers différentes approches dans ce travail. À l'aide d'une analyse en composantes indépendantes permettant d'identifier les 3 réseaux suivants : le DMN, l'ECN et le SN, la connectivité au sein de chacun de ces réseaux et entre ces réseaux a été investiguée. Seule une diminution de la connectivité au sein du DMN entre le précunéus droit et le gyrus occipital moyen a pu être retrouvée. À l'aide de cette approche, il n'a pu être mis en évidence une quelconque modification de connectivité entre ces réseaux ou au sein de l'ECN et du SN en lien avec l'anosognosie. L'analyse à partir de régions d'intérêt a cependant permis de mettre en évidence à la fois des diminutions de connectivité, notamment entre le précunéus droit et le cortex antérieur pré-génual, mais également des augmentations de connectivité entre le cortex pariétal inférieur et le gyrus temporal moyen gauche, supérieur droit en lien avec l'anosognosie.

- *Anosognosie liée à une diminution de connectivité fonctionnelle au sein du DMN*

Nous avons ainsi montré dans ce travail, tout comme dans la littérature (Antoine et al., 2019; Berlingeri et al., 2015; Perrotin et al., 2015; Vannini et al., 2017), une diminution de la connectivité au sein du réseau par défaut, en lien avec le phénomène d'anosognosie et tout particulièrement entre le précunéus et le cortex antérieur pré-génual. Dès le stade MCI, certains auteurs avaient pu mettre en évidence une diminution de la connectivité au sein des structures corticales médianes (Vannini et al., 2017). Une atteinte métabolique du précunéus en lien avec l'anosognosie avait permis de mettre en évidence une diminution de la connectivité entre cette région et le cortex orbitofrontal, les lobes pariétaux inférieurs et le cortex cingulaire postérieur chez 32 participants MCI. Ces résultats s'accompagnaient également d'une diminution de la connectivité au sein même des structures temporales médianes entre l'hippocampe droit et gauche, mais également entre les structures temporales médianes et latérales. À un stade plus tardif de la maladie, des résultats similaires avaient ainsi pu être mis en évidence par l'équipe de Perrotin et al., (2015) avec, d'une part, une altération métabolique du cortex cingulaire postérieur et du cortex orbitofrontal et, d'autre part, une diminution de la connectivité entre ces deux régions. Une diminution de connectivité entre ce cortex orbitofrontal et l'hippocampe gauche avait également été retrouvée. Ces études, ainsi que d'autres, ont ainsi pu mettre en lumière une implication des régions corticales médianes et temporales en lien avec le phénomène d'anosognosie.

- *Le rôle du précunéus : une région clé dans la récupération de souvenir et l'imagerie mentale*

C'est spécifiquement à partir du précunéus droit que nous avons pu mettre en évidence une diminution de la connectivité en lien avec l'anosognosie. Ce précunéus englobe, ici, à la fois le cortex rétrosplénial et le cortex cingulaire postérieur dans sa partie ventrale. Cette région se situe donc à l'interface entre plusieurs sous-systèmes du DMN : le sous-système temporomédian pour le cortex rétrosplénial et le système dit « central » pour le cortex cingulaire postérieur ventral (Andrews-Hanna et al., 2010; Andrews-Hanna et al., 2014). Ces régions, toutes deux connectées entre elles, auraient ainsi un rôle primordial dans les processus de réflexions internes et d'intégration de l'information (Andrews-Hanna et al., 2010; Northoff et Bermpohl, 2004; Northoff et al., 2006). Un recrutement de régions similaires a notamment pu être mis en évidence entre le réseau par défaut et le réseau de la mémoire autobiographique (Chen et al., 2017; Svoboda et al., 2006). Le self se construisant tout au long de la vie de l'individu et étant indissociable de la mémoire autobiographique, il nécessite par conséquent une intégrité de cette dernière. Chez des participants jeunes, certains auteurs ont pu mettre en évidence une augmentation de l'activation d'un ensemble de régions incluant le cortex rétrosplénial/cortex cingulaire postérieur ventral, les structures hippocampiques, la jonction occipito-pariétal et le cortex préfrontal dorsolatéral lors d'une tâche de remémoration de souvenirs autobiographiques vs une tâche d'élaboration autobiographique (D'Argembeau et al., 2014). Également impliquée dans les processus d'imagerie mentale associés aux souvenirs épisodiques (Gardini et al., 2006), cette région postérieure (i.e. cortex cingulaire ventral et cortex rétrosplénial) permettrait ainsi la reviviscence d'évènements épisodiques autobiographiques (D'Argembeau et al., 2014).

- *Cortex préfrontal ventromédian/cortex cingulaire antérieur pré-génual : traitement des stimuli auto-référencés*

Tout comme le précunéus droit, le cortex cingulaire antérieur pré-génual (pACC) retrouvé dans cette étude aurait un rôle prédominant dans la construction du self et les processus de réflexion auto-référencés (Northoff et al., 2006). De par ses connexions anatomiques et fonctionnelles, le cortex cingulaire antérieur pré-génual pourrait interagir avec les autres régions corticales ventrales médianes, à savoir le cortex orbitofrontal médian et le cortex préfrontal ventromédian (Northoff et Bermpohl, 2004; Yu et al., 2011).

Que ce soit à l'aide de l'IRM fonctionnelle ou de l'imagerie TEP, une augmentation de l'activité de cette région ventrale (ainsi que des régions corticales postérieures) a pu être mise en évidence lors de la réalisation de tâches auto-référencées (i.e. estimation de traits de caractères ou d'adjectifs personnels) chez des participants jeunes (D'Argembeau et al., 2005; Lou et al., 2004). Les réseaux de connectivité évoluant avec l'âge, l'équipe de Ruby (2009) avait également pu mettre en évidence un recrutement similaire du cortex préfrontal ventromédian entre les participants jeunes et âgés lors de la réalisation de cette tâche. Cependant, les participants MA présentaient un défaut d'activation de cette région. Une activation du sulcus intrapariétal droit avait également été rapportée chez ces participants MA, suggérant le recrutement de processus compensatoires basés sur les processus de familiarité afin d'évaluer ses propres traits de personnalité (Ruby et al., 2009). Une étude s'intéressant aux différences d'activations mises en place lors de pensées dirigées vers le passé, le présent et le futur, avait mis en évidence une augmentation de la connectivité du cortex pariétal inférieur droit (similaire à la région retrouvée dans notre étude) dans la condition « passé » et « futur » (D'Argembeau et al., 2010). La condition « présent » entraînait cependant l'activation du cortex préfrontal médian et du cortex cingulaire antérieur rostral. Cette étude, bien que menée chez des participants jeunes, mettait en évidence une implication du cortex pariétal inférieur droit dans la distinction entre le soi « présent » et le soi « passé/futur » tandis que le cortex préfrontal médian permettrait une représentation constante du soi (D'Argembeau et al., 2010). L'activation de cette région préfrontale serait également modulée par l'implication personnelle lors du processus d'introspection (D'Argembeau et al. 2014).

- *Modification de la connectivité au sein des CMS : altération de la mise à jour ?*

Les similitudes retrouvées entre le réseau par défaut et le réseau de la mémoire autobiographique laissent ainsi les auteurs suggérer que le DMN serait un « *mélange de souvenirs du passé, de projets d'avenir et d'autres pensées et expériences personnelles* » (d'après Andreasen et al. 1995). L'interaction entre ces deux sous-systèmes temporo-médian et dorso-médian avec le réseau « central » permettrait à la fois l'intégration de nouvelles expériences au sein de la base de données autobiographiques mais également un sentiment de continuité du soi au cours du temps (Andrews-Hanna et al., 2014; D'Argembeau et al., 2014). Le cortex préfrontal ventromédian permettrait ainsi l'évaluation de la pertinence

d'informations auto-référencées à partir des informations autobiographiques fournies par le cortex cingulaire postérieur. La connectivité entre ces deux régions étant moindre chez nos participants, cela pourrait ainsi conduire à une altération de ces processus de jugement lié à soi en ne permettant pas la mise à jour des représentations de soi. Afin de pallier cette diminution de connectivité, un mécanisme compensatoire pourrait ainsi se mettre en place entre le cortex pariétal inférieur droit et les gyrus temporaux (Tagai et al., 2018). Cependant, ce mécanisme basé sur des processus de familiarité permettrait le rappel d'informations sémantisées et non actualisées. Il est également possible qu'une diminution de connectivité entre les régions corticales médianes postérieures et les régions temporales médianes puissent entraîner à la fois des processus de récupération moins efficaces, mais également une présentation d'informations non actualisées au cortex préfrontal ventromédian.

Une récente étude, incluant des participants MA à un stade débutant, s'est notamment intéressée à la déconnexion qui pourrait exister au sein du sous-système temporal médian du DMN mais également entre ce sous-système et les régions corticales médianes impliquées dans les processus du self (Antoine et al., 2019). Cette étude se divisant en deux sous-études chez deux groupes de participants différents a ainsi pu mettre en évidence d'une part une diminution de la connectivité entre les gyrus parahippocampiques et le cortex cingulaire postérieur, le gyrus temporal moyen droit et les lobes pariétaux inférieurs et, d'autre part, une diminution de la connectivité entre les structures hippocampiques et le cortex cingulaire postérieur, le cortex préfrontal ventromédian et le lobe pariétal inférieur (Antoine et al., 2019). Cette diminution de connectivité entre les structures impliquées dans les processus de mémoire et les régions impliquées dans les processus du self avait également été retrouvée par d'autres auteurs, quel que soit le stade de la maladie (Berlingeri et al., 2015; Perrotin et al., 2015; Ries et al., 2012; Vannini et al., 2017).

Dans notre étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence une implication de ces structures temporales médianes dans le phénomène d'anosognosie. Cependant, à notre connaissance, aucune des études n'avait pris en compte le phénomène d'atrophie dans les analyses de la connectivité fonctionnelle. Au vu du profil important d'atrophie dans la maladie d'Alzheimer, il a été choisi dans notre étude de prendre en considération uniquement les voxels faisant référence à de la substance grise chez nos participants. Cela permet ainsi d'observer le profil de connectivité fonctionnelle en lien avec l'anosognosie indépendamment de l'atrophie. Cette

différence méthodologique pourrait expliquer les faibles résultats retrouvés à partir des structures hippocampiques et para-hippocampiques dans notre étude. L'équipe de Berlingeri (2015) reportait également un lien entre la diminution de connectivité entre l'hippocampe et l'insula. De notre côté, ce résultat n'a pas pu être mis en évidence. Toutefois une diminution de la connectivité entre l'insula gauche et le gyrus temporal moyen a été retrouvée.

- *Retour sur l'implication du réseau de la salience*

L'insula souvent divisé dans sa partie antérieure et postérieure possède de multiples fonctions. Alors que l'insula postérieur participerait principalement aux traitements somato-sensoriels et aux informations de bas niveau, l'insula antérieur, jouerait un rôle dans les processus de prise de décision, de détection de l'erreur et de conscience de soi (Craig, 2009; Klein et al., 2006). Dans notre étude, une diminution de la connectivité entre l'insula antérieur gauche et le gyrus temporal moyen gauche a été retrouvée. Il est ainsi possible qu'une diminution de connectivité entre ces régions puissent participer à une mauvaise détection de l'erreur entre une situation actuelle et les représentations que le participant a de lui-même. Ce résultat ne persiste cependant pas à la correction pour corrélations multiples. L'idée première dans cette étude, en incluant l'analyse du réseau de la salience, était de s'intéresser à la connectivité qui pouvait exister entre les régions de ce réseau et les régions du DMN. Comme nous venons de le voir précédemment, le DMN a un rôle primordial dans l'intégration de nouvelles informations. Cependant, pour permettre son émergence, il est nécessaire que le participant soit désengagé de toute tâche cognitive. Lors de la présentation d'un stimuli externe, nécessitant le recrutement de processus attentionnel, le réseau de la salience via son action inhibitrice sur le DMN va permettre le recrutement d'autres réseaux (Andrews-Hanna et al., 2014). Il était ainsi postulé qu'une action inhibitrice prolongée, même au repos, aurait pu induire une diminution du recrutement du réseau par défaut. Au vu de nos résultats, cela ne semble cependant pas être le cas dans notre groupe de participants MA.

IV.3.4.3 Retour sur les choix méthodologiques

L'étude de la connectivité fonctionnelle reste un champ d'étude très complexe conduisant à de nombreuses réflexions scientifiques et nécessitant de faire certains choix méthodologiques.

Les données d'imagerie portant sur l'étude de l'anosognosie rapportent principalement une atteinte des régions définissant le réseau par défaut. Toutefois une large hétérogénéité est retrouvée au sein de ces régions, que ce soit par leur taille ou leur localisation précise. Nous avons cependant pu montrer que l'atlas de Conn considère le DMN en seulement 4 régions, alors que celui de l'atlas de Shirer divise le DMN en 2 sous-systèmes (ventral et dorsal) eux-mêmes subdivisés en 9 et 11 régions. Les résultats peuvent également varier selon si l'atlas utilisé a été défini à partir d'une approche fonctionnelle ou structurelle (Sheldon, Farb, Palombo, & Levine, 2016). Des modifications fonctionnelles pouvant intervenir au cours du vieillissement, nous avons donc choisi de combiner d'une part (i) l'analyse en composantes indépendantes permettant l'extraction des réseaux fonctionnels au repos qui sont spécifiques à nos participants ; et, d'autre part, (ii) au vu de notre effectif relativement faible de participants, confirmer l'implication de ces régions à l'aide d'atlas largement utilisés dans la littérature.

- *Définition des réseaux au repos*

Toutefois, même pour une analyse telle que l'ICA largement utilisée dans le domaine de la connectivité fonctionnelle, nombre de choix méthodologiques ne sont pas justifiés dans la littérature. Il a tout d'abord fallu prendre une décision pour le choix du nombre de composantes à extraire. Un nombre trop important de composantes risque de sous-diviser les réseaux au repos alors qu'à l'inverse, un nombre trop faible risque d'ajouter des réseaux pourtant distincts. Par défaut, la toolbox de Conn propose de diviser le signal en 20 composantes. Ce choix nous paraissant trop arbitraire, nous avons décidé d'estimer ce paramètre sur la toolbox GIFT (i.e. = 27 composantes). L'estimation de ce paramètre reste importante car cela a été le point de départ de l'analyse de ces données fonctionnelles. Nous sommes conscients qu'un choix différent sur le nombre de ces composantes aurait pu mener à une légère variation des résultats obtenus.

Suite à la création de ces cartes de connectivité fonctionnelle définissant ces 27 composantes, il a également fallu choisir le seuil statistique à utiliser pour permettre l'émergence de ces réseaux de repos. Une fois encore, les études expliquant rarement ce choix, je me suis donc tournée vers le forum de Conn dédié à l'étude de cette connectivité fonctionnelle afin de réussir à trouver une réponse à cette question (voir lien ci-contre :

https://www.nitrc.org/forum/forum.php?thread_id=7263&forum_id=1144). Un seuil de $|Z\text{-score}| > 2$ a ainsi été défini mais une fois encore, ce choix reste discutable.

- *Prise en considération de l'atrophie*

Comme précisé précédemment, les régions d'intérêt ont été définies par la conjonction entre la composante considérée, l'atlas de Conn et l'atlas de Shirer, prenant en considération le phénomène d'atrophie. Étant dans un contexte neurodégénératif et supposant que le phénomène d'anosognosie serait induit dans un premier temps par des modifications de la connectivité fonctionnelle, ce choix méthodologique nous permet de nous assurer que les diminutions de connectivité observées sont liées au phénomène d'anosognosie et non à la diminution de la taille de la région d'intérêt au sein du réseau. Cependant, ce choix limite la comparaison avec les études précédemment réalisées dans la littérature. Comme précisé dans le chapitre précédent, les principales études à notre connaissance s'intéressant à la connectivité fonctionnelle au repos en lien avec l'anosognosie, n'ont pas pris ce paramètre en considération (Antoine et al., 2019; Perrotin et al., 2015; Vannini et al., 2017). Afin de savoir si le paramètre d'atrophie explique l'absence de modifications de connectivité à partir des structures temporelles médianes, il serait intéressant de refaire les analyses, sans prendre en compte ce paramètre.

- *Participants contrôles et MA : très peu de différences intergroupes*

Outre les phénomènes de compensation fonctionnelle reportés dès les stades MCI (Jones et al., 2016), la prise en considération de ce phénomène d'atrophie pourrait expliquer les faibles différences de connectivité retrouvées entre les participants MA et contrôles dans ce travail. Il est en effet envisagé qu'une différence plus importante aurait pu être retrouvée entre les deux groupes si ce paramètre n'avait pas été pris en compte.

Pensant que cela aiderait à l'interprétation des résultats, nous avons également choisi, lors de l'étude de la connectivité fonctionnelle « seed to voxel », d'ajouter les valeurs de connectivité des participants contrôles en sus de celles des participants MA (voir **Figure 31-35.C**). Cependant, nous avons pu mettre en évidence qu'il existait une variabilité de cette connectivité en lien avec l'anosognosie dans le groupe de participants MA, mais que cette connectivité n'était pas différente des participants contrôles. Cette absence de différence n'était pas attendue. Parmi les études précédemment citées, aucune ne s'est intéressée au

profil de connectivité des participants contrôles en sus de celui des participants MA (Antoine et al., 2019; Perrotin et al., 2015; Vannini et al., 2017). Seule l'étude de Berlingeri et al. (2015) reporta le profil de connectivité fonctionnelle retrouvé chez les participants contrôles. Cependant le profil de l'atrophie n'étant pas pris en compte et la nature de la démence des participants inclus dans cette étude n'étant pas précisée, il reste compliqué de faire un rapprochement avec notre étude.

IV.3.5 Conclusion

Cette étude s'intéressant aux modifications fonctionnelles en lien avec l'anosognosie a pu mettre en évidence une diminution de connectivité au sein du DMN entre les régions corticales médianes postérieures et ventrales mais également une augmentation de la connectivité entre le cortex pariétal inférieur et les gyrus temporaux.

De par ses ressemblances fonctionnelles avec les réseaux de la mémoire autobiographique et/ou du self, le DMN jouerait un rôle à la fois dans l'intégration de nouvelles informations mais également dans la maintenance d'un self continu au cours du temps. Une diminution de la connectivité entre le précunéus (i.e. cortex cingulaire postérieur/cortex rétrosplénial) et le cortex cingulaire antérieur pré-génual pourrait ainsi entraîner une diminution des processus d'évaluation auto-référencés ainsi que cette intégration de nouvelles informations au sein de la base de données personnelles (voir **Figure 37**). L'augmentation de connectivité entre le réseau exécutif, à savoir le cortex pariétal inférieur droit et les régions temporales latérales, pourrait ainsi suggérer la mise en place d'un phénomène compensatoire. Des analyses futures d'imagerie fonctionnelle d'activation combinées à une analyse de la connectivité fonctionnelle pourraient être intéressantes pour connaître l'origine de ce phénomène.

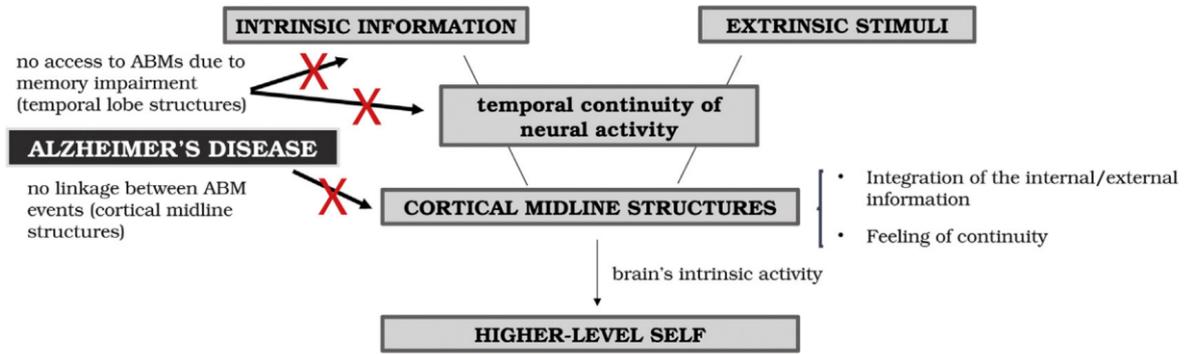


Figure 37 : Les structures corticales médianes permettent la mise à jour des anciennes informations (stimuli internes) par l'intégration des nouvelles informations (externes) pendant les périodes de repos (activité intrinsèque du cerveau) (d'après Weiler et al., 2016)

Abréviations : CMS = structures corticales médianes, ABM = mémoire autobiographique

IV.4 ÉTUDE 3 : LE PHÉNOMÈNE D'ANOSOGNOSIE EST-IL PRÉSENT DÈS LES STADES PRODROMAUX DE LA MALADIE ?

IV.4.1 Introduction

Le moment d'apparition du phénomène d'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer fait toujours débat. Une récente méta-analyse incluant 33 études avec un total de 472 participants MCI a mis en évidence une évaluation de la conscience similaire entre les participants MCI et contrôles, attestant ainsi d'une conscience préservée chez ces participants MCI (Piras et al., 2016). De plus, leurs capacités d'évaluation *online* étant aussi performantes voire meilleures que celles des participants contrôles, les auteurs émettaient quelques réserves quant à l'hypothèse du « soi-pétrifié » qui postule que les participants feraient référence aux informations pré-datant le début de la maladie. N'observant également pas de différence d'évaluation des performances cognitives entre un groupe de participants MCI et aMCI, ces auteurs suggèrent que, pris isolément, ces troubles mnésiques ne permettraient pas d'expliquer le phénomène d'anosognosie. Ce serait par conséquent son association avec un dysfonctionnement exécutif attestant d'un déclin cognitif global qui permettrait d'expliquer ce phénomène. En accord avec ces auteurs, d'autres notèrent également une très faible proportion de participants anosognosiques aux stades MCI. En effet, seulement 3% des participants MCI et 0% des participants aMCI présentaient des troubles de la conscience, contre 42% des participants MA (MMSE moyen = 23.7) (Orfei et al., 2010). Ces résultats ne font pas toutefois pas l'unanimité, avec de nombreuses études rapportant des phénomènes d'anosognosie dès les premiers stades de la maladie (Ries et al., 2012; Vannini et al., 2017; Vogel et al., 2005, 2004), sans lien direct avec le niveau cognitif global évalué à l'aide du MMSE (Hanyu et al., 2008; Perrotin et al., 2015).

Cette étude 3 regroupe l'ensemble des participants inclus dans l'étude 1 et 2. Ces deux études ayant été menées dans un contexte différent, à savoir clinique ou recherche, la reproductibilité du score d'anosognosie sera dans un premier temps étudiée. Pour cela, le score d'anosognosie sera comparé d'une part entre les deux groupes de participants contrôles de l'étude 1 et 2, puis d'autre part entre les deux groupes de participants MA. Cela permettra d'observer si le contexte environnemental de l'étude et l'implication personnelle du participant peuvent moduler l'évaluation de ce phénomène. Selon les résultats de la méta-analyse de Piras et al. (2016) précédemment énoncés, une différence de score d'anosognosie

entre les participants MA de l'étude 1 et 2 est également attendue. En effet, les participants de l'étude 1 présentent un stade de la maladie plus avancé que les participants de l'étude 2. Par conséquent, un score d'anosognosie supérieur chez les participants MA de l'étude 1 est attendu en comparaison à ceux de l'étude 2. Une corrélation entre le score d'anosognosie et le niveau cognitif global évalué à l'aide du MMSE devrait également être retrouvée pour l'ensemble de ces participants MA. Les données démographiques ainsi que les épreuves neuropsychologiques communes aux deux études seront également étudiées chez ces participants MA.

IV.4.2 Méthodes

Cette étude regroupe les données de l'ensemble des participants contrôles et MA des deux études précédentes. Par conséquent, elle comprend les données des 30 participants MA et des 19 participants contrôles de l'étude 1 ainsi que celles des 20 participants MA et des 16 participants contrôles de l'étude 2.

IV.4.2.1 Choix des variables

Les données démographiques (âge, niveau socio-culturel et genre) ainsi que le score au MMSE et le score d'anosognosie des participants de l'étude 1 et 2 ont été sélectionnés pour cette étude.

IV.4.2.1.1 Évaluation neuropsychologique

Seules les épreuves communes aux deux études ont été conservées. Ainsi, la mémoire antérograde verbale a été explorée à l'aide du Rappel Libre – Rappel Indicé 16 items (Van der Linden et al., 2004). Les fonctions exécutives ont été évaluées à l'aide des empans envers et endroits pour la mémoire de travail verbale (WAIS-III, (Wechsler, 1997)), du Trail Making Test partie B-A pour la flexibilité (Godefroy, 2008) et de la partie A pour la vitesse de traitement de l'information.

Les échelles d'apathie et de dépression entre les études étant différentes, ces aspects n'ont ainsi pas pu être étudiés pour l'ensemble des participants MA.

IV.4.2.1.2 Imagerie structurelle

Bien qu'il aurait été intéressant d'analyser les données d'imagerie structurelle en lien avec l'anosognosie chez l'ensemble des participants MA, cette analyse n'a cependant pas pu être

possible. Des mises à jour ayant été réalisées au niveau de l'antenne de l'IRM entre l'étude 1 et l'étude 2, les analyses de corrélation Voxel Based Morphometry n'ont pas pu être menées.

IV.4.2.2 Analyses statistiques

L'ensemble des analyses de cette étude ont été réalisées avec le logiciel R (Version 3.5.1). Le score d'anosognosie étant la seule variable présentant une distribution normale dans cette étude, uniquement des tests non paramétriques ont été réalisés pour mener à bien les analyses.

Un seuil statistique de $p < 0.05$ a été retenu.

IV.4.2.2.1 Comparaisons intergroupes

Le score d'anosognosie a été comparé entre les participants contrôles de l'étude 1 et de l'étude 2 d'une part puis entre les participants MA d'autre part. Il a au préalable été vérifié que ces groupes soient comparables entre eux en ce qui concerne l'âge, le niveau socio-culturel et le genre. Toutes ces comparaisons intergroupes ont été menées à l'aide de tests de Wilcoxon bivariés pour données indépendantes.

Concernant les épreuves du bilan neuropsychologique, les performances des participants MA de l'étude 1 et de l'étude 2 ont également été comparées entre elles. Des tests de Wilcoxon bivariés pour données indépendantes ont également été utilisés pour cette analyse.

IV.4.2.2.2 Analyses de corrélations en lien avec l'anosognosie chez l'ensemble des participants MA

Des analyses de corrélations ont été menées chez l'ensemble des participants MA entre le score d'anosognosie et les variables démographiques et neuropsychologiques précédemment sélectionnées. Ces analyses ont été effectuées à l'aide d'un test de Spearman. Une correction de Holm-Bonferroni pour corrélations multiples a également été appliquée. Il a aussi été vérifié que le score d'anosognosie soit similaire entre les femmes et les hommes. Pour cela, un test de Wilcoxon bivarié pour données indépendantes a été utilisé.

IV.4.3 Résultats

IV.4.3.1 Phénomène d'anosognosie à travers les études

Les données démographiques pour l'ensemble des groupes de l'étude 1 et 2 sont reportées dans le **Tableau 11**.

Après vérification, aucune différence entre les deux groupes de participants contrôles n'a été retrouvée pour l'âge et le niveau socio-culturel. Toutefois, une proportion plus importante de femmes est notée chez les participants contrôles de l'étude 1 en comparaison à ceux de l'étude 2. Le score au MMSE est également comparable entre les deux études.

Concernant les participants MA, aucune différence d'âge, de niveau socio-culturel ou de genre n'a été retrouvée entre les deux études. Comme attendu, les participants MA de l'étude 1 présentent un score au MMSE inférieur à celui des participants MA de l'étude 2.

Tableau 11 : Données démographiques pour l'ensemble des participants de l'étude 1 et 2

	Étude 1		Étude 2		Valeurs de p	
	Contrôles (n=19)	MA (n=30)	Contrôles (n = 16)	MA (n = 20)	CTL Et.1 vs CTL Et.2	MA Et.1 vs MA Et.2
Données démographiques						
Âge (années)	65.0 [20.0]	70.5 [8.8]	68.5 [4.3]	73.0 [11.8]	NS	NS
Niveau socio culturel (années depuis le CP)	12.0 [3.5]	12.0 [4.0]	13.0 [5.5]	12.5 [6.5]	NS	NS
Genre (H/F)	7/12	10/20	12 / 4	11 / 9	0.02	NS
MMSE (/30)	29.0 [2.0]	24.0 [3.8]	29.5 [1.3]	26 [4.0]	NS	0.015
Évaluation de l'anosognosie						
CDS Participant	36.0 [22.0]	42.0 [17 .5]	29.5 [11.3]	47.0 [29.0]	NS	NS
CDS Aidant	27.0 [18.0]	57.0 [29.3]	19.7 [17.5]	66.0 [17.0]	NS	NS
Score d'anosognosie	-7.0 [11.0]	13.0 [37.5]	-7.0 [19.5]	14.5 [31.3]	NS	NS

Les données sont exprimées en médiane [écart interquartile]. Les comparaisons intergroupes ont été réalisées à l'aide d'un test de Wilcoxon bivarié pour données indépendantes et les corrélations à l'aide d'un test de Spearman. Les données présentant un seuil significatif de $p < 0.05$ sont indiquées en rouge. Abréviations : MA = Maladie d'Alzheimer ; H = Hommes ; F = Femmes

Le score d'anosognosie est similaire entre les participants contrôles de l'étude 1 et 2.

Il en est de même pour les deux groupes de participants MA (voir **Tableau 11** et **Figure 38**). Les évaluations faites par les aidants et par les participants sont également similaires entre les deux groupes de participants contrôles d'une part et les deux groupes de participants MA d'autre part.

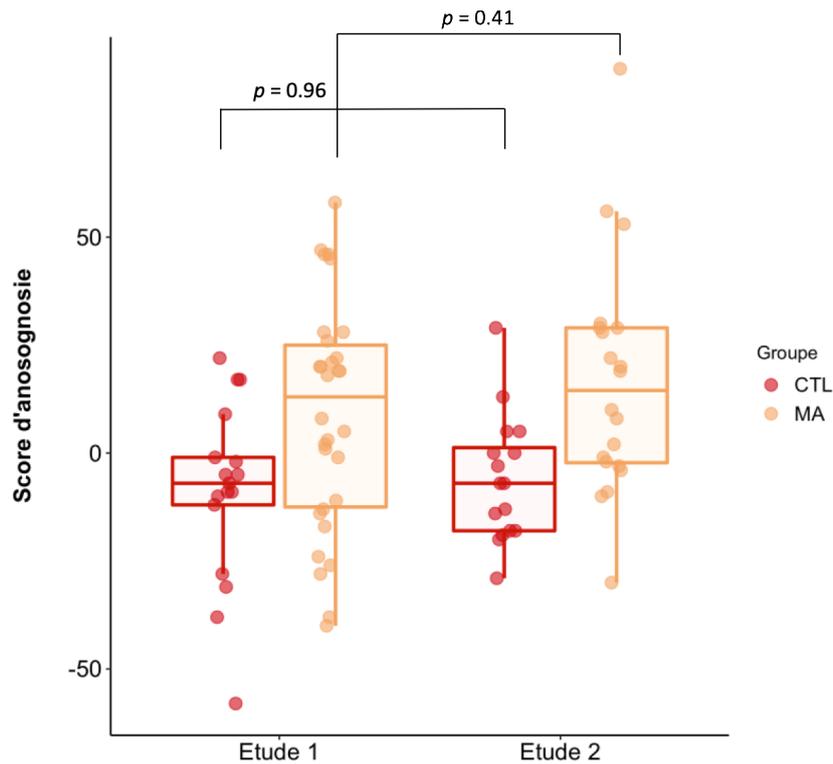


Figure 38 : Distribution du score d'anosognosie pour l'ensemble des participants de l'étude 1 et 2

Les participants contrôles sont représentés en rouge et les participants MA en orange.

Les comparaisons intergroupes ont été réalisées à l'aide d'un test de Wilcoxon bivarié pour données indépendantes. Un seuil significatif de $p < 0.05$ a été retenu.

Abréviations : CTL = Contrôles, MA = Maladie d'Alzheimer

IV.4.3.2 Phénomène d'anosognosie dans une large population de participants MA

Les données démographiques étant similaires entre les participants MA de l'étude 1 et 2, des analyses de corrélations ont été menées sur l'ensemble des participants MA en lien avec le phénomène d'anosognosie. Les données démographiques et neuropsychologiques pour le groupe entier ($n=50$) sont reportées dans le **Tableau 12**.

Aucune corrélation (avec ou sans correction de Bonferroni) n'a été retrouvée entre le score d'anosognosie et les variables démographiques, à savoir l'âge et le niveau socio-culturel. Le score d'anosognosie n'est également pas différent entre les femmes et les hommes (médiane [écart interquartile] : Femme ($n=29$) = 19 [27] ; Homme ($n=21$) = 2 [32] ; $p = 0.18$).

Aucun lien n'a pu être mis en évidence entre le phénomène d'anosognosie et le score au MMSE. Il ne semble également pas y avoir de lien entre le score d'anosognosie et les performances mnésiques ou exécutives (voir **Tableau 12**).

Tableau 12 : Performances neuropsychologiques des participants MA et analyses de corrélation

		Participants MA		Test de Wilcoxon (p)	Test de Spearman (rho)
		Étude 1 (n=30)	Étude 2 (n = 20)	MA Et.1 vs MA Et.2	Anosognosie ⇔ MA (n =50)
Score d'anosognosie	Groupes	70.5 [8.8]	73.0 [11.8]	NS	
	Tous sujets	14.0 [31.75]			
Données Démographiques					
Age (années)	Groupes	70.5 [8.8]	73.0 [11.8]	NS	
	Tous sujets	71.0 [9.8]			rho = 0.08
Niveau Socio-culturel (années depuis le CP)	Groupes	12.0 [4.0]	12.5 [6.5]	NS	
	Tous sujets	12.0 [4.0]			rho = 0.13
Efficiences Globales					
MMSE	Groupes	24.0 [3.8]	26.0 [4.0]	0.015	
	Tous sujets	24.5 [3.8]			rho = -0.26
Fonctions mnésiques					
<i>Mémoire antérograde verbale</i>					
RLRI – Rappel Immédiat (/16)	Groupes	14.0 [4.3]	14.0 [1.3]	NS	
	Tous sujets	14.0 [2.5]			rho = -0.14
RLRI – Somme des 3 rappels libres (/48)	Groupes	7.5 [6.8]	12.5 [9.5]	0.032	
	Tous sujets	9.5 [7.0]			rho = -0.15
RLRI – Somme des 3 rappels totaux (/48)	Groupes	26.5 [14.0]	29.5 [16.0]	NS	
	Tous sujets	27.5 [15.0]			rho = -0.12
RLRI – Rappel libre différé (/16)	Groupes	2.0 [4.3]	3.5 [6.5]	NS	
	Tous sujets	2.0 [5.3]			rho = -0.08
RLRI – Rappel total différé (/16)	Groupes	9.0 [6.3]	10.5 [7.5]	NS	
	Tous sujets	10.0 [7.0]			rho = -0.05
RLRI – Reconnaissance (/16)	Groupes	15.0 [1.0]	15.0 [3]	NS	
	Tous sujets	15.0 [3.0]			rho = 0.07
Fonctions exécutives					
<i>Mémoire de travail verbale</i>					
Empans endroits	Groupes	5.0 [1.0]	5.0 [0.3]	NS	
	Tous sujets	5.0 [1.0]			rho = 0.12
Empans envers	Groupes	4.0 [2.0]	4.0 [1.3]	NS	
	Tous sujets	4.0 [2.0]			rho = -0.08
<i>Vitesse de traitement</i>					
TMT A, temps (s)	Groupes	55.5 [35.5]	46.5 [20.2]	NS	
	Tous sujets	53.0 [31.3]			rho = 0.17
<i>Flexibilité</i>					
TMT B-A, temps (s)	Groupes	148 [151]	74 [127]	NS	
	Tous sujets	112.5 [144]			rho = -0.12

Les données sont exprimées en médiane [écart interquartile]. Les comparaisons intergroupes ont été réalisées à l'aide d'un test de Wilcoxon pour données indépendantes et les corrélations à l'aide d'un test de Spearman. Les données présentant un seuil significatif de $p < 0.05$ sont indiquées en rouge.

Abréviations : Et = Étude ; RLRI : Rappel Libre Rappel Immédiat ; TMT, Trail Making Test

IV.4.4 Discussion

L'objectif de cette étude a été dans un premier temps de vérifier que le contexte de l'étude, à savoir clinique ou recherche, n'influçait pas l'évaluation du phénomène d'anosognosie. Le lien entre le stade de la maladie et ce phénomène a également été exploré.

