



**HAL**  
open science

# Troubles positifs de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer, du stade préclinique à la démence

Geoffroy Gagliardi

► **To cite this version:**

Geoffroy Gagliardi. Troubles positifs de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer, du stade préclinique à la démence. Neurosciences [q-bio.NC]. Sorbonne Université, 2019. Français. NNT : 2019SORUS541 . tel-03139806

**HAL Id: tel-03139806**

**<https://theses.hal.science/tel-03139806>**

Submitted on 12 Feb 2021

**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.



SORBONNE  
UNIVERSITÉ



UPMC  
SORBONNE UNIVERSITÉS

## Sorbonne Université

Ecole doctorale Cerveau-Cognition-Comportement (ED3C, ED n°158)

*Institut du Cerveau et de la Moelle Épinière (ICM)*

# Troubles Positifs de la Mémoire Épisodique dans la Maladie d'Alzheimer, du stade Préclinique à la Démence

Par Geoffroy GAGLIARDI

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Bruno DUBOIS et Gianfranco DALLA BARBA

Présentée et soutenue publiquement le 05 Décembre 2019

Devant un jury composé de :

Pr. Bruno Dubois	Directeur de Thèse
Pr. Gianfranco Dalla Barba	Directeur de Thèse
Pr. Claire Paquet	Rapporteur
Pr. Pascale Piolino	Rapporteur
Pr. Didier Le Gall	Examineur
Pr. Florence Pasquier	Examineur
Pr. Pascale Pradat-Diehl	Examineur



Except where otherwise noted, this work is licensed under  
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

## — Remerciements —

*Pour commencer, je tiens à remercier les membres du jury d'avoir accepté de juger ce travail.*

*Je remercie mes deux directeurs de recherche, les professeurs Bruno Dubois et Gianfranco Dalla Barba. Le premier pour son expertise, ses raisonnements et questionnements enrichissants concernant la Maladie d'Alzheimer ; le second pour son érudition généreusement partagée dans le domaine de la mémoire, ainsi que ses conseils et échanges scientifiques réguliers et toujours intéressants.*

*Je tiens à remercier les Professeurs Claire Paquet et Pascale Piolino qui ont accepté de participer à mes comités de suivi de thèse, durant lesquels elles m'ont prodigué de précieux conseils, et d'être rapporteurs de ce manuscrit. Merci également aux Professeurs Pascale Pradat-Diehl, Florence Pasquier et Didier Le Gall d'apporter leur expertise et regard critique sur ce travail.*

*J'adresse également toute ma reconnaissance aux Docteurs Valentina La Corte et Stéphane Epelbaum pour leur rôle indispensable et leur travail d'encadrement. Je remercie donc Valentina pour son implication, son aide, ses conseils scientifiques et, au-delà du simple cadre de la recherche, pour sa présence chaleureuse. Je remercie également Stéphane qui, aussi brillant que solaire et bienveillant, fut d'une aide précieuse dans et hors du cadre de la recherche. Je le remercie aussi pour les voies qu'il m'aura indiquées, pour les portes qu'il m'aura entrouvertes, pour les océans qu'il m'aura permis de traverser.*

*Merci à ceux qui ont eu la patience et la passion de me transmettre une part de leurs connaissances, outils et compétences en matière d'imagerie cérébrale. Je pense notamment aux membres du CATI (dont le Professeur Marie-Odile Habert, Hugo Bertin et Maxime Locatelli) et de l'équipe Aramis (dont notamment le Professeur Olivier Colliot, Ninon Burgos et Alexandre Routier) qui ont pris le temps de me former avec talent et pédagogie.*

*Concernant la genèse de ce travail, il est à noter que si un échec peut être solitaire, un achèvement, quel qu'il soit, est nécessairement le fruit d'une certaine synergie. Je tiens ainsi à témoigner toute mon affection et ma reconnaissance à celles et ceux qui ont, de près ou de loin, contribué à ce qu'il voit le jour.*

*Tout d'abord à Aurélie, clinicienne de talent et personne d'exception (et inversement), qui demeurera la majuscule d'une phrase que j'espère longue. Où que me mène ma route, elle remontra toujours à sa rencontre.*

*Merci également à Marion « Starkiller » Houot, Docteur par intermittence, statisticienne stellicide, programmeuse de choc, pédagogue d'excellence, globe-trotteuse ouverte et passionnée.*

*Merci à Christiane, gladiatrice des données, cartographe des âmes, adulte qui a conservé la fraîcheur, l'ouverture et la pureté d'esprit de l'enfant.*

*Merci à Richard, l'éminence grise d'RG3, qui a eu le courage de nous montrer la différence entre vivre et exister.*

*Merci à Bertrand, pour les parenthèses toujours trop peu nombreuses, les inlassables discussions et inénarrables fous rires ; au chevalier noir qui croyait au rayon vert.*

*Je remercie également les membres du Réseau Aloïs, et en particulier le Docteur Bénédicte Defontaines et Séverine Denolle de m'avoir accordé leur confiance et m'avoir permis de conserver*

*ce précieux contact avec la clinique. Merci à elles pour leur bienveillance mais également leur courage, enthousiasme et pugnacité, pour moi, exemplaires.*

*Du reste, beaucoup de gens pourraient figurer au tableau des remerciements. Étant spécialisé dans la mémoire, j'ai aujourd'hui peur d'en manquer (ou bien de produire quelque faux souvenirs). Dans un inventaire à la Prévert, je remercie ici mes collègues de l'IM2A, les anosognosiques (Luisa et Federica), les autres membres du Data Lab (Samir et Clara), les partenaires de congrès (Carole, Marcel, Sarah, Alexandre, Junhao, Manon, Thomas, Andrea, Simone, Enrica, Patrizia, Timothy, Lara, Maxime, Marie-Christine), ma famille (Maman, Vincent, mais aussi Rosa et Dominique, et tous les autres bien sûr), mes normands pariso-pyrénéens favoris (Carole Patrick, Florian et aux autres, à deux ou quatre pattes), mes amis et tant d'autres pour leur présence et leur soutien.*

*Un immense merci à Martine, Marion, Gaëlle, Claire, Myriam, Marie-Renée, Daniel et ceux déjà cités qui ont aidé à la relecture.*

*Merci à l'ensemble des participants aux études présentées ici. Ils sont à la fois l'origine et l'objectif de nos travaux.*

*Enfin, irradiant de toutes ses qualités, pour sa patience, sa bienveillance, son soutien inconditionnel depuis toutes ces années et plus encore durant ces trois ans, je remercie Rozenn. Victor Hugo disait que les mots manquaient à l'émotion. Ils semblent en effet bien creux pour exprimer l'ampleur de ma reconnaissance. Du début à la fin, et au-delà même, merci pour tout et bien plus encore.*



*À mon père, car  
« J'ai dans les bottes des montagnes de questions  
Où subsiste encore ton écho »*

Troubles Positifs de la Mémoire  
Épisodique dans la Maladie d'Alzheimer,  
du stade Préclinique à la Démence

*Geoffroy Gagliardi*



# Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>1</b>
<b>I</b>	<b>Prolégomènes</b>	<b>9</b>
<b>2</b>	<b>Propédeutique d'une science de la mémoire</b>	<b>11</b>
2.1	Un peu d'Histoire . . . . .	12
2.2	Mémoire ou Mémoires? . . . . .	17
2.2.1	Mémoire Déclarative et Non-Déclarative . . . . .	19
2.2.2	Amnésie Rétrograde, Antérograde, et la Loi de Ribot . . . . .	22
2.2.3	Mémoire à Court Terme <i>versus</i> Mémoire à Long Terme . . . . .	24
2.2.3.1	Mémoires à Court Terme et de Travail . . . . .	24
2.2.3.2	Mémoires à Long Terme . . . . .	28
2.3	Neuroanatomie chronologique du souvenir déclaratif . . . . .	34
2.4	Modélisations Mnésiques . . . . .	45
2.4.1	Les Conceptions Comportementales : Kaléïdoscope Mnésique . . . . .	45
2.4.2	Exemple de Vision Holistique . . . . .	50
2.5	Trous noirs et Distorsions du Temps . . . . .	52
2.5.1	Sur les rives du Léthé . . . . .	53
2.5.2	<i>Post hoc ergo ante hoc</i> . . . . .	57
2.6	Les maladies de la mémoire . . . . .	63

<b>3</b>	<b>La Maladie d'Alzheimer</b>	<b>65</b>
3.1	Historique . . . . .	65
3.2	Stade Clinique de la Maladie . . . . .	68
3.2.1	Forme Typique, Présentation Amnésique . . . . .	74
3.2.1.1	Atteinte de la Mémoire Épisodique . . . . .	74
3.2.1.2	Atteintes Cognitives Non-Mnésiques . . . . .	78
3.3	Aspects Biologiques . . . . .	81
3.3.1	Amyloïdose . . . . .	85
3.3.2	Tauopathie . . . . .	91
3.3.3	Neurodégénérescence . . . . .	96
3.3.4	Neurotransmission . . . . .	98
3.3.5	La MA : une double Protéinopathie . . . . .	99
3.3.6	L'Hypothèse de la Cascade Amyloïde . . . . .	102
3.3.7	Critiques et Remises en Cause de la Cascade Amyloïde . . . . .	106
3.3.8	Facteurs de Risques/Protections . . . . .	110
3.3.8.1	Les Facteurs de Risques Génétiques . . . . .	111
3.3.8.2	Facteurs de Risques Cardiovasculaires . . . . .	113
3.3.8.3	La Réserve Cognitive . . . . .	116
3.3.8.4	Influence du Mode de Vie . . . . .	120
3.4	Prise en Charge de la Maladie . . . . .	124
3.4.1	Prise en Charge Non-Pharmacologique . . . . .	124
3.4.1.1	La Stimulation Cognitive . . . . .	125
3.4.1.2	La Réhabilitation Cognitive . . . . .	126
3.4.1.3	L'Entraînement Cognitif . . . . .	127
3.4.1.4	Les Méthodes Alternatives . . . . .	129
3.4.1.5	Conclusion . . . . .	129
3.4.2	Prise en Charge Pharmacologique . . . . .	131
3.4.2.1	Traitements Focalisés sur l'Acétylcholine . . . . .	132
3.4.2.2	Traitements Focalisés sur le Glutamate . . . . .	133
3.4.2.3	Traitements de la Neuroinflammation . . . . .	134

3.4.2.4	Traitements Focalisés sur l' $A\beta$ . . . . .	134
3.4.2.5	Traitements Focalisés sur Tau . . . . .	138
3.4.3	Une Prise en Charge Combinée . . . . .	138
3.4.4	Pourquoi les médicaments échouent-ils? . . . . .	139
<b>4</b>	<b>Vers un diagnostic plus précoce</b>	<b>141</b>
4.1	Les changements biologiques précoces . . . . .	141
4.2	Les changements cognitifs précoces . . . . .	143
4.2.1	Le Stade Prodromal . . . . .	143
4.2.2	Le Stade Préclinique . . . . .	145
4.3	Accords et Dissensions . . . . .	149
<b>5</b>	<b>Objectifs</b>	<b>151</b>
<b>II</b>	<b>La MA au Stade Clinique</b>	<b>157</b>
<b>6</b>	<b>Étude 1 : Confabulations</b>	<b>159</b>
6.1	Introduction . . . . .	159
6.2	Matériel et Méthodes . . . . .	163
6.2.1	Évaluation des Confabulations . . . . .	164
6.2.2	Examen Neuropsychologique . . . . .	165
6.2.3	Analyses Statistiques. . . . .	166
6.3	Résultats . . . . .	167
6.4	Discussion . . . . .	168
<b>7</b>	<b>Étude 2 : Intrusions et Fausses Reconnaissances</b>	<b>179</b>
7.1	Introduction . . . . .	179
7.2	Matériel et Méthodes . . . . .	183
7.2.1	Population . . . . .	183
7.2.2	Mesures Cognitives . . . . .	185
7.2.3	Mesures du Liquide Céphalo-Rachidien . . . . .	186
7.2.4	Volumétrie Cérébrale . . . . .	189

7.2.5	Analyses Statistiques . . . . .	190
7.3	Résultats . . . . .	191
7.3.1	Différences Démographiques . . . . .	191
7.3.2	Analyses Comportementales . . . . .	191
7.3.3	Mesures du Liquide Céphalo-Rachidien . . . . .	193
7.3.4	Volumétrie Cérébrale . . . . .	196
7.4	Discussion . . . . .	196
 <b>III La MA au Stade Préclinique</b>		<b>205</b>
	L'étude INSIGHT-PreAD . . . . .	207
	Examens Cognitifs . . . . .	208
	Examens Biologiques . . . . .	211
	Statut Clinique des Participants . . . . .	212
	Objectifs de la Cohorte INSIGHT-PreAD . . . . .	213
 <b>8 Étude 03 : Mesures Mnésiques</b>		<b>215</b>
 <b>9 Étude 04 : Erreurs mnésiques</b>		<b>231</b>
9.1	Introduction . . . . .	231
9.2	Matériel et Méthodes . . . . .	235
9.2.1	Population . . . . .	235
9.2.2	Mesures Cognitives . . . . .	236
9.2.2.1	Intrusions . . . . .	237
9.2.2.2	Fausses Reconnaissances . . . . .	238
9.2.3	Analyses Statistiques . . . . .	239
9.3	Résultats . . . . .	241
9.3.1	Analyses centrées sur les intrusions . . . . .	241
9.3.2	Analyses centrées sur les fausses reconnaissances . . . . .	244
9.4	Discussion . . . . .	247

<b>10 Étude 05 : Sensibilité des Indices</b>	<b>259</b>
10.1 Introduction . . . . .	259
10.2 Matériel et Méthodes . . . . .	264
10.2.1 Population . . . . .	264
10.2.2 Examen Neuropsychologique . . . . .	264
10.2.3 Scores Composites . . . . .	265
10.2.4 Analyses Statistiques . . . . .	266
10.3 Résultats . . . . .	269
10.3.1 Analyses <i>ROC</i> . . . . .	269
10.3.2 <i>Partial Least Squares – Discriminant Analysis</i> . . . . .	271
10.4 Discussion . . . . .	272
<b>11 Étude 06 : Conscience du déclin cognitif</b>	<b>281</b>
11.1 Introduction . . . . .	281
11.2 Matériel et Méthodes . . . . .	286
11.2.1 Participants . . . . .	286
11.2.1.1 La Cohorte INSIGHT-PreAD . . . . .	286
11.2.1.2 La Cohorte ADNI . . . . .	287
11.2.2 Évaluation Comportementale . . . . .	287
11.2.2.1 Évaluation Mnésique Objective . . . . .	288
11.2.2.2 Fonctionnement Cognitif Subjectif . . . . .	288
11.2.2.3 Estimation de la Conscience . . . . .	289
11.2.3 Acquisition et traitement de l'imagerie cérébrale . . . . .	291
11.2.3.1 TEP Amyloïde . . . . .	291
11.2.3.2 TEP-FDG . . . . .	294
11.2.4 Analyses Statistiques . . . . .	294
11.3 Résultats . . . . .	295
11.3.1 MMR . . . . .	296
11.3.2 ACDC . . . . .	297
11.4 Discussion . . . . .	298



11.4.1 Limites . . . . .	306
11.4.2 Conclusion . . . . .	307
<b>IV Discussion</b>	<b>309</b>
L'Apport du Syndrome Confabulatoire . . . . .	312
L'Apport des Fausses Reconnaissances . . . . .	313
Résultats au Stade Clinique . . . . .	313
Résultats au Stade Préclinique . . . . .	315
L'Apport des Intrusions . . . . .	317
Résultats au Stade Clinique . . . . .	317
Résultats au Stade Préclinique . . . . .	319
Mémoire et Conscience d'un Déclin Subtil . . . . .	326
Conclusion Générale . . . . .	333
<b>V Annexes</b>	<b>339</b>
<b>Étude 03 : Matériel Supplémentaire</b>	<b>341</b>
<b>Travaux et Collaborations</b>	<b>351</b>
Articles . . . . .	351
Premier Auteur . . . . .	351
Collaborations . . . . .	351
Posters . . . . .	353
Premier Auteur . . . . .	353
Collaborations . . . . .	353
Communications Orales . . . . .	354
<b>Liste des Abréviations, sigles et symboles fréquents</b>	<b>355</b>
<b>Bibliographie</b>	<b>361</b>
<b>Résumé</b>	<b>439</b>

# Liste des tableaux

6.1	Variables démographiques des participants avec et sans confabulations . . . . .	164
6.2	Corrélations entre les confabulations et les scores cognitifs . . . . .	169
6.3	Performances à la Batterie de Confabulations . . . . .	177
6.4	Profil cognitif des participants MA avec et sans confabulations. . . . .	178
7.1	Valeurs démographiques des participants issus de la Cohorte ClinAD. . . . .	184
7.2	Valeurs des mesures du LCR par groupe. . . . .	188
7.3	Modélisations explicatives des erreurs mnésiques entre les groupes. . . . .	193
7.4	Corrélations entre les erreurs mnésiques et les indices du LCR. . . . .	195
7.5	Modélisation des erreurs mnésiques en lien avec les indices du LCR. . . . .	196
9.1	Nombre de participants par visite pour la présente étude. . . . .	236
10.1	Échantillon d'intérêt à partir de la cohorte INSIGHT-PreAD. . . . .	264
10.2	Valeurs associées aux courbes ROC pour les variables d'intérêt. . . . .	270
10.3	Table des Bootstrap Ratios. . . . .	275
11.1	Mesures utilisées dans les différentes cohortes pour la construction du MMR. . . . .	288
11.2	Comparaisons Démographiques, ADNI <i>versus</i> INSIGHT-PreAD. . . . .	297
11.3	Valeurs des Biomarqueurs par Cohortes (Post-Traitement). . . . .	297
11.4	Comparaison des MMR entre les cohortes. . . . .	299
11.5	Comparaisons inter-cohortes des valeurs du MMR. . . . .	300

11.6 Résultats des modèles de régressions du MMR. . . . .	300
11.7 Résultats de la régression multinomiale . . . . .	302
11.8 Valeurs de P associées à la régression multinomiale. . . . .	302

# Table des figures

2.1	Représentation anatomo-fonctionnelle des régions temporales médianes, d'après Dickerson & Eichenbaum (2010). PRC : Perirhinal Cortex, PHC : Parahippocampal Cortex, LEA : Lateral Entorhinal Cortex, MEA : Median Entorhinal Cortex . . . . .	37
2.2	Le Modèle SPI (Sériel, Parallèle, Indépendant) de Tulving (1995)	47
2.3	Le Modèle MNESIS ( <i>Memory NEO-Structural and Inter-Systemic</i> ), d'après Eustache & Desgranges (2008) . . . . .	48
3.1	Construction du FCSRT / RL/RI-16, d'après Gagliardi et al. (2018) . . . . .	75
3.2	Modèle dynamique de l'évolution des biomarqueurs dans la MA, d'après Jack et al. (2010) (régulièrement mis à jour). CSF = <i>Cerebro-Spinal Fluid</i> (/LCR); MRI = Magnetic Resonance Imaging (/IRM) . . . . .	100
3.3	Lésions emblématiques de la MA, d'après Masters et al. (2015) . .	102
3.4	Hypothèse de la Cascade Amyloïde, Image de Selkoe & Hardy (2016) . . . . .	105
3.5	Illustration des différents gènes impliqués dans le risque de survenue d'une MA, issue de Scheltens et al. (2016) . . . . .	114

4.1	Modèles d'évolution chronologique de la MA, d'après Dubois et al. (2018). A) Détérioration cognitive progressive pendant le stade préclinique, corollairement à l'accumulation lésionnelle; B) Compensation préclinique des lésions précédant une chute brutale dès lors qu'un seuil quantitatif d'atteinte cérébrale est franchi. . . . .	150
6.1	Proportion de confabulations dans la batterie par groupe. MA = Maladie d'Alzheimer. AS = Âgés Sains. C+ = Syndrome Confabulatoire. C- = Absence de Syndrome Confabulatoire. . . . .	170
7.1	Volumétrie des différentes ROIs . . . . .	189
7.2	Corrélations entre les différentes variables cognitives . . . . .	192
7.3	Comparaison du nombre d'erreurs mnésiques entre les groupes. . .	194
7.4	Effets de la volumétrie dans les ROIs du lobe temporal interne sur la quantité d'intrusions en fonction du diagnostic. . . . .	197
9.1	Distribution des Erreurs Mnésiques . . . . .	239
9.2	Interaction entre les biomarqueurs à travers le temps . . . . .	242
9.3	Représentation graphique de la relation entre l'amyloïdose cérébrale et le type d'intrusions (RL <i>versus</i> RI) dans l'échantillon complet . . . . .	243
9.4	Représentation graphique de l'effet conjoint de l'amyloïdose cérébrale et du métabolisme sur le nombre total d'intrusions chez les participants présentant une amyloïdose cérébrale. . . . .	245
9.5	Représentations graphiques des interactions issues de la modélisation du nombre de fausses reconnaissances (FR) dans l'échantillon total. . . . .	246
9.6	Représentations graphiques des interactions issues de la modélisation du nombre de fausses reconnaissances (FR) chez les participants présentant une amyloïdose cérébrale. . . . .	247
10.1	Courbes <i>ROC</i> des différentes mesures évaluées. . . . .	269

10.2	Distribution des valeurs de F obtenues <i>via</i> le test de permutation.	272
10.3	<i>Loadings</i> du premier axe de la PLS-DA opérée sur les quatre groupes.	273
10.4	<i>Bootstrap ratios</i> des différentes mesures injectées dans la <i>PLS-DA</i> . Ainsi qu'on le voit ici, aucun des indices n'atteint les seuils de significativité. . . . .	274
10.5	Répartition des individus sur les deux premiers axes de la <i>PLS-DA</i> , conçus à partir des variables cognitives. . . . .	274
10.6	Variance expliquée par les différents axes générés par la PLS-DA. Ce graphique met en évidence que le premier axe explique à lui seul près de 35% de la variance totale, le second n'en expliquant que 15%. Il semble ainsi approprié de n'utiliser que le premier axe du modèle ainsi généré. . . . .	275
11.1	Modèle hypothétique de la conscience des difficultés mnésiques dans la MA préclinique, d'après Vannini, Amariglio, et al. (2017).	284
11.2	Méthode de Construction du MMR. . . . .	290
11.3	Distribution théorique du MMR. . . . .	292
11.4	Répartition de l'échantillon dans les sous-groupes définis par l'ACDC.	293
11.5	Distribution du MMR (inter- et intra-cohortes). . . . .	296
11.6	Comparaisons Démographiques, ADNI <i>versus</i> INSIGHT-PreAD. . . . .	298
11.7	Distributions des biomarqueurs entre les cohortes. . . . .	299
11.8	Effets des biomarqueurs MA sur le MMR. . . . .	301



# Chapitre 1

## Introduction

De tous temps, la science a avancé en parallèle de la marche des civilisations humaines, opérant de réguliers allers et retours avec les problématiques de société. Des programmes spatiaux aux accélérateurs de particules, la démarche scientifique a permis à l'humanité d'accomplir des prouesses qui semblent largement dépasser sa condition biologique initiale. Dans cet incroyable roman des sciences, celles de la vie participent elles aussi à ces avancées spectaculaires. Ainsi, grâce aux progrès dans les divers domaines qui constituent l'étude du vivant, la médecine moderne a permis de prolonger significativement l'espérance de vie moyenne à l'échelle mondiale. Cette reculée de l'échéance fatale, associée à diverses variables sociétales, a inévitablement conduit à un phénomène de vieillissement de la population humaine globale (Fox, 2018 ; Ghika, 2008). Or cet état de fait porte avec lui son lot de difficultés nouvelles à l'échelle de l'espèce humaine. Le vieillissement s'accompagne en effet de problématiques pathologiques spécifiques et auxquelles nous devons faire face.

De multiples domaines peuvent être concernés par des fragilisations liées au passage du temps. Nous nous intéresserons plus spécifiquement aux questions en lien avec le domaine neurologique et plus précisément celui des neurosciences cognitives. *“Les neurosciences cognitives cherchent à comprendre comment l'action collective des neurones permet au cerveau humain de percevoir le monde et d'agir sur lui, de façon parfois efficace chez les personnes en bonne santé, parfois moins*



*efficace chez les patients souffrant de lésions cérébrales ou de maladies neurologiques*” (Lachaux, 2011, p. 53). Ces dernières opèrent sur trois niveaux imbriqués hiérarchiquement. On trouve par ordre croissant de complexité l’aspect comportemental (soit l’observation des interactions entre le sujet et son environnement, sa manière d’y répondre), neuronal (soit l’activité et les interactions entre différents systèmes cérébraux à diverses échelles) et enfin cognitif (soit l’interprétation théorique de l’interaction entre les mesures objectives obtenues dans les deux premiers versants ; Lachaux, 2011). L’objectif des neurosciences est d’interpréter un comportement et *in fine* d’arriver à une compréhension de ce dernier en termes biologiques *via* la modélisation cognitive.

Parmi les différents champs de recherches appartenant à cette discipline, nous nous intéresserons plus précisément à la mémoire. Pour les neurosciences, il s’agit ainsi de déterminer non seulement le fonctionnement de la mémoire (humaine ou non), mais également les objectifs qu’elle sert, son implémentation biologique, ses limites et composantes. C’est ainsi que certaines intuitions du sens commun furent désavouées. Nous verrons par exemple que l’objectif de la mémoire n’est pas, comme on pourrait le penser, de rappeler le passé mais plutôt de préparer l’avenir. De même, contrairement à ce que l’on imagine spontanément, l’oubli et le souvenir sont deux processus inhérents et d’égale importance dans le fonctionnement de la mémoire. Enfin, nous montrerons que bien loin de représenter fidèlement le vécu passé, la mémoire repose plutôt sur la base de processus de reconstruction de celui-ci. Ainsi, comme toutes les sciences, les neurosciences cognitives semblent contredire l’appréhension première des phénomènes du réel<sup>1</sup>.

Dans ce domaine en particulier, plusieurs modèles d’accès à la connaissance coexistent. Mais, au cours du 20<sup>ème</sup> siècle, c’est notamment l’étude neuropsychologique de patients qui constitua un important apport sur le plan théorique (Eustache & Faure, 2005 ; Nadel, 1994).

Tout au long de la vie, les fonctions cognitives évoluent à la fois dans leur mode

---

1. Dans le sens de ce qu’écrivait Alexandre Koyré dans son *Étude Galiléenne* : “*Le pari de la physique moderne inventée par Galilée, c’est qu’on peut expliquer le réel empirique par l’impossible c’est-à-dire par des lois qui disent le contraire de ce qu’on observe*”.

et leur efficacité de fonctionnement. Comme nous l’expliquions précédemment, les progrès des sciences médicales<sup>2</sup> ont notamment permis d’opérer une augmentation massive de l’espérance de vie humaine (Jordan, 2017 ; Kegler, Baldwin, Rudd, & Ballesteros, 2017 ; Németh & Missov, 2018 ; Tokudome, Hashimoto, & Igata, 2016). Ainsi avons-nous pu constater qu’avec l’avancée en âge, certaines compétences gagnent en efficience (Harada, Natelson Love, & Triebel, 2013 ; Reuter-Lorenz & Cooke, 2016) quand d’autres semblent au contraire exprimer un déclin (Aimé, Charlet, Maillet, & Belin, 2015 ; Calso, Besnard, & Allain, 2016 ; Eustache et al., 1995 ; Giffard, Desgranges, & Eustache, 2001 ; West, 1996). Il semble néanmoins que certaines conditions pathologiques influent grandement sur ce processus. En effet, très tôt nous avons identifié des maladies affectant principalement la mémoire. Certaines, très fortement liées à l’avancée en âge, apparurent notamment grâce à ce vieillissement global de la population (Ghika, 2008). C’est le cas notamment des démences.

Emprunté au latin classique, le mot “démence” se compose du préfixe *de-*, privatif, et de la racine *mens* qui signifie “esprit”, “intelligence”. Initialement issu du langage courant, le terme bascula vers une connotation médicale liée à un déclin cognitif acquis (par opposition notamment à l’“idiotie” qui désignait un déficit intellectuel inné) au cours du 18<sup>ème</sup> siècle (Cipriani, Dolciotti, Picchi, & Bonuccelli, 2011). On le trouvera par exemple dans les nosologies classiques proposées par Pinel puis Esquirol. Par la suite, et jusqu’au 19<sup>ème</sup>, la démence sera notamment appréhendée comme une conséquence normale du vieillissement, avant d’en être progressivement dissociée dans l’opposition entre sénilité et sénescence.

D’un point de vue clinique, une démence correspond aujourd’hui à un déclin fonctionnel et cognitif significatif à la fois en regard de l’histoire personnelle du patient et d’une évaluation objective (i.e. examen neuropsychologique). Les différents domaines cognitifs potentiellement touchés (deux au moins doivent l’être pour que l’on puisse parler de démence d’après certains critères ; McKhann et al., 2011) incluent notamment la mémoire, mais également la gestion de tâches com-

---

2. mais pas seulement, voir Pinker (2018).

plexes, les compétences instrumentales (capacités visuo-perceptives, praxiques ou encore langagières) ainsi que le comportement (au sens large, e.g. modifications de la personnalité, perturbation des affects, apathie, désinhibition). Cette atteinte doit par ailleurs être suffisante pour interférer avec les activités quotidiennes (et éventuellement professionnelles; McKhann et al., 2011). Ce déclin ne doit par ailleurs pas s’expliquer par un délire ou un trouble psychiatrique.

Dans sa cinquième édition, le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*<sup>3</sup> (DSM-V; American Psychiatric Association, 2013) abandonne le terme de démence, lui préférant celui de Troubles Neuro-Cognitif (TNC, *neurocognitive disorder*<sup>4</sup>). Les TNC sont répartis en deux modalités, à savoir les TNC légers (*mild*) et majeurs (*major*).

Les TNC légers correspondent à un “*déclin cognitif modeste attesté en regard d’un niveau de performance antérieur dans un ou plusieurs domaines cognitifs*” (American Psychiatric Association, 2013, p. 605). Le critère important est que cette difficulté ne doit pas être suffisamment marquée pour interférer avec les activités quotidiennes du sujet. À noter que cette définition correspond également à l’appellation “troubles cognitifs légers” (*Mild Cognitive Impairment*, MCI). Le TNC majeur reprend la même formulation sur le plan cognitif, mais cette fois l’atteinte cognitive est suffisante pour interférer avec les activités quotidiennes du sujet (American Psychiatric Association, 2013, pp. 602–3). Une fois le degré d’atteinte caractérisé, il est ensuite possible de renseigner l’origine de la fragilité cognitive (e.g. maladies vasculaires, traumatismes crâniens, VIH).

Le TNC majeur correspond à l’étiquette descriptive et athéorique de ce que l’on qualifiait auparavant de démence. Néanmoins, dans la littérature anglo-saxonne actuelle, le terme persiste pour décrire les patients et groupes de patients (de fait, dans la suite de ce travail, nous utiliserons également la terminologie “démence” et “MCI” pour plus de clarté et une meilleure adéquation avec la littérature).

Dans de récents travaux, l’Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime

---

3. Manuel Diagnostic et Statistique des Troubles Mentaux.

4. Troubles/Désordres/Maladies Neurocognitives

à environ 46,8 millions le nombre d'êtres humains vivant actuellement avec une démence (Prince et al., 2015). La plupart d'entre eux est âgée de plus de 60 ans (Scheltens et al., 2016). Ce nombre, quoiqu'impressionnant, n'est cependant rien en comparaison des projections. Ces chercheurs remarquent en effet qu'il tend pratiquement à doubler tous les 20 ans (Prince, Comas-Herrera, Knapp, Guerchet, & Karagiannidou, 2016). Certains modèles prédictifs postulent ainsi jusqu'à 135 millions de patients potentiels à l'horizon 2050 (Wimo et al., 2016), une estimation régulièrement revue à la hausse (Prince et al., 2013). Pour la France seule, sur la base de l'espérance de vie et de son évolution projetée, on estime que 1 146 000 femmes et 604 000 hommes de 65 à 99 ans souffriront de démence en 2030 (soit une augmentation de 75,7% entre 2010 et 2030) (Jacqmin-Gadda et al., 2013).

À ces chiffres, l'on doit en opposer un autre : le coût. En effet, la question du coût de ces maladies, tant dans leur dépistage, diagnostic et prise en charge est d'une importance capitale aux échelles gouvernementale et internationale. Nous devons en effet pouvoir estimer notre capacité à prendre en charge décentement et efficacement toutes ces personnes. Récemment, Wimo et collaborateurs (2016) ont tenté d'évaluer ce coût global. Ces derniers calculèrent pour commencer le coût individuel rétrospectif moyen par patient. D'après leurs calculs, estimé à \$15,22 en 2010, il est passé à \$17,483 en 2015. Sur cette base ainsi que sur leurs projections concernant le nombre de malades à venir, leurs simulations prédisent, à l'échelle mondiale, un coût total de \$2 trillions<sup>5</sup> en 2030.

Correspondant à environ 30% des cas de démence (Scheltens et al., 2016)<sup>6</sup>, la Maladie d'Alzheimer (MA) est la plus fréquente des causes de démence (Bondi, Edmonds, & Salmon, 2017). Aux États-Unis, elle représente la pathologie la plus chère en termes de coût global (Bloom, 2014). Comme nous le signalions pour les démences, les études épidémiologiques concernant la MA seule proposent des estimations systématiquement revues à la hausse d'une fois sur l'autre. Estimant

---

5. Soit 2 mille milliards.

6. Et jusqu'à 70% selon certaines études (Ramaroson, Helmer, Barberger-Gateau, Letenneur, & Dartigues, 2003)

l'existence d'environ 36 millions de personnes vivant avec une MA en 2010<sup>7</sup>, certaines simulations projettent une population totale s'élevant à 66 millions en 2030, et jusqu'à 115 millions en 2050 (Bachurin, Gavrilova, Samsonova, Barreto, & Aliev, 2017).

Dans cette optique, il semble évident que les démences comme la MA, de même que leurs prises en charge, constituent un enjeu de société majeur (Bondi et al., 2017). À ce propos, il a été démontré qu'un diagnostic plus précoce permettrait non seulement une réduction des coûts (Kirson et al., 2016) mais présenterait également un grand intérêt pour le patient. Il permettrait en effet de réduire l'errance médicale, mais également de retarder et ralentir la survenue du déclin cognitif subséquent par la mise en place de prises en charges adaptées (Dubois, Padovani, Scheltens, Rossi, & Dell'Agnello, 2015). Actuellement, l'amélioration de notre capacité à établir un diagnostic précoce est un sujet majeur de recherche, d'une part pour les raisons que nous avons précédemment évoquées, et d'autre part pour la recherche thérapeutique. En effet, au cours des trente dernières années, en dépit des divers essais, il est apparu qu'aucune thérapie ne s'est avérée efficace sur le plan clinique (Bachurin et al., 2017) en dépit d'effets marqués par ailleurs (notamment sur le plan biologique; Holmes et al., 2008). L'une des hypothèses actuelles pour expliquer ces échecs successifs est notamment la chronologie du soin. Ainsi, certains chercheurs avancent-ils l'idée qu'un traitement trop tardif pourrait être la cause de son inefficacité (Mehta, Jackson, Paul, Shi, & Sabbagh, 2017; Panza et al., 2018; Small & Duff, 2008). C'est notamment ce postulat qui guide de très nombreuses équipes à la recherche des marqueurs précoces de la MA afin d'identifier cette dernière le plus tôt possible pour pouvoir la traiter aussitôt, voire avant son expression clinique.

Dans cette optique, au cours de ce travail, nous tenterons d'établir des mesures cognitives permettant de décrire au mieux cette étape précoce de l'évolution de la MA. Nous nous focaliserons plus particulièrement sur la sphère mnésique, cette dernière étant particulièrement impliquée dans le phénotype de la MA (Baudic et

---

7. Toutes n'étant pas nécessairement diagnostiquées.

al., 2006 ; Hodges, 2006 ; Jagust, 2018 ; Reed et al., 2007). Dans un premier temps, nous présenterons les concepts de mémoire et de MA. Dans un deuxième temps, nous exposerons nos travaux réalisés auprès de patients diagnostiqués comme souffrant d'une MA au stade clinique, puis à des stades précoces de la maladie. Pour terminer, nous établirons la conclusion générale de nos travaux.



# Première partie

## Prolégomènes





## Chapitre 2

# Propédeutique d'une science de la mémoire

Qu'est-ce que le cerveau humain, sinon un palimpseste immense et naturel ?

---

Baudelaire, Charles.

*Les Paradis Artificiels*

“*La mémoire est notre identité*” (Morin & Santi, 2019), “*Our memories reflect the accumulation of a lifetime of experience and, in this sense, our memories are who we are*”<sup>1</sup> (Eichenbaum, 2002, p. 1), “*we are who we are in large part because of what we have learned and what we remember and forget*”<sup>2</sup> (Kandel, Dudai, & Mayford, 2014, p. 163). Les phrases de ce type sont légion. Souvent, elles inaugurent, comme nous venons de le faire, un texte portant sur la question de la mémoire, faisant de fait, comme si cette équivalence constituait une évidence qu’il n’était pas nécessaire de questionner. Pourtant, encore aujourd’hui, sa nature exacte, son caractère unifié ou composite, son rapport avec les autres entités cognitives postulées, tout cela fait encore débat. Personne ne peut apporter de ré-

---

1. “*Nos souvenirs reflètent l’accumulation d’une vie d’expérience et, dans ce sens, nos souvenirs sont ce que nous sommes*”.

2. “*Nous sommes qui nous sommes en grande partie à cause de ce que nous avons appris et de ce dont nous nous souvenons et oublions*”

ponses absolument affirmatives aux grandes questions que tout le monde se pose à ce sujet.

Dans ses *Confessions*, Saint Augustin s'interroge : “*Qu'est-ce donc que le temps ? Si personne ne me le demande, je le sais ; si je cherche à l'expliquer à celui qui m'interroge, je ne le sais plus*”<sup>3</sup>. Comme le temps, avec lequel elle entretient un rapport étroit, la mémoire fait partie de ces concepts immédiatement accessibles qui ont toujours compté parmi les grandes questions.

Néanmoins, les penseurs et chercheurs au cours des siècles sont parvenus à dresser un portrait de plus en plus fidèle de ce concept. Ainsi, nous allons commencer par présenter un bref état des connaissances dont nous disposons sur l'un des deux personnages principaux de notre travail.

Nous nous intéresserons en particulier à un seul type de mémoire : la mémoire individuelle. Nous ne traiterons pas ici les questions relatives aux idées collectives et/ou sociétales<sup>4</sup>.

## 2.1 Un peu d'Histoire

Pour autant que l'on puisse en juger, cette question a toujours intéressé l'humanité et ses penseurs. Les philosophes se sont d'ailleurs emparés du concept bien avant que la discipline cognitive, ou même neuroscientifique, n'existe. L'un des premiers travaux traitant de la mémoire que l'on soit capable de recenser fut écrit par Aristote (Aristote, 1847). Dans son *Traité de la Mémoire et de la Réminiscence* le philosophe distingue déjà la mémoire d'une part ainsi que les sensations<sup>5</sup> et la science (dans le sens de connaissance<sup>6</sup>) d'autre part. Selon lui, la mémoire “ne concerne que le passé” (Ch.1, §2). Élaborant une théorie de la réminiscence, l'auteur, comme ses successeurs<sup>7</sup>, fait certes plusieurs erreurs mais initie d'une

---

3. Saint Augustin (Env. 400 ap. J.C.). *Confessions*. Livre XI, Chapitre XIV, 17.2.

4. pour lesquelles l'on peut se référer par exemple aux travaux de Paul Ricoeur.

5. Ce que reprendra et complétera plus tard Henri Bergson (1896).

6. Ce qui évoque évidemment aujourd'hui la distinction entre Mémoire Épisodique et Sémantique.

7. Et nous même aujourd'hui très certainement, une théorie scientifique n'étant jamais que “non-fausse” et jamais “vraie” (Popper, 1959, 1979).

certaine manière l'étude du souvenir.

Par la suite, au cours de l'Histoire, la mémoire a plus généralement été considérée comme une entité unitaire (Bergson, 2018), et une conception "associationniste" domina largement jusqu'à très récemment (Bergson, 2018; Schacter & Tulving, 1994). Notons malgré tout quelques parutions clairsemées opérant des dichotomies simples entre par exemple mémoire et connaissance à la manière d'Aristote, ou encore mémoire consciente et inconsciente chez des auteurs comme Leibniz ou Herbart (Schacter & Tulving, 1994). Plus rares, mais surtout plus récentes (Eichenbaum & Cohen, 2001; Schacter & Tulving, 1994), les conceptions supposant des systèmes multiples ont attendu plusieurs siècles avant d'émerger réellement. Après la Grèce antique, cette idée ne semble que peu évoquée jusqu'au philosophe français Marie François Pierre Gontier de Biran, plus communément appelé Maine de Biran. Dès début 1800, ce dernier distinguait ainsi trois entités distinctes<sup>8</sup>. Parmi elles, deux types de mémoire seraient essentiellement inconscientes, soit les mémoires Mécanique et Sensitive. Le troisième type serait cette fois la mémoire exclusivement consciente. Il qualifie cette dernière de Représentative (Biran, 1802). Pour commencer, la mémoire mécanique, inconsciente donc, se rapportait aux comportements moteurs et verbaux habituels. La mémoire sensitive, fréquemment inconsciente également, concernait quant à elle les affects et émotions. Enfin, la mémoire dite représentative intégrait le souvenir d'idées ou d'événements. Cette distinction se fondait non seulement sur la base des contenus, mais permettait également à l'auteur d'envisager des écarts de performances entre chaque entité postulée.

Un peu plus tard émergea ce que plusieurs auteurs qualifièrent comme étant l'âge d'or de l'étude de la mémoire (Eichenbaum, 2002). Pour commencer, Théodule Ribot publiera en 1881 son célèbre ouvrage intitulé *Les Maladies de la Mémoire*. Reprenant l'idée de Maine de Biran, Ribot (1906) distingua plusieurs sortes de mémoires, dont celles verbale, visuelle ou encore auditive. Lui emboîtant pra-

---

8. Cette modélisation de la représentation du passé est celle que l'on retrouve en toile de fond du célèbre ouvrage d'un ami intime du philosophe, Marcel Proust et son *À la recherche du temps perdu*, qu'il semble impossible de ne pas évoquer dans un traité sur la mémoire.

tiquement le pas, Henri Bergson (1896), dans son essai *Matière et Mémoire*, distingua cette fois les Souvenirs des Habitudes<sup>9</sup>. Ce faisant, ces auteurs vinrent à l'appui de plusieurs de leurs contemporains (e.g. William Carpenter en 1874 ou encore Ewald Hering en 1870) – dont le plus célèbre fut William James (1890)<sup>10</sup>.

Par la suite, les travaux d'Hermann Ebbinghaus (1913)<sup>11</sup> et d'autres traitèrent de la mémoire avec des méthodologies plus ou moins rigoureuses. Ce dernier inspira notamment le courant behavioriste (*cf.* Willard Small, Edward Thorndike ou encore John Watson), lequel avait opté pour une vision associationniste (Eichenbaum, 2002 ; Eichenbaum & Cohen, 2001). De par son orientation même, le béhaviorisme imposa une sorte de parenthèse dans les spéculations sur la nature du souvenir. Il faudra attendre l'essor de la Psychologie Cognitive dans les années 1950 avant de voir émerger les premières modélisations du fonctionnement de la mémoire (Dickerson & Eichenbaum, 2010 ; Squire & Kandel, 1999). Une vague naquît ainsi progressivement, voyant paraître de plus en plus de théories étayées du fonctionnement de l'acte de remémoration. Pratiquement dans la tradition passée, la quasi-totalité de ces conceptions proposèrent des approches dichotomiques, lesquelles trouvent encore souvent un écho dans notre vision actuelle qui est largement héritée de cette époque. On peut notamment citer l'opposition entre mémoires autobiographique et pratique d'Ernest Schachtel (1947), “savoir que” *versus* “savoir comment” de Gilbert Ryle (1949), ou encore mémoires avec *versus* sans enregistrement de Jérôme Bruner (1969). Parmi les différentes conceptions que l'on retrouve à cette époque, l'une en particulier peut attirer notre attention, ayant une forte résonance avec nos modèles actuels qu'elle a directement inspirés. À la fin des années 1950, Robert Reiff et Martin Scheerer (1959) élaborèrent ainsi un modèle de la mémoire dans lequel on retrouve les *Remembrances* d'un côté – soit la récupération consciente d'événements personnels et rattachés à un contexte

---

9. “*Le passé survit sous deux formes distinctes : d'abord sous la forme de **mécanismes moteurs** ; ensuite sous la forme de **récupérations conscientes indépendantes**”.*

10. À noter que ce dernier n'a jamais opposé les deux à proprement parler, mais a néanmoins consacré des chapitres distincts aux *habitudes/habits* (Ch. 4) et à la *mémoire/memory* (Ch. 16), séparant alors les mémoires primaire (*Primary memory*, au sens actuel de mémoire à court terme ou de travail) et secondaire (*Secondary memory*, soit la mémoire à long terme actuelle).

11. Initialement parus en 1885

spécifique –, et la *Memoria* de l'autre – soit les savoirs généraux, habitudes et compétences acquises de par la répétition. C'est notamment cette dernière dichotomie qui servira de base à la séparation encore faite aujourd'hui entre mémoires Épisodique et Sémantique (Tulving, 1972), complétée avec les sous-systèmes à Court Terme déjà inscrits dans la dynamique envisagée par Richard Atkinson et Richard Shiffrin (1968).

Cependant, plutôt que l'émergence progressive de ces différents construits théoriques, c'est une observation clinique qui fit basculer les choses et propulsa la thématique sur le devant de la scène. En effet, c'est, d'une certaine manière, la présentation princeps du patient H.M. par William Beecher Scoville et Brenda Milner (1957) qui relança l'intérêt pour ce champ d'étude.