Dans un second temps, le lien entre le score d'anosognosie et les variables démographiques ainsi qu'entre le score d'anosognosie et les données neuropsychologiques a été investigué chez l'ensemble des participants MA (étude 1 et 2 confondues).

Il a ainsi été retrouvé que l'évaluation du score d'anosognosie était similaire entre les deux groupes de participants contrôles. Pour rappel, la normalisation de ce questionnaire avait été réalisée chez 88 participants contrôles avec un score médian et un écart interquartile de -6.0 [20.3] pour le score de divergence ; 22.5 [18.8] pour le score issu de l'évaluation faite par les aidants et un résultat de 32.5 [23.5] pour le score issu de l'évaluation faite par les participants. Des scores similaires sont ainsi retrouvés entre d'une part les participants inclus dans la phase de normalisation du questionnaire et, d'autre part, les participants qui ont été inclus au cours de l'étude 1 et 2. Cette absence de différence entre les participants contrôles de l'étude 1 et 2 permet d'attester d'une certaine reproductibilité dans l'utilisation de ce questionnaire, même pour de faibles effectifs.

Il est également intéressant de noter que, malgré le contexte de l'étude, il n'existe pas de différence entre le score d'anosognosie des participants MA de l'étude 1 et celui des participants MA de l'étude 2. Contrairement à l'étude 1, les participants de l'étude 2 effectuaient l'ensemble des examens dans un cadre de recherche, en dehors de l'hôpital. L'ensemble des examens étaient donc réalisés en supplément des potentielles évaluations neuropsychologiques annuelles ou bi-annuelles proposées par le neurologue. De nombreuses études reportent que plus les patients sont anosognosiques plus ils sont apathiques (Amanzio et al., 2013; Spalletta et al., 2012). Une implication et une motivation importante étant requise de la part des participants pour participer à cette étude, il n'aurait pas été surprenant d'observer une proportion moindre de participants anosognosiques dans l'étude 2 comparativement à l'étude 1. Malgré le fait que ce phénomène d'apathie n'ait pas pu être investigué pour l'ensemble des participants MA, aucun lien avec l'anosognosie n'a cependant été retrouvé dans l'étude 1 et 2.

Il est également intéressant de constater que, bien que le stade de la maladie soit divergent entre les deux études, le score d'anosognosie ne diffère pas chez nos participants. Ce résultat en accord avec certains auteurs, confirme l'hypothèse que ce phénomène puisse être présent dès les premiers stades de la maladie (Vogel et al., 2005, 2004). Une étude s'intéressant au phénomène d'anosognosie chez 26 participants aMCI et 21 participants MA à un stade débutant avait pu mettre en évidence la présence de ce phénomène dès le stade MCI avec une proportion de patients anosognosiques équivalente à celle du groupe MA (Senturk et al., 2017). Tous patients confondus, Senturk et al., 2017, avaient également retrouvé une corrélation négative entre le score d'anosognosie évalué à l'aide du questionnaire AQ-D et le MMSE. Cependant, cette dernière était portée principalement par le groupe de patients aMCI. En revanche, tout comme notre étude, certains auteurs n'ont pas pu mettre en évidence de lien entre le score d'anosognosie et l'évaluation cognitive globale (Fujimoto et al., 2017; Hanyu et al., 2008; Perrotin et al., 2015). En accord avec nos résultats mais allant à l'encontre des résultats reportés par Piras et al. (2016), il semblerait donc que le phénomène d'anosognosie puisse être présent dès le stade prodromal, sans toutefois être directement corrélé avec le MMSE, tout du moins dans les premiers stades de la maladie.

Bien que des facteurs socio-culturels tel que le pays considéré puissent moduler la prévalence du phénomène d'anosognosie (Mograbi et al., 2012), aucun lien avec l'âge et le niveau socio-culturel de nos participants n'a pu être mis en évidence. En accord avec un grand nombre d'études (Antoine et al., 2019; Fujimoto et al., 2017; Perrotin et al., 2015; Shibata et al., 2008), il est ainsi possible que les corrélations retrouvées entre ces variables démographiques et le score d'anosognosie dans d'autres études puisse être dues à un biais de recrutement (Clare et al., 2011; Orfei et al., 2010). Ces auteurs reportant un lien entre le phénomène d'anosognosie et le niveau cognitif global (MMSE), il est ainsi possible que la corrélation obtenue entre l'âge et le phénomène d'anosognosie ne soit finalement médiée que par le niveau cognitif global de ces participants (Clare et al., 2011; Orfei et al., 2010).

Cette étude 3 regroupant l'ensemble des participants MA s'est également intéressée au lien qui pouvait exister entre l'évaluation neuropsychologique et le score d'anosognosie. Cependant, aucune corrélation n'a pu être mise en évidence avec une quelconque altération cognitive. Cette étude incluant 50 participants, ceci ne peut par conséquent pas être attribué au manque d'effectif. L'évaluation neuropsychologique se basant principalement dans cette

étude sur les performances au RL-RI et au Trail Making Test, seuls les processus de mémoire antérograde verbale ainsi que les processus de flexibilité étaient ici investigués. Bien que certains auteurs aient rapporté une diminution des performances en mémoire antérograde verbale en lien avec le phénomène d'anosognosie (Senturk et al., 2017), cette épreuve était l'un des critères de recrutement dans l'étude 1 et 2. Par conséquent, que les participants soient anosognosiques ou non, leurs performances à cette épreuve mnésique n'en restaient pas moins déficitaires, suggérant ici un manque de spécificité. De plus, comme énoncé dans l'étude 2, il semblerait que les troubles mnésiques puissent participer à la maintenance de ce phénomène même si, d'après certains auteurs, ceux-ci n'en serait pas la cause principale (Hannesdottir et Morris, 2007; Piras et al., 2016). Aucune corrélation n'a également été retrouvée entre la flexibilité évaluée à l'aide du Trail Making Test et le phénomène d'anosognosie dans cette étude. Certains auteurs ont pu mettre en évidence une diminution des performances à la partie A et B de cette épreuve en lien avec le phénomène d'anosognosie (Amanzio et al., 2011; Ries et al., 2012). Il était ainsi suggéré qu'un trouble de flexibilité pouvait participer à l'explication de ce phénomène. Or, seule la différence de temps entre la partie B et A peut attester d'un trouble de la flexibilité et non les parties prises indépendamment. En accord avec certains auteurs (Kashiwa et al., 2005), il semblerait donc que cette épreuve ne soit pas la plus adaptée pour mettre en avant une altération de ce processus en lien avec l'anosognosie.

IV.4.5 Conclusion

Cette étude, regroupant deux groupes de participants MA à un stade différent de la maladie, a pu mettre en évidence que le phénomène d'anosognosie pouvait être présent dès les premiers stades de la maladie. De plus, l'absence de corrélation entre ce phénomène et le MMSE laisse suggérer qu'il n'y aurait pas de lien entre la sévérité de la maladie et l'anosognosie aux stades prodromaux et débutants de la maladie d'Alzheimer. Il ne semble également pas exister de lien entre les variables démographiques et le phénomène d'anosognosie.

Chapitre 1 - Discussion générale

IV.5 CHAPITRE 1 – DISCUSSION GENERALE

Le phénomène d'anosognosie étant largement rapporté dans la forme typique de la maladie d'Alzheimer, nous nous sommes donc intéressés à ce phénomène à travers les études 1, 2 et 3. Selon le modèle CAM de Morris et Mograbi (2013) différentes causes pourraient expliquer ce phénomène d'anosognosie. Au vu de la littérature, c'est principalement l'altération de régions impliquées dans les fonctions exécutives et mnésiques qui a attiré notre attention.

Les résultats de chaque étude ayant déjà été discutés une première fois, il sera surtout fait ici une approche intégrative tentant de réunir l'ensemble de ces résultats et de les confronter aux données préalablement reportées dans la littérature afin d'essayer d'enrichir les modèles pré-existants.

IV.5.1 Résultats principaux

Il a tout d'abord pu être mis en évidence tout au long de ces études, et plus spécifiquement dans la dernière, que le **phénomène d'anosognosie pouvait intervenir quel que soit le stade de la maladie** et que celui-ci n'était pas lié au niveau d'efficacité cognitive globale. Cela allait ainsi à l'encontre des résultats précédemment retrouvés (Orfei et al., 2010; Piras et al., 2016). L'hypothèse de Piras et al., en accord avec celle de Hannesdottir et Morris, était de postuler qu'une atteinte épisodique pure n'était pas suffisante pour rendre compte d'une anosognosie (Hannesdottir et Morris, 2007; Piras et al., 2016).

IV.5.1.1 Fonctions cognitives et l'anosognosie

Comme discuté au fil de ces études, nous n'avons retrouvé aucune relation entre le phénomène d'anosognosie et les altérations mnésiques qui ont été évaluées à l'aide d'épreuves de mémoire antérograde verbale et de mémoire épisodique. Pour rappel, l'une des hypothèses fortement reprise par la communauté scientifique pour comprendre ce phénomène d'anosognosie, est celle d'une absence de mise à jour de la base de données personnelles. Cela conduirait les participants à se référer aux connaissances qu'ils possédaient d'eux-mêmes avant le début de la maladie (Mograbi et al., 2009). L'une des hypothèses de ces auteurs pour attester d'un « soi-pétrifié » serait la présence d'une altération des processus d'encodage chez les participants. Toutefois, bien que nos participants présentent une altération des processus d'encodage, de stockage et de récupération de l'information, cela n'a pas pu être confirmé dans nos études.

Au travers de ces 3 études nous n'avons pas pu mettre en évidence une quelconque altération des fonctions mnésiques ou exécutives en lien avec le phénomène d'anosognosie. Il est cependant intéressant de noter que, dans la littérature, relativement peu d'études ont tenté d'explorer le lien qui pouvait exister entre l'anosognosie et les fonctions cognitives classiquement évaluées en clinique (i.e. épreuves du RLRI, RAVLT, Stroop, etc,...) (Antoine et al., 2019; Senturk et al., 2017; Tondelli et al., 2018). Les études s'intéressant uniquement aux substrats neuronaux de l'anosognosie sont, à l'inverse, bien plus nombreuses (Perrotin et al., 2015; Sedaghat et al., 2010; Shibata et al., 2008; Tagai et al., 2018).

IV.5.1.2 Substrats neuronaux de l'anosognosie

L'étude 1 de ce travail, portant sur l'imagerie structurelle et métabolique des substrats neuronaux de l'anosognosie, a pu mettre en évidence à la fois une diminution de la densité de substance grise et une diminution du métabolisme glucidique au sein du cortex cingulaire dorsal. Ces deux analyses, menées de façon totalement indépendante, attestaient alors d'une réelle atteinte de cette région chez des participants à un stade débutant de la MA. Cette altération structurelle du dACC en lien avec l'anosognosie n'a pu être retrouvée dans l'étude 2, tout comme aucune autre altération structurelle. Des modifications de la connectivité fonctionnelle étaient toutefois observées, laissant ainsi suggérer qu'une atteinte fonctionnelle pourrait être le point de départ pour expliquer ce phénomène (Senturk et al., 2017). Une diminution de la connectivité entre ce dACC et le cortex calcarine gauche a été retrouvée. Il semblerait toutefois que cette corrélation soit principalement médiée par le score de dépression. En effet, une corrélation positive entre le score de dépression et le phénomène d'anosognosie a été retrouvée chez nos participants MA. Cependant, ce score n'était pas différent entre les participants MA et contrôles. Au regard de la représentation graphique de cette corrélation, illustrée en **Figure 27**, il semblerait que ce soit principalement les patients surestimant leurs difficultés cognitives qui présentent le score de dépression le plus important. À l'inverse, les patients anosognosiques voient leur score de dépression proche de 0. En accord avec de nombreuses études, les patients conscients de leurs difficultés, et par conséquent émotionnellement affectés par cette présence de déficits, développeraient une dépression au cours du temps (Conde-Sala et al., 2013; Kashiwa et al., 2005). Toutefois, aucun lien n'a pu être retrouvé entre le score de dépression et le score d'anosognosie dans l'étude 1. Les échelles utilisées étant différentes, à savoir l'échelle de Cornell dans l'étude 1 et

l'échelle de Beck dans l'étude 2, il reste compliqué de statuer sur l'évolution de ce profil émotionnel en lien avec l'anosognosie. Aucun lien n'a été retrouvé avec l'apathie, quelle que soit l'étude considérée. Il est ainsi suggéré que l'hypothèse émise par Rosen et al., sur la présence d'un manque de motivation pouvant conduire à un phénomène d'anosognosie, ne puisse s'appliquer à notre population. La présence de dépression chez nos participants devrait ainsi plutôt être considérée comme une conséquence de la prise de conscience de ses propres difficultés (Rosen, 2011).

Au sein de cette étude 2, il a principalement été retrouvé une diminution de la connectivité fonctionnelle en lien avec l'anosognosie au sein du DMN, et plus particulièrement entre le cortex cingulaire postérieur ventral/cortex rétrosplénial et le cortex cingulaire antérieur pré-génual. À l'inverse, une corrélation positive a été retrouvée entre le cortex pariétal inférieur droit et les régions temporales moyennes gauches et supérieures droites.

Comme précisé précédemment, le réseau par défaut aurait un rôle primordial dans la mise à jour des informations définissant le self. Les périodes de repos permettant l'émergence de ce réseau par défaut, elles vont ainsi mener à une consolidation de cette information externe à travers la mise en place d'activités mentales telles que les voyages dans le temps, la planification, les jugements de soi (Qin et Northoff, 2011; Weiler et al., 2016). Les études sur le rongeur ont notamment pu mettre en évidence que lors des phases de repos, les mêmes cellules précédemment activées lors de la réalisation d'une tâche étaient de nouveau sollicitées, suggérant ainsi que le réseau par défaut aurait pour rôle de retracer l'ensemble des événements précédemment vécus, permettant ainsi de choisir lesquels sont les plus pertinents pour l'individu (Diba et Buzsáki, 2007; Foster et Wilson, 2006). Cela a également pu être mis en évidence chez l'homme lors d'une tâche incluant les fonctions visuelles (Lewis et al., 2009).

IV.5.2 Synthèse intégrative des résultats

Au regard de l'ensemble des résultats retrouvés dans la littérature et au travers de ces 3 études, nous supposons que le phénomène d'anosognosie serait dû à des modifications fonctionnelles du réseau par défaut ne permettant pas d'intégrer correctement ces informations au sein de la base de données personnelles. Le modèle CAM revu par Morris et Mograbi en 2013 ne propose cependant pas cette distinction entre la comparaison *online* des

performances et l'intégration *offline* de ses performances. Bien que nos études de nous permettent pas de vérifier l'efficacité du système comparateur *online*, au vu des résultats précédemment reportés dans la littérature (Ansell et Bucks, 2006; Souchay, 2007; Stewart et al., 2010) nous supposons que cette comparaison reste relativement préservée et que ce serait plutôt un **manque d'intégration de ces informations au sein de la base de données personnelles lors des phases de repos** qui serait à l'origine de ce phénomène d'anosognosie.

Pour cela, nous proposons de compléter le modèle CAM de Morris et Mograbi à l'aide de nos résultats, en considérant toutefois qu'il s'agit ici d'informations apportées lors de la phase de repos et non au cours de la réalisation d'une tâche.

- *Un amenuisement de l'information à intégrer*

Selon le modèle de Conway, l'ensemble des informations épisodiques acquises au cours de la journée seraient momentanément stockées avant d'être traitées par le self de travail. Nous supposons toutefois que ce traitement de l'information aura lieu lors des phases de repos permettant l'émergence du réseau par défaut. Cela nécessite par conséquent que l'information soit maintenue jusque-là. Bien qu'une altération des processus d'encodage et de stockage ne soit pas directement mise en relation avec le phénomène d'anosognosie dans nos études, nous supposons que le stock d'informations devant normalement être traité serait amoindri, conduisant dès les premières étapes à une perte de l'information (voir **Figure 39 – (1)**).

- *Altération de l'intégration des nouvelles informations aux anciennes ?*

Afin de mettre à jour cette base de données personnelles (PDB, pour le modèle CAM ou la base de connaissances autobiographiques pour le modèle de Conway), les informations momentanément stockées en mémoire épisodique vont de nouveau être traitées lors des phases de repos puis être confrontées aux anciennes informations présentes au sein de la PDB par le self de travail. Une atteinte de la connectivité au sein des structures corticales médianes sont, selon Weiler et al., la signature d'une absence d'intégration de ces nouvelles informations (voir **Figure 39-(2)**) (Weiler et al., 2016). Ces nouvelles informations n'étant pas intégrées, et le stock de mémoire autobiographique s'amenuisant au cours du temps suite à la présence d'un trouble mnésique prédominant, les patients seraient alors plus enclins à se

référer aux anciennes capacités qu'ils ont d'eux-mêmes, mettant ainsi en place un mécanisme compensatoire principalement basé sur un processus de familiarité (voir **Figure 39-(3)**).

- *Implication d'un contexte émotionnel à valence négative*

Les modifications de connectivité entre le cortex cingulaire antérieur dorsal et le cortex calcarine restent compliquées à interpréter. Du fait de la disparition de cette corrélation avec l'ajout du score de dépression en covariable, nous supposons que l'aspect émotionnel impacterait sur l'encodage et la reviviscence de ces souvenirs. Les patients qui présentent une forte conscience de leurs difficultés porteraient alors une attention toute particulière sur leurs performances lors de la réalisation d'une tâche. Le dACC étant impliqué dans les mécanismes de comparaison et le cortex calcarine dans les processus d'imagerie mentale, il est ainsi supposé que ce souvenir « d'échec de performance » puisse être d'une part, mieux encodé, et, d'autre part, que ce souvenir soit préférentiellement considéré par le self de travail chez les patients présentant des signes de dépression. Ceci pourrait ainsi expliquer le profil de connectivité fonctionnelle diamétralement opposé qui existe chez les participants nosognosiques présentant des symptômes dépressifs et les participants anosognosiques ne présentant aucune modification thymique (voir **Figure 39-(?)**).

L'ensemble de ces hypothèses reposent toutefois sur des concepts qui n'ont pas forcément pu être vérifiés. C'est ce que nous allons tenter d'aborder dans le paragraphe suivant.

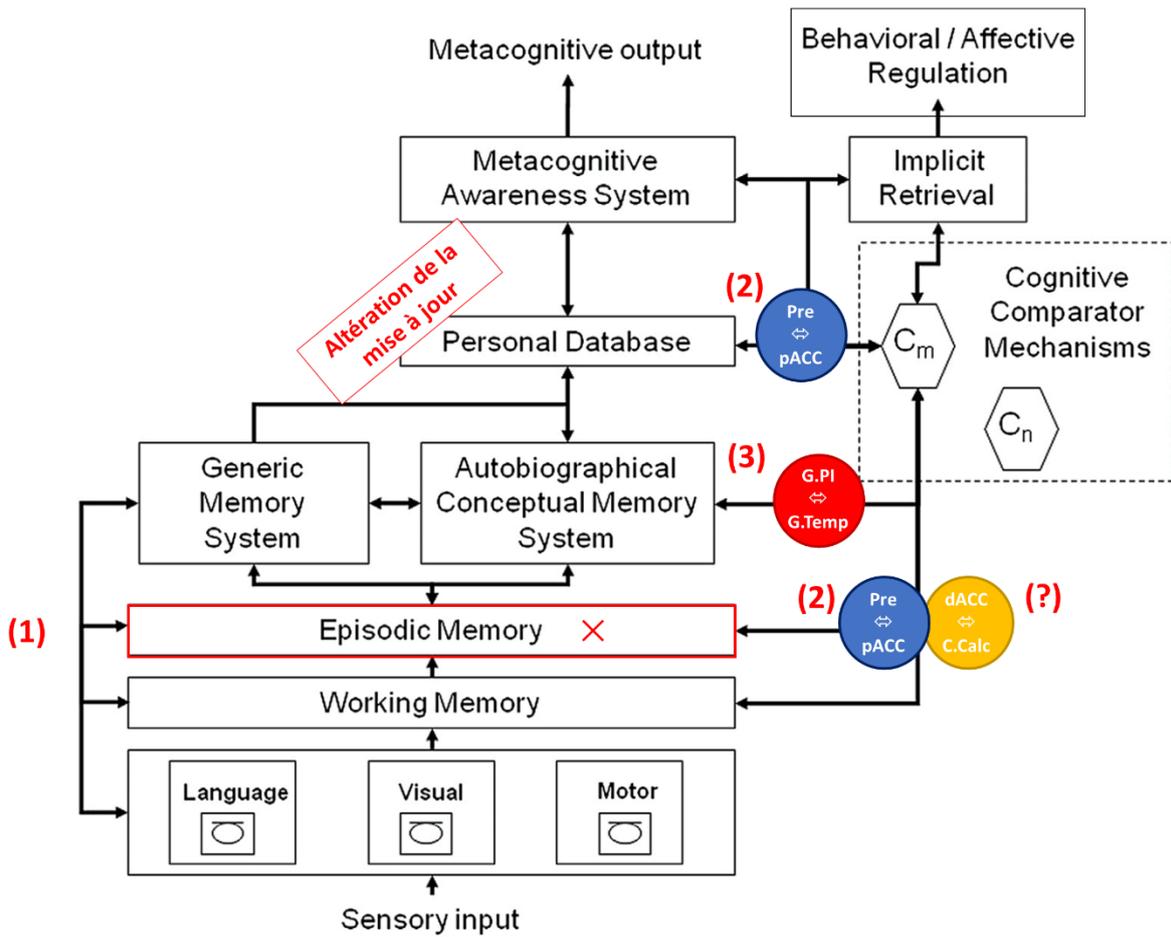


Figure 39 : Hypothèse d'un modèle CAM au repos

Abréviations: CAM = Cognitive Awareness Model; Pre = présumé droit (i.e. cortex rétrosplénial/cortex cingulaire postérieure ventrale); pACC = cortex cingulaire antérieur présumé; G.PI = gyrus pariétal inférieur droit; G.Temp = gyrus temporaux droit et gauche; C.Calc = cortex calcarine

IV.5.3 Limites et perspectives

Les limites propres à chaque étude ayant déjà été discutées précédemment, ce chapitre vise principalement à apporter un regard critique sur l'ensemble des hypothèses et résultats qui ont pu être émis au sein de ces 3 études. Afin de pallier ces limites, certains paradigmes seront également proposés afin d'apporter le maximum de réponses possibles dans les futures évaluations de ce phénomène d'anosognosie.

IV.5.3.1 Évaluation des fonctions cognitives impliquées dans l'anosognosie

- Une intégrité du mécanisme de monitoring ?

Au vu de la littérature pré-existante sur les processus de méta mémoire dans la maladie d'Alzheimer, nous sommes partis du postulat que le mécanisme de comparaison *online*, bien

que pouvant ne pas être aussi efficace que chez les participants contrôles, resterait tout de même assez performant pour détecter une discordance de performances (Ansell et Bucks, 2006; Souchay, 2007; Stewart et al., 2010). Cet aspect n'a toutefois pas pu être vérifié. Il n'est par conséquent pas possible de conclure sur l'hypothèse qu'une altération *offline* isolée, soutenue par une modification de la connectivité au sein du réseau par défaut, serait suffisante pour expliquer ce processus d'anosognosie. À l'image de l'étude de Ansell et Bucks (2006), il serait intéressant sur une épreuve telle que le RLRI, de demander au participant de prédire le nombre de mots qu'il pense pouvoir rappeler durant la phase de rappel (soit 20 minutes plus tard). Pour cela, l'estimation pré-tâche serait réalisée au cours de la phase d'encodage, avant et après la présentation de la liste de 16 mots. Cela permettrait notamment de s'affranchir de la difficulté qui réside dans l'estimation d'une performance avant même d'avoir été confronté à la tâche. L'estimation post-tâche se déroulerait, en revanche, à la fin de la phase de rappel, et consisterait en une estimation du nombre de mots qui a pu être donné au cours de cette phase. Une estimation globale de la performance sur l'ensemble de l'épreuve serait également réalisée afin de constater si les patients sont capables d'inférer ces modifications de performances à un niveau métacognitif plus global. Nous proposerons plus tardivement dans ce chapitre la manière dont cette épreuve pourrait être couplée à une acquisition en IRMf de repos.

- *L'anosognosie : un phénomène implicite ?*

De nombreux auteurs reportent un lien entre des modifications de la sphère thymique et le phénomène d'anosognosie. Cependant seules l'apathie et la dépression ont été étudiées dans ces études, ne prenant ainsi pas en compte des modifications comportementales telles que les troubles anxieux ou l'agitation. Certains auteurs suggèrent que l'apparition de ce type de symptômes pourrait être le reflet d'une prise de conscience implicite de la part du patient. Ceci ne serait alors pas dû à une altération des processus de comparaison ou de mise à jour de la base de données personnelles mais plutôt, selon le modèle CAM, à une atteinte supérieure du système de conscience métacognitif (Morris et Mograbi, 2013). Cependant, l'utilisation de questionnaires visant à évaluer cette sphère thymique pose une fois encore le problème de l'anosognosie. Il a en effet pu être mis en évidence que la présence d'anosognosie ne touchait pas uniquement les domaines cognitifs mais qu'une absence de conscience des modifications comportementales pouvait également exister (Starkstein et al.,

1996). Ce type d'évaluation mené à l'aide de questionnaires nécessite donc à la fois une version patient mais également une version aidant. Une alternative est également proposée par certains auteurs, à savoir de coter la réaction émotionnelle lors de la réalisation d'une tâche (pour revue voir (Mograbi et Morris, 2013a)).

- *La question du soi-pétrifié*

Le soi pétrifié est l'hypothèse que nous avons décidé de privilégier au cours de ces études. Elle n'a cependant pas pu être vérifiée chez nos participants. Il aurait été intéressant, au cours du remplissage du questionnaire CDS, de demander aux aidants de (i) répondre non seulement en évaluant les difficultés actuelles de leur proche comme cela a été fait, mais également (ii) de répondre au questionnaire en évaluant les difficultés que pouvait rencontrer leur proche avant le début de la maladie. La version « patient » aurait alors pu être confrontée à la version « aidant antidatée ». Une similarité entre ces deux versions serait ainsi attendue chez les patients anosognosiques.

IV.5.3.2 Évaluation des substrats neuronaux de l'anosognosie

Les imageries structurales, fonctionnelles et métaboliques, ont ici été utilisées afin d'étudier les substrats neuronaux de l'anosognosie. Les études ayant été menées séparément avec, d'un côté, une évaluation structurale et métabolique chez des participants à un stade débutant et, de l'autre côté, une évaluation fonctionnelle à un stade prodromal, cette configuration méthodologique rend compliquée l'intégration de l'ensemble des résultats. Il a été supposé qu'une atteinte fonctionnelle serait le premier point de départ à ce phénomène d'anosognosie. Cette acquisition menée dans l'étude 1, en sus de celle menée dans l'étude 2, aurait pu permettre de nous aiguiller davantage sur la temporalité de ce phénomène.

- *Acquisition au repos : un problème d'intégration de l'information ?*

Nous avons émis l'hypothèse qu'une diminution de l'activité entre les régions corticales médianes pouvait sous-tendre une altération des processus d'intégration et de mise à jour de la base de données personnelles. Afin de pouvoir répondre réellement à cette question, il serait intéressant de réaliser cette acquisition resting state avant et après la réalisation d'une tâche. Si l'on reprend le paradigme expérimental énoncé dans le chapitre précédent : « *Une intégrité du mécanisme de monitoring ?* » ; une acquisition IRMf de repos pourrait être réalisée avant mais également après la réalisation de la tâche (pour rappel le RLRI). Les

données de la littérature suggèrent que les aires impliquées lors de la réalisation d'une tâche seraient de nouveau recrutées lors d'une phase de repos (Lewis et al., 2009). Par conséquent, une augmentation de la connectivité fonctionnelle au sein des aires temporales serait attendue lors de l'acquisition IRMf post-tâche, en comparaison de l'acquisition pré-tâche. Il serait intéressant de constater si le profil de connectivité fonctionnelle entre les régions corticales médianes est également modifié et si cela est influencé par la présence d'anosognosie.

En sus des acquisitions fonctionnelles au repos, il serait bien entendu intéressant d'investiguer les processus de recollection mis en place lors d'une tâche de rappel de souvenirs autobiographiques épisodiques et sémantiques, ainsi que lors d'une tâche de rappel épisodique simple (ex. l'épreuve du téléphone utilisé dans l'étude 2).

En résumé ...

L'ensemble de ces trois études portant sur les substrats cognitifs et neuronaux de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer typique nous ont permis de mettre en évidence qu'il existait une diminution de la connectivité au sein des régions corticales médianes chez les patients présentant une absence de conscience de leurs difficultés. Ces résultats soulignent alors l'importance de ce réseau par défaut dans l'intégration de nouvelles informations, permettant ainsi un sentiment de continuité du soi au cours du temps.

L'ensemble des investigations cliniques et d'imagerie permettent de nos jours d'envisager le phénomène de conscience non plus comme un phénomène unitaire sous-tendu par une région cérébrale unique, mais plutôt comme le reflet d'une connectivité effective entre diverses régions structurellement et fonctionnellement intactes.

Ce phénomène d'anosognosie, fortement rapporté dans la forme typique de la maladie d'Alzheimer, n'a cependant pas été investigué dans le variant visuel de la maladie d'Alzheimer : l'atrophie corticale postérieure.

Partie expérimentale – Chapitre 2

V Partie expérimentale – Chapitre 2

V.1 ÉTUDE 4 : LA MECONNAISSANCES DES TROUBLES DANS L'ATROPHIE CORTICALE POSTERIEURE

V.1.1 Atrophie Corticale Postérieure : état de l'art

Le terme d'Atrophie Corticale Postérieure (ACP), ou syndrome de Benson, a été proposé pour la première fois par le neurologue David Frank Benson lors de la présentation de 5 cas cliniques (Benson et al., 1988). Pour l'ensemble de ces patients, une démence progressive était rapportée, associée à une symptomatologie initiale comprenant une agnosie visuelle², des éléments du syndrome de Balint et de Gerstmann ainsi qu'une agnosie digitale³. Une préservation des processus mnésiques et des capacités de jugement était présente jusqu'aux stades avancés de la pathologie. L'homogénéité de ces symptômes entre les patients avait conduit ainsi Benson à proposer que ce tableau clinique soit perçu comme un véritable syndrome, nécessitant l'établissement de critères de diagnostic spécifiques.

C'est en 2002 que Mendez et al. ont proposé les premiers critères de diagnostic de l'atrophie corticale postérieure virent le jour. Ils décrivent cette pathologie ainsi : un début insidieux avec une progression graduelle, la présence de troubles visuels prédominants incluant des éléments du syndrome de Balint, une agnosie visuelle, une apraxie d'habillage et une désorientation environnementale, des capacités mnésiques et une fluidité verbale relativement préservées en comparaison des difficultés visuelles, et enfin une préservation de l'insight avec ou sans dépression. La présence d'anomalies prédominantes dans les aires occipito-pariétales est également requise au diagnostic. En 2004, Tang-Wai et al. viennent compléter ces critères diagnostiques. Bien qu'officiellement définie comme une forme atypique de la maladie d'Alzheimer lors de l'émission des critères de l'« *International Working Group* » (Dubois et al., 2007), il a fallu attendre 2013 puis 2017 pour que de nombreux chercheurs et cliniciens spécialisés dans l'ACP émettent des critères plus précis sur cette pathologie (Crutch et al., 2013; Crutch et al., 2017). Associée à la maladie d'Alzheimer dans plus de 80% des cas (Crutch et al., 2013), l'ACP pourrait également être associée à d'autres

² L'agnosie visuelle est caractérisée par l'incapacité à reconnaître un stimulus visuel en l'absence de tout déficit sensoriel

³ L'agnosie digitale est l'incapacité à désigner ou distinguer ses doigts

types de pathologies neuro-évolutives telles que la maladie à corps de Lewy, la dégénérescence cortico-basale, ou encore les maladies à prions (Renner et al., 2004).

V.1.1.1 Présentation clinique

La prévalence et l'incidence de cette pathologie restent compliquées à estimer du fait de la rareté de cette pathologie qui ne représenterait que 4% des cas de démences (Snowden et al., 2007). L'âge du début de la maladie est toutefois reporté entre 50 et 60 ans et est plus fréquemment retrouvé chez les femmes que les hommes (Kas et al., 2011; Tang-Wai et al., 2004).

V.1.1.1.1 Évaluation de la plainte

De par l'atteinte prédominante des fonctions visuelles, les patients sont très fréquemment redirigés vers un ophtalmologue à la suite de l'apparition des premiers symptômes. Cependant, leurs plaintes restant évasives et les ophtalmologues étant peu sensibilisés à cette pathologie (Croisile et Mollion, 2011), de nombreuses visites peuvent ainsi se succéder sans que la cause réelle ne soit véritablement établie. Une exploration fonctionnelle est ainsi nécessaire afin d'exclure toute atteinte ophtalmique. Cependant, cette exploration reste parfois mal adaptée. Pour exemple, l'acuité visuelle fréquemment mesurée à l'aide d'une épreuve de lettre est très souvent déficitaire dans le cas de l'ACP, conduisant les ophtalmologues à un diagnostic erroné. Il n'est ainsi pas rare que certains patients se fassent même opérer pour la cataracte ou la myopie. Ce ne sera finalement que lors de l'apparition de troubles non visuels, tels que des troubles mnésiques ou langagiers, que le patient sera redirigé vers un neurologue. Le délai entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic peut ainsi être extrêmement long, allant jusqu'à plusieurs années.

Afin de réduire ce délai, Croisile et Mollion ont proposé en 2011 un questionnaire (Q-ACP) permettant de caractériser de façon plus précise la plainte des patients ACP. Il s'agit d'un questionnaire de 32 questions regroupant 12 domaines : *vision, regard, lieux, utilisation d'objets, saisie, fauteuils/chaises/lits, portes, voitures, chaussures, lecture, écriture* (voir **Annexe VIII.3.1**), visant à évaluer les difficultés visuelles et gestuelles rencontrées au quotidien. La passation de ce questionnaire a été réalisée chez 31 participants contrôles, 17 MA et 34 participants ACP. Alors que le score des participants contrôles et MA ne dépassait respectivement jamais 6/32 et 8/32, celui des participants ACP n'était jamais inférieur à 9/32.

Par conséquent, une plainte supérieure était retrouvée chez les participants ACP (18.4 ± 5.3) en comparaison avec les participants contrôles (0.97 ± 1.6) et MA (2.7 ± 2.0) (voir **Figure 40**).

Une passation de ce questionnaire a également été réalisée auprès de 20 patients suivis en consultation ophtalmique pour une dégénérescence maculaire liée à l'âge (Puvilland et al., 2015). Ces patients présentant un MMSE moyen de $28.2/32$ et une acuité moyenne de $4.98/10$ reportaient un score de $3.45/32$ au Q-ACP contre $18.2/32$ pour les 38 participants ACP.

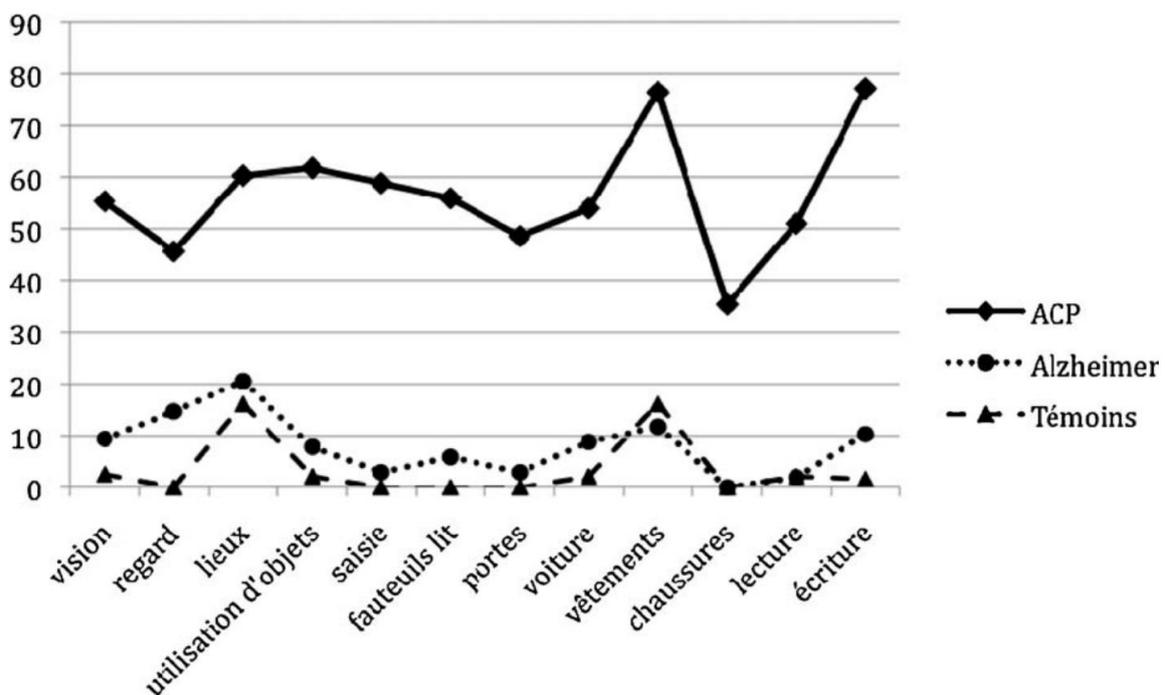


Figure 40 : Pourcentage de perturbations dans chacun des 12 secteurs du questionnaire Q-ACP chez 31 participants contrôles, 17 participants MA et 34 participants ACP (d'après Croisile and Mollion 2011)

Bien que suggéré par les auteurs du questionnaire, le lien entre les résultats obtenus au questionnaire et les données neuropsychologiques, d'une part, et l'imagerie cérébrale d'autre part, n'a pas encore été investigué à ce jour (Croisile et Mollion, 2011).

V.1.1.1.2 Troubles visuels

La description initiale de l'ACP étant basée sur une approche descriptive des troubles (Benson et al., 1988), certains auteurs ont mis en évidence une architecture précise des aires visuelles corticales sous-tendant des processus visuels bien distincts (Ross et al., 1996). Il a ainsi été défini deux voies visuelles fonctionnant de façon séquentielle et hiérarchique, afin de traiter

l'information visuelle dans son intégralité : la voie ventrale, voie du « quoi », impliquant le cortex occipito-temporal, et la voie dorsale, voie du « où » impliquant le cortex occipito-pariétal.

La voie ventrale va permettre l'identification et la reconnaissance d'objets ou de visages grâce à l'identification des formes et des couleurs. Une altération de cette voie peut ainsi conduire à une agnosie visuelle, une prosopagnosie⁴, une agnosie environnementale et une alexie⁵ (Tang-Wai et al., 2004).

La voie dorsale va, quant à elle, être impliquée dans les processus visuo-spatiaux nécessitant la reconnaissance spatiale par la détection de la localisation et des mouvements des objets. Les principaux symptômes résultant d'une altération de cette voie sont un syndrome de Gerstmann (agnosie digitale, acalculie⁶, agraphie⁷, une indistinction gauche/droite), un syndrome de Balint (apraxie du regard⁸, ataxie optique⁹, simultagnosie¹⁰), une apraxie gestuelle, une apraxie d'habillage, une désorientation topographique et des troubles du langage (Tang-Wai et al., 2004).

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés dans cette pathologie sont un déficit visuel perceptif, un déficit visuo-spatial ainsi que des éléments du syndrome de Balint ou de Gerstmann (Crutch et al. 2017; Sarazin et al. 2013, voir **Figure 41**).

De nombreux auteurs reportent une atteinte préférentielle de la voie dorsale (Kas et al., 2011; Nestor et al., 2003; Renner et al., 2004). En 2006, l'équipe de McMonagle a exploré la distinction entre l'atteinte dorsale et ventrale chez 19 patients, à l'aide d'une évaluation neuropsychologique des fonctions visuelles et gestuelles. Alors qu'une atteinte de la voie dorsale est systématiquement retrouvée, il semblerait que la symptomatologie liée à une atteinte de la voie ventrale n'arrive que plus tard au cours de la maladie. Ces auteurs ont donc suggéré une atteinte initiale occipito-pariétale, diffusant ensuite au sein du cortex visuel primaire et au sein des régions temporales afin d'atteindre les aire péri-sylviennes. Quelle que

⁴ La prosopagnosie correspond à l'incapacité d'identifier un visage à partir de la modalité visuelle

⁵ L'alexie est l'incapacité de lire ce qui est écrit

⁶ L'acalculie correspond à une incapacité à reconnaître ou à effectuer des calculs mathématiques

⁷ L'agraphie est une perte de la capacité à écrire

⁸ L'apraxie du regard se caractérise par une incapacité d'orienter volontairement le regard vers un objet situé dans la périphérie du champ visuel

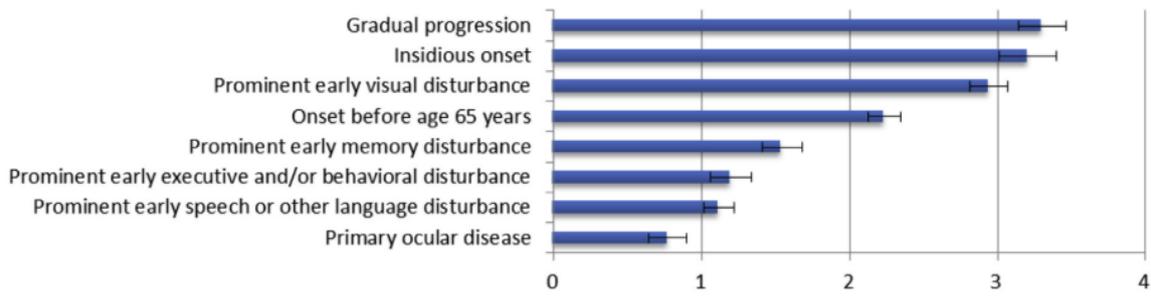
⁹ L'ataxie optique est l'incapacité à saisir des objets pourtant bien perçus en se guidant par la vue

¹⁰ La simultagnosie est l'incapacité à percevoir une scène visuelle complexe dans sa globalité

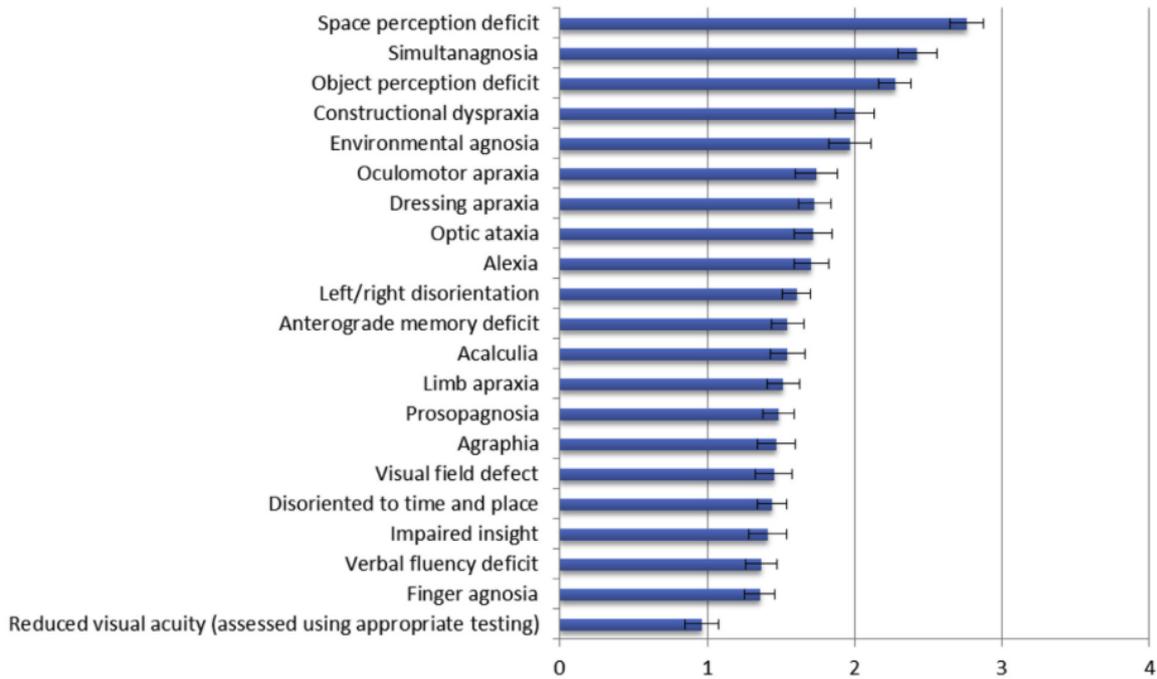
soit l'atteinte initiale, le schéma d'évolution de cette pathologie toucherait à terme les deux voies visuelles.

Une installation progressive des troubles du langage et de la mémoire peut également se manifester. Une anomie, une réduction de la fluence phonémique et un ralentissement de la vitesse de parole sont les principaux déficits langagiers retrouvés chez ces participants (Crutch et al., 2013). Concernant les troubles mnésiques, Tsai et al. rapportent une atteinte préférentielle des processus de récupération en comparaison des processus d'encodage (Tsai et al., 2011). Ceci est expliqué par les auteurs par une atteinte prédominante du lobe pariétal, impliqué dans les processus de récupération, alors que les structures temporales médianes, impliquées dans les processus d'encodage, seraient relativement préservées. Cependant, d'autres auteurs mettent en avant une atteinte précoce et courante des processus mnésiques chez les patients ACP, sans différence avec des participants MA à un stade débutant de la maladie (Ahmed et al., 2016). Ces mêmes auteurs notent en 2018, que ces troubles mnésiques seraient corrélés à une diminution de la densité de substance grise des aires pariétales. Il n'était pas contre pas fait état d'une corrélation avec les aires temporales.

Clinical presentation



Symptoms



Signs and other features

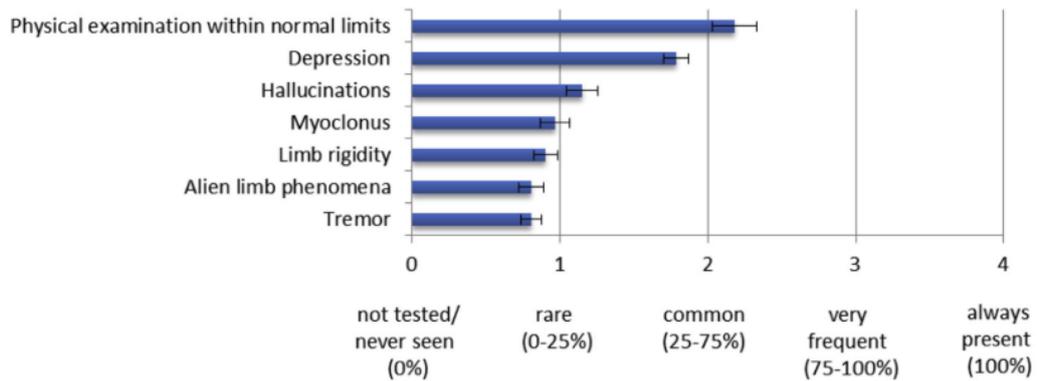


Figure 41 : Moyenne et déviation standard des caractéristiques cliniques et symptomatiques dans l'ACP (d'après Crutch et al. 2017)

Les patients ACP n'étant redirigés que très tardivement vers la consultation de neurologie, il reste par conséquent compliqué d'établir un tableau clinique précis des premiers stades de la maladie.

V.1.1.1.3 Prise de conscience et troubles de l'humeur

Les patients ACP présentant une conscience relativement préservée de leurs difficultés, il n'est pas rare que, devant la normalité des examens ophtalmiques, ils présentent des troubles de l'humeur. Bien que certains auteurs fassent état d'une préservation de la motivation chez ces patients (Shakespeare et al., 2015), d'autres en revanche notent la présence de dépression, d'apathie et d'anxiété (Isella et al., 2015).

Il a en effet été retrouvé chez certains patients la présence de symptômes anxiogènes associés à une absence de conscience de la gravité des difficultés visuelles. Everhart et al., décrivent notamment le cas d'une femme de 56 ans, venue en consultation pour une anxiété majeure. Une évaluation ophtalmique et neuropsychologique a été réalisée, mettant en évidence le diagnostic d'une ACP. Toutefois, bien que la patiente décrive avoir une « faible vision », elle reste indifférente devant l'annonce d'une acuité visuelle de 20/20. Elle ne paraît également pas consciente de ses troubles d'écriture pourtant majeurs ou de l'ensemble des altérations identifiées durant l'évaluation neuropsychologique (Everhart et al., 2012).

De nombreuses études rapportent une préservation des phénomènes de conscience et de jugement de la part des patients qui souffrent d'une atrophie corticale postérieure. Toutefois, les auteurs vont très souvent faire référence à la description des 5 cas cliniques établie par Benson en 1988. Seules quelques études notent qu'une absence de conscience des difficultés, ou tout du moins une absence de conscience de la gravité de ses difficultés, peut être présente dans cette pathologie, indépendamment du stade de la maladie (Everhart et al., 2012; Tang-Wai et al., 2004). Ce phénomène n'a cependant pas été clairement investigué.

V.1.1.2 Critères de diagnostic

Couplés à la clinique, l'apport de la neuroimagerie et des biomarqueurs vont permettre d'identifier différents niveaux de classification dans cette pathologie (voir **Figure 42**).

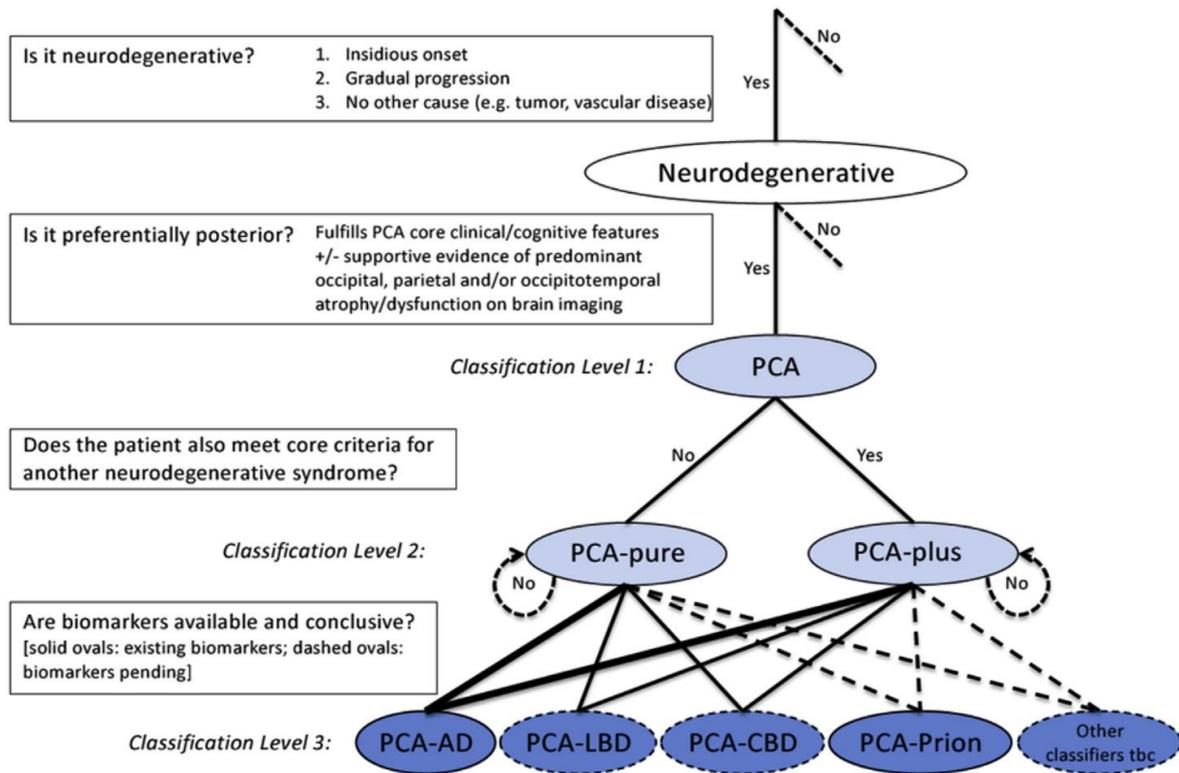


Figure 42 : Processus de diagnostic et de classification de l'ACP (d'après Crutch et al. 2017).

L'épaisseur majorée des lignes entre le niveau de classification 2 et 3 indique que le statut MA est la cause la plus fréquente d'ACP. Se référer à Sebastian J. Crutch et al. 2017 pour une légende complète de la figure.

Abréviations : AD = Maladie d'Alzheimer ; CBD = Dégénérescence cortico-basal ; LBD = Maladie à corps de Lewy ; PCA = Atrophie corticale postérieure ; tbc = à être confirmé.

En accord avec les critères établis en 2013, le niveau 1 regroupe l'ensemble des caractéristiques principales permettant le diagnostic de l'atrophie corticale postérieure (Crutch et al., 2013; Crutch et al., 2017) (voir **Encadré 1**). Le niveau 2 permet une dissociation entre les patients présentant uniquement des caractéristiques en accord avec une atrophie corticale (PCA-pure) et les patients présentant des caractéristiques supplémentaires, compatibles avec d'autres syndromes neurodégénératifs (PCA-plus). Enfin, basée sur l'utilisation de biomarqueurs, c'est au sein du niveau de classification 3 que ce fera la distinction entre les diverses formes d'atrophie corticale postérieure : PCA couplée à une maladie d'Alzheimer (PCA-AD, retrouvée dans plus de 80% des cas), à une dégénérescence cortico-basale (PCA-CBD), à une maladie à corps de Lewy (PCA-LBD) ou à une maladie à prions (PCA-prion).

Encadré 1 :

Critères de diagnostic de l'atrophie corticale postérieure (niveau de classification 1)

(d'après Crutch et al. 2017)

Caractéristiques cliniques :

Début insidieux

Progression graduelle

Troubles prédominants des fonctions visuelles ± autres fonctions cognitives postérieures.

Caractéristiques cognitives :

Au moins 3 des éléments suivants doivent être présents dès le début ± évidence de leurs impacts dans la vie quotidienne :

Déficit de perception de l'espace

Simultagnosie

Déficit de perception des objets

Dyspraxie constructive

Agnosie environnementale

Apraxie oculomotrice

Apraxie d'habillage

Ataxie optique

Alexie

Désorientation gauche/droite

Acalculie

Apraxie des membres (non cinétique)

Prosopagnosie aperceptive

Agraphie

Défaut homonyme du champ visuel

Agnosie digitale

L'ensemble de ces caractéristiques doivent être évidentes :

Fonctions de mémoire antérograde relativement épargnées

Fonctions langagières non visuelles relativement épargnées

Fonctions exécutives relativement épargnées

Comportement et personnalité relativement épargnés

Neuroimagerie :

Atrophie/hypométabolisme/hypoperfusion (IRM/TEP-FDG/SPECT) des régions occipito-pariétales et/ou occipito-temporales prédominantes

Critères d'exclusion :

Présence d'une tumeur cérébrale ou d'une autre lésion de masse suffisante pour expliquer les symptômes

Preuves d'une maladie vasculaire importante, y compris l'accident vasculaire cérébral focal, suffisantes pour expliquer les symptômes.

Preuve d'une cause visuelle afférente (p. ex. nerf optique, chiasme ou tractus)

Preuves d'autres causes identifiables d'atteintes cognitives (p. ex. insuffisance rénale)

L'équipe de Renner et al., s'intéressant au profil physiopathologique de 21 patients présentant des signes de dysfonctions corticales postérieures associées à un déficit visuo-spatial prédominant, a pu mettre en évidence une physiopathologie différente chez ces patients (Renner et al., 2004). Treize d'entre eux présentaient des biomarqueurs en accord avec la physiopathologie Alzheimer, 2 étaient associés à une physiopathologie MA et corps de Lewy, 2 à une dégénérescence cortico-basale, 1 à des biomarqueurs pour la MA associés à une maladie de Parkinson, 1 à une maladie à corps de Lewy, 1 à une maladie de Creutzfeldt-Jacob et 1 à une insomnie fatale familiale.

En accord avec cette étude, d'autres auteurs ont également pu mettre en évidence une proportion élevée de patients ACP présentant une physiopathologie de type Alzheimer avec 60% des cas dans l'étude de De Souza et al. (2011), 90% dans celle de Seguin et al. (2011) et 100% dans celle d'Alladi et al. (2007).

V.1.1.3 Apport de l'imagerie cérébrale

V.1.1.3.1 IRM structurelle

L'imagerie par résonance magnétique structurelle permet de mettre en évidence une atrophie importante des aires occipitales et pariétales chez les patients présentant une atrophie corticale postérieure (Lehmann et al., 2011; Tang-Wai et al., 2004; Whitwell et al., 2007). Une analyse en *voxel based morphometry* a également pu mettre en évidence une atteinte préférentielle de ces régions en comparaison des patients souffrant d'une MA typique qui à l'inverse, présentaient une atrophie majeure des régions temporales (Lehmann et al., 2011; Whitwell et al., 2007). Toutefois, Manning et al. (2015), ont mis en évidence une diminution de 8% du volume hippocampique chez 47 ACP en comparaison à des participants contrôles. Une diminution de 22% était retrouvée chez les patients MA typique. Des déformations structurelles des hippocampes étaient également retrouvées chez les patients ACP et MA. Une récente étude longitudinale, utilisant l'approche par régions d'intérêt et *voxel based morphometry*, a pu mettre en évidence une atteinte des aires occipitales, pariétales et temporales postérieures lors de la première visite (MMSE médian = 24.5 ; durée de la maladie médiane = 2.2 ans). Un an plus tard, l'atrophie gagnait des aires non touchées lors de la première évaluation à savoir les pôles temporaux, les gyri frontaux supérieurs bilatéraux et les cortex périsylviens bilatéraux (Phillips et al., 2019).

Une distinction du profil d'atrophie a également été mise en évidence avec l'étude de Lehmann et al. (2011) visant à comparer l'épaisseur corticale entre le variant dorsal et ventral. En accord avec les résultats précédemment décrits dans la littérature, ces auteurs retrouvaient une diminution de l'épaisseur du cortex occipito-pariétale chez les 9 patients présentant un variant dorsal alors qu'une diminution de l'épaisseur corticale du cortex occipito-temporal était retrouvée pour les 11 patients présentant un variant plutôt ventral.

Toutefois, l'IRM structurelle n'est pas la technique d'imagerie représentant au mieux l'étendue des altérations cérébrales chez ces patients. En effet, la présence d'atrophie n'est pas toujours évidente à détecter au début de la maladie. L'utilisation de la SPECT ou de la TEP permettent en revanche de détecter plus facilement ces altérations cérébrales (voir **Figure 43**).

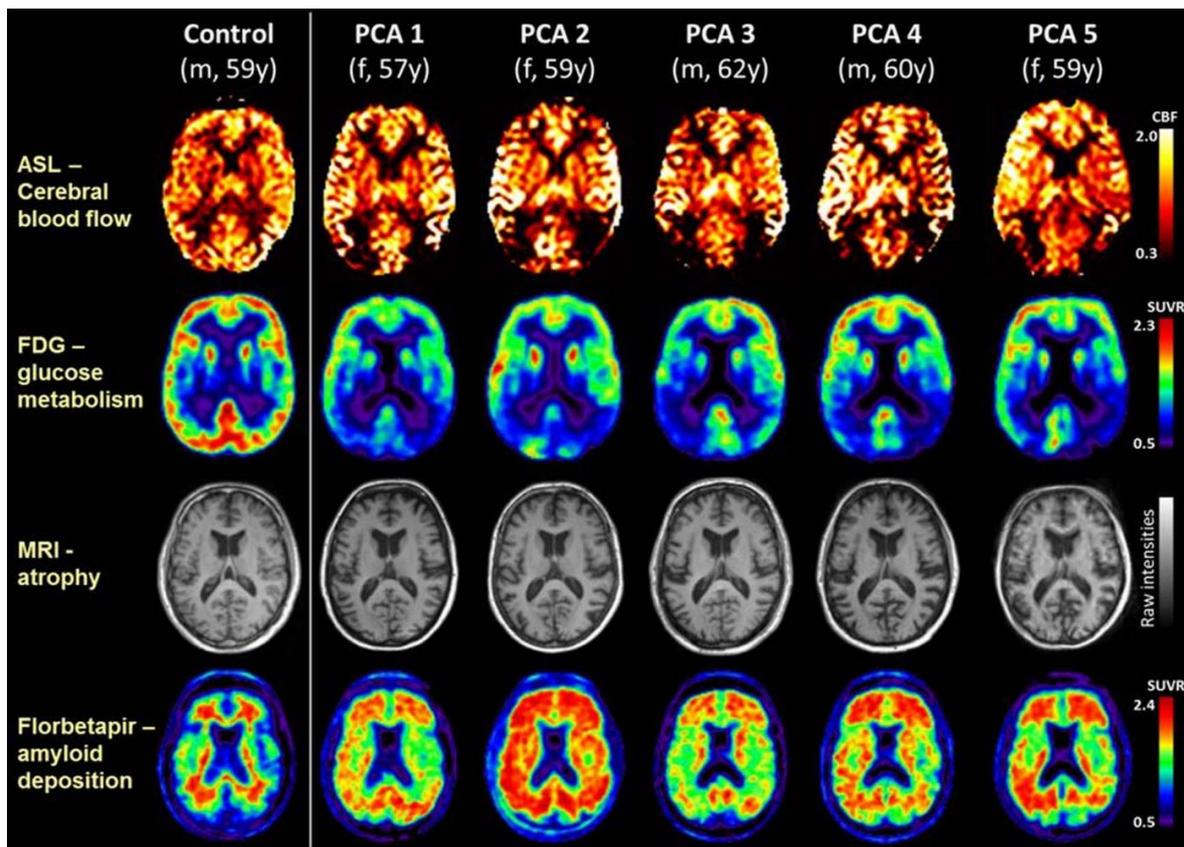


Figure 43 : Coupes axiales représentant le flux sanguin cérébral (ASL), le métabolisme glucidique (FDG-PET), l'atrophie (MRI structurelle) et le dépôt amyloïde (PET-florbetapir) chez un participant contrôlé et 5 patients atteints d'une ACP (d'après Lehmann et al. 2016)

Abréviations : ASL = Arterial spin labelling ; CBF, flux cérébral sanguin ; FDG-PET, tomographie par émission de position marqué au fluorodesoxyglucose ; PCA, Atrophie corticale postérieure ; SUVR, standard uptake value ratio (ratio de la valeur de fixation normalisée)

V.1.1.3.2 SPECT

En 2011, l'équipe de Kas et al., a étudié le cas de 39 patients ACP (MMSE : 18.1 ± 5.0 ; durée de la maladie = 3.8 ± 2.1 ans) à l'aide de l'imagerie de perfusion par tomographie mono-photonique (SPECT). Ils se sont intéressés dans cette étude d'une part à l'évolution du profil de perfusion cérébrale au cours de la maladie, et, d'autre part, au lien qui pouvait exister entre les modifications de perfusion et les atteintes cognitives. Une hypoperfusion sévère et bilatérale du cortex pariéto-occipital était retrouvée avec un gradient progressif vers le cortex temporal postérieur, le cingulaire postérieur et moyen, le pulvinar et les régions correspondant au *frontal eye field*. Une atteinte de cette dernière région laissait alors les auteurs suggérer une possible déafférentation causée par une dégénérescence wallérienne le long des fibres provenant des aires visuelles associatives postérieures. En comparaison aux participants contrôles, les patients ayant une durée courte de la maladie (<3 ans) présentaient une hypoperfusion sévère au niveau des aires postérieures (pariétales, occipitales) et temporales postérieures gauche. Avec l'évolution de la maladie (>3ans), ce profil d'hypoperfusion tendait à devenir plus symétrique avec une altération bilatérale des aires temporales postérieures. En accord avec le profil clinique observé par McMonagle et al. (2006), il semblerait que les voies dorsales soient prioritairement touchées dans cette pathologie. Ces auteurs mettaient également en évidence une perfusion pariétale postérieure gauche en lien avec l'apraxie, une perfusion pariétale gauche et plus particulièrement du gyrus angulaire en lien avec le syndrome de Gerstmann, une perfusion du lobule pariétal supérieur, du cortex occipital supérieur, du cunéus, précunéus et du cortex précentral droit en lien avec le syndrome de Balint. L'ataxie optique et l'apraxie du regard seraient quant à elles liées à une atteinte du cortex pariétal supérieur dorsal bilatéral. La simultagnosie serait liée à une atteinte des aires visuelles associatives (Kas et al., 2011).

V.1.1.3.3 TEP-FDG, TEP-Tau et TEP amyloïde

La tomographie par émission de position couplée au fluordesoxyglucose (TEP-FDG) permet de mettre en évidence un hypométabolisme important au sein des aires visuelles primaires et pariétales avec un hypométabolisme plus marqué au sein de l'hémisphère droit (Nestor et al., 2003; Ossenkoppele et al., 2015, 2016).

En 2016, Ossenkoppele et al., ont étudié le métabolisme glucidique, le dépôt de protéine amyloïde et la dégénérescence neurofibrillaire chez 7 patients présentant une ACP, 5 patients

présentant une MA typique et 5 patients présentant une aphasie primaire progressive (APP, variant logopénique). Le profil métabolique était spécifique pour chaque pathologie avec une atteinte prédominante des régions impliquées dans les processus visuels chez les patients présentant une ACP (voir **Figure 44.A**). Le TEP-Tau a permis de mettre en évidence un profil de dégénérescence neurofibrillaire plus large que celui de l'hypométabolisme incluant ce même cortex visuel primaire hypométabolisé, ainsi que le cortex postérieur gauche (voir **Figure 44.A,D**). Une corrélation négative a également été retrouvée entre le score composite évaluant les fonctions visuelles et la recapture du radiotracer ^{18}F -AV1451 (TEP-Tau). En revanche, le profil de dépôt amyloïde était diffus au sein du néocortex, touchant à la fois les aires précédemment retrouvées comme altérées ainsi que les aires saines (voir **Figure 44.D**). Ce profil amyloïde ne serait également pas différent entre ces variants (Lehmann et al., 2013; Rosenbloom et al., 2011). D'autres auteurs ont mis également en évidence un profil similaire entre la diminution du métabolisme glucidique et la dégénérescence neurofibrillaire dans l'ACP (Lehmann et al., 2013; Rosenbloom et al., 2011).

L'atrophie corticale postérieure est ainsi caractérisée par une atteinte majeure (hypométabolisme, atrophie et dégénérescence neurofibrillaire) des aires occipito-pariétales, avec une prédominance pour l'hémisphère droit. Au cours de l'évolution de la maladie, ces atteintes tendraient à se bilatéraliser, touchant également les pôles temporaux. Toutefois, le profil de dépôt amyloïde ne serait pas spécifique de cette pathologie touchant l'ensemble du néocortex.

Une atteinte de la substance blanche est également décrite dans cette pathologie, conduisant ainsi à des processus de déafférentation au sein du réseau visuel (Cerami et al., 2015; Migliaccio et al., 2012). Une perte de l'intégrité de ces fibres pourrait expliquer la présence d'hypométabolisme à l'origine des troubles visuospatiaux et visuoperceptifs. Il n'est alors pas étonnant de retrouver un profil d'hypométabolisme plus étendu que celui de l'atrophie (Cerami et al., 2015).

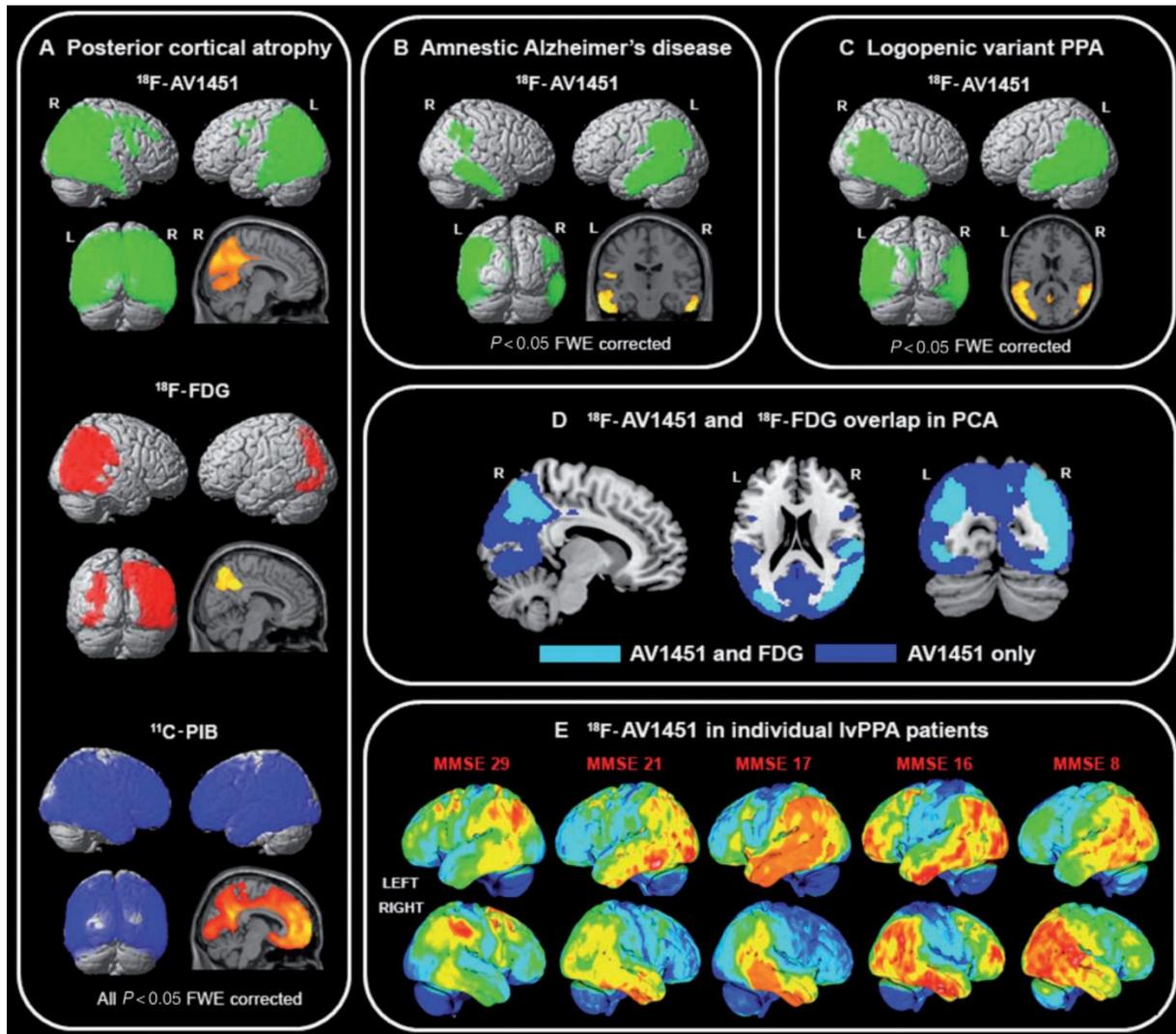


Figure 44 : Profil de recapture des radiotraceurs selon les différents variants de la maladie d'Alzheimer (d'après Ossenkoppele et al. 2016)

(A) Analyse voxel wise chez les patients ACP avec un seuil de $p_{FWE} < 0.05$, indiquant les régions présentant une forte dégénérescence neurofibrillaire (^{18}F -AV1451, en vert), une diminution du métabolisme glucidique (^{18}F -FDG, en rouge), et une augmentation du dépôt des protéines amyloïdes (^{11}C -PiB, en bleu) en comparaison des participants contrôles. (B et C) Profil de dégénérescence neurofibrillaire (^{18}F -AV1451) pour les patients atteints d'une MA dans sa forme mnésique (B) ou un variant logopénique (C). Le panel (D) représente les profils de dégénérescence neurofibrillaire (^{18}F -AV1451) et d'hypométabolisme (^{18}F -FDG) chez les participants ACP (cyan = ^{18}F -AV145 et ^{18}F -FDG ; bleu = ^{18}F -AV145 uniquement). En (E), le profil de dégénérescence neurofibrillaire (^{18}F -AV145) est reporté en fonction du MMSE chez les patients présentant une MA logopénique.

V.1.2 Contexte scientifique de l'étude

L'une des caractéristiques principales de l'atrophie corticale postérieure, en sus des troubles visuels prédominants, est le délai pouvant s'écouler entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic. Afin de faciliter ce diagnostic, Croisile et Mollion ont conçu un questionnaire de 32 questions visant à évaluer les difficultés visuelles et gestuelles que pouvaient rencontrer au quotidien les patients atteints d'une ACP (Croisile et Mollion, 2011). Mettant en évidence une plainte supérieure chez les patients ACP en comparaison aux participants contrôles et MA, le lien entre ce questionnaire et les déficits visuels et gestuels évalués lors d'un bilan neuropsychologique n'a pas encore été établi.