En 1953, Henry Gustav Molaison – que l'on connaîtra d'abord sous le pseudonyme de H.M. –, vingt-sept ans, ouvrier sur une ligne d'assemblage et titulaire d'un diplôme de lycée, rencontra le Dr. William Scoville à Hartford, dans le Connecticut. H.M. souffrait de crises d'épilepsie répétées depuis ses dix ans. Mineures au début, ces dernières devinrent majeures à partir de sa seizième année, sans aura particulière, ni aucun signe d'alerte permettant de les prévenir. Tout ce que l'on sait des antécédents du patient consiste en une chute à vélo à ses sept ans<sup>12</sup>, laquelle l'aurait laissé inconscient quelques cinq minutes, sans séquelle apparente. Ses crises étant pharmaco-résistantes, Scoville proposa à son patient une procédure encore expérimentale, jusqu'alors uniquement testée chez des patients psychotiques (Squire, 2009). Le premier septembre 1953, une résection de la région temporale médiane bilatérale fut pratiquée en vue de faire cesser les crises qui constituaient une menace pour son intégrité physique. L'opération fut un succès modéré. En effet, les crises continuèrent, bien que tout à fait moindres par rapport à ce qui était observé en pré-opératoire. Mais surtout, des déficits cognitifs ne tardèrent pas à apparaître. Reconnaisant de possibles difficultés qui avaient été présentées par Wilder Penfield dans un congrès de l'*American Neu-*

---

12. L'article original de Scoville & Milner (1957) présentait à ce propos une erreur, indiquant initialement l'âge de neuf ans, ce qui fut corrigé par la suite (Squire, 2009).

*ological Association* début 1955 (Penfield & Milner, 1958), Scoville contacta son collègue, et c'est ainsi que Brenda Milner<sup>13</sup> rejoignit Hartford. Un examen mnésique, effectué en Avril 1955, révéla l'ampleur des conséquences de l'opération. Le patient se souvenait à peine de l'opération, donnait une date située deux ans dans le passé, se pensait toujours âgé de vingt-sept ans, et surtout semblait n'avoir rien enregistré des événements survenus à la suite de son intervention, ce en l'absence de toute autre atteinte cognitive (Milner, Corkin, & Teuber, 1968 ; Scoville & Milner, 1957). Il s'avéra ainsi que le patient H.M. ne fut plus jamais en capacité d'acquérir le moindre souvenir de quelque événement se produisant à la suite de cette intervention de 1953.

L'étude de cas eut immédiatement un immense retentissement. Le patient H.M. est encore aujourd'hui l'un des cas les plus connus des neurosciences. L'article princeps de William Scoville et Brenda Milner fut cité plus de 2500 fois (Squire, 2009) et le patient fut évalué par une centaine de chercheurs différents (Corkin, 2002). Encore aujourd'hui des articles paraissent pour l'évoquer et ses deux initiales sont imprimées dans chaque ouvrage traitant de près ou de loin de la thématique de la mémoire. À sa mort, le 2 décembre 2008, des suites d'une insuffisance respiratoire, des examens *post-mortem* furent réalisés, dont notamment une autopsie et des imageries cérébrales détaillées. Ces dernières révélèrent ainsi avec précision les régions qui avaient été retirées chirurgicalement, lesquelles impliquaient donc le lobe temporal médian, et notamment l'hippocampe (Annese et al., 2014).

Avant H.M., dans la lignée des propositions de Karl Lashley (Bruce, 2001 ; Clark, 2017 ; Josselyn, Köhler, & Frankland, 2017 ; Nadel & Maurer, 2018), la vision prédominante supposait que la mémoire ne pouvait être localisée dans le cerveau, puisque nécessairement répartie dans l'ensemble du cortex. Plus important encore, selon Lashley, cette dernière était même partie intégrante d'autres fonctions, telles que le système perceptif par exemple (Squire, 2009). Le cas H.M. permit de démontrer non seulement le caractère dissocié de la mémoire qui pouvait ainsi être pensée comme une fonction indépendante<sup>14</sup>, mais également de mettre

13. Qui travaillait avec Penfield, et venait d'achever sa thèse de doctorat avec Donald Hebb.

14. C'est-à-dire que cette dernière peut être affectée indépendamment d'autres fonctions cog-

en évidence l'importance du rôle du lobe temporal médian dans l'intégration de nouveaux souvenirs (Eichenbaum, 2002 ; Eichenbaum & Cohen, 2001 ; Schacter & Tulving, 1994 ; Squire, 2009).

Outre ces deux idées, un autre résultat issu de l'étude de ce patient s'avéra d'une importance majeure dans notre façon de comprendre la mémoire. En effet, assez rapidement, des études recourant à des paradigmes expérimentaux toujours plus innovants permirent de mettre en évidence que H.M. était toujours capable d'acquérir de nouvelles compétences. Plus précisément, l'exposition répétée à une tâche motrice inédite (i.e. le suivi en miroir du tracé d'une étoile) induisait une amélioration de ses performances d'un essai à l'autre, sans pour autant que ce dernier soit en capacité de se souvenir consciemment d'avoir déjà réalisé la tâche (Corkin, 2002 ; Milner et al., 1968 ; Squire & Wixted, 2011). En somme, en l'absence de toute conscience du fait, il y avait bien une forme d'apprentissage. C'est ainsi que le cas H.M. amena un troisième point important à ce champ de recherche, à savoir une confirmation de l'idée de systèmes multiples de mémoire (Corkin, 2002 ; Squire, 2009 ; Squire & Wixted, 2011)

## 2.2 Mémoire ou Mémoires ?

Nous allons tenter la classification  
des parties constituantes d'un  
chaos ; rien de moins. (...).

Néanmoins, si nous n'avons que  
peu de connaissances, les livrées  
ne nous manquent pas

---

Melville, Herman.

*Moby Dick*

“*Pluralitas non est ponenda sine necessitate*”<sup>15</sup>, telle était la devise, demeurée  
nitives, comme c'est le cas pour le patient H.M. qui conservait par ailleurs des fonctions intel-  
lectuelles et perceptives épargnées (Scoville & Milner, 1957).

15. “Les multiples ne doivent pas être utilisés sans nécessité” (Guillaume d'Ockham, *XIV<sup>eme</sup>*



célèbre, du philosophe et théologien Guillaume d'Ockham. Devenue véritable règle opératoire dans les sciences modernes, cette dernière nous enjoint de conditionner l'emploi de multiples aux seules situations où cela semble empiriquement justifié. Concernant la mémoire, la question se pose ainsi : doit-on parler de mémoire au singulier ou au pluriel ? Implicitement, l'on pourrait pratiquement étendre cette première interrogation à celle de savoir ce qui appartient ou non au champ de la mémoire (qu'est-ce qui n'en est pas ?).

Pour commencer, posons certaines considérations de base concernant le concept de systèmes mnésiques. Daniel Schacter et Endel Tulving (1994) proposent ainsi des recommandations fondamentales en préambule à la science mnésique.

En premier lieu, ces auteurs expliquent qu'il ne faut pas confondre les formes de mémoire d'un côté, et les systèmes de mémoire de l'autre. En effet, parler d'une forme de mémoire renvoie à quelque chose d'éminemment descriptif, et qui ne suppose pas nécessairement de construit théorique sous-jacent. On parlera ainsi, dans le sens commun comme parfois en clinique neuropsychologique, de mémoire verbale, visuelle, olfactive, ou même d'une performance en tâche de reconnaissance. À l'opposé, un système mnésique est un construit théorique s'appuyant sur une conceptualisation basée sur des résultats expérimentaux. Par exemple, la terminologie explicite/implicite (ou consciente/inconsciente) renvoie plutôt à des modalités qu'à des systèmes mnésiques à proprement parler. On peut ainsi trouver des théories intégrant des systèmes mnésiques avec diverses entités comprenant même potentiellement les différentes formes de mémoire que nous avons précédemment évoquées.

De même, ils posent l'idée de processus mnésiques (lesquels peuvent être de toutes sortes ; e.g. l'encodage, le *chunk*<sup>16</sup>, l'auto-répétition ou même l'imagerie mentale que l'on retrouve dans la mnémotechnie) qu'ils définissent comme des

---

siècle). De ce principe découle ce que l'on nomme communément le "*Rasoir d'Ockham*".

16. Signifiant littéralement une large pièce, dans le domaine des sciences cognitives, on nomme *chunk* la stratégie mnémotechnique consistant à regrouper des informations éparses en unité afin de réduire la charge en mémoire et optimiser le rappel.

mécanismes par lesquels l'acte mnésique sera possible, et ce quel que soit le système au sein duquel (ou desquels) il survient.

Le concept même de systèmes mnésiques est une idée issue des années 1950. Auparavant, si comme nous l'exposons précédemment de rares auteurs proposaient déjà des systèmes multiples (e.g. Bergson, 1896 ; Biran, 1802 ; James, 1890), la pensée dominante était tournée vers une représentation unifiée du stockage à long terme des informations (Nadel, 1994). Ce débat est parfaitement illustré par l'opposition entre Edward Chace Tolman – partisan de systèmes multiples d'apprentissage –, et Clark Leonard Hull – pour qui la mémoire est un processus unitaire – (Eichenbaum, 2002 ; Eichenbaum & Cohen, 2001 ; Nadel, 1994 ; Ross, 1969 ; Waters, 1955). Cependant, un ensemble de preuves coïncidèrent pour modifier cette idée et amener les auteurs à un quasi-consensus en faveur de l'idée d'une mémoire plurielle.

Un des premiers arguments fut neuropsychologique. Une grande partie des connaissances actuelles en Psychologie Cognitive et Neuropsychologie vient de l'étude de patients à la recherche de dissociations et doubles dissociations. À ce titre, la seconde moitié du *XX<sup>ème</sup>* siècle fut particulièrement prolifique. En particulier, la présentation du patient H.M. à la fin des années 1950 (voir *supra*, Ch. 2.1) amena des arguments particulièrement forts en faveur de la compartimentation. Cette idée postule que la mémoire, topographiquement distribuée dans le cerveau, comprendrait des systèmes, modalités de traitements et circuits/réseaux cérébraux distincts (Eichenbaum, 2002). Comme le rapportent déjà Scoville et Milner (1957), H.M. présentait une atteinte mnésique isolée, ses autres fonctions cognitives semblaient tout à fait préservées. Mais sa mémoire était-elle entièrement affectée ?

### 2.2.1 Mémoire Déclarative et Non-Déclarative

En dépit de son incapacité à former de nouveaux souvenirs, certaines tâches ont pu montrer chez H.M. une préservation de sa capacité à acquérir des compétences inédites. En effet, confronté de manière répétée à une tâche inhabituelle

– e.g. la copie en miroir d'une étoile – ce dernier démontra une amélioration de ses performances (i.e. précision et rapidité; Milner et al., 1968). Des résultats similaires furent répliqués avec de nombreux patients amnésiques présentant des étiologies diverses (Squire & Wixted, 2011). Le point commun était qu'il leur était donc possible d'acquérir de nouvelles compétences, ce en l'absence de tout souvenir conscient d'une précédente exposition à ladite tâche, qu'ils redécouvraient donc systématiquement. Ce point fit revivre une célèbre anecdote dans l'histoire de la mémoire. En 1911, Edouard Claparède, neurologue Suisse, rencontrait une patiente atteinte d'un Syndrome de Korsakoff induisant chez elle un oubli à mesure semblable par certains points à ce que l'on pouvait observer chez H.M.. Rencontrant quotidiennement cette patiente, cette dernière ne parvenait pourtant pas à le reconnaître d'un jour à l'autre. Un jour cependant, il lui serra la main en y ayant précédemment caché une épingle, piquant la patiente par la même occasion. Le lendemain, en dépit du fait que cette dernière demeurait incapable de reconnaître en lui quelqu'un qu'elle avait déjà rencontré par le passé, elle eut un mouvement de recul lorsqu'il lui tendit la main pour la saluer (Eustache, Desgranges, & Messerli, 1996; Witkowski et al., 2008). Face à cette dissociation entre la capacité à rappeler consciemment une expérience passée et la conservation d'une trace de la survenue de cette dernière, Claparède distingua à l'époque la mémoire explicite de celle implicite, supposant alors des processus différents (Eustache & Desgranges, 2008).

Plus tard, Neal Cohen et Larry Squire (1980) rassemblèrent un ensemble de données démontrant cette possible dissociation entre implicite et explicite. Ils démontrèrent que les patients amnésiques pouvaient acquérir des capacités perceptivo-motrices (e.g. dessin en miroir) ou d'analyses de patterns (e.g. lecture inversée) avec autant d'aisance que des participants contrôles vierges d'atteinte neurologique. Ils proposèrent que ces tâches avaient toutes en commun de faire appel à des règles ou procédures. Au contraire, les souvenirs conscients étaient quant à eux dépendants du matériel spécifique et revêtaient plus particulièrement un caractère déclaratif. C'est ainsi qu'ils firent la distinction entre l'information pro-

cédurale (*rule-based*) d’une part et l’information déclarative (*data-based*) d’autre part (Cohen & Squire, 1980).

Plus tard, la dichotomie fut affinée, et les auteurs opposeront plutôt un système de mémoire “déclaratif” à un autre défini comme “non-déclaratif”. En premier lieu, la mémoire déclarative renvoie à un type de systèmes mnésiques basé sur un fonctionnement représentatif (Squire & Wixted, 2011). Correspondant à ce que le langage commun désigne habituellement par “mémoire”, ces systèmes stockent les informations sur les événements personnels et les connaissances générales. Ils sont dits “déclaratifs” en cela que leur contenu peut être déclaré, c’est-à-dire consciemment rappelé et édicté (Squire, 1992 ; Squire & Wixted, 2011).

*A contrario*, l’appellation “non-déclaratif” renvoie à un ensemble de systèmes distincts dont le point commun est de n’être pas accessible à la conscience et de s’exprimer au travers d’une performance plutôt que d’un rappel (Squire, 1992)<sup>17</sup>. Ce terme englobe non seulement la mémoire procédurale (soit une mémoire “capacitaire” ; Cohen & Squire, 1980 ; Squire, 1992), mais aussi les habitudes, le conditionnement simple, l’amorçage, l’apprentissage dans ses versants perceptif, émotionnel (e.g. l’apprentissage de la peur) et ses formes simples<sup>18</sup> (Eichenbaum, 2002 ; Eichenbaum & Cohen, 2001 ; Kandel, 2006 ; Squire & Wixted, 2011). La mémoire procédurale seule permet l’acquisition de compétences comportementales aussi bien que cognitives *via* la répétition d’une tâche (Eustache & Desgranges, 2008 ; Matthews, 2015).

Les patients amnésiques, au sens où on l’entend classiquement donc, présentent bien une atteinte de la mémoire déclarative, opposée à une préservation de celle non-déclarative. Cette affection suggère que les structures atteintes chez ces derniers, i.e. les régions temporales médianes, contribuent donc significativement au fonctionnement déclaratif.

La préservation de la capacité à réaliser de nouvelles acquisitions en mémoire

---

17. “*These forms of memory provide for myriad unconscious ways of responding to the world*” (Squire & Wixted, 2011, p. 267) (/ “*Ces formes de mémoire fournissent une myriade de moyens inconscients de répondre au monde*”).

18. i.e. habituation et sensibilisation.

non-déclarative mit en évidence, de façon corollaire, que ces compétences n'impliquaient pas les régions susmentionnées (i.e. les régions temporales médianes). D'un point de vue anatomique, un ensemble de données laisse entendre que le bon fonctionnement des systèmes de mémoire non-déclaratifs serait sous-tendu par l'intégrité des ganglions de la base (Foerde & Shohamy, 2011), du cervelet (Eustache & Desgranges, 2008) et de l'aire motrice supplémentaire (Matthews, 2015). Ce faisant, ces facultés sont notamment affectées dans les pathologies neurodégénératives lésant les structures sous-corticales, soit par exemple dans la Maladie de Parkinson ou de Huntington (Eustache & Desgranges, 2008 ; Foerde & Shohamy, 2011 ; Matthews, 2015). Plus exactement, concernant la mémoire procédurale en particulier, certains auteurs modélisèrent trois étapes nécessaires à la construction d'une compétence. Ainsi une première étape cognitive n'impliquerait pas encore la composante procédurale, mais ferait appel au fonctionnement exécutif d'une part et à des systèmes conscients et déclaratifs<sup>19</sup> d'autre part. Ensuite viendrait un stade dit associatif, puis pour terminer une certaine autonomie de l'information procédurale (Eustache & Desgranges, 2008).

Une première distinction peut donc être opérée entre systèmes de mémoire déclaratifs et non-déclaratifs.

### 2.2.2 Amnésie Rétrograde, Antérograde, et la Loi de Ribot

Une description plus approfondie des aspects déclaratifs de la mémoire du patient H.M. permet de mettre en évidence que les souvenirs anciens du patient semblaient préservés. Ainsi ce dernier était-il par exemple capable de retracer des épisodes de son enfance (Corkin, 2002 ; Milner et al., 1968). *A contrario*, comme nous l'indiquions, il semblait incapable de former de nouveaux souvenirs, et tout ce qui se produisit après son opération ne fut pas enregistré et s'évaporait dès lors que son attention en était détournée. À titre d'exemple, confronté à une tâche

---

19. Plus précisément à des composantes épisodiques (voir Ch. 2.2.3.2.1).

de reconnaissance de visages de personnes célèbres, H.M. reconnut sans peine les individus qui étaient célèbres avant la survenue de son opération, mais échoua à identifier ceux qui l'étaient devenus ensuite (Marslen-Wilson & Teuber, 1975). Les autres patients amnésiques de l'étude présentaient le même type de pattern. Cette dissociation observée chez ces patients renvoie aujourd'hui à la distinction que l'on opère entre des déficits mnésiques dit "antérogrades" et "rétrogrades". L'amnésie antérograde, pour commencer, renvoie à un cas similaire à H.M. dans lequel le sujet est incapable de former de nouveaux souvenirs, ce à la suite d'un incident neurologique quelconque<sup>20</sup>. *A contrario*, le terme d'amnésie rétrograde désigne la disparition des souvenirs précédant le traumatisme (Eichenbaum, 2002).

H.M. souffrait donc d'une amnésie antérograde au premier plan, ainsi que d'une amnésie rétrograde portant approximativement sur les trois années précédant son intervention (Scoville & Milner, 1957). Pour commencer, cette observation semble en accord avec celles déjà présentées à l'époque par Théodule Ribot et qui furent à l'origine d'une loi qui porte aujourd'hui son nom. La Loi de Ribot<sup>21</sup> correspond ainsi au constat de la tendance plus importante dans les amnésies à conserver des informations anciennes en opposition à une labilité de celles plus proches de l'événement traumatique (Dickerson & Eichenbaum, 2010; Eichenbaum, 2002; Ribot, 1906). La probabilité pour un souvenir donné d'être conservé serait ainsi inversement proportionnelle à son éloignement relatif de la lésion. Et Ribot d'en conclure que le processus de formation d'un souvenir n'est pas immédiat mais requiert un certain temps, ce qui sera largement confirmé par les résultats ultérieurs (Kukushkin & Carew, 2017; Nadel, Samsonovich, Ryan, & Moscovitch, 2000).

Le point important ici est que H.M. – de même que les patients amnésiques partageant le même phénotype et le même type d'atteinte lésionnelle – bien qu'incapable de former de nouveaux souvenirs, pouvait convoquer les anciens. Ainsi,

---

20. À noter à ce propos que Théodule Ribot (1906) traitait indistinctement les amnésies psychogènes/post-traumatiques de celles avec une origine biologique confirmée. Les deux sont aujourd'hui distinctes dans les classifications diagnostiques (e.g. dans le *DSM*; American Psychiatric Association, 2013).

21. Ou encore "Gradient Temporel", "Loi de Régression", "Gradient de Ribot", "Gradient de mémoire".

cela suppose-t-il que les régions atteintes, si elles semblent impliquées dans la formation de nouvelles expériences, ne sont pas nécessaires pour le rappel des anciennes. Le stockage des informations anciennes n'est par conséquent pas localisé spécifiquement dans ces régions. Ces résultats ont induit deux idées. D'une part ils démontrent que la région temporale médiane semble nécessaire pour construire de nouvelles représentations mnésiques durables (Kandel et al., 2014), d'autre part il semble que cette région ne constitue pas le lieu de stockage de ces représentations (Kandel et al., 2014; Squire & Wixted, 2011).

Ces résultats invoquent de plus la nécessité de faire la distinction entre mémoire à court terme et mémoire à long terme.

### **2.2.3 Mémoire à Court Terme *versus* Mémoire à Long Terme**

Dans un article demeuré célèbre, Richard Atkinson et Richard Shiffrin (1968) faisaient déjà la distinction entre différents registres mnésiques rattachés à des échelles de temps différentes et distinguant les mémoires à court et long termes. Ces auteurs proposèrent de plus une organisation dynamique régissant leurs interactions selon un ordre rigide qui fut cependant remis en question depuis (voir 2.4.1 pour plus de détails). Nous allons tenter de présenter ces différents registres mnésiques et d'exposer les relations qui les lient.

#### **2.2.3.1 Mémoires à Court Terme et de Travail**

H.M. et les patients amnésiques souffrant d'une lésion temporale interne et de troubles consécutifs de la mémoire antérograde demeurent néanmoins capables de maintenir et rappeler une information pendant un délai que l'on peut définir comme court (soit quelques minutes; Eichenbaum, 2002). H.M. par exemple se montrait tout aussi capable qu'un individu "normal" de retenir des séquences ordonnées de chiffres pendant une durée étendue (i.e. 15 minutes; Squire & Wixted, 2011). Néanmoins dès lors que ce dernier était distrait de sa tâche, ce qui

l'empêchait de continuer à maintenir dans son esprit/ espace mental de travail l'information souhaitée, celle-ci s'évaporait irrémédiablement. Confronté à une tâche d'empans de chiffres dont l'objectif était de restituer des séries ordonnées de plus en plus longues, H.M. et d'autres patients amnésiques semblaient incapables d'excéder une certaine performance, demeurant de fait inférieurs aux participants contrôles (Squire & Wixted, 2011). Cette limite correspondrait ainsi aux limites de ce que l'on appelle la mémoire à court terme, dont la capacité fut estimée dès les années 1950 par Georges Miller (1956) comme étant de sept plus ou moins deux éléments. Cette forme de mémoire serait caractérisée par une capacité limitée dans le temps, soit une quinzaine de secondes environ. Ainsi, la capacité de rétention d'une information par H.M. et les autres patients amnésiques pendant une durée s'étalant sur plusieurs minutes ne peut être possible que *via* l'emploi de stratégies telles que l'auto-répétition.

En somme, la mémoire à court terme renvoie à un stockage passif et à une capacité quantitative et temporelle limitée. Cependant, ce stockage peut être actif en manipulant ou en modifiant l'information pour la maintenir dans le flot de conscience. C'est ce que l'on appelle la mémoire de travail (Matthews, 2015; Miller, Lundqvist, & Bastos, 2018)<sup>22</sup>. Décrite par Alan Baddeley<sup>23</sup>, la mémoire de travail constitue donc un stockage temporaire dont nous nous servons quotidiennement pour de multiples tâches simples ou complexes (e.g. raisonnement, apprentissage) (Baddeley, 2003, 2010; Baddeley & Hitch, 1974, 1994)<sup>24</sup>. Dans leur article original de 1974, Alan Baddeley et Graham Hitch décrivaient la mémoire de travail comme un système tripartite avec une entité centrale (l'Administrateur

---

22. À noter que les termes mémoire à court terme et mémoire de travail sont parfois rassemblés sous l'appellation unique, quoiqu'assez datée, de Mémoire Primaire (*Primary Memory*; Tulving, 1995).

23. La conception de la mémoire de travail actuelle est issue de celle initiée par Baddeley et Hitch (1974, 1994), mais le terme de mémoire de travail apparut pour la première fois en 1960 sous la plume de Miller, Galanter et Pribram dans leur ouvrage *Plans and the Structure of Behavior*.

24. "In choosing the term *working memory*, we aimed to stress that its role went beyond simple storage, allowing it to play an important role in cognition more generally, hopefully providing a framework and a set of techniques that could be applied practically to the wide range of activities for which working memory might be important" (Baddeley, 2010, p. R138).



Central / *Central Executive*) qui était chargée d'organiser et répartir les ressources entre deux systèmes esclaves, chacun responsable du traitement des informations provenant d'une modalité sensorielle, à savoir la vue (le Calepin Visuo-Spatial, / *Visuospatial Sketchpad*) et l'ouïe (la Boucle Phonologique, / *Phonological Loop*) (Baddeley, 2003; Baddeley & Hitch, 1974). Néanmoins, essentiellement en raison d'une difficulté à rallier théoriquement les fonctionnements de leur mémoire de travail aux stockages à long terme (Baddeley, 2003), les auteurs firent progressivement évoluer leur modèle. Aujourd'hui, cette entité théorique est constituée de plusieurs sous-composantes. En premier lieu, l'Administrateur Central joue le rôle de chef d'orchestre, exerçant une supervision attentionnelle, permettant de coordonner et répartir les ressources attentionnelles/cognitives, et supervisant également le transfert de l'information vers le stockage à long terme (Eustache & Desgranges, 2008). On trouve ensuite les systèmes esclaves, qui sont sous le contrôle de l'Administrateur Central. Comme dans le modèle initial, on trouve un système de stockage auditif (la Boucle Phonologique) et un autre visuel (le Calepin Visuo-Spatial). Ces deux entités constituent des stockages passifs, elles correspondent pour ainsi dire à ce que l'on appelle la mémoire à court terme. Pour permettre un travail actif sur les informations, ces dernières sont pourvues de processus autorisant notamment le rafraîchissement de l'information pour l'y maintenir. C'est plus particulièrement le rôle de l'auto-répétition (souvent référée en tant que Boucle de récapitulation articulatoire / *Rehearsal Process*). Pour l'information verbale, ce processus itératif permet de maintenir l'information dans la Boucle Phonologique, tandis que l'information visuelle est recodée sous une forme verbale pour ensuite subir le même traitement (Baddeley, 2003, 2010). Enfin, un dernier module complète cette construction, à savoir le Buffer Épisodique (Baddeley, 2000). Il s'agit d'une structure permettant un stockage passif multi-modal, intégrant des informations spatio-temporelles (d'où sa composante épisodique; Eustache & Desgranges, 2008), et servant d'interface entre les autres systèmes utilisant différents types d'encodage (Baddeley, 2003, 2010). Ce dernier peut traiter environ quatre regroupements d'informations ou épisodes différents consciemment

accessibles (Baddeley, 2010).

Au quotidien, la mémoire de travail est ainsi impliquée dans de nombreuses tâches. Selon certains auteurs, c'est cette capacité précisément qui nous permet de nous affranchir de la simple réaction à l'environnement, nous permettant d'interagir avec lui d'une manière plus complexe, raisonnée et distanciée en prenant en compte plusieurs éléments sur lesquels nous exerçons notre réflexion (Miller et al., 2018). Chez H.M. et les patients amnésiques, cette compétence semble bien préservée puisque nous évoquons leur aptitude à maintenir pendant une durée supérieure aux capacités classiques de la mémoire à court terme une information donnée (Squire & Wixted, 2011). Cette performance peut notamment être expliquée par l'action du processus d'auto-répétition. Dans une expérience impliquant divers patients adultes amnésiques du fait d'une lésion du lobe temporal médian (i.e. région impliquée chez H.M.), Yael Shrager et ses collègues tentèrent d'évaluer leurs performances en mémoire de travail. Ils proposèrent à leurs participants un ensemble de quatre épreuves mnésiques et ajoutèrent une composante aux individus contrôles. Ces derniers devaient réaliser les tâches soit de manière semblable aux patients amnésiques, soit avec l'adjonction d'une tâche supplémentaire en vue de les distraire de la principale. Les résultats mirent en évidence que les patients ne présentaient pas de difficultés dans les tâches dans lesquelles l'ajout d'une distraction faisait baisser la performance des contrôles (i.e. performances équivalentes au groupe contrôle en condition simple). Au contraire, ils éprouvaient des difficultés dans celles pour lesquelles la performance des contrôles n'était pas affectée par la distraction (i.e. performances significativement inférieures aux individus contrôles ; Shrager, Levy, Hopkins, & Squire, 2008). Selon l'interprétation des auteurs, les tâches pour lesquelles les performances des contrôles étaient affectées par la perturbation attentionnelle faisaient appel à une forte implication de la mémoire de travail, tandis que les autres reposaient essentiellement sur la mémoire à long terme. Ainsi, les patients amnésiques avec des lésions temporales internes ne semblaient-ils pas affaiblis dans leurs capacités de mémoire à court terme et de travail, mais bien dans leurs capacités de mémoire à long terme.

### 2.2.3.2 Mémoires à Long Terme

Comme nous l'expliquions à l'instant, les patients amnésiques présentant des lésions temporales médianes ne semblent pas démontrer d'atteintes de la mémoire à court terme ou de travail. Il s'agit donc plutôt d'une atteinte de la mémoire à long terme, c'est à dire des faits anciens, du moins antérieurs aux informations présentes dans le flux des stockages à court terme. Mais très tôt, d'autres dissociations furent observées permettant de mettre en évidence que la mémoire à long terme n'était elle-même pas une entité unique. Par exemple, concernant H.M., des explorations de ses souvenirs anciens démontraient que la période concernée par l'amnésie rétrograde (soit pour rappel deux à trois ans) semblait totalement amputée de tout souvenir personnel, mais demeurait pourtant intacte au regard des connaissances générales et du savoir partagé (Augustinack et al., 2014; Steinworth, Levine, & Corkin, 2005). Cette dissociation entre le type d'information fut par ailleurs observée chez de nombreux patients amnésiques.

Ainsi, en 1972, Endel Tulving, reprenant d'une certaine manière la proposition antérieure de Reiff et Scheerer (1959)<sup>25</sup>, proposa de distinguer les mémoires épisodique et sémantique (Tulving, 1972). Cette distinction s'opère notamment sur la base des dissociations et doubles dissociations observées chez les patients, mais également par le constat de divergences à la fois dans le type d'informations, les processus associés à leurs traitements, ainsi que les états de conscience correspondants (Tulving, 1985a, 1985b)<sup>26</sup>. Précisons que ces deux types de mémoires sont définies comme déclaratives (Matthews, 2015).

---

25. Pour rappel, ces derniers distinguaient les *Remembrances* (récupérations d'événements personnellement vécus, spécifiques à un contexte précis) de la *Memoria* (connaissances générales, habiletés et habitudes).

26. À ce propos, utilisant le terme *Noétique*, Tulving emprunte un vocabulaire issu de la philosophie. Ce dernier reprend ainsi la terminologie introduite en 1896 par le philosophe Georges Frederick Stout, quoique – de son propre aveu – dans des acceptions bien différentes. Initialement, le terme noétique est un qualificatif renvoyant, en philosophie, à la *noèse*, soit l'acte de connaître. Il peut ainsi être étendu pour désigner une étude ou une théorie de la connaissance, de l'intellect (soit une signification proche de la Gnoséologie). Toujours est-il que cet écart entre la signification originelle et celle employée par Endel Tulving fut parfois source d'incompréhensions entre psychologues et philosophes qui, de fait, employaient les mêmes termes pour des sens manifestement différents.

### 2.2.3.2.1 La Mémoire Épisodique

Pour commencer, la mémoire épisodique représente le souvenir d'un événement autobiographique spécifique ou d'un épisode donné (Tulving, 1972). Elle correspond plus précisément à la capacité d'acquérir puis récupérer des épisodes associés à un contexte spatial, temporel et affectif spécifique (Eustache & Desgranges, 2008 ; Tulving, 1972, 1985b). En somme, cette dernière concerne donc directement les informations qui se rapportent à soi-même, soit les événements et expériences personnellement vécus (Matthews, 2015). Ce type de mémoire est décrit comme auto-noétique, c'est-à-dire auto-consciente, consciente d'elle-même (Tulving, 1985a, 1985b). D'après Tulving, le rappel d'un événement passé s'accompagne de la conscience à la fois du rappel lui-même et du fait qu'il s'agisse bien d'un événement appartenant au passé propre du sujet. C'est précisément cette conscience spécifique associée qui permet de distinguer le rappel d'autres activités de la conscience telles que la perception, l'imagination ou le rêve<sup>27</sup>. Ainsi, ce statut noétique permet-il l'émergence de ce que Tulving appelle la *Chronesthésie* (/ *Chronesthesia*), soit la capacité pour un individu de voyager mentalement dans son propre passé et, par là-même, d'acquérir une certaine conscience de lui-même étendue dans le temps et permettant l'émergence de la conscience d'une identité propre (Nyberg, Kim, Habib, Levine, & Tulving, 2010 ; Tulving, 2002).

Trois étapes sont classiquement définies dans la course du souvenir en mémoire épisodique. Les auteurs, empruntant un vocabulaire issu d'une période de dialogue intense avec les sciences computationnelles, parlent ainsi d'encodage, de stockage puis de récupération du souvenir (Matthews, 2015).

“*Littéralement, encoder c'est convertir une information en un code*” (Squire & Kandel, 1999). L'encodage désigne l'appropriation des informations par le système cérébral *via* notamment la focalisation attentionnelle vers les éléments pertinents à intégrer (Matthews, 2015). Il correspond à la transformation d'informations externes (i.e. données perceptives, temporelles, spatiales) ou de processus cognitifs

---

27. Distinction qu'Henri Bergson (1896) discute abondamment dans son ouvrage *Matière et Mémoire*.

dans un format adapté à la représentation mentale et au stockage en mémoire à long terme (Kalpouzos, Eustache, & Desgranges, 2010 ; Squire & Kandel, 1999 ; Tromp, Dufour, Lithfous, Pebayle, & Després, 2015). En somme, encoder signifie transformer un événement en une trace mnésique (Saenz, Bakchine, Jonin, & Ehrlé, 2015 ; Stoykova, Matharan, Raoux, & Amieva, 2013 ; Van der Linden, Meulemans, Belleville, & Collette, 2000). Cette étape serait donc située à la lisière entre mémoire à court et long terme, permettant de traiter de manière optimale – et éventuellement maintenir – l'information dans le flux de pensées afin que cette dernière puisse être transformée en représentation durable (Saenz et al., 2015).

Plusieurs éléments influent sur la potentialité d'une information à être correctement encodée. Dans les années 1970, Craik et Lockhart (1972) proposèrent que le niveau de traitement imposé à l'encodage puisse être déterminant pour la rétention de l'information. Par exemple, un encodage dit "superficiel", c'est-à-dire reposant sur les aspects saillants du matériel (e.g. lettres, nombre de voyelles), sera moins efficace qu'un autre plus "profond" (e.g. reposant sur le traitement sémantique du matériel). Ainsi, une moindre mobilisation des capacités d'attention sur un matériel cible pourra influencer négativement sur la probabilité que ce dernier soit correctement intégré au système mnésique. En vie quotidienne, on a tendance à nous impliquer dans les choses qui nous intéressent et ainsi à spontanément convoquer un encodage profond, maximisant la trace mnésique et la rétention de l'information en question (Squire & Kandel, 1999). À préciser qu'un niveau de traitement plus profond n'est pas nécessairement et systématiquement associé à une récupération plus efficace, mais plutôt que son efficacité dépend de l'exigence de la récupération (e.g. une reconnaissance superficielle basée sur les sons pourra être plus efficace à la suite d'un encodage superficiel plutôt que sémantique) (Van der Linden, Meulemans, Belleville, et al., 2000). Certains auteurs ont également montré que le niveau de traitement de l'encodage pourrait dépendre du type de récupération suscité par la tâche et le matériel à enregistrer (Van der Linden, Meulemans, Belleville, et al., 2000). La conversion de l'information en trace mnésique au cours de l'encodage s'opère *via* l'intégration directe des

éléments épisodiques contextuels (cognitif, spatio-temporel, émotionnel) (Van der Linden, Meulemans, Belleville, et al., 2000) pouvant ensuite servir d’indices de récupération, et permettant le processus d’*ecphorie synergique*<sup>28</sup> (Tulving, 1983).

Immédiatement après la phase d’encodage, un processus de consolidation est mis en place afin de maintenir la trace en mémoire à long terme. À l’issue d’un apprentissage, l’information acquise est pensée comme s’intégrant aux connaissances antérieures (i.e. personnelles et générales ; McKenzie & Eichenbaum, 2011) grâce à un ensemble de processus permettant sa disponibilité ultérieure (Matthews, 2015). Ce sont ces mécanismes (renforçant la trace mnésique, la rendant plus aisément accessible par la suite) que l’on qualifie de stockage ou consolidation<sup>29</sup>. Remarquons cependant que l’on trouve également des conceptions dans lesquelles le stockage n’est pas un processus à part entière, l’essentiel de la mémoire se trouvant simplement réparti entre les fonctions d’encodage et de récupération (Van der Linden, Meulemans, Belleville, et al., 2000).

Enfin, la récupération renvoie tout simplement à l’invocation à la conscience de l’information préalablement encodée puis stockée (Matthews, 2015). Ceci s’opère *via* la réactivation de l’engramme mnésique, soit le “*transfert des traces mnésiques perceptives [de la mémoire épisodique vers les registres sensoriels] pendant un phénomène de reviviscence d’expériences conscientes ou inconscientes*” (e.g. le sommeil ; Eustache & Desgranges, 2008). Plusieurs facteurs concourent à la réactivation efficace ou non dudit engramme. Pour commencer, cela dépend de la qualité des processus antérieurs (i.e. encodage et stockage) qui garantissent une trace mnésique de qualité suffisante pour être restituée. Un autre facteur est celui du contexte dans lequel la récupération survient. Le rappel en mémoire épisodique est en effet fondé sur un processus que l’on appelle l’*ecphorie*, soit “*un ensemble de processus par lesquels une information récupérée via un indice est*

---

28. Voir *infra* pour définition.

29. À noter qu’il n’est pas rare chez les francophones de croiser les deux termes utilisés comme ayant des acceptions différentes. Ainsi fréquemment l’on utilise les termes de stockage pour l’intégration aux connaissances antérieures des informations d’un épisode spécifique, et consolidation pour la capacité à faire perdurer cet épisode en mémoire. Néanmoins, dans la littérature scientifique anglo-saxonne, ces deux termes sont utilisés de manière indistincte, interchangeable (Tromp et al., 2015).

*corrélée à l'information stockée dans la trace mnésique*" (Tulving, 1983, p. 123). Ainsi, le contexte peut-il fournir un indice sur l'information à retrouver (e.g. qu'il soit spatio-temporel ou émotionnel, ou bien qu'il s'agisse simplement d'un mot ou d'une image). La qualité de l'indice, notamment son caractère explicite ou au contraire sibyllin, influence fortement la propension à réactiver la trace avec succès ou non (Squire & Kandel, 1999). C'est ce qui permet par exemple d'expliquer le principe de spécificité de l'encodage selon lequel le degré de coïncidence entre les contextes d'encodage et de récupération promeut la réactivation de la trace mnésique, celui-ci servant d'indice (Squire & Kandel, 1999; Tulving, 1983; Tulving & Thomson, 1971; Tulving & Watkins, 1975; Van der Linden, Meulemans, Belleville, et al., 2000).

Selon certains auteurs, l'on peut distinguer deux types de récupération, soit associative, soit stratégique (Van der Linden, Meulemans, Belleville, et al., 2000). La récupération associative pour commencer correspond à des processus automatiques, lesquels s'activent en réponse à une proximité suffisante entre un indice et la trace mnésique. La récupération stratégique quant à elle correspond à la mise en œuvre de processus de recherche stratégique en mémoire à long terme (e.g. tentative de récupération du contexte pour favoriser celle de l'information idoine).

En somme, la mémoire épisodique correspond donc à l'appropriation, l'intégration en vue d'une possible reviviscence d'un épisode (ou d'une information) personnellement vécu, survenu dans un contexte particulier. Cette mémoire semble ainsi fortement liée à la capacité à former une identité narrative, notamment de par la possibilité qu'elle offre de se percevoir comme jouissant d'une certaine extension temporelle (i.e. vers le passé mais également, par projection, vers un futur personnel/épisodique possible) (Carlesimo & Costa, 2011; Crystal, 2013; Crystal & Wilson, 2015; Ferbinteanu & Shapiro, 2003; Mccarthy & Warrington, 2015; Nyberg et al., 2010)<sup>30</sup>. Néanmoins, notamment en ce qu'elle ne comprend que

---

30. Quoique très intéressantes et ayant fait l'objet d'un corpus de recherche conséquent, les relations entre la mémoire du passé et la projection vers l'avenir ne seront pas exposées ici.

des éléments associés à un contexte déterminé, cette unité de stockage n'inclut pas de connaissances non personnelles, plus générales. Ces dernières sont plutôt l'apanage de la mémoire sémantique.

### 2.2.3.2.2 La Mémoire Sémantique

La mémoire sémantique renvoie à l'ensemble des connaissances générales, des faits collectifs et savoirs partagés socialement<sup>31</sup> (Eustache & Desgranges, 2008 ; Martin, 2007 ; Tulving, 1972). Au contraire de la mémoire épisodique, les connaissances sémantiques ne sont pas rattachées à un contexte spatio-temporel personnel (Martin, 2007 ; Matthews, 2015), de sorte que l'individu n'est pas en capacité de restituer le moment où il a acquis l'information donnée. Tulving (1985a, 1985b) définit cette modalité mnésique comme étant noétique, soit la connaissance sur le monde. C'est-à-dire qu'elle offrirait à l'individu la possibilité d'interagir avec son environnement *via* la connaissance symbolique des éléments (objets ou événements) qui le composent de même que leurs interactions, ce y compris en leur absence. Les informations comprises dans les processus sémantiques sont par ailleurs indépendantes de la structure de l'identité de l'individu (Eustache & Desgranges, 2008). Au contraire de la mémoire épisodique qui est pensée comme une qualité exclusivement humaine de par le degré de conscience qu'elle suppose, Tulving (1985a) reconnaît la possibilité de l'existence de la mémoire sémantique chez la plupart des animaux.

Certains travaux et études de cas ont pu rapporter l'atteinte de la mémoire épisodique associée à une préservation de la mémoire sémantique chez un même individu, confirmant ainsi la pertinence de la distinction entre ces deux entités théoriques (Dalla Barba, Mantovan, Ferruzza, & Denes, 1997 ; Elward & Vargha-Khadem, 2018 ; Manning, 2002 ; Vargha-Khadem, 1997). Pour exemple, les études effectuées auprès de H.M. démontrèrent qu'il conserva les connaissances acquises préalablement à l'opération (Corkin, 2002 ; Kensinger, Ullman, & Corkin, 2001)<sup>32</sup>,

31. e.g. que la Tour Eiffel est à Paris, que la bataille de Marignan a eu lieu en 1515, que la Terre tourne autour du Soleil ou encore tout simplement ce qu'est et à quoi sert un marteau.

32. En dépit de quelques difficultés dans des tâches sémantiques, qui ne seraient cependant pas directement liées au fonctionnement celle-ci (Schmolck, Kensinger, Corkin, & Squire, 2002).



mais demeura globalement incapable d'acquérir de nouvelles connaissances sémantiques (Corkin, 2002 ; Gabrieli, Cohen, & Corkin, 1988)<sup>33</sup>. Selon les auteurs, cette dissociation démontre l'importance des régions temporales médianes dans l'acquisition à la fois de nouveaux souvenirs épisodiques mais également sémantiques (Corkin, 2002).

Dans l'ensemble donc, ces résultats semblent mettre en exergue le rôle du lobe temporal médian dans l'acquisition de nouvelles connaissances déclaratives. Les différentes études de cas, à commencer par celle du patient H.M., indiquent en effet que les patients avec des lésions impliquant ces régions se montrent incapables de construire de nouveaux souvenirs épisodiques et acquièrent également difficilement de nouvelles connaissances sémantiques. Mais la région temporale médiane est-elle suffisante pour supporter la mémoire déclarative ?

## 2.3 Neuroanatomie chronologique du souvenir déclaratif

Au cours de l'histoire des recherches sur la mémoire, une question récurrente des différents penseurs et/ou chercheurs fut celle de la localisation des souvenirs dans le cerveau. L'une des visions qui prédomina un temps fut une modélisation de la mémoire comme une sorte de bibliothèque (d'"entrepôt" – *warehouse* pour les anglophones) dans laquelle seraient rangés les livres de nos expériences passées et qu'il nous suffirait, à supposer que l'on sache sur quelle étagère chercher, de consulter au besoin (Eichenbaum & Cohen, 2001). Ces modèles supposaient ainsi l'existence d'une région dédiée au stockage des informations avant leur évocation à la conscience. Dans le cas de H.M. par exemple, en cela que ce dernier ne peut former de nouveaux souvenirs mais conserve sa capacité à convoquer les anciens,

---

33. Notons, néanmoins des signes indiquant qu'il a tout de même appris certaines informations. Par exemple, des mots de vocabulaires qui n'existaient pas avant 1957 ou encore une représentation mentale de ses lieux de vie successifs, sans pour autant être en capacité d'en donner l'adresse (Corkin, 2002 ; Gabrieli et al., 1988). Ces données suggèrent ainsi une acquisition sémantique par l'intermédiaire de la mémoire non-déclarative.

l'on pourrait imaginer un modèle dans lequel ce serait l'accès à cette région qui serait affectée (cette dernière, *de facto*, serait ainsi supposément localisée dans le lobe temporal médian). Néanmoins, les études montrèrent qu'il n'existe pas d'aire spécifique de stockage des souvenirs anciens (Eichenbaum & Cohen, 2001). Au contraire, la remémoration surviendrait plutôt *via* la réactivation des mêmes réseaux ayant sous-tendu la perception et le traitement initial (Eichenbaum & Cohen, 2001 ; Squire & Kandel, 1999). Est-ce à dire que la mémoire est absolument distribuée, et que les souvenirs sont précisément stockés à l'endroit même où l'expérience survient ? Oui et non. D'un point de vue absolument biologique, la mémoire (déclarative ou non) peut actuellement se définir par le biais des mécanismes de plasticité synaptique (Kandel et al., 2014 ; Kukushkin & Carew, 2017). Ces derniers, modifiant la force des connexions entre les neurones, opèrent des changements (relatifs ou absolus) à l'échelle des réseaux synaptiques, de manière plus ou moins durable (sur une échelle de quelques secondes à une vie entière ; Kukushkin & Carew, 2017). C'est tout autant la potentialisation des connexions entre deux neurones, qu'au contraire leur dépression, qui modèlent ainsi la carte unique et spécifique d'une expérience passée qui impactera les comportements futurs (Eichenbaum, 2002). En somme, il n'existe pas de région cérébrale portant en elle la bibliothèque de nos souvenirs et expériences passées ; ou encore ces derniers ne sont pas à proprement parler intégrés dans les neurones mêmes qui ont servi à les représenter. Selon cette vision, un souvenir se définit comme une carte neurale (Damasio, 2010). La mémoire est ainsi un processus que l'on pourrait réduire aux synapses. Ce sont elles, et par là-même les mécanismes qui participent à influencer leur comportement, qui portent la trace du passé et définissent le souvenir. Pour cela, plusieurs étapes et mécanismes sont néanmoins nécessaires.