Nous proposons donc, dans cette étude, de mettre en relation la plainte des patients, évaluée à l'aide du questionnaire Q-ACP, avec les performances visuelles et gestuelles. Il sera au préalable vérifié que ces mêmes performances sont également corrélées au métabolisme glucidique comme le stipule la littérature (Kas et al., 2011; Lehmann et al., 2011). Dans un dernier temps, le lien entre la plainte et le métabolisme glucidique sera également investigué.

C'est dans un contexte clinique que s'est donc déroulée l'étude suivante, basée sur la caractérisation de la plainte, l'évaluation neuropsychologique et l'imagerie métabolique chez une population présentant une atrophie corticale postérieure. Les patients inclus dans ce projet ont été recrutés lors de leur venue dans le service de consultation du Centre de Mémoire et Langage du CHU de Toulouse (Unité de Neuropsychologie, Pr J. Pariente, service de neurologie du Pr F. Chollet).

V.1.3 Résumé de l'étude

Introduction : L'atrophie corticale postérieure (ACP ou PCA) est une pathologie neurodégénérative caractérisée par des troubles visuels prédominants. Cependant, le diagnostic reste compliqué avec un intervalle de temps pouvant aller jusqu'à plusieurs années entre les premiers symptômes et le diagnostic. L'objectif de cette étude est de définir si les plaintes visuelles et gestuelles reportées par le patient sont en accord avec le profil clinique observé.

Méthodes : Une évaluation des difficultés visuelles et gestuelles rencontrées dans la vie quotidienne, ainsi qu'une évaluation neuropsychologique et une acquisition TEP-FDG ont été réalisées chez 15 patients présentant une ACP. Le métabolisme glucidique a été comparé entre ces 15 patients et 18 participants contrôles. Des analyses de corrélations ont été menées au sein du groupe ACP entre les plaintes visuelles et gestuelles, les altérations cognitives et le métabolisme glucidique.

Résultats : Une altération majeure des fonctions cognitives a été retrouvée chez les participants ACP, et tout particulièrement dans le domaine visuel. Des corrélations positives ont été retrouvées entre les altérations visuelles et un hypométabolisme dans les aires corticales temporo-parieto-occipitales droites. Cependant, aucune corrélation n'a été objectivée entre la plainte et ces altérations visuelles.

Discussion : Nos résultats suggèrent un lien étroit entre les altérations cliniques et le métabolisme cérébral. Cependant, la plainte du patient et les performances visuelles ne semblent pas être liées. En combinant la littérature et nos résultats, il semblerait que les patients soient principalement conscients de leurs difficultés mais présentent tout de même des difficultés pour les interpréter correctement. Cette mauvaise interprétation pourrait être à l'origine d'un retard de diagnostic.

Cette étude ayant fait l'objet d'une publication, il a ainsi été choisi de l'intégrer dans le corps du texte dans son format de soumission et dans sa langue d'origine.

V.1.4 Présentation de l'étude

Posterior Cortical Atrophy: does Complaint match the Impairment? A Neuropsychological and FDG-PET Study. (2019). Frontiers in Neurology 10.

<https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2019.01010/full>

Laura Guerrier¹, Camille Cransac², Bérengère Pages², Laure Saint-Aubert^{1,3}, Pierre Payoux^{1,3}, Patrice Peran¹, Jérémie Pariente^{1,2}

1 ToNIC, Toulouse NeuroImaging Center, Université de Toulouse, Inserm, UPS, France

2 Department of Neurology, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France

3 Department of Nuclear Medicine, University Hospital of Toulouse, Toulouse, France

V.1.4.1 Introduction

Posterior cortical atrophy (PCA) is characterised by an insidious onset, gradual progression and prominent early disturbance of visual functions (Benson et al., 1988). Currently, PCA is considered as an atypical form of Alzheimer's disease (AD) (Dubois et al., 2014; Tang-Wai et al., 2004) with biomarkers consistent with Alzheimer's pathophysiology in 80% of PCA cases (Crutch et al., 2013). However, PCA diagnosis remains complex and may take several years after first complaint by the patient (Maillet, 2009). As the first symptoms are visual, patients are initially referred to an ophthalmologist. Ophthalmological examination is normal in this condition. Neurological expertise is subsequently required, sometimes years after the first symptoms (Croisile et Mollion, 2011). One hypothesis to explain this delay could be a misunderstanding of their impairments by the patients themselves. Although insight seems to be preserved in PCA patients (Benson et al., 1988), this aspect has never been clearly investigated and literature of PCA clinical cases remains controversial (Everhart et al., 2012; Tang-Wai et al., 2004). In order to identify patients' complaints more clearly and facilitate the diagnosis for ophthalmologists and neurologists, Croisile and Mollion (2011) proposed the PCA questionnaire (PCA-Q) to evaluate visual and gestural complaints. The authors reported significantly more visual and gestural complaints in PCA patients than in typical AD patients and healthy controls. However, the relationship between complaint and gnosis and praxis in PCA patients has not yet been established.

Two clinical variants of PCA including ventral and dorsal PCA are described in the literature. Visuospatial functions, impairment, apraxia, agraphia, features of Balint syndrome (optic ataxia, simultagnosia, ocular apraxia) or Gerstman syndrome (digital agnosia, acalculia) are characteristic of dorsal PCA variant. Impairment of visuo-perceptive functions, visual agnosia and prosopagnosia are characteristic of the ventral PCA variant (Crutch et al., 2017).

Clinical symptoms have been linked to cortical atrophy and hypometabolism in dorsal (occipito-parietal) and ventral (occipito-temporal) regions (Alves et al, 2013; Whitwell, 2009). To explore the link between visual deficits and cortical thickness measured using MRI in 21 PCA patients, Lehmann *et al.* (2011) reported a lower cortical thickness in occipito-temporal and occipito-parietal areas in relation to visuoperceptual and visuospatial deficits, respectively (Lehmann et al., 2011). PCA is also characterised by major hypometabolism in occipital, parietal associative as well as temporo-parietal cortices (Crutch et al., 2013; Kas et al., 2011; Whitwell et al., 2017). In a study using positron emission tomography (PET) and [¹⁸F]fluorodeoxyglucose (FDG), Nestor et al. (2003), reported a change in metabolism in occipito-parietal regions in PCA patients presenting with predominant visuospatial deficits compared to healthy controls. Asymmetry indicative of more pronounced hypometabolism in the right hemisphere was also reported.

The main objective of this study was to understand whether patient complaint reliably reflects cognitive impairment in PCA patients. We also explored the link between complaint and brain glucose metabolism since literature suggests that a decrease in brain glucose metabolism explains cognitive impairment in PCA (Lehmann et al., 2011; Nestor et al., 2003). An important first step was to confirm the existence of such a link between clinical impairments and brain glucose metabolism in our population. We assessed visual and gestural complaint by the Croisile and Mollion questionnaire (Croisile et Mollion, 2011), clinical impairment by a comprehensive neuropsychological evaluation and brain metabolism using FDG-PET in 15 PCA patients.

V.1.4.2 Methods

Fifteen PCA patients were recruited through the outpatient Memory Clinic of The Neurology Department of Toulouse University Hospital (France). The clinical diagnosis of PCA was carried out in accordance with the clinical criteria provided by Crutch et al. (2013) and was

retrospectively confirmed by the revised 2017 criteria (Crutch et al., 2017): progressive decline in visual abilities, relatively intact memory and language functions in the early stages and atrophy of posterior regions of the brain (Crutch et al., 2013). All visual deficits were explained by cognitive and non-ophthalmic impairments. Cerebrospinal fluid (CSF) samples were obtained by lumbar puncture from all patients. CSF levels of total Tau (T-Tau), phospho Tau (p-Tau), A β 42 and A β 40 were measured. Ratios were also calculated from these biomarkers, including the Innostest Amyloid Tau Index [IATI = $A\beta 42 / (240 + (1.18 \times T\text{-Tau}))$] and the A β 42/A β 40 ratio (Wiltfang et al., 2007). PCA patients were deemed to have AD pathophysiology if they met the following criteria: phospho-Tau ≥ 60 pg/mL and Innostest Amyloid Tau Index ≤ 0.8 or A β 42/A β 40 < 0.045 (Wallon et al., 2012).

For the purpose of imaging analysis, 18 healthy controls (HC) matched in age, gender and education were enrolled in this study. The HC had no history or clinical evidence of psychological or neurological disorders and were not cognitively impaired.

This study was approved by the local ethics committee (Comité de Protection des Personnes Sud-Ouest et Outre-Mer I) and the French Agency for Safety and Security of Medical Devices (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, reference A90605-58).

V.1.4.2.1 Visual and gestural complaint assessment:

The PCA-Q was completed by each PCA patient (Croisile et Mollion, 2011). The PCA-Q comprises 32 questions regarding daily visual and gestural difficulties (see French and English versions of the questionnaire in **Appendix-VIII.3.1** and **Appendix-VIII.3.2**, respectively). This questionnaire covers visual and gestural domains and comprises 32 items, sub-divided into 12 sections. For each item, a score of 1 is allocated if a complaint is reported and a score of 0 in the absence of any complaint. A visual complaint sub-score (/15) and a gestural complaint sub-score (/9) were computed based on this questionnaire. The items that constitute each sub-score are detailed in **Appendix-VIII.3.3**.

V.1.4.2.2 Assessment of visual functions

PCA patients completed an assessment of visual and gestural functions. Due to important impairments in these domains, some tests could not be completed by all patients (interrupted after the example phase). Only tests used for the statistical analysis are described below (for

the complete description and results of visual and gestural assessment, see **Appendix-VIII.3.4 and Appendix-Table 3**, respectively).

Visual functions were assessed using tests from the Visual Object and Space Perception battery (VOSP) battery (Bonello et al., 1997; Rapport et al., 2002). Primary visual capacities were assessed with the *Shape Detection Screening* test. Visual perceptive functioning was assessed with the 2 following tests: the *Silhouettes* test, assessing the capacity to identify objects depicted from unusual perspectives, and the *Object Decision* test, assessing the capacity to select the silhouette drawing of a real object among three silhouettes of nonsense objects. Visual spatial functions were evaluated with the *Dot counting* test to identify the number of stimuli presented in random array and the *Position Discrimination* test to discriminate relative spatial position. Each visual test started with an example phase. For each test, patients who failed at the example phase were considered untestable. Tests with more than 5 untestable patients (representing 1/3 of patients) were removed from the analyses (see **Appendix-VIII.3.4**).

To address the problem of missing data due to untestable patients and in agreement with the previous study (Lehmann et al., 2011), raw scores were transformed into rank scores. Patients with a missing score were assigned the score of the lowest performance of the group minus 1 point. Thus, patients who did not pass the example phase are given a lower score than those who completed the test. Raw scores were then converted to rank scores among the 15 PCA patients, ranging from 1 for the lowest performance to 15 for the highest performance. A visual performance score (/75) was computed from the rank sum (/15) of the five following tests: *Shape Detection*, *Dot Counting*, *Position Discrimination*, *Silhouettes* and *Object Decision*.

V.1.4.2.3 Assessment of gestural functions

Gestural functions were evaluated by Mahieux's test (Mahieux-Laurent et al., 2009) with right and left *symbolic gestures* and *pantomimes*. A gestural performance score (/20) was derived from the sum of the raw scores in the following Mahieux's tests: *symbolic gestures to the right* (/5) and *left* (/5), and *pantomimes* (/10).

V.1.4.2.4 Other neuropsychological assessment

Patients underwent the Mini-Mental Scale Examination (MMSE) (Folstein et al., 1975) to assess global cognitive functions, and the Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT)

(Van der Linden et al., 2004) to assess verbal memory. The Digit Span Forward and Backward test (Wechsler Adult Intelligence scale III – WAIS III, (Wechsler, 1997)) was used to assess verbal working memory. Phonemic and semantic fluency (Godefroy, 2008) were used to assess initiation and the Similarities test (WAIS-IV, (Wechsler et al., 2008)) for abstract verbal conceptualisation. A dictation task (writing of 5 regular and 5 irregular words and 3 sentences) and a reading task (8 regular words, 8 irregular words and 8 pseudo-words) were used to assess agraphia and alexia, respectively.

V.1.4.2.5 Brain imaging

V.1.4.2.5.1 Data acquisition

All 18 HC and 15 PCA patients underwent an [¹⁸F]FDG-PET scan. Acquisitions were performed on a Biograph 6 TruePoint Hirez (Siemens Medical Solutions, Munich, Germany) hybrid PET/computed tomography (CT) scanner (3D detection mode, producing images with 1×1×1.5mm voxels). Cerebral emission scans began around 20 minutes after the injection of 1.85 MBq/kg weight of [¹⁸F]FDG, and lasted 10 minutes. A structural T1-weighted image was also recorded for each participant.

V.1.4.2.5.2 Data processing and analyses

The pre-processing of [¹⁸F]FDG-PET data was performed using Statistical Parametric Mapping software (SPM12; Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, London, UK) running on MATLAB (Version 2016b, MathWorks, Inc.). For each participant, Standardized Uptake Value (SUV) images corrected for body weight, the rescale slope and the injected dose (corrected by the interval between injection time and scan time) (Shin et al., 2017) were created. Rigid co-registration onto the corresponding T1-weighted image was then applied. The partial volume effect using the T1-weighted image was corrected with the PET-PVE12 toolbox (Gonzalez-Escamilla et al., 2017) running on MATLAB. Spatial normalisation of [¹⁸F]FDG PET images in the MNI space was achieved using the [¹⁸F]FDG PET template developed by Della Rosa et al. (2014). Normalised images were then scaled quantitatively using the vermis of the cerebellum as the reference region to obtain the SUV ratio (SUVR). Finally, SUVR images were smoothed with an 8-mm full width at half maximum (FWHM) Gaussian Kernel.

V.1.4.2.6 Statistical analysis

V.1.4.2.6.1 Demographic and neuropsychological data

All statistical analyses on demographics as well as on cognitive, visual and gestural performance were performed using the R project package, version 3.5.1. A threshold of $p < 0.05$ was used for significance.

Intergroup comparisons on age and level of education were performed using Student's t-test for independent samples and on sex with Chi-Square test.

In order to investigate the relationship between complaint and deficits, Spearman correlations were investigated between the PCA-Q visual complaint sub-score and the visual performance score, and between the PCA-Q gestural complaint sub-score and the gestural performance score.

V.1.4.2.6.2 Brain imaging data

Intergroup comparisons using voxel-based analysis (voxel level, $p < 0.05$, FWE-corrected, cluster > 50) were performed for [^{18}F]FDG-PET imaging. In order to investigate metabolism asymmetry, median SUVR were extracted for the following 7 left and right regions of interest (Ossenkoppele et al., 2016) from the DTK (Desikan-Killiany-Tourville) atlas (A. Klein & Tourville, 2012) : frontal, lateral temporal, medial temporal, lateral parietal, medial parietal and occipital cortices. Details of these ROIs are reported in **Appendix-Table 4**. A hemispheric asymmetry index (AI) was then calculated for each ROI using the formula $\text{AI} [\%] = -200 \times (\text{R} - \text{L}) / (\text{R} + \text{L})$ (Frings et al., 2015). Positive scores indicate more pronounced hypometabolism in the right hemisphere while negative scores indicate more pronounced hypometabolism in the left hemisphere. The difference in AI between healthy subjects and PCA patients was assessed using a Wilcoxon-Mann-Whitney signed-ranked test.

Voxel wise correlations were performed in PCA patients between [^{18}F]FDG uptake and the following variables (voxel level $p < 0.001$, cluster > 50 voxels): visual performance score (/75), gestural performance score (/20), PCA-Q visual sub-scores and PCA-Q gestural sub-score. In order to investigate more precisely the relationship between metabolism and visuo-perceptive and visuo-spatial functions, voxel-wise correlations were also conducted between [^{18}F]FDG uptake and each of the 5 variables constituting the visual performance score (voxel level $p < 0.001$, cluster > 50 voxels). Correlations using regions of interest (ROI) were also

established between the median SUVR of each ROI (left and right) and the afore-mentioned variables.

V.1.4.3 Results

PCA patients and HC were comparable in age (PCA: 66 [10], HC: 68 [6], $p = 0.38$), level of education in years (PCA: 12 [1], HC 11.5 [7], $p = 0.898$) and sex (PCA: 7 females/8 males, HC: 12 females/6 males, $p = 0.435$). Among the 15 patients, 12 had CSF biomarkers consistent with amyloid pathology. Three patients presented with normal levels of amyloid and tau protein (see **Tableau 13**).

All patients reported a cognitive complaint at the PCA-Q with a minimal complaint of 8/32 and a median value of 17/32.

Details on the neuropsychological assessment are reported in **Appendix-Table 5**. With regard to the 5 visual tests, more than half of the patients systematically performed below the 5th percentile (between 60% and 100%). For gestural domains, between 26.6% and 40% of the patients performed below the 5th percentile.

Tableau 13 : Demographic data and neuropsychological performance for each PCA patient

Patient ID	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	PCA Median [IQR]	N under 5 th %ile (%)
AD Biomarker Profile (CSF)	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	-	+		
Tau (pg/mL)	148	348	173	424	340	933	275	1179	659	531	166	156	584	149	1373	348 [452]	
phospho-Tau (pg/mL)	29	58	36	62	62	109	58	178	81	64	30	53	104	43	218	60 [37]	
Aβ42 (pg/mL)	208	365	435	308	373	361	217	287	149	190	96	526	331	1074	284	414 [352]	
Aβ40 (pg/mL)	5839		14877	5671			4627				2196	4718		6560			
Diagnostic delay (years)	10	4	1	13	1	1	4	3	2	3	2	5	0.5	0.5	5	3 [3.57]	
Demographic data																	
Age	68	70	74	66	64	67	66	59	77	58	53	66	69	53	58	66 [10]	
Gender	M	F	M	F	F	F	F	M	M	F	M	F	M	F	F		
Socio-cultural level (years)	11	5	10	12	16	11	11	12	17	17	12	12	12	11	12	12 [1]	
General Functions																	
MMSE /30	17	20	24	9	15	14	28	22	25	20	15	15	23	25	12	20 [8.5]	
PCA-Q																	
Total /32	15	10	25	26	27	8	18	17	19	12	10	27	9	14	19	17 [11]	
Visual questions /15	6	6	10	11	14	4	7	6	11	6	6	12	7	5	9	7 [4.5]	
Gestural questions /9	5	2	7	7	5	2	6	5	4	3	1	8	0	3	8	5 [4]	
Primary visual capacities																	
Shape Detection /20	8	14	17	UT	UT	16	15	17	19	17	UT	UT	20	14	13	16 [3]	9 (60%)

Tableau 13 (continued): Demographic data and neuropsychological performance for each PCA patient

Visual perceptive Functions																	
Silhouettes /30	UT	7	17	UT	UT	6	8	13	14	7	2	UT	11	27	UT	9.5 [6.8]	13 (86.7%)
Object Decision /20	UT	8	11	UT	UT	6	11	18	11	7	8	UT	13	15	UT	11 [4.5]	13 (86.7%)
Visual spatial Functions																	
Dot Counting /10	2	2	7	UT	UT	4	8	5	7	9	0	UT	10	10	6	6.5 [4.8]	13 (86.7%)
Position Discrimination /20	11	10	17	UT	UT	15	16	16	15	15	UT	UT	18	13	UT	15 [2.5]	15 (100%)
Visual performance score (sum of rank, /75)	23.5	36	61.5	13.5	13.5	40	54.5	59.5	58.5	50.5	24	13.5	68.5	59	24		
Gestural Functions																	
Symbolic gestures, right /5	4	5	5	0	4	3	5	5	5	5	3	5	5	4	2	5 [1.5]	4 (26.6%)
Symbolic gestures, left /5	4	5	5	0	1	3	5	5	5	5	2	2	5	4	2	4 [3]	6 (40%)
Pantomimes /10	9	5	9	1	7	10	10	10	10	9	4	9	10	10	6	9 [3.5]	5 (33.3%)
Gestural performance score (sum of raw scores, /20)	17	15	19	1	12	16	20	20	20	19	9	16	20	18	10		

Raw scores for each patient are presented, along with the median and interquartile group range. The number and percentage of PCA patients with scores below the 5th percentile are reported where possible. A positive AD CSF biomarker profile corresponds to: phospho-Tau ≥ 60 pg/mL and Innostest Amyloid Tau Index ≤ 0.8 or A β 42/A β 40 < 0.045 .

Abbreviations: PCA, Posterior Cortical Atrophy; AD, Alzheimer's Disease; IQR, Inter-quartile Range; +, positive, -, negative; CSF, Cerebrospinal Fluid; MMSE, Mini-Mental State Examination; PCA-Q, Posterior Cortical Atrophy Questionnaire; VOSP, Visual Object and Space Perception Battery; UT, Untestable.

Tableau 14 : Areas of the brain where metabolism correlates with visual and gestural functions in PCA patients

Anatomical Structures	Number of voxels	MNI coordinates			T
		x	y	z	
Visual Functions					
<i>Visual Performance Score (/75)</i>					
Right Superior Parietal Cortex	165	36	-44	42	6.11
Right Precuneus	59	24	-60	22	4.7
<i>Shape Detection Screening Test</i>					
Right Superior Parietal Cortex	190	36	-44	40	6.97
Right Precuneus	80	24	-58	24	4.66
Right Superior Parietal Cortex	50	24	-52	60	4.52
<i>Silhouettes Test – Visual Perceptive Task</i>					
Right Precuneus	132	12	-74	38	5.73
Right Superior Parietal Cortex	373	36	-48	42	4.79
Right Middle Occipital Gyrus	97	48	-76	16	4.75
Left Superior Parietal Cortex	104	-24	-66	48	4.67
Right Parietal Operculum	99	36	-28	20	4.65
Right Inferior Temporal Gyrus	73	48	-42	20	4.64
<i>Dot Counting Test – Visual spatial Task</i>					
Right Superior Parietal Cortex	801	36	-50	46	6.88
Left Supramarginal Gyrus	114	-46	-40	42	6.34
Left Superior Parietal Cortex	85	-26	-66	46	5.08
Right Precentral Gyrus	54	44	0	26	5.03
Left Middle Occipital Gyrus	66	-38	-86	32	4.95
Right Precuneus	68	26	-58	16	4.82
Right Superior Occipital Gyrus	53	30	-76	26	4.19
Gestural Functions					
<i>Gestural performance score (/20)</i>					
Left Supramarginal gyrus	343	-42	-44	38	6.4
Cerebellum, Left Lobule VI	312	-22	-74	-24	4.62

Similarly, no correlation was established between visual complaint and visual performance ($r=-0.34$, $p=0.21$) (see **Figure 45.A**), and between gestural complaint and gestural performance ($r=-0.15$, $p=0.60$) (see **Figure 45.B**).

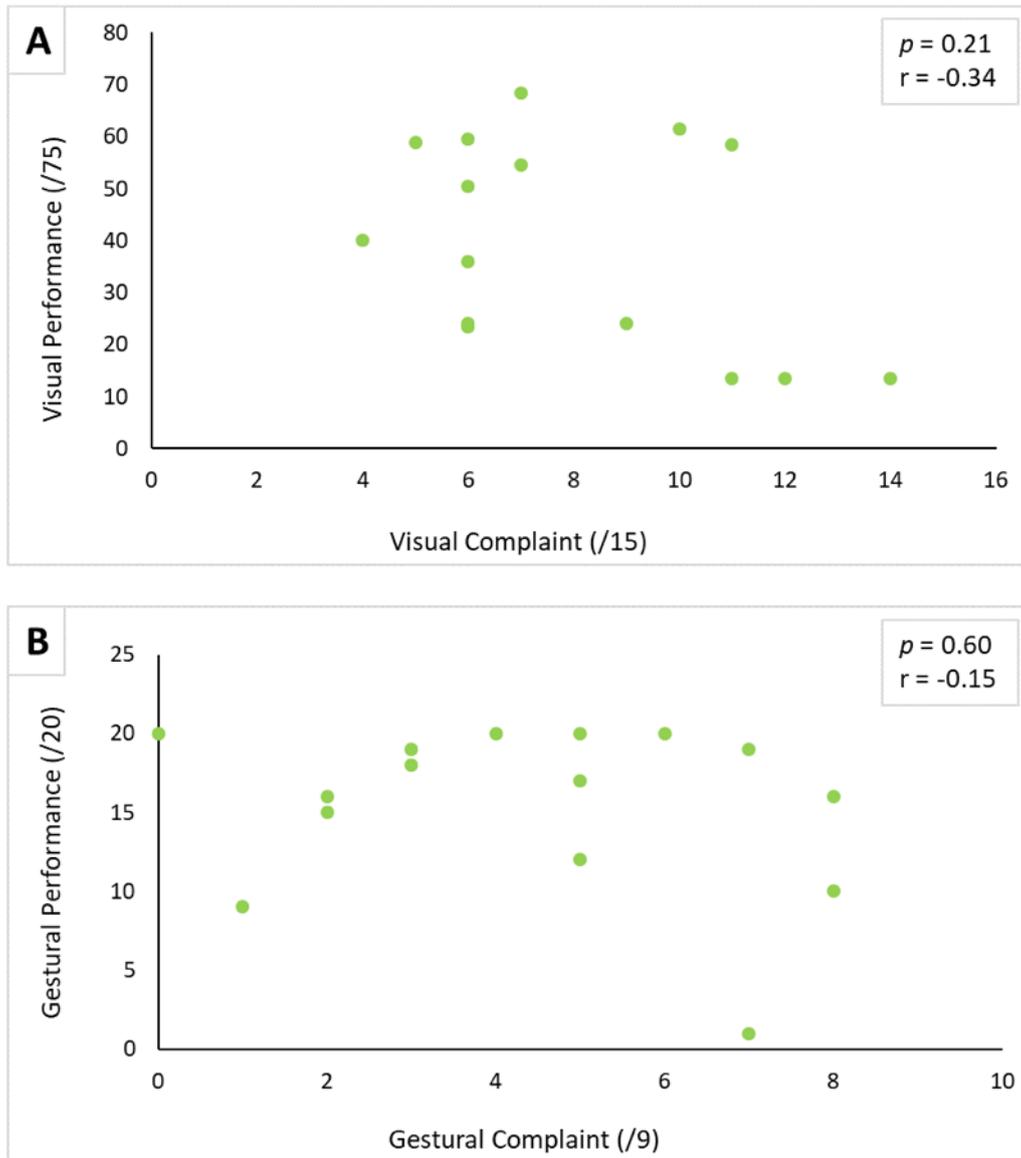


Figure 45 : Correlation between performance and complaint in visual (A) and gestural (B) modality. The correlation was carried out using Spearman's correlation test with a threshold of $p < 0.05$

Hypometabolism was detected in PCA patients compared to healthy subjects in the temporo-parieto-occipital cortices, frontal areas (bilateral frontal eye field) and cerebellum (vermis excluded) (see **Figure 46.C**). More severe hypometabolism was found in the lateral occipital compared to the medial occipital cortex in PCA patients (see **Figure 46.A,B**), a signature referred to as “occipital tunnel sign”. Hypometabolism was predominant in the right hemisphere, with significantly lower right uptake in the medial and lateral temporal cortex, the medial and lateral parietal cortex, and occipital cortex (see **Figure 46.A** and **Figure 47**). Details on FDG uptake in each hemisphere as well as AI are reported in the **Appendix-Table 6**.

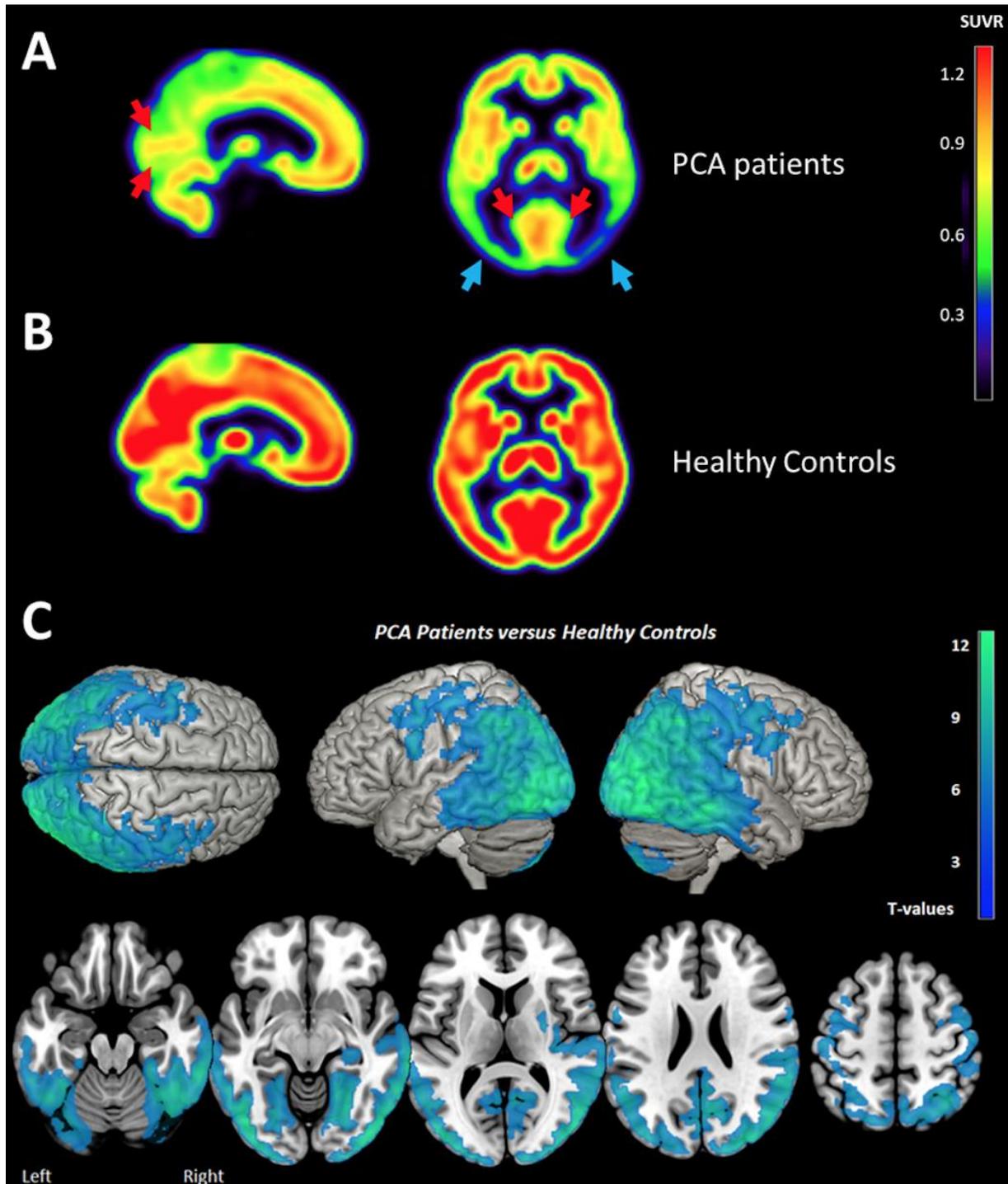


Figure 46 Brain metabolism in PCA Patients (A), Healthy Controls (B) and comparison between PCA patients and Healthy Controls (C) measured by [18F] FDG PET.

“Occipital tunnel sign” is represented by preserved uptake in the medial occipital areas (red arrows) in comparison to lateral occipital (blue arrows). Metabolism asymmetry with right predominance (blue arrows) is also found in PCA patients. Panel A and B represent the mean of PCA patients ($n=15$) and healthy controls ($n=18$) respectively. The statistical threshold for group comparison is $p_{FWE-corr} < 0.05$ ($k > 50$ voxels).

Abbreviation: PCA=posterior cortical atrophy; SUVR = Standard Uptake Value Ratio

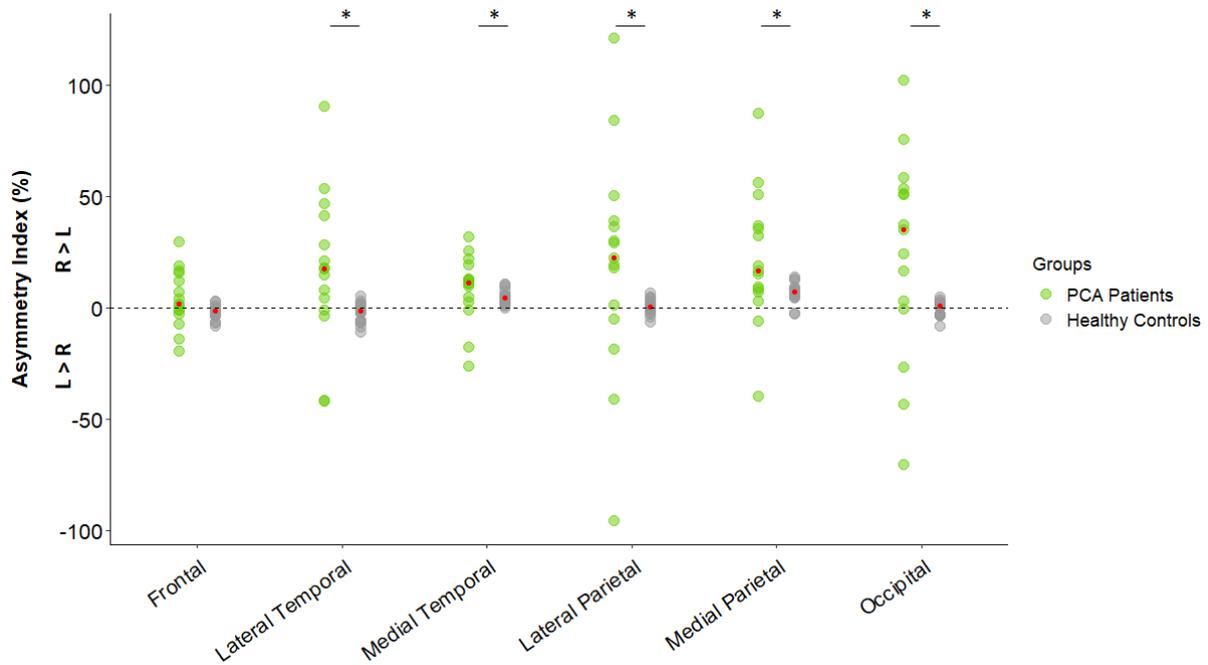


Figure 47 : Hemispheric asymmetry index of [18F]FDG uptake in regions of interest in healthy subjects (n=18) and PCA patients (n=15).

Dot plot representing asymmetry index [%] using the formula: $-200 \times (R - L) / (R + L)$.

Red dots represent the median for each group. Differences between healthy controls and PCA patients were assessed using the Wilcoxon-Mann-Whitney signed-ranked test. * = $p < 0.05$

Abbreviations: R, Right; L, Left; PCA, Posterior Cortical Atrophy

Regarding visual functions, performance in the *Shape Detection*, *Silhouettes* and *Dot Counting* tests was positively correlated to [18F]FDG uptake in the right parieto-occipital cortex using the voxel-wise approach (see **Tableau 14** and **Figure 48**). Similar results were recorded using the ROI approach (see **Tableau 15**). In addition, a positive correlation was found between performance in the *Object Decision* test and [18F]FDG uptake in the right lateral parietal cortex using the ROI approach, but not using a voxel-wise approach (see **Tableau 15**). No correlation was found between performance in the *Position Discrimination* test and [18F]FDG uptake, regardless of the approach used.

Regarding gestural functions, gestural performance was positively correlated to [18F]FDG uptake in the left supramarginal cortex and cerebellum (vermis excluded) using the voxel-wise analysis (see **Tableau 14** and **Figure 48**) and uptake in the left lateral parietal and the bilateral medial parietal cortex using the ROI approach (see **Tableau 15**).

Visual complaint was negatively correlated to [18F]FDG uptake in the right cerebellum (vermis excluded) (x: 36, y:-70, z: -24; k=155 voxels; T= 5.25) and positively correlated to [18F]FDG

uptake in the left planum polare of the superior temporal gyrus (x: -42, y: -22, z: -4; k = 296 voxels, T= 6.81). No significant correlation was established with the ROI approach. Similarly, no correlation was found between gestural complaint and metabolism, regardless of approach.