La première chose est que toute expérience quelle qu'elle soit est avant tout perceptivo-motrice. En effet, qu'il s'agisse d'une connaissance épisodique, sémantique, ou même procédurale, toute chose qui s'intègre à notre système de représentation ou qui modifie notre activité cérébrale de telle sorte que l'on peut ensuite qualifier cette modification de "mémoire" possède en premier lieu une entrée per-

ceptive. Cela implique diverses régions cérébrales spécialisées dans le traitement de ces différentes entrées, telles que (grossièrement) les régions temporales externes pour les traitements auditifs (Zatorre, Belin, & Penhune, 2002), occipitales pour la perception visuelle (Albright, Jessell, Kandel, & Posner, 2000) ou encore pariétales pour le toucher (Huang, Chen, Tran, Holstein, & Sereno, 2012)<sup>34</sup>.

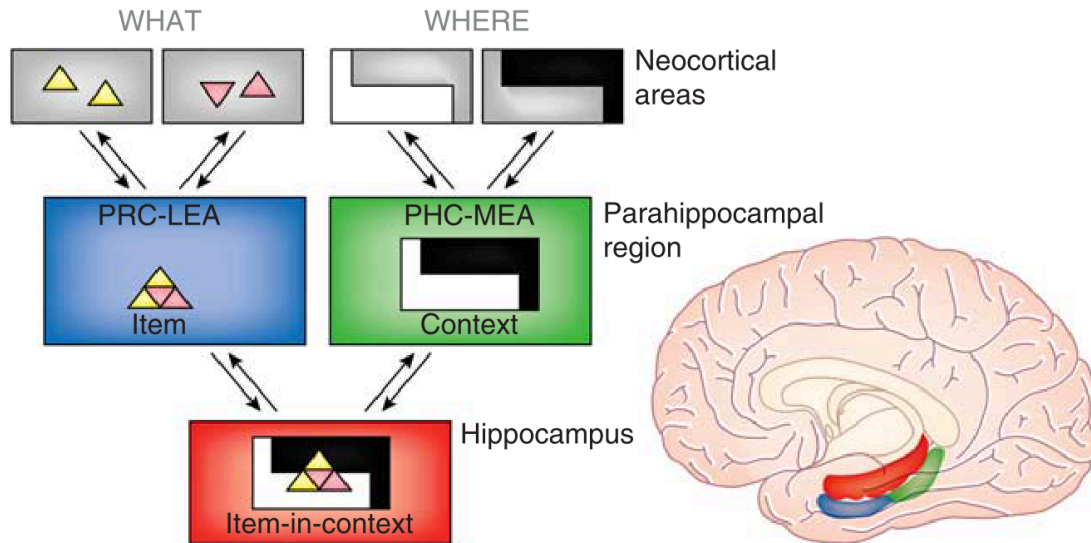
Pour commencer, l'événement est appréhendé par le système cognitif. Cela nécessite une mobilisation (alerte) et focalisation (orientation) des ressources attentionnelles sur les éléments pertinents de l'environnement sensoriel afin d'orienter la perception pour extraire les données à traiter et mémoriser (Hutchinson & Turk-Browne, 2012). Cela est l'apanage du système exécutif et plus précisément de l'attention exécutive qui oriente le système perceptif vers ces indices pertinents (Lachaux, 2011 ; Norman & Shallice, 1986 ; Posner & Rothbart, 1998, 2007 ; Rueda, Posner, & Rothbart, 2004) par le biais du fonctionnement de différentes régions cérébrales (i.e. frontales, pariétales, ainsi que les noyaux gris centraux) et divers mécanismes (i.e. acétylcholine pour l'orientation de l'attention, norépinéphrine pour l'alerte, dopamine pour l'attention exécutive d'après les hypothèses de Posner & Rothbart, 2007).

L'information peut ainsi être traitée et appréhendée par les systèmes de stockage à court terme, et en particulier par la mémoire de travail. Cette dernière implique notamment le fonctionnement de régions frontales (Shrager et al., 2008) et pariétales (Bray, Almas, Arnold, Iaria, & MacQueen, 2015 ; Shrager et al., 2008). Sur le plan théorique, l'information des systèmes esclaves convergerait vers le buffer épisodique, lequel permettrait le pont entre les stockages à court et long terme (Baddeley, 2000). Le système cognitif se charge ensuite de traiter l'information et de la maintenir afin de pouvoir la fixer. C'est ce que nous avons décrit précédemment comme l'étape d'encodage (voir p. 29).

Pendant l'apprentissage, le cerveau doit construire une représentation neurale de l'expérience nouvelle, soit un ensemble de traits correspondant aux différents

---

34. Ces dernières étant également impliquées dans les perceptions spatiales, kinesthésiques ou encore proprioceptives.



**Figure 2.1** – Représentation anatomico-fonctionnelle des régions temporales médianes, d’après Dickerson & Eichenbaum (2010). PRC : Perirhinal Cortex, PHC : Parahippocampal Cortex, LEA : Lateral Entorhinal Cortex, MEA : Median Entorhinal Cortex

aspects traités lors de l’encodage de l’épisode. Ces derniers sont nécessairement distribués dans le cerveau. En conséquence il n’existe pas de localisation unique contenant une trace mnésique d’un épisode spécifique (Squire, 1992). On observe donc, lors de l’encodage d’un événement, l’activation d’une carte neurale (Damasio, 2010), dont l’activité va ensuite converger vers les régions temporales médianes, et en particulier la région parahippocampique. Comme son nom l’indique, on parle de l’aire parahippocampique pour évoquer les différentes structures du lobe temporal médian qui entourent l’hippocampe lui-même.

En premier lieu, les cortex périrhinal, parahippocampique et entorhinal traitent l’information séparément selon leurs spécialisations fonctionnelles respectives (voir Figure 2.1 ; Dickerson & Eichenbaum, 2010). Le cortex périrhinal pour commencer, est associé à une voie ventrale (voie du “quoi”) dans la reconnaissance et l’identification des stimuli présentés. Le cortex parahippocampique quant à lui reçoit ses entrées des régions traitant l’information spatiale (la voie dorsale du “où”). Le cortex entorhinal pour finir se divise en deux sous-champs, à savoir les parties latérale et médiane, toutes deux lieu de transit entre leurs structures

afférentes et l'hippocampe efférent. Le cortex entorhinal latéral reçoit ainsi des entrées en provenance de la structure périrhinale, tandis que la région médiane reçoit ses projections du cortex parahippocampique (Dickerson & Eichenbaum, 2010). Ce dernier rassemble donc des signaux constituant respectivement les informations “*what*” et “*where*” (Goodale & Milner, 2018; Zachariou, Klatzky, & Behrmann, 2014).

L'information converge ensuite vers l'hippocampe dont le rôle est alors de les lier (*binding*; Raj & Bell, 2010) dans un épisode unique (Tromp et al., 2015). L'hippocampe est lui-même composé de divers sous-champs, soit le subiculum, la Corne d'Ammon (CA, elle-même subdivisée en trois sous-régions : CA1, CA2 et CA3) et le gyrus denté (Iglesias et al., 2015; Poppenk, Evensmoen, Moscovitch, & Nadel, 2013).

Les cortex périrhinaux projettent ainsi vers des populations neurales différentes au sein de l'hippocampe, dans le subiculum et l'aire CA1, puis les signaux sont combinés dans les aires CA3 et le gyrus denté (Dickerson & Eichenbaum, 2010). L'hippocampe participe de plus à fournir les *inputs*/entrées de l'encodage concernant certains éléments contextuels, dont par exemple la localisation *via* ce que l'on appelle les cellules de lieu et de grille<sup>35</sup> (Dickerson & Eichenbaum, 2010; Eichenbaum, 2000, 2013, 2017; Eichenbaum, Dudchenko, Wood, Shapiro, & Tanila, 1999; Lu, Igarashi, Witter, Moser, & Moser, 2015; Sanders, Rennó-costa, Idiart, & Lisman, 2015). C'est d'ailleurs plus particulièrement la partie rostrale de l'hippocampe qui se trouve active lors des phases d'encodage (Dickerson & Eichenbaum, 2010).

Les régions frontales s'avèrent également fondamentales dans l'acquisition de nouvelles connaissances. D'un point de vue de la connectivité, l'interaction entre le cortex préfrontal ventro-médian d'une part, et l'hippocampe ainsi que le néocortex postérieur d'autre part, fut impliquée dans la facilitation de l'encodage d'une nouvelle information *via* l'utilisation de schémas antérieurs (Ghosh & Gilboa, 2014).

---

35. Codant pour les emplacements successivement occupés par l'individu au sein d'un environnement restreint donné.

Par ailleurs, des études d’activations démontrent un rôle prépondérant de l’activation de ces régions. À la suite d’une série d’expérimentations, Reza Habib, Lars Nyberg et Endel Tulving (2003a) montrèrent une variation d’activation des régions frontales quand les sujets étaient confrontés à des tâches mnésiques verbales. Ils mirent notamment en évidence une importante activation du cortex préfrontal ventro-latéral gauche au moment de l’encodage<sup>36</sup>, et au contraire une activation localisée dans la région préfrontale ventro-latérale droite lors de la récupération de cette même information. Ces résultats constituent la base empirico-théorique du modèle HERA, pour *Hemispheric Encoding/Retrieval Asymmetry*. À noter qu’il a été montré qu’avec l’âge, cette distinction avait tendance à s’atténuer (*Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults*, soit le modèle HAROLD ; Cabeza, 2002), quoique les régions frontales soient toujours fortement impliquées dans ces deux étapes mnésiques. Concernant l’encodage, les auteurs interprètent ces résultats dans le sens d’une implication liée aux traitements sémantiques (i.e. permettant par là-même son intégration aux connaissances antérieures ; Habib et al., 2003a) et exécutifs/stratégiques (Dickerson & Eichenbaum, 2010) opérés sur le matériel en vue de faciliter son acquisition. Dans ce sens, sont comprises les stratégies de maintien par auto-répétition issues des modélisations de la mémoire de travail. Cette dernière est largement liée au fonctionnement des régions frontales (Lim & Goldman, 2013 ; Miller et al., 2018) et, pour beaucoup d’auteurs<sup>37</sup>, fait partie intégrante du fonctionnement exécutif (Baddeley, 2003 ; Matthews, 2015 ; McCabe, Roediger, McDaniel, Balota, & Hambrick, 2010).

L’activité du réseau défini ci-dessus effectue ainsi un pré-traitement des informations, permettant au système neural de les intégrer en vue d’une mémorisation pour une réactivation ultérieure. Vient ensuite l’étape de consolidation de l’expérience encodée. Au cours de l’Histoire, de nombreux auteurs prirent le cas de H.M. comme argument pour justifier de l’importance des structures hippocam-

---

36. Au contraire, dans le cas d’un matériel visuel, ce serait le cortex ventro-latéral droit qui serait préférentiellement activé (Habib et al., 2003a).

37. Dont Baddeley (2003) lui-même, ce dernier rapprochant en effet son “Administrateur Central” du “Système Attentionnel Superviseur” de Norman et Shallice (1986).

priques dans la consolidation d'un souvenir en mémoire à long terme. Néanmoins, les études sur le cerveau de ce dernier démontrent toutes des lésions qui s'étendent bien au-delà des seules structures hippocampiques, impliquant également l'amygdale ou encore le cortex parahippocampique (Annese et al., 2014 ; Squire & Wixted, 2011). Le cas H.M. n'est donc pas suffisant pour arguer d'un rôle crucial de cette seule structure. De nombreuses études (de cas mais également d'imagerie fonctionnelle), apportèrent néanmoins cette preuve manquante de son implication.

Ainsi, suite aux différentes étapes évoquées, divers mécanismes concourent au renforcement de la trace mnésique. Ces derniers servent notamment à ancrer l'expérience, à la stabiliser. De nombreux exemples permettent d'illustrer ce simple fait. Éric Kandel (2006) donne ainsi celui d'un boxeur qui, mis au tapis à l'issue d'un cinquième round, ne serait alors capable de se rappeler que de son arrivée sur le ring, et au mieux quelques échanges de coups en début de rencontre. Cependant, vaincu au détour d'un violent coup sur la tête et au prix d'un traumatisme crânien, les traces mnésiques de l'expérience du match au-delà de ces premiers instants n'auraient pas pu être consolidées pour être ensuite possiblement rappelées. En d'autres termes, le souvenir n'aurait pas eu l'occasion d'être transféré de la mémoire à court terme à celle à long terme. Cela s'explique notamment par le fait que dans les instants qui suivent une expérience quelconque, la trace mnésique peut être décrite comme labile et vulnérable à divers égards (sujette à l'interférence ou, le cas échéant, au traumatisme avec perte de conscience ; McKenzie & Eichenbaum, 2011). La consolidation intervient donc dans le but de renforcer la trace mnésique et de la protéger contre ce que d'aucuns appellent des "agents amnésiques" (Dudai, Karni, & Born, 2015). Selon certains auteurs, ces modifications peuvent être appréhendées au niveau local ou systémique (Dudai et al., 2015). Au niveau local (i.e. cellulaire, synaptique), la survenue d'une expérience donnée impliquerait un ensemble de processus (e.g. synthèse de protéines, variation de l'expression génétique) ayant pour conséquence la modification de l'efficacité synaptique (i.e. potentialisation ou dépression). À une échelle plus importante, ces micro-modifications pourraient induire des changements macroscopiques, au ni-

veau des systèmes (qu’il s’agisse d’expériences déclaratives ou non). La répétition de l’exposition à une information nouvelle – et donc des différents processus locaux présentés ci-avant – entraînerait une réorganisation des réseaux préexistants en vue de son intégration. Au fur et à mesure des étapes de consolidation successives, de nouvelles informations peuvent être intégrées, et de nouvelles aires cérébrales impliquées.

Ainsi, la consolidation n’est pas un processus qui ne surviendrait qu’au cours d’une courte fenêtre temporelle, immédiatement après un événement déterminé. Elle peut reparaître ensuite, on parle alors de *reconsolidation* (Alberini, 2011 ; Bonin & De Koninck, 2015 ; Dudai et al., 2015 ; McKenzie & Eichenbaum, 2011 ). Ce terme renvoie à l’ouverture d’une nouvelle fenêtre de consolidation, conditionnée par la réactivation du réseau correspondant au souvenir, le rendant ainsi à nouveau sensible à ces agents et autorisant une réécriture partielle (i.e. interférences) de l’information (Dudai et al., 2015 ; McKenzie & Eichenbaum, 2011 ). C’est ce même réseau que l’on qualifie d’*engramme* (Josselyn et al., 2017), soit “[la] somme totale des modifications cérébrales qui encodent d’abord une expérience et qui constituent ensuite l’enregistrement de l’expérience” (Squire & Kandel, 1999, p. 135).

La plupart des modèles théoriques élaborés autour du concept de consolidation mnésique impliquent une nécessaire – du moins dans les premières étapes – participation des structures hippocampiques. Au moins deux grandes orientations théoriques peuvent être distinguées pour expliquer la consolidation. D’un côté un modèle dit “standard” (*Standard Model*), et de l’autre celui dit des traces mnésiques multiples (*Multiple Memory Trace* ; McKenzie & Eichenbaum, 2011).

Dans le modèle standard, initialement décrit par Scoville et Milner (1957), l’hippocampe est pensé agissant d’abord comme agent de liaison des différentes aires corticales. Par la suite, ce dernier serait de moins en moins nécessaire, et l’intégrité de l’engramme ne dépendrait plus que de celle des différentes régions cérébrales initiales. Deux étapes peuvent ainsi être distinguées (McKenzie & Eichenbaum, 2011). D’une part l’apprentissage qui consisterait en un encodage par



l'hippocampe de la carte neurale d'activation (soit le contenu actif de la mémoire de travail). D'autre part, la consolidation qui se ferait *via* la rencontre ultérieure d'indices suscitant la ré-activation de l'engramme et permettant de renforcer les connexions entre les différentes régions de ce réseau par leur co-activation<sup>38</sup>. Au fur et à mesure, le renforcement de ces connexions rendrait superflu le recours à l'hippocampe pour réactiver le souvenir.

Le modèle des traces mnésiques diffère substantiellement de cette première conception. Dans cette théorie, Lynn Nadel et ses collaborateurs (2000) postulent une combinaison permanente de l'ensemble des traces mnésiques depuis la naissance. Pour chaque nouveau souvenir épisodique formé, l'hippocampe et le néocortex interagissent de manière systématique et sans limite temporelle, soit de manière permanente. La récupération de quelque information épisodique que ce soit implique donc nécessairement les régions temporelles internes. Cependant, pour ces auteurs, le processus de consolidation induit une transformation progressive de la nature de la trace mnésique. En effet chaque réactivation, ou épisode de reconsolidation, engendrerait la création de traces multiples, distinctes, qui permettraient l'isolement de l'information. Celle-ci pourra ainsi être extraite des différents contextes qui ont vu son émergence. Abstraite des contextes épisodiques successifs, l'information est ainsi intégrée aux connaissances sémantiques, uniquement dépendantes de l'intégrité des structures néocorticales. Ainsi donc, si l'information épisodique implique un couple hippocampo-néocortical, l'information sémantique ne nécessite pas l'intervention du lobe temporal médian. Cette transmutation de l'information épisodique en sémantique, en la coupant des différentes contingences qui ont présidé ses occurrences successives, est appelée "sémantisation" (Eustache & Desgranges, 2008 ; Henke, 2010 ; McKenzie & Eichenbaum, 2011 ; Nadel et al., 2000). C'est ainsi que les auteurs expliquent que les patients souffrant d'amnésie hippocampique – tel que H.M. – peuvent être en capacité de rappeler des souvenirs

---

38. Soit la fameuse loi édictée par Donald Hebb : "*The general idea is an old one, that any two cells or systems of cells that are repeatedly active at the same time will tend to become "associated", so that activity in one facilitates activity in the other.*" (Hebb, 1949, p. 70), souvent résumée par la formule "*cells that fire together wire together*", approximation d'une phrase pourtant beaucoup plus récente puisqu'apparaissant sous la plume de Lowel & Singer (1992).

personnels qui seraient survenus dans une fenêtre temporelle éloignée de la lésion incriminée. Ces souvenirs personnels, à force de reconsolidations successives, auraient subi ce processus de sémantisation, et ne relèveraient plus du domaine de la mémoire épisodique. On parle alors de sémantique personnelle (Grilli & Verfaellie, 2014; Renoult, Davidson, Palombo, Moscovitch, & Levine, 2012; Renoult et al., 2016)<sup>39</sup>.

Biologiquement parlant, concernant le rapport hippocampe-néocortex, l'hippocampe possède des connexions efférentes qui, en retour des projections afférentes susmentionnées, projettent vers les aires corticales initiales représentant l'expérience à apprendre (le lobe temporal médian puis le néocortex; Tromp et al., 2015)<sup>40</sup>. L'hippocampe aurait donc pour rôle, après la construction du souvenir, de conserver la trace de cette carte neurale qui le constitue (Damasio, 2010).

Notons le rôle très important du sommeil dans la consolidation mnésique. En effet, des études chez l'animal notamment, ont permis de mettre en évidence une activité hippocampique importante pendant certaines phases de sommeil. Ainsi, des chercheurs ont fait apprendre le chemin d'un labyrinthe à des rongeurs. Une fois ces derniers endormis, un dispositif particulier permettait d'enregistrer leur activité neurale, en particulier dans les cellules de lieu de l'hippocampe. Ces observations mirent en évidence que, lors du sommeil des souris, les neurones identifiés comme appartenant aux cellules de lieu de l'hippocampe jouaient la séquence d'activation correspondant à celle observée lors de l'exploration initiale du labyrinthe (Dudai et al., 2015; McKenzie & Eichenbaum, 2011). Autrement dit, pendant le sommeil, l'hippocampe rejouait les expériences diurnes.

---

39. Un débat existe si elle doit être classée au sein de la mémoire épisodique ou bien sémantique. En effet elle partage des attributs avec chacune : son caractère lié à des éléments idiosyncrasiques (soit exclusivement liés à soi) pour la première et l'absence de contexte de l'information stockée (e.g. personne n'a souvenir de l'instant où il a appris quelle était sa date ou sa ville de naissance) pour la seconde. Certains auteurs proposent même de considérer que la sémantique personnelle (*Personal Semantic*) doit être considérée comme une entité à part entière, détachée des précédentes (Renoult et al., 2016), mais le débat est encore ouvert (Renoult et al., 2012).

40. C'est donc, selon certains auteurs, au moment même de l'encodage que se créent les liens/associations entre les différents traits constitutifs d'un événement ou d'une information, ce afin d'assembler le tout dans une représentation cohérente (Van der Linden, Meulemans, Belleville, et al., 2000).

Quand vient ensuite le moment de la récupération du souvenir ainsi encodé puis consolidé, divers processus et facteurs entrent en compte. D'un point de vue comportemental, pour commencer, cette dernière repose donc sur le principe d'*ecphorie synergique* (Tulving, 1983). Ainsi, le degré de recouvrement entre la carte neurale d'activation et la trace mnésique cible semble corrélé avec les chances de récupérer le souvenir (Squire & Kandel, 1999 ; Tulving, 1983 ; Tulving & Thomson, 1971 ; Tulving & Watkins, 1975 ; Van der Linden, Meulemans, Belleville, et al., 2000). Sur le plan biologique le rappel d'un élément épisodique semble systématiquement lié à l'intégrité et à l'activité des régions tant hippocampiques (Henke, 2010 ; McKenzie & Eichenbaum, 2011 ; Nadel et al., 2000) que frontales – préfrontale ventro-latérale droite pour du matériel verbal – (Habib et al., 2003a). L'hippocampe semble particulièrement actif lors de la phase de restitution d'un souvenir antérieur, et plus spécifiquement sa partie caudale (Dickerson & Eichenbaum, 2010). La récupération en elle-même réfère donc à la réactivation du réseau neural correspondant à l'expérience antérieure (Wheeler, Petersen, & Buckner, 2004), *via* l'action de l'hippocampe dont la fonction est alors de raviver l'ensemble du réseau à partir de l'indice fourni par l'environnement (Eichenbaum, Sauvage, Fortin, Komorowski, & Lipton, 2012).

À noter que, dans la littérature, une différence importante est faite entre la familiarité d'une information et son rappel conscient complet. Cette distinction est connue en anglais sous le nom de *Remember versus Know*<sup>41</sup> (Squire & Wixted, 2011 ; Tulving, 1985b). Sur le plan biologique, certains résultats montrent que la récupération complète d'informations active l'aire hippocampique, tandis qu'un sentiment de familiarité chez le sujet se traduit plutôt par des activations des cortex entorhinal et périrhinal (Dickerson & Eichenbaum, 2010).

---

41. Souvenir *versus* Connaissance.

## 2.4 Modélisations Mnésiques

Nous avons ici présenté les différentes entités mnésiques supposées par les auteurs, ainsi que leurs bases biologiques. Mais, dans la littérature, plutôt qu'une simple liste, comme une collection d'opposés, de nombreux auteurs ont depuis longtemps tenté d'organiser les différents systèmes mnésiques postulés dans des modèles intégratifs de fonctionnement de la mémoire humaine. Ce sont quelques-unes de ces modélisations que nous allons exposer ici. Dans un second temps, nous présenterons des visions holistiques contemporaines, aux antipodes des précédentes.

### 2.4.1 Les Conceptions Comportementales : Kaléidoscope Mnésique

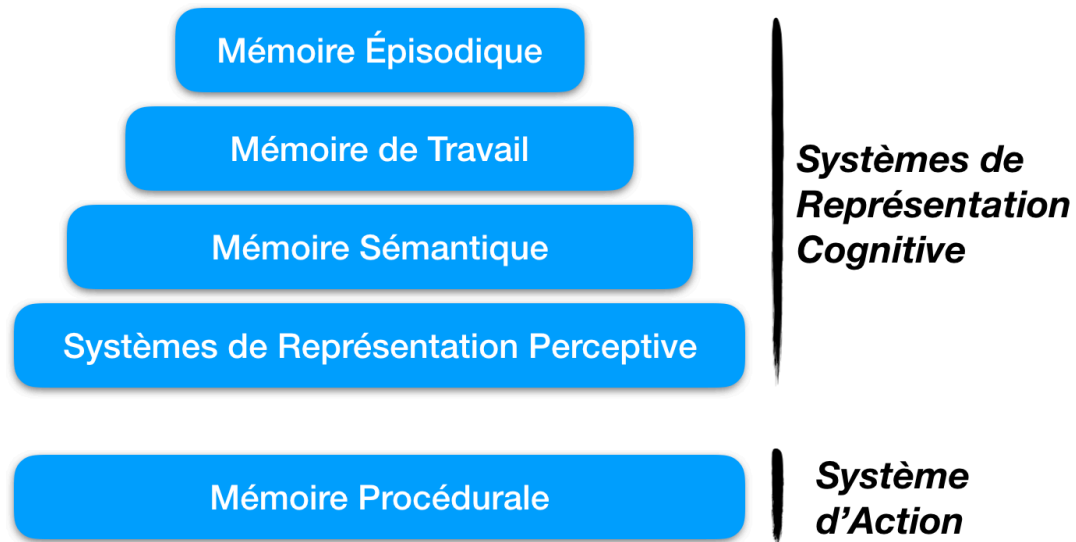
Au chapitre 2.1, nous avons présenté un bref résumé historique des théories mnésiques proposées par les différents auteurs depuis que la mémoire est considérée comme un sujet d'étude. Comme nous l'expliquions, si l'acceptation que nous avons aujourd'hui de l'idée même de systèmes mnésiques provient d'une tradition relativement récente (Schacter & Tulving, 1994; Tulving, 1985a), cette dernière est pourtant assez ancienne (bien que minoritaire naguère; Bergson, 2018). À tel point même qu'on la trouve dès la Grèce antique dans les écrits d'Aristote (1847). Néanmoins, ce concept demeura marginal jusqu'à l'émergence de la psychologie cognitive expérimentale, dans les années 1950. Cette discipline permit l'émergence d'un foisonnement de modélisations, notamment basées sur les dissociations et doubles dissociations des patients neurologiques.

L'une des premières modélisations importantes que l'on trouve édictée est celle de Richard Atkinson et Richard Shiffrin (1968). Ces deux auteurs proposent une distinction entre trois entités, à savoir les mémoires sensorielle, à court et à long terme. Ces derniers présentent une modélisation séquentielle dans laquelle le chemin de l'information est systématique et immuable. Parmi quantité d'informations, le stockage sensoriel extrait celles pertinentes au moyen d'une focalisation

attentionnelle. Unimodale, l'information n'est ici maintenue que pour quelques millisecondes à peine. Cette sélection est ensuite transférée vers le registre à court terme dans lequel cette dernière peut être maintenue le temps d'une tâche, s'évanouir ou encore subir un transfert vers le registre à long terme. Si l'information en mémoire à court terme peut ainsi y demeurer pour une durée d'environ dix-huit à vingt secondes (Peterson & Peterson, 1959) à moins d'un rafraîchissement (e.g. auto-répétition), le temps de rétention de la mémoire à long terme est quant à lui postulé comme potentiellement infini, ou du moins équivalent à une vie humaine. Ils précisent cependant que des interférences et oublis sont possibles. Au moment du rappel, les informations sont temporairement transférées de la mémoire à long terme vers le registre à court terme le temps d'être utilisées.

À la suite de cette première conception, de nombreux travaux vinrent compléter le tableau, les données faisant émerger la nécessité de repenser notre vision de la mémoire. Plusieurs éléments concoururent à cela. Pour commencer, l'étude des patients amnésiques tels que H.M. (Scoville & Milner, 1957) a distingué les registres conscients et inconscients (Cohen & Squire, 1980), de même que les mémoires épisodique et sémantique, ce qui balaya l'idée d'une unité de la mémoire consciente (Tulving, 1972). Cet éclatement a, de fait, entraîné une révision conceptuelle.

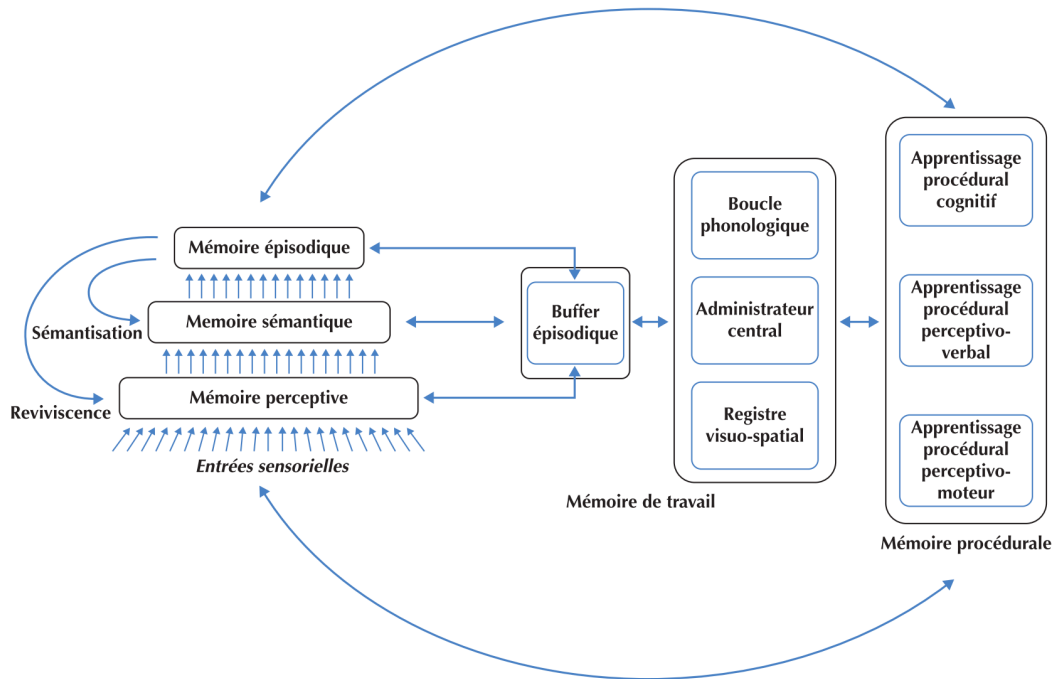
Dans une première conceptualisation intégrative, Endel Tulving (1985b) distingue trois types de mémoire associés à trois niveaux de conscience distincts. Il expose les mémoires procédurale, sémantique et épisodique. Ces trois entités sont agencées de manière hiérarchique, avec un développement ontogénétique mimant l'évolution phylogénétique, la mémoire procédurale intervenant en premier lieu, puis la sémantique, et enfin l'épisodique. Dans cet arrangement, dit "monohiérarchique", chaque système dépend du précédent pour son fonctionnement, mais possède également ses propres mécanismes fonctionnels. Ainsi, la mémoire épisodique peut-elle être ici considérée comme une entité appartenant à la mémoire sémantique, elle-même étant un sous-système de la mémoire procédurale (Desgranges & Eustache, 2011 ; Eustache & Desgranges, 2008).



**Figure 2.2** – Le Modèle SPI (Sérial, Parallèle, Indépendant) de Tulving (1995)

Une décennie plus tard, Tulving (1995) conçoit une nouvelle modélisation mnésique comprenant cinq entités distinctes, intégrant donc deux nouvelles formes de mémoire (i.e. la mémoire de travail et le PRS<sup>42</sup>, voir Figure 2.2). Comme dans le modèle précédent, la mémoire épisodique est pensée comme un sous-système sémantique dans un enchaînement hiérarchique semblable au précédent modèle où chaque unité possède ses propres processus de traitement (Tulving, 1995). Tulving intitule son modèle SPI, acronyme pour trois propriétés distinctes, soit les aspects Sérial, Parallèle et Indépendant. L'aspect sériel renvoie à l'idée que l'encodage se fait de manière hiérarchique au sein des unités du modèle, de sorte que l'intégration d'une information dans un système donné dépende des traitements opérés dans ceux sur-ordonnés. Le parallélisme évoque la redondance du stock, soit une conservation de l'information dans chaque unité de stockage qu'elle a pu traverser. Cela implique que le stockage soit un processus pluriel plutôt qu'unique. Enfin, l'indépendance exprime ici le fait que la récupération peut n'intervenir que dans une seule des unités postulées, sans qu'il soit nécessaire de convoquer les

42. Pour *Perceptual Representation System* : une mémoire implicite de représentation perceptive dont par exemple la forme visuelle et auditive des mots ou encore une "description structurale". Elle sous-tend notamment les effets d'amorçage (*priming*) via l'identification perceptive (Eustache & Desgranges, 2008).



**Figure 2.3** – Le Modèle MNESIS (*Memory NEo-Structural and Inter-Systemic*), d’après Eustache & Desgranges (2008)

autres sous-systèmes ayant préalablement participé à son encodage et à son stockage. En résumé donc, le modèle SPI postule un encodage sériel, un stockage parallèle et une récupération indépendante (Tulving, 1995). Cette modélisation s’approche plus des données de la littérature que la précédente et autorise ici d’envisager les doubles dissociations observées en clinique. La récupération étant indépendante, cette dernière peut être affectée uniquement pour un sous-système et peut épargner les autres (Eustache & Desgranges, 2008). L’organisation intégrée et hiérarchique suppose ici que pour qu’un module accomplisse efficacement son rôle, les précédents constituants dont il dépend doivent également être fonctionnels. Ainsi, dans ce modèle, la mémoire sémantique et son bon fonctionnement prédisent la qualité et l’efficacité de l’encodage de l’information (Desgranges, Chételat, & Eustache, 2004).

Dans la littérature, on trouve d’autres conceptions théoriques diverses. Francis Eustache et Béatrice Desgranges (2008) proposèrent d’ailleurs un modèle tentant d’intégrer les précédentes propositions (voir Figure 2.3).

Les scientifiques formulent constamment des modèles et théories sur le fonctionnement du monde. Néanmoins, le scientifique ne peut jamais affirmer la véracité d'une théorie. Le propre de la science est au contraire de rejeter, par l'expérience, les hypothèses fausses. Celles survivant à l'épreuve des faits sont alors considérées comme "non-fausses" (Popper, 1959, 1979). C'est ainsi que, d'approximations en approximations de la vérité, la communauté s'approche un peu plus de cette dernière, et c'est pourquoi c'est plutôt l'ignorance – en ce que les modèles définissent ce que l'on sait, mais surtout ce que l'on ignore dès lors que l'on tente de les éprouver – que la connaissance qui mène la science (Firenstein, 2012). Ainsi, le meilleur espoir pour l'avenir d'une théorie scientifique est de devenir par la suite la description d'un cas particulier d'une nouvelle, plus importante, plus large, et un peu plus juste. C'est ainsi que l'on retrouve intégrés dans le modèle MNESIS (pour *Memory NEo-Structural Inter-Systemic*; Eustache & Desgranges, 2008), non seulement le modèle SPI de Tulving (Tulving, 1995), mais également la conception de la mémoire de travail élaborée par Alan Baddeley (2000, 2003, 2010; Baddeley & Hitch, 1974, 1994) ainsi que les différentes entités non-déclaratives identifiées dans la littérature. Ce modèle intègre une certaine flexibilité dans les chemins que l'information peut emprunter. Les auteurs remplacent ici le système de représentation perceptive (PRS) de Tulving par une mémoire perceptive, se basant sur la définition donnée par Daniel Schacter (1994) de cette dernière.

On trouve ainsi les cinq systèmes mnésiques précédemment identifiés (Tulving, 1985b, 1995). Le modèle introduit par ailleurs des rétroactions. En effet, l'information peut au fur et à mesure subir un processus de sémantisation (passage de l'information du registre épisodique à celui sémantique, voir p. 43), ou être simplement rappelée à la conscience lors d'un phénomène de reviviscence (i.e. transfert transitoire de l'information épisodique dans les registres sensoriels; e.g. pendant un phénomène de reconsolidation). Ces boucles de rétroaction permettent ainsi d'envisager une propriété fondamentale de la mémoire, son caractère reconstitutif, ce qui n'était pas possible dans les conceptions précédentes, trop rigides dans leur appréhension des rapports entre les sous-systèmes. Cette dimension est fondamen-



tale car elle autorise à penser la survenue d'erreurs dans le processus mnésique, avec notamment l'apparition de distorsions mnésiques et de faux souvenirs (Bookbinder & Brainerd, 2016 ; Brewin & Andrews, 2017 ; Loftus, 1996 ; Nichols, Bogart, & Loftus, 2015 ; Schacter, 2001).

En lien avec ces différentes entités, l'on trouve la mémoire de travail, et plus particulièrement le buffer épisodique qui fait la jonction avec les autres sous-systèmes qui la composent (Baddeley, 2000). Pour finir, les systèmes de mémoire non-déclaratifs sont également liés à la mémoire de travail, aux entrées sensorielles et à la mémoire épisodique. L'avantage de cette modélisation, outre le simple fait d'intégrer les précédentes conceptions, est qu'elle propose une dynamique sans précédent entre les différents sous-systèmes.

Le modèle MNESIS semble ainsi la conception cognitive actuelle la plus complète pour décrire les différents systèmes mnésiques ainsi que leurs interactions. Cela ne vaut néanmoins que d'un point de vue comportemental. Certains auteurs, et notamment biologistes, revendiquent l'idée que le point de vue comportemental/cognitif ne doit pas nécessairement être privilégié.

### 2.4.2 Exemple de Vision Holistique

Certains chercheurs préfèrent en effet ne pas recourir à des modélisations cognitives de la mémoire, mais plutôt définir cette dernière par les mécanismes biologiques qui la composent. Nicolay Kukushkin et Thomas Carew (2017) proposèrent par exemple une vision unifiée de la mémoire. Leur concept se base sur le postulat simple que, puisque l'événement et son souvenir partagent le même réseau neural, on ne peut envisager l'idée d'une séparation physique entre les espaces de stockages en fonction du temps. De même, ces auteurs considèrent qu'il n'est pas possible de distinguer la composante comportementale (i.e. le souvenir et son rappel) des processus biologiques qui sous-tendent le souvenir (i.e. la plasticité synaptique ; Kandel et al., 2014). Sur cette base, ces derniers proposent d'envisager la mémoire comme un processus dynamique basé sur une déviation de l'homéostasie cérébrale et qui tend à y revenir progressivement *via* une série de modifications

biologiques diverses. Ainsi, l'évolution d'un simple stockage à court terme vers un stockage plus durable serait-il dépendant de modifications plus ou moins importantes du réseau synaptique par le biais d'une cascade de modifications chimiques. Dans le cas de la mémoire à court terme, ces dernières prennent la forme d'une altération transitoire de la conductivité synaptique. Au contraire, dans le cas d'un souvenir à long terme, il s'agit plutôt d'une transformation de la force synaptique d'un réseau neural entier.

En somme, que l'on se base sur une vision cognitiviste ou purement biologique, la recherche dans son ensemble propose une définition de la mémoire qui va dans le sens de l'intuition naturelle selon laquelle cette dernière a pour utilité de maintenir et rendre disponible des traces d'expériences passées pour servir un objectif ou une situation futurs. De là, il semble possible d'affirmer que la mémoire est donc un processus tourné vers le stockage, le maintien, la consolidation du passé. Ce n'est pourtant pas uniquement le cas, car alors, l'on pourrait expliquer l'oubli, mais pas les erreurs. L'on peut pourtant quotidiennement constater la présence de distorsions de nos souvenirs par rapport à la réalité. Un phénomène dont la recherche a pu mettre en évidence qu'il ne s'agissait pas simplement d'un manquement de la mémoire, mais d'une conséquence de son mode de fonctionnement normal. Il en va de même pour l'oubli, deux types de manquement de la mémoire témoignant de certains processus sans lesquels cette dernière ne pourrait être efficiente.

## 2.5 Trous noirs et Distorsions du Temps<sup>43</sup>

Peut-on dire : une erreur a non seulement une cause mais aussi une raison ? Ce qui veut dire à peu près : lorsque quelqu'un fait une erreur, elle se place dans ce qu'il sait de vrai.

---

Wittgenstein, Ludwig

*De la certitude*, Aphorisme 74

On peut tous en faire le constat au quotidien, la mémoire est faillible. Ses manquements sont légion, revêtant des niveaux de gravité tout à fait variables (e.g. de l'oubli de la localisation d'un objet à celui du gaz allumé). Néanmoins, ces erreurs ne sont pas toutes semblables, ni dans leur origine, ni dans leur expression. Ainsi, depuis de nombreuses années, des auteurs ont proposé des modélisations, biologiques et/ou cognitives, pour tenter d'expliquer les différentes erreurs mnésiques. Parmi ces derniers, Daniel Schacter (2001) proposa sa version, exposant ses sept péchés de la mémoire, soit autant de variétés différentes d'erreurs. Ce dernier propose notamment d'opposer les Omissions, soit l'oubli sous toutes ses formes, aux Commissions, soit des souvenirs qui seraient incorrects ou involontaires. Cette dichotomie se retrouve également sous d'autres nomenclatures. En effet, certains auteurs proposent de faire le distinguo entre les symptômes négatifs et positifs (respectivement) de la mémoire (Attali, De Anna, Dubois, & Dalla Barba, 2009 ; Dalla Barba & Wong, 1995 ; Dalla Barba, Parlato, Iavarone, & Boller, 1995). Ces appellations recouvrent ainsi la terminologie souvent utilisée en neurologie (e.g. dans l'épilepsie) ou en psychiatrie (e.g. schizophrénie). Selon cette nomenclature, un symptôme négatif renvoie à un défaut de fonctionnement d'une capacité donnée, soit à un niveau d'expression inférieur à la normale. Au contraire, un symptôme

---

43. Titre emprunté à Kip S. Throne pour son excellent ouvrage de vulgarisation ; *Black Holes & Time Warps* (1994) pour la publication originale.

positif renvoie à un excès de fonctionnement au regard de la norme. Ainsi, dans l'épilepsie et la schizophrénie trouve-t-on la présence à la fois de symptômes négatifs (soit par exemple la perte de conscience ou le repli social) et positifs (soit par exemple l'aura épileptique ou l'hallucination). Ainsi, les symptômes négatifs de la mémoire renvoient-ils à l'oubli, quand les positifs évoquent plutôt les distorsions mnésiques. Les erreurs mnésiques constituent donc un champ de recherche abondant ayant fait émerger une idée à priori contre-intuitive, à savoir que les erreurs mnésiques ne sont pas tant des failles de la mémoire que des conséquences de ses mécanismes naturels, et nécessaires. Dans son ouvrage, Schacter (2001) donne l'exemple des péchés originels. La glotonnerie est en effet considérée comme un péché et peut entraîner des conséquences néfastes pour l'organisme. Néanmoins la nutrition de ce dernier est en elle-même une action nécessaire à sa subsistance.

### 2.5.1 Sur les rives du Léthé

Celui qui ne sait pas s'installer au  
seuil de l'instant, en oubliant tout  
le passé, (...) celui-là ne saura  
jamais ce qu'est le bonheur.

---

Nietzsche, Friedrich

*Considérations inactuelles*, p. 96

Dans son travail, Daniel Schacter (2001) distingue trois formes d'omissions, à savoir l'oubli, l'erreur d'inattention et le blocage. Néanmoins, seul l'oubli nous intéressera ici. En effet, la mémoire n'étant pas une entité cognitive ou biologique isolée, cette dernière ne jouit pas d'une indépendance fonctionnelle absolue, et son bon fonctionnement repose sur des bases saines. Ainsi les erreurs d'inattention et le blocage ne s'expliquent-ils pas tant par une faille de la mémoire que par une difficulté s'exerçant sur elle. Si l'on suppose la mémoire comme recevant et émettant des informations en provenance et à destination d'autres systèmes de traitement, cette dernière ne peut faire un travail satisfaisant si de mauvaises

informations lui parviennent, et ne saurait être blâmée si ses *ouputs*/sorties ne sont pas ou mal utilisées. C'est ainsi que l'attention (Hutchinson & Turk-Browne, 2012) ou le fonctionnement exécutif (Moscovitch & Melo, 1997) jouent un rôle important dans la survenue d'erreurs d'inattention et dans le blocage.

L'oubli cependant, en tant qu'atténuation voire disparition de la trace mnésique elle-même plutôt qu'une simple difficulté à y accéder, semble directement lié à la mémoire. Depuis l'antiquité, mémoire et oubli ont toujours entretenu une relation particulière dans l'imaginaire humain. Ainsi chez les Grecs, ces deux concepts partageaient-ils tantôt des liens de sang<sup>44</sup>, tantôt une proximité géographique<sup>45</sup> (Sineux, 2014). Mais l'évanescence n'y est pas nécessairement vue comme une chose négative. L'oubli peut ainsi permettre, au choix selon les auteurs, de profiter du présent ou de s'abstraire de ses erreurs passées (le cas échéant, durant sa vie mortelle). Dès l'antiquité donc, et en dépit de son caractère frustrant lorsqu'il survient, l'humanité a eu conscience du caractère potentiellement positif de l'oubli.

Depuis lors, des recherches sur l'oubli permirent de montrer le caractère fondamental de ce dernier pour la mémoire. Certains travaux mirent ainsi en évidence que le désinvestissement d'un souvenir pouvait servir à amplifier la mémoire de ceux qui demeuraient (Eustache, 2014). Comme nous l'avons expliqué, un souvenir peut être figuré comme un réseau neural d'activation (Damasio, 2010). Ainsi, ce dernier est notamment renforcé dans ses activations par des mécanismes tels que la potentialisation à long terme (Bonin & De Koninck, 2015; Eichenbaum, 2002, 2013; Eichenbaum & Cohen, 2001; Kandel et al., 2014). Néanmoins, ce mécanisme n'est pas le seul à agir. En effet, augmenter systématiquement la potentialisation des synapses impliquées dans les expériences successives à retenir entraînerait nécessairement un phénomène de saturation de ces dernières (Eichenbaum, 2002). Dans un environnement bruyant, la détection du signal deviendrait

---

44. La Titanide Mnémosyne, incarnation de la mémoire, enfante les Muses, pourvoyeuses d'oubli qui libèrent du poids du passé, par opposition à l'oubli funeste de la déesse Léthé chez Hésiode.

45. Platon et les pythagoriciens faisant de Mnémosyne et Léthé des sources ou fleuves infernaux auxquels les âmes peuvent venir s'abreuver.

impossible. Un contraste est donc indispensable. C'est pourquoi, la dépression à long terme (et donc l'effacement), notamment dans les synapses voisines, est également au cœur des processus biologiques de renforcement d'un souvenir (Bonin & De Koninck, 2015 ; Eichenbaum, 2002 ; Kandel et al., 2014).

En son temps, Hermann Ebbinghaus (1913) avait déjà mis en évidence une courbe de rétention d'informations abstraites, démontrant que l'oubli d'un matériel donné a tendance à augmenter avec le passage du temps. Des résultats qui furent largement répliqués depuis, avec divers types d'informations (Schacter, 2001).

Sur le plan biologique, l'oubli peut se définir comme une déstabilisation du réseau de synapses qui a été précédemment renforcé par la survenue d'une expérience à mémoriser (Richards & Frankland, 2017). Cela peut survenir soit par une dépression lente<sup>46</sup>, soit par un processus actif lié à des expériences ultérieures (Bonin & De Koninck, 2015 ; Eichenbaum, 2002 ; Kandel et al., 2014). Au niveau moléculaire, des études animales démontrèrent que la présence cérébrale excessive (e.g. RAC – *regulator of actin dynamics* –, cAMP – *cyclic adenosine monophosphate*) ou insuffisante (i.e. PKA – *cAMP protein kinase*) de certaines substances pouvaient entraîner une propension anormale à l'oubli (Eichenbaum, 2002 ; Kandel, 2006 ; Richards & Frankland, 2017 ; Squire & Kandel, 1999). De même, une réduction de la neurogénèse – par ailleurs observée tout au long de la vie (Eriksson et al., 1998 ; Gage, 2002 ; Moreno-Jiménez et al., 2019 ; Mu & Gage, 2011 ; Spalding et al., 2013) – au sein de l'hippocampe participerait à la potentialisation de l'oubli (Richards & Frankland, 2017).

Mais quel est l'intérêt pour le cerveau de permettre l'oubli ? Pourquoi, d'un point de vue évolutif, est-il mieux qu'il soit pareil à un perpétuel palimpseste plutôt qu'il possède la capacité de tout retenir sans faille ? Intuitivement, l'on serait tenté de répondre que ce pourrait être par défaut de place. En effet, étant donné la quantité d'informations qui affluent constamment, l'on pourrait imaginer une pos-

---

46. Par exemple dans le cas d'une sous-utilisation des cartes neurales formées, ce qu'on retrouve dans l'incapacité progressive à identifier les sons des différentes langues au cours du développement (Dehaene, 2018).

sible saturation. Néanmoins, comme nous l'expliquions auparavant, l'ensemble des informations reçues par le cerveau n'est pas intégralement traité par la mémoire. Une sélection drastique est notamment opérée par les systèmes attentionnels. Le restant, qui n'en demeure pas moins faramineux, n'est cependant pas suffisant pour excéder la capacité théorique de la mémoire humaine (Benna & Fusi, 2016 ; Chaudhuri & Fiete, 2016 ; Richards & Frankland, 2017).

Selon certains auteurs, la tâche principale de l'oubli serait de permettre une certaine flexibilité dans l'utilisation ultérieure des informations ainsi qu'une généralisation (Richards & Frankland, 2017). L'effacement permettrait ainsi l'abstraction de l'information de ses contingences (qui ne seraient pas nécessairement pertinentes dans le contexte de sa récupération). Par là-même, cette dernière peut ainsi être généralisée, et par exemple appliquée à d'autres situations.

Cette nécessité de l'abstraction offerte par l'oubli est formidablement illustrée par le célèbre cas d'un journaliste russe : Salomon Cherechevski, "*L'homme à la mémoire prodigieuse*", présenté par Alexandre Romanovitch Luria (1995). Prodigieuse, voilà un terme qui n'était pas usurpé...

Au début des années 1920, Alexandre Luria, jeune neuropsychologue d'une vingtaine d'années, rencontre Cherechevski. Ce dernier, âgé d'une trentaine d'années, est envoyé par son rédacteur en chef pour évaluer sa mémoire. Non pas que ce dernier souffre de ne pas se souvenir assez, bien au contraire. Cherechevski semble ne rien oublier. Pour exemple, après douze ans de rencontres répétées et d'apprentissages de diverses choses pour l'évaluer, il fut capable, à la demande de Luria, de récupérer une liste de mots apprise lors de leur première rencontre sans plus d'indices que cette consigne. Il s'agit, jusqu'à aujourd'hui, d'une des mémoires les plus impressionnantes jamais répertoriées dans l'histoire de la psychologie/neurologie (Foer, 2012). Seulement la médaille possède son revers. "*Penser c'est oublier des différences, c'est généraliser, abstraire. Dans le monde surchargé de Funes il n'y avait que des détails, presque immédiats*" disait Jorge Luis Borges. Pareil au Funes de Borges, incapable qu'il était d'oublier quoi que ce fut, Cherechevski était en conséquence gêné, non seulement par de fréquentes reviviscences involontaires (ce

que Daniel Schacter classerait parmi les commissions), mais également pour formuler une pensée abstraite et/ou originale (Luria, 1995). Par trop ancré qu'il était dans les différentes contingences des souvenirs qu'il portait en lui, il en devenait incapable de tirer des règles générales de fonctionnement, de conceptualiser au-delà de la situation propre. La mémoire idéale telle que l'on peut la trouver formulée parfois dans l'imaginaire collectif, soit une capacité de rétention illimitée, semble ainsi se traduire par un lourd tribut dans les faits.

Dans ses *Principles of Psychology*, William James (1890) l'exprimait déjà : “*In the practical use of our intellect, forgetting is as important as remembering*”<sup>47</sup>. Ainsi l'oubli, pour autant qu'il demeure dans des “proportions normales”, est-il non pas uniquement néfaste, mais au contraire bénéfique. C'est pour cette raison d'ailleurs que certains chercheurs, bravant la présomption d'impossibilité de Umberto Eco (1988), travaillent sur des techniques d'oubli volontaire chez des sujets sains ou en souffrance psychologique (Anderson & Hanslmayr, 2014 ; Anderson et al., 2004). Ainsi naquit ce fameux *Ars Oblivionalis*, cet art de l'oubli, pendant de l'ancestrale mnémotechnie de Simonide de Céos, Cicéron et des autres.

Mais l'oubli n'est pas la seule erreur mnésique susceptible de survenir chez tout un chacun. Reste, outre les omissions, ce que Daniel Schacter (2001) qualifia de commissions, ces souvenirs incorrects ou faisant effraction dans la conscience.

### 2.5.2 *Post hoc ergo ante hoc*<sup>48</sup>

En présence d'un oiseau à trois pattes, faut-il être plus sensible à ceci que c'est une de trop ou à cela que ce n'est guère qu'une de plus ?

---

Canguilhem, Georges

*La Connaissance de la vie*, p.222

---

47. Trad. “*Dans l'utilisation pratique de notre intellect, l'oubli est aussi important que le souvenir.*”.

48. Ce qui vient après cause ce qui vient avant. Eco, Umberto (1988). *Le Pendule de Foucault*. Paris : Le livre de poche, p. 466.



En grec ancien, ἀλήθεια (*alètheia*) signifie *vérité*. Le terme est construit *via* l'addition d'un préfixe a- privatif à une racine issue du terme *Léthé* (représentant donc ici l'oubli) que nous avons déjà présenté. Étymologiquement donc, les grecs considéraient la vérité comme l'absence d'oubli. Ce qui impose que le souvenir, pour tant qu'il soit présent, est nécessairement considéré comme exact. Cette idée a néanmoins largement été invalidée par les diverses expérimentations sur la mémoire, de même que par la simple expérience quotidienne.

Comme nous l'expliquions auparavant, la mémoire, bien loin d'être une parfaite représentation du passé telle que l'on se la figure parfois, est en réalité basée sur un processus actif. Plutôt qu'un rappel à proprement parler du souvenir d'une expérience passée, il a été montré que nous "reconstruisons" cette dernière, notamment sur la base du présent (Bookbinder & Brainerd, 2016; Brewin & Andrews, 2017; Loftus, 1996; Nichols et al., 2015; Roediger, 2001; Schacter, 2001). C'est notamment une des bases de la survenue des erreurs, qui constituent les symptômes positifs/productifs de la mémoire (Attali et al., 2009; Dalla Barba & Wong, 1995; Dalla Barba et al., 1995).

Les erreurs mnésiques sont connues de longue date. Il est tout à fait certain que chacun d'entre nous possède des souvenirs qui sont absolument inventés, et a peut être même pu l'expérimenter (c'est-à-dire le constater). Ce phénomène fut particulièrement illustré dans des affaires médiatiques pendant la seconde moitié du *XX<sup>ème</sup>* siècle. On trouve notamment deux exemples aussi célèbres que sordides (Mahé, 2012; Schacter, 2001). Décennie 1970, le psychologue Donald Thompson est accusé de viol par une plaignante catégorique, certaine de reconnaître en lui le visage de son agresseur. Néanmoins, Thompson jouissait de l'alibi le plus solide qui soit, ce dernier ayant été invité en direct sur un plateau de télévision au moment même de l'agression, rendant indubitable son innocence. Et les chercheurs de postuler que c'est justement le visionnage de cette séquence qui a pu amener la confusion, un glissement chez la plaignante entre le visage de son agresseur et celui du psychologue. Un autre exemple est celui de la vague de procès ayant eu lieu aux États-Unis et qui mena à la création en 1992 de la *False Me-*

*mory Syndrome Foundation* (FMSF). En effet, à cette période, de nombreuses femmes, suivant un type de psychothérapie particulier, “retrouvèrent” le souvenir d’agressions sexuelles ayant eu lieu pendant leur enfance et impliquant fréquemment certains de leurs proches. La présence de faux-souvenirs fut là encore avérée dans de nombreux cas, leur émergence prenant *a priori* origine dans la méthode psychothérapeutique qui orientait fortement en ce sens.

Plusieurs facteurs peuvent expliquer l’émergence de souvenirs fallacieux chez un individu pourtant tout à fait normal. Pour commencer, sur le plan biologique seul, il est à noter que le cerveau projette, suppose, produit plus d’informations qu’il n’en reçoit de l’extérieur par les sens (Dennett, 2017). Sur le plan cognitif, ces facteurs peuvent correspondre par exemple au contexte émotionnel (Bookbinder & Brainerd, 2016 ; Mahé, 2012) ou simplement à nos connaissances (générales et/ou personnelles), croyances, intérêts et objectifs (Mahé, 2012). Plusieurs processus sous-tendent cette production erronée, de l’erreur d’attribution de source d’une expérience antérieure (e.g. dans le cas de Donald Thompson) aux biais cognitifs classiques (biais de constance, de changement, de stéréotype, de recul, d’égocentrisme), en passant par la suggestibilité (e.g. dans le cas des psychothérapies ; Schacter, 2001). Notons au passage que, au-delà de tout intérêt scientifique quant au fonctionnement de la mémoire, ce phénomène a des conséquences très concrètes qui en fait un réel problème de société, interrogeant par exemple la fiabilité d’un témoignage dans le cadre d’un procès. Certaines études ont en effet montré que les erreurs judiciaires (dans le cas d’une innocence ultérieurement prouvée *via* des tests ADN) pouvaient être imputées dans plus de trois quart des cas à un témoignage erroné (Schacter & Loftus, 2013), ce y compris en cas de témoignages multiples et concordants (soit 38% des cas ; Howe & Knott, 2015).

Ainsi donc la nature du souvenir peut être altérée par des éléments à la fois extérieurs et ultérieurs à ce dernier. En laboratoire, une des variantes de ce phénomène est appelée *interférence rétroactive* (Koen & Rugg, 2016), soit la modification du souvenir du matériel par la présentation postérieure d’une autre information. Tout cela peut être mis en lien avec le fait, énoncé précédemment, que toute ten-

tative de rappel d'un souvenir quelconque est une procédure hautement active – et même rétroactive – de la part du sujet en ce qu'elle induit une reconstruction plutôt qu'une restitution (Roediger, 2001). C'est ce que les chercheurs ont qualifié de reconsolidation (Alberini, 2011 ; Bonin & De Koninck, 2015 ; Dudai et al., 2015 ; McKenzie & Eichenbaum, 2011 ). Il faut donc comprendre la mémoire comme un système anti-linéaire, et même contre-causaliste (*Post hoc ergo ante hoc*).

Il est donc usuel (ou plutôt systématique), y compris chez des individus vierges de toute affection neurologique et/ou psychiatrique, de présenter une part erronée dans son idée du passé. Mais au-delà de cela, il est des situations pathologiques dans lesquelles cet état de fait semble se reproduire selon une fréquence anormalement élevée. Dans le cadre de la pathologie neurologique, divers types d'erreurs peuvent être retrouvés en pratique clinique. Citons notamment les intrusions, les fausses reconnaissances et enfin les confabulations. Notons que ces erreurs sont, le cas échéant, à dissocier des faux souvenirs rencontrés chez le sujet normal, car résultant probablement de causes différentes.

Les intrusions pour commencer constituent des réponses inappropriées dans un paradigme mnésique contrôlé. Il s'agit, pour exemple, de la production, en phase de rappel mnésique, d'un item qui n'aurait jamais été présenté auparavant (Fuld, Katzman, Davies, & Terry, 1982 ; Loewenstein et al., 2018, 1991 ; Manning, Greenhut-Wertz, & Mackell, 1996 ; Thomas et al., 2018). Concernant les fausses reconnaissances, celles-ci peuvent être définies comme la reconnaissance erronée d'un item non présenté initialement en phase d'encodage, que celui-ci soit ou non lié à un ou des items cibles (Barbeau et al., 2004, 2008 ; Larzabal, Tramoni, Muratot, Thorpe, & Barbeau, 2018 ; Rullier et al., 2014 ; Squire, Wixted, & Clark, 2007). Pour finir, les confabulations correspondent à la production de faux-souvenirs menant à des actions ou prises de positions incompatibles avec la situation du sujet (Dalla Barba, 1993 ; Kopelman, 2010 ; Metcalf, Langdon, & Coltheart, 2007). Une confabulation peut concerner tant le passé que le présent ou le futur (Dalla Barba, 1993, 2002) et être caractérisée par des souvenirs entièrement faux ou simplement chronologiquement déplacés (Dalla Barba & La

Corte, 2013)<sup>49</sup>.

Si intrusions et fausses reconnaissances sont régulièrement observées chez les individus normaux – quoiqu’en de moindres proportions –, le terme de confabulation est quant à lui réservé à la production de faux souvenirs survenant dans un contexte neurologique identifié (Berlyne, 1972 ; Dalla Barba, 2002 ; Schnider, Von Däniken, & Gutbrod, 1996). Dans ce sens, il convient donc de se pencher plus avant sur les mécanismes autorisant leur survenue chez les sujets.

Pour commencer, la confabulation ne renvoie pas à une réalité unitaire et différents types de confabulations semblent pouvoir être distingués. Plusieurs taxonomies furent proposées depuis le début de l’étude du concept. Initialement, Bonhoeffer<sup>50</sup>, travaillant auprès de patients souffrant d’un syndrome de Korsakoff, distingua deux types de confabulations. La première, qu’il qualifia de “Momentanée”, suit une logique de réponse à l’embarras ou de “*gap-filling*”<sup>51</sup>. Cette dernière survient donc en renfort d’un oubli dans le cadre d’un syndrome amnésique. La seconde survient spontanément, sans nécessité d’un syndrome amnésique ou même d’un oubli à combler, et est décrite comme pouvant revêtir des formats fantasques, semblables aux rêves voire même délirants. Bien que spécifiquement élaborée dans le cadre du Korsakoff, cette classification a en quelque sorte été étendue puisqu’on la retrouve dans une certaine mesure avec plus ou moins de similitudes sous la plume de Kopelman (1987). Ainsi ce dernier proposa-t-il de scinder ce symptôme en deux selon que la confabulation était provoquée ou spontanée. Cette distinction, toute sommaire qu’elle fût, avait du moins l’avantage selon certains auteurs de refléter (au moins hypothétiquement) des mécanismes cérébraux différents (Dalla Barba & La Corte, 2015). Cependant, cette dernière demeurerait trop peu étoffée aux yeux de beaucoup pour capturer seule l’ensemble et la complexité du spectre

---

49. À noter que nous avons choisi ici une définition récente et utilisée dans de nombreux travaux. Mais les confabulations ont connu de nombreuses définitions, recouvrant des réalités variées, ce qui peut ajouter à la difficulté quand d’aucun cherche à confronter des travaux antérieurs. Comme le disait Berlyne “*Psychiatry suffers from the use of terms widely employed, poorly defined and variously interpreted*” (Berlyne, 1972, p. 31).

50. En 1901 et 1904 ; cité par Berlyne (1972).

51. C’est-à-dire, ici, la production d’un faux souvenir causée par l’absence de réponse spontanée, et donc consécutive d’un oubli.

confabulatoire. Récemment, Dalla Barba et collaborateurs établirent une nouvelle classification (Dalla Barba & Boisse, 2010 ; La Corte, Serra, Attali, Boissé, & Dalla Barba, 2010) comptant six formes associées au symptôme. Ils distinguèrent ainsi les confabulations liées aux habitudes (*Habits Confabulations*), les déplacements (*Misplacements*, soit une confusion spatio-temporelle d'événements réels), confusions, fabrications, contaminations auto-référencées et anomalies sémantiques. Au total, suivant cette classification ainsi présentée, les auteurs purent mettre en évidence différents degrés d'occurrence de chaque type de distorsion mnésique. Ainsi, les confabulations liées aux habitudes et à des déplacements étaient-elles les plus fréquentes (Serra et al., 2014) – notamment chez des patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (i.e. 19% et 20% des confabulations respectivement ; La Corte et al., 2010) –, suivies des fabrications et confusions (Dalla Barba & Boisse, 2010).

Quant à la question des causes des confabulations, de nombreuses théories furent formulées. Si les premières propositions postulèrent essentiellement des processus liés à la suggestibilité des patients<sup>52</sup>, d'autres hypothèses vinrent ensuite. Certains auteurs, partant du principe que les confabulations se produisent le plus souvent chez des personnes souffrant d'un syndrome amnésique, proposèrent par exemple une explication que l'on peut qualifier de compensatoire ("*fill gaps*"). Ces derniers supposaient alors un processus visant *in fine* à une réduction - consciente ou inconsciente - de la gêne provoquée par un oubli. Cette explication est néanmoins infirmée par certaines données, notamment recueillies par l'équipe de Dalla Barba, montrant l'absence de recours à cette stratégie dans une situation l'induisant pourtant. En effet, face à une question à laquelle la plupart des individus contrôles répondaient par "je ne sais pas" (e.g. "*Vous souvenez vous de ce que vous faisiez le 13 Mars 1985 ?*"), des patients amnésiques décrits comme non-confabulateurs ne produisaient pas de confabulations et répondaient de la même façon que le groupe contrôle (Dalla Barba & Decaix, 2009).

Depuis, d'autres constructions théoriques virent le jour. Certains auteurs distinguent ainsi trois catégories de modélisations explicatives des confabulations

---

52. E.g. Pick, 1905, 1915, 1921, cité par Berlyne (1972).

(Glowinski, Payman, & Frencham, 2008 ; Metcalf et al., 2007). L'on trouve ainsi celles supposant un déficit exécutif (Gilboa, 2010 ; Johnson & Raye, 1998 ; Johnson, Connor, & Cantor, 1997 ; Moscovitch & Melo, 1997), temporel (Dalla Barba, 2002 ; Schnider et al., 1996) ou global comme source de la survenue de confabulations. Néanmoins, ces dernières sont encore débattues à l'heure actuelle.

## 2.6 Les maladies de la mémoire

Nous l'avons cité, H.M. est l'un des cas les plus célèbres des affections de la mémoire suite à une atteinte neurologique quelconque. Néanmoins, ce dernier est particulier en ce que, au contraire des patients que l'on rencontre habituellement en pratique clinique, son trouble est né d'une opération chirurgicale dans le cadre de soins expérimentaux pour lesquels il avait donné son consentement. H.M. n'est pas le premier, le seul ou même le dernier cas d'une atteinte cognitive ou mnésique consécutive d'un soin quelconque. Encore aujourd'hui, certains traitements – comme par exemple la chimiothérapie (Lindner, Mayes, McCabe, & Talmi, 2017) – peuvent induire des troubles mnésiques chez des patients, quoique dans des proportions largement moindres que le cas de H.M..

Dans la clinique des adultes, d'âge moyen ou avancé, l'on trouve fréquemment une plainte associée à la mémoire. De même, chez les individus âgés, l'on constate de nombreuses situations pathologiques dans lesquelles peuvent survenir des troubles du fonctionnement mnésique. En particulier, la Maladie d'Alzheimer est liée à l'apparition de difficultés épisodiques. Présentant une atteinte précoce des régions temporales internes, et de l'hippocampe plus précisément, les patients atteints d'une démence de type Alzheimer présentent à la fois des oublis conséquents ainsi que de nombreuses erreurs en mémoire. Dans le chapitre suivant, nous allons explorer plus avant cette pathologie, à la fois dans ses aspects biologiques et neuropsychologiques.



# Chapitre 3

## La Maladie d'Alzheimer

*"It is the story of Cinderella who was transformed from a poor neglected orphan to a princess after the discovery of a series of glass slippers or, in this case perhaps, glass slides given the central role that neuropathology played in the revival of interest after World War II"*

---

John R. Hodges (2006, *Brain*, p. 2811)

### 3.1 Historique

En 1907, le Dr. Aloïs "Aloysius"<sup>1</sup> Alzheimer (1907)<sup>2</sup> rapporte le cas d'Auguste Deter, une femme de 51 ans atteinte de modifications comportementales et cognitives progressives. Notre histoire commence fin novembre 1901 quand, à l'asile municipal de Francfort, le premier rencontre la seconde, amenée par son mari qui rapporte la survenue d'importants changements dans la personnalité de son

---

1. Son nom de baptême.

2. Article original traduit de l'Allemand par Stelzmann, Schnitzlein, & Murtagh (1995).



épouse (Cipriani et al., 2011 ; Hodges, 2006). Ayant été scolarisée, la patiente était antérieurement capable de lire, écrire et réaliser des opérations mathématiques décrites comme simples. Le tableau initial débuta avec une paranoïa (jalousie envers son époux, pensée que quelqu'un voulait attenter à sa vie), rapidement suivie par d'importantes pertes de mémoire au premier plan. Ces dernières menaient notamment à une désorientation spatiale (e.g. il est précisé que la patiente se perdait au sein de son propre foyer), à des troubles attentionnels (e.g. cette dernière égarait de nombreux objets) ainsi qu'à ce qu'on qualifierait aujourd'hui d'amnésie antérograde marquée. D'autres troubles cognitifs semblaient également exister, ainsi que le montre cet extrait de la description faite à l'époque par Aloïs Alzheimer :

*“Sa mémoire est sérieusement affectée. Si des objets lui sont montrés, elle peut les nommer correctement, mais presque immédiatement elle a tout oublié. Dans un test de lecture, elle saute des lignes ou lit en épelant les mots individuellement, ou en les rendant vides de sens de par sa prononciation. À l'écrit, elle répète des syllabes séparées de nombreuses fois, en omet d'autres, et s'effondre complètement. À l'oral, elle utilise des mots-valises et quelques expressions paraphrasées (“verseur de lait” au lieu de “tasse”); parfois il est évident qu'elle ne peut continuer. De toute évidence, elle ne comprend pas certaines questions. Elle ne se souvient plus de l'utilisation de certains objets.”<sup>3</sup>.*

Plusieurs années durant, l'état de cette patiente se dégrada, jusqu'à un état d'apathie totale la dernière année de sa vie, avant son décès le 8 avril 1906<sup>4</sup> (Cipriani et al., 2011). Réalisant une analyse histologique du cerveau de la patiente<sup>5</sup>, Alzheimer rapporta la présence d'une importante perte neuronale, de dégénérescences neurofibrillaires ainsi que de plaques séniles (Alzheimer, 1907 ; Cipriani et al., 2011 ; Dahm, 2006 ; Hodges, 2006 ; Mufson, Ikonovic, et al., 2016). Notons qu'en 1906 déjà, aucune de ces lésions ne constituait une nouveauté. Les dégénérescences neurofibrillaires avaient déjà été décrites, y compris dans des cas de

3. Stelzmann et al. (1995), p. 430, traduction personnelle

4. Auguste Deter décéda d'une septicémie à la suite d'une escarre dans la région du sacrum et du trochanter gauche.

5. Dont il est intéressant de noter que les régions hippocampiques et entorhinales sont absentes de ses préparations (Cipriani et al., 2011).

démences<sup>6</sup>, de même que les plaques séniles dont la première occurrence<sup>7</sup> datait de 1882<sup>8</sup>. La nouveauté ici est qu'Alzheimer retint les lésions comme indicatrices d'une pathologie (Cipriani et al., 2011) et, surtout, leur observation chez une personne jeune (Hodges, 2006).

Après une présentation de son étude de cas<sup>9</sup> devant un public qui sembla relativement peu intéressé<sup>10</sup>, Alzheimer publia son exposé dans son article princeps (Alzheimer, 1907). En 1910, le mentor d'Alzheimer, Emil Kraepelin, donna à cette observation le nom de son élève dans son manuel de psychiatrie (Bondi et al., 2017; Hodges, 2006). L'emploi de ce terme permettait ainsi de distinguer cette maladie de la démence sénile classique, notamment sur la base de l'âge de la patiente ainsi que de son phénotype particulier (comprenant notamment une atteinte langagière ainsi que des signes focaux importants; Cipriani et al., 2011). Ce fut la première occurrence de l'appellation MA.

Cette affirmation nosologique ne fut pas sans soulever de débats. La redécouverte des notes personnelles d'Aloïs Alzheimer permit d'ailleurs de comprendre que, si ce dernier était convaincu de l'intérêt du cas qu'il rapporta en 1907, jamais il ne prétendit avoir découvert une nouvelle pathologie (Hodges, 2006). Nombreux aujourd'hui sont ceux qui pensent que cette revendication de la description d'une nouvelle entité pathologique par Kraepelin faisait plutôt écho à des pressions politiques<sup>11</sup> qu'à une réelle conviction scientifique (Berrios, 1990; Cipriani et al., 2011; Hodges, 2006). D'autres pensent plutôt que la motivation de ce dernier était principalement de pouvoir étayer le postulat d'une origine biologique aux désordres psychiatriques (Cipriani et al., 2011). Enfin, certains auteurs évoquent

---

6. La précédente et première description de telles lésions chez un individu souffrant de démence sénile fût présentée par Salomon Fuller lors d'un congrès de l'American Medico-Psychological Association en juin 1906, soit cinq mois avant la présentation d'Alzheimer (la retranscription sera publiée l'année suivante) (Berrios, 1990; Cipriani et al., 2011)

7. Sous l'appellation de "plaques scléreuses de névroglie".

8. Blocq, P., Marinesco, G. (1892). Sur les lésions et la pathogénie de l'épilepsie dite essentielle. *Semaine Médicale*, 12, 445-446). Description d'un patient atteint d'épilepsie.

9. Le 3 novembre 1906 au 37<sup>ème</sup> congrès de Tübingen pour les Psychiatres Allemands du Sud-est (Wersammlung süd-westdeutscher Irrenärzte).

10. Les rapports mentionnant en effet une absence totale de question ou discussion (Cipriani et al., 2011; Dahm, 2006).

11. Injonction aux laboratoires de produire des connaissances et des découvertes scientifiques.

une conviction, chez Kraepelin, d'une distinction avec les maladies décrites jusqu'alors (Berrios, 1990).

De nombreuses années passèrent ensuite, durant lesquelles, sur la base de cette distinction de 1910, la MA fut confinée aux démences du sujet jeune et opposée aux démences séniles des sujets âgés, ces dernières étant considérées comme un phénomène de vieillissement normal qui aurait été accentué par des facteurs internes (i.e. biologiques) et/ou externes (e.g. psycho-sociaux, environnementaux) (Hodges, 2006). Ce fut à partir des années 1970 que l'intérêt resurgit. On vit s'opérer une montée progressive suivie d'une explosion des publications portant sur la MA. Recensant uniquement les articles parus dans la revue *Brain*, John Hodges (2006) dénombra par exemple seulement 18 travaux dans les années 1960, 290 durant la décennie 1970, et plus de 5000 dans les années 1980<sup>12</sup>. Cette pathologie fit ainsi l'objet d'un nombre toujours croissant de recherches en parallèle des évolutions technologiques et théoriques permettant de préciser les processus à la fois biologiques et psychologiques inchoatifs.

Ce revirement doit notamment beaucoup aux travaux neurochimiques et à la découverte du déficit cholinergique des patients (Hodges, 2006). Cette découverte, et d'autres ensuite, permit notamment de rendre compte d'une relation entre le degré de sévérité clinique d'un côté et d'atteinte lésionnelle de l'autre (Hodges, 2006).

Aujourd'hui, la MA est définie comme une pathologie neurodégénérative caractérisée par des troubles cognitifs d'évolution lente conduisant à un état de démence (Eustache & Faure, 2005 ; Touchon & Portet, 2004).

## 3.2 Stade Clinique de la Maladie

Le diagnostic de la MA se pose de manière pluridisciplinaire, en prenant en compte plusieurs aspects : l'histoire du patient et des difficultés rapportées par lui et/ou ses proches, le fonctionnement cognitif (par exemple évalué aux moyens d'un

---

12. 13863 articles recensés simplement entre 2000 et 2006.

bilan neuropsychologique) et son évolution au cours du temps (Scheltens et al., 2016) ainsi que des examens biologiques permettant d'attester d'un processus neurodégénératif en cours. D'un point de vue clinique, la MA se définit donc comme un syndrome cognitivo-comportemental associé à un profil anatomo-pathologique spécifique.

À l'automne 1983, un groupe rassemblant le *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* (NINCDS) et la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (ADRDA) s'est constitué pour déterminer les premiers critères diagnostiques cliniques pour la MA. Ces derniers virent ainsi le jour en 1984 (McKhann et al., 1984) et ne furent pas révisés avant 2011. Prenant pour base à la fois l'histoire médicale, les examens cliniques et cognitifs ainsi que des données de laboratoire (e.g. ponction lombaire, EEG<sup>13</sup>), ils posent un cadre distinguant les diagnostics de MA probable, possible et définitive.

La MA probable est ainsi définie par une efficacité cognitive globale déficitaire – généralement établie par les tests du *Mini-Mental State Examination* (MMSE) –, des difficultés progressives de mémoire associées à des déficits cognitifs (touchant au moins deux champs cognitifs) chez une personne âgée de 40 à 90 ans (avec mention d'un démarrage intervenant régulièrement après 65 ans). L'ensemble de ces difficultés ne doit par ailleurs pas pouvoir être expliqué par d'autres contextes médicaux. L'apparition ultérieure d'un syndrome aphasico-apraxico-agnosique<sup>14</sup>, d'incapacités fonctionnelles mais également les antécédents familiaux ou encore les mesures biologiques (e.g. ponction lombaire, EEG) ne viennent qu'en support du diagnostic qui demeure ainsi exclusivement clinique.

La MA possible est quant à elle définie par l'association de ces critères à une présentation clinique et à une dynamique pouvant varier. Les auteurs indiquent par ailleurs la présence possible de comorbidités. Notons que cette première nomenclature précise l'absence de troubles de la conscience chez les patients atteints de MA. Cette idée, dont nous reparlerons plus tard, n'apparaîtra plus dans les

---

13. i.e. Électroencéphalogramme

14. Soit des déficits affectant les sphères phasique, praxique et gnosique.

classifications ultérieures.

Ainsi, ces premiers critères ne prenaient-ils en compte que des traits cliniques. En effet dans les années 1980, les technologies à disposition ne permettaient pas de mettre en évidence la présence *in vivo* de pathologie MA sous-jacente (Scheltens et al., 2016). Le diagnostic définitif ne se faisait alors que post-mortem par biopsie ou autopsie (Eustache & Faure, 2005; McKhann et al., 1984; Touchon & Portet, 2004).

Progressivement, l'avènement des technologies permit de dévoiler les lésions spécifiques de la MA *in vivo* chez les patients et ainsi de gagner en précision. En effet, ces examens complémentaires démontrent qu'une pathologie Alzheimer est à l'œuvre derrière le phénotype mis en évidence. Néanmoins, ces outils ont également permis de rendre compte de la présence possible de ce processus chez des patients présentant pourtant des phénotypes dissemblables. Cet état de fait força les chercheurs à redéfinir les entités pathologiques, à échafauder un nouveau lexique dans lequel étaient dissociés le syndrome du processus dégénératif sous-jacent (Dubois, 2018; Dubois et al., 2010, 2007). On dissocia ainsi la MA, soit la présentation clinique susmentionnée, de la pathologie Alzheimer.

Les auteurs proposèrent donc de ne plus considérer la MA comme le syndrome démentiel classiquement associé aux biomarqueurs, mais comme un continuum incluant aussi bien la phase clinique que les étapes précédentes durant lesquelles seules les lésions sont objectivables. L'étape clinique devint alors la démence d'Alzheimer (*/Alzheimer's Disease dementia*) et correspond aux précédentes descriptions cliniques (Dubois et al., 2007). Enfin, la pathologie Alzheimer renvoya donc aux lésions cérébrales spécifiques de la maladie, soit les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires (Dubois et al., 2010).

L'utilisation des examens para-cliniques fut inscrite aux côtés des traits cliniques que l'on connaissait déjà. L'*International Working Group* (IWG) fut le premier à standardiser cette pratique (Dubois et al., 2007, 2014). Abandonnant la distinction possible *versus* probable, rendue obsolète par la possibilité de confirmer le statut biologique des patients, l'IWG-2 opposa plutôt les patients présentant

un profil typique *versus* atypique. Les classifications incluent ici deux types de critères d'inclusion : cliniques et para-cliniques/biologiques. Les critères d'exclusion demeurent quant à eux globalement les mêmes. Le diagnostic implique donc ici la convergence d'un phénotype clinique identifié (typique ou non) associé à un profil biologique compatible avec une pathologie Alzheimer (Dubois, 2018).

Sur le plan clinique, la MA typique est caractérisée ici par un déficit subjectif (exprimé par le patient lui-même ou une personne proche) et objectif. Ce dernier affecte initialement et progressivement la mémoire épisodique et peut être associé à/ou suivi d'autres difficultés cognitives (e.g. exécutives, attentionnelles, instrumentales<sup>15</sup>). Concernant la sphère biologique, plusieurs examens peuvent contribuer à la décision, comme la ponction lombaire, la Tomographie par Émission de Positrons (TEP)<sup>16</sup> ou encore le génotypage (Dubois et al., 2014). Les formes typiques constitueraient environ 85% des MA (Dubois, 2018).

Moins fréquentes (soit environ 6 à 14% des cas ; Dubois, 2018), les MA atypiques concernent ici des individus ayant des phénotypes dissemblables de celui classiquement observé mais chez qui l'on décèle néanmoins la présence d'une pathologie Alzheimer sous-jacente. Sur le plan clinique, on trouve ainsi les variantes dites postérieures (avec une symptomatologie évoquant des dysfonctionnements des régions occipito-temporales<sup>17</sup> ou pariétales<sup>18</sup>), logopéniques (affectant principalement la sphère langagière), frontales (caractérisées par une symptomatologie comportementale prédominante) ou enfin le syndrome de Down (dans lequel prédominent les dysfonctionnements exécutifs cognitifs et comportementaux) (Dubois et al., 2014).

Reprenant largement les propositions de l'IWG, en 2011, de nouveaux critères de la *National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease* (NIA-AA) complètent ceux de 1984 (McKhann et al., 2011). Ces derniers sont affinés, notamment concernant le tableau

---

15. Cette association a notamment été conservée en raison du fait que, lorsque les patients consultent, ces derniers peuvent ne pas être à des stades tout à fait précoces de la maladie.

16. *Positron Emission Tomography* en anglais (*PET*).

17. i.e. atteinte des gnosies visuelles/visuo-perceptive prédominante.

18. i.e. atteinte visuo-spatiale prédominante.

clinique ainsi que la dynamique d'apparition des déficits. La MA probable correspond alors à un déclin cognitif insidieux (le processus se déroulant sur plusieurs mois/années) mais significatif par rapport à un état antérieur. Le déclin cognitif, s'il affecte *in fine* l'ensemble du spectre cognitif, concerne préférentiellement des champs spécifiques en première instance. Se distinguent alors une présentation amnésique d'une part – profil le plus typique, à tel point que le second est libellé par opposition – et une présentation dite “non-amnésique” d'autre part. Comme leurs noms l'indiquent, la première commence par des difficultés mnésiques, tandis que la seconde débute par un déclin des capacités instrumentales (e.g. langage, visuo-perception) ou exécutives. Ces difficultés ne doivent pas s'expliquer par une comorbidité autre (neurologique ou non), ni correspondre à un autre syndrome démentiel. Pour la MA possible, les critères sont identiques concernant la présentation clinique mais comprennent des évolutions atypiques (i.e. déclin soudain) ou de possibles comorbidités. On voit ici l'influence forte, dans l'opposition amnésique/non-amnésique, de l'IWG (profils typique/atypique). D'ailleurs, emboîtant le pas à l'IWG, le NINCDS-ADRDA<sup>19</sup> inclut lui aussi les critères de recherche de la MA associant ses présentations cliniques à une confirmation biologique (McKhann et al., 2011). L'intérêt de cette adjonction fut notamment de permettre l'investigation de thérapeutiques pharmacologiques (Bachurin et al., 2017).

En somme, ces classifications permirent de poser les bases d'une représentation commune d'une entité découverte presque quatre-vingts ans plus tôt. Néanmoins, ces dernières étaient limitées par la prise en compte presque exclusive de la présentation clinique.

Dans l'ensemble donc, les divers critères diagnostiques évoqués pour la MA (dans sa présentation typique/amnésique) au stade clinique identifient principalement un déclin initial du fonctionnement mnésique (principalement de la mémoire dite épisodique), suivi par le reste de la cognition (Dubois et al., 2014; McKhann

---

19. *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke /Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*

et al., 1984, 2011). Néanmoins, *stricto sensu* et si l'on s'en tient à la sphère clinique, ce dernier pourrait tout à fait correspondre à d'autres entités pathologiques bien distinctes. Par exemple, il a pu être démontré par le passé que les patients souffrant de dépression montraient eux-aussi des troubles de la mémoire épisodique (Dillon & Pizzagalli, 2018). Il convient donc de préciser plus avant le profil neuropsychologique mis en évidence dans la MA clinique.

Sur le plan cognitif, tous phénotypes confondus, la MA au stade clinique se définit comme toute démence par une atteinte suffisante pour provoquer une gêne, une situation de handicap dans les activités de vie quotidienne (Fouquet, Villain, Chételat, Eustache, & Desgranges, 2007 ; Gil, 2010). Avant les années 1980 et les travaux visant à déterminer les profils neuropsychologiques des démences, l'on pensait que le déclin cognitif était généralisé à tous les domaines de la cognition (Hodges, 2006). Évidemment, les lésions progressant et s'étendant à l'ensemble des structures corticales, cela est toujours vrai à un stade avancé du processus neurodégénératif. Néanmoins de nombreux travaux permirent de distinguer, à des stades précoces, des atteintes sélectives, restreintes à certains domaines cognitifs en fonction du type de démence.

Dans le cas de la MA, les critères diagnostiques (voir supra Ch.3.2) identifient donc deux types de phénotypes cliniques associés à une pathologie Alzheimer : un profil typique/amnésique, et un profil non-amnésique/atypique. Derrière cette dernière étiquette se cache une pluralité de présentations possibles dont nous avons précédemment esquissé la liste. Certains auteurs ont ainsi isolé des profils cognitifs marqués par des troubles visuels, langagiers ou exécutifs au premier plan (Mosca & Godefroy, 2008 ; Touchon & Portet, 2004). Le profil typique/amnésique fait au contraire la démonstration d'une présentation clinique relativement stable d'un patient à l'autre, rendant le diagnostic plus aisé. On y trouve de manière prédominante et en premier lieu des troubles de la mémoire épisodique, ensuite associés à des affections des autres domaines cognitifs.



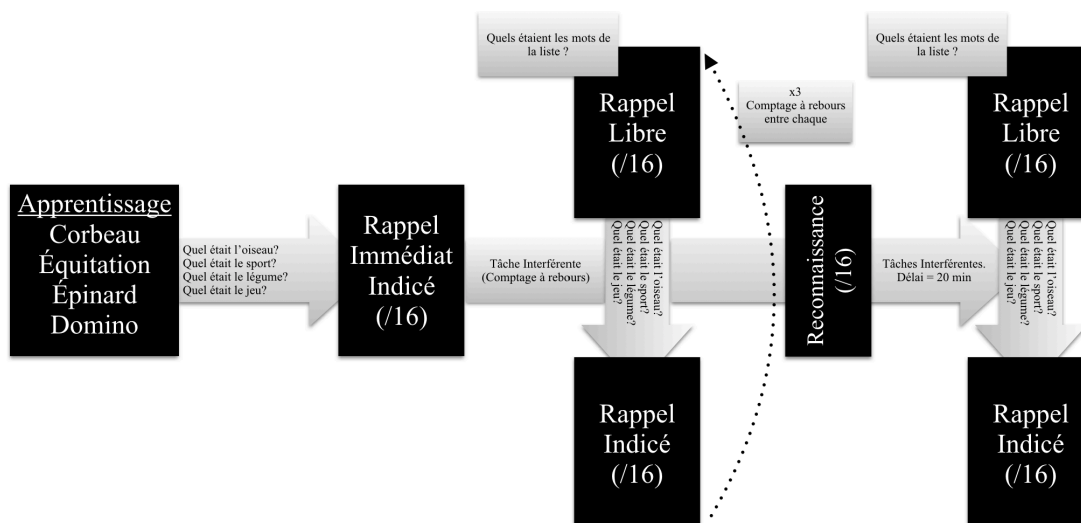
### 3.2.1 Forme Typique, Présentation Amnésique

Comme nous l'expliquions précédemment, les critères diagnostiques de la MA retiennent pour critères de la MA typique (Dubois et al., 2014), ou amnésique (McKhann et al., 2011), des difficultés mnésiques primaires, associées à ou suivies par des atteintes des fonctions exécutivo-attentionnelles et instrumentales.

#### 3.2.1.1 Atteinte de la Mémoire Épisodique

L'atteinte de la mémoire épisodique serait ainsi la première (Baudic et al., 2006 ; Hodges, 2006 ; Jagust, 2018) et la plus importante (Reed et al., 2007) dans l'évolution de la MA au stade clinique. C'est notamment sa présence, jointe aux biomarqueurs, qui permet le diagnostic (Dubois et al., 2014 ; McKhann et al., 2011). À noter que, dans la pratique courante, la plainte de détérioration mnésique émane souvent isolément des proches plutôt que du patient lui-même (Hodges, 2006).

Ce déficit mnésique, essentiellement consécutif de l'affection précoce des régions temporales internes et en particulier de l'hippocampe dans la MA (Braak & Braak, 1991 ; Braak, Thal, Ghebremedhin, & Del Tredici, 2011), rappelle les descriptions des patients amnésiques après une lésion temporale interne (voir Ch. 2). Soit une présentation semblable, sur ce point, au profil mnésique du patient H.M. (i.e. amnésie antérograde prédominante), quoique progressive (i.e. une aggravation graduelle de l'amnésie antérograde comme rétrograde) puisque liée à un processus neurodégénératif (Hodges, 2006). Les tests évaluant la mémoire avec du matériel verbal, c'est-à-dire notamment ceux basés sur l'utilisation de listes de mots, sont particulièrement utilisés, voire recommandés (Dubois et al., 2007, 2014), pour l'examen des capacités épisodiques dans le cadre d'un diagnostic de MA. Dans ce sens, un test très usité est celui conçu par Ellen Grober et Hermann Buschke, le *FCSRT* (*Free and Cued Selective Reminding Test*; Grober & Buschke, 1987), ou *RL/RI-16* (Rappel Libre/Rappel Indiqué à 16 items ; Van der Linden et al., 2004) pour sa traduction française (voir Fig. 3.1). Ce test est composé d'une liste de seize items liés à différentes catégories sémantiques. Présentant les items



**Figure 3.1** – Construction du FCSRT / RL/RI-16, d’après Gagliardi et al. (2018)

par le biais de leur catégorie sémantique (e.g. “Sur cette page, quel est l’oiseau”), le clinicien demande au patient d’apprendre les différents items de manière à les rappeler par la suite. Une fois la phase d’enregistrement effectuée, le patient est invité à restituer un maximum d’éléments. Lors d’une première phase de rappel libre de deux minutes, le patient doit tenter de récupérer spontanément les items de la liste. Puis un rappel indicé est proposé. Ainsi, pour chaque erreur ou omission, le clinicien donne un indice sémantique (soit la catégorie sémantique donnée lors de l’encodage) pour faciliter la récupération de l’item cible. Ce paradigme de récupération (rappel libre puis indicé) est répété trois fois immédiatement, puis une dernière fois après délai. Une phase de reconnaissance est également incluse à l’issue des trois premiers rappels.