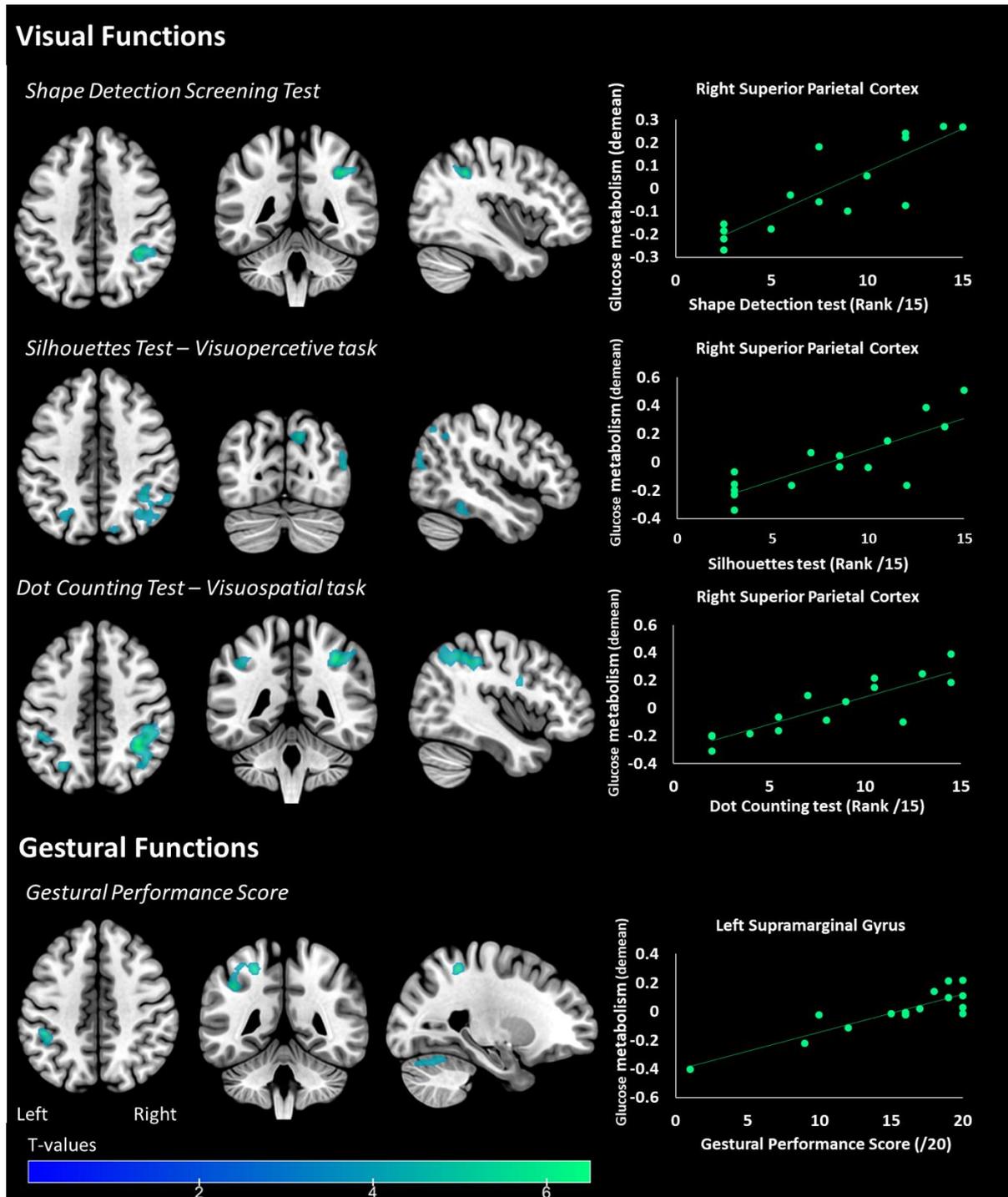


Figure 48 : Areas of the brain where metabolism correlates with primary visual functions (Shape detection Screening Test), visuo-perceptive (Silhouettes Test), visuospatial (Dot Counting Test) and gestural functions in PCA patients.

The statistical threshold is $p_{uncorr} < 0.001$ ($k > 50$ voxels). Correlations on the right panel are performed on the whole cluster considered (i.e. the right superior parietal cortex for visual functions and the left supramarginal gyrus for gestural functions)

Tableau 15 : Correlation matrix between metabolism and visual functions, gestural functions, visual complaint and gestural complaint

	Left Frontal Cortex	Right Frontal Cortex	Left Lateral Temporal Cortex	Right Lateral Temporal Cortex	Left Medial Temporal Cortex	Right Medial Temporal Cortex	Left Lateral Parietal Cortex	Right Lateral Parietal Cortex	Left Medial Parietal Cortex	Right Medial Parietal Cortex	Left Occipital Cortex	Right Occipital Cortex
Visual Functions												
Visual Performance Score (/75)	-0.34 (NS)	-0.14 (NS)	-0.01 (NS)	0.06 (NS)	-0.28 (NS)	-0.32 (NS)	0.55 (p=0.032)	0.65 (p=0.008)	0.49 (NS)	0.61 (p=0.016)	0.34 (NS)	0.45 (NS)
<i>Primary visual functions</i>												
Shape Detection	-0.45 (NS)	-0.22 (NS)	-0.22 (NS)	-0.09 (NS)	-0.39 (NS)	-0.4 (NS)	0.41 (NS)	0.56 (p=0.029)	0.36 (NS)	0.52 (p=0.045)	0.16 (NS)	0.28 (NS)
<i>Visual Perceptive Functions</i>												
Silhouettes	-0.2 (NS)	-0.02 (NS)	0.18 (NS)	0.26 (NS)	-0.15 (NS)	-0.12 (NS)	0.64 (p=0.011)	0.74 (p=0.002)	0.54 (p=0.039)	0.67 (p=0.007)	0.41 (NS)	0.53 (p=0.042)
Object Decision	-0.28 (NS)	-0.14 (NS)	0.12 (NS)	0.14 (NS)	-0.17 (NS)	-0.20 (NS)	0.47 (NS)	0.53 (p=0.044)	0.39 (NS)	0.48 (NS)	0.32 (NS)	0.44 (NS)
<i>Visual Spatial Functions</i>												
Dot Counting	-0.35 (NS)	-0.16 (NS)	0.01 (NS)	0.02 (NS)	-0.25 (NS)	-0.36 (NS)	0.64 (p=0.01)	0.69 (p=0.0042)	0.6 (p=0.019)	0.62 (p=0.013)	0.54 (p=0.036)	0.56 (p=0.029)
Position Discrimination	-0.27 (NS)	-0.09 (NS)	-0.14 (NS)	-0.06 (NS)	-0.33 (NS)	-0.36 (NS)	0.35 (NS)	0.45 (NS)	0.34 (NS)	0.47 (NS)	0.09 (NS)	0.23 (NS)
Gestural Functions												
Gestural Performance Score (/20)	-0.03 (NS)	-0.14 (NS)	0.19 (NS)	-0.22 (NS)	0.06 (NS)	-0.37 (NS)	0.7 (p=0.004)	0.45 (NS)	0.64 (p=0.01)	0.55 (p=0.035)	0.41 (NS)	0.22 (NS)
PCA-Q												
Visual complaint (/15)	-0.02 (NS)	0.41 (NS)	-0.02 (NS)	-0.13 (NS)	0.35 (NS)	-0.37 (NS)	-0.33 (NS)	-0.33 (NS)	-0.45 (NS)	0.42 (NS)	-0.51 (NS)	-0.02 (NS)
Gestural Complaint (/9)	0.03 (NS)	0.31 (NS)	0.15 (NS)	-0.07 (NS)	0.20 (NS)	-0.01 (NS)	-0.27 (NS)	-0.29 (NS)	-0.38 (NS)	0.22 (NS)	-0.27 (NS)	0.03 (NS)

Spearman coefficient correlations are reported in the table and significant p-values are specified in brackets (the statistical threshold is $p < 0.05$). Significant results, not corrected for multiple correlations, are reported in bold. NS=not significant.

V.1.4.4 Discussion

The main aim of this study was to explore complaint, cognitive deficits and neuronal substrates in PCA patients. We found that the greater the impairment in terms of visual and gestural performance, the greater the hypometabolism in the temporo-parieto-occipital regions of the brain. However, no correlation between complaint and performance was established for visual and gestural domains.

Consistent with the previously described metabolic pattern of PCA (Crutch et al., 2012; Kas et al., 2011; Whitwell et al., 2017), major hypometabolism was observed in the temporo-parieto-occipital cortex in patients compared to healthy subjects. “Occipital tunnel sign”, characterized by a relatively preserved metabolism in the medial occipital in comparison to the lateral occipital cortex was also found in our patients (Sawyer et Kuo, 2018). This specific pattern is notably found in PCA and Dementia with Lewy Bodies (LDB) and could be useful to distinguish them from Alzheimer’s disease (Sawyer et Kuo, 2018). Metabolic hemispheric asymmetry is also found in PCA contrary to LDB (Spehl et al., 2015; Whitwell et al., 2017). In agreement with previous studies (Nestor et al., 2003; Ossenkoppele et al., 2016), we found metabolic hemispheric asymmetry with right predominance in parietal and occipital cortices in PCA patients. Nestor et al. (2003) postulated that hypometabolism predominance for the right or left hemisphere could be attributed to the choice of PCA patient recruitment. Left-sided hypometabolism is associated with additional deficits such as aphasia whereas major right hypometabolism could be indicative of a “purer” form of the PCA syndrome. In line with this hypothesis, Magnin et al. (2013), explored logopenic syndrome in PCA. They reported no metabolic predominance of the left or right hemisphere in PCA patients presenting language disorders. However, patients who did not present logopenic syndrome displayed isolated right parieto-temporo-occipital hypoperfusion. In our study, the right hemisphere asymmetry observed may be the marker of a typical form of PCA but specific language assessments would have been helpful to confirm this hypothesis.

Based on the clinical classification revised by Crutch and colleagues in 2017, all our patients are considered as pure PCA with 12 patients defined as PCA-AD. Three patients did not present biomarkers consistent with AD pathology and may correspond to other pathophysiologies such as PCA-LBD or PCA-CBD (Cortico Basal Degeneration) (Crutch et al., 2017). Some authors have investigated amyloid and tau protein distribution using imaging in PCA patients. Amyloid

was distributed diffusely throughout the neocortex in PCA patients (Singh et al., 2015) and did not differ from typical AD patients (Ossenkoppele et al., 2015). However, localization of tau ligand retention seems to better correlate with hypometabolism patterns. Ossenkoppele *et al.* reported greater hypometabolism and greater aggregation of tau in PCA patients, as measured by [¹⁸F]AV1451 PET. Both are correlated and a strong overlap is reported in the right hemisphere and in the occipito-parietal cortex in particular (Ossenkoppele et al., 2016). Other studies also reported an alteration of white matter in this pathology (Cerami et al., 2015; Migliaccio et al., 2012). Cerami et al. even suggested that these alterations leading to a deafferentation could be at the origin of hypometabolism in PCA patients and therefore explain why the pattern of hypometabolism is more extensive than that of atrophy. Deafferentation processes within the occipital-parietal-frontal network may also explain visuospatial and visuoperceptive impairments (Cerami et al., 2015). In our study, visual spatial deficits were not only associated with hypometabolism in the parietal cortex (bilateral superior supramarginal) but also in the occipital cortex. On the other hand, for perceptive deficits, a voxel-wise approach also suggested an association with decreased metabolism in the right inferior temporal gyrus in addition to superior parietal hypometabolism.

An alteration in temporal functioning in relation to visual perceptive tasks (ventral pathway), and in parietal functioning in relation to visuospatial tasks (dorsal pathway), have already been reported in the literature (Lehmann et al., 2011; Nestor et al., 2003). In our study, metabolism in the right superior parietal cortex was correlated with both perceptive and spatial visual modalities, and is highlighted via two different approaches (i.e., voxel-wise and ROI correlations). The constant involvement of this parietal cortex, already reported (Kas et al., 2011; McMonagle et al., 2006), suggests a primary alteration in the parietal area during the initial stages of the disease, tending to extend to more temporal regions at later stages (McMonagle et al., 2006). Two recent longitudinal studies confirm these later changes with atrophy that tends to increase in superior temporal and middle frontal gyrus during the course of the disease (Firth et al., 2019; Phillips et al., 2019). In terms of gestural functions, performance was linked to metabolism in the left supramarginal gyrus. This result is consistent with the literature and suggests that this region is involved in the perception of space and location of limbs (Reed et Caselli, 1994).

Croisile and Mollion reported a PCA patient's complaint comparable to ours (PCA-Q mean= 18.5/32 in their study vs. PCA-Q mean= 17.4 in our sample) with a minimum complaint score of 9/32 whereas their AD patients and healthy controls did not report any difficulties with maximum complaint scores of 8/32 and 6/32, respectively (PCA-Q mean AD patients: 2.7; mean Healthy Controls: 0.97) (Croisile et Mollion, 2011). However, despite this complaint and the presence of poor visual and gestural performance, we did not find any direct link between the two. One possible hypothesis to explain the absence of correlation between them is the lack of awareness of self-cognitive impairment in the patients enrolled in our study. This phenomenon has already been described in typical Alzheimer's disease (Starkstein, 2014) with the implication of temporal (Salmon et al., 2006), frontal (Rosen et al., 2010) or cingulate cortex functioning (Guerrier et al., 2018). In PCA syndrome, patients are described as being aware of their visual and gestural impairment. This continuing insight into PCA patients was initially reported by Benson et al. (1988) with 5 clinical cases. Since then, an examination of the literature has revealed that insight is preserved in PCA patients but, in most cases, the principle study by Benson *et al.*, 1988, is mostly cited (Maillet, 2009; McMonagle et al., 2006) and never really studied. Tang-Wai *et al.* reported the lack of insight in 2 out of 40 PCA patients in 2004 (Tang-Wai et al., 2004). In 2012, Everhart et al. (2012) reported the PCA case of a 56-year-old woman who initially presented anxiety and panic-like symptoms but no insight into the severity of the cognitive impairment. Some studies report that unawareness of impairments is associated with increased apathy but lower depression in AD patients whereas PCA patients seem conversely present preserved insight with less apathy (Shakespeare et al., 2015) but higher depression than AD patients (Mendez et al., 2002; see Montembeault et al. 2018 for review). In our sample, we observed patients presenting with the same level of difficulty but a different level of complaint. For instance, looking at the cognitive profiles of our patients 1 and 5 (see **Tableau 13**), we observed that global cognitive assessment (MMSE) and visual impairment were comparable between the two, but their respective level of visual complaint differed (scores of 6/15 and 14/15 for patient 1 and 5, respectively). The misunderstanding of these difficulties might account for the lack of correlation between complaint and performance. As reported by Everhart *et al.*, patients may be aware of their difficulties but are not able to correctly evaluate them or assess their severity (Croisile & Mollion, 2011; Everhart et al., 2012). This misinterpretation of difficulties in PCA patients may also account for the delayed diagnosis. In future studies, the PCA-Q could also be completed

by the caregiver. The absence of correlation could also be attributed to the lack of statistic power. Given the relative rare nature of this condition, only 15 patients were enrolled in the study.

Finally, we sought to explore the relationship between metabolism and visual and gestural complaint. There have been reports of left superior temporal gyrus involvement in auditory short-term memory (Leff et al., 2009) and both the perception and production of speech (Buchsbaum et al., 2001). Significant impairment of visual functions could lead to the establishment of compensatory mechanisms in these PCA patients. However, the level of complaint registered may be influenced in some patients by the difficulty in characterising the impairment or gauging its severity, and thus does not clearly reflect the actual symptoms. The relationship between visual complaint and cerebral metabolism is likely to reflect more complex mechanisms that cannot be deciphered from the present data.

V.1.4.5 Conclusion

We explored the relationship between complaint, cognitive performance and neuronal substrates in PCA patients. Despite the presence of visual and gestural complaints and visual and gestural impairments, no relationship was found between complaint and performance. We therefore believe that the misinterpretation of difficulties is a potential cause of delayed diagnosis. The ability to diagnose PCA therefore remains a challenge for clinicians as novel disease-modifying therapies dedicated to the initial stages of AD are being developed. PCA patients must be diagnosed as early as possible in order to benefit from this future treatment.

Chapitre 2 - Discussion générale

V.2 CHAPITRE 2 - DISCUSSION GENERALE

L'évaluation neuropsychologique de ces participants permet de mettre en évidence une atteinte majeure des fonctions visuelles et, à moindre échelle, des fonctions gestuelles. L'étude présentée ci-dessus, visant à étudier le lien entre la plainte et les altérations visuelles, n'a cependant pas pu mettre en évidence de lien entre ces deux variables, malgré la présence de corrélations entre le métabolisme et ces mêmes performances. Outre les limites méthodologiques qui peuvent également expliquer cette absence de corrélation, l'hypothèse d'une mauvaise caractérisation de la plainte de la part des participants ou d'une diminution de conscience vis à vis de leurs difficultés a été émise. L'exemple des participants 1 et 5 avait été avancé afin d'illustrer cette hypothèse. Le rapport réalisé par la psychologue spécialisée en neuropsychologie en charge de l'étude (Mme Bérengère Pagès), mettait en évidence la présence d'une anosognosie se développant au cours de la maladie chez le participant 1. Seules les études de cas (Everhart et al., 2012; Meyer et Hudock, 2018) ont réellement pu mettre ce type de profil en évidence. Bien que les études de groupes permettent de faire émerger les profils cognitifs et neuro-anatomo-fonctionnels globaux de ces patients, certaines caractéristiques interindividuelles peuvent cependant être masquées. Les rapports des évaluations neuropsychologiques laissent supposer que d'autres participants pourraient également présenter ce type de symptôme. Il serait ainsi intéressant de savoir pourquoi est-ce que certains participants développeraient ce symptôme pourtant peu commun dans cette pathologie. Est-ce dû à l'apparition des troubles mnésiques ou de l'altération d'une autre région spécifique ? Cela survient-il forcément aux stades tardifs ou existe-t-il des participants pour qui ce phénomène serait présent dès le début de la maladie ?

Pour tenter d'obtenir plus d'informations sur cette question, il reste donc essentiel que le participant mais aussi l'aidant remplissent tous deux ce questionnaire de plainte. Le Q-ACP est actuellement un questionnaire binaire permettant le report ou l'absence de plainte. L'ajout d'une échelle fréquentielle ainsi que d'une échelle de sévérité de ces difficultés permettrait de faire peut-être plus facilement la distinction entre les participants présentant une conscience totalement préservée de leurs troubles et les autres. Ce questionnaire plus complet serait sans doute plus représentatif des difficultés évaluées lors de l'évaluation neuropsychologique.

Enfin, une analyse individuelle des participants présentant des troubles de la conscience pourrait également permettre de mieux comprendre ce phénomène dans cette pathologie.

Conclusion générale

VI Conclusion générale et perspectives

Au cours de ce travail, nous avons étudié d'une part le phénomène d'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer typique et, d'autre part, le questionnement de la plainte dans le variant visuel de la maladie d'Alzheimer : l'atrophie corticale postérieure.

Il a ainsi été mis en avant que l'anosognosie dans la forme typique de la maladie d'Alzheimer serait sous-tendue à la fois par des modifications de connectivité fonctionnelle au sein du réseau par défaut mais également par une altération structurelle et métabolique du cortex cingulaire antérieur dorsal.

En sus d'une altération initiale et prédominante des fonctions visuelles, l'atrophie corticale postérieure se caractérise par un délai relativement long entre l'apparition des premiers symptômes et l'émission du diagnostic par le neurologue. S'intéressant à ce phénomène, nous avons pu mettre en évidence que la plainte visuelle et gestuelle émise par le patient ne serait pas le reflet exact de leurs déficits, tant sur le plan cognitif que sur le plan métabolique. Ce résultat tendrait alors à suggérer qu'une mauvaise caractérisation de la plainte par le patient pourrait contribuer à un retard de diagnostic.

Il est intéressant de noter que ce phénomène de conscience de ses difficultés n'est pas seulement sous-tendu par des aspects neurobiologiques mais serait également influencé par le contexte sociétal et culturel (Mograbli et al., 2012). Une étude portant sur 897 participants atteints de démence avait pu mettre en avant cet aspect culturel en reportant une proportion de patients anosognosiques divergent entre les pays (63.5% en Chine, 72% en Amérique Latine et 81.2% en Inde). Les normes sociales propres à chaque pays influencent ainsi la vision que peuvent avoir les individus sur ces pathologies neurodégénératives.

Cela fait maintenant plusieurs années que la maladie d'Alzheimer est largement médiatisée, conduisant ainsi les personnes âgées et leur entourage à porter une attention toute particulière sur les difficultés mnésiques. Cependant, les patients présentant une atrophie corticale postérieure, ainsi que leurs familles, hésitent à parler de ces difficultés visuelles souvent imprécises et conduisant à des comportements étranges tels que rater la poignée de la porte ou s'asseoir entre deux chaises (Croisile et Mollion, 2011). Contrairement aux troubles mnésiques rapidement attribués à un déficit neurologique par le grand public, ces troubles visuels et gestuels restent plus compliqués à interpréter pour les patients.

L'apparition des nouveaux critères de diagnostic de Jack et al., peuvent également apporter une vision nouvelle sur cette pathologie Alzheimer, conduisant ainsi un diagnostic non plus sur les critères cliniques mais sur les critères neurobiologiques (Jack et al., 2018).

C'est notamment sur l'un de ces aspects neurobiologiques, à savoir la neuroinflammation, qu'a été initialement financé ce travail de thèse. Considérant que cette inflammation a un rôle délétère dans la maladie d'Alzheimer, le projet VIP a ainsi été conçu afin d'étudier l'efficacité d'un traitement anti-inflammatoire, le neflamapimod. Randomisés en double aveugle, les participants MA à un stade débutant se voient ainsi recevoir cet anti-inflammatoire ou un placebo. L'évolution de la neuroinflammation est observée à l'aide d'une imagerie TEP-DPA714 réalisée à l'inclusion et à 3 mois. Ce projet n'ayant obtenu l'autorisation du Comité de Protections des Personnes qu'en décembre 2017 et l'Autorisation Nationale de la Santé du Médicament qu'en mars 2018, le début des inclusions a alors été retardé. Cela a tout de même fait l'objet de l'encadrement d'un Master 2 en Neuropsychologie et Neurosciences Cliniques, Dominique Gouilly, ayant pu à son tour décrocher une bourse de l'école doctorale pour mener à bien ce projet. À ce jour 9 patients sont inclus dans cette étude.

Références bibliographiques

VII Références bibliographiques

- Aalten, P., Van Valen, E., De Vugt, M. E., Lousberg, R., Jolles, J., & Verhey, F. R. J. (2006). Awareness and behavioral problems in dementia patients: A prospective study. *International Psychogeriatrics*, *18*(1), 3–17. <https://doi.org/10.1017/S1041610205002772>
- Agnew, S. K., & Morris, R. G. (1998). The heterogeneity of anosognosia for memory impairment in Alzheimer's disease: a review of the literature and a proposed model. *Aging & Mental Health*, *2*(1), 7–19. <https://doi.org/10.1080/13607869856876>
- Agniel, A, Joannette, Y., Doyon, B., & Duchéin, C. (1987). *P.E.G.V.: protocole d'évaluation des gnosies visuelles*. (OrthoEditi). Montréal–Toulouse.
- Agniel, A. (1992). *Protocole Montréal-Toulouse Évaluation des gnosies visuelles et auditives*. Isbergues (Pas-de-Calais): L'Ortho éd.
- Ahmed, S., Baker, I., Husain, M., Thompson, S., Kipps, C., Hornberger, M., ... Butler, C. R. (2016). Memory Impairment at Initial Clinical Presentation in Posterior Cortical Atrophy. *Journal of Alzheimer's Disease*, *52*(4), 1245–1250. <https://doi.org/10.3233/JAD-160018>
- Alexopoulos, G. S., Abrams, R. C., Young, R. C., & Shamoian, C. A. (1988). Cornell scale for depression in dementia. *Biological Psychiatry*, *23*(3), 271–284. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(88\)90038-8](https://doi.org/10.1016/0006-3223(88)90038-8)
- Alladi, S., Xuereb, J., Bak, T., Nestor, P., Knibb, J., Patterson, K., & Hodges, J. R. (2007). Focal cortical presentations of Alzheimer's disease. *Brain*, *130*(10), 2636–2645. <https://doi.org/10.1093/brain/awm213>
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: A meta-analytic review. *Neuropsychology Review*, *16*(1), 17–42. <https://doi.org/10.1007/s11065-006-9002-x>
- Alves, J., Soares, J. M., Sampaio, A., & Gonçalves, Ó. F. (2013). Posterior cortical atrophy and Alzheimer's disease: A meta-analytic review of neuropsychological and brain morphometry studies. *Brain Imaging and Behavior*, *7*(3), 353–361. <https://doi.org/10.1007/s11682-013-9236-1>
- Amanzio, M., Torta, D. M. E., Sacco, K., Cauda, F., D'Agata, F., Duca, S., ... Geminiani, G. C. (2011). Unawareness of deficits in Alzheimer's disease: Role of the cingulate cortex. *Brain*, *134*(4), 1061–1076. <https://doi.org/10.1093/brain/awr020>
- Amanzio, M., Vase, L., Leotta, D., Miceli, R., Palermo, S., & Geminiani, G. (2013). Impaired awareness of deficits in alzheimer's disease: The role of everyday executive dysfunction. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *19*(1), 63–72. <https://doi.org/10.1017/S1355617712000896>
- Andreasen, N. C., O'Leary, D. S., Cizadlo, T., Arndt, S., Rezai, K., Watkins, G. L., ... Hichwa, R. D. (1995). Remembering the past: Two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *American Journal of Psychiatry*, *152*(11), 1576–1585. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.11.1576>
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron*, *65*(4), 550–562. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Andrews-Hanna, J. R., Saxe, R., & Yarkoni, T. (2014). Contributions of episodic retrieval and mentalizing to autobiographical thought: Evidence from functional neuroimaging, resting-state connectivity,

- and fMRI meta-analyses. *NeuroImage*, 91, 324–335. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.032>
- Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J., & Spreng, R. N. (2014). The default network and self-generated thought: Component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1316(1), 29–52. <https://doi.org/10.1111/nyas.12360>
- Ansell, E. L., & Bucks, R. S. (2006). Mnemonic anosognosia in Alzheimer’s disease: A test of Agnew and Morris (1998). *Neuropsychologia*, 44(7), 1095–1102. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.019>
- Della Rosa, P., Cerami, C., Gallivanone, F., Prestia, A., Caroli, A., Castiglioni, I., ... Ashburner, J. (2014). A Standardized [18 F]-FDG-PET Template for Spatial Normalization in Statistical Parametric Mapping of Dementia. *Neuroinform*, 12, 575–593. <https://doi.org/10.1007/s12021-014-9235-4>
- Antoine, C., Antoine, P., Guermonprez, P., & Frigard, B. (2004). Conscience des déficits et anosognosie dans la maladie d’Alzheimer. *L’Encéphale*, 30(6), 570–577. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(04\)95472-3](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(04)95472-3)
- Antoine, N., Bahri, M. A., Bastin, C., Collette, F., Phillips, C., Balteau, E., ... Salmon, E. (2019). Anosognosia and default mode subnetwork dysfunction in Alzheimer’s disease. *Human Brain Mapping*, (August), 1–11. <https://doi.org/10.1002/hbm.24775>
- Anton, G. (1899). Ueber die Selbstwahrnehmung der Herderkrankungen des Gehirns durch den Kranken bei Rindenblindheit und Bindentaubheit. *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten*, 32(1), 86–127. <https://doi.org/10.1007/bf02126945>
- Apostolova, L. G., Akopyan, G. G., Partiali, N., Steiner, C. A., Dutton, R. A., Hayashi, K. M., ... Thompson, P. M. (2007). Structural correlates of apathy in Alzheimer’s disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(2), 91–97. <https://doi.org/10.1159/000103914>
- Army, U. S. (1944). Army individual test battery. *Manual of Directions and Scoring*.
- Bachy-Langedock, N. (1989). *Batterie d’examen des troubles de la dénomination (ExaDé)*. (Editest, Ed.) (Editest). Bruxelles: Editest.
- Baddeley, A. D., Emslie, H., & Nimmo-Smith, I. (1994). Doors and People: A Test of Visual and Verbal Recall and Recognition.
- Bailly, M., Destrieux, C., Hommet, C., Mondon, K., Cottier, J. P., Beaufils, E., ... Ribeiro, M. J. (2015). Precuneus and cingulate cortex atrophy and hypometabolism in patients with Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment: MRI and ¹⁸F-FDG PET quantitative analysis using FreeSurfer. *BioMed Research International*, 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/583931>
- Bastin, C. (2018). Le réseau cérébral par défaut : un repos qui n’en est pas un. *Revue de Neuropsychologie*, 10(3), 232. <https://doi.org/10.3917/rne.103.0232>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). Beck depression inventory-II. *San Antonio*, 78(2), 490–498.
- Bejanin, A., Joie, R. La, Landeau, B., Belliard, S., De, V., Sayette, L., ... Chételat, G. (2018). Distinct Interplay Between Atrophy and Hypometabolism in Alzheimer’s Versus Semantic Dementia. *Cerebral Cortex*, 1–11. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhy069>
- Benson, D. F., Davis, R. J., & Snyder, B. D. (1988). Posterior cortical atrophy. *Archives of Neurology*, 45(7), 789–793. <https://doi.org/10.1001/archneur.1988.00520310107024>
- Berlingeri, M., Ravasio, A., Cranna, S., Basilico, S., Sberna, M., Bottini, G., & Paulesu, E. (2015).

- Unrealistic representations of “ the self ”: A cognitive neuroscience assessment of anosognosia for memory deficit, *37*, 160–177. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2015.08.010>
- Bertrand, E., Azar, M., Rizvi, B., Brickman, A. M., Huey, E. D., Habeck, C., ... Cosentino, S. (2018). Cortical thickness and metacognition in cognitively diverse older adults. *Neuropsychology*, *32*(6), 700–710. <https://doi.org/10.1037/neu0000458>
- Bertrand, E., Dourado, M. C. N., Laks, J., Morris, R. G., Landeira-Fernandez, J., & Mograbi, D. C. (2016). Mood-congruent recollection and anosognosia in Alzheimer’s disease. *Cortex*, *84*, 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.09.001>
- Besson, G., Ceccaldi, M., Tramoni, E., Felician, O., Didic, M., & Barbeau, E. J. (2015). Fast, but not slow, familiarity is preserved in patients with amnesic mild cognitive impairment. *Cortex*, *65*, 36–49. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.10.020>
- Bettcher, B. M., Mungas, D., Patel, N., Eloffson, J., Dutt, S., Wynn, M., ... Kramer, J. H. (2016). Neuroanatomical substrates of executive functions: Beyond prefrontal structures. *Neuropsychologia*, *85*, 100–109. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.03.001>
- Bischof, G. N., Jessen, F., Fliessbach, K., Dronse, J., Hammes, J., Neumaier, B., ... van Eimeren, T. (2016). Impact of tau and amyloid burden on glucose metabolism in Alzheimer’s disease. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, *3*(12), 934–939. <https://doi.org/10.1002/acn3.339>
- Bonello, P., Rapport, L., & Millis, S. (1997). Psychometric properties of the visual object and space perception battery in normal older adults. *The Clinical Neuropsychologist*, *11*(July 2015), 436–442. <https://doi.org/10.1080/13854049708400475>
- Bonnelle, V., Ham, T. E., Leech, R., Kinnunen, K. M., Mehta, M. A., Greenwood, R. J., & Sharp, D. J. (2012). Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *109*(12), 4690–4695. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113455109>
- Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, *82*(4), 239–259. <https://doi.org/10.1007/BF00308809>
- Braak, H., & Braak, E. (1997). *Frequency of Stages of Alzheimer-Related Lesions in Different Age Categories*.
- Brandt, M., Carvalho, R. L. S. De, Belfort, T., & Dourado, M. C. N. (2018). Metamemory monitoring in Alzheimer’s disease: A systematic review. *Dementia e Neuropsychologia*, *12*(4), 337–352. <https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn12-040002>
- Brett, M., Anton, J.-L., Valabregue, R., & Poline, J.-B. (2002). Region of interest analysis using the MarsBar toolbox for SPM 99. *Neuroimage*, *16*, S497. [https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119\(02\)90010-8](https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119(02)90010-8)
- Bruck, A., Virta, J. ., Koivunen, J., Koikkalainen, J., Scheinin, N. ., Helenius, H., ... J.O., R. (2013). PIB, [18F]FDG and MR imaging in patients with mild cognitive impairment. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *40*(10), 1567–1572. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2478-8>
- Buchsbaum, B. R., Hickok, G., & Humphries, C. (2001). Cognitive Science : A Multidisciplinary Role of left posterior superior temporal gyrus in phonological processing for speech perception and production. *Cognitive Science*, *25*(784375790), 663–678. <https://doi.org/10.1207/s15516709cog2505>
- Buckner, R. L., Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, F. M., Liu, H., Hedden, T., ... Johnson, K. A. (2009).

- Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: Mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 29(6), 1860–1873. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5062-08.2009>
- Buckner, R. L., Snyder, A. Z., Shannon, B. J., Larossa, G., Sachs, R., Fotenos, A. F., ... Mintun, M. A. (2005). Neurobiology of Disease Molecular, Structural, and Functional Characterization of Alzheimer's Disease: Evidence for a Relationship between Default Activity, Amyloid, and Memory. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2177-05.2005>
- Byun, M. S., Kim, S. E., Park, J., Yi, D., Choe, Y. M., Sohn, B. K., ... Lee, D. Y. (2015). Heterogeneity of regional brain atrophy patterns associated with distinct progression rates in Alzheimer's disease. *PLoS ONE*, 10(11). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0142756>
- Cagnin, A., Brooks, D. J., Kennedy, A. M., Gunn, R. N., Myers, R., Turkheimer, F. E., ... Banati, R. B. (2001). In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet*, 358(9280), 461–467. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05625-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05625-2)
- Calhoun, V. D., Adali, T., Pearlson, G. D., & Pekar, J. J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Human Brain Mapping*, 14(3), 140–151. <https://doi.org/10.1002/hbm.1048>
- Carter, C. S., Braver, T. S., Barch, D. M., Botvinick, M. M., Noll, D., & Cohen, J. D. (1998). Anterior Cingulate Cortex, Error Detection, and the Online Monitoring of Performance. *Science*, 280(5364), 747–749. <https://doi.org/10.1126/science.280.5364.747>
- Cerami, C., Crespi, C., Della Rosa, P. A., Dodich, A., Marcone, A., Magnani, G., ... Perani, D. (2015). Brain changes within the visuo-spatial attentional network in posterior cortical atrophy. *Journal of Alzheimer's Disease*, 43(2), 385–395. <https://doi.org/10.3233/JAD-141275>
- Cerejeira, J., Lagarto, L., & Mukaetova-Ladinska, E. . (2012). Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Frontiers in Neurology*, 3(73), 1–21. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00073>
- Chand, G. B., Wu, J., Hajjar, I., & Qiu, D. (2017). Interactions of the Salience Network and Its Subsystems with the Default-Mode and the Central-Executive Networks in Normal Aging and Mild Cognitive Impairment. *Brain Connectivity*, 7(7), 401–412. <https://doi.org/10.1089/brain.2017.0509>
- Chen, H. Y., Gilmore, A. W., Nelson, S. M., & McDermott, K. B. (2017). Are there multiple kinds of episodic memory? An fMRI investigation comparing autobiographical and recognition memory tasks. *Journal of Neuroscience*, 37(10), 2764–2775. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1534-16.2017>
- Chételat, G., Desgranges, B., De La Sayette, V., Viader, F., Eustache, F., & Baron, J. C. (2003). Mild cognitive impairment : Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology*, 60, 1374–1377.
- Chételat, G., Desgranges, B., Landeau, B., Mézenge, F., Poline, J. B., De La Sayette, V., ... Baron, J. C. (2008). Direct voxel-based comparison between grey matter hypometabolism and atrophy in Alzheimer's disease. *Brain*, 131(1), 60–71. <https://doi.org/10.1093/brain/awm288>
- Cho, H., Choi, J. Y., Hwang, M. S., Lee, J. H., Kim, Y. J., Hye, M. A., ... Lee, M. S. (2016). Tau PET in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002892>
- Cho, H., Choi, J. Y., Lee, S. H., Lee, J. H., Choi, Y. C., Ryu, Y. H., ... Lyoo, C. H. (2017). Excessive tau accumulation in the parieto-occipital cortex characterizes early-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 53, 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.01.024>

- Cirrito, J. R., Yamada, K. A., Finn, M. B., Sloviter, R. S., Bales, K. R., May, P. C., ... Holtzman, D. M. (2005). Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid- β levels in vivo. *Neuron*, *48*(6), 913–922. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.10.028>
- Clare, L., Whitaker, C. J., Nelis, S. M., Martyr, A., Markova, I. S., Roth, I., ... Morris, R. G. (2011). Multidimensional assessment of awareness in early-stage dementia: A cluster analytic approach. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *31*(5), 317–327. <https://doi.org/10.1159/000327356>
- Clare, L., Wilson, B. A., Carter, G., Roth, I., Hodges, J. R., Pistrang, N., ... Berrios, G. (2002). Assessing awareness in early-stage Alzheimer’s disease: Development and piloting of the Memory Awareness Rating Scale. *Neuropsychological Rehabilitation*, *12*(4), 341–362. <https://doi.org/10.1080/09602010244000129>
- Cockburn, J. M. (1996). Behavioural assessment of memory in normal old age. *European Psychiatry*, *11*, 205s. [https://doi.org/10.1016/0924-9338\(96\)88591-9](https://doi.org/10.1016/0924-9338(96)88591-9)
- Collette, F., Van der Linden, M., Delrue, G., & Salmon, Eric. (2002). Frontal hypometabolism does not explain inhibitory dysfunction in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, *16*(4), 228–238. <https://doi.org/10.1097/00002093-200210000-00004>
- Conde-Sala, J. L., Reñé-Ramírez, R., Turró-Garriga, O., Gascón-Bayarri, J., Juncadella-Puig, M., Moreno-Cordón, L., ... Garre-Olmo, J. (2013). Clinical differences in patients with alzheimer’s disease according to the presence or absence of anosognosia: Implications for perceived quality of life. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *33*(4), 1105–1116. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-121360>
- Conway, M. A. (2005). Memory and the self. *Journal of Memory and Language*, *53*(4), 594–628. <https://doi.org/10.1016/j.jml.2005.08.005>
- Conway, M. A. (2009). Episodic memories. *Neuropsychologia*, *47*(11), 2305–2313. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.003>
- Conway, M. A., Dewhurst, S. A., Pearson, N., & Sapute, A. (2001). The Self and Recollection Reconsidered: How a “Failure to Replicate” Failed and Why Trace Strength Accounts of Recollection are Untenable. *Applied Cognitive Psychology*, *15*(6), 673–686. <https://doi.org/10.1002/acp.740>
- Cosentino, S., Brickman, A. M., Griffith, E., Habeck, C., Cines, S., Farrell, M., ... Stern, Y. (2015). The right insula contributes to memory awareness in cognitively diverse older adults. *Neuropsychologia*, *75*, 163–169. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.05.032>
- Craig, A. D. (2009, January). How do you feel - now? The anterior insula and human awareness. *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nrn2555>
- Croisile, B., & Mollion, H. (2011). Q-ACP: Un questionnaire d’évaluation des plaintes visuelles et gestuelles des patients ayant une atrophie corticale postérieure. *Revue Neurologique*, *167*(6–7), 485–494. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2010.11.003>
- Crutch, S.J., Lehmann, M., Schott, J. M., Rossor FRCP, M. N., Fox FRCP, N. C., Rabinovici, G. D., ... Fox, N. C. (2012). Posterior cortical atrophy. *The Lancet Neurology*, *11*(11), 170–178. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70289-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70289-7)
- Crutch, S.J., Schott, J. M., Rabinovici, G. D., Boeve, B. F., Cappa, S. F., Dickerson, B. C., ... Fox, N. C. (2013). Shining a light on posterior cortical atrophy. *Alzheimer’s and Dementia*, *9*(4), 463–465. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.11.004>
- Crutch, S.J., Lehmann, M., Warren, J. D., & Rohrer, J. D. (2013). The language profile of posterior cortical atrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *84*(4), 460–466.