Avant tout, précisons que si le profil d’atteinte des sujets MA dans les tests de mémoire est connu, il n’est toutefois pas évident de dresser un tableau clair de l’atteinte cognitive sous-jacente. En effet, réunissant plusieurs professionnels du domaine de la neuropsychologie et spécialistes de la mémoire, il est fréquent de constater différentes écoles d’interprétation. Cette disparité vient en partie du fait que les rationnels théoriques des modèles dominants de la mémoire ne sont pas nécessairement les mêmes que ceux qui président à l’élaboration des tests utilisés

en pratique courante. En l'espèce, il peut parfois être compliqué de plaquer sur une situation donnée un postulat théorique par trop éloigné.

Dans la MA, le profil de performances est défini comme un “syndrome amnésique de type hippocampique”, soit au premier plan une fragilité de récupération spontanée de l'information associée à un bénéfice insuffisant de l'indiciage (Amieva, Andrieu, et al., 2007; Dubois et al., 2010, 2007, 2014; Ergis & Eusop-Roussel, 2008, 2008; Sarazin et al., 2007), ainsi que de nombreuses intrusions. Ce profil a particulièrement été mis en relation avec l'atteinte – marquée dans la MA (Kate et al., 2017; Scheltens, Launer, Barkhof, Weinstein, & Gool, 1995; Scheltens et al., 1992) – des régions temporales médianes, d'où sa dénomination (Sarazin et al., 2007; Tounsi et al., 1999). Par ailleurs, la conjonction des déficits aux rappels libres et totaux suffit à elle seule à diagnostiquer une MA clinique avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 75% (Dubois et al., 2007, 2014)<sup>20</sup>. La présence d'un syndrome amnésique de type hippocampique constitue également le marqueur cognitif le plus prédictif d'une conversion d'un état de MCI à une MA au stade démentiel (soit environ trois ans; Dubois, 2018).

D'un point de vue processuel, on définit usuellement l'atteinte mnésique dans la MA clinique comme un défaut de stockage. Ce dernier est caractérisé par la présence d'erreurs sémantiques, un important taux d'oubli après délai (Amieva, Andrieu, et al., 2007; Ergis & Eusop-Roussel, 2008) ainsi qu'une faiblesse du rappel total. Ce défaut de normalisation d'un rappel libre déficitaire serait induit par une dissociation média-temporale et frontale (Dubois, 2018) ainsi que par un dysfonctionnement des régions CA1 de l'hippocampe (Dubois et al., 2014).

Selon certains auteurs, une perturbation de l'encodage dans la MA entraîne une faiblesse du traitement des caractéristiques sémantiques du matériel (Amieva,

---

20. Ce qui ne revient pas à dire que faire ce seul test est nécessaire et suffisant pour faire le diagnostic, et ce pour au moins deux raisons fondamentales : 1) avant l'établissement du diagnostic, pour autant qu'on le sache, le patient peut souffrir d'une autre pathologie pour laquelle d'autres domaines peuvent être préférentiellement touchés ou bien d'autres épreuves plus sensibles ; 2) ce type de tâche peut être échoué pour des raisons plus vastes qu'un unique défaut de mémoire épisodique et il convient donc d'évaluer les affections pouvant influencer sur la performance ; 3) ce profil étant consécutif de l'atteinte précoce des régions temporales internes dans la MA, d'autres situations pathologiques affectant elles-aussi ces mêmes régions (e.g. sclérose hippocampique, tumeur cérébrale) pourraient conduire à une expression clinique semblable.

Andrieu, et al., 2007) se traduisant notamment par une performance déficitaire dès le rappel immédiat ainsi qu'en reconnaissance (Ergis & Eusop-Roussel, 2008). Par ailleurs, l'inconstance des performances de rappel pour des mêmes items témoignerait d'un défaut de récupération de l'information (Ergis & Eusop-Roussel, 2008). À noter que, selon certains auteurs, l'inconstance du rappel (surtout libre) dans la MA pourrait traduire un défaut à la fois d'encodage et de récupération en lien avec une incapacité à élaborer puis à maintenir des stratégies de récupération efficaces (Van der Linden et al., 2004).

Pour résumer, la composante hippocampique/temporale médiane entraîne un déficit d'encodage, une perte d'informations après délai, un bénéfice insuffisant de l'indigage en rappel ainsi qu'un nombre important d'intrusions extra-liste et de fausses reconnaissances (Dubois, 2018). Si l'atteinte des rappels totaux serait la mesure la plus emblématique de la présence d'une MA clinique, ce serait en revanche les rappels libres qui seraient touchés en première instance dans la chronologie de la maladie, ce bien souvent avant l'établissement du diagnostic clinique (Grober, Lipton, Hall, & Crystal, 2000; Grober, Veroff, & Lipton, 2018; Papp, Rentz, Mormino, et al., 2017; Schindler et al., 2017).

Sur le plan neurologique, concernant l'activité cérébrale de patients au stade léger, des corrélations anatomo-cliniques furent démontrées entre les rappels libres et indicés et les métabolismes des régions préfrontales droites (aires de Broadman 10 et 45) et parahippocampiques<sup>21</sup> (aire 36) respectivement (Van der Linden et al., 2004).

À noter que, la pathologie évoluant, le profil cognitif connaît une aggravation qui va de pair avec l'avancée lésionnelle (Baudic et al., 2006; Fouquet et al., 2007; Perry & Hodges, 1999). Au départ, l'atrophie est relativement circonscrite aux régions hippocampiques, puis s'étend au lobe temporal médian jusqu'à ensuite dégrader les liaisons hippocampico-cingulaires (postérieur), ce qui participe à accentuer les difficultés présentes dès l'entrée dans la maladie (Baudic et al., 2006; Fouquet et al., 2007; Perry & Hodges, 1999; Touchon & Portet, 2004).

---

21. Mis en lien avec un processus d'association sémantique (amorçage sémantique).

Néanmoins, la mémoire épisodique n'est pas la seule composante cognitive à être affectée dans la MA. D'autres troubles cognitifs peuvent être présents et avoir un impact significatif sur les activités de la vie quotidienne (Dubois, 2018; Fouquet et al., 2007; Gil, 2010).

### 3.2.1.2 Atteintes Cognitives Non-Mnésiques

Au-delà de la mémoire épisodique, symptôme prédominant la présentation clinique, d'autres domaines cognitifs souffrent d'une atteinte significative et précoce dans l'avancée de la maladie. En premier lieu, mentionnons les difficultés exécutives. Ces dernières peuvent être présentes précocement dans l'évolution de la maladie (Baudic et al., 2006; Guarino et al., 2019; Weintraub, Randolph, Bain, Hendrix, & Carrillo, 2017), peu de temps après l'expression mnésique (Baudic et al., 2006; Binetti et al., 1996; Marshall et al., 2011; Mosca & Godefroy, 2008) et associées à un dysfonctionnement des régions frontales (Bhutani, Montaldi, Brooks, & McCulloch, 1992; Binetti et al., 1996; Brooks, Weaver, & Scialfa, 2006; Guarino et al., 2019)<sup>22</sup>. Il a d'ailleurs été montré que la performance à des tâches exécutives permet de distinguer entre les patients MCI et ceux présentant une MA au stade démentiel. Ainsi, une atteinte exécutive attestée serait un bon prédicteur d'une évolution vers une MA (Bisiacchi, Borella, Bergamaschi, Carretti, & Mondini, 2008; Brooks et al., 2006; Crowell, Luis, Vanderploeg, Schinka, & Mullan, 2002).

Les patients MA présentent également des troubles de la mémoire de travail (Baddeley, 2003), de l'attention – principalement sélective et divisée (Baddeley, 2003; Levinoff, Li, Murtha, & Chertkow, 2004; Mosca & Godefroy, 2008; Perry & Hodges, 1999; Ramsden, Kinsella, Ong, & Storey, 2008) –, de l'inhibition (Bisiacchi et al., 2008; Levinoff et al., 2004; Perry & Hodges, 1999; Ramsden et al., 2008), de la flexibilité (Baudic et al., 2006; Ramsden et al., 2008) ainsi que de la génération d'informations (Mosca & Godefroy, 2008). L'ensemble de ces diffi-

---

22. Il existe d'ailleurs un profil de patients présentant une MA avec, au premier plan, un déficit exécutif (Binetti et al., 1996; Mosca & Godefroy, 2008).

cultés entre dans la définition du fonctionnement exécutif. Selon Perry et Hodges (1999), les patients atteints de MA peuvent rencontrer des perturbations liées à une sur-activation cérébrale associée à un effort supplémentaire en comparaison aux sujets contrôles. Ainsi, ils auraient besoin d'une concentration plus importante pour réaliser les mêmes tâches, y compris celles leur étant familières.

Globalement, les tâches les plus sensibles seraient selon certains auteurs celles impliquant une composante inhibitrice (Guarino et al., 2019; Hodges, 2006; Mosca & Godefroy, 2008)<sup>23</sup> ainsi que le test des fluences (Baudic et al., 2006; Chang et al., 2010; Mosca & Godefroy, 2008) avec une atteinte plus marquée sur le versant sémantique qu'alphabétique (Amieva et al., 2008, 2014; Mosca & Godefroy, 2008). Certains auteurs alertent cependant sur le fait que la composante mnésique est présente dans beaucoup de tests neuropsychologiques appelant ainsi à la prudence quant à l'annonce de déficits exécutifs (Bhutani et al., 1992). En effet, concernant les épreuves de fluences, il est à noter une forte implication de la mémoire sémantique, cette dernière étant également précocement fragilisée dans la MA (Amieva et al., 2008; Didic et al., 2011; Grossman et al., 2003; Hodges, 2006; Papp, Rentz, Orlovsky, Sperling, & Mormino, 2017)<sup>24</sup>. Cependant, il est intéressant de noter qu'il n'existe que peu d'études évaluant l'ensemble des processus exécutifs au sein d'un même groupe de cette population et que l'on doit donc s'en tenir à des données disparates (Mosca & Godefroy, 2008).

Au sein des fonctions attentionnelles – dont on vient de voir que certaines étaient particulièrement affectées dans la MA – les composantes d'attention soutenue/vigilance seraient quant à elles préservées dans les premières années de la maladie (Hodges, 2006).

Une des conséquences directes de cette atteinte exécutive est, du point de vue de la prise en charge, que les patients ont besoin d'un environnement familial, prédictible, et pourvoyant à leurs besoins sans qu'il leur soit nécessaire d'aller à

---

23. Notamment les tests tels que le *Stroop*, le *Wisconsin/Modified Card Sorting Task* (les deux ont montré des résultats similaires) ou encore la *Flanker Task* (Guarino et al., 2019).

24. En effet, concernant l'atteinte de la mémoire sémantique, c'est notamment cette dissociation aux tâches de fluences entre les modalités catégorielle et littérale, en faveur de cette dernière, qui suggère l'idée d'une atteinte sémantique distincte du défaut exécutif (Hodges, 2006).

leurs devants (Scheltens et al., 2016).

Suite aux atteintes exécutives et mnésiques, d'autres domaines finissent également par être affectés par la progression lésionnelle. Longtemps préservé, le fonctionnement instrumental (i.e. fonctionnements gnosique, praxique, phasique ou encore algébrique) compte ainsi parmi les dernières fonctions à être affectées (Dubois et al., 2010; Hodges, 2006).

À noter, hors de la sphère de la “cognition pure”, la présence de troubles psycho-comportementaux, que l'on qualifie alors de “neuropsychiatriques”. De très nombreuses études mettent en évidence l'apparition de modifications comportementales précédant même le diagnostic clinique. On trouve notamment mention d'un retrait social, d'une anxiété, de troubles de la personnalité ou encore de perturbations du sommeil (Nelson & Tabet, 2015). Mais le principal corrélat neuropsychiatrique de la MA clinique est le syndrome dépressif (Hodges, 2006; Starkstein et al., 1997). À cette phase, l'on trouve également des manifestations d'apathie (soit 25% à 50% des patients, la fréquence augmentant à mesure de l'avancée dans la maladie, en lien avec l'atteinte du fonctionnement frontal; Hodges, 2006) qui semblent d'ailleurs être particulièrement liées à l'anosognosie (Starkstein, Brockman, Bruce, & Petracca, 2010). En effet de très nombreuses données de la littérature convergent pour montrer que les individus présentant une MA échouent à appréhender correctement leurs capacités cognitives, ces derniers mésestimant bien souvent l'ampleur de leurs difficultés (Al-Aloucy et al., 2011; Ecklund-Johnson & Torres, 2005; Kalbe et al., 2005; Kotler-Cope & Camp, 1995; Reed, Jagust, & Coulter, 1993; Starkstein, 2014; Starkstein et al., 2010, 1995; Starkstein, Jorge, & Robinson, 2010; Starkstein, Jorge, Mizrahi, & Robinson, 2006; Starkstein, Sabe, Chemerinski, Jason, & Leiguarda, 1996), ce qui peut par ailleurs constituer un danger pour eux-mêmes (Starkstein, Jorge, Mizrahi, Adrian, & Robinson, 2007) et augmente les coûts de prise en charge pour les proches (Turró-Garriga et al., 2016). On rapporte également la présence de troubles de nature psychotique, soit des syndromes délirants et des hallucinations chez 20% à 70% des patients au cours de la progression de la maladie (e.g. pour les hallucinations visuelles seules,

la prévalence évolue ainsi d'une rareté initiale jusqu'à concerner près de 50% des patients dans certaines études ; Hodges, 2006). Enfin, à noter également les modifications de la personnalité, notamment en termes d'irritabilité, d'agitation et de désinhibition (Hodges, 2006).

### 3.3 Aspects Biologiques

*"When assessing the diagnostic performance of Alzheimer's disease biomarkers, it is essential to consider that a continuum of pathological changes (eg, plaque counts) exists without any clear distinction between patients with Alzheimer's disease and cognitively healthy elderly people who died from other causes (...), that clinical diagnoses—often used as a gold standard—are an imperfect criterion (...), and that elderly patients with Alzheimer's disease often show several pathological changes, including  $\alpha$ -synuclein, TDP43, and vascular changes (...). This pathobiological variance precludes any biomarker from having 100% diagnostic accuracy"*

---

Scheltens et al. (2016, *The Lancet*, p. 5)

Dès l'observation princeps du cerveau d'Auguste Deter, Aloïs Alzheimer remarque un ensemble de traits pathologiques qui forment encore aujourd'hui le



corps de la définition biologique de la MA. Dans sa présentation du cas, Alzheimer parle déjà d'une importante atrophie, de ce que l'on appelle aujourd'hui des dégénérescences neurofibrillaires, ainsi que de plaques amyloïdes (Alzheimer, 1907 ; Cipriani et al., 2011 ; Dahm, 2006 ; Hodges, 2006 ; Mufson, Ikonovic, et al., 2016). Ces deux derniers éléments, en tout cas leur combinaison, sont encore aujourd'hui considérés comme les caractéristiques principales et spécifiques de la MA sur le plan biologique, sa signature histopathologique (Bloom, 2014). En bref, ces deux lésions se caractérisent par des dépôts anormaux de protéines dans le cerveau, formant ainsi des plaques amyloïdes ainsi que des dégénérescences neurofibrillaires (Jack et al., 2010) et faisant de la MA une protéinopathie double (Dubois et al., 2016). Ils comptent donc parmi les biomarqueurs privilégiés de la MA.

Avec l'avènement des *Big Data* et de la *Precision Medicine*, le concept de biomarqueurs fait depuis plusieurs années l'objet d'un intérêt grandissant. En 2015<sup>25</sup>, la *Food and Drug Administration* et le *National Institutes of Health* ont ainsi mis en place un groupe d'étude afin de concevoir un cadre, aussi bien conceptuel que pratique, pour leur élaboration et utilisation. Cette ressource, le "*Biomarkers, Endpoints, and other Tools*" (BEST), est ainsi parue pour servir de référence dans le domaine médical. Selon ce document, un biomarqueur peut être entendu comme "*Une caractéristique définie mesurée comme un indicateur de processus biologiques normaux, pathogéniques ou une réponse à l'exposition à une intervention*"<sup>26</sup> (FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016). En cela, les biomarqueurs sont à distinguer des mesures cliniques (*clinical outcome*), lesquelles indiquent le niveau de fonctionnement (objectif ou subjectif) d'un individu (Califf, 2018). Pour être utile, un biomarqueur doit à la fois être validé (e.g. via des essais) et qualifié (i.e. un lien doit avoir été établi entre le processus biologique et la mesure en question) par plusieurs études dont les résultats se recoupent (Wagner & Atkinson, 2015). À partir de cette définition générale, les auteurs distinguent plusieurs

---

25. Mise à jour en 2016

26. Traduction personnelle.

sortes de biomarqueurs, soit ceux diagnostiques, pronostiques, prédictifs, de suivi, de sûreté, de réponse ou encore de risque (Atkinson et al., 2001 ; Califf, 2018 ; FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016).

Concernant la MA, deux types de biomarqueurs sont particulièrement examinés : diagnostiques, et pronostiques (Dubois et al., 2014, 2016). Les marqueurs diagnostiques, ou pathophysiologiques, sont ceux permettant d’attester de la présence d’une pathologie Alzheimer chez l’individu examiné. Il s’agit ainsi de révéler la présence d’une amyloïdose et d’une tauopathie chez le malade. Les marqueurs pronostiques, ou topographiques, sont des marqueurs secondaires, causés par la présence des premiers (Scheltens et al., 2016). Il s’agit principalement de la neurodégénérescence (mise en évidence par exemple au moyen d’une imagerie structurale ou fonctionnelle). Aspécifiques, ils sont par ailleurs insuffisants pour porter un diagnostic de MA et peuvent donc être retrouvés dans d’autres présentations pathologiques. En pratique clinique, ils servent néanmoins de “signes d’appel” pour orienter un patient vers des examens complémentaires à la recherche de marqueurs diagnostiques<sup>27</sup>.

Plusieurs examens permettent de mettre en exergue la présence de ces différents types de lésion. Les examens d’imagerie, pour commencer, peuvent être classés en deux sortes : les techniques structurelles et fonctionnelles. L’imagerie structurelle met en évidence des lésions macroscopiques impliquant des modifications dans la structure même de l’organe visé. On pourra par exemple rendre compte d’une atrophie cérébrale ou d’une hémorragie. L’examen de prédilection pour cela est l’Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) structurelle (IRMs). Les techniques fonctionnelles au contraire, permettent de rendre compte du fonctionnement ou de l’activité d’un organe donné, notamment via des mesures métaboliques ou physiologiques de ce dernier. Ainsi, l’imagerie fonctionnelle peut

---

27. En effet, il est à noter que les examens permettant la mise en évidence des marqueurs diagnostics sont soit invasifs (i.e. ponction lombaire pour analyse du liquide céphalo-rachidien), soit pas ou peu répandus (e.g. TEP avec injection d’un radiotracteur répondant spécifiquement à la présence dans le cerveau du biomarqueur visé, i.e. l’amyloïde ou la protéine Tau). Au contraire, en pratique clinique courante, il n’est pas rare de proposer à un patient de passer une imagerie par résonance magnétique, examen beaucoup plus répandu, permettant ainsi de rendre compte de la présence d’une potentielle neurodégénérescence ainsi que de sa topographie.

aider à visualiser les changements dans les interactions physico-chimiques des tissus observés. L'on peut rendre compte par exemple de la consommation locale de glucose ou plus généralement de l'assimilation locale de certaines substances. À cette occasion, l'IRM fonctionnelle (IRMf) permet, *via* l'utilisation de l'orientation magnétique des molécules d'oxygène et l'effet *BOLD*<sup>28</sup>, de voir en direct la consommation d'oxygène par les cellules cérébrales, interprétée comme liée à leur activité. Dans le même sens, la TEP permet de détecter la présence de traceurs radioactifs ainsi que leur assimilation par l'organisme étudié. Par exemple, associée au fluorodésoxyglucose ( $^{18}F$  – *FDG* /TEP-FDG) – un radiotracer analogue au glucose naturel – elle permet de visualiser son métabolisme par le cerveau, également interprété comme marqueur de l'activité. Plus récemment, des radiotraceurs se fixant spécifiquement sur les biomarqueurs de la MA (l'amyloïde et la protéine Tau) ont émergé. On a ainsi pu mettre en évidence le degré d'atteinte lésionnelle ainsi que sa topographie. Enfin, outre les imageries, l'analyse biologique permet également un dosage de certaines substances indiquant la présence ou l'absence d'une lésion pathologique déterminée. Ainsi, la ponction lombaire, permettant l'extraction puis l'analyse du Liquide Céphalo-Rachidien (LCR)<sup>29</sup>, est un examen diagnostique de plus en plus pratiqué pour dépister la présence de lésions spécifiques de la MA. Dans cette pathologie, trois biomarqueurs particuliers sont à rechercher dans le LCR : l' $A\beta_{42}$ , la quantité totale de protéine Tau ainsi que la quantité de protéine Tau phosphorylée (Scheltens et al., 2016). La présence d'une faible concentration d' $A\beta_{42}$  associée à des quantités élevées de Tau totale et phosphorylées est particulièrement significative de la présence d'une pathologie Alzheimer chez un individu. La conjonction de ces trois biomarqueurs identifierait ainsi la présence d'une MA prodromale chez un patient présentant un MCI avec une sensibilité et une spécificité de 85% à 90% (Scheltens et al., 2016).

Utilisant ces diverses techniques, de très nombreuses recherches se sont atte-

---

28. Pour *Blood Oxygen Level Dependent*, soit une variation de la balance locale entre la désoxyhémoglobine et l'oxyhémoglobine dans une région cérébrale donnée, induite par l'activité de cette dernière (Greve, 2011).

29. *Cerebro-Spinal Fluid* en anglais (*CSF*).

lées à la description du profil biologique des patients atteints d’une MA et se sont intéressées aux liens entre les lésions objectivées et le phénotype clinique des patients.

### 3.3.1 Amyloïdose

Le terme amyloïdose désigne une pathologie dans laquelle l’on peut observer une accumulation progressive de fibrilles protéiques – le cas échéant, d’amyloïde – dans l’espace extracellulaire (Selkoe, 1991). Rapidement après la description princeps d’Alzheimer, de nombreux auteurs confirmèrent la présence de ces plaques dites séniles, argyrophiles, amyloïdes dans la maladie (Mufson, Ikonomic, et al., 2016). Elles sont aujourd’hui intégrées à tous les critères diagnostiques de recherche et considérées, avec la tauopathie, comme l’un des deux traits caractéristiques de la MA.

En 1984, Glenner et Wong ont mis en évidence que la constituante majeure des plaques séniles est l’amyloïde- $\beta$  ( $A\beta$ , Glenner & Wong, 1984; Hardy & Selkoe, 2002). L’ $A\beta$  est un peptide issu de la protéine précurseur de l’amyloïde (*Amyloid Precursor Protein*, APP) (Hardy & Selkoe, 2002; Mufson, Ikonomic, et al., 2016; Ricciarelli & Fedele, 2018; Thinakaran & Koo, 2008). L’APP est une protéine impliquée dans plusieurs fonctions biologiques, dont principalement la croissance (i.e. rôle trophique, notamment des neurites<sup>30</sup>) et le fonctionnement des neurones (Thinakaran & Koo, 2008).

L’APP, de même que APLP1 et APLP2, encode des protéines membranaires de type 1 en intra- et en extra-cellulaire (Thinakaran & Koo, 2008). Parmi ces trois entités “sœurs”, APP est la seule capable d’encoder l’ $A\beta$ . Cette genèse intervient *via* deux processus consécutifs. En premier lieu, les  $\beta$ -secrétases (*B-site APP-cleaving-enzyme 1*, BACE1<sup>31</sup>) opèrent une première scission de l’APP dans le domaine extracellulaire (Hung & Fu, 2017; Koelsch, 2017; Mufson, Ikonomic, et al., 2016; Ricciarelli & Fedele, 2018; Thinakaran & Koo, 2008). En second lieu, la

30. Le terme neurite désigne à la fois les dendrites et les axones.

31. À noter que cette secrétase est impliquée dans de nombreux processus cérébraux (Scheltens et al., 2016), et notamment la plasticité cérébrale (Scheltens et al., 2016).

$\gamma$ -secrétase effectue une nouvelle scission dans l'espace transmembranaire (Mufson, Ikonovic, et al., 2016 ; Ricciarelli & Fedele, 2018 ; Strooper, 2003 ; Thinakaran & Koo, 2008). Ces deux étapes permettent ainsi la libération de peptides  $A\beta$ . À l'issue de ce processus, ces peptides comportent entre 38 et 43 résidus (Hardy & Higgins, 1992 ; Thinakaran & Koo, 2008) et plus généralement entre 40 et 42 (Ricciarelli & Fedele, 2018)<sup>32</sup>.

Dans le fonctionnement normal l' $A\beta$  aurait un rôle promnésique (Ricciarelli & Fedele, 2018). En effet, certains auteurs ont montré qu'une faible concentration de l' $A\beta$  (40 ou 42) participait à stimuler la potentialisation à long terme (*Long-Term Potentiation*, LTP) au sein du complexe hippocampique, tandis qu'une concentration anormalement élevée (notamment d' $A\beta_{42}$ ) pouvait inhiber ce processus *via* un processus de recapture par l'hippocampe induisant des effets de toxicité synaptique (Ricciarelli & Fedele, 2018). D'autres recherches ont montré que l'injection d'un anticorps APP entraînait chez les sujets un déficit de la mémoire épisodique dans ses étapes de consolidation et de récupération (Ricciarelli & Fedele, 2018).

Dans la MA, un traitement anormal du peptide  $A\beta$  entraverait sa dégradation (Jack et al., 2010, voir Ch. 3.3.6). Un décalage scissionnaire (découpe opérée autour de 42 résidus plutôt que 40 habituellement ; Thinakaran & Koo, 2008) ou encore la production de protéines plus larges (Hardy & Higgins, 1992) entraînerait un surplus d' $A\beta$ . S'accumulant, celui-ci s'agglomère ensuite dans l'espace extracellulaire en agrégats de fibrilles amyloïdes, prenant une forme compacte et dense que l'on appelle des plaques séniles, amyloïdes ou encore neuritiques (Hardy & Higgins, 1992 ; Selkoe & Hardy, 2016 ; Stelzmann et al., 1995).

Précisons pour commencer que l'on distingue deux types de plaques amyloïdes : celles, emblématiques de la MA qui contiennent des éléments dits neuritiques, et les plaques dites diffuses (Mufson, Ikonovic, et al., 2016 ; Selkoe, 1991). Certains auteurs pensent ainsi que les plaques diffuses n'auraient pas de conséquence sur le phénotype clinique (i.e. pas d'atteinte cognitive consécutive à leur présence)

---

<sup>32</sup>. Soit environ 90% comprenant 40 résidus et moins de 10% en comprenant 42 (Thinakaran & Koo, 2008).

tandis que les plaques neuritiques initieraient le processus menant aux déficits cliniques observés (Mufson, Ikonovic, et al., 2016). Cette vision est par ailleurs supportée par la relation observée entre la quantité de plaques neuritiques et le fonctionnement cognitif global (e.g. au MMSE, Mufson, Ikonovic, et al., 2016), dont les premières corrélations anatomopathologiques furent démontrées dès la fin des années 1960 (Bondi et al., 2017).

De nombreuses études ont cherché à déterminer la topographie des plaques amyloïdes de manière chronologique dans la MA. Certains travaux permirent ainsi de mettre en évidence une évolution séquentielle dans la MA, avec en première instance une invasion diffuse dans le néocortex, laquelle s'étend ensuite dans des régions diverses (les ganglions de la base, le thalamus, le cervelet, etc.) (Mufson, Ikonovic, et al., 2016). Pour finir, les plaques se densifient et incluent des éléments neuritiques (Mufson, Ikonovic, et al., 2016).

D'un point de vue diagnostic, plusieurs examens permettent la mise en évidence d'une amyloïdose cérébrale *in vivo*. Mentionnons principalement l'analyse du LCR (Andrews et al., 2016 ; Blennow et al., 2015) ainsi que l'imagerie par TEP (Andrews et al., 2016 ; Clark et al., 2011 ; Klunk et al., 2004).

Le dosage dans le LCR de la quantité d' $A\beta$  chez un patient atteint de MA offre en effet une forte sensibilité et spécificité (soit en moyenne 83% et 80% respectivement) (Mufson, Ikonovic, et al., 2016). Ce dernier corrèlerait significativement avec le nombre de plaques  $A\beta$  retrouvées *post-mortem* (plus particulièrement l' $A\beta_{42}$ ; Dubois et al., 2016). Cette procédure fait partie des examens conseillés pour établir un diagnostic de MA dans laquelle on observe une diminution de la concentration d' $A\beta_{42}$  signe de l'amyloïdose cérébrale (Jack et al., 2010). Sur le plan pronostic, certaines études montrent également que cette mesure permettrait de prédire l'évolution cognitive ultérieure (corrélation entre la quantité d' $A\beta$  dans le LCR et le degré de déclin ultérieur; Mufson, Ikonovic, et al., 2016). Les différents travaux semblent ainsi démontrer qu'un faible taux d' $A\beta_{42}$  dans le LCR est fortement corrélé avec un diagnostic de pathologie impliquant l'amyloïde, dont

la MA (Jack et al., 2010)<sup>33</sup>.

Les plaques amyloïdes peuvent également être détectées *in vivo via* une TEP utilisant un radiotracer amyloïde (Dubois et al., 2014). L'intérêt relatif des deux examens demeure toutefois débattu. D'un côté, certaines études semblent indiquer que l'examen TEP serait plus sensible que l'analyse du LCR pour prédire une conversion du MCI vers une MA (Dubois et al., 2016; Mufson, Ikonovic, et al., 2016), tandis que d'autres indiqueraient une équivalence de ces méthodes (Scheltens et al., 2016) ou démontreraient une parfaite concordance de sensibilité (Jack et al., 2010). Quoiqu'il en soit, toutes les recherches utilisant les radiotraceurs actuellement sur le marché mettent en exergue une augmentation de la rétention de l'amyloïde visible à l'imagerie (Jack et al., 2010)<sup>34</sup>.

La dynamique de l'accumulation de l' $A\beta$  cérébrale fut particulièrement étudiée chez les individus présentant une forme héréditaire de la MA. En effet, l'on peut au moins distinguer deux types de MA : les MA d'origine familiale, génétique d'un côté, et les cas sporadiques de l'autre.

Dans les formes génétiques/familiales, les chercheurs font l'hypothèse que l'accumulation d' $A\beta$  est le principal facteur qui mène à l'expression pathologique de la MA (Hardy & Selkoe, 2002; Jack et al., 2010; Scheltens et al., 2016). Depuis les premières recherches dans le domaine, de très nombreux gènes ont été démontrés comme pouvant influencer sur le risque de développer ou non une MA (Bertram & Tanzi, 2019; Jansen et al., 2019). Néanmoins, les formes héréditaires à proprement parler impliquent systématiquement des gènes ayant un rôle dans le traitement de l'APP et dont le dysfonctionnement entraîne une surproduction et/ou un défaut de liquidation du peptide  $A\beta$  qui en est issu (Hardy & Selkoe, 2002; Jack et al., 2010). Aujourd'hui, les formes génétiques connues, ou du moins toutes celles se transmettant de manière autosomale-dominante, seraient

---

33. En effet il est à noter que d'autres pathologies cérébrales peuvent impliquer la présence d'une amyloïdose, dont l'angiopathie amyloïde cérébrale (*Cerebral Amyloid Angiopathy*, CAA) (Arvanitakis et al., 2011; Laly, Duveau, Behar, Veysseyre, & Palisson, 2007; Planton, Raposo, Albuher, & Pariente, 2017).

34. Notons malgré tout qu'il existe une proportion d'individus, quoi que faible, avec un diagnostic clinique de MA chez qui l'on ne retrouve pas la présence, en TEP, d'amyloïdose (Jack et al., 2010; Klunk et al., 2004).

sous-tendues soit par une mutation directe du gène supportant l'APP, soit par un gène agissant ensuite sur son traitement ultérieur (e.g. la scission de l' $A\beta$ , i.e. les gènes PS1 ou PS2<sup>35</sup>) (Dubois et al., 2014; Hardy & Selkoe, 2002; Jack et al., 2010; Mufson, Ikonovic, et al., 2016; Selkoe & Hardy, 2016; Veugelen, Saito, Saido, Chávez-Gutiérrez, & De Strooper, 2016).

La première possibilité est donc une mutation directe du gène codant l'APP, situé sur le Chromosome (Chr.) 21 (Thinakaran & Koo, 2008). Le cas échéant, plus de 25 mutations génétiques différentes pouvant entraîner une amyloïdose (dont MA ou CAA) ont jusqu'alors été recensées (Hardy & Selkoe, 2002; Selkoe & Hardy, 2016; Thinakaran & Koo, 2008). Concrètement, ces mutations induisent une substitution de certains acides aminés dans, ou autour, des domaines de l' $A\beta$ . Cette modification entraîne une augmentation de la production d' $A\beta_{42}$ , (Thinakaran & Koo, 2008) et le dépôt d' $A\beta$  (Hardy & Selkoe, 2002).

Dans le second cas, deux gènes furent identifiés : préséniline-1 et préséniline-2 (ou PS1 et PS2; Hardy & Selkoe, 2002; Jack et al., 2010; Selkoe & Hardy, 2016; Veugelen et al., 2016). Les protéines présénilines font partie intégrante d'un système quadripartite (i.e. associées à la protéine nicastrine ainsi qu'aux entités APH-1 et PEN-2) permettant la synthèse des enzymes  $\gamma$ -secrétases (Selkoe & Hardy, 2016; Strooper, 2003; Thinakaran & Koo, 2008). Leur mutation entraînerait ainsi une modification, un décalage dans l'action de scission de l' $A\beta$ . En effet, cette dernière serait non plus opérée autour de 40 mais plutôt 42 (ou 43) résidus, ce qui induirait une modification dans le ratio  $A\beta_{42}/A\beta_{40}$  (Selkoe & Hardy, 2016; Thinakaran & Koo, 2008). Ce processus conduit ainsi à une augmentation de la longueur des peptides  $A\beta$ . Ces derniers, rendus plus hydrophobes, acquièrent également une propriété auto-agrégante ( $A\beta$  dite "amyloïdogénique"), ce qui entraîne la formation des plaques amyloïdes (Hardy & Selkoe, 2002; Selkoe & Hardy, 2016)<sup>36</sup>.

Les mutations des gènes supportant la synthèse des protéines de l'APP ainsi

---

35. Parfois également mentionnés sous la nomenclature *PSEN1* et *PSEN2*.

36. En comparaison, les peptides d' $A\beta_{40}$  seraient quant à eux "anti-amyloïdogènes" (Selkoe & Hardy, 2016).



que de la préséniline constituent les deux formes causales reconnues de la MA et induisent ainsi une maladie se transmettant par voie autosomale-dominante (Selkoe & Hardy, 2016). Notons, pour l'anecdote, que de récentes études auraient par ailleurs démontré que le cas princeps décrit par Aloïs Alzheimer, Auguste Deter, aurait présenté une forme familiale liée à une mutation du gène PS1 (information obtenue par génotypage rétrospectif; Mufson, Ikonovic, et al., 2016).

Les formes génétiques/familiales constituent une entité relativement rare dans le spectre de la MA, ces dernières représentant moins de 1% des cas de MA (Mufson, Ikonovic, et al., 2016).

Dans les MA dites sporadiques, certains travaux ont pu montrer que l'augmentation de l'amyloïde cérébrale pouvait être, tout au moins pour partie, liée à un défaut de liquidation<sup>37</sup> de l' $A\beta$  (Mawuenyega et al., 2010; Scheltens et al., 2016). À noter que ce dernier peut être influencé par plusieurs facteurs, notamment environnementaux et/ou génétiques (Edwards, 2019; Hardy & Selkoe, 2002; Selkoe & Hardy, 2016).

Dans tous les cas l' $A\beta$  est graduellement devenue un marqueur biologique nécessaire pour le diagnostic de MA (Dubois et al., 2010, 2014; Jack et al., 2018; Jack, Bennett, et al., 2016; McKhann et al., 2011; Scheltens et al., 2016). Néanmoins, ce dernier est à lui seul insuffisant pour ce diagnostic, ce qui en ferait plutôt un critère d'exclusion (i.e. son absence signant l'absence d'une pathologie MA sous-jacente) que d'inclusion (Scheltens et al., 2016).

L'amyloïde est ainsi considérée comme l'un des deux marqueurs pathognomoniques de la MA. Le second marqueur, également fondamental, et principalement pour ce qui est de l'expression phénotypique, est la protéine Tau.

---

37. Le terme anglais consacré ici est "*clearance*".

### 3.3.2 Tauopathie

Outre l'accumulation d' $A\beta$  tel qu'expliquée précédemment, la MA se caractérise également par un mécanisme lésionnel lié à la protéine Tau, faisant d'elle une tauopathie (Gil, 2010). Le terme "tauopathie" renvoie à une pathologie tirant son origine d'une accumulation cytosolique<sup>38</sup> de protéines Tau<sup>39</sup> (Calafate et al., 2015; Iqbal, Liu, & Gong, 2016; Lewis & Dickson, 2016) sous la forme de paires de filaments hélicoïdaux<sup>40</sup> (Iqbal et al., 2016; Lewis & Dickson, 2016).

Dans la MA, on observe en effet l'accumulation de protéines Tau sous leur forme hyperphosphorylée (Mufson, Ikonovic, et al., 2016; Selkoe & Hardy, 2016). Ces agrégats sont appelés des dégénérescences neurofibrillaires (DNF<sup>41</sup>; Jack et al., 2010). Ils sont présents à la fois dans la glie (Lewis & Dickson, 2016) et, en proportion plus importante, dans le corps des cellules nerveuses (Selkoe & Hardy, 2016), en particulier au niveau axonal, ce qui perturberait le fonctionnement neuronal (Jack et al., 2010). Dans un cerveau normal, la protéine Tau aurait pour rôle de faciliter le traitement des microtubules (i.e. leur polymérisation et stabilisation; Lewis & Dickson, 2016). L'une des conséquences de la présence de ces DNF est notamment la libération anormale, dans l'espace extracellulaire, d'éléments constitutifs du cytosquelette neuronal dont Tau (Jack et al., 2010).

À noter que certains auteurs font remarquer que des DNF peuvent se développer dans le processus du vieillissement normal (Crary, 2016; Stelzmann et al., 1995), quoique dans une proportion moindre. La prévalence de ces dernières augmenterait donc significativement avec l'âge (Braak et al., 2011). Dans ce sens, la littérature fait état de sujets présentant une tauopathie significative et progressive, liée à l'âge, avec ou sans atteinte cognitive et en l'absence (ou en faible quantité) d'amyloïdose. Cette condition pathologique fut qualifiée par les neuropathologistes de "*Primary Age-Related Tauopathy*" (PART; Crary et al., 2014).

38. i.e. relatif au cytosol (liquide du cytoplasme contenant les organites).

39. Plus précisément de protéines (Tau) associées aux microtubules (en anglais *microtubule-associated protein*, MAP).

40. *Paired helical filament* (PHF) en anglais.

41. *Neurofibrillary tangles* (NFT) en anglais; également connues sous le nom de *dystrophic neurites* (Selkoe & Hardy, 2016).

Ces individus présenteraient des DNF dans les régions temporales, indistinctes de celles rencontrées dans la MA (Besser, Crary, Mock, & Kukull, 2017; Crary, 2016; Crary et al., 2014). D'un point de vue cognitif, si le PART peut être asymptomatique, il peut également s'accompagner de troubles cognitifs mineurs (Kim, Kim, et al., 2019). Ces derniers impliquent les sphères mnésiques (Crary et al., 2014), sémantiques, attentionnelles (Besser et al., 2019) et la vitesse de traitement (Jefferson-George, Wolk, Lee, & McMillan, 2017). Comparativement à la MA cependant, certains auteurs mirent en évidence des différences phénotypiques. En effet, les sujets PART présenteraient – à niveau de fonctionnement équivalent dans les activités de vie quotidienne – une moindre atteinte sémantique, mnésique et attentionnelle (Besser et al., 2019). Par ailleurs, d'un point de vue longitudinal, le déclin de ces fonctions serait plus lent que dans la MA (Bell et al., 2019).

Dans la MA, de nombreux auteurs s'attachèrent à décrire l'évolution chronologique du développement de la tauopathie. On distingue au moins deux étapes. La première, préliminaire en quelque sorte, précède l'existence des agrégats eux-mêmes et fournit le terreau permettant leur apparition (cette étape est qualifiée de *Pretangle* en anglais – en référence aux NFT –; Braak, Braak, & Mandelkow, 1994; Braak & Del Tredici, 2004; Braak et al., 2011; Lewis & Dickson, 2016). La seconde concerne le développement, et l'expansion surtout, des DNF dans le tissu cérébral (Braak & Braak, 1991).

Avant donc d'observer les premiers agrégats, les premières DNF, certains chercheurs ont mis en évidence l'apparition progressive de Tau anormalement phosphorylée dans plusieurs régions. Heiko Braak et collaborateurs (2011), ont ainsi établi les étapes chronologiques présidant à l'expansion de ce type de lésions, lesquelles précèdent donc l'observation des DNF. Ces derniers notent, en premier lieu (*Stage a*), que ce type de lésions commencerait à apparaître dans les noyaux du tronc cérébral. Ce serait dans le locus cœruleus que l'on pourrait le plus fréquemment observer ces anomalies. Braak et ses collègues observent ainsi ces protéines anormales dans le premier segment axonal, proche du corps cellulaire des cellules incriminées. Dans un second temps (*Stage b*), ces corps cellulaires s'étendent à l'espace somato-

dendritique de ces neurones, en particulier dans les zones de projection du système noradrénergique pour ensuite (*Stage c*) envahir certains noyaux non thalamiques possédant des liaisons avec des régions corticales diverses (e.g. noyaux du raphé – cellules sérotoninergiques –, les corps magnocellulaires ainsi que le *basal forebrain* – neurones cholinergiques ; Lewis & Dickson, 2016). C’est seulement à l’issue de cette progression que ces cellules anormales commenceront à être observées dans la région temporale médiane, et plus particulièrement au niveau des axones des cellules situées dans la zone transentorhinale (*Stage 1a*), puis dans les espaces somatodendritiques des cellules pyramidales projetant vers le néocortex (*Stage 1b*). Toute cette progression est donc une étape préliminaire à la formation des DNF, développées à partir de cette protéine Tau anormalement phosphorylée.

En 1962, Hirano et Zimmerman font la première description de la topographie des DNF dans la MA (Hirano & Zimmerman, 1962). Mais il faudra attendre près de trente ans pour voir une première modélisation chronologique de la distribution de ces lésions. Ainsi, dès 1991, Heiko et Eva Braak déterminent l’évolution progressive des lésions liées aux neurofibrilles (Braak & Braak, 1991 ; Braak et al., 2011). Ils établissent ainsi six stades, décrivant une progression topographique de leur accumulation. En premier lieu (Stade 1), les régions initialement affectées seraient les aires transentorhinales (soit le cortex entorhinal lui-même ainsi que celui adjacent) avec des changements modérés dans plusieurs autres zones (dont l’aire CA1 de l’hippocampe, le noyau magnocellulaire ainsi que celui antéro-dorsal du thalamus). Le stade suivant (2) constitue essentiellement une aggravation du premier, avec une affection notable des régions CA1 et du subiculum (et peu de changements par ailleurs). Ces deux premiers stades, en ce qu’ils affectent principalement la région transenthorinale (ainsi que, dans une moindre mesure, l’hippocampe), sont dits “Transentorhinaux”. Par la suite (Stade 3), les lésions sont aussi retrouvées dans les extensions dendritiques. On constate également une extension isocorticale modérée, associée à l’évolution des changements précédemment observés (i.e. noyaux magnocellulaires, noyau thalamique antéro-dorsal) ainsi qu’à l’apparition de nouvelles modifications (i.e. lésions amygdaliennes, possibles at-

teintes des noyaux thalamiques reuniens et hypothalamique tuberomamillaire). Au quatrième stade (4), l'invasion isocorticale devient modérée, et toutes les régions précédemment citées voient leur niveau d'atteinte augmenter. Ces dernières étapes sont dites "Limbiques" car l'affection – qualifiée de faible à modérée – prédomine dans le complexe hippocampique. L'avant dernière marche de l'ascension (Stade 5) implique toutes les composantes de la formation hippocampique, et envahit les cellules pyramidales. Pour finir (Stade 6), les lésions perturbent les liaisons isocorticales et entraînent une importante perte neuronale. Ces deux derniers stades sont en conséquence qualifiés d'"Isocorticaux". Il est à noter que, au fur et à mesure, des couches neuronales de plus en plus profondes se voient envahir par les lésions.

Ainsi, l'on peut voir ici que les distributions des atteintes liées à l' $A\beta$  et les DNF diffèrent sur le plan topographique (Jack et al., 2010).

En conclusion dans la MA, les premiers changements surviennent dans le locus cœruleus, puis se propagent au cortex entorhinal, hippocampique et, pour finir, s'étendent au néocortex (Braak & Braak, 1991; Braak et al., 2011; Calafate et al., 2015; Lewis & Dickson, 2016). L'utilisation de réseaux de neurones en culture confirma le schéma observé à l'autopsie de patients, soit une propagation de proche en proche *via* le contact synaptique de la pathologie Tau (Calafate et al., 2015; Lewis & Dickson, 2016). Chronologiquement, notons que les derniers stades décrits par Braak et Braak (i.e. cinq et six) sont fréquemment observés en association avec des dépôts d' $A\beta$  (Braak et al., 2011).

Si la phase transentorhinale serait cliniquement vierge d'expression clinique manifeste, les étapes limbique et néocorticale correspondraient respectivement à un phénotype de MA débutante (Mufson, Ikonovic, et al., 2016). À noter une importante contribution du facteur sexuel/hormonal. Des études ont en effet montré que l'on observait un stade de Braak en moyenne plus avancé chez les femmes que chez des hommes appariés à un stade cliniquement silencieux (Mufson, Ikonovic, et al., 2016).