<https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303309>

- Crutch, Sebastian J, Schott, J. M., Rabinovici, G. D., Murray, M., Snowden, J. S., Van Der Flier, W. M., ... Fox, N. C. (2017). Consensus classification of posterior cortical atrophy on behalf of the Alzheimer's Association ISTAART Atypical Alzheimer's Disease and Associated Syndromes Professional Interest Area. *Alzheimer's & Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.01.014>
- Cummings, J, & Fox, N. (2017). Defining disease modifying therapy for Alzheimer's disease. *The Journal of Prevention Alzheimer's Disease*, 4(2), 109–115. <https://doi.org/10.14283/jpad.2017.12>
- Cummings, Jeffrey, Lee, G., Ritter, A., & Zhong, K. (2018). Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. *Alzheimer's and Dementia: Translational Research and Clinical Interventions*, 4, 195–214. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2018.03.009>
- D'Argembeau, A., Cassol, H., Phillips, C., Baiteau, E., Salmon, E., & Van der Linden, M. (2014). Brains creating stories of selves: The neural basis of autobiographical reasoning. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 9(5), 646–652. <https://doi.org/10.1093/scan/nst028>
- D'Argembeau, A., Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Del Fiore, G., Degueldre, C., ... Salmon, E. (2005). Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage*, 25(2), 616–624. <https://doi.org/10.1192/bjp.112.483.211-a>
- D'Argembeau, A., Stawarczyk, D., Majerus, S., Collette, F., van der Linden, M., & Salmon, E. (2010). Modulation of medial prefrontal and inferior parietal cortices when thinking about past, present, and future selves. *Social Neuroscience*, 5(2), 187–200. <https://doi.org/10.1080/17470910903233562>
- Dai, Z., Yan, C., Li, K., Wang, Z., Wang, J., Cao, M., ... He, Y. (2015). Identifying and mapping connectivity patterns of brain network hubs in Alzheimer's disease. *Cerebral Cortex*, 25(10), 3723–3742. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu246>
- Damasio, A. R. (1999). *The feeling of what happens: Body and emotion in the making of consciousness*. (Harcourt College Publishers, Ed.). Fort Worth, TX.
- Dani, M., Wood, M., Mizoguchi, R., Fan, Z., Walker, Z., Morgan, R., ... Edison, P. (2018). Microglial activation correlates in vivo with both tau and amyloid in Alzheimer's disease Abbreviations: MCI = mild cognitive impairment; NINCDS-ADRDA = National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's disease and Rela. <https://doi.org/10.1093/brain/awy188>
- Day, G. S., Gordon, B. A., Jackson, K., Christensen, J. J., Rosana Ponisio, M., Su, Y., ... Morris, J. C. (2017). Tau-PET Binding Distinguishes Patients With Early-stage Posterior Cortical Atrophy From Amnesic Alzheimer Disease Dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 31(2), 87–93. <https://doi.org/10.1097/WAD.000000000000196>
- De Souza, L. C., Lamari, F., Belliard, S., Jardel, C., Houillier, C., De Paz, R., ... Sarazin, M. (2011). Cerebrospinal fluid biomarkers in the differential diagnosis of Alzheimer's disease from other cortical dementias. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 82(3), 240–246. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2010.207183>
- Debettignies, B. H., Mahurin, R. K., & Pirozzolo, F. J. (1990). Insight for impairment in independent living skills in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 12(2), 355–363. <https://doi.org/10.1080/01688639008400980>
- Dejerine, J., & Viallet, N. (1893). Sur un cas de cécité corticale diagnostiquée pendant la vie et confirmée par l'autopsie. *Comptes-Rendus de La Société de Biologie*, 11, 983–987.

- Diba, K., & Buzsáki, G. (2007). Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples. *Nature Neuroscience*, *10*(10), 1241–1242. <https://doi.org/10.1038/nn1961>
- Dickerson, B. C., Bakkour, A., Salat, D. H., Feczko, E., Pacheco, J., Greve, D. N., ... Buckner, R. L. (2009). The cortical signature of Alzheimer’s disease: Regionally specific cortical thinning relates to symptom severity in very mild to mild AD dementia and is detectable in asymptomatic amyloid-positive individuals. *Cerebral Cortex*, *19*(3), 497–510. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn113>
- Dickerson, B. C., Brickhouse, M., McGinnis, S., & Wolk, D. A. (2017). Alzheimer’s disease: The influence of age on clinical heterogeneity through the human brain connectome. *Alzheimer’s and Dementia: Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, *6*, 122–135. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2016.12.007>
- Dong, A., Toledo, J. B., Honnorat, N., Doshi, J., Varol, E., Sotiras, A., ... Davatzikos, C. (2017). Heterogeneity of neuroanatomical patterns in prodromal Alzheimer’s disease: links to cognition, progression and biomarkers. *Brain*, *140*(3), 735–747. <https://doi.org/10.1093/brain/aww319>
- Dronse, J., Fließbach, K., Bischof, G. N., Von Reutern, B., Faber, J., Hammes, J., ... Drzezga, A. (2017). Dronse et al. / Multimodal PET Imaging in Variants of AD. *Journal of Alzheimer’s Disease*, *55*, 465–471. <https://doi.org/10.3233/JAD-160316>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Dekosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Rey Cummings, J., ... Scheltens, P. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer’s disease: revising the NINCDS–ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, *6*, 734–746. <https://doi.org/10.1016/S1474>
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., ... Cummings, J. L. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer’s disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurology*, *13*(6), 614–629. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70090-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70090-0)
- Duval, C., Eustache, F., & Piolino, P. (2007). Self multidimensionnel, mémoire autobiographique et vieillissement. *Psychologie et NeuroPsychiatrie Du Vieillissement*, *5*(3), 179–192. <https://doi.org/10.1684/pnv.2007.0100>
- El Haj, M., Roche, J., Gallouj, K., & Gandolphe, M. C. (2017). Difficultés de rappel autobiographique dans la maladie d’Alzheimer: Les enjeux cognitifs et cliniques. *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillissement*. <https://doi.org/10.1684/pnv.2017.0704>
- Everhart, D. E., Highsmith, J. M., & Davis, C. E. (2012). Posterior cortical atrophy: A case study of benson’s syndrome that initially presented as anxiety disorder. *Applied Neuropsychology*, *19*(3), 229–236. <https://doi.org/10.1080/09084282.2012.686791>
- Ewers, M., Brendel, M., Rizk-Jackson, A., Rominger, A., Bartenstein, P., Schuff, N., & Weiner, M. W. (2014). Reduced FDG-PET brain metabolism and executive function predict clinical progression in elderly healthy subjects. *NeuroImage: Clinical*, *4*, 45–52. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.10.018>
- Fan, Z., Okello, A. A., Brooks, D. J., & Edison, P. (2015). Longitudinal influence of microglial activation and amyloid on neuronal function in Alzheimer’s disease. *Brain*, *138*(12), 3685–3698. <https://doi.org/10.1093/brain/awv288>
- Fernández-Matarrubia, M., Matías-Guiu, J. A., Cabrera-Martín, M. N., Moreno-Ramos, T., Valles-Salgado, M., Carreras, J. L., & Matías-Guiu, J. (2017). Different apathy clinical profile and neural correlates in behavioral variant frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.4695>
- Ferreira, D., Verhagen, C., Hernández-Cabrera, J. A., Cavallin, L., Guo, C. J., Ekman, U., ... Westman, E. (2017). Distinct subtypes of Alzheimer’s disease based on patterns of brain atrophy: Longitudinal

- trajectories and clinical applications. *Scientific Reports*, 7. <https://doi.org/10.1038/srep46263>
- Firth, N. C., Primativo, S., Marinescu, R.-V., Shakespeare, T. J., Suarez-Gonzalez, A., Lehmann, M., ... Crutch, S. J. (2019). Longitudinal neuroanatomical and cognitive progression of posterior cortical atrophy. *Brain*, 8–11. <https://doi.org/10.1093/brain/awz136>
- Flavell, John H. (1979). Metacognition and cognitive monitoring: A new area of cognitive-developmental inquiry. *American Psychologist*, 34(10), 906–911. <https://doi.org/10.1002/bit.23191>
- Flavell, J. . (1976). *Meta-cognitive aspects of problem solving. The Nature of Intelligence. The nature of intelligence.*
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- Foster, D. J., & Wilson, M. A. (2006). Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature*, 440(7084), 680–683. <https://doi.org/10.1038/nature04587>
- Fouquet, M., Desgranges, B., Landeau, B., Duchesnay, E., Mzenge, F., De La Sayette, V., ... Chételat, G. (2009). Longitudinal brain metabolic changes from amnesic mild cognitive impairment to Alzheimers disease. *Brain*, 132(8), 2058–2067. <https://doi.org/10.1093/brain/awp132>
- Frings, L., Hellwig, S., Spehl, T. S., Bormann, T., Buchert, R., Vach, W., ... Meyer, P. T. (2015). Asymmetries of amyloid- β burden and neuronal dysfunction are positively correlated in Alzheimer’s disease. *Brain*, 138(10), 3089–3099. <https://doi.org/10.1093/brain/awv229>
- Fujimoto, H., Matsuoka, T., Kato, Y., Shibata, K., Nakamura, K., Yamada, K., & Narumoto, J. (2017). Brain regions associated with anosognosia for memory disturbance in Alzheimer ’ s disease : a magnetic resonance imaging study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 13, 1753–1759. <https://doi.org/10.2147/NDT.S139177>
- Galton, C. J., Patterson, K., Xuereb, J. H., & Hodges, J. R. (2000). Atypical and typical presentations of Alzheimer’s disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain*, 123, 484–498. <https://doi.org/10.1093/brain/123.3.484>
- Gardini, S., Cornoldi, C., De Beni, R., & Venneri, A. (2006). Left mediotemporal structures mediate the retrieval of episodic autobiographical mental images. *NeuroImage*, 30(2), 645–655. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.10.012>
- Gil, R., Em, A., Ingrand, P., Gil, M., Jp, N., & Ornon, C. (2001). Self-consciousness and Alzheimer ’ s disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 296–300. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2001.00280.x>
- Godefroy, O. (2008). le GREFEX. In Solal (Ed.), *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques* (Solal). Marseille.
- Gonzalez-Escamilla, G., Lange, C., Teipel, S., Buchert, R., & Grothe, M. J. (2017). PETPVE12: an SPM toolbox for Partial Volume Effects correction in brain PET – Application to amyloid imaging with AV45-PET. *NeuroImage*, 147(September), 669–677. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.12.077>
- Grady, C. L., Haxby, J. V., Horwitz, B., Sundaram, M., Berg, G., Schapiro, M., ... Rapoport, S. I. (1988). Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 10(5), 576–596. <https://doi.org/10.1080/01688638808402796>

- Greicius, M. D., Srivastava, G., Reiss, A. L., & Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI. *PNAS*, *101*(13), 4637–4642. <https://doi.org/10.1073/pnas.0308627101>
- Grothe, M. J., & Teipel, S. J. (2016). Spatial patterns of atrophy, hypometabolism, and amyloid deposition in Alzheimer's disease correspond to dissociable functional brain networks. *Human Brain Mapping*, *37*(1), 35–53. <https://doi.org/10.1002/hbm.23018>
- Guarino, A., Favieri, F., Boncompagni, I., Agostini, F., Cantone, M., & Casagrande, M. (2019). Executive functions in Alzheimer disease: A systematic review. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *10*, 1–24. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00437>
- Guerrier, L., Le Men, J., Gane, A., Planton, M., Salabert, A.-S., Payoux, P., ... Pariente, J. (2018). Involvement of the Cingulate Cortex in Anosognosia: A Multimodal Neuroimaging Study in Alzheimer's Disease Patients. *Journal of Alzheimer's Disease*. <https://doi.org/10.3233/JAD-180324>
- Hamelin, L., Lagarde, J., Dorothé, G., Potier, M. C., Corlier, F., Kuhnast, B., ... Sarazin, M. (2018). Distinct dynamic profiles of microglial activation are associated with progression of Alzheimer's disease. *BRAIN*, *141*, 1855–1870. <https://doi.org/10.1093/brain/awy079>
- Hamelin, L., Lagarde, J., Dorothée, G., Leroy, C., Labit, M., Comley, R. A., ... Sarazin, M. (2016). Early and protective microglial activation in Alzheimer's disease: A prospective study using 18F-DPA-714 PET imaging. *Brain*, *139*(4), 1252–1264. <https://doi.org/10.1093/brain/aww017>
- Hannesdottir, K., & Morris, R. G. (2007). Primary and secondary anosognosia for memory impairment in patients with Alzheimer's disease. *Cortex*, *43*(7), 1020–1030. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70698-1](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70698-1)
- Hanyu, H., Sato, T., Akai, T., Shimizu, S., Hirao, K., Kanetaka, H., ... Koizumi, K. (2008). Neuroanatomical correlates of unawareness of memory deficits in early Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *25*(4), 347–353. <https://doi.org/10.1159/000119594>
- Hart, J. (1965). Memory and the Feeling-of-Knowing experience. *Journal of Educational Psychology*, *56*(4), 208–216.
- Hatashita, S., Yamasaki, H., Suzuki, Y., Tanaka, K., Wakebe, D., & Hayakawa, H. (2014). 18F Flutemetamol amyloid-beta PET imaging compared with [11C]PIB across the spectrum of Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *41*(2), 290–300. <https://doi.org/10.1007/s00259-013-2564-y>
- Heneka, M. T., Carson, M. J., Khoury, J. E., Landreth, G. E., Brosseron, F., Feinstein, D. L., ... Kummer, M. P. (2015). Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *14*(4), 388–405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5)
- Heppner, F. L., Ransohoff, R. M., & Becher, B. (2015). Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*, *16*(6), 358–372. <https://doi.org/10.1038/nrn3880>
- Herholz, K., Westwood, S., Haense, C., & Dunn, G. (2011). Evaluation of a Calibrated 18 F-FDG PET Score as a Biomarker for Progression in Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment. *J Nucl Med*, *52*, 1218–1226. <https://doi.org/10.2967/jnumed.111.090902>
- Hickman, S. E., Allison, E. K., & El Khoury, J. (2008). Microglial dysfunction and defective β -amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice. *Journal of Neuroscience*, *28*(33), 8354–8360. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0616-08.2008>
- Hoenig, M. C., Bischof, G. N., Seemiller, J., Hammes, J., Kukolja, J., Onur, Ö. A., ... Drzezga, A. (2018).

- Networks of tau distribution in Alzheimer's disease. *Brain*, 141(2), 568–581. <https://doi.org/10.1093/brain/awx353>
- Horning, S. M., Melrose, R., & Sultzer, D. (2014). Insight in Alzheimer's disease and its relation to psychiatric and behavioral disturbances. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. <https://doi.org/10.1002/gps.3972>
- Hudon, C., Belleville, S., & Gauthier, S. (2009). The assessment of recognition memory using the Remember/Know procedure in amnesic mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 70(1), 171–179. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.01.009>
- Insel, P. S., Ossenkoppele, R., Gessert, D., Jagust, W., Landau, S., Hansson, O., ... Mattsson, N. (2017). Time to amyloid positivity and preclinical changes in brain metabolism, atrophy, and cognition: Evidence for emerging amyloid pathology in Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience*, 11(MAY). <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00281>
- Isella, V., Villa, G., Mapelli, C., Ferri, F., Appollonio, I. M., & Ferrarese, C. (2015). The neuropsychiatric profile of posterior cortical atrophy. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 28(2), 136–144. <https://doi.org/10.1177/0891988714554713>
- Israël, L. (1986). Échelle d'auto-évaluation des difficultés de la vie quotidienne (Cognitive Difficulties Scale) CDS In J.-D. Guefli. In *L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie* (pp. 485–491).
- Jack, C. R., Albert, M. S., Knopman, D. S., McKhann, G. M., Sperling, R. A., Carrillo, M. C., ... Phelps, C. H. (2011). Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 257–262. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.004>
- Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., ... Silverberg, N. (2018). NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 14(4), 535–562. <https://doi.org/10.1016/J.JALZ.2018.02.018>
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Petersen, R. C., Weiner, M. W., Aisen, P. S., ... Trojanowski, J. Q. (2013). Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: An updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *The Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70291-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70291-0)
- Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., ... Trojanowski, J. Q. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet Neurology*. Lancet Publishing Group. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70299-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70299-6)
- Jack, C. R., Wiste, H. J., Schwarz, C. G., Lowe, V. J., Senjem, M. L., Vemuri, P., ... Petersen, R. C. (2018). Longitudinal tau PET in ageing and Alzheimer's disease. <https://doi.org/10.1093/brain/awy059>
- Jacobs, H. I. L., Hedden, T., Schultz, A. P., Sepulcre, J., Perea, R. D., Amariglio, R. E., ... Johnson, K. A. (2018). Structural tract alterations predict downstream tau accumulation in amyloid-positive older individuals. *Nature Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0070-z>
- Johnson, J. D., Suzuki, M., & Rugg, M. D. (2013). Recollection, familiarity, and content-sensitivity in lateral parietal cortex: a high-resolution fMRI study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00219>
- Johnson, K. A., Schultz, A., Betensky, R. A., Becker, J. A., Sepulcre, J., Rentz, D., ... Sperling, R. (2016). Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 79(1), 110–119. <https://doi.org/10.1002/ana.24546>
- Johnson, S. C., Baxter, L. C., Wilder, L. S., Pipe, J. G., Heiserman, J. E., & Prigatano, G. P. (2002). Neural

- correlates of self-reflection. *Brain*, 125(8), 1808–1814. <https://doi.org/10.1093/brain/awf181>
- Jones, D. T., Graff-Radford, J., Lowe, V. J., Wiste, H. J., Gunter, J. L., Senjem, M. L., ... Jack, C. R. (2017). Tau, amyloid, and cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum. *Cortex*, 97, 143–159. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.09.018>
- Jones, D. T., Knopman, D. S., Gunter, J. L., Graff-Radford, J., Vemuri, P., Boeve, B. F., ... Jack, C. R. (2016). Cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain*, 139(2), 547–562. <https://doi.org/10.1093/brain/awv338>
- Kalenzaga, S., & Clarys, D. (2013). Relationship between memory disorders and self-consciousness in Alzheimer's disease. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillissement*, 11(2), 187–196. <https://doi.org/10.1684/pnv.2013.0403>
- Kas, A., De Souza, L. C., Samri, D., Bartolomeo, P., Lacomblez, L., Kalafat, M., ... Sarazin, M. (2011). Neural correlates of cognitive impairment in posterior cortical atrophy. *Brain*, 134(5), 1464–1478. <https://doi.org/10.1093/brain/awr055>
- Kashiwa, Y., Kitabayashi, Y., Narumoto, J., Nakamura, K., Ueda, H., And, D., & Fukui, K. (2005). Anosognosia in Alzheimer's disease: Association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits. *Psychiatry and Clinical Neurosciences Blackwell Science*, 59, 697–704. <https://doi.org/PCN1439> [pii]r10.1111/j.1440-1819.2005.01439.x
- Katz, S., Downs, T. D., Cash, H. R., & Grotz, R. C. (1963). Progress in Development of the Index of ADL. *The Gerontologist*, 10(1 Part 1), 20–30. https://doi.org/10.1093/geront/10.1_Part_1.20
- Kawachi, T., Ishii, K., Sakamoto, S., Sasaki, M., Mori, T., Yamashita, F., ... Mori, E. (2006). Comparison of the diagnostic performance of FDG-PET and VBM-MRI in very mild Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 33(7), 801–809. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-0050-x>
- Kazui, H., Takahashi, R., Yamamoto, Y., Yoshiyama, K., Kanemoto, H., Suzuki, Y., ... Tanaka, T. (2016). Neural Basis of Apathy in Patients with Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 55(4), 1403–1416. <https://doi.org/10.3233/JAD-160223>
- Kim, H. (2010). Dissociating the roles of the default-mode, dorsal, and ventral networks in episodic memory retrieval. *NeuroImage*, 50(4), 1648–1657. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.051>
- Kjaer, T. W., Nowak, M., & Lou, H. C. (2002). Reflective self-awareness and conscious states: PET evidence for a common midline parietofrontal core. *NeuroImage*, 17(2), 1080–1086. [https://doi.org/10.1016/S1053-8119\(02\)91230-9](https://doi.org/10.1016/S1053-8119(02)91230-9)
- Klein, A., & Tourville, J. (2012). 101 Labeled Brain Images and a Consistent Human Cortical Labeling Protocol. *Frontiers in Neuroscience*, 6(DEC), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00171>
- Klein, I., Paradis, A.-L., Poline, J.-B., Kosslyn, S. M., & Le Bihan, D. (2000). Transient activity in the Human calcarine cortex during visual-mental imagery: and event-related fMRI study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 15–23.
- Klein, S. B., Cosmides, L., & Costabile, K. A. (2003). Preserved knowledge of self in a case of Alzheimer's dementia. *Social Cognition*, 21(2), 157–165. <https://doi.org/10.1521/soco.21.2.157.21317>
- Klein, T. A., Endrass, T., Kathmann, N., Neumann, J., Yves Von Cramon, D., & Ullsperger, M. (2006). Neural correlates of error awareness. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.014>
- Kljajevic, V., Grothe, M. J., Ewers, M., & Teipel, S. (2014). Distinct pattern of hypometabolism and atrophy in preclinical and predementia Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*.

- <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.04.006>
- Koivunen, J., Scheinin, N., Virta, J. . R., Aalto, S., Vahlberg, T., Nagren, ... Rinne, J. . O. (2011). Amyloid PET imaging in patients with mild cognitive impairment: a 2-year follow-up study. *Neurology*, 76(12), 1085–1090. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318212015e>
- Kotler-Cope, S., & Camp, C. J. (1995). Anosognosia in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 9(1), 52–56. <https://doi.org/10.1097/00002093-199505000-00010>
- Kreisl, W. C., Lyoo, C. H., Liow, J. S., Snow, J., Page, E., Jenko, K. J., ... Innis, R. B. (2017). Distinct patterns of increased translocator protein in posterior cortical atrophy and amnesic Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, 51, 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.12.006>
- Kumar, A., & Singh, A. (2015). A review on Alzheimer’s disease pathophysiology and its management: an update. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2014.09.004>
- Kumar, K., Kumar, A., Keegan, R. M., & Deshmukh, R. (2018). Recent advances in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer’s disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 98(June 2017), 297–307. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.12.053>
- La Joie, R., Perrotin, A., Barre, L., Hommet, C., Mezenge, F., Ibazizene, M., ... Chetelat, G. (2012). Region-Specific Hierarchy between Atrophy, Hypometabolism, and -Amyloid (A) Load in Alzheimer’s Disease Dementia. *Journal of Neuroscience*, 32(46), 16265–16273. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2170-12.2012>
- Landau, S. ., Harvey, D., Ladison, C. ., Reiman, E. ., Foster, N. ., Aisen, P. ., ... Jaguste, W. . (2010). Comparing predictors of conversion and decline in mild cognitive impairment. *Neurology*, 75, 230–238.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *The Gerontologist*, 9(3), 179–186. https://doi.org/10.1093/geront/9.3_Part_1.179
- Le Berre, A.P., Eustache, F., & Beaunieux, H. (2009). La métamémoire : théorie et clinique. *Revue de Neuropsychologie*, 1(4), 312. <https://doi.org/10.3917/rne.014.0312>
- Leff, A. P., Schofield, T. M., Crinion, J. T., Seghier, M. L., Grogan, A., Green, D. W., & Price, C. J. (2009). The left superior temporal gyrus is a shared substrate for auditory short-term memory and speech comprehension: Evidence from 210 patients with stroke. *Brain*, 132(12), 3401–3410. <https://doi.org/10.1093/brain/awp273>
- Lehmann, M., Barnes, J., Ridgway, G. R., Wattam-Bell, J., Warrington, E. K., Fox, N. C., & Crutch, S. J. (2011). Basic visual function and cortical thickness patterns in posterior cortical atrophy. *Cerebral Cortex*, 21(9), 2122–2132. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq287>
- Lehmann, M., Crutch, S. J., Ridgway, G. R., Ridha, B. H., Barnes, J., Warrington, E. K., ... Fox, N. C. (2011). Cortical thickness and voxel-based morphometry in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, 32(8), 1466–1476. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2009.08.017>
- Lehmann, M., Ghosh, P. M., Madison, C., Laforce, R., Corbetta-Rastelli, C., Weiner, M. W., ... Rabinovici, G. D. (2013). Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer’s disease. *Brain*, 136(3), 844–858. <https://doi.org/10.1093/brain/aws327>
- Lehmann, M., Melbourne, A., Dickson, J. C., Ahmed, R. M., Modat, M., Cardoso, M. J., ... Schott, J. M. (2016). A novel use of arterial spin labelling MRI to demonstrate focal hypoperfusion in individuals with posterior cortical atrophy: a multimodal imaging study. *Journal of Neurology*,

- Neurosurgery & Psychiatry*, 87(9), 1032–1034. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312782>
- Lehrer, D. S., & Lorenz, J. (2014). Anosognosia in Schizophrenia: Hidden in Plain Sight. *Innovations in CLINICAL Neurosciences*, 11, 10–17.
- Lewis, C. M., Baldassarre, A., Committeri, G., Romani, G. L., & Corbetta, M. (2009). Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 106(41), 17558–17563. <https://doi.org/10.1073/pnas.0902455106>
- Li, Y., Rinne, J. O., Mosconi, L., Pirraglia, E., Rusinek, H., Desanti, S., ... De Leon, M. J. (2008). Regional analysis of FDG and PIB-PET images in normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 35(12), 2169–2181. <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0833-y>
- Lopez, O. L., Becker, J. T., Somsak, D., Dew, M. A., & DeKosky, S. T. (1994). Awareness of cognitive deficits and anosognosia in probable alzheimer's disease. *European Neurology*, 34(5), 277–282. <https://doi.org/10.1159/000117056>
- Lou, H. C., Luber, B., Crupain, M., Keenan, J. P., Nowak, M., Kjaer, T. W., ... Lisanby, S. H. (2004). *Parietal cortex and representation of the mental Self*. *PNAS* (Vol. 101).
- Mackenzie Ross, S. J., Graham, N., Stuart-Green, L., Prins, M., Xuereb, J., Patterson, K., ... Mackenzie Ross N Graham L Stuart-Green J R Hodges, S. J. (1996). Progressive biparietal atrophy: an atypical presentation of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61, 388–395. <https://doi.org/10.1136/jnnp.61.4.388>
- Magnin, E., Sylvestre, G., Lenoir, F., Dariel, E., Bonnet, L., Chopard, G., ... Rumbach, L. (2013). Logopenic syndrome in posterior cortical atrophy. *Journal of Neurology*, 260(2), 528–533. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6671-7>
- Mahieux-Laurent, F., Fabre, C., Galbrun, E., Dubrulle, A., & Moroni, C. (2009). Validation of a brief screening scale evaluating praxic abilities for use in memory clinics. Evaluation in 419 controls, 127 mild cognitive impairment and 320 demented patients. *Revue Neurologique*, 165, 560–567.
- Maillet, D. (2009). L'atrophie corticale posterieure, 7(3), 193–203.
- Manning, E. N., Macdonald, K. E., Leung, K. K., Young, J., Pepple, T., Lehmann, M., ... Manning, E. (2015). Differential Hippocampal Shapes in Posterior Cortical Atrophy Patients: A Comparison With Control and Typical AD Subjects. *Human Brain Mapping*, 36, 5123–5136. <https://doi.org/10.1002/hbm.22999>
- Maphis, N., Xu, G., Kokiko-Cochran, O. N., Jiang, S., Cardona, A., Ransohoff, R. M., ... Bhaskar, K. (2015). Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain. *Brain*, 138(6), 1738–1755. <https://doi.org/10.1093/brain/awv081>
- Marshall, G. A., Fairbanks, L. A., Tekin, S., Vinters, H. V., & Cummings, J. L. (2006). Neuropathologic correlates of apathy in Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(3), 144–147. <https://doi.org/10.1159/000090674>
- Masters, C. L., Bateman, R., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.56>
- Mattsson, N., Zetterberg, H., Hansson, O., Andreasen, N., Parnetti, L., Jonsson, M., ... Blennow, K. (2009). CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *Jama*, 302(4), 385–393. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1064>
- Mawuenyega, K. G., Sigurdson, W., Ovod, V., Munsell, L., Kasten, T., Morris, J. C., ... Bateman, R. J.

- (2010). Decreased clearance of CNS amyloid beta in AD. *Science*, 330(6012), 1–4. <https://doi.org/10.1126/science.1197623>.Decreased
- McCormick, L. M., Ziebell, S., Nopoulos, P., Cassell, M., Andreasen, N. C., & Brumm, M. (2006). Anterior cingulate cortex: An MRI-based parcellation method. *NeuroImage*, 32(3), 1167–1175. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.04.227>
- McGlynn, S. M., & Schacter, D. L. (1989). Unawareness of deficits in neuropsychological syndromes. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society*, 11(2), 143–205. <https://doi.org/10.1080/01688638908400882>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., & Katzman, R. (1984). views & reviews Clinical diagnosis of Alzheimer ' s disease : *Neurology*, 34(7), 939. <https://doi.org/10.3233/JAD-122299>
- McMonagle, P., Deering, F., Berliner, Y., & Kertesz, A. (2006). The cognitive profile of posterior cortical atrophy. *Neurology*, 66(3), 331–338. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000196477.78548.db>
- McNair, D., & Kahn, R. (1983). Self-assessment of cognitive deficits. In *Assessment in geriatric psychopharmacology*. (pp. 137–143). Mark Powley Associates Inc., Washington, DC.
- Mendez, M. F. (2019). Early-onset Alzheimer disease and its variants. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000687>
- Mendez, M. F., Ghajarania, M., & Perryman, K. M. (2002). Posterior cortical atrophy: Clinical characteristics and differences compared to Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 14(1), 33–40. <https://doi.org/10.1159/000058331>
- Menon, B. (2019). Towards a new model of understanding - The triple network, psychopathology and the structure of the mind. *Medical Hypotheses*, 133(June), 109385. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2019.109385>
- Meyer, M. A., & Hudock, S. A. (2018, May 24). Posterior cortical atrophy: A rare variant of Alzheimer's disease. *Neurology International*. Page Press Publications. <https://doi.org/10.4081/ni.2018.7665>
- Migliaccio, R., Agosta, F., Possin, K. L., Rabinovici, G. D., Miller, B. L., & Gorno-Tempini, M. L. (2012). White matter atrophy in Alzheimer's disease variants. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2012.04.010>
- Migliorelli, R., Teson, A., Sabe, L., Petracca, G., Petracchi, M., Leiguarda, R., & Starkstein, S. E. (1995). Anosognosia in ALZ.pdf. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*.
- Mimura, M. (2008). Memory Impairment and Awareness of Memory Deficits in Early-Stage Alzheimer's Disease. *Tohoku J. Exp. Med. Tohoku J. Exp. Med*, 215(2152), 133–140.
- Mimura, M., & Yano, M. (2006). *Memory Impairment and Awareness of Memory Deficits in Early-Stage Alzheimer's Disease. Reviews in the Neurosciences* (Vol. 17).
- Mograbi, D. C., Brown, R. G., & Morris, R. G. (2009). Anosognosia in Alzheimer's disease - The petrified self. *Consciousness and Cognition*, 18(4), 989–1003. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2009.07.005>
- Mograbi, D. C., Ferri, C. P., Sosa, A. L., Stewart, R., Laks, J., Brown, R., & Morris, R. G. (2012). Unawareness of memory impairment in dementia: a population-based study. *International Psychogeriatrics*, 24(06), 931–939. <https://doi.org/10.1017/S1041610211002730>
- Mograbi, D. C., & Morris, R. G. (2013a). Implicit awareness in anosognosia: Clinical observations, experimental evidence, and theoretical implications. *Cognitive Neuroscience*, 4(3–4), 181–197. <https://doi.org/10.1080/17588928.2013.833899>
- Mograbi, D. C., & Morris, R. G. (2013b). On the Relation among Mood, Apathy, and Anosognosia in

- Alzheimer's Disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 20, 1–6. <https://doi.org/10.1017/S1355617713001276>
- Möller, C., Vrenken, H., Jiskoot, L., Versteeg, A., Barkhof, F., Scheltens, P., & van der Flier, W. M. (2013). Different patterns of gray matter atrophy in early- and late-onset Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 34(8), 2014–2022. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2013.02.013>
- Mondragón, J. D., Maurits, N. M., & De Deyn, P. P. (2019, June 3). Functional Neural Correlates of Anosognosia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: a Systematic Review. *Neuropsychology Review*. Springer US. <https://doi.org/10.1007/s11065-019-09410-x>
- Montembeault, M., Lacomblez, L., Habert, M.-O., Kas, A., & Migliaccio, R. (2018). Posterior cortical atrophy: from vision to emotion. *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie Du Vieillessement*, 16(1), 57–66. <https://doi.org/10.1684/pnv.2017>
- Morris, R. G., & Mograbi, D. C. (2013). Anosognosia, autobiographical memory and self knowledge in Alzheimer's disease. *Cortex*, 49(6), 1553–1565. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.09.006>
- Morris, R. G., Nelis, S. M., Martyr, A., Markova, I., Roth, I., Woods, R. T., ... Clare, L. (2015). Awareness of memory task impairment versus everyday memory difficulties in dementia. *Journal of Neuropsychology*, 130–142. <https://doi.org/10.1111/jnp.12062>
- Morris, R.G., & Hannesdottir, K. (2004). Loss of “awareness” in Alzheimer's disease. In *Cognitive neuropsychology of Alzheimer's disease* (pp. 275–296).
- Murray, M. E., Graff-Radford, N. R., Ross, O. A., Petersen, R. C., Duara, R., & Dickson, D. W. (2011). Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: A retrospective study. *The Lancet Neurology*, 10(9), 785–796. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(11\)70156-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70156-9)
- Mutlu, J., Landeau, B., Gaubert, M., de La Sayette, V., atrice Desgranges, B., Ché telat, G., & Chételat, G. (2018). Distinct influence of specific versus global connectivity on the different Alzheimer's disease biomarkers. <https://doi.org/10.1093/brain/awx304>
- Namiki, C., Takita, Y., Iwata, A., Momose, T., Senda, M., Okubo, Y., ... Pontecorvo, M. J. (2015). Imaging characteristics and safety of florbetapir (18F) in Japanese healthy volunteers, patients with mild cognitive impairment and patients with Alzheimer's disease. *Annals of Nuclear Medicine*, 29(7), 570–581. <https://doi.org/10.1007/s12149-015-0978-2>
- Nasrallah, I. M., Chen, Y. J., Hsieh, M. K., Phillips, J. S., Ternes, K., Stockbower, G. E., ... Wolk, D. A. (2018). 18 F-flortaucipir PET/MRI correlations in nonamnesic and amnesic variants of Alzheimer disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 59(2), 299–306. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.194282>
- Nelson, T. O., & Narens, L. (1990). Metamemory: A Theoretical Framework and New Findings. *The Psychology of Learning and Motivation*, 26, 125–173. [https://doi.org/10.1016/S0079-7421\(08\)60053-5](https://doi.org/10.1016/S0079-7421(08)60053-5)
- Nestor, P. J., Caine, D., Fryer, T. D., Clarke, J., & Hodges, J. R. (2003). The topography of metabolic deficits in posterior cortical atrophy (the visual variant of Alzheimer's disease) with FDG-PET. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74(11), 1521–1529. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.11.1521>
- Northoff, G., & Bermpohl, F. (2004). Cortical midline structures and the self. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(3), 102–107. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.01.004>
- Northoff, G., Heinzl, A., de Greck, M., Bermpohl, F., Dobrowolny, H., & Panksepp, J. (2006). Self-

- referential processing in our brain—A meta-analysis of imaging studies on the self. *NeuroImage*, 31(1), 440–457. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.002>
- Nurmi, M. E., & Jehkonen, M. (2014). Assessing anosognosias after stroke: A review of the methods used and developed over the past 35 years. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.04.008>
- Okello, A., Edison, P., Archer, H. A., Turkheimer, F. E., Kennedy, J., Bullock, R., ... Brooks, D. J. (2009). Microglial activation and amyloid deposition in mild cognitive impairment: A PET study. *Neurology*, 72(1), 56–62. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000338622.27876.0d>
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97–113. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(71\)90067-4](https://doi.org/10.1016/0028-3932(71)90067-4)
- Orfei, M. D., Varsi, A. E., Blundo, C., Celia, E., Casini, A. R., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2010). Anosognosia in mild cognitive impairment and mild alzheimer’s disease: Frequency and neuropsychological correlates. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 18(12), 1133–1140. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181dd1c50>
- Ossenkoppele, R., Iaccarino, L., Schonhaut, D. R., Brown, J. A., La Joie, R., O’Neil, J. P., ... Rabinovici, G. D. (2019). Tau covariance patterns in Alzheimer’s disease patients match intrinsic connectivity networks in the healthy brain. *NeuroImage: Clinical*, 23. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101848>
- Ossenkoppele, R., Schonhaut, D. R., Baker, S. L., O’Neil, J. P., Janabi, M., Ghosh, P. M., ... Rabinovici, G. D. (2015). Tau, amyloid, and hypometabolism in a patient with posterior cortical atrophy. *Annals of Neurology*, 77(2), 338–342. <https://doi.org/10.1002/ana.24321>
- Ossenkoppele, R., Schonhaut, D. R., Schöll, M., Lockhart, S. N., Ayakta, N., Baker, S. L., ... Rabinovici, G. D. (2016). Tau PET patterns mirror clinical and neuroanatomical variability in Alzheimer’s disease. *Brain*, 139(5), 1551–1567. <https://doi.org/10.1093/brain/aww027>
- Ossenkoppele, R., Tolboom, N., Foster-Dingley, J. C., Adriaanse, S. F., Boellaard, R., Yaqub, M., ... Van Berckel, B. N. M. (2012). Longitudinal imaging of Alzheimer pathology using [11C]PIB, [18F]FDDNP and [18F]FDG PET. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 39(6), 990–1000. <https://doi.org/10.1007/s00259-012-2102-3>
- Parbo, P., Ismail, R., Hansen, K. V., Amidi, A., Mårup, F. H., Gottrup, H., ... Brooks, D. J. (2017). Brain inflammation accompanies amyloid in the majority of mild cognitive impairment cases due to Alzheimer’s disease. *Brain*, 140(7), 2002–2011. <https://doi.org/10.1093/brain/awx120>
- Parbo, P., Ismail, R., Sommerauer, M., Stokholm, M. G., Hansen, A. K., Hansen, K. V., ... Brooks, D. J. (2018). Does inflammation precede tau aggregation in early Alzheimer’s disease? A PET study. *Neurobiology of Disease*, 117, 211–216. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.06.004>
- Pause, B. M., Zlomuzica, A., Kinugawa, K., Mariani, J., Pietrowsky, R., & Dere, E. (2013). Perspectives on episodic-like and episodic memory. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 7(APR 2013), 33. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2013.00033>
- Perrotin, A., Desgranges, B., Landeau, B., Mézenge, F., La Joie, R., Egret, S., ... Chételat, G. (2015). Anosognosia in Alzheimer disease: Disconnection between memory and self-related brain networks. *Annals of Neurology*, 78(3), 477–486. <https://doi.org/10.1002/ana.24462>
- Phillips, J. S., Da Re, F., Irwin, D. J., McMillan, C. T., Vaishnavi, S. N., Xie, S. X., ... Grossman, M. (2019). Longitudinal progression of grey matter atrophy in non-amnesic Alzheimer’s disease. *Brain*. <https://doi.org/10.1093/brain/awz091>
- Piolino, P. (2006). La mémoire autobiographique: théorie et pratique en neuropsychologie. *Revue*

- Québécoise de Psychologie*, 27(3), 65–85.
- Piolino, P. (2008). A la recherche du self : théorie et pratique de la mémoire autobiographique dans la maladie d'Alzheimer. *Encephale*, 34. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(08\)73285-8](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(08)73285-8)
- Piolino, P., Desgranges, B., & Eustache, F. (2009). Episodic autobiographical memories over the course of time: Cognitive, neuropsychological and neuroimaging findings. *Neuropsychologia*, 47, 2314–2329. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.020>
- Piras, F., Piras, F., Orfei, M. D., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2016). Self-awareness in Mild Cognitive Impairment: Quantitative evidence from systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 61, 90–107. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.10.002>
- Pistono, A., Jucla, M., Barbeau, E. J., Saint-Aubert, L., Lemesle, B., Calvet, B., ... Pariente, J. (2016). Pauses during Autobiographical Discourse Reflect Episodic Memory Processes in Early Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 50(3), 687–698. <https://doi.org/10.3233/JAD-150408>
- Pitarque, A., Meléndez, J. C., Sales, A., Mayordomo, T., Satorres, E., Escudero, J., & Algarabel, S. (2016). The effects of healthy aging, amnesic mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease on recollection, familiarity and false recognition, estimated by an associative process-dissociation recognition procedure. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.07.010>
- Poitrenaud, J. (2001). Evaluation du niveau socio-culturel (NSC). In *La consultation de gériatrie* (pp. 8–9).
- Poitrenaud, J., Israel, L., Barrere, H., & Le Roc'h, K. (1997). Version française de l'échelle de difficultés cognitives de McNair et Khan. In Solal Marseille (Ed.), *De la plainte mnésique à la maladie d'Alzheimer* (pp. 159–168).
- Pontecorvo, M. J., Devous, M. D., Navitsky, M., Lu, M., Salloway, S., Schaerf, F. W., ... Mintun, M. A. (2017). Relationships between flortaucipir PET tau binding and amyloid burden, clinical diagnosis, age and cognition. *Brain*, 140(3), 748–763. <https://doi.org/10.1093/brain/aww334>
- Poulakis, K., Pereira, J. B., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., Kłoszewska, I., ... Westman, E. (2018). Heterogeneous patterns of brain atrophy in Alzheimer's disease. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.01.009>
- Prestia, A., Caroli, A., Wade, S. K., Van Der Flier, W. M., Ossenkoppele, R., Van Berckel, B., ... Frisoni, G. B. (2014). Prediction of AD dementia by biomarkers following the NIA-AA and IWG diagnostic criteria in MCI patients from three European memory clinics. *Alzheimer's & Dementia*. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.12.001>
- Puvilland, L.-M., Croisile, B., Mollion, H., & Vighetto, A. (2015). Étude du caractère discriminant d'un questionnaire de dépistage de l'atrophie corticale postérieure dans une population ophtalmologique. *Revue Neurologique*, 171, A184. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.01.416>
- Qin, P., & Northoff, G. (2011). How is our self related to midline regions and the default-mode network? *NeuroImage*, 57(3), 1221–1233. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.028>
- Ranganath, C., & Ritchey, M. (2012). Two cortical systems for memory-guided behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(10), 713–726. <https://doi.org/10.1038/nrn3338>
- Rapport, L. J., Millis, S. R., & Bonello, P. J. (2002). Validation of the Warrington Theory of Visual Processing and the Visual Object and Space Perception Battery*. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 9800(2), 1380–3395.
- Rauchs, G., Piolino, P., Mézenge, F., Landeau, B., Lalevée, C., Pélerin, A., ... Desgranges, B. (2007).

- Autonoetic consciousness in Alzheimer's disease: Neuropsychological and PET findings using an episodic learning and recognition task. *Neurobiology of Aging*, 28(9), 1410–1420. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.005>
- Reed, C. L., & Caselli, R. J. (1994). The nature of tactile agnosia: a case study. *Neuropsychologia*, 32(5), 527–539.
- Renner, J. A., Burns, J. M., Hou, C. E., McKeel, D. W., Storandt, M., & Morris, J. C. (2004). Progressive posterior cortical dysfunction: A clinicopathologic series. *Neurology*, 63(7), 1175–1180. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000140290.80962.BF>
- Ries, M. L., Jabbar, B. M., Schmitz, T. W., Trivedi, M. A., Gleason, C. E., Carlsson, C. M., ... Johnson, S. C. (2007). Anosognosia in mild cognitive impairment: Relationship to activation of cortical midline structures involved in self-appraisal. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(3), 450–461. <https://doi.org/10.1017/S1355617707070488>
- Ries, M. L., McLaren, D. G., Bendlin, B. B., GuofanXu, Rowley, H. A., Birn, R., ... Johnson, S. C. (2012). Medial prefrontal functional connectivity—Relation to memory self-appraisal accuracy in older adults with and without memory disorders. *Neuropsychologia*, 50(5), 603–611. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPSYCHOLOGIA.2011.12.014>
- Robert, P. H., Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, J., Bertogliati, C., Tible, O., ... Bedoucha, P. (2002). The Apathy Inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry*, 17(May), 1099–1105. <https://doi.org/10.1002/gps.755>
- Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., ... Byrne, J. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry*, 24(2), 98–104. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.09.001>
- Rodriguez-Oroz, M. C., Gago, B., Clavero, P., Delgado-Alvarado, M., Garcia-Garcia, D., & Jimenez-Urbieta, H. (2015). The Relationship Between Atrophy and Hypometabolism: Is It Regionally Dependent in Dementias? *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(7). <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0562-0>
- Rosen, H. J. (2011). Anosognosia in neurodegenerative disease. *Neurocase*, 17(3), 231–241. <https://doi.org/10.1080/13554794.2010.522588>
- Rosen, H. J., Alcantar, O., Rothlind, J., Sturm, V., Kramer, J. H., Weiner, M., & Miller, B. L. (2010). Neuroanatomical correlates of cognitive self-appraisal in neurodegenerative disease. *NeuroImage*, 49(4), 3358–3364. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.11.041>
- Rosenberg, P. B., Nowrangi, M. A., & Lyketsos, C. G. (2015). Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: What might be associated brain circuits? *Molecular Aspects of Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.05.005>
- Rosenbloom, M. H., Alkalay, A., Agarwal, N., Baker, S. L., O'Neil, J. P., Janabi, M., ... Rabinovici, G. D. (2011). Distinct clinical and metabolic deficits in PCA and AD are not related to amyloid distribution. *Neurology*, 76(21), 1789–1796. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821cccad>
- Ruby, P., Collette, F., D'Argembeau, A., P?sters, F., Degueldre, C., Baiteau, E., ... Salmon, E. (2009). Perspective taking to assess self-personality: What's modified in Alzheimer's disease? *Neurobiology of Aging*, 30(10), 1637–1651. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.12.014>
- Rupprecht, R., Papadopoulos, V., Rammes, G., Baghai, T. C., Fan, J., Akula, N., ... Schumacher, M. (2010). Translocator protein (18 kDa) (TSPO) as a therapeutic target for neurological and psychiatric

- disorders. *Nature Reviews. Drug Discovery*, 9(12), 971–988. <https://doi.org/10.1038/nrd3295>
- Saint-Aubert, L., Almkvist, O., Chiotis, K., Almeida, R., Wall, A., & Nordberg, A. (2016). Regional tau deposition measured by [18F]THK5317 positron emission tomography is associated to cognition via glucose metabolism in Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Research and Therapy*, 8(1). <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0204-z>
- Salmon, E., Perani, D., Collette, F., Feyers, D., Kalbe, E., Holthoff, V., ... Herholz, K. (2008). A comparison of unawareness in frontotemporal dementia and Alzheimer’s disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(2), 176–179. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.122853>
- Salmon, E., Perani, D., Herholz, K., Marique, P., Kalbe, E., Holthoff, V., ... Garraux, G. (2006). Neural correlates of anosognosia for cognitive impairment in Alzheimer’s disease. *Human Brain Mapping*, 27(7), 588–597. <https://doi.org/10.1002/hbm.20203>
- Sarazin, M., Kas, A., Habert, M.-O., Samri, D., Dubois, B., & De Souza, L. C. (2013). Atrophie corticale postérieure. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 10, 1–6. [https://doi.org/10.1016/S0246-0378\(13\)59694-1](https://doi.org/10.1016/S0246-0378(13)59694-1)
- Sarazin, M., Chauviré, V., Gerardin, E., Colliot, O., Kinkingnéhun, S., De Souza, L. C., ... Dubois, B. (2010). The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer’s disease: An MRI study. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 22(1), 285–294. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-091150>
- Sawyer, D. M., & Kuo, P. H. (2018). “Occipital Tunnel” Sign on FDG PET for Differentiating Dementias. *Clinical Nuclear Medicine*, 43(2), e59–e61. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001925>
- Schmahmann, J. D., Weilburg, J. B., & Sherman, J. C. (2007). The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *Cerebellum (London, England)*, 6(3), 254–267. <https://doi.org/10.1080/14734220701490995>
- Schultz, A. P., Chhatwal, J. P., Hedden, T., Mormino, E. C., Hanseeuw, B. J., Sepulcre, J., ... Sperling, R. A. (2017). Phases of Hyperconnectivity and Hypoconnectivity in the Default Mode and Salience Networks Track with Amyloid and Tau in Clinically Normal Individuals. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 37(16), 4323–4331. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3263-16.2017>
- Sedaghat, F., Dedousi, E., Baloyannis, I., Tegos, T., Costa, V., Dimitriadis, A. S., & Baloyannis, S. J. (2010). Brain SPECT findings of anosognosia in Alzheimer’s disease. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 21(2), 641–647. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-090631>
- Seguin, J., Formaglio, M., Perret-Liaudet, A., Quadrio, I., Tholance, Y., Rouaud, O., ... Krolak-Salmon, P. (2011). CSF biomarkers in posterior cortical atrophy. *Neurology*, 76(21), 1782–1788. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31821ccc98>
- Senturk, G., Bilgic, B., Arslan, A. B., Bayram, A., Hanagasi, H., Gurvit, H., & Emre, M. (2017). Cognitive and anatomical correlates of anosognosia in amnesic mild cognitive impairment and early-stage Alzheimer’s disease. *International Psychogeriatrics*, 29(2), 293–302. <https://doi.org/10.1017/S1041610216001812>
- Serra, L., Bozzali, M., Cercignani, M., Perri, R., Fadda, L., Caltagirone, C., & Carlesimo, G. A. (2010). Recollection and familiarity in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, 24(3), 316–326. <https://doi.org/10.1037/a0017654>
- Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, T., Weinreb, Paul H., Williams, L., Maier, M., ... Sandrock, A. (2016). The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer’s disease. *Nature*, 537(7618), 50–56. <https://doi.org/10.1038/nature19323>

- Shakespeare, T. J., Yong, K. X. X., Foxe, D., Hodges, J., & Crutch, S. J. (2015). Pronounced impairment of everyday skills and self-care in posterior cortical atrophy. *Journal of Alzheimer's Disease*, *43*(2), 381–384. <https://doi.org/10.3233/JAD-141071>
- Shallice, T. (1982). Specific Impairments of Planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *298*(1089), 199–209. <https://doi.org/10.1098/rstb.1982.0082>
- Sheldon, S., Farb, N., Palombo, D. J., & Levine, B. (2016). Intrinsic medial temporal lobe connectivity relates to individual differences in episodic autobiographical remembering. *Cortex*, *74*, 206–216. <https://doi.org/10.1016/J.CORTEX.2015.11.005>
- Shibata, K., Narumoto, J., Kitabayashi, Y., Ushijima, Y., & Fukui, K. (2008). Correlation between anosognosia and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neuroscience Letters*. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.01.065>
- Shin, H. B., Sheen, H., Lee, H. Y., Kang, J., Yoon, D. K., & Suh, T. S. (2017). Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) information conversion procedure for SUV calculation of PET scanners with different DICOM header information. *Physica Medica*, *44*, 243–248. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.05.063>
- Shirer, W. R., Ryali, S., Rykhlevskaia, E., Menon, V., & Greicius, M. D. (2012). Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, *22*(1), 158–165. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr099>
- Silva, A. R., Pinho, M. S., Macedo, L., Souchay, C., & Moulin, C. (2017). Mnemonic anosognosia in Alzheimer's disease is caused by a failure to transfer online evaluations of performance: Evidence from memory training programs. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *39*(5), 419–433. <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1231799>
- Singh, T. D., Josephs, K. A., Machulda, M. M., Drubach, D. A., Apostolova, L. G., Lowe, V. J., & Whitwell, J. L. (2015). Clinical, FDG and amyloid PET imaging in posterior cortical atrophy. *Journal of Neurology*, *262*(6), 1483–1492. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7732-5>
- Singh, V., Chertkow, H., Lerch, J. P., Evans, A. C., Dorr, A. E., & Kabani, N. J. (2006). Spatial patterns of cortical thinning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, *129*(11), 2885–2893. <https://doi.org/10.1093/brain/awl256>
- Snowden, J. S., Stopford, C. L., Julien, C. L., Thompson, J. C., Davidson, Y., Gibbons, L., ... Mann, D. M. A. (2007). Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk. *Cortex*, *43*(7), 835–845. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70683-X](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70683-X)
- Solito, E., & Sastre, M. (2012). Microglia Function in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Pharmacology*, *3*. <https://doi.org/10.3389/fphar.2012.00014>
- Souchay, C. (2007). Metamemory in Alzheimer's disease. *Cortex*, *43*(7), 987–1003. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70696-8](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70696-8)
- Spalletta, G., Fagioli, S., Caltagirone, C., & Piras, F. (2013). Brain microstructure of subclinical apathy phenomenology in healthy individuals. *Human Brain Mapping*, *34*(12), 3193–3203. <https://doi.org/10.1002/hbm.22137>
- Spalletta, G., Girardi, P., Caltagirone, C., & Orfei, M. D. (2012). Anosognosia and neuropsychiatric symptoms and disorders in mild alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *29*(4), 761–772. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-111886>
- Spalletta, G., Piras, F., Piras, F., Sancesario, G., Iorio, M., Fratangeli, C., ... Orfei, M. D. (2014). Neuroanatomical correlates of awareness of illness in patients with amnesic mild cognitive

- impairment who will or will not convert to Alzheimer's disease. *Cortex*, 61, 183–195. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.10.010>
- Spehl, T. S., Hellwig, S., Amtage, F., Weiller, C., Bormann, T., Weber, W. A., ... Frings, L. (2015). Syndrome-Specific Patterns of Regional Cerebral Glucose Metabolism in Posterior Cortical Atrophy in Comparison to Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease-A [F-18]-Fdg Pet Study. *Journal of Neuroimaging*, 25(2), 281–288. <https://doi.org/10.1111/jon.12104>
- Starkstein, S. E., Jorge, R., Mizrahi, R., Adrian, J., & Robinson, R. G. (2007). Insight and danger in Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 14(4), 455–460. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2007.01745.x>
- Starkstein, S E, Sabe, L., Chemerinski, E., Jason, L., & Leiguarda, R. (1996). Two domains of anosognosia in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 61(5), 485–490. <https://doi.org/10.1136/jnnp.61.5.485>
- Starkstein, Sergio E. (2014). Anosognosia in Alzheimer's disease: Diagnosis, frequency, mechanism and clinical correlates. *Cortex*, 61, 64–73. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2014.07.019>
- Starkstein, Sergio E., Jorge, R., Mizrahi, R., & Robinson, R. G. (2006). A diagnostic formulation for anosognosia in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 77(6), 719–725. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.085373>
- Starkstein, Sergio E, Mayberg, H. S., Preziosi, T., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R. G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 4(2), 134–139.
- Stewart, G., McGeown, W. J., Shanks, M. F., & Venneri, A. (2010). Anosognosia for memory impairment in Alzheimer's disease. *Acta Neuropsychiatrica*, 22(4), 180–187. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2010.00463.x>
- Stoodley, C. J., & Schmahmann, J. D. (2010). Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*, 46(7), 831–844. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2009.11.008>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18(6), 643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Svoboda, E., McKinnon, M. C., & Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: A meta-analysis. *Neuropsychologia*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023>
- Tagai, K., Shinagawa, S., Kada, H., Inamura, K., Nagata, T., & Nakayama, K. (2018). Anosognosia in mild Alzheimer's disease is correlated with not only neural dysfunction but also compensation. *Psychogeriatrics*, 18(2), 81–88. <https://doi.org/10.1111/psyg.12287>
- Tang-Wai, D. F., Graff-Radford, N. R., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Parisi, J. E., Crook, R., ... Petersen, R. C. (2004). Clinical, genetic, and neuropathologic characteristics of posterior cortical atrophy. *Neurology*, 63(7), 1168–1174. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000140289.18472.15>
- Tang, Y., & Le, W. (2016). Differential Roles of M1 and M2 Microglia in Neurodegenerative Diseases. *Molecular Neurobiology*, 53(2), 1181–1194. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9070-5>
- Tondelli, M., Barbarulo, A. M., Vinceti, G., Vincenzi, C., Chiari, A., Nichelli, P. F., & Zamboni, G. (2018). Neural Correlates of Anosognosia in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Multi-Method Assessment. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00100>

- Tosun, D., Landau, S., Aisen, P. S., Petersen, R. C., Mintun, M., Jagust, W., & Weiner, M. W. (2017). Association between tau deposition and antecedent amyloid- β accumulation rates in normal and early symptomatic individuals. *Brain*, *140*(5), 1499–1512. <https://doi.org/10.1093/brain/awx046>
- Tsai, P. H., Teng, E., Liu, C., & Mendez, M. F. (2011). Posterior cortical atrophy: Evidence for discrete syndromes of early-onset Alzheimer's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, *26*(5), 413–418. <https://doi.org/10.1177/1533317511418955>
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In Tulving & W. Donaldson (Ed.), *Organization of memory* (pp. 381–403). New York.
- Van der Linden, M. (1989). *Les troubles de la mémoire*. Bruxelles.
- Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., & Adam, S. (2004). 16-item free recall/cued recall test (RL/RI-16). In Solal (Ed.), *L'évaluation des troubles de la mémoire : présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage)* (Solal, pp. 25–47). Liège.
- Vannini, P., Hanseeuw, B., Munro, C. E., Amariglio, R. E., Marshall, G. A., Rentz, D. M., ... Sperling, R. A. (2017). Anosognosia for memory deficits in mild cognitive impairment: Insight into the neural mechanism using functional and molecular imaging. *NeuroImage: Clinical*, *15*(March), 408–414. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.05.020>
- Vasconcelos, L. de G., Jackowski, A. P., de Oliveira, M. O., Ribeiro Flor, Y. M., Lino Souza, A. A., Amodeo Bueno, O. F., & Dozzi Brucki, S. M. (2014). The thickness of posterior cortical areas is related to executive dysfunction in Alzheimer's disease. *Clinics*, *69*(1), 28–37. [https://doi.org/10.6061/clinics/2014\(01\)05](https://doi.org/10.6061/clinics/2014(01)05)
- Venneti, S., Lopresti, B. J., Wang, G., Hamilton, R. L., Mathis, C. A., Klunk, W. E., ... Wiley, C. A. (2010). PK11195 labels activated microglia in Alzheimer's disease and in vivo in a mouse model using PET. *Neurobiology of Aging*, *30*(8), 1217–1226. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2007.11.005.PK11195>
- Vogel, A., Hasselbalch, S. G., Gade, A., Ziebell, M., & Waldemar, G. (2005). Cognitive and functional neuroimaging correlates for anosognosia in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *INTERNATIONAL JOURNAL OF GERIATRIC PSYCHIATRY Int J Geriatr Psychiatry*, *20*, 238–246. <https://doi.org/10.1002/gps.1272>
- Vogel, A., Stokholm, J., Gade, A., Andersen, B. B., Hejl, A. M., & Waldemar, G. (2004). Awareness of deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Do MCI patients have impaired insight? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *17*(3), 181–187. <https://doi.org/10.1159/000076354>
- Vogt, B. A. (2016). Midcingulate cortex: Structure, connections, homologies, functions and diseases. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *74*, 28–46. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2016.01.010>
- von Monakow, V. (1885). Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen über die Beziehungen der sogenannten Sehspähre zu den infracorticalen Opticuscentren und zum N. opticus. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *16*(2), 317–352. <https://doi.org/10.1007/bf02062583>
- Wallon, D., Rousseau, S., Rovelet-Lecrux, A., Quillard-Muraine, M., Guyant-Maréchal, L., Martinaud, O., ... Champion, D. (2012). The french series of autosomal dominant early onset alzheimer's disease cases: Mutation spectrum and cerebrospinal fluid biomarkers. *Journal of Alzheimer's Disease*, *30*(4), 847–856. <https://doi.org/10.3233/JAD-2012-120172>
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Administration and Scoring Manual*.

- (Psychological Corporation, Ed.). https://doi.org/10.1007/978-1-4615-1185-4_2
- Wechsler, David. (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition (WAIS—IV)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- Weiler, M., Fukuda, A., Massabki, L., Lopes, T., Franco, A., Damasceno, B., ... Balthazar, M. (2014). Default Mode, Executive Function, and Language Functional Connectivity Networks are Compromised in Mild Alzheimer’s Disease. *Current Alzheimer Research*, 11(3), 274–282. <https://doi.org/10.2174/1567205011666140131114716>
- Weiler, M., Machado de Campos, B., Vieira de Ligo Teixeira, C., Casseb, R. F., Mac Knight Carletti-Cassani, A. F., Vicentini, J. E., ... Figueredo Balthazar, M. L. (2017). Intranetwork and internetwork connectivity in patients with Alzheimer disease and the association with cerebrospinal fluid biomarker levels. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 42(6), 366–377. <https://doi.org/10.1503/jpn.160190>
- Weiler, M., Northoff, G., Damasceno, B. P., & Balthazar, M. L. F. (2016). Self, cortical midline structures and the resting state: Implications for Alzheimer’s disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 68, 245–255. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.028>
- Whitfield-Gabrieli, S., Moran, J. M., Nieto-Castañón, A., Triantafyllou, C., Saxe, R., & Gabrieli, J. D. E. (2011). Associations and dissociations between default and self-reference networks in the human brain. *NeuroImage*, 55(1), 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.048>
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn : A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, 2(3), 125–141. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
- Whitwell, J.L. (2009). Voxel-Based Morphometry: An Automated Technique for Assessing Structural Changes in the Brain. *Journal of Neuroscience*, 29(31), 9661–9664. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2160-09.2009>
- Whitwell, J.L., Dickson, D. W., Murray, M. E., Weigand, S. D., Tosakulwong, N., Senjem, M. L., ... Josephs, K. A. (2012). Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer’s disease: A case-control study. *The Lancet Neurology*, 11(10), 868–877. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70200-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70200-4)
- Whitwell, J.L., Graff-Radford, J., Singh, T. D., Drubach, D. A., Senjem, M. L., Spsychalla, A. J., ... Josephs, K. A. (2017). ¹⁸F-FDG PET in Posterior Cortical Atrophy and Dementia with Lewy Bodies. *Journal of Nuclear Medicine*, 58(4), 632–638. <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.179903>
- Whitwell, J.L., Graff-Radford, J., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Machulda, M. M., Senjem, M. L., ... Josephs, K. A. (2018). Imaging correlations of tau, amyloid, metabolism, and atrophy in typical and atypical Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s and Dementia*, 14(8), 1005–1014. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.02.020>
- Whitwell, J.L., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Knopman, D. S., Boeve, B. F., Petersen, R. C., & Jack, C. R. (2007). 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer’s disease. *Brain*, 130(7), 1777–1786. <https://doi.org/10.1093/brain/awm112>
- Whitwell, Jennifer L, Graff-Radford, J., Tosakulwong, N., Weigand, S. D., Machulda, M., Senjem, M. L., ... Josephs, K. A. (2018). [18F]AV-1451 clustering of entorhinal and cortical uptake in Alzheimer’s disease. *Annals of Neurology*, 83(2), 248–257. <https://doi.org/10.1002/ana.25142>
- Whitwell, J.L, Jack, C. R., Kantarci, K., Weigand, S. D., Boeve, B. F., Knopman, D. S., ... Josephs, K. A. (2007). Imaging correlates of posterior cortical atrophy. *Neurobiology of Aging*, 28(7), 1051–

1061. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.026>
- Wilson, R. S., Sytsma, J., Barnes, L. L., & Boyle, P. A. (2016). Anosognosia in Dementia. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 16(9), 77. <https://doi.org/10.1007/s11910-016-0684-z>
- Wiltfang, J., Esselmann, H., Bibl, M., Hüll, M., Hampel, H., Kessler, H., ... Lewczuk, P. (2007). Amyloid β peptide ratio 42/40 but not A β 42 correlates with phospho-Tau in patients with low- and high-CSF A β 40 load. *Journal of Neurochemistry*, 101(4), 1053–1059. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04404.x>
- Wirth, M., Madison, C. M., Rabinovici, G. D., Oh, H., Landau, S. M., & Jagust, W. J. (2013). Alzheimer's disease neurodegenerative biomarkers are associated with decreased cognitive function but not amyloid in cognitively normal older individuals. *Journal of Neuroscience*, 33(13), 5553–5563. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4409-12.2013>
- Wolk, D. A., Dunfee, K. L., Dickerson, B. C., Aizenstein, H. J., & DeKosky, S. T. (2011). A medial temporal lobe division of labor: Insights from memory in aging and early Alzheimer disease. *Hippocampus*, 21(5), 461–466. <https://doi.org/10.1002/hipo.20779>
- Wolk, D. A., Signoff, E. D., & DeKosky, S. T. (2008). Recollection and familiarity in amnesic mild cognitive impairment: A global decline in recognition memory. *Neuropsychologia*, 46(7), 1965–1978. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.01.017>
- Wong, S., Irish, M., Leshikar, E. D., Duarte, A., Bertoux, M., Savage, G., ... Hornberger, M. (2017). The self-reference effect in dementia: Differential involvement of cortical midline structures in Alzheimer's disease and behavioural-variant frontotemporal dementia. *Cortex*, 91, 169–185. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.09.013>
- Xia, C., Makarets, S. J., Caso, C., McGinnis, S., Gomperts, S. N., Sepulcre, J., ... Dickerson, B. C. (2017). Association of in vivo [18F]AV-1451 tau PET imaging results with cortical atrophy and symptoms in typical and atypical Alzheimer disease. *JAMA Neurology*, 74(4), 427–436. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2016.5755>
- Yao, Z., Hu, B., Zhao, L., & Liang, C. (2011). *Analysis of Gray Matter in AD Patients and MCI Subjects Based Voxel-Based Morphometry*.
- Yu, C., Zhou, Y., Liu, Y., Jiang, T., Dong, H., Zhang, Y., & Walter, M. (2011). Functional segregation of the human cingulate cortex is confirmed by functional connectivity based neuroanatomical parcellation. *NeuroImage*, 54(4), 2571–2581. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.018>
- Zamboni, G., Drazich, E., McCulloch, E., Filippini, N., Mackay, C. E., Jenkinson, M., ... Wilcock, G. K. (2013). Neuroanatomy of impaired self-awareness in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cortex*, 49(3), 668–678. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.04.011>
- Zhan, Y., Ma, J., Xu, K., Ding, Y., Cui, Y., Yang, Z., & Liu, Y. (2016). Impaired episodic memory network in subjects at high risk for Alzheimer's disease. *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS, 2016-Octob*, 4017–4020. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2016.7591608>
- Zhu, H., Zhou, P., Alcauter, S., Chen, Y., Cao, H., Tian, M., ... Gao, W. (2016). Changes of intranetwork and internetwork functional connectivity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Journal of Neural Engineering*, 13(4), 1–12. <https://doi.org/10.1088/1741-2560/13/4/046008>
- Zysset, S., Huber, O., Ferstl, E., & Yves Von Cramon, D. (2002). The Anterior Frontomedian Cortex and Evaluative Judgment: An fMRI Study. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.1008>

Annexes

VIII Annexes

VIII.1	ANNEXES GÉNÉRALES	251
VIII.1.1	Échelle d'évaluation des difficultés cognitives (Mac Nair et Khan) – Version Participant	251
VIII.1.2	Échelle d'évaluation des difficultés cognitives (Mac Nair et Khan) – Version Aidant	253
VIII.2	ANNEXES ISSUES DE L'ÉTUDE 1	255
	<i>Table 1: Spearman correlation analysis between the anosognosia score and neuropsychological assessments in AD patients</i>	255
	<i>Figure 1: Regions showing less density of grey matter (A) and hypometabolism (B) in patients with AD in comparison to healthy controls</i>	256
	<i>Figure 2: Correlation between the anosognosia score and MRI scans</i>	257
	<i>Figure 3: Distribution of the anosognosia score in the Alzheimer's Disease group</i>	258
VIII.2.1	Additional analyses	259
	<i>Table 2: Brain areas correlated with cognitive functions on MRI imaging</i>	259
VIII.3	ANNEXES ISSUES DE L'ÉTUDE 4	260
VIII.3.1	French version of PCA questionnaire	260
VIII.3.2	English version of PCA questionnaire	262
VIII.3.3	Details on the composition of visual and gestural complaint sub-scores	263
VIII.3.4	Description of complete visual and gestural assessment	264
	<i>Table 3: Visual and gestural performance for each PCA patient</i>	265
	<i>Table 4: Combined ROIs from Desikan-Killiany-Tourville atlas</i>	266
	<i>Table 5: Cognitive performance for each PCA patient</i>	267
	<i>Table 6: FDG uptake and hemispheric asymmetry index in regions of interest</i>	268

VIII.1 ANNEXES GÉNÉRALES

VIII.1.1 Échelle d'évaluation des difficultés cognitives (Mac Nair et Khan) – Version Participant

Consigne : Voici une liste de difficultés que chacun peut rencontrer dans la vie quotidienne. Mettez une croix dans la colonne correspondant à la fréquence avec laquelle vous avez rencontré ces difficultés dans les 3 dernières semaines.