Comme pour l' $A\beta$ , il est possible de mettre en évidence la présence de DNF

chez un sujet *in vivo* via les deux mêmes moyens, à savoir l'analyse du LCR (Jack et al., 2010) et/ou l'utilisation de radiotraceurs spécifiques en TEP.

Concernant l'analyse du LCR, cette dernière met en évidence une augmentation de la quantité moyenne de protéines Tau ainsi que de Tau phosphorylée (P-Tau; Jack et al., 2010). Ce serait plus particulièrement cette dernière qui serait spécifique d'un processus de type Alzheimer en cours (Dubois et al., 2016; Jack et al., 2010). L'augmentation de protéines Tau non phosphorylées dans le LCR fut quant à elle rapprochée d'une atteinte neuronale quelle qu'elle soit (e.g. à la suite d'un accident vasculaire cérébral; Jack et al., 2010) et refléterait, plutôt que le type, le degré d'atteinte (Scheltens et al., 2016). À l'autopsie, on observe une corrélation positive et significative entre le nombre de DNF dans les tissus cérébraux et la quantité de protéines Tau dans le LCR *in vivo* (Jack et al., 2010). Cette corrélation serait d'autant plus importante pour P-Tau (Scheltens et al., 2016).

Sur l'aspect génétique, des mutations du gène supportant la synthèse de la protéine Tau peuvent survenir. Il faut cependant noter que de telles mutations peuvent également entraîner la survenue de pathologies neurodégénératives autres que la MA (e.g. Dégénérescences Lobaires Fronto-Temporales – DLFT) et dans lesquelles on ne trouve pas de traces d'amyloïdose (Scheltens et al., 2016). Cette information permet notamment de rendre compte du fait qu'un dysfonctionnement de la protéine Tau peut en lui-même être suffisant pour générer un processus neurodégénératif (Scheltens et al., 2016). À noter néanmoins que la MA demeure la plus fréquente des tauopathies recensées (Holtzman, Morris, & Goate, 2011).

Sur le plan clinique, les DNF participeraient à l'expression du phénotype cognitif associé à l'évolution de la MA. En effet, l'augmentation de Tau totale (T-Tau) dans le LCR, quoiqu'aspécifique de la MA, serait significativement corrélée à l'efficacité cognitive. Ainsi, on observerait une quantité plus importante de T-Tau chez un patient atteint d'une MA au stade clinique que chez un patient présentant un déficit cognitif léger (MCI) ou encore une absence de trouble cognitif (Jack et al., 2010).

Certains auteurs remarquent par ailleurs un lien entre la quantité de lésions

Tau et les performances en mémoire épisodique (Mufson, Ikonovic, et al., 2016).

La tauopathie est donc le second biomarqueur requis pour poser un diagnostic de MA (Scheltens et al., 2016). Ces deux éléments, à la fois nécessaires et suffisants pour porter un diagnostic, ne sont néanmoins pas les seuls biomarqueurs qu'il est possible de recueillir pour porter ou renforcer le diagnostic de la MA. Un autre particulièrement recherché est la dégénérescence.

### 3.3.3 Neurodégénérescence

Lors du processus neurodégénératif de la MA, on observe une perte neuronale, laquelle induit une atrophie ainsi qu'une réponse gliale, c'est-à-dire une gliose<sup>42</sup> (Jack et al., 2010).

Quoique particulièrement présente dans un cadre neurodégénératif, une atrophie progressive est également observée dans le cadre de la sénescence. Ainsi, certaines études mettent en évidence que, chez des individus par ailleurs cognitivement sains, une neurodégénérescence est présente chez une portion croissante de la population parallèlement à l'avancée en âge. Dans ce sens, une étude rétrospective, portant sur 985 participants entre 50 et 89 ans, a démontré une absence d'atrophie significative dans la cinquième décennie, puis 7,8% d'atrophie entre 60 et 69 ans, 28,4% entre 70 et 79 ans, et 52,4% de 80 à 89 ans (Dubois et al., 2016 ; Jack et al., 2014).

La neurodégénérescence est visible *via* plusieurs outils. On utilise notamment l'IRMs ou la TEP avec un radiotracer du glucose pour observer le métabolisme cérébral régional.

Les IRMs mettent en évidence, chez des individus cognitivement sains ou souffrant d'un MCI, que l'intensité de l'atrophie hippocampique, de même que la vitesse de progression de cette dernière, est fortement prédictrice d'une conversion ultérieure vers une MA (Fotuhi, Do, & Jack, 2012). Dans la MA en particulier, les imageries montrent une atrophie progressive des régions temporales internes, et en particulier hippocampiques. Celle-ci débiterait en premier lieu à gauche (ce qui,

---

42. i.e. Gliose = surproduction de cellules gliales dans le but d'occuper l'espace atrophié.

rétrospectivement, discriminerait justement les individus qui convertiraient par la suite ou non vers une MA ; Apostolova et al., 2010). Longtemps traité comme une entité unique, l'hippocampe peut en réalité être sectionné en plusieurs sous-champs. *In vivo*, deux techniques permettent une telle opération, soit la segmentation visuelle ou informatique automatisée. L'appréciation visuelle/clinique est notamment employée pour qualifier le degré de progression de la maladie, montrant une bonne corrélation avec le stade clinique et en particulier les performances épisodiques (Scheltens et al., 1995). *Via* l'utilisation de ces deux techniques, certains auteurs mirent en évidence le cours longitudinal de l'atrophie dans la MA. Les résultats indiquent que, dans l'hippocampe, ce processus lent débute en particulier dans les régions dorso-latérales rostrales du complexe hippocampique, dans les régions CA1 et le subiculum /régions présubiculaires (Apostolova et al., 2010 ; Frisoni et al., 2008 ; Khan et al., 2015), puis s'étend au reste de la structure. En comparant les MCI convertissant par la suite à des MCI demeurant stables ou à des âgés sains, il semble qu'en dépit de quelques recoupements des patterns d'atrophie avec la sénescence, ces régions soient exclusivement affectées dans la MA (Frisoni et al., 2008). Ajoutons qu'à lui seul, le présubiculum prédirait correctement la conversion à venir vers un MCI (avec 81,1% d'exactitude contre 76,7% pour le volume hippocampique total ; Khan et al., 2015). Les régions CA2 et CA3 seraient au contraire initialement préservées de l'atrophie (Apostolova et al., 2010 ; Frisoni et al., 2008). Si l'on considère l'ensemble de l'hippocampe, le rythme de progression de l'atrophie semble significativement supérieur à celui observable dans le vieillissement normal, soit 3,2 à 3,7% de perte annuelle contre 1,1 à 2% respectivement (Apostolova et al., 2010). Quant à la topographie, certains auteurs observent que la progression de la neurodégénérescence dans la MA s'opère selon un cheminement semblable aux stades de Braak et Braak (Jack, Bennett, et al., 2016). Cette évolution serait ainsi liée aux DNF – démarrant dans le cortex entorhinal pour ensuite s'étendre à CA1 et aux aires subiculaires, puis à CA2, CA3, CA4 et finalement au cortex entier (Schöll et al., 2016 ; Schönheit, Zarski, & Ohm, 2004) – et à la densité de Tau (Whitwell et al., 2008). Il a par ailleurs été



récemment démontré que les processus de neurogenèse au sein de l'hippocampe – présents tout au long de la vie et participant notamment à la plasticité cérébrale par l'incorporation de nouveaux neurones dans la région du gyrus denté – étaient significativement amoindris chez les patients atteints de MA (Lemprière, 2019; Moreno-Jiménez et al., 2019). Sur le plan du LCR, notons que l'augmentation de protéines Tau (T-Tau) fut significativement liée au degré d'atrophie cérébrale mis en évidence *via* IRMs (Jack et al., 2010).

La seconde mesure classiquement employée est la TEP-FDG qui évalue la consommation locale de glucose. Cette mesure est notamment influencée par le dysfonctionnement synaptique induit par l'atrophie cérébrale et la neurodégénérescence progressive (Jack et al., 2010).

### 3.3.4 Neurotransmission

Dans la MA, on trouve également des modifications intéressant la neurotransmission. Plusieurs neurotransmetteurs sont concernés.

Comme nous l'expliquions précédemment (voir Chapitre 3.3.2), certaines régions cérébrales particulièrement impliquées dans la production de neurotransmetteurs semblent accueillir des lésions assez rapidement dans l'évolution de la maladie. Ainsi, nous avons signalé la présence de formations anormales de la protéine Tau, puis de DNF dans les cellules de projection noradrénergique du locus coeruleus (Braak & Braak, 1991; Braak et al., 2011; Lewis & Dickson, 2016), les neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé, les neurones cholinergiques du *basal forebrain* (Lewis & Dickson, 2016), ou encore les neurones glutamatergiques du cortex entorhinal (Mufson, Ikonovic, et al., 2016).

Le dysfonctionnement du système cholinergique semble particulièrement prégnant dans la maladie. Dans les années 1970, la recherche sur la MA a notamment été dominée par ce que l'on appelait l'hypothèse cholinergique (Hodges, 2006). Certaines études mirent en évidence d'importantes similitudes entre les profils cognitifs des sujets atteints de pathologies neurodégénératives d'une part et des volontaires sains dont le niveau d'acétylcholine avait été artificiellement abaissé

(e.g. au moyen de drogues telles que la scopolamine) d'autre part (Drachman, 1974). Cette idée fut par la suite confirmée par la découverte du déficit cholinergique dans la MA (Bowen, Smith, White, Carrasco, et al., 1977; Bowen, Smith, White, Goodhardt, et al., 1977). Dans ce sens, il a été démontré que le niveau de choline acetyltransferase (ChAT<sup>43</sup>) cérébrale était d'autant plus important que le patient était avancé dans les stades de la pathologie<sup>44</sup> (Mufson, Ikonovic, et al., 2016). D'un point de vue clinique, il a notamment été mis en évidence des niveaux de ChAT supérieurs chez des individus avec un MCI par rapport à un groupe contrôle cognitivement sain (Mufson, Ikonovic, et al., 2016). Ces différences étaient principalement significatives dans les régions hippocampiques et le cortex frontal supérieur.

Ce sont d'ailleurs ces résultats qui présidèrent à l'élaboration de traitements pharmacologiques agissant sur un mode de stimulation cholinergique (Hodges, 2006; Hung & Fu, 2017), lesquels sont encore prescrits aujourd'hui (e.g. donépézil, galantamine et rivastigmine).

Quoique le déficit cholinergique fut largement confirmé et étudié jusqu'à présent, postulé même par certains comme responsable du déclin cognitif progressif (Hung & Fu, 2017), les données tendent à montrer que ce dernier serait probablement aspécifique de la MA (Hodges, 2006).

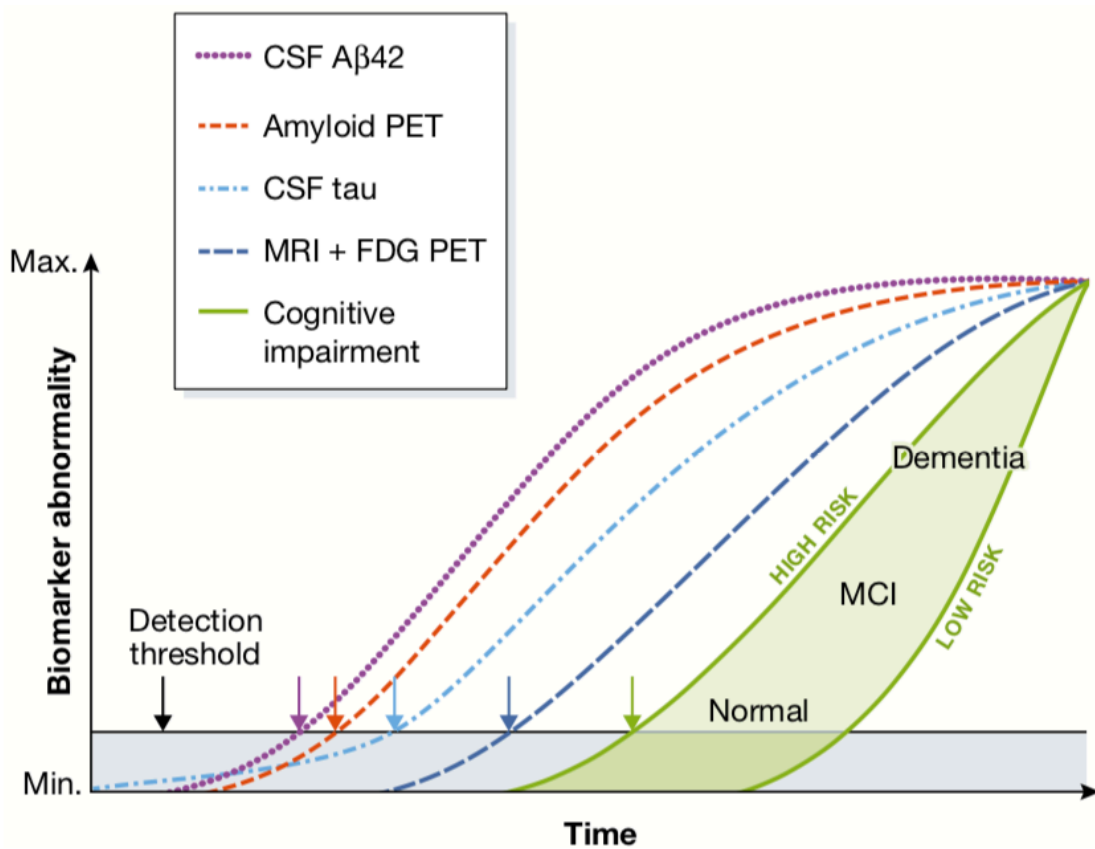
### 3.3.5 La MA : une double Protéinopathie

Ainsi, la MA est, semble-t-il, causée par la conjonction de traitements anormaux de deux protéines (i.e.  $A\beta$  et Tau). Ces deux éléments constituent donc les principaux agents toxiques à l'œuvre dans ce processus pathologique (Bloom, 2014). Très rapidement, avec l'objectif de définir la cascade chronologique d'événements entraînant la survenue de la maladie, les auteurs ont cherché à définir lequel des deux pouvait survenir en premier. Certaines études démontrèrent ainsi que le premier biomarqueur qui pouvait être repéré comme atteignant (ou dépassant)

---

43. ChAT est une enzyme dont l'action favorise la synthèse de l'acétylcholine.

44. i.e. stades de Braak et Braak.



**Figure 3.2** – Modèle dynamique de l'évolution des biomarqueurs dans la MA, d'après Jack et al. (2010) (régulièrement mis à jour). CSF = *Cerebro-Spinal Fluid* (/LCR) ; MRI = Magnetic Resonance Imaging (/IRM)

un seuil que l'on pouvait considérer comme anormal était l'amyloïdose (Donohue, Thomas, et al., 2014 ; Jack et al., 2010). Émergea ensuite, dans la littérature, un modèle chronologique dans lequel l'amyloïdose constituait le premier biomarqueur détectable, suivi ensuite de la tauopathie, l'atrophie, la cognition (en particulier la mémoire) et enfin la sphère fonctionnelle (voir Figure 3.2) (Jack et al., 2010).

Dans la MA, la présence conjointe des deux types de lésions que forment l' $A\beta$  et les DNF entraîne diverses perturbations dans le fonctionnement neuronal normal (e.g. intégrité de la cellule, transmission d'informations *via* l'axone ou la synapse ; Mufson, Ikonovic, et al., 2016).

De plus, ces deux marqueurs évoluent de pair. En effet, les quantités d'amyloïdose dans les régions temporales médianes (et en particulier aux niveaux hippocampique et entorhinal) et de DNF corticales sont fortement corrélées, y compris

chez des individus cliniquement vierges d'atteintes cognitives (Mufson, Ikonomic, et al., 2016). De même, les dosages de ces biomarqueurs du LCR sont fortement liés (i.e. déficit d' $A\beta_{1-41}$  d'un côté, augmentation de T- et P-Tau de l'autre; Dubois et al., 2014; Mufson, Ikonomic, et al., 2016).

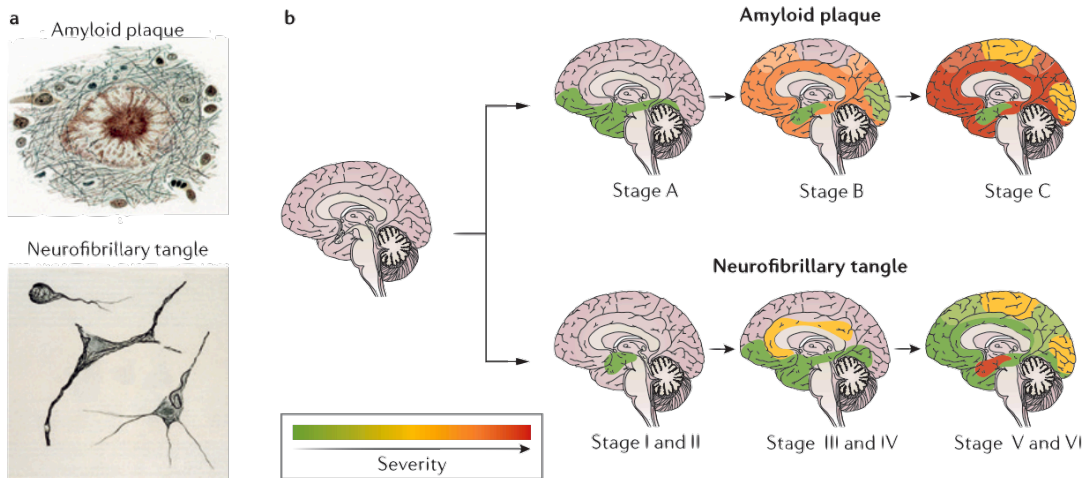
Ces deux biomarqueurs caractéristiques de la MA semblent par ailleurs partager une caractéristique commune, laquelle mime les processus observés dans les pathologies à prions : leurs représentants anormaux/toxiques semblent en capacité de convertir en formes pathologiques leurs équivalents sains (Bloom, 2014; Scheltens et al., 2016).

Certaines études mirent en évidence des interactions entre ces deux processus pathologiques (Bloom, 2014; Mufson, Ikonomic, et al., 2016). Elles seraient d'ailleurs bidirectionnelles avec une influence de l' $A\beta$  sur la tauopathie et de la protéine Tau sur l'amyloïdose.

Ainsi, des travaux démontrèrent que les oligomères  $A\beta$  induiraient des modifications directes de Tau (Bloom, 2014). En effet, de nombreuses études ont observé l'augmentation significative de DNF post-injection d' $A\beta$  (Bloom, 2014). Ces données sont, pour certains, un argument en faveur de l'antériorité de l'amyloïdose sur la tauopathie.

À l'opposé, d'autres résultats pointeraient le fait que l'anormalité de Tau entraînerait une toxicité de l' $A\beta$ . En effet, il semble que la quantité de Tau soit corrélée au nombre de plaques et que l'élimination de la tauopathie, dans des modèles murins, protégerait des effets négatifs de l'amyloïdose (Bloom, 2014).

Au total, ces données mettraient en évidence une relation bidirectionnelle entre  $A\beta$  et Tau. Forts de ces résultats, les auteurs suggèrent qu'un processus, initié par l' $A\beta$ , entraînerait le dysfonctionnement de Tau, lequel influencerait lui-même l' $A\beta$  en retour (Bloom, 2014). Cette idée est à l'origine d'une conception, aujourd'hui dominante, de la pathologie : l'Hypothèse de la Cascade Amyloïde.



**Figure 3.3** – Lésions emblématiques de la MA, d'après Masters et al. (2015)

### 3.3.6 L'Hypothèse de la Cascade Amyloïde

Historiquement, les premières preuves ayant mené à la formulation de l'hypothèse de la cascade amyloïde proviennent de l'étude des patients atteints d'un syndrome de Down<sup>45</sup> (Glennner & Wong, 1984 ; Hardy & Higgins, 1992 ; Hardy & Selkoe, 2002 ; Selkoe, 1991 ; Selkoe & Hardy, 2016). Depuis longtemps, de nombreux travaux portant sur les facteurs de protections et risques de développer une MA ont pu établir le fait que la prévalence de cette dernière était largement supérieure chez les patients atteints d'un syndrome de Down comparativement à la population générale – soit entre 80% et plus de 90% de risques de développer la maladie au-delà d'un certain âge (Rafii & Santoro, 2018 ; Salehi, Ashford, & Mufson, 2016 ; Strydom et al., 2018). En effet, chez ces patients, certains auteurs ont observé l'apparition de lésions tout à fait indistinguables de celles rencontrées dans la MA, à savoir les plaques  $A\beta$  et les DNF (Hardy & Selkoe, 2002 ; Selkoe, 1991). Des études cross-sectionnelles ont pu préciser la chronologie des événements, rendant compte de la présence de plaques  $A\beta$  chez cette population dès la seconde ou troisième décennie (soit chez plus de 95% des patients au-delà de 35 ans ; Selkoe, 1991 ; Strydom et al., 2018). À l'opposé, ces mêmes études ne faisaient mention que de faibles quantités des autres types de lésions emblématiques de la MA, et

45. i.e. la Trisomie 21.

notamment des DNF (Selkoe, 1991). Ces résultats démontraient donc l'antériorité de la pathologie amyloïde chez ces individus (Hardy & Selkoe, 2002).

Ce sont par ailleurs ces recherches qui permirent d'établir les premières preuves qu'une mutation génétique, et le cas échéant une mutation du gène codant pour l'APP situé sur le Chr.21, pouvait être définie comme causale d'un processus biologique induisant le dépôt de plaques  $A\beta$  et, *in fine*, une MA (Hardy & Higgins, 1992 ; Hardy & Selkoe, 2002 ; Selkoe & Hardy, 2016). Des travaux ultérieurs permirent d'affiner la description du processus précis menant à l'accumulation d' $A\beta$  dans l'espace extracellulaire. Ces derniers mirent en évidence diverses mutations du gène APP qui, à elles seules, étaient suffisantes pour induire une amyloïdose (i.e. soit plus de 25 mutations différentes rien que concernant le gène de l'APP ; Hardy & Higgins, 1992 ; Hardy & Selkoe, 2002 ; Selkoe & Hardy, 2016 ; Thinakaran & Koo, 2008). Ces dernières se révélèrent par ailleurs suffisantes pour entraîner chez le sujet porteur une MA héréditaire avec un déclenchement précoce (Hardy & Higgins, 1992). Ainsi, la preuve était faite que la MA pouvait être causée par une mutation génétique induisant l'accumulation précoce d' $A\beta$ .

Cette première description chronologique d'une pathologie génétique – i.e. le Syndrome de Down – fut ensuite réitérée et confirmée avec d'autres types de mutations (de l'APP ou des gènes PS1 ou PS2) induisant des formes familiales de la MA (Bateman et al., 2012 ; Scheltens et al., 2016 ; Veugelen et al., 2016). Dans tous ces cas (i.e. une mutation génétique entraînant un processus pathologique de type Alzheimer), les chercheurs démontrèrent que les lésions  $A\beta$  survenaient avant les autres types de lésions emblématiques de la MA (Dubois et al., 2016 ; Scheltens et al., 2016 ; Selkoe & Hardy, 2016). D'autres études, portant cette fois sur des participants sans antécédents familiaux (i.e. participants MCI ou présentant une MA sporadique), répliquèrent ce résultat (Jack, Weigand, Knopman, & Gregg, 2013 ; Villemagne et al., 2013).

L'ensemble de ces observations déboucha sur l'hypothèse d'une causalité du dépôt d' $A\beta$  dans la MA, avec l'idée donc que les autres lésions ne seraient que consécutives de cette prime lésion (Hardy & Higgins, 1992 ; Jack et al., 2010 ;

Mormino et al., 2016 ; Selkoe & Hardy, 2016).

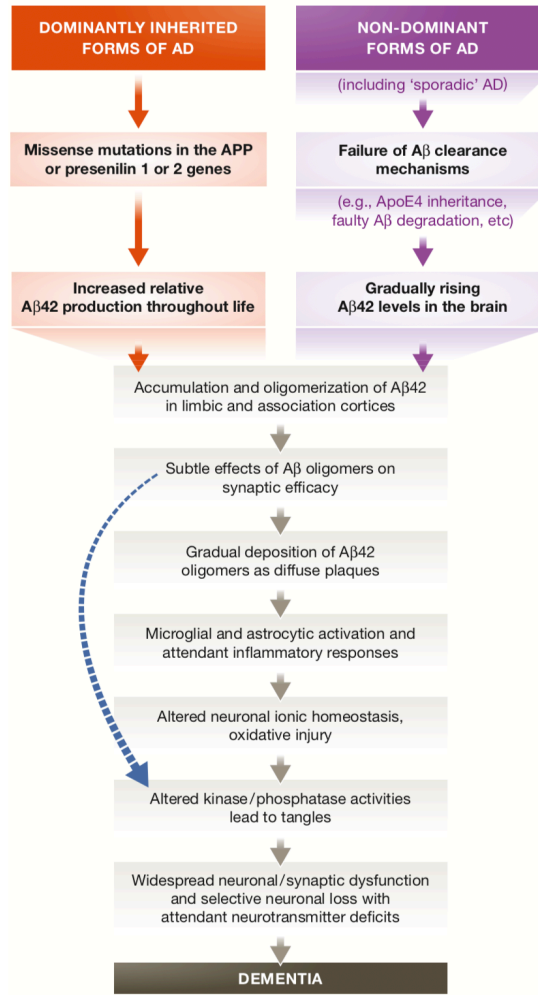
Dans ce cadre, les auteurs considèrent que l' $A\beta$  pourrait avoir une action neurotoxique. Elle entraînerait l'apparition des DNF et la mort cellulaire, ce qui mènerait ultimement à un état de démence caractéristique de la MA (Hardy & Higgins, 1992 ; Jack et al., 2010 ; Mufson, Ikonovic, et al., 2016 ; Selkoe & Hardy, 2016). Selon les auteurs, la présence anormale de dépôts d' $A\beta$  perturberait le milieu cérébral dans son homéostasie et dérèglerait les échanges intra-/extra-cellulaires (i.e. augmentation de la concentration de  $Ca^{2+}$ <sup>46</sup> intra-membranaire). Selon cette hypothèse, ce dérèglement pourrait provoquer le processus générant les DNF intraneuronales (i.e. la phosphorylation pouvant être sous le contrôle du calcium présent dans l'espace intra-membranaire ; Hardy & Higgins, 1992).

Ainsi, l'accumulation d' $A\beta$  cérébrale serait à l'origine des modifications biologiques de la MA, ce bien avant les premiers signes d'atteintes cognitives cliniquement décelables (Andrews et al., 2016 ; Jack et al., 2010). Ce modèle, né dans les années 1990 (Hardy & Higgins, 1992 ; Selkoe, 1991), notamment à l'issue des travaux de Georges Glenner et Caine Wong (1984), est aujourd'hui dominant pour expliquer la genèse du processus pathologique survenant dans la MA (Selkoe & Hardy, 2016, 2016). Il est d'ailleurs très utilisé dans l'élaboration et le développement de traitements (Canter, Penney, & Tsai, 2016 ; Cummings et al., 2016 ; Cummings, Lee, Mortsdorf, Ritter, & Zhong, 2017 ; Cummings, Morstorf, & Lee, 2016 ; Selkoe & Hardy, 2016). Néanmoins, actuellement, aucun traitement efficace n'a encore pu être mis au point (Canter et al., 2016). En effet, sur plusieurs centaines d'essais entrepris au cours des dernières décennies, et en dépit de résultats préliminaires parfois encourageants<sup>47</sup>, aucune molécule n'a pu produire de modifications suffisantes ou satisfaisantes et les essais furent tous interrompus (Canter et al., 2016 ; Edwards, 2019 ; Langley et al., 2017 ; Mehta et al., 2017 ; Small & Duff, 2008). Une part importante des molécules testées étant élaborée sur la base de l'hypothèse de la Cascade Amyloïde, cet état de fait fut un argument supplémen-

---

46. i.e. ions calcium.

47. L'exemple le plus récent étant l'Aducanumab (Sevigny et al., 2016), dont l'essai fut interrompu début 2019 faute de résultats suffisants



**Figure 3.4** – Hypothèse de la Cascade Amyloïde, Image de Selkoe & Hardy (2016)

taire et s'ajoutant aux critiques persistantes adressées par de nombreux auteurs à ce modèle.



### 3.3.7 Critiques et Remises en Cause de la Cascade Amyloïde

*"I suppose it is tempting, if the only tool you have is a hammer, to treat everything as if it were a nail."*

---

Abraham H. Maslow (1966).

*The Psychology of Science* (p.15)

La première critique de l'hypothèse de la cascade amyloïde s'appuie sur le fait que cette dernière fut initialement fondée et construite sur la base de résultats recueillis chez des patients atteints de formes génétiques et/ou familiales (Bate-man et al., 2012; Glenner & Wong, 1984; Hardy & Higgins, 1992; Selkoe, 1991). Les auteurs étendirent ensuite cette conception aux sujets atteints d'une forme sporadique (Hardy & Selkoe, 2002; Selkoe & Hardy, 2016). Une première critique concerne ainsi cette démarche de transposer des résultats obtenus auprès d'une population hautement spécifique à une autre plus générale (Braak, Zetterberg, Del Tredici, & Blennow, 2013; Lee et al., 2007).

Une autre critique adressée est celle de la chronologie. En effet, certaines études mettent en évidence que, contrairement à ce que prédit le modèle de la cascade amyloïde, l'on pourrait trouver des configurations anormales de la protéine Tau, voire des DNF, plusieurs décennies avant même l'apparition de plaques  $A\beta$  (stades "a" à "II" observés sans la présence d' $A\beta$ ; Braak et al., 2011, 2013). Dans ce sens, Heiko Braak et ses collaborateurs (2011), dans une étude rétrospective sur l'autopsie de 2332 personnes regroupées par décennie, démontrèrent que les premiers signes de tauopathie pouvaient s'observer dès l'enfance (i.e. dès la première décennie pour les signes les plus précoces, stade a de la modélisation présentée précédemment – voir Ch. 3.3.2), tandis que l'amyloïdose n'apparaissait généralement pas avant la quatrième décennie<sup>48</sup>.

---

48. Hardy & Selkoe (2002) opposent cependant à ces résultats l'absence de sujets vierges

Certains auteurs objectent cependant que des mutations de gènes encodant la protéine tau peuvent entraîner une dégénérescence et des pathologies neurodégénératives (tel que la dégénérescence lobaire fronto-temporale) mais pas l'apparition de plaques  $A\beta$  (Hardy & Selkoe, 2002).

D'autres auteurs s'attaquent à une focalisation qu'ils jugent excessive sur la seule protéine amyloïde dans le processus neurodégénératif. Aujourd'hui considérée comme un des marqueurs pathognomoniques de la MA (Andrews et al., 2016; Scheltens et al., 2016), l'amyloïdose seule ne représente pas pour autant une donnée suffisante selon certains auteurs pour déterminer un processus neurodégénératif de type Alzheimer. De nombreuses études semblent mettre en évidence un lien entre la quantité d'amyloïdose cérébrale et l'âge des individus, y compris cognitivement sains (Dubois et al., 2016; Mormino et al., 2016; Ricciarelli & Fedele, 2018; Scheltens et al., 2016). Cette accumulation augmentant d'ailleurs significativement d'année en année (Braak et al., 2011, 2013; Jansen et al., 2015; Ossenkoppele et al., 2015). Ainsi le nombre de participants pouvant être considéré comme "positifs" en regard de leur statut amyloïde (i.e. présentant une charge significative de lésions cérébrales liées à l'accumulation d'amyloïde) passerait de 10,4% autour de la cinquantaine à près de 35% au-delà de 60 ans, et jusqu'à pratiquement la moitié des individus (soit 43,8%) dans la 9<sup>ème</sup> décennie (soit +3-5% d'augmentation par an; Dubois et al., 2016; Scheltens et al., 2016). Dans ce sens, notons que l'on trouve donc, à différents âges, une proportion non négligeable de personnes présentant une accumulation de plaques  $A\beta$  sans pour autant développer de démence. Certains participants cognitivement sains portent en effet une charge lésionnelle parfois tout à fait équivalente à celle observée chez des individus définis comme MCI ou MA clinique (Mufson, Malek-Ahmadi, Perez, & Chen, 2016). Ainsi l'amyloïdose, quoique définie comme nécessaire pour porter le diagnostic de MA, pourrait n'avoir qu'une faible valeur prédictive d'une MA à venir (en dépit d'une forte capacité à définir qu'un processus pathologique en cours ne

---

de démence, ce qui selon eux induit une impossibilité de savoir si les DNF pouvaient ou non constituer des prodromes de la MA ultérieure.

relève pas d'un processus de type Alzheimer ; Scheltens et al., 2016)<sup>49</sup>.

Cette difficulté n'a pas encore trouvé réponse chez les tenants de l'hypothèse amyloïde (Hardy & Selkoe, 2002).

Au cours du temps, d'autres remises en question furent adressées à l'hypothèse amyloïde. L'ensemble interroge sur la causalité de l'amyloïdose dans le processus pathologique de la MA. Plus exactement, ces auteurs ne proposent pas nécessairement une remise en cause totale du modèle étant entendu que ce dernier a largement fait ses preuves dans les formes familiales/génétiques de la MA. Il s'agit plutôt de proposer une alternative, une version complémentaire qui serait plus adaptée à la description des formes sporadiques, plus complexes dans leurs mécanismes (Small & Duff, 2008). Plusieurs chercheurs proposèrent donc des modélisations alternatives de la genèse de la MA.

Ainsi pour certains la MA pourrait ne pas être causée par un processus unique (i.e. l'accumulation d' $A\beta$  cérébrale entraînant par la suite un ensemble de dysfonctionnements) mais plutôt résulter de deux processus indépendants (i.e. la tauopathie et l'amyloïdose) travaillant de concert à la dérégulation du fonctionnement cérébral (Bloom, 2014 ; Braak et al., 2011 ; Chételat, La, Villain, & Perrotin, 2013 ; Mormino et al., 2016 ; Scheltens et al., 2016 ; Small & Duff, 2008). Selon cette première hypothèse, si l'un n'engendre pas nécessairement l'autre, la co-occurrence des deux pourrait significativement augmenter le risque de survenue ultérieure d'une MA. Dans ce sens, Scott Small et Karen Duff (2008) proposèrent que les processus d'accumulation de l' $A\beta$  d'un côté et de Tau de l'autre soient indépendants, sous-tendus par des causes distinctes, bien que se recoupant parfois. Elliott Mufson et ses collègues (2016) proposèrent quant à eux de prendre en compte non seulement l' $A\beta$  et la protéine Tau, mais également la déconnexion démontrée dans les circuits neuraux impliqués dans les capacités attentionnelles, mnésiques ou encore exécutives<sup>50</sup>.

---

49. À noter que cet argument peut être contrecarré par l'idée d'un délai entre le début de l'accumulation d' $A\beta$  et l'apparition des signes cliniques de la MA, délai estimé à 20-30 ans (Jansen et al., 2015 ; Ossenkoppele et al., 2015).

50. Précisons cependant, concernant spécifiquement le réseau par défaut (*Default Mode Network*, DMN) que certains résultats plaideraient en faveur d'une perturbation de ce dernier par

Une autre hypothèse serait que la présence anormale d' $A\beta$  cérébrale pourrait potentialiser et accélérer des modifications et dégradations déjà présentes ou susceptibles de se présenter ultérieurement (Bloom, 2014; Mormino et al., 2016). Remarquons que cette idée n'est pas incompatible avec la première.

Enfin, une dernière possibilité serait de considérer les lésions  $A\beta$  comme une conséquence, un témoignage, voire même une tentative de contrecarrer un processus dégénératif en cours plutôt que son origine (Lee et al., 2007). Notons d'ailleurs qu'Aloïs Alzheimer lui-même pensait à l'époque que les plaques  $A\beta$  qu'il avait pu observer pouvaient constituer une conséquence plutôt qu'une cause de la maladie; raisonnement aujourd'hui étendu aux DNF par certains auteurs (Mufson, Ikonomic, et al., 2016).

Tous ces auteurs pointent vers des mécanismes causaux multiples, potentiellement cumulatifs dans le cas des MA sporadiques (voir Chapitre 3.3.8).

Dans "*The Structure of Scientific Revolutions*", le philosophe Thomas Kuhn (1962) explique que, contrairement à la version romancée que l'on enseigne, le progrès scientifique ne se construit pas par strates successives et hiérarchiques où chaque nouvelle donnée enrichit les suivantes. Loin de la présentation cumulative et collaborative que l'on en fait, la recherche progresserait selon lui plutôt par des renversements brusques des mentalités, des modifications brutales de nos paradigmes, nos façons d'envisager un problème et ses solutions. En questionnant depuis plusieurs années le modèle dominant, quasi hégémonique qu'est devenue l'hypothèse de la Cascade Amyloïde, ces différents chercheurs espèrent un semblable bouleversement. Aujourd'hui, la causalité stricte et unique de l' $A\beta$  fait encore débat. De nombreuses données remettent en effet en question la corrélation entre la présence de ces lésions d'une part et l'apparition ultérieure d'un phénotype cognitif correspondant à une démence d'autre part. Actuellement les tenants de l'hypothèse de la cascade amyloïde pensent que les individus qui présenteraient ces lésions sans symptôme devraient nécessairement être considérés comme pré-

---

la présence d' $A\beta$ , ce qui entraînerait notamment des déficits mnésiques (Brier et al., 2012; Greicius, Srivastava, Reiss, & Menon, 2004; Hedden et al., 2009; Mormino et al., 2011; Sheline et al., 2010).

cliniques (Jack et al., 2018; Jack, Bennett, et al., 2016; Sperling et al., 2011; Sperling, Mormino, & Johnson, 2014). L'idée sous-jacente étant que les individus ne présentant aucun symptôme de leur vivant pourraient compenser un processus pathologique sous-jacent (Mufson, Malek-Ahmadi, et al., 2016; Stern, 2002, 2009) et auraient nécessairement présenté tôt ou tard une expression de ces lésions. Cela revient, en somme, à considérer toute personne avec des plaques  $A\beta$  (soit, comme nous l'avons vu, plus d'un individu sur trois au-delà de 60 ans; Scheltens et al., 2016) comme malade ou en passe de l'être pour peu que la pathologie ait le temps de s'exprimer. À l'opposé, certains auteurs constatent que l'amyloïdose comme la tauopathie peuvent être présentes chez des individus cognitivement sains à tout âge (Braak et al., 2011, 2013), parfois en quantités équivalentes à celles observées chez des patients MA à tout stade de la maladie (Mufson, Malek-Ahmadi, et al., 2016). Ainsi, ces derniers vont même jusqu'à nier l'existence de la MA en tant que pathologie, faisant d'elle une forme de vieillissement normal (voir la présentation par Mufson, Ikonovic, et al., 2016).

Au milieu de ces deux extrêmes, de nombreux auteurs tentent au contraire d'envisager d'autres façons de concevoir la maladie à travers des modèles multifactoriels intégrant non seulement l'amyloïdose, mais également d'autres facteurs, aussi bien internes qu'externes.

Actuellement, de nombreuses personnes proposent des visions concurrentes. Mais la communauté scientifique n'est pas encore parvenue à un consensus, si bien que tout n'est encore qu'affaire d'opinion.

### 3.3.8 Facteurs de Risques/Protections

Comme nous l'exposions précédemment, l'une des critiques formulées à l'encontre de l'hypothèse de la cascade amyloïde est fondée sur le fait qu'elle est construite sur les cas de patients porteurs de mutations génétiques héréditaires causant la maladie (Bateman et al., 2012; Glenner & Wong, 1984; Hardy & Higgins, 1992; Selkoe, 1991). Des auteurs, mettant en doute la validité de ce modèle pour les formes sporadiques (Braak et al., 2013; Lee et al., 2007), proposèrent

ainsi des hypothèses alternatives et, selon eux, plus adaptées à cette configuration (Mufson, Ikonovic, et al., 2016 ; Small & Duff, 2008). La recherche n'a cependant pas attendu ces débats pour commencer à tenter de définir quelles étaient les populations les plus à risques ou non de développer la maladie. Ainsi, des études sur des individus diagnostiqués MA tentèrent d'établir des facteurs de risques, ou au contraire de protections contre la MA. Certains peuvent d'ailleurs influencer sur le risque de survenue ou non de la pathologie et/ou sur son évolution (Bos et al., 2017). Un ensemble de facteurs, modifiables ou non, a de cette façon pu être identifié.

### 3.3.8.1 Les Facteurs de Risques Génétiques

En 2018, Liana Apostolova et collaborateurs débutèrent leur article par la phrase suivante : “*Sporadic Alzheimer disease (AD) is 70% to 80% heritable*”<sup>51</sup> (Apostolova et al., 2018, E2). L'on pourrait trouver cette assertion étrange. En effet, la distinction classique oppose la MA génétique – laquelle représenterait moins de 1% des cas (Mufson, Ikonovic, et al., 2016 ; Wingo, Lah, Levey, & Cutler, 2012) – et la MA sporadique. Néanmoins, le parti pris par ces auteurs est de considérer que la MA à début tardif (usuellement reconnue comme sporadique) serait polygénétique. Selon eux, divers gènes influenceraient la survenue ou non de cette dernière.

Pour rappel, les formes génétiques/héréditaires/familiales de MA sont dues à des mutations anormales des gènes codant pour l'APP ou la préséniline (PS-1 ou PS2 ; Hardy & Selkoe, 2002 ; Jack et al., 2010 ; Scheltens et al., 2016 ; Selkoe & Hardy, 2016 ; Veugelen et al., 2016). Comme nous l'expliquions alors pour l'APP seul, plus de 25 mutations différentes avaient pu être identifiées comme causales d'une MA (Hardy & Selkoe, 2002 ; Selkoe & Hardy, 2016 ; Thinakaran & Koo, 2008).

Depuis plusieurs années, de nombreux travaux tentèrent de dépister les différents gènes qui pourraient influencer sur la survenue et le développement d'une MA

---

51. “*La MA sporadique est entre 70% et 80% héréditaire*”.

sporadique. Le gène le plus important découvert est celui codant pour l'Apoprotéine E (ApoE). Habituellement, l'ApoE participe au bon fonctionnement cérébral *via* le transport lipidique – aidant au métabolisme/traitement du cholestérol – ou encore en aidant à soigner des systèmes affectés (Liu, Kanekiyo, Xu, & Bu, 2013; Sleegers et al., 2010; Zhao, Liu, Qiao, & Bu, 2018).

Trois formes différentes d'ApoE peuvent être rencontrées, soit l'ApoE E2, E3 et E4. Ces dernières se différencient de par leurs résidus dans les régions liantes avec les lipides (Selkoe & Hardy, 2016; Sleegers et al., 2010; Zhao, Liu, et al., 2018). Parmi ces trois formes, l'ApoE E4 semble particulièrement liée à un risque accru de développer une MA (Liu et al., 2013; Scheltens et al., 2016; Sleegers et al., 2010). Néanmoins, le risque est lui-même dépendant de l'occurrence de cette dernière. En effet, un individu donné peut posséder deux configurations différentes (hétérozygotes) d'expression de l'ApoE. Ainsi, si un sujet ne possède qu'une forme E4, son risque serait multiplié par trois par rapport à un E3 par exemple, mais une mutation homozygote (i.e. E4-E4) le multiplierait cette fois par 15 (Sleegers et al., 2010). D'autres chiffres plus récents rapportent un risque deux à trois fois plus important, et ce toutes tranches d'âges confondues (e.g. pour un risque "normal" – chez les non-porteurs de la mutation – de 17,1% à 75 ans, celui-ci s'élève à 47,9% chez ces individus; Dubois et al., 2016). *A contrario*, une conformation de type ApoE-E2 entraîne également l'augmentation de lésions de type Alzheimer, mais réduit les risques de déclin cognitif associé chez des individus âgés de 90 ans et plus (Berlau, Corrada, Head, & Kawas, 2009), suggérant un rôle de protection de la cognition (Zhao, Liu, et al., 2018).

Concrètement, la présence d'ApoE-E4 majore donc à la fois l'accumulation de pathologie Alzheimer et le déclin cognitif associé. Concernant l'Alzheimer, les mécanismes sont multiples. Ces derniers comprennent notamment une diminution (i.e. liquidation de l' $A\beta$ , neurogénèse, métabolisme du glucose, fonction mitochondriale, fonction vasculaire, fonction synaptique) ou au contraire une augmentation (i.e. agrégation et toxicité d' $A\beta$  et de la tauopathie, inflammation) de divers traits (Liu et al., 2013; Sleegers et al., 2010; Zhao, Liu, et al., 2018). Ainsi, l'ApoE-E4

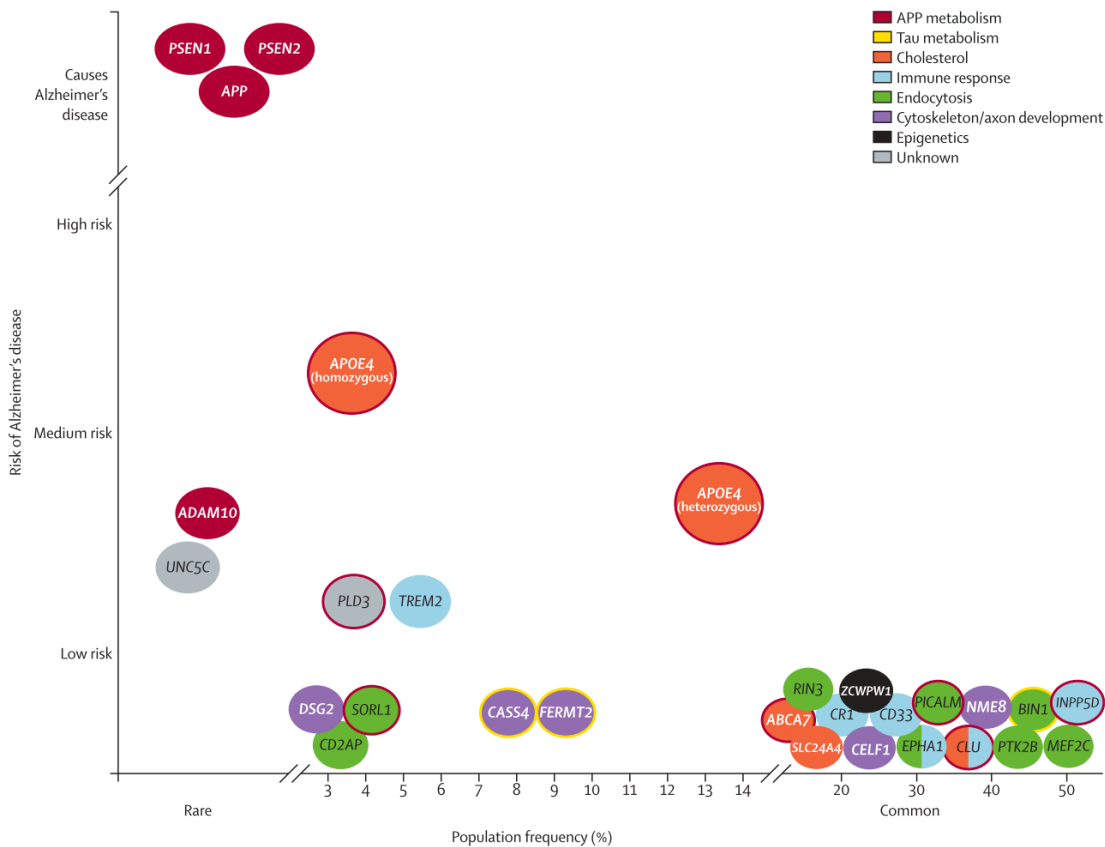
pourrait participer à la cascade amyloïde ou avoir une influence sur son initiation (Slegers et al., 2010). Dans ce sens, des études ont montré que les patients ApoE-E4 pouvaient être précocement détectés comme positifs en TEP Amyloïde au regard d'autres participants (même étant cognitivement normaux ; Fleisher et al., 2013), et l'étaient plus fréquemment que ceux porteurs de conformations E3 (quel que soit le stade, cognitivement sains ou non ; Kantarci et al., 2012 ; Murphy et al., 2013 ; Zhao, Liu, et al., 2018). Ainsi donc, l'ApoE-E4 influencerait à la fois la pathologie Alzheimer et la dynamique du déclin cognitif (Dubois et al., 2016 ; Mufson, Ikonovic, et al., 2016).

Au total, l'ApoE-E4 – homozygote plus particulièrement – est la configuration génétique induisant le plus grand risque parmi toutes les mutations recensées (en dehors des gènes causaux APP, PS1 et PS2 évidemment ; Scheltens et al., 2016 ; Selkoe & Hardy, 2016 ; Small & Duff, 2008 ; Zhao, Liu, et al., 2018). Mais d'autres mutations génétiques peuvent également induire un risque supérieur de développer une MA ultérieure. Dans ce sens, plus d'une vingtaine de gènes ont ainsi été identifiés (voir Figure 3.5 ; Apostolova et al., 2018 ; Scheltens et al., 2016). Depuis plusieurs années, les *genome-wide association studies* (GWAS) ont entrepris de les traquer et de les identifier. À l'heure actuelle, sans compter les trois gènes causaux de la MA (i.e. APP, PS1 et PS2), 29 *loci* différents ont ainsi été identifiés (Bertram & Tanzi, 2019 ; Jansen et al., 2019). Ces derniers jouent sur des mécanismes pathogènes différents (dont par exemple le traitement lipidique, le catabolisme de l'APP, ou encore le système immunitaire ; Jansen et al., 2019).

### 3.3.8.2 Facteurs de Risques Cardiovasculaires

Un nombre grandissant d'études démontre d'importants facteurs de risques vasculaires (Barnes & Yaffe, 2011 ; Baumgart et al., 2015 ; Bos et al., 2017 ; Bruijn et al., 2015, 2015 ; Scheltens et al., 2016). Ces derniers peuvent ainsi prendre plusieurs formes, dont le diabète (Baumgart et al., 2015 ; Bos et al., 2017 ; Edwards, 2019 ; Nelson & Tabet, 2015 ; Prince et al., 2013), l'obésité (Barnes & Yaffe, 2011 ; Baumgart et al., 2015 ; Bos et al., 2017 ; Edwards, 2019 ; Li et al.,





**Figure 3.5** – Illustration des différents gènes impliqués dans le risque de survenue d'une MA, issue de Scheltens et al. (2016)

2018 ; Nelson & Tabet, 2015 ; Profenno, Porsteinsson, & Faraone, 2010), l'hyperlipidémie/hypercholestérolémie (Baumgart et al., 2015 ; Bos et al., 2017) ou encore l'hypertension (Barnes & Yaffe, 2011 ; Baumgart et al., 2015 ; Bos et al., 2017 ; Nelson & Tabet, 2015). Cette dernière est d'ailleurs particulièrement fréquente chez les personnes âgées (et donc à risque de démence).

Pour commencer, certains auteurs ont pu démontrer l'existence de corrélations entre la présence de diabète et/ou hypertension d'une part, et la quantité d'amyloïdose cérébrale d'autre part (Brothers, Gosztyla, & Robinson, 2018 ; Edwards, 2019). Concernant le diabète seul, de nombreuses études, revues et méta-analyses ont déjà rendu compte de l'augmentation du risque de développer une démence pour des individus porteurs d'un diabète de type II (Gudala, Bansal, Schifano, & Bhansali, 2013 ; Lu, Lin, & Kuo, 2009 ; Prince et al., 2013 ; Profenno et al., 2010 ; Roberts et al., 2014 ; Vieira, Lima-Filho, & De Felice, 2018). Le mécanisme

par lequel la présence de diabète pourrait influencer la prévalence de la MA n'a pas encore été tout à fait compris. Notons que certaines recherches pointerait vers des mécanismes communs, notamment liés au traitement de l'insuline (Kandimalla, Thirumala, & Reddy, 2017; Vieira et al., 2018; Yang & Song, 2013). Cette dernière pourrait en effet jouer un rôle important dans la potentialisation à long terme (Kandimalla et al., 2017) et son interaction avec l'ApoE pourrait influencer le risque ultérieur (Alford, Patel, Perakakis, & Mantzoros, 2018; Kandimalla et al., 2017; Vieira et al., 2018; Yang & Song, 2013). À propos de l'hypertension à présent, cette dernière semble surtout liée au risque de déclin cognitif plutôt qu'à celui de démence en soi (Baumgart et al., 2015). Une méta-analyse a malgré tout mis en évidence que l'introduction d'un traitement anti-hypertenseur pouvait significativement réduire le risque de survenue d'une démence (vasculaire ou de type Alzheimer; Rouch et al., 2015). En dépit de résultats parfois contradictoires ou mitigés, l'hypertension est aujourd'hui reconnue comme un facteur de risque de démence (Baumgart et al., 2015; Bos et al., 2017; Prince et al., 2013).

Concernant l'obésité, certains résultats ont notamment démontré qu'un indice de masse corporelle (IMC) élevé était associé à un risque de déclin cognitif (Alford et al., 2018)<sup>52</sup>. Plus particulièrement, il semble que l'obésité à l'âge adulte (plus exactement ce qui correspond au *Mid-life* selon la nomenclature anglo-saxonne) soit délétère et particulièrement liée au risque de survenue d'un déclin (Alford et al., 2018; Baumgart et al., 2015; Prince et al., 2013). Comme pour le diabète, des interactions avec certains facteurs génétiques (i.e. ApoE) ont été rapportées (Moser & Pike, 2017).

Les facteurs de risques cardiovasculaires pourraient entraîner une augmentation du stress oxydatif et un dysfonctionnement mitochondrial, lesquels pourraient causer une inflammation qui contribuerait à augmenter l'amyloïdose cérébrale (Profenno et al., 2010; Pugazhenthii, Qin, & Reddy, 2017).

Certains auteurs ont noté que la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, pour partie modifiables, pourrait réduire la prévalence de démence

---

52. Bien que ce résultat soit parfois remis en question (Kivimäki et al., 2018).

chez les sujets âgés (Biessels, 2014; Bruijn et al., 2015). Parmi les facteurs susmentionnés, des chercheurs notent que leur importance dans l'augmentation du risque de développer une démence ultérieure peut sembler faible relativement à d'autres facteurs identifiés (i.e. génétiques, voir *supra*, Ch. 3.3.8.1). Toujours est-il qu'ils sont fondamentaux pour au moins deux raisons, à savoir leur fréquence d'une part (laquelle est nettement supérieure à celle des facteurs génétiques dans une population globale) et le simple fait qu'il s'agisse de facteurs dit modifiables d'autre part (Profenno et al., 2010).

### 3.3.8.3 La Réserve Cognitive

De nombreuses études suggèrent que le niveau d'éducation influence significativement les aspects biologiques et cognitifs de la MA (Baumgart et al., 2015; Prince et al., 2013; Scheltens et al., 2016). Dans l'ensemble, ces travaux pointent vers un champ de recherche rattaché au concept de Réserve Cognitive (*Cognitive Reserve /CR*).

À la fin des années 1980, certains auteurs pointèrent le fait que des différences de charge lésionnelle existaient entre des patients démontrant pourtant des stades équivalents de la MA sur le plan clinique (e.g. en regard du MMSE) (Katzman et al., 1989). En réponse à ces observations, Yaakov Stern proposa le concept de CR. Il présentait deux modèles pour la CR (Scarmeas & Stern, 2003; Stern, 2002, 2009) : l'un passif, l'autre actif (Xu, Yu, Tan, & Tan, 2014).

Le premier modèle, passif, est également appelé "Réserve Cérébrale" (*Cerebral Reserve*) ou "Modèle de Seuil" (*Threshold Model*) (Barulli & Stern, 2013; Katzman, 1993). Très lié aux propriétés cérébrales structurelles, ce postulat tente de rendre compte des variations inter-individuelles par des différences quantitatives et qualitatives. Concernant l'aspect quantitatif, il s'agit de mettre en évidence des relations entre la tolérance à l'atteinte cérébrale et des aspects tout à fait discrets<sup>53</sup>/numériques du substrat neural (e.g. volume cérébral, nombre de neurones et synapses). L'aspect qualitatif implique quant à lui des éléments tels que

---

53. Dans le sens mathématique du terme.

la neurogenèse ou la plasticité cérébrale.

Le second modèle, actif cette fois, est également référencé sous les termes de Réserve Cognitive ou Compensation (Davis, Schmitt, Wekstein, & Markesbery, 1999). Ne s'agissant ici que de distinctions qualitatives, il tente de rendre compte des variations de performances inter-individuelles *via* l'utilisation de réseaux cérébraux différents pour accomplir une même tâche. Deux sous-approches peuvent être distinguées : la Réserve Neurale et la Compensation Neurale (Stern, 2006). La première renvoie à des variations dans l'efficacité des réseaux et paradigmes cognitifs mobilisés dans une tâche donnée. L'idée est ici que l'utilisation d'un réseau plus efficace et optimisé permet à l'individu une meilleure flexibilité contre la perturbation liée à un dommage cérébral. La Compensation Neurale quant à elle renvoie à la capacité à mobiliser des régions et réseaux alternatifs pour répondre à une tâche en cas d'interférence dans les réseaux habituels (que celle-ci soit liée à une modification développementale "normale" – c'est-à-dire au vieillissement – ou à une pathologie quelconque). Cette flexibilité compensera la perte fonctionnelle et permettra de maintenir un même niveau de performance.

Ainsi, la CR renvoie à un ensemble de mécanismes structurels et fonctionnels permettant de compenser la présence d'un dommage cérébral dans une tâche. Dans ce sens, en cas de pathologie cérébrale, il a été démontré que la CR pouvait retarder l'apparition de symptômes de sorte que, en comparant deux patients cliniquement équivalents, celui possédant une CR plus importante démontrera un niveau d'atteinte lésionnelle plus avancé (Scarmeas & Stern, 2003). Mais à quoi correspondrait une CR "plus importante"? Comment mesurer un concept aussi abstrait? De nombreux auteurs se sont intéressés à la question, tentant de définir les meilleurs indicateurs pouvant rendre compte de la CR. Au fur et à mesure émergea un corpus de ce que l'on pourrait appeler des "*proxys*" de la CR. Ces derniers embrassent un ensemble hétéroclite de paramètres variés, tels que le niveau (et/ou la qualité) de l'éducation, les activités de loisirs ou encore les expériences de vie. L'hypothèse ici est que tous ces paramètres sculpteraient les réseaux cognitifs de sorte que la personne pourrait compenser, plus ou moins

efficacement, une pathologie cérébrale donnée.

Tous ces proxys n'ont cependant pas la même valeur intrinsèque, le même poids relativement à leur impact sur la CR. De même, tous ne jouissent pas d'un nombre équivalent d'études visant à les valider/invalider en tant que marqueurs de la CR.

Parmi tous les proxys étudiés dans la CR, l'éducation est probablement celui qui est le plus investigué dans l'ensemble de la littérature scientifique (Xu et al., 2014). On trouve au moins deux manières de l'évaluer : quantitativement (i.e. en termes de nombre d'années de scolarisation), ou qualitativement (i.e. jugement quant à la qualité de l'éducation relativement à des degrés de difficultés de certains cursus ou d'entrée dans ces cursus). L'évaluation quantitative est cependant sans conteste la mesure la plus utilisée.

Certaines études montrent ainsi que le nombre d'années d'études pouvait moduler les relations fonctionnelles entre des régions cérébrales et une performance à une tâche donnée. Par exemple, Resende et collaborateurs (2018) démontrèrent que plus les individus de leur échantillon avaient été scolarisés, plus l'association entre le volume de l'hippocampe (en particulier gauche) et la performance à des tâches de mémoire épisodique était importante. Selon ces auteurs, la scolarisation permettrait l'utilisation de stratégies mnésiques, lesquelles dépendraient du fonctionnement hippocampique, ce qui augmenterait les performances dans ces épreuves.

Dans le cas de la MA, de nombreuses études ont démontré un effet du niveau d'études sur le risque et l'expression de la maladie.

Au regard du risque, les résultats montrent qu'un plus faible niveau d'éducation corrélait avec un risque plus important de développer les signes cliniques (Meng & D'Arcy, 2012).

Concernant à présent la maladie cliniquement établie, un effet sur l'expression symptomatique est également mis en évidence. Il a par exemple été démontré que, chez des patients présentant des lésions amyloïdes, le degré d'atteinte lésionnelle nécessaire à une expression clinique est supérieur pour des individus avec un niveau d'études supérieur (Bennett et al., 2003 ; Jansen et al., 2018 ; Rentz et al., 2010 ;

Roe et al., 2008). Le même effet fut démontré, plus fortement encore, avec les DNF (Bennett et al., 2003).

Cependant, puisqu'une corrélation ne vaut pas causalité, le mécanisme fonctionnel protecteur n'est ni complètement connu, ni même pleinement compris. Bennett et ses collaborateurs (2003), faisant le parallèle avec les études mettant en avant l'avantage d'un environnement enrichi<sup>54</sup>, proposent que l'éducation puisse susciter une plasticité cérébrale à l'instar de ce que l'on observe chez les animaux vivant dans ce type d'environnement.

L'éducation est une notion assez large. Certains auteurs choisissent quant à eux de se concentrer plus spécifiquement sur le lettrisme des individus (i.e. capacités de lecture et/ou écriture). Cette compétence est en effet considérée comme rendant efficacement compte de la qualité et quantité de l'éducation (Xu et al., 2014). Une fois ajusté pour l'âge et le genre, il a même été montré que le lettrisme seul pouvait prédire efficacement la performance dans des tests de mémoire (Fyffe et al., 2011). Dans la MA, plusieurs études montrent qu'un niveau de lecture prémorbide plus élevé est prédictif d'un déclin plus rapide en suivi longitudinal (Deckers et al., 2014; Lo, Jagust, & Initiative, 2013; Wilson et al., 2000).

Bien que l'éducation soit donc le principal proxy utilisé comme mesure de la CR, d'autres mesures sont parfois choisies par les équipes de recherche. L'intelligence, par exemple, est démontrée comme protectrice de la MA (Meng & D'Arcy, 2012)<sup>55</sup>. Le mode de vie, les activités de loisir (Deckers et al., 2014; Xu et al., 2014), la profession exercée (une activité plus exigeante sur le plan cognitif permettrait de retarder l'expression clinique, mais un déclin plus rapide ensuite) (Lee et al., 2018; Xu et al., 2014) ou encore simplement la densité du réseau social (Xu et al., 2014) ont également un effet significatif sur la vitesse de progression du déclin cognitif dans la MA.

---

54. Dont les études animales ont abondamment démontrées un effet significatif sur la neurogenèse de l'hippocampe par exemple (Richards & Frankland, 2017).

55. Précisons que, et ce principalement dans le cas d'une pathologie en cours, l'intelligence prémorbide est souvent mesurée *via* une extrapolation réalisée à partir d'épreuves de lecture (Xu et al., 2014), la plus connue étant le *National Adult Reading Test* /NART (Fyffe et al., 2011; Morris et al., 2016; Moscovitch & Melo, 1997; Porter et al., 2017).

#### 3.3.8.4 Influence du Mode de Vie

D'autres facteurs peuvent influencer le risque de survenue d'une MA. Ces derniers peuvent être rassemblés dans une catégorie sur-ordonnée que l'on qualifierait de "Mode de vie".

Pour commencer, de manière similaire à l'éducation dans le cas de la CR, le degré d'activité peut être divisé en deux modalités avec d'une part l'activité intellectuelle, et d'autre part l'activité physique.

Concernant l'activité intellectuelle, de nombreux auteurs mettent en avant l'intérêt de cette dernière dans la protection contre le risque de survenue de la MA (Barnes & Yaffe, 2011 ; Scheltens et al., 2016). À l'âge adulte, deux variables sont notamment prises en compte : la profession (*Occupational Activity*) et les activités de loisirs (*Leisure Activities*). Pour la première, certains travaux mettent en évidence que le degré de complexité accru dans les activités s'accompagne d'un déclin cognitif plus rapide au moment de la survenue d'une MA ce qui, comme pour l'éducation, suggère un délai d'expression clinique des lésions induit par cette variable (Lee et al., 2018 ; Xu et al., 2014). Certains résultats montrent d'ailleurs une relation entre la quantité d' $A\beta$  cérébrale d'une part et le degré d'engagement dans des activités intellectuelles d'autre part (Marks, 2012). De la même manière, les loisirs semblent suivre le même schéma. En effet l'engagement dans des activités intellectuelles tout au long de l'existence semble avoir une incidence sur le rythme de déclin (chez des individus MCI ou MA cliniques) ou sur la survenue d'une démence (Deckers et al., 2014 ; Xu et al., 2014).

L'activité physique jouerait également un rôle significatif (Barnes & Yaffe, 2011 ; Baumgart et al., 2015 ; Dubois et al., 2016 ; Scheltens et al., 2016) et est d'ailleurs considérée par certains comme l'un des facteurs modifiables les plus importants (Sabia et al., 2017)<sup>56</sup>. Depuis longtemps, et notamment les études sur les modèles murins (Intlekofer & Cotman, 2013), l'exercice physique est pensé neuroprotecteur

---

56. Engeroff et ses collaborateurs (2018) retrouvent ainsi des effets significatifs qui apparaîtraient à partir d'environ 150 minutes d'activité modérée ou 75 minutes d'activité intense par semaine. Ils conseillent ainsi de pratiquer une activité physique pour une durée de deux à trois heures par semaine.

pour les pathologies neurodégénératives (Paillard, Rolland, & de Souto Barreto, 2015). Cette dernière pourrait ainsi influencer sur le déclin lié à l'âge (Engeroff et al., 2018; Hamer, Terrera, & Demakakos, 2018; Lerche et al., 2018; Loprinzi, Frith, & Edwards, 2018) – en particulier sur la mémoire épisodique (effet qui serait d'ailleurs plus important chez les femmes que chez les hommes; Hamer et al., 2018) – et serait liée à un moindre risque de survenue ultérieure de démence (Guure, Ibrahim, Adam, & Said, 2017; Zotcheva et al., 2018)<sup>57</sup>. Quant aux mécanismes sous-jacents, deux modes d'action sont rapportés. Sur le plan biologique, certains proposent que la pratique sportive agirait notamment *via* une réduction des risques cardiovasculaires (e.g. hypertension ou diabète, Hamer et al., 2018; Nelson & Tabet, 2015) et/ou une augmentation de la production de facteurs neurotrophiques<sup>58</sup> ainsi que de l'excitabilité neuronale (Loprinzi et al., 2018; Nelson & Tabet, 2015). L'activité physique, en termes de quantité, a de plus été corrélée avec le niveau d' $A\beta$  de telle sorte que l'activité augmenterait le taux de *clearance* de l'amyloïde ou réduirait son dépôt (Intlekofer & Cotman, 2013). De plus, il a été démontré qu'elle augmenterait le flux cérébral dans la région du gyrus denté de l'hippocampe avec une possible amélioration de la neurogénèse (Paillard et al., 2015). D'un point de vue lésionnel, chez le sujet humain âgé sain, certaines études ont montré un impact de l'historique sportif des participants sur la cognition (Nelson & Tabet, 2015) ainsi que sur la structure cérébrale même. Ces variations correspondent notamment à une modération significative de l'atrophie frontale liée à l'âge (Nelson & Tabet, 2015) ainsi que de la volumétrie des régions temporo-médianes et, plus spécifiquement, hippocampiques (Intlekofer & Cotman, 2013). Des études comprenant tout type d'entraînement sportif ont démontré une réduction significative du déclin cognitif dans la MA, ce en dépit d'une importante variabilité méthodologique (Intlekofer & Cotman, 2013; Nelson & Tabet, 2015). Plus généralement, ce type d'activité réduirait le risque de survenue de dépressions (Lerche et al., 2018; Zotcheva et al., 2018), lui-même facteur de risque reconnu de

---

57. À noter l'existence de résultats contradictoires cependant (voir Sabia et al., 2017).

58. *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF).



démence (Bennett & Thomas, 2014; Byers & Yaffe, 2011).

La densité du réseau social est également un paramètre important. De manière générale, les personnes âgées — vivant seules — souffrent d'un appauvrissement de leurs connexions sociales, ce qui constitue à la fois une des plaintes les plus fréquentes de cette population (Miranda-Castillo et al., 2010) et un facteur de risque (Fratiglioni, Wang, Ericsson, Maytan, & Winblad, 2000). Dans ce sens, il a été établi que l'introduction de groupes de supports améliore significativement non seulement la qualité de vie mais également la symptomatologie dépressive et comportementale des patients atteints de MA au stade léger (Nelson & Tabet, 2015). Sur le plan cognitif, la densité du réseau social aurait un rôle particulièrement protecteur pour le fonctionnement cognitif dans la MA (Xu et al., 2014).

Au total, chez l'animal, comme chez l'humain, de nombreuses études ont mis en évidence l'effet positif de ce que l'on appelle un environnement enrichi (*enriched environment*; comme l'activité, à la fois physique et intellectuelle, ainsi que le réseau social) sur diverses variables liées à la santé cérébrale, dont par exemple la neurogénèse de l'hippocampe (Richards & Frankland, 2017).

D'autres facteurs sont également à prendre en compte. Sur le plan psychiatrique/psychologique, la dépression est reconnue comme un facteur de risque important de la MA (Barnes & Yaffe, 2011; Bos et al., 2017; Byers & Yaffe, 2011; Planton et al., 2017; Scheltens et al., 2016). Par ailleurs il a été démontré, une fois la MA diagnostiquée, que la présence d'un syndrome psychiatrique ou comportemental accélère le déclin cognitif et fonctionnel (Nelson & Tabet, 2015).

Le sommeil est également une variable très importante. À bien des égards, le sommeil recouvre nombre de fonctions fondamentales pour le vivant. Certains chercheurs postulent que l'une d'entre elles est notamment de permettre la "dégradation de produits de l'activité neurale accumulés pendant la journée" (Xie et al., 2013). En effet, ces auteurs démontrèrent que c'est lors du sommeil que l'essentiel de l' $A\beta$  est liquidé (Lucey & Holtzman, 2015; Xie et al., 2013). À l'appui de ces résultats, de nombreuses études mettent en évidence des variations du niveau d' $A\beta$  allant de pair avec la quantité de sommeil (Ju, Lucey, & Holtzman, 2014;

Lucey & Bateman, 2014; Lucey & Holtzman, 2015). *A contrario*, l'accumulation d' $A\beta$  perturbe à son tour la qualité du sommeil. Ainsi, plusieurs études montrent un risque accru de MA en présence d'une perturbation du sommeil (Ju et al., 2014). Concernant le déclin cognitif seul, des études ont montré qu'une durée de sommeil au-delà de 5 à 11 heures – dans le manque, comme dans l'excès – pouvait avoir des conséquences délétères (Faubel et al., 2009; Ju et al., 2014; Tworoger, Lee, Schernhammer, & Grodstein, 2006).

Enfin, certains travaux mirent en évidence le fait que l'alimentation – au sens large – pouvait influencer sur les risques de développer la pathologie (Li et al., 2018; Scheltens et al., 2016). Dans ce sens, par exemple, il semble que les recherches valident les idées de sens commun concernant les bienfaits d'une alimentation équilibrée (i.e. avec un niveau approprié de vitamines, protéines, graisses saturées et fibres) qui contribuerait à un vieillissement sain (Nelson & Tabet, 2015). Dans la continuité, des études estiment montrer qu'un régime occidental (lequel possède un apport important/plus important en viande rouge) semble associé à un facteur de risque de survenue de la MA en comparaison avec un régime méditerranéen<sup>59</sup> (Baumgart et al., 2015; Dubois et al., 2016; Nelson & Tabet, 2015).

Pour finir, d'autres éléments tels que la consommation régulière de tabac, d'alcool (Barnes & Yaffe, 2011; Baumgart et al., 2015; Bos et al., 2017; Prince et al., 2013; Scheltens et al., 2016) ou encore des antécédents neurologiques (e.g. traumatismes crâniens<sup>60</sup>; Baumgart et al., 2015; Bos et al., 2017; Fotuhi et al., 2012) pourraient également jouer. À noter que ces effets ne sont évidemment pas nécessairement exclusifs et peuvent se combiner les uns avec les autres, leur conférant un risque encore supérieur (Barnes & Yaffe, 2011; Li et al., 2018).

---

59. Faibles niveaux d'acides gras et de sucres, niveaux modérés de graisses mono- et poly-saturées d'huiles végétales, proportion de poisson plus importante.

60. Certains auteurs pointent d'ailleurs la présence de plaques  $A\beta$  et DNF dans 28% des cas à l'issue d'un tel accident (Fotuhi et al., 2012).

## 3.4 Prise en Charge de la Maladie

Actuellement, deux types de prise en charge sont proposés aux patients diagnostiqués comme souffrant d'une MA : pharmacologique ou non. Il est à noter que, si ces dernières sont parfois opposées et confrontées dans leurs résultats et d'efficacités relatives, il est rare en pratique clinique de ne proposer qu'un seul de ces deux types de prise en charge aux patients. Dans un premier temps, nous allons explorer les effets des différents traitements non pharmacologiques disponibles aujourd'hui, pour ensuite passer en revue les résultats des études évaluant les bénéfices d'une approche médicamenteuse.

### 3.4.1 Prise en Charge Non-Pharmacologique

Les prises en charge non pharmacologiques<sup>61</sup> renvoient à “*toute intervention théoriquement étayée, non chimique, focalisée et répliquable conduite avec le patient ou un proche, pouvant potentiellement apporter un bénéfice pertinent*” (Olazaràn et al., 2010). Ces interventions sont principalement basées sur l'observation qu'une activité plus importante, même tardivement mise en place, peut augmenter le fonctionnement cognitif ou réduire le déclin dans un contexte de démence (Gates & Sachdev, 2014 ; Landau et al., 2012 ; Stern, 2002 ; Wilson et al., 2002). De même, des études montrent que les patients atteints de démence conservent des capacités d'apprentissage d'informations ou de compétences malgré leurs déficits mnésiques (Bahar-Fuchs, Clare, & Woods, 2013). Ces méthodes ne visent pas simplement à améliorer des performances spécifiques et isolées dans une session re-test, mais également à obtenir un transfert de telles améliorations dans le quotidien, ce qui implique que le sujet réussisse à acquérir la technique dans des activités quotidiennes non entraînées (Barnett & Ceci, 2002).

Sur un plan pratique, Davide Maria Cammisuli (2016) distingue 4 grands types d'interventions non-pharmacologiques, à savoir les techniques holistiques (e.g. la *Reality Orientation* [RO], la *Cognitive Stimulation Therapy* [CST], et la

---

61. *Cognition-based intervention /Non-pharmacological interventions /Non-pharmacological treatments* (NPT).

*Reminiscence Therapy* [RT]), les psychothérapies brèves (e.g. psychodynamiques), les méthodes cognitives (e.g. récupération espacée) et des stratégies alternatives. D'un point de vue théorique, concernant le mode d'action, certains auteurs font une comparaison entre deux catégories de stratégie (Sitzer, Twamley, & Jeste, 2006). Ils opposent d'un côté les stratégies compensatoires et de l'autre les stratégies de restauration. Les premières tentent de contourner le déficit en enseignant de nouvelles stratégies (internes ou externes) pour réussir une tâche cognitive (e.g. visualisation, cahiers de notes ou agendas). Les secondes tentent au contraire d'entraîner le domaine cognitif atteint avec le but de retrouver un niveau de fonctionnement prémorbide.

Indépendamment du mécanisme sous-jacent, la littérature sur les interventions cognitives fait la distinction entre au moins trois types d'interventions (Gates & Sachdev, 2014) : la Stimulation, la Réhabilitation/Rééducation et l'Entraînement Cognitif.

#### 3.4.1.1 La Stimulation Cognitive

La Stimulation Cognitive (SC, *Cognitive Stimulation*) consiste en l'utilisation d'activités cognitives non spécifiques (i.e. ne pas entraîner une fonction cognitive spécifique). Elle est souvent décrite comme étant de nature récréative et visant à améliorer le fonctionnement cognitif et/ou social (Gates & Sachdev, 2014; Oltra-Cucarella et al., 2016). Parmi le peu de méta-analyses sur la MA, certains résultats peuvent sembler encourageants. Dans la revue Cochrane (Bahar-Fuchs et al., 2013; Nelson & Tabet, 2015; Woods, Aguirre, Ae, & Orrell, 2012), les auteurs ont montré que la SC générale avec des patients atteints de démence légère à modérée pouvaient démontrer une certaine amélioration de la cognition, de la qualité de vie et du bien-être ainsi que des compétences sociales (Nelson & Tabet, 2015). Olazarán et ses collaborateurs (2010) ont également identifié des performances augmentées en attention, mémoire, orientation, langage et cognition générale après une SC.

En somme, l'engagement cognitif associé à un engagement social semble démontrer des effets positifs, de sorte qu'à partir de 2006 au Royaume-Uni, le *Na-*

*tional Institute For Health and Care Excellence* (2006) a inscrit la SC comme seule intervention non-pharmacologique en vue du maintien du fonctionnement cognitif. Néanmoins, ces résultats sont très discutés, et nombre d'études ne semblent pas démontrer d'effets significatifs sur le plan cognitif de ce type d'intervention (Amieva et al., 2016).

#### 3.4.1.2 La Réhabilitation Cognitive

Initialement considérée comme un moyen de maintenir un “niveau optimum de fonctionnement physique, psychologique et social” (McLellan, 1991) dans un contexte de maladie/dommage (Bahar-Fuchs et al., 2013), la Réhabilitation Cognitive (RC, *Cognitive Rehabilitation*, ou parfois *Cognitive Remediation*) a pour but d'améliorer la qualité de vie au quotidien en réduisant les difficultés (Gates & Sachdev, 2014). Le concept est, au lieu d'augmenter une fonction cognitive en espérant un transfert, d'identifier avec le patient et le proche des objectifs et activités spécifiques à améliorer dans le contexte quotidien pour les travailler directement (Bahar-Fuchs et al., 2013). Notons que souvent les stratégies d'apprentissage et supports externes sont très tâches-dépendantes, conçus pour l'activité propre, exclusivement entraînée (Oltra-Cucarella et al., 2016).

Cela se base sur le concept de compensation et est quasiment indissociable d'une procédure individuelle car elle vise usuellement les besoins spécifiques du patient. C'est une stratégie extrêmement flexible car focalisée sur une volonté d'amélioration cognitive autant qu'une optimisation environnementale pour réduire la charge cognitive (e.g. indices environnementaux, développement d'un agenda quotidien, apprentissage de stratégies mnésiques) (Bahar-Fuchs et al., 2013; Gates & Sachdev, 2014).

Les différentes études concernant les effets des RC dans la MA ont montré des résultats mitigés (Gates & Sachdev, 2014). Cependant, quelques recherches démontrent le succès de certaines techniques d'apprentissage (e.g. apprentissage sans erreur, récupération espacée) chez des patients avec des démences légères et la possibilité de se reposer sur la mémoire implicite ou d'autres systèmes mnésiques

encore relativement préservés même dans la MA légère (Bahar-Fuchs et al., 2013).

Les auteurs de la méta-analyse Cochrane (Bahar-Fuchs et al., 2013 ; Woods et al., 2012) ont mis en évidence que seule une étude rencontre les critères d'inclusion. Ce travail (Clare et al., 2010) montre un effet positif et durable (concernant le champ de la mémoire à six mois) de la RC chez des patients à des stades légers comparés à la condition contrôle (Nelson & Tabet, 2015).

### 3.4.1.3 L'Entraînement Cognitif

L'Entraînement Cognitif (EC, *Cognitive Training*) consiste en un entraînement répété d'une tâche supposée refléter une compétence cognitive isolée (e.g. mémoire, attention, mémoire de travail) avec des exercices standardisés et adaptés en termes de difficultés par rapport à la sévérité du déficit (Bahar-Fuchs et al., 2013 ; Gates & Sachdev, 2014 ; Oltra-Cucarella et al., 2016). Très polymorphe, il est présenté en format papier-crayon ou par ordinateur, en groupe ou individuellement, et peut même simuler des activités quotidiennes (Bahar-Fuchs et al., 2013 ; Oltra-Cucarella et al., 2016).

L'EC se base sur le principe selon lequel un tel entraînement intensif peut maintenir, améliorer ou restaurer le fonctionnement dans un domaine spécifique (Bahar-Fuchs et al., 2013). Plus généralement, il est fondé sur le concept de réserve cognitive qui procure supposément “*une meilleure résilience contre la neuropathologie*” (Gates & Sachdev, 2014, p. 21).

Chez les sujets âgés sains, les résultats sont flous. En 2009, deux revues montrent des données opposées. Valenzuela et Sachdev (2009) ont montré que l'EC, dans une présentation classique ou par ordinateur, peut augmenter la cognition des personnes saines. *A contrario*, Papp et collaborateurs (2009) ont indiqué que certaines études amenaient des résultats négatifs. Il est important de noter que, dans le premier travail cité (Valenzuela & Sachdev, 2009), les conditions contrôles sont décrites comme “*wait-and-see control group*”<sup>62</sup>, et que

---

62. Des groupes contrôles qui ne bénéficiaient pas de l'entraînement mais auxquels les auteurs ne proposaient pas non plus de tâche contrôle.

dans les deux cas les études rapportées sont hétérogènes et reposent sur peu de données.

Par ailleurs, passant en revue les effets de l'EC dans le champ de la MA préclinique et débutante, Gates et Sachdev (2014) observent que cette méthode peut produire des effets bénéfiques sur le fonctionnement cognitif (sur la cognition globale, le raisonnement, l'apprentissage et la mémoire pour les adultes à risques de démence et MCI) avec un possible transfert dans les activités quotidiennes et sans effet secondaire négatif. De plus, quand on couple l'EC avec l'imagerie, certains travaux montrent que l'utilisation de ces stratégies peut produire des changements en IRM fonctionnelle et EEG chez des patients MCI (Gates & Sachdev, 2014). De même, Olazàran et collaborateurs (2010), dans une revue sur 179 études, ont trouvé des effets de l'EC focalisés sur des fonctions cognitives spécifiques dans des petits groupes.

Cependant, les méta-analyses Cochrane ne montrent pas de différences entre l'EC et les conditions contrôles (Bahar-Fuchs et al., 2013 ; Nelson & Tabet, 2015 ; Woods et al., 2012). Avec l'objectif de gérer les problèmes d'hétérogénéité dans les études sur l'EC, Gates et Sachdev (2014) recommandent de l'utiliser conjointement avec un traitement pharmacologique ou d'autres interventions afin de maximiser les bénéfices potentiels. Ils conseillent de plus une organisation avec de petits groupes (les plus petits possibles), une supervision/un coaching (pour maximiser le transfert) et une fréquence de "30-60 minutes intensives 3 fois par semaine pendant trois mois" (Gates & Sachdev, 2014).

Dans une revue systématique et méta-analyse, Hill et collaborateurs (2016) rapportent les études utilisant un *Computerized Cognitive Training*<sup>63</sup> (CCT) chez des patients MCI et atteints de démences. Comme l'EC classique, le CCT peut être utilisé pour travailler sur des domaines cognitifs isolés ou multiples, mais a également l'avantage d'être directement adapté, en termes de difficulté, au niveau du patient. Ayant été démontrées comme exprimant au moins des effets modérés sur les sujets adultes sains (Lampit, Hallock, & Valenzuela, 2014), les 17 études

---

63. Entraînement cognitif assisté par ordinateur.

sur le MCI ont démontré une différence significative entre l'intervention cognitive et les groupes contrôles (en particulier dans les champs de la cognition globale, mémoire de travail, mémoire, attention et même pour les symptômes dépressifs, mais pas pour le fonctionnement exécutif, ni la vitesse de traitement), ce qui atteste de la viabilité de cette méthode. Au contraire les résultats des 12 études sur la démence ne montrent pas de bénéfice significatif pour la cognition. De manière intéressante, 2/12 études démontrant des effets réels ont utilisé les systèmes les plus immersifs (et inhabituels; e.g. réalité virtuelle et Nintendo Wii), suggérant une possible implication des composantes de stimulation et d'engagement dans les résultats (Hill et al., 2016).

#### 3.4.1.4 Les Méthodes Alternatives

Avec le même souhait de ne pas utiliser des méthodes pharmaceutiques, certains auteurs tentèrent également ce que l'on peut appeler des méthodes alternatives. Par exemple, Tai et collaborateurs (2016) essayèrent à la fois de réduire le déficit cognitif et d'augmenter le bien-être des patients MA en utilisant une combinaison de Tai Chi, Calligraphie Chinoise et Dessin. Les résultats n'ont pas montré de bénéfices sur le fonctionnement cognitif ou bien sur l'humeur d'après les échelles utilisées. Cette étude n'est pas la seule ayant entrepris ce type de méthode (Olazaràn et al., 2010). Habituellement, même si des effets positifs sont possibles, ils sont limités.

#### 3.4.1.5 Conclusion

Dans l'ensemble, les études portant sur les prises en charge non-pharmacologiques montrent des résultats contradictoires. Les différentes revues et méta-analyses mettent ainsi en évidence une absence de bénéfice réel des stratégies basées sur la cognition.

Il semble cependant important de contre-balancer cette conclusion. Au vu des résultats positifs observés sur les sujets sains et MCI (Gates & Sachdev, 2014) et compte-tenu du fait que ces méta-analyses sont principalement effectuées sur



des sujets diagnostiqués, ces stratégies pourraient tout à fait avoir un effet sur le délai d'institutionnalisation et améliorer la cognition chez les sujets précliniques ou prodromaux. Actuellement, les patients inclus dans ces études ont déjà des perturbations dans les activités de la vie quotidienne lorsqu'ils sont pour la première fois confrontés à une stratégie cognitive. Proposer ces prises en charge à des stades précoces pourrait potentiellement entraîner des répercussions positives sur l'évolution ultérieure.

Étant donné les critères de sélection rigoureux des méta-analyses, il est impossible de prendre en compte les études de cas, positives ou non (Sitzer et al., 2006). Cependant, même si cela était possible, la difficulté de publier des études négatives constituerait un biais potentiel important puisque seuls les cas où ces stratégies auraient produit des résultats positifs seraient disponibles. De plus, ces études sont rarement et difficilement répliquables.

Finalement, toutes ces recherches doivent être prises avec précaution du fait de problèmes méthodologiques. En premier lieu, le biais le plus fréquent est l'absence d'une condition de double-aveugle (Olazaràn et al., 2010), bien plus habituelle dans les études pharmacologiques. De même, toutes les méta-analyses, en ce qu'elles passent en revue beaucoup d'études pour n'en garder au final que quelques unes, notent un important biais méthodologique. Le fait est que peu de recherches rencontrent un critère de rigueur scientifique, avec par exemple un très faible nombre d'études randomisées (Bahar-Fuchs et al., 2013; Olazaràn et al., 2010). Le groupe contrôle constitue également une limite majeure (Gates & Sachdev, 2014) étant donné la difficulté de définir clairement ce qui constitue une condition contrôle rigoureuse et convaincante (Bahar-Fuchs et al., 2013). De plus, la proportion importante des travaux revus utilisent ce qu'ils appellent une "*minimal attention condition*" voire les soins courants comme condition contrôle (Olazaràn et al., 2010). Une autre limite est l'importante hétérogénéité des études (Gates & Sachdev, 2014) qui comparent ou mélangent différentes mesures (Oltra-Cucarella et al., 2016). De même beaucoup de recherches n'utilisent pas un type unique de prise en charge, confrontant souvent les participants à des stratégies combinées,

ce qui rend impossible l'analyse de l'effet potentiel de l'une sur les autres (Gates & Sachdev, 2014). Pour finir, Olazaràn et collaborateurs (2010) pointent le fait qu'une faible proportion des études analysées repose sur un modèle théorique pour planifier l'intervention et espérer un résultat<sup>64</sup>.

Les prises en charge non-pharmacologiques sont bien souvent justifiées par le coût potentiel moindre (Gates & Sachdev, 2014; Olazaràn et al., 2010) ainsi que l'absence d'effet secondaire. Cependant, il a été rapporté que ces stratégies peuvent produire une frustration voire engendrer une dépression pour certains patients et proches (Bahar-Fuchs et al., 2013; Small et al., 1997).

En résumé, malgré certaines différences principalement dues à des difficultés et variations méthodologiques, les études de méta-analyses sur les effets potentiels des prises en charge non-pharmacologiques ne semblent pas en faveur d'un bénéfice réel sur la MA. Cependant, le nombre important de résultats contradictoires, combiné au faible nombre d'études validant des critères de rigueur scientifique ne permettent pas de conclure avec certitude sur cette question pour le moment. D'autres recherches sont donc nécessaires.

### 3.4.2 Prise en Charge Pharmacologique

Tout un ensemble de traitements a été développé. Ces derniers peuvent être classés d'au moins deux façons : selon leur cible (Hung & Fu, 2017) ou leur mode d'action (Mehta et al., 2017).

Concernant la première classification, l'on trouve ainsi des molécules visant les principaux mécanismes identifiés comme dysfonctionnant dans la MA, à savoir : la neurotransmission (i.e. acétylcholine et glutamate), la neuroinflammation et les protéinopathies (i.e. les plaques  $A\beta$  et les DNF).

Séparant cette fois les traitements selon leur mode d'action, on peut opérer une dichotomie simple en opposant d'une part les traitements dits "symptomatiques", c'est-à-dire tentant de réduire la symptomatologie clinique [i.e. fonctionnelle et

---

64. "This means it is hard to know what element worked, how it worked and for whom" (Olazaràn et al., 2010, p. 171).

cognitive], et ceux dits “*disease-modifying*”, c’est-à-dire affectant les mécanismes basiques de la pathologie (i.e. les biomarqueurs classiques dont l’ $A\beta$  et les DNF).

### 3.4.2.1 Traitements Focalisés sur l’Acétylcholine

L’hypothèse cholinergique pour expliquer les mécanismes de déclin cognitif dans la MA est assez ancienne (Hodges, 2006). Bien que probablement aspécifique de la MA, ce déficit et son implication dans le déclin cognitif semblent cependant indiscutables (Hodges, 2006 ; Hung & Fu, 2017). Ces arguments furent de plus appuyés par les diverses preuves de l’implication de l’acétylcholine dans de multiples fonctions cognitives affectées dans la pathologie, dont l’attention et la mémoire (Mufson, Ikonovic, et al., 2016). Assez naturellement donc, des chercheurs ont très tôt tenté de mettre au point des traitements pour contrer cette déplétion du neurotransmetteur chez les patients.

Actuellement, trois traitements cholinergiques sont disponibles sur le marché pour les patients atteints de MA : le Donepezil, la Rivastigmine, la Galantamine (Mehta et al., 2017). Ces trois molécules fonctionnent en inhibant l’acétylcholinestérase (Hung & Fu, 2017). Utilisées chez des individus aMCI, ces dernières n’auraient pas démontré de preuve de ralentissement de la maladie (Bachurin et al., 2017). Elles permettraient cependant un certain retard du déclin cognitif chez les patients au stade clinique (Hung & Fu, 2017).

Aujourd’hui, d’autres voies détournées sont également empruntées pour promouvoir la quantité d’acétylcholine cérébrale avec des molécules agissant comme antagonistes sérotoninergiques (e.g. Idalopiridine, Intepirdine), histaminergiques (e.g. ABT-288, GSK239512, SUVN-G3031) ou encore nicotiques (e.g. Encenicline). Néanmoins, jusqu’à présent, les différents essais recensés furent interrompus faute de résultats suffisants sur le plan cognitif (notamment comparativement au Donepezil) et/ou d’effets secondaires négatifs (Hung & Fu, 2017 ; Mehta et al., 2017).

Au total donc, les traitements anticholinestérasiques actuellement disponibles, s’ils ne permettent pas de revenir en arrière dans le processus pathologique, aident

malgré tout à ralentir sa progression chez des individus à des stades légers à sévères (Mufson, Ikonovic, et al., 2016 ; Nelson & Tabet, 2015).