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
1 J'ai des difficultés à me souvenir des numéros de téléphone familiers					
2 J'oublie où j'ai posé mes lunettes, mes clefs, mon porte-monnaie, mes papiers					
3 Quand je suis interrompu(e) dans une lecture, j'ai du mal à retrouver où j'en étais					
4 Quand je fais des courses, j'ai besoin d'une liste écrite					
5 J'oublie des rendez-vous, des réunions, ou des engagements					
6 J'oublie de téléphoner quand on m'a demandé de rappeler					
7 J'ai du mal à mettre une clef dans la serrure					
8 J'oublie en cours de route des courses que je voulais faire					
9 J'ai du mal à me rappeler le nom des gens que je connais					
10 J'ai du mal à rester concentré sur un travail ou une occupation					
11 J'ai du mal à raconter une émission que je viens de voir à la télévision					
12 J'ai du mal à exprimer clairement ce que je veux dire					
13 Je n'arrive pas à reconnaître des gens que je connais					
14 Il m'arrive d'avoir un mot sur le bout de la langue et de ne pas pouvoir le sortir					
15 J'ai du mal à retrouver le nom des objets					
16 J'ai du mal à comprendre ce que je lis					
17 J'ai du mal à suivre la conversation des autres					
18 J'oublie le nom des gens juste après qu'ils m'ont été présentés					
19 Je perds le fil de mes idées en écoutant quelqu'un d'autre					

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
20 J'oublie les différentes étapes de recettes de cuisine que je connais bien et je dois les vérifier					
21 J'oublie quel jour de la semaine nous sommes					
22 J'oublie de boutonner ou de tirer la fermeture éclair de mes vêtements					
23 J'ai besoin de vérifier une fois ou deux si j'ai bien fermé la porte, coupé le gaz					
24 Je fais des erreurs en écrivant, ou en faisant des calculs					
25 J'ai du mal à fixer mon esprit sur quelque chose de précis					
26 J'ai besoin de me faire répéter plusieurs fois les choses que je dois faire					
27 J'oublie les ingrédients quand je fais la cuisine					
28 J'ai des difficultés à manipuler les boutons, les fermetures, éclair, les ciseaux, les capsules de bouteilles					
29 J'ai du mal à ranger mes vêtements à la bonne place					
30 J'ai du mal à coudre ou à raccommoder					
31 J'ai du mal à fixer mon esprit sur ce que je lis					
32 J'oublie immédiatement ce que les gens viennent de me dire					
33 Quand je me promène, j'oublie par où je suis passé(e)					
34 J'ai du mal à savoir si l'on m'a rendu correctement la monnaie					
35 J'oublie de faire certaines démarches connues, de payer des factures, de déposer des chèques, d'affranchir ou poster du courrier					
36 Je dois faire les choses plus lentement qu'avant pour être sûr(e) de les faire bien					
37 J'ai par moments, l'impression d'avoir la tête vide					
38 J'oublie quel jour du mois nous sommes					
39 J'ai du mal à utiliser des outils (marteau, pinces.) pour de petites réparations.					

VIII.1.2 Échelle d'évaluation des difficultés cognitives (Mac Nair et Khan) – Version Aidant

Consigne : Voici une liste de difficultés que chacun peut rencontrer dans la vie quotidienne. Mettez une croix dans la colonne correspondant à la fréquence avec laquelle vous avez rencontré ces difficultés chez votre proche dans les 3 dernières semaines.

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
1 Il/elle a des difficultés à se souvenir des numéros de téléphone familiers					
2 Il/elle oublie où il/elle a posé ses lunettes, ses clefs, son porte-monnaie, ses papiers					
3 Quand il/elle est interrompu(e) dans une lecture, il/elle a du mal à retrouver où il/elle en était					
4 Quand il/elle fait des courses, il/elle a besoin d'une liste écrite					
5 Il/elle oublie des rendez-vous, des réunions, ou des engagements					
6 Il/elle oublie de téléphoner quand on lui a demandé de rappeler					
7 Il/elle a du mal à mettre une clef dans la serrure					
8 Il/elle oublie en cours de route des courses qu'il/elle voulait faire					
9 Il/elle a du mal à me rappeler le nom des gens qu'il/elle connaît					
10 Il/elle a du mal à rester concentré sur un travail ou une occupation					
11 Il/elle a du mal à raconter une émission que il/elle vient de voir à la télévision					
12 Il/elle a du mal à exprimer clairement ce qu'il/elle veut dire					
13 Il/elle n'arrive pas à reconnaître des gens qu'il/elle connaît					
14 Il/elle lui arrive d'avoir un mot sur le bout de la langue et de ne pas pouvoir le sortir					
15 Il/elle a du mal à retrouver le nom des objets					
16 Il/elle a du mal à comprendre ce qu'il/elle lit					
17 Il/elle a du mal à suivre la conversation des autres					
18 Il/elle oublie le nom des gens juste après qu'ils lui ont été présentés					
19 Il/elle perd le fil de ses idées en écoutant quelqu'un d'autre					

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
20 Il/elle oublie les différentes étapes de recettes de cuisine qu'il/elle connaît bien et il/elle doit les vérifier					
21 Il/elle oublie quel jour de la semaine nous sommes					
22 Il/elle oublie de boutonner ou de tirer la fermeture éclair de ses vêtements					
23 Il/elle a besoin de vérifier une fois ou deux s'il/elle a bien fermé la porte, coupé le gaz					
24 Il/elle fait des erreurs en écrivant, ou en faisant des calculs					
25 Il/elle a du mal à fixer son esprit sur quelque chose de précis					
26 Il/elle a besoin de se faire répéter plusieurs fois les choses qu'il/elle doit faire					
27 Il/elle oublie les ingrédients quand il/elle fait la cuisine					
28 Il/elle a des difficultés à manipuler les boutons, les fermetures, éclair, les ciseaux, les capsules de bouteilles					
29 Il/elle a du mal à ranger ses vêtements à la bonne place					
30 Il/elle a du mal à coudre ou à raccommoder					
31 Il/elle a du mal à fixer son esprit sur ce qu'il/elle lit					
32 Il/elle oublie immédiatement ce que les gens viennent de lui dire					
33 Quand il/elle se promène, il/elle oublie par où il/elle est passé(e)					
34 Il/elle a du mal à savoir si l'on lui a rendu correctement la monnaie					
35 Il/elle oublie de faire certaines démarches connues, de payer des factures, de déposer des chèques, d'affranchir ou poster du courrier					
36 Il/elle doit faire les choses plus lentement qu'avant pour être sûr(e) de les faire bien					
37 Il/elle a par moments, l'impression d'avoir la tête vide					
38 Il/elle oublie quel jour du mois nous sommes					
39 Il/elle a du mal à utiliser des outils (marteau, pinces.) pour de petites réparations.					

VIII.2 ANNEXES ISSUES DE L'ETUDE 1

Table 1: Spearman correlation analysis between the anosognosia score and neuropsychological assessments in AD patients

	<i>r</i>	<i>p</i> value
Demographic factors		
Age	0.27	NS
Level of education (years)	0.22	NS
Cognitive level		
MMSE (/30)	-0.39	NS
Memory functions		
<i>Visual memory</i>		
RBMT III (Total corrected answers, /30)	-0.36	NS
<i>Verbal memory</i>		
RBMT III (Total corrected answers, /50)	-0.16	NS
FCSRT (Sum of free recalls, /48)	0.27	NS
FCSRT (Sum of free & cued recalls, /48)	-0.01	NS
<i>Spatial memory</i>		
RBMT III (Total corrected answers, /26)	-0.05	NS
<i>Prospective memory</i>		
RBMT III (Total corrected answers, /12)	0.39	NS
<i>Ability to learn a new task</i>		
RBMT III (Total corrected answers, /68)	-0.14	NS
Executive functions		
<i>Flexibility</i>		
TMT B-A, time	0.23	NS
<i>Inhibition</i>		
Stroop test, interference score (IS), time	0.30	NS
<i>Initiation</i>		
Phonologic fluency (P)	-0.32	NS
Semantic fluency (Animals)	-0.35	NS
<i>Verbal working memory</i>		
Digit span, forward (/16)	0.12	NS
Digit span, backward (/16)	-0.02	NS
Processing speed		
Stroop denomination, time	-0.07	NS
Stroop reading, time	-0.01	NS
TMT A, time	0.22	NS
Language		
<i>Naming (/36)</i>	-0.18	NS
Praxis		
<i>Gestural praxis (/23)</i>	-0.12	NS
Behavioral assessment		
<i>Depression Scale (/38)</i>	0.04	NS
<i>Apathy (/36)</i>	0.23	NS
Autonomy		
ADL (/6)	-0.43	NS
IADL (/8)	-0.42	NS

Abbreviations: MMSE = Mini Mental State Examination; RBMT III = Rivermead Behavioral Memory Test III; FCSRT = Free and Cued Selective Reminding Test; TMT = Trail Making Test; ADL = Activities of Daily Living Questionnaire; IADL = The Lawton Instrumental Activities of Daily Living Scale

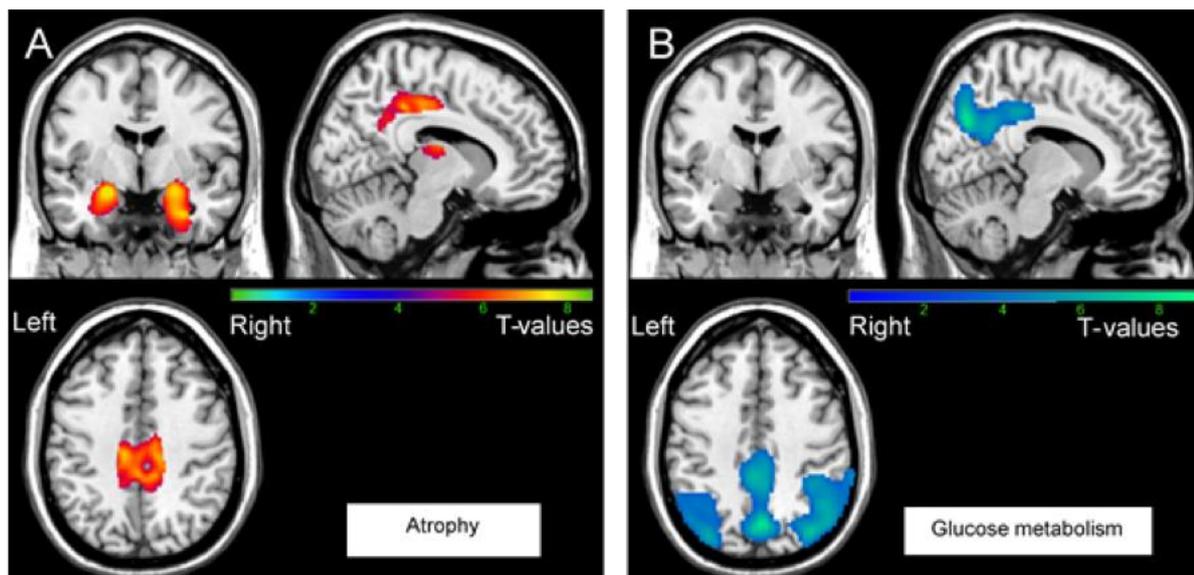


Figure 1: Regions showing less density of grey matter (A) and hypometabolism (B) in patients with AD in comparison to healthy controls

Results were obtained from 27 T1-3D scans (A) and 28 FDG-PET scans (B). The statistical threshold is $p_{FWE-corr} < 0.05$ ($k > 200$ voxels)

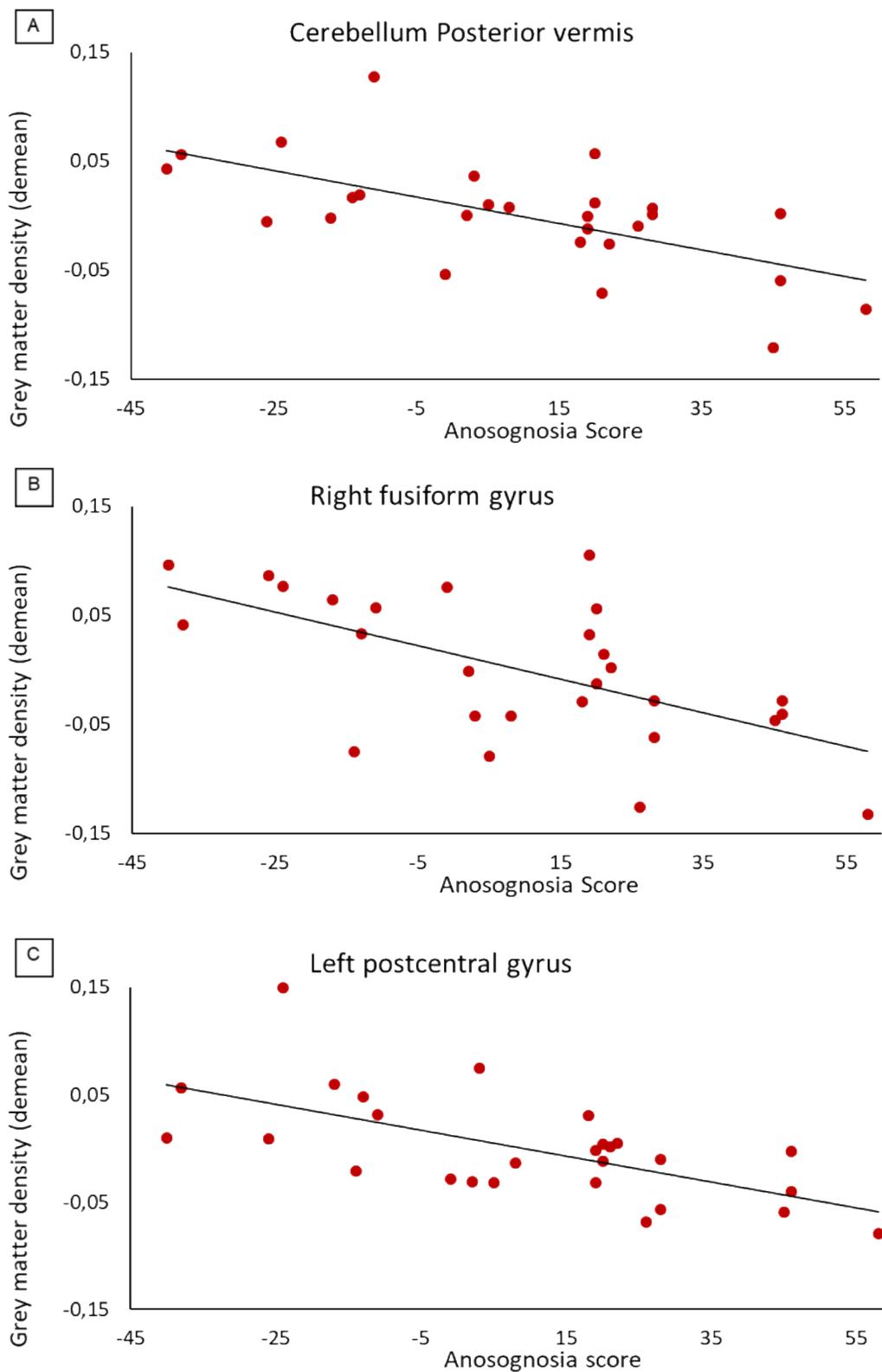


Figure 2: Correlation between the anosognosia score and MRI scans

Results were obtained from 27 T1-3D scans in Alzheimer's disease patients. The statistical threshold is $p_{uncorr} < 0.001$ ($k > 70$ voxels). Correlations are realized on the whole cluster of the Cerebellum (A), right fusiform gyrus (B) and the left postcentral gyrus (C) after extraction of data with MARSBAR.

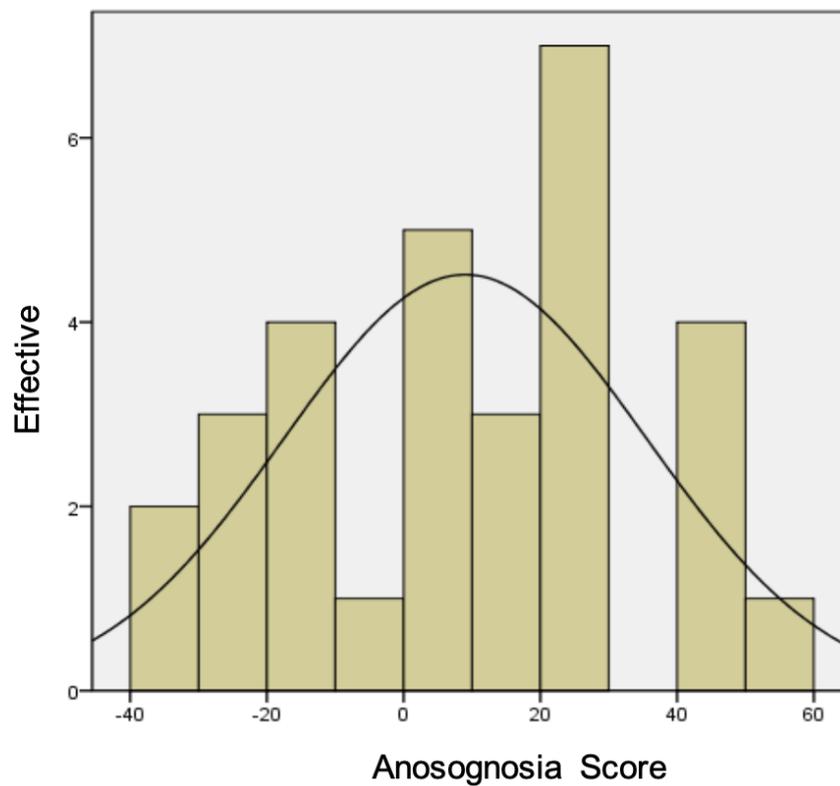


Figure 3: Distribution of the anosognosia score in the Alzheimer's Disease group
Histogram shows the normal distribution of the anosognosia score in the Alzheimer's disease patients (n=30).

VIII.2.1 Additional analyses

In order to verify: (i) there is a consistent link between alterations found in our patients and imaging pattern and (ii) that the alteration of the dorsal anterior cingulate cortex, posterior vermis, postcentral and fusiform are specific to the phenomenon of anosognosia, we correlated memory functions (FCSRT (Sum of free & cued recalls, /48)) and phonologic fluencies with grey matter density and metabolism. Results are shown in table 2 below.

Table 2: Brain areas correlated with cognitive functions on MRI imaging

Neuropsychological assessment	MNI coordinates (x; y; z)	Number of voxels	T	Anatomical structures
FCSRT (Sum of free & cued recalls, /48)	27; -38; -3	328	5.04	Right hippocampus
	-23; -39; 0	139	4.13	Left hippocampus
	18; -47; -12	180	4.05	Right visual cortex associative
Phonologic fluency (letter P)	-24; 51; 27	1574	5.74	Left anterior prefrontal cortex
	60; -50; 30	293	5.44	Right gyrus angular
	-51; -36; 20	359	4.16	Left gyrus supramarginal
	50; -14; -3	233	3.65	Right superior temporal gyrus
	-2; 53; -14	309	3.60	Left orbitofrontal gyrus
	6; -24; 42	80	3.45	Right dorsal posterior cingulate

Table 2 shows brain areas significantly correlated with FCSRT and phonologic fluency on MRI modality. We didn't find correlations of FCSRT and phonologic fluency with metabolism (FDG-PET scans). Abbreviation: FCSRT = Free and Cued Selective Reminding

VIII.3 ANNEXES ISSUES DE L'ETUDE 4

VIII.3.1 French version of PCA questionnaire

Score Total du Q-ACP (nombre de oui) = / 32		
Secteurs	Symptômes à rechercher	Réponses Oui/Non/Na
Vision	1 - Ne pas voir un objet devant soi 2 - Paradoxalement, mieux repérer les objets éloignés que les objets proches 3 - Voir flou 4 - Se tromper d'ustensiles ou d'outils, confondre les objets entre eux 5 - Ne plus reconnaître certains visages	
Regard	6 - Avoir un regard mal dirigé, dans une mauvaise direction 7 - Regard vague ou perdu	
Lieux	8 - Se perdre dans les lieux familiers (à pied, en voiture, en transports en communs) 9 - Se tromper de sortie (de pièce, de lieu, de parking...)	
Utilisation d'objets	10 - Mal utiliser outils ou ustensiles (télécommande, électroménager, machines...) 11 - Mal disposer verres, couverts et assiettes, casser beaucoup d'objets 12 - Ne plus savoir disposer ses doigts sur les touches du téléphone	
Saisie	13 - Rater un objet à saisir ou une main à serrer 14 - Tâtonner pour trouver ou prendre les objets	
Fauteuils, chaises, lit	15 - S'asseoir à l'envers ou de travers, rater le fauteuil, s'asseoir entre deux chaises, se coucher en travers du lit ou à l'envers	
Portes	16 - Ne pas trouver les poignées ou les serrures, lever la poignée au lieu de l'abaisser 17 - Heurter les portes, les chambranles, les meubles	
Voiture	18 - Ne pas voir les trottoirs ou une voiture devant soi, perdre sa voiture sur le parking, se tromper de voiture ou ne pas la voir 19 - En cas de conduite automobile : souvent rayer sa voiture ou celles des autres, rater les créneaux, mal évaluer les distances, rouler à gauche ou au milieu de la rue 20 - Se tromper de côté ou de portière de voiture 21 - Chercher à tâtons la poignée de la portière 22 - S'asseoir à l'envers ou de travers, voire sur le fond 23 - Ne plus savoir mettre sa ceinture de sécurité	
Vêtements	24 - Difficultés fréquentes d'habillement : se tromper de manche, avoir du mal à enfiler un pull ou une chemise, commettre des erreurs de boutonnage	
Chaussures	25 - Se tromper de chaussure ou de pied, mettre deux chaussures différentes	

French version of PCA-questionnaire (continued)

Secteurs	Symptômes à rechercher	Réponses Oui/Non/Na
Lecture	26 - Avoir l'impression que les lettres sont floues, se brouillent ou disparaissent lorsqu'on les fixe longuement 27 - Se tromper de ligne lors du passage à la ligne suivante 28 - Lire plus facilement les petites lettres que les grosses lettres	
Ecriture	29 - Mal réaliser lettres et chiffres 30 - Ne plus savoir signer 31 - Espacer les lettres, agrandir les marges, oublier barres ou accents, disperser les mots, onduler les lignes 32 - Faire des fautes d'orthographe	

The visual complaint sub-score (/15) and the gestural complaint sub-score (/9) were calculated using the questions highlighted in orange and green, respectively.

VIII.3.2 English version of PCA questionnaire

Total Q-ACP Score (number of positive answers) = / 32		
Sectors	Symptoms to test for	Answers Yes/No/NA
Vision	1 – Cannot see an object in front of you 2 - Paradoxically, distant objects are more discernible than those close to you 3 – Blurred vision 4 – Confusion of utensils/tools, object confusion 5 – You no longer recognise certain faces	
Look	6 – Poorly directed look, in the wrong direction 7 – Vague or lost look	
Location	8 – Lose yourself in familiar locations (on foot, by car, on public transport) 9 - Take the wrong exit (room, location, car park, etc.)	
Use of objects Grasp	10 – Incorrect use of tools or utensils (remote control, electrical appliances, machines, etc.) 11 – Poor handling of glasses, cutlery and plates; you break many objects 12 – You no longer know how to position your fingers on the telephone keypad	
Grasp	13 – Miss an object to be picked up or a hand to be shaken 14 – Fumble around to find or grasp objects	
Armchairs, chairs, bed	15 – Sit at the opposite end or across, miss the armchair, sit down between two chairs, lie across the bed or upside down	
Doors	16 – Unable to find handles or locks, lift the handle instead of lowering it 17 – Bump into doors, door frames and furniture	
Car	18 – Do not see pavements or a car in front of you, lose your car in the car-park, go to the wrong car or do not see the car 19 – When driving: often scratch your car or cars of other people, miss slots, misjudge distances, drive to the right or in the middle of the road 20 – Go to the wrong side or car door 21 – Fumble for the door handle 22 – Sit upside down or across, even at the bottom 23 – No longer knows how to put on a safety belt	
Clothing	24 – Frequent problems dressing: miss the sleeve, find it difficult to put on a jumper or shirt, do buttons up incorrectly	
Shoes	25 – Mistake the shoe or foot, put on two different shoes	
Reading	26 – Have the impression that the letters are blurred, become scrambled or disappear when you look at them for a prolonged period 27 – Miss a line when moving to the next line	

English version of PCA-questionnaire (continued)

Sectors	Symptoms to test for	Answers Yes/No/NA
Reading	28 – Read small letters more easily than big letters	
Writing	29 – Poor composition of letters and figures 30 – No longer knows how to sign 31 – Leave spaces between letters, enlarge the margins, forget bars or accents, separate/scatter words, wavy lines 32 – Make spelling mistakes	

The visual complaint sub-score (/15) and gestural complaint sub-score (/9) were calculated using the questions highlighted in orange and green, respectively.

VIII.3.3 Details on the composition of visual and gestural complaint sub-scores

The visual complaint sub-score (/15) was calculated using questions 1 to 7, 13, 14, 16, 18, 21 and 26 to 28. The gestural complaint sub-score (/9) was calculated using questions 10 to 12, 15, 20 and 22 to 25. Eight questions were not selected either because they were not applicable to all patients (e.g. questions 19) or because they were not consistent with one of the sub-scores (questions 8, 11, 17, 29, 30, 31 and 32).

VIII.3.4 Description of complete visual and gestural assessment

PCA patients underwent a visual function assessment using the Visual Object and Space Perception battery (VOSP) (Bonello et al., 1997; Rapport et al., 2002) and the Visual Gnosies Assessment Protocol (PEGV) (A Agniel, Joannette, Doyon, & Duchéin, 1987). Primary visual capacities were assessed using the *Shape Detection Screening* test of the VOSP battery. Visuo-perceptive functions were assessed with the following 3 tests taken from the VOSP battery: *Incomplete Letters* test assessing the ability to identify shapes, *Silhouettes* test assessing the capacity to identify objects depicted from unusual perspectives and the *Object Decision* test assessing the capacity to select the silhouette drawing of a real object from three nonsense objects. The *Identical Figures* and *Entangled Figures* tests from the PEGV battery were also used to assess visuo-perceptive functions and, more precisely, simultagnosia. Visuospatial functions were evaluated with the *Dot Counting* test to identify the number of stimuli presented in random array, *Position Discrimination* and *Number Location* tests to discriminate relative spatial position and the *Cube Analysis* test to assess the ability to interpret three-dimensional space represented in two dimensions. Gestural functions were also evaluated by Mahieux's test (Mahieux-Laurent et al., 2009) with *symbolic gestures*, *pantomimes* and *Imitation of meaningless gestures*.

Patients who failed at the example phase or who could not complete the test due to considerable impairment were deemed untestable. Tests with more than 5 untestable patients (representing 1/3 of patients) were removed from the analyses. Therefore, the following tests were not included in the analyses: 5 visual tests [*number location* ($n=7$), *cube analysis* ($n=8$), *incomplete letters* ($n=6$), *identical figures* ($n=6$), *entangled figures* ($n=12$) and *imitation of meaningless gestures* ($n=8$)].

The performance of each of the afore-mentioned tests are described in detail in the below **Appendix-Table 3**.

Table 3: Visual and gestural performance for each PCA patient

Patient Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	PCA Median [IQR]	N below 5 th %ile (%)
PCA-Q																	
Total /32	15	10	25	26	27	8	18	17	19	12	10	27	9	14	19	17 [11]	
Visual questions /15	6	6	10	11	14	4	7	6	11	6	6	12	7	5	9	7 [4.5]	
Gestural questions /9	5	2	7	7	5	2	6	5	4	3	1	8	0	3	8	5 [4]	
Visuoperceptive Functions																	
<i>VOSP Battery</i>																	
Incomplete Letters /20	UT	2	9	UT	UT	10	14	10	10	12	UT	UT	13	18	UT	10 [3]	14 (93.3%)
<i>PEGV Battery</i>																	
Identical Figures	2	2	8	UT	UT	UT	4	UT	2	4	2	UT	9	10	UT	4 [6]	13 (86.7%)
Entangled Figures	UT	UT	25	UT	29	34	UT	29 [4.5]	14 (93.3%)								
Visuospatial Functions																	
<i>VOSP Battery</i>																	
Number Location /10	UT	5	9	UT	UT	UT	6	2	9	4	UT	UT	10	8	UT	7 [4.3]	11 (73.3%)
Cube Analysis /10	UT	0	6	UT	UT	UT	UT	2	2	3	UT	UT	8	9	UT	3 [5]	13 (86.7%)
Gestural Functions																	
<i>Mahieux Tests</i>																	
Abstract gestures /8	UT	2	6	UT	UT	UT	UT	8	4	6	UT	UT	5	8	UT	6 [2.5]	13 (86.7%)

Raw scores for each patient are presented, along with the median and interquartile group range. Number and percentage of PCA patients with scores below the 5th percentile are reported when possible

Abbreviations: PCA, Posterior Cortical atrophy; IQR, Inter-quartile Range; PCA-Q, Posterior Cortical Atrophy Questionnaire; VOSP, Visual Object and Space Perception Battery; PEGV, Visual Gnosies Assessment Protocol; UT, Untestable

Table 4: Combined ROIs from Desikan-Killiany-Tourville atlas

Combined Region	Atlas Labels	Atlas Labels Names
Frontal	1003, 1012, 1014, 1018, 1019, 1020, 1027, 1028, 1032, 2003, 2012, 2014, 2018, 2019, 2020, 2027, 2028, 2032	Left caudal middle frontal cortex, left lateral orbitofrontal cortex, left medialorbitofrontal cortex, left parsopercularis cortex, left parsorbitalis cortex, left parstriangularis cortex, left rostralmiddlefrontal cortex, left superiorfrontal cortex, left frontalpole cortex Right caudalmiddlefrontal cortex, right lateralorbitofrontal cortex, right medialorbitofrontal cortex, right parsopercularis cortex, right parsorbitalis cortex, right parstriangularis cortex, right rostralmiddlefrontal cortex, right superiorfrontal cortex, right frontalpole cortex
Lateral Temporal	1001, 1009, 1015, 1030, 1034, 2001, 2009, 2015, 2030, 2034	Left bankssts cortex, left inferior temporal cortex, left middle temporal cortex, left superior temporal cortex, left transverse temporal cortex Right bankssts cortex, right inferior temporal cortex, right middle temporal cortex, right superior temporal cortex, right transverse temporal
Medial Temporal	17, 53 1006, 1016 2006, 2016	Left Hippocampus, Right Hippocampus Left entorhinal cortex, left parahippocampal cortex Right entorhinal cortex, right parahippocampal
Lateral Parietal	1008, 1029, 1031 2008, 2029, 2031	Left inferior parietal cortex, left superior parietal cortex, left supramarginal cortex, Right inferior parietal cortex, right superior parietal cortex, right supramarginal
Medial Parietal	1010, 1025 2010, 2025	Left isthmuscingulate cortex, left precuneus cortex Right isthmuscingulate cortex, right precuneus
Occipital	1005, 1011, 1013, 1021, 2005, 2011, 2013, 2021	Left cuneus cortex, left lateral occipital cortex, left lingual cortex, left pericalcarine cortex Right cuneus cortex, right lateral occipital cortex, right lingual cortex, right pericalcarine

These ROIs are defined by Ossenkopppele et al. (2016), from Desikan-Killiany-Tourville atlas

Table 5: Cognitive performance for each PCA patient

Patient Number	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	PCA Median [IQR]	N below 5 th %ile (%)	
General Functions																		
MMSE /30	17	20	24	9	15	14	28	22	25	20	15	15	23	25	12	20 [8.5]		
FCSRT (Sum of free recalls, /48)	UT	19	16	UT	UT	UT	26	15	21	UT	15	UT	26	35	UT	20 [10.3]		
FCSRT (Sum of free & cued recalls, /48)	UT	45	47	UT	UT	UT	46	36	38	UT	34	UT	43	45	UT	44 [7.75]		
Digit Span (Forward)	5	4	6	4	5	4	6	5	5	5	4	5	6	5	4	5 [1]		
Digit Span (Backward)	2	2	4	2	3	2	3	2	4	4	UT	3	5	4	UT	3 [2]		
WAIS IV, Similarities (/36)	8	12	20	14	UT	15	19	16	23	16	8	19	20	27	UT	17.5 [5.5]		4 (26.6%)
Language Functions																		
“P” Fluency	12	14	13	7	23	8	27	9	27	23	4	21	21	17	3	14 [13.5]	5 (33.3%)	
“Animals” Fluency	16	21	9	8	11	10	38	11	22	17	14	8	12	23	10	12 [9]	10 (66.6%)	
Reading /24	3	21	23	UT	UT	9	21	23	19	22	11	UT	20	24	19	20.5 [5.3]		
Dictation /13	4	3	10	UT	1	3	9	10	9	6	0	0	5	11	1	4.5 [7.5]		

Raw scores for each patient are presented, along with the median and interquartile group range. The number and percentage of PCA patients with scores below the 5th percentile are reported when possible.

Abbreviations: PCA, Posterior Cortical atrophy; IQR, Inter-quartile Range; MMSE, Mini Mental Scale Examination; FCSRT, Free and Cued Selective Reminding Test; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale; UT, Untestable

Table 6: FDG uptake and hemispheric asymmetry index in regions of interest

		Healthy Controls		PCA Patients	
		SUVR (median)	AI (%)	SUVR (median)	AI (%)
Frontal Cortex	Left	1.03	-1.46	0.79	1.63
	Right	1.06		0.76	
Lateral Temporal Cortex	Left	1.00	-1.3	0.57	17.55
	Right	1.02		0.52	
Medial Temporal Cortex	Left	0.72	4.62	0.56	11.31
	Right	0.69		0.51	
Lateral Parietal Cortex	Left	1.04	0.46	0.48	22.65
	Right	1.04		0.38	
Medial Parietal Cortex	Left	1.26	7.26	0.68	16.76
	Right	1.18		0.52	
Occipital Cortex	Left	1.19	0.72	0.59	34.93
	Right	1.18		0.45	

A hemispheric asymmetry index (AI) was calculated for each region of interest using the formula:
 $AI [\%] = -200 \times (R - L) / (R + L)$.

Abbreviations: SUVR, Standardized Uptake Value Ratio; AI cortex, Asymmetry Index

Substrats cognitifs et neuronaux de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer typique et atypique Étude en neuropsychologie et imagerie multimodale

Laura GUERRIER

Directeurs : Jérémie PARIENTE et Patrice PÉРАН

Résumé : La non-conscience de ses propres symptômes est un phénomène fréquemment retrouvé dans la maladie d'Alzheimer (MA). Ce phénomène appelé anosognosie, principalement reporté dans la forme typique de la MA, implique une absence de conscience de ses propres difficultés cognitives pouvant conduire d'une part, à des situations de mise en danger de la part du patient, et d'autre part, à un retard de diagnostic. L'origine de ce phénomène étant encore débattue, trois études se sont ici portées sur l'étude des substrats cognitifs et neuronaux de ce phénomène dans la forme typique de la maladie d'Alzheimer. Les investigations menées en imagerie structurelle et métabolique ont pu mettre en évidence une altération du cortex cingulaire antérieur dorsal en lien avec ce phénomène d'anosognosie. L'étude fonctionnelle a, quant à elle, pu mettre en évidence une diminution de la connectivité entre le précunéus et le cortex cingulaire antérieur pré-génual. Ces régions clés du réseau par défaut permettent la mise à jour du soi, maintenant ainsi un sentiment de continuité au cours du temps. Au sein d'une quatrième étude, le lien entre la méconnaissance des troubles et le retard de diagnostic a été investigué dans l'atrophie corticale postérieure. Nous avons ainsi pu mettre en évidence que la plainte visuelle et gestuelle émise par le patient ne serait pas le reflet exact de ses déficits, tant sur le plan cognitif que sur le plan métabolique. Il semblerait que dans cette forme atypique de la maladie d'Alzheimer, les patients aient également des difficultés à caractériser pleinement leurs déficits.

Mots clés : Anosognosie, Imagerie multimodale, Neuropsychologie, Métacognition, Maladie d'Alzheimer, Atrophie Corticale Postérieure

Cognitive and neural substrates of anosognosia in typical and atypical Alzheimer's disease A study in neuropsychology and multimodal imaging

Laura GUERRIER

Directors : Jérémie PARIENTE et Patrice PÉРАН

Abstract: Lack of awareness of one's own symptoms is a phenomenon frequently found in Alzheimer's disease (AD). This phenomenon called anosognosia, mainly reported in the typical form of AD, implies a lack of awareness of one's own cognitive difficulties that can lead to situations of danger on the part of the patient, on the one hand, and a delayed diagnosis on the other hand. As the origin of this phenomenon is still under debate, in the current research three studies have focused on the study of the cognitive and neural substrates of this phenomenon in the typical form of Alzheimer's disease. Investigations carried out in structural and metabolic imaging have revealed an alteration of the anterior dorsal cingulate cortex related to anosognosia. The functional study revealed a decrease in connectivity between the precuneus and the pregenual anterior cingulate cortex, key regions of the network by default allowing the self to be updated and thus maintaining a sense of continuity over time. In a fourth study, the link between lack of knowledge of the disorders and delayed diagnosis was investigated in posterior cortical atrophy. It would seem that in this atypical form of Alzheimer's disease, patients also have difficulty fully characterizing their deficits.

Keywords: Anosognosia, Multimodal imaging, Neuropsychology, Metacognition, Alzheimer's disease, Posterior cortical atrophy