### 3.4.2.2 Traitements Focalisés sur le Glutamate

Le glutamate est un neurotransmetteur qui se fixe sur deux types de récepteurs ionotropiques post-synaptiques, et particulièrement sur le récepteur *N-méthyl-D-aspartate* (NMDA) opérant notamment la régulation calcique (Eichenbaum, 2002 ; Nelson & Tabet, 2015). Ces récepteurs NMDA, très nombreux dans l'hippocampe, seraient particulièrement impliqués dans les mécanismes chimiques liés à la mémoire (Danysz & Parsons, 2012 ; Eichenbaum, 2002 ; Mufson, Ikonovic, et al., 2016 ; Nelson & Tabet, 2015). La Mémantine, molécule antagoniste NMDA, est le quatrième médicament actuellement sur le marché (Danysz & Parsons, 2012 ; Hung & Fu, 2017 ; Mehta et al., 2017 ; Nelson & Tabet, 2015). Ce traitement est notamment recommandé pour des patients aux stades modérés à sévères (Knapp et al., 2017). Disponible depuis plusieurs années (i.e ; depuis 1989 en Allemagne et approuvé par la *FDA*<sup>65</sup> en 2003 aux États-Unis ; Hung & Fu, 2017), de nombreuses études et méta-analyses ont déjà pu rendre compte du fait que la Mémantine ralentissait le déclin cognitif et fonctionnel des patients MA, notamment chez les participants traités à un stade modéré à sévère (Danysz & Parsons, 2012 ; Weiner et al., 2011 ; Wilkinson & Andersen, 2007). Au-delà de l'aspect dynamique, un effet symptomatique, quoique modeste, fut également rapporté (Mufson, Ikonovic, et al., 2016). À l'instar des autres médicaments disponibles sur le marché cependant, il ne permettrait pas de ralentir la pathologie en elle-même (Bachurin et al., 2017 ; Hung & Fu, 2017). Notons toutefois que certaines études ont pu montrer sa capacité à délayer l'atrophie hippocampique dans une certaine mesure (Weiner et al., 2011).

---

65. *Food and Drug Administration* : administration américaine chargée de l'alimentation et des produits pharmacologiques ; son rôle est notamment de statuer sur les autorisation ou non de mise sur le marché de médicaments aux États-Unis.

### 3.4.2.3 Traitements de la Neuroinflammation

Plutôt qu'un événement primaire, dans la MA une neuroinflammation survient des suites de la présence des lésions précédemment citées (i.e. les plaques  $A\beta$  et les DNF ; Hung & Fu, 2017). En effet, consécutivement à la présence des plaques  $A\beta$  (dont la quantité serait corrélée à la gravité de l'inflammation ; Hung & Fu, 2017), une réponse immunitaire se mettrait en branle notamment *via* le système glial (Selkoe & Hardy, 2016). Ainsi, le cas échéant, le rôle de la microglie cérébrale serait de permettre la phagocytose des dépôts anormaux d' $A\beta$  extracellulaire (Edwards, 2019 ; Selkoe & Hardy, 2016). Selon certains auteurs, la dérégulation de la microglie pourrait d'ailleurs constituer un facteur de risque/causal de la genèse des plaques  $A\beta$  (Edwards, 2019). Cette dernière aurait également pour but de protéger l'environnement cérébral de la présence des DNF et de leurs conséquences, à savoir la neurodégénérescence (Edwards, 2019).

Plusieurs molécules furent testées en vue de réduire la neuroinflammation dans la MA. La plupart d'entre elles ne démontrèrent pas d'effets positifs, ni de ralentissement du déclin cognitif et certaines mirent en évidence la présence d'effets secondaires négatifs (e.g. nausées et vomissements ; Hung & Fu, 2017). Ainsi en fut-il par exemple de l'Alzhemed (Aisen et al., 2011), de l'Azeliragon (Burstein, Brantley, Dunn, Altstiel, & Schmith, 2019 ; Burstein et al., 2018), de l'Ibuprofen (Jaturapatporn, Isaac, McCleery, & Tabet, 2012) ou encore du Flurizan (Hung & Fu, 2017). Actuellement, le *CHF 5074* demeure à l'essai chez des individus atteints de MA prodromales (Porrini et al., 2015).

Au total donc, la plupart des essais de traitements focalisés sur la neuroinflammation observée dans la MA ne semblent pas, pour le moment tout au moins, démontrer de résultats satisfaisants (Hung & Fu, 2017).

### 3.4.2.4 Traitements Focalisés sur l' $A\beta$

Certains traitements cherchent, dans la lignée des prédictions déduites de l'hypothèse de la cascade amyloïde, à réduire la quantité d' $A\beta$  toxique cérébrale. En ce qu'ils visent à infléchir les mécanismes de la pathologie, ces traitements s'ins-

crivent dans la lignée des *Disease-Modifying Treatments*.

Le premier type de traitement tentant d'influer sur les processus biologiques causaux (du moins pensés comme tels) de la MA est l'immuno-thérapie contre l' $A\beta$  *via* la production d'anticorps monoclonaux anti- $A\beta$  (Hung & Fu, 2017; Small & Duff, 2008). L'hypothèse de la cascade amyloïde postulant que l'accumulation d' $A\beta$  est à l'origine du processus pathologique dans son ensemble, l'objectif de ces anticorps pourra être soit d'éliminer ce surplus anormal, soit de forcer l'organisme à en diminuer la production (Small & Duff, 2008). Les anticorps monoclonaux étant élaborés pour identifier et se fixer sur des récepteurs spécifiques, ces derniers sont conçus pour affecter la quantité cérébrale d' $A\beta$ . C'est le type de stratégie qui fut le plus employé dans la recherche d'un traitement (Mehta et al., 2017). Cette dernière se divise elle-même en deux méthodes (Hung & Fu, 2017; Small & Duff, 2008). La première, active, consiste à injecter aux participants le peptide  $A\beta$  afin que s'initie un processus de production d'anticorps anti- $A\beta_{42}$  endogènes. La seconde, dite passive, consiste cette fois à injecter directement des anti-corps anti- $A\beta_{42}$  exogènes, c'est-à-dire produits en laboratoire. Utilisées chez des modèles murins, ces techniques ont démontré leur efficacité à réduire la quantité cible d' $A\beta$  (aussi bien soluble qu'insoluble) et de plaques (Small & Duff, 2008). Forts de ces résultats, plusieurs produits arrivèrent jusqu'à l'épreuve de leur efficacité chez l'humain. On peut citer des études de phase 2, notamment sur Crenezumab (Cummings et al., 2018), ou de phase 3 avec par exemple Bapineuzumab (Salloway et al., 2014; Vandenberghe et al., 2016), Solanezumab (Doody et al., 2014) ou encore Gantenerumab (Ostrowitzki et al., 2017). Dans l'ensemble cependant, peu d'entre elles parvinrent à démontrer des effets sur le profil cognitif des patients inclus dans les essais. Le cas échéant, ces derniers consistaient principalement en un ralentissement du déclin aux stades légers à modérés pour Solanezumab et Gantenerumab (Cummings et al., 2018; Panza et al., 2018; Siemers et al., 2016) mais jamais en une amélioration de la cognition. Comme nous l'évoquions précédemment, le dernier exemple en date, Aducanumab, testé avec des patients atteints de MA prodromale à légère, avait

initialement réussi à montrer un ralentissement du déclin cognitif dose-dépendant (Sevigny et al., 2016). Ce dernier fut néanmoins abandonné le 21 Mars 2019<sup>66</sup> suite aux résultats jugés décevants des études de futilité.

Un travail, réalisé par Holmes et collaborateurs (2008), permet de rendre compte d'effets à long-terme d'une immuno-thérapie active. Les résultats démontrèrent une absence d'amélioration clinique, la présence d'effets secondaires négatifs (i.e. décès par méningo-encéphalites) et une incapacité à endiguer un processus neurodégénératif. Malgré tout, en dépit de ces résultats négatifs, les autopsies révélèrent une quasi complète élimination de la pathologie cérébrale  $A\beta$ . En somme, à l'heure actuelle, les résultats des différents essais sur les traitements élaborés suivant les méthodes d'immuno-thérapie (à la fois active et passive) ne permirent pas de mettre en évidence de résultats suffisants pour être mis sur le marché.

Une autre stratégie, plutôt que de tenter directement d'atteindre l' $A\beta$ , est de cibler le traitement de l'APP intraneuronal, et notamment aux processus de scissions présidant la génération des peptides  $A\beta$ . Ainsi que nous l'expliquions précédemment (voir Chapitre 3.3.1), l' $A\beta$  est produite à partir de l'APP *via* deux processus successifs de scission opérés par deux sécrétases, à savoir la  $\beta$ -*secretase* (BACE), puis la  $\gamma$ -*secretase* (Mufson, Ikonovic, et al., 2016 ; Ricciarelli & Fedele, 2018 ; Scheltens et al., 2016 ; Strooper, 2003 ; Thinakaran & Koo, 2008). Les laboratoires cherchèrent donc à agir sur ces deux processus avec des traitements ciblés.

Pour commencer, plusieurs inhibiteurs de BACE1<sup>67</sup> furent testés dans des études de phases 1 à 3 (Hung & Fu, 2017 ; Vassar, 2014). Tous furent néanmoins successivement interrompus pour diverses raisons (e.g. faible taux de passage de la barrière hémato-encéphalique) dont la plus récurrente et importante fut la toxicité constatée (principalement au niveau du foie<sup>68</sup> ; Hung & Fu, 2017) en plus d'effets

---

66. <http://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-and-eisai-discontinue-phase-3-engage-and-emerge-trials>

67. Laquelle est, pour rappel, impliquée dans les processus de plasticité cérébrale et dont la présence excessive entraînerait un surplus pathologique d' $A\beta$  (Scheltens et al., 2016).

68. <https://www.alzforum.org/news/research-news/lilly-halts-phase-2-trial-bace-inhibitor-due-liver->

relativement limités (Scheltens et al., 2016).

Les traitements se focalisant sur les  $\gamma$  – *secretase* quant à eux ne produisirent pas de meilleurs résultats. En dépit de résultats encourageants dans des modèles murins, les diverses études proposées chez l’humain ne reproduisirent pas ces effets positifs. Bien au contraire, les deux médicaments proposés en phase 2 et 3, respectivement Avagacestat et Semagacestat, provoquèrent des effets négatifs notoires. Dans le cas d’Avagacestat pour commencer, au contraire d’une amélioration ou à défaut d’une limitation du déclin cognitif, on observa chez les participants une tendance à l’aggravation (Coric et al., 2012). Au-delà de la cognition, des effets secondaires négatifs significatifs furent également rapportés par la suite<sup>69</sup> (Hung & Fu, 2017; Mehta et al., 2017).

Semagacestat, testé quant à lui en phase 3, démontra la même tendance à l’aggravation du fonctionnement cognitif (Doody et al., 2013; Hung & Fu, 2017; Mehta et al., 2017), en plus d’effets secondaires du même acabit (e.g. perte de poids, modifications hépatiques, infections et augmentation du taux de cancers de la peau; Doody et al., 2013; Henley, Sundell, Sethuraman, Dowsett, & May, 2014). À noter de plus, qu’une étude ultérieure mit en évidence que Semagacestat aurait des effets complexes et contradictoires. Ainsi, de façon surprenante, plutôt que d’inhiber la  $\gamma$  – *secretase*, ce produit aurait au contraire tendance à la faire croître. Corollairement, elle augmenterait également l’ $A\beta$  intracellulaire, tout en diminuant l’ $A\beta$  extracellulaire (Tagami et al., 2017).

Dans l’ensemble, ces effets secondaires négatifs disqualifièrent successivement les différentes tentatives basées sur l’inhibition de la  $\gamma$  – *secretase* (Scheltens et al., 2016).

En somme, les multiples essais focalisés sur la réduction exclusive de l’amyloïdose cérébrale ne démontrèrent pas d’effets significatifs suffisants en dépit des diverses voies explorées jusqu’alors. Ainsi, les auteurs voulurent-ils tenter de s’attaquer à la protéine Tau et aux DNF.

---

69. e.g. micro-hémorragies cérébrales, augmentation du taux de cancer de la peau, diarrhées, nausées, glycosuries.



#### 3.4.2.5 Traitements Focalisés sur Tau

Ainsi que nous l'expliquions (voir Chapitre 3.3.2), les DNF sont le second biomarqueur principal présent dans la MA. Causée par une accumulation de protéines Tau hyperphosphorylées (Calafate et al., 2015; Iqbal et al., 2016; Lewis & Dickson, 2016), la tauopathie observée dans la MA semble de plus particulièrement liée à l'efficiencia cognitive observée chez les patients (Nelson et al., 2012). Plus récentes (Cummings et al., 2019; Mehta et al., 2017), les diverses stratégies employées ciblant la protéine Tau visèrent essentiellement à limiter la quantité de Tau pathologique, c'est-à-dire dans sa forme hyperphosphorylée. Au moins trois stratégies furent élaborées : la stabilisation des microtubules, la prévention de l'agrégation ou la promotion de son élimination (Hung & Fu, 2017). La plupart de ces études sont actuellement à l'essai à des phases 1 ou 2 et ne semblent, pour le moment, pas encore avoir montré d'effets significatifs chez les patients (Bakota & Brandt, 2016; Cummings et al., 2019) en dépit de résultats préliminaires encourageants (Mehta et al., 2017).

#### 3.4.3 Une Prise en Charge Combinée

Plutôt que de débattre sur la qualité relative des différentes prises en charge, pharmacologiques ou non, les auteurs conseillent de combiner les stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses. On trouve ainsi des résultats mitigés, certains chercheurs mettant en avant des résultats positifs de ce type de combinaison (Gates & Sachdev, 2014), tandis que d'autres semblent démontrer un bénéfice suffisant d'un seul type de prise en charge, suggérant l'inutilité de cette combinatoire (i.e. effet supérieur de la médication avec ou sans stratégie non-pharmacologique; Oltra-Cucarella et al., 2016).

Dans tous les cas aucune étude à l'heure actuelle n'a pu rendre compte d'une prise en charge ayant entraîné une amélioration solide et répliquée des capacités cognitives et/ou fonctionnelles de patients diagnostiqués comme porteurs d'une pathologie Alzheimer. Au mieux, certains travaux et produits permettent aujourd'hui

d'hui de ralentir un déclin malgré tout inéluctable. Ce constat mena de nombreux auteurs à remettre en questions les raisons de ces échecs, notamment concernant les prises en charge pharmacologiques et les modèles sur lesquels ils s'appuient.

### 3.4.4 Pourquoi les médicaments échouent-ils ?

Ainsi donc, la plupart des essais et espoirs dans la découverte d'un traitement efficace de la MA ont tour à tour échoué au fil des ans. Ces échecs concernent par ailleurs à la fois les traitements pharmacologiques (Bahar-Fuchs et al., 2013; Cooper, Li, Lyketsos, & Livingston, 2013; Epelbaum et al., 2017) et cognitifs (Bahar-Fuchs et al., 2013; Gates & Sachdev, 2014; Nelson & Tabet, 2015; Olazaràn et al., 2010; Oltra-Cucarella et al., 2016; Sitzer et al., 2006; Woods et al., 2012). Si certains traitements permettent aujourd'hui de ralentir l'évolution cognitive négative chez des patients au stade clinique de la maladie, aucun traitement curatif n'a encore été mis au point (Scheltens et al., 2016). Une fois la pathologie amorcée, son développement est actuellement inexorable.

Depuis plusieurs années, on observe une tendance des laboratoires à se tourner préférentiellement vers des traitements visant notamment les mécanismes de l'accumulation d' $A\beta$ , dans le giron de l'hypothèse de la Cascade Amyloïde donc. Or les échecs successifs de ces stratégies, dont Aducanumab est la dernière en date, donnent des arguments à ses détracteurs. Pour ou contre ce modèle, les chercheurs tentèrent toutefois de définir les raisons de ces résultats négatifs. Plusieurs arguments récurrents se firent ainsi entendre. L'un d'eux porte notamment sur le *Gold-Standard*<sup>70</sup> et les *endpoints*<sup>71</sup> utilisés pour ces essais. Par exemple, l'efficience cognitive est souvent évaluée aux moyens de la partie cognitive de *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-Cog), échelle dont il a été montré que la fidélité inter-cotateur était relativement faible (Mehta et al., 2017).

Mais le principal argument est celui de la chronologie. À mesure que la découverte de l'antériorité significative de l'apparition des lésions sur celle des symp-

70. i.e. test de référence, correspondant à la mesure combinant les meilleures caractéristiques de sensibilité et spécificité diagnostics.

71. i.e. critères de jugement, mesures relatives aux objectifs de l'étude.

tômes s'est imposée, l'idée que peut-être les traitements échouaient non pas parce qu'inefficaces – nous avons vu que ce n'était pas le cas, ces derniers étant capables de réduire significativement la quantité de lésions  $A\beta$  chez des patients cliniques (Holmes et al., 2008) – mais tout simplement parce que délivrés trop tard, à un instant où cette dernière a déjà causé des dommages biologiques irréversibles (Mehta et al., 2017 ; Panza et al., 2018 ; Small & Duff, 2008). En effet, l'étude de Holmes et collaborateurs (2008) illustre le fait que potentiellement, une fois le processus  $A\beta$  enclenché et les différentes lésions corollaires apparues, la réduction de la quantité d'amyloïdose cérébrale ne suffit plus à stopper un processus déjà amorcé (Small & Duff, 2008)<sup>72</sup>. Les auteurs suggèrent ainsi que les prochains essais devront plutôt se concentrer sur des participants à un stade préclinique de la maladie, soit à un moment où les lésions commencent à s'accumuler mais ne sont pas encore suffisantes pour se traduire sur le plan clinique. C'est notamment l'objectif de plusieurs essais en cours, dont notamment les études *Alzheimer Prevention Initiative* (API), *Dominantly Inherited Alzheimer Network* (DIAN) ou encore *Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic AD* (A4).

---

72. Notons malgré tout que les résultats disponibles aujourd'hui ne permettent pas de mettre en évidence une corrélation entre la quantité d' $A\beta$  cérébrale et l'efficacité cognitive. Il pourrait donc paraître logique que sa réduction n'engendre pas d'amélioration clinique (du moins sur le plan cognitif) (Mehta et al., 2017)

# Chapitre 4

## Vers un diagnostic plus précoce

Deux faits concourent à l'émergence grandissante d'un important pan de recherche portant sur les étapes précédant le stade clinique de la MA. D'une part, certaines recherches mirent en évidence la présence de biomarqueurs emblématiques de la MA survenant avant le diagnostic clinique; d'autre part le constat de l'échec des essais thérapeutiques qui poussa la communauté à tenter de traiter plus tôt les individus porteurs de ces lésions.

### 4.1 Les changements biologiques précoces

Ces dernières années, des recherches sont en cours pour tenter d'appréhender le mode d'évolution de l'accumulation lésionnelle dans la MA avant son expression clinique. Ces études bénéficient notamment de récentes ruptures technologiques qui permettent de mesurer la quantité de lésions présente chez un sujet *in vivo*, ce qui était auparavant impossible (Scheltens et al., 2016). Du point de vue des critères de recherche, cela fit évoluer le diagnostic de MA d'une probabilité au mieux, à une quasi-certitude (Dubois, 2018; Jack et al., 2010; Joshi et al., 2012)<sup>1</sup>. En effet il n'existe actuellement pas – à l'exception des mutations génétiques dans le cadre minoritaire des MA familiales – de biomarqueur que l'on pourrait

---

1. Notons cependant que les biomarqueurs sont surtout très spécifiques et sensibles en tant que facteurs d'exclusion. Pris comme facteurs d'inclusion, ces derniers ne permettent pas de prédire une évolution certaine vers une expression clinique de MA (Scheltens et al., 2016).

qualifier d’“idéal”<sup>2</sup> (Bachurin et al., 2017; Scheltens et al., 2016) et il est plutôt recommandé de rechercher une combinaison de biomarqueurs.

Enfin, précisons que si les indices utilisés à l’heure actuelle semblent malgré tout relativement efficaces, de nombreuses équipes de recherche travaillent toujours pour tenter d’en élaborer ou découvrir de nouveaux. Notons par exemple de récentes tentatives avec des biomarqueurs sanguins (Nabers et al., 2018), nasaux (Kim, Lee, et al., 2019), relatifs à la fonction mitochondriale (Bachurin et al., 2017) ou encore à l’oligomère  $A\beta$  (Bachurin et al., 2017; Scheltens et al., 2016). Cependant jusqu’alors, ces biomarqueurs ne semblent pas avoir démontré d’avantages particuliers (i.e. de meilleures sensibilité et spécificité à moindre coût) que ceux déjà utilisés (Dubois et al., 2016; Scheltens et al., 2016).

De nombreux travaux mirent ainsi en évidence l’antériorité significative des lésions sur le diagnostic clinique. Ainsi, les résultats successifs démontrèrent que plus d’une décennie sépare le début de l’évolution biologique du diagnostic ou même des premiers changements cognitifs (Albert et al., 2018; Andrews et al., 2016). Concernant l’ $A\beta$  seule, cet écart serait encore supérieur. Comme nous l’expliquions précédemment, certains auteurs postulent que l’accumulation d’ $A\beta$  serait la cause du processus pathologique menant à la MA (Hardy & Higgins, 1992; Selkoe, 1991; Selkoe & Hardy, 2016, 2016) et, par extension, que l’ $A\beta$  serait le premier biomarqueur à s’accumuler et à être détectable dans l’évolution préclinique de la MA (Donohue, Thomas, et al., 2014; Jack et al., 2010). Dans ce sens, l’agrégation d’ $A\beta$  débiterait environ vingt ans avant le diagnostic (Jansen et al., 2015; Ossenkoppele et al., 2015; certaines estimations allant même jusqu’à trente ans; Weintraub et al., 2017) et serait détectable environ quinze à vingt ans avant ce dernier (Dubois et al., 2016; Schindler et al., 2017; Sperling et al., 2014). Par extension, et par l’intermédiaire des processus précédemment cités (cf. Ch. 3.3.5), les autres biomarqueurs tendent également à s’accumuler, ce de manière accélérée suite à l’apparition des plaques d’ $A\beta$  (Ritchie et al., 2017). Le stade préclinique

---

2. Soit un biomarqueur fiable qui allierait de bonnes sensibilités, spécificités et un faible coût (à la fois financier et pour le patient, c’est-à-dire non-invasif).

correspondrait donc rétrospectivement à une vingtaine d'années avant le diagnostic clinique lui-même (Bachurin et al., 2017; Mufson, Ikonovic, et al., 2016).

## 4.2 Les changements cognitifs précoces

Ainsi donc, les lésions (pensées comme étant) causales de la MA s'accumulent-elles bien avant l'expression clinique qui mène au diagnostic. Néanmoins, il serait faux de penser qu'au contraire de l'évolution biologique, le fonctionnement cognitif fonctionnerait sur un mode “*on/off*” et se mettrait brutalement à dysfonctionner passé un certain seuil. En parallèle de l'accumulation lésionnelle, il semble que la cognition connaisse elle aussi de subtiles modifications.

Plusieurs stades précédant le diagnostic clinique de MA furent ainsi identifiés, soit la phase préclinique, puis celle prodromale qui ouvre sur le stade clinique.

### 4.2.1 Le Stade Prodromal

Concernant la phase prodromale de la MA, cette dernière renvoie à la notion de “déficit cognitif léger” (*Mild Cognitive Impairment*, MCI<sup>3</sup>) (Acket, Lemesle, Puel, & Pariente, 2009; Albert et al., 2011; Dubois et al., 2010, 2007; Petersen, 2004; Visser, 2006). Le concept de MCI renvoie ainsi à la présence de fragilités cognitives affectant un ou plusieurs domaines cognitifs sans répercussion sur l'autonomie. Par exemple, un individu souffrant uniquement d'un affaiblissement de ses capacités mnésiques sera qualifié de *aMCI* (*amnestic MCI*) (Dubois et al., 2007; Petersen, 2004). Concrètement, le diagnostic de MCI correspond à un profil cognitif dans lequel les performances aux tests évaluant une fonction cognitive particulière (e.g. la mémoire épisodique) seraient significativement affaiblies, mais pas au point de constituer un déficit. Ainsi, les performances doivent être situées entre -1 et -1,5 écart-type par rapport à l'échantillon normatif (Albert et al., 2011; Petersen, 2004). Au-delà de ce seuil, les performances sont considérées comme si-

---

3. Ou Troubles Neuro-Cognitif Mineur dans la nomenclature du DSM-V ; la démence correspondant à un Troubles Neuro-Cognitif Majeur.

gnificativement déficitaires, soit un stade d'évolution dépassant le cadre du MCI. Un critère essentiel du MCI est l'absence d'impact significatif de l'atteinte cognitive dans les activités quotidiennes du patient (Dubois, 2018 ; Dubois et al., 2007).

Le fait est que l'entité théorique MCI n'est qu'un postulat descriptif. Elle ne sert qu'à décrire le fonctionnement cognitif global et répondait à l'époque à un besoin de qualifier un groupe de patients qui pouvait être à risque et donc devait être surveillé et suivi. Le concept est en effet né du constat d'un déclin progressif antérieur aux démences (Hodges, 2006). Aucune étiologie spécifique n'est donc supposée dans le cadre d'un diagnostic de MCI (Dubois, 2018). À noter que si des recherches avaient montré qu'un diagnostic de MCI augmentait le risque pour le patient de convertir ultérieurement vers une MA (Hodges, 2006), il n'était toutefois pas possible de parler de MA prodromale sans un risque élevé de faux positifs (Dubois, 2018). Néanmoins, l'arrivée des biomarqueurs imposa un renversement paradigmatique (Dubois, 2018 ; Scheltens et al., 2016). L'idée est qu'au moment de l'apparition des premiers signes d'inflexion cognitive, la pathologie est déjà à un stade relativement avancé d'un point de vue biologique (Dubois, 2018). Ainsi, un individu, cliniquement identifié comme MCI et présentant de surcroît un profil biologique correspondant à une pathologie Alzheimer (i.e. biomarqueurs positifs), serait alors considéré comme souffrant d'une MA prodromale ou d'un MCI dû à une MA (Albert et al., 2011 ; Bachurin et al., 2017 ; Dubois, 2018 ; Jack et al., 2018, 2010). De plus, un individu cognitivement normal mais démontrant la présence conjointe d'accumulation d' $A\beta$  et d'une neurodégénérescence aurait un risque accru d'évoluer vers un MCI et de voir diminuer son niveau d'autonomie ultérieur (Mormino et al., 2016).

Des recherches ont pu mettre en évidence que les individus identifiés avec une MA prodromale (soit la conjonction d'un MCI et de biomarqueurs de la MA) accusaient un déclin cognitif plus rapide au cours d'un suivi (Scheltens et al., 2016). Dans le même sens, les patients identifiés comme aMCI ont plus de risques d'évoluer vers une MA par la suite (Mufson, Ikonovic, et al., 2016).

Sur le plan clinique, l'identification de ces biomarqueurs peut ainsi se faire *via* l'analyse du LCR ( $A\beta$ , Tau et P-Tau), d'imageries structurales (e.g. IRM, coupe coronale centrée sur les hippocampes) ou fonctionnelles (i.e. TEP avec radiotracteur  $A\beta$  ou Tau; Albert et al., 2018; Bachurin et al., 2017; Dubois, 2018; Dubois et al., 2018, 2007, 2014; Epelbaum et al., 2017; Jack et al., 2018, 2010; Jack, Bennett, et al., 2016; Sperling et al., 2011, 2014).

### 4.2.2 Le Stade Préclinique

Concernant la phase préclinique, cette dernière correspondrait à une normalité cognitive (soit un stade dit “asymptomatique”) tandis que les lésions pathogénomiques commenceraient silencieusement à s'accumuler (Bachurin et al., 2017; Dubois, 2018; Dubois et al., 2018, 2007, 2014; Epelbaum et al., 2017; Jack et al., 2018, 2010; Jack, Bennett, et al., 2016; Schindler et al., 2017; Sperling et al., 2011, 2014). Ce type de définition, joint au constat de la présence de lésions Alzheimer chez des individus cognitivement normaux (Jack et al., 2009; Reiman et al., 2009), autorise à diagnostiquer comme souffrant de MA préclinique tout individu présentant lesdites lésions. Par voie de conséquence et suivant cette théorie, ces individus pourront soit déclarer une pathologie clinique de leur vivant, soit décéderont avant, mais sont *de facto* considérés comme malades (Jack et al., 2018, 2010).

Sur le plan cognitif, les définitions évoquent un fonctionnement dans les limites de la normale (Dubois et al., 2018, 2014; Epelbaum et al., 2017; Jack et al., 2018; Jack, Bennett, et al., 2016; Sperling et al., 2011, 2014). Néanmoins, cela ne signifie pas qu'aucune modification ne peut être observée. De nombreux travaux mettent en effet en évidence la présence de déclin cognitifs subtils, lesquels demeurent donc dans les limites de la normale (i.e. performance supérieure à -1 écart-type). Concrètement, il s'agit plutôt d'un déclin du sujet par rapport à lui-même et ses capacités antérieures, lesquelles sont rarement accessibles lors d'un examen neuropsychologique unique. L'on peut également imaginer que les études de groupes ne permettent que d'observer une tendance générale masquant des profils distincts.



En l'espèce, il pourrait co-exister des participants présentant une absence de déclin au moyen d'une compensation cognitive et d'autres évoluant vers une MA et présentant un déclin marqué (i.e. phase de décompensation cognitive d'une pathologie Alzheimer) (Dubois et al., 2018). Pareil aux atteintes biologiques, le fléchissement cognitif débiterait de nombreuses années avant le diagnostic. Certaines études mettent en évidence un déclin cognitif observable jusqu'à seize ans avant le diagnostic de MA (Amieva et al., 2008, 2014).

Plusieurs domaines cognitifs seraient précocement affectés par l'accumulation lésionnelle et observeraient un déclin. Ainsi, certaines recherches mentionnent des modifications capacitaires dans les domaines attentionnel, exécutif, visuo-spatial, dans la vitesse de traitement ainsi que la mémoire épisodique (Weintraub et al., 2017). D'autres résultats mettent également en avant un fléchissement précoce de la mémoire sémantique (Amieva et al., 2008 ; Papp, Rentz, Orlovsky, et al., 2017). C'est néanmoins la mémoire épisodique qui semble la plus affectée au moment du diagnostic clinique. Cet écart s'expliquerait par une accélération du déclin de la mémoire épisodique qui surviendrait quatre à huit ans avant celui du fonctionnement exécutif et jusqu'à sept à dix ans avant les autres domaines (Baker et al., 2017 ; Bateman et al., 2012 ; Burnham et al., 2016 ; Derby et al., 2013 ; Elias et al., 2000 ; Grober et al., 2008 ; Schindler et al., 2017). L'atteinte épisodique serait par conséquent plus prédictive d'une évolution ultérieure vers une MA que le déclin des autres fonctions cognitives (Baker et al., 2017 ; Bateman et al., 2012 ; Burnham et al., 2016 ; Derby et al., 2013 ; Elias et al., 2000 ; Grober et al., 2008 ; Schindler et al., 2017). Plus précisément sur le plan épisodique, ce serait la capacité de récupération spontanée – dont l'atteinte serait particulièrement évocatrice d'une atteinte temporale médiane (Tounsi et al., 1999) – qui manifesterait la première un déclin suffisamment important pour être détectable (Grober et al., 2000, 2018 ; Papp, Rentz, Mormino, et al., 2017 ; Schindler et al., 2017). D'un point de vue chronologique cependant, les premiers signes cognitifs détectables impliqueraient plutôt des épreuves chargées en vitesse de traitement et fonctionnements exécutif/sémantique (i.e. Subtest Code de la *Wechsler Adult Intelligence Scale*, WAIS,

et les tâches de fluence catégorielle ; Amieva et al., 2008, 2014).

Sur le plan biologique, la présence d'une quantité grandissante d' $A\beta$  cérébrale perturberait l'activité du réseau par défaut (*Default-Mode Network*). Ce dernier inclut des régions notamment impliquées dans le fonctionnement de la mémoire épisodique<sup>4</sup> (Brier et al., 2012 ; Greicius et al., 2004 ; Hedden et al., 2009 ; Jagust, 2018 ; Mormino et al., 2011 ; Palmqvist et al., 2017 ; Sheline et al., 2010), causant ainsi l'affaiblissement de cette capacité. Des auteurs, comparant des patients présentant ou non une amyloïdose significative, ont en effet démontré que l' $A\beta$  cérébrale serait liée au déclin mnésique (Harrington et al., 2017 ; Landau et al., 2012 ; Lim et al., 2014a ; Petersen et al., 2016 ; Zhao, Tudorascu, et al., 2018) ainsi qu'à un défaut attentionnel (Harrington et al., 2017). Dans le même sens, une méta-analyse a permis de montrer qu'un quart d'écart-type dans des tâches épisodiques distinguerait les patients positifs et négatifs en ce qui concerne l'amyloïdose cérébrale (Hedden et al., 2013a).

La phase préclinique peut elle-même être subdivisée selon plusieurs classifications. Les auteurs de la classification NIA-AA postulent l'existence de "stades" précliniques – soit une idée de progression chronologique. Ainsi donc, quatre stades sont identifiés (Jack et al., 2018 ; Sperling et al., 2011, 2014). Le stade "zéro" correspond ici à l'absence de biomarqueurs détectables. Il permet notamment de constituer des groupes contrôles dans le cas d'études de cohortes. Le stade "un" correspond à l'accumulation isolée d'amyloïdose. Cette dernière s'accompagne, au stade "deux", d'une neurodégénérescence. Enfin, au stade "trois" apparaît un déclin cognitif subtil (Sperling et al., 2011, 2014)<sup>5</sup>. Par la suite, le patient pourra évoluer du stade "trois" à un MCI dû à une pathologie Alzheimer, le passage se faisant par une accentuation des fragilités cognitives, puis à une MA à proprement parler. Ces critères furent récemment refondés. Dans leur version actuelle, le stade "un" correspond à un individu asymptomatique présentant des biomarqueurs évo-

---

4. i.e. régions temporales médianes, dont l'hippocampe.

5. À cela s'ajoute le *SNAP* (*Suspected Non-Alzheimer /Amyloid Pathology*), défini comme la présence d'une neurodégénérescence en l'absence d'amyloïdose (Dani, Brooks, & Edison, 2017 ; Jack et al., 2018 ; Jack, Knopman, et al., 2016 ; Sperling et al., 2014 ; Wisse et al., 2018).

quant une MA ; le stade “deux” renvoie cette fois à un déclin cognitif subtil ou subjectif ; le stade “trois” au MCI (soit à une MA prodromale) ; et enfin les stades “quatre” à “six” évoquent respectivement une MA légère, modérée et sévère (Jack et al., 2018). Dans ces formulations, la MA est réellement conçue comme un continuum débutant bien avant l’expression clinique qui n’est que l’étape la plus tardive et évoluant jusqu’au stade de démence (Ritchie et al., 2017).

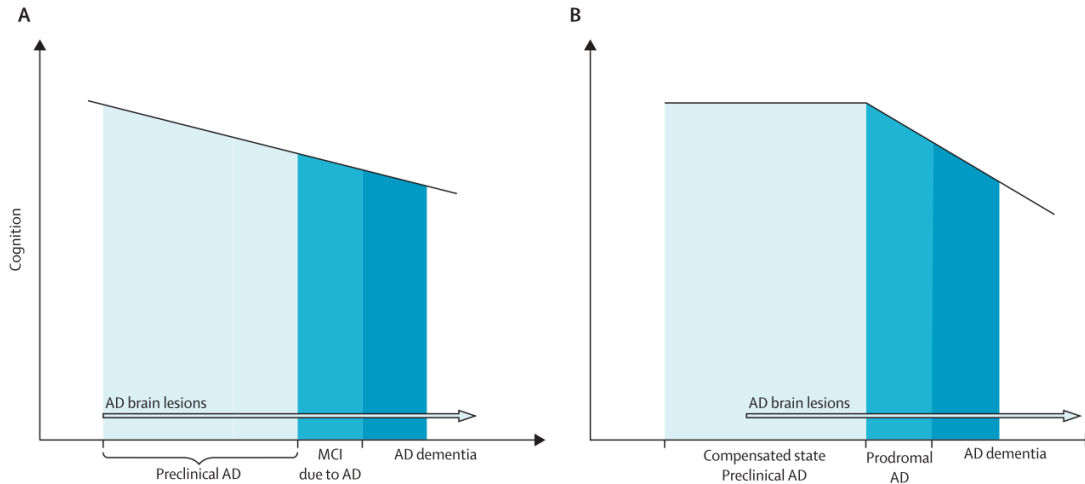
Certains auteurs proposèrent au contraire de différencier plusieurs “états” pré-cliniques, à savoir les états asymptomatiques à risque de MA d’une part et pré-symptomatiques d’autre part (Dubois, 2018 ; Dubois et al., 2010, 2014, 2016). L’idée ici est de distinguer les individus souffrant d’une mutation génétique qui fera assurément émerger une MA clinique ultérieurement, c’est-à-dire de différencier les individus présymptomatiques de ceux qui conjuguent des facteurs de risques élevés (i.e. les biomarqueurs de la MA). Ces sujets sont alors définis par l’absence d’atteinte cognitive évocatrice d’une MA prodromale (i.e. syndrome amnésique de type hippocampique ou autre phénotype atypique) en présence de mutations MA pour les premiers (i.e. APP, PS-1 ou -2) ou de biomarqueurs pour les seconds (e.g. dans le LCR ou en TEP ; Dubois et al., 2010). Cette nomenclature s’oppose à celle proposée par la NIA-AA pour qui la présence d’amyloïdose est à la fois nécessaire et suffisante pour évoquer une pathologie Alzheimer (Jack et al., 2018, 2010). Il est plutôt fait référence à un risque ici car dans cette conception la présence des biomarqueurs ne constitue pas un diagnostic et n’identifie pas le patient comme nécessairement embarqué dans un processus pathologique de type Alzheimer qui débouchera sur une démence.

À noter également une méthodologie diagnostic, proposée par Jack et ses collaborateurs (2016), exclusivement descriptive, soit la classification A/T/N, pour Amyloïdose, Tauopathie et Neurodégénérescence. Cette dernière permet d’étiqueter les participants sur la base de la présence /absence de biomarqueurs spécifiques d’une pathologie Alzheimer sans pour autant supposer théoriquement de processus physiologique en cours. À ces trois lettres s’ajoute le C de la Cognition (notation selon des variations scalaires – soit les stades précédemment présentés dans la

description NIA-AA) qui complète la description des indices d'intérêts pour un individu engagé dans un processus dégénératif de type Alzheimer (Jack et al., 2018). Pour exemple, il peut s'agir d'un individu porteur d'amyloïdose cérébrale (détectée aux moyens du LCR ou d'un radiotracer TEP), de tauopathie (idem), mais sans dégénérescence. Ce dernier sera alors caractérisé de la façon suivante A+/T+/N-.

### 4.3 Accords et Dissensions

Ainsi, il n'y a pas de consensus absolu dans la conception même de l'évolution chronologique de la MA, d'autant que les frontières entre les différents stades proposés (i.e. préclinique, prodromal, clinique) sont relativement poreuses et souvent floues (Schindler et al., 2017). Certaines données, notamment celles montrant la présence de biomarqueurs en quantité significative chez des individus pourtant cognitivement normaux (Jack et al., 2009 ; Reiman et al., 2009), invitent à considérer ces mesures comme un facteur de risque, permettant d'exclure une pathologie Alzheimer en leur absence plutôt que de conclure à une certitude en leur présence (Scheltens et al., 2016). De plus, d'autres études mettent en évidence une apparente stabilité longitudinale d'individus présentant ces biomarqueurs, y compris par rapport à eux-mêmes (Dubois et al., 2018). Ces résultats laissant supposer, plutôt qu'un déclin lent et inéluctable jusqu'à la MA prodromale, une possible étape de compensation pendant laquelle l'efficacité cognitive se maintiendrait, avant une cassure nette dans le fonctionnement (voir Fig. 4.1). Cette conception renverrait ainsi au concept de CR (Scarmeas & Stern, 2003 ; Stern, 2002, 2006, voir Ch. 3.3.8.3 ; 2009) et aux études démontrant la compensation par les individus de lésions pourtant quantitativement importantes (Bennett et al., 2003 ; Jansen et al., 2018 ; Katzman et al., 1989 ; Rentz et al., 2010 ; Roe et al., 2008). *A contrario*, d'autres modèles supposent un déclin clinique continu, qui s'étalerait sur une période relativement étendue (Jack et al., 2018).



**Figure 4.1** – Modèles d'évolution chronologique de la MA, d'après Dubois et al. (2018). A) Détérioration cognitive progressive pendant le stade préclinique, corrélatrice à l'accumulation lésionnelle ; B) Compensation préclinique des lésions précédant une chute brutale dès lors qu'un seuil quantitatif d'atteinte cérébrale est franchi.

Dans l'ensemble, la présence des biomarqueurs<sup>6</sup> ne constitue pas actuellement un élément suffisant pour porter un diagnostic ou un pronostic de certitude de MA chez quelqu'un qui ne présenterait pas la moindre inflexion cognitive au moment de l'évaluation. C'est pour cette raison que l'un des buts majeurs de la recherche sur les biomarqueurs à l'heure actuelle est de débusquer la mesure, la combinaison de mesures ou encore l'algorithme idéal permettant de prédire de manière absolument certaine une progression ultérieure vers un syndrome clinique chez un individu encore cognitivement sain (voire au stade prodromal ; Albert et al., 2018). À l'heure actuelle tout au moins, il ne semble pas que ce choix soit arrêté et il convient encore d'explorer toutes les voies à disposition pour tenter de tracer la frise chronologique ainsi que le détail de ces étapes qui, indubitablement, mènent un individu sur la route de la MA.

6. Signe pour certains d'une pathologie Alzheimer attestée qui débouchera nécessairement (et pour peu que suffisamment de temps le permette) sur une MA, ou risque majeur de développer un syndrome clinique ultérieur pour d'autres.

# Chapitre 5

## Objectifs

Suivant donc le modèle de la cascade amyloïde (Hardy & Higgins, 1992 ; Hardy & Selkoe, 2002 ; Selkoe, 1991 ; Selkoe & Hardy, 2016), plusieurs générations d'essais thérapeutiques tentèrent, jusqu'à présent en vain, d'entraver le phénomène, pensé causal, de l'amyloïdose (Bahar-Fuchs et al., 2013 ; Cooper et al., 2013 ; Epelbaum et al., 2017). Certains fustigent cette hyperfocalisation sur l'amyloïde (Bloom, 2014 ; Braak et al., 2011 ; Mormino et al., 2016 ; Small & Duff, 2008) et appellent de leurs vœux un renversement de paradigme pour explorer d'autres horizons, d'autres voies. Certaines de ces tentatives sont encore en cours à l'heure actuelle (Bakota & Brandt, 2016 ; Cummings et al., 2019). En cas d'échecs répétés, deux options s'offrent à nous : soit décider de changer de stratégie, soit décider de changer la situation. Certains résultats évoquent l'idée que peut-être les stratégies employées jusqu'alors n'étaient pas mauvaises. L'étude de Holmes et collaborateurs (2008), bien qu'échouant à soulager les patients de l'atteinte cognitivo-fonctionnelle, démontre un effet aussi significatif que massif des traitements élaborés. Partant de là, supposant qu'il s'agit potentiellement d'un mauvais timing plutôt que d'une mauvaise stratégie (Mehta et al., 2017 ; Panza et al., 2018), les chercheurs se sont orientés vers les phases précliniques de la maladie.

Cette dernière fait actuellement l'objet d'un intérêt central dans les recherches portant de près ou de loin sur la MA. Bien qu'il existe plusieurs façons de l'appréhender (Dubois, 2018 ; Dubois et al., 2010, 2014, 2016 ; Jack et al., 2018 ; Sperling

et al., 2011, 2014), l'ensemble des conceptions s'accorde sur l'essentiel des traits qui la caractérisent. Ainsi le stade préclinique est-il défini comme la présence significative de biomarqueurs (dont notamment l'amyloïdose et la tauopathie) chez des individus par ailleurs vierges d'atteinte cognitive significative.

Néanmoins, nous sommes encore loin d'avoir établi avec précision l'ensemble des indices, ainsi que leur chronologie, menant de l'étape asymptomatique à celle de démence. À l'heure actuelle, une importante partie des travaux portant sur la MA préclinique consiste à déterminer le détail de ces étapes ainsi que les différentes mesures qui pourraient concourir à identifier le plus précisément possible (i.e. avec un maximum de sensibilité et spécificité) les individus asymptomatiques précliniques qui convertiront ensuite vers une MA. L'enjeu ici est ainsi de pouvoir pratiquer des essais pharmacologiques sur ces participants, ce afin de déterminer si les traitements peuvent prévenir la survenue de la pathologie dès lors qu'ils sont administrés suffisamment tôt.

Une importante part de ces recherches porte essentiellement sur des aspects biologiques (i.e. imagerie, métabolisme, génomique, transcriptomique). Pour notre part cependant, nous nous orienterons davantage vers la sphère cognitive. Cette décision pourrait *a priori* ne pas sembler optimale, l'accumulation de l'amyloïdose étant décrite comme pouvant débiter jusqu'à trente ans avant le diagnostic (Jansen et al., 2015 ; Ossenkoppele et al., 2015 ; Weintraub et al., 2017) alors que le déclin cognitif ne serait détectable qu'une quinzaine d'années avant celui-ci (Amieva et al., 2008, 2014). Au vu de cet écart, il pourrait sembler illogique de proposer d'explorer la cognition avec l'espoir de capter au plus tôt des signes d'une évolution ultérieure. Néanmoins, au moins deux arguments plaident en faveur de cette démarche. Pour commencer, comme nous l'avons exposé à plusieurs reprises, l'amyloïdose seule ne suffit pas à prédire une conversion ultérieure vers une MA (Scheltens et al., 2016). Ensuite, le coût et la disponibilité de ces examens sont bien moins intéressants. Ces derniers sont, comme nous l'expliquions, soit invasifs (e.g. la ponction lombaire), soit non démocratisés (e.g. les radiotraceurs spécifiques de l'amyloïdose ou encore de la protéine Tau pour les examens de TEP).

Au contraire, l'évaluation cognitive a l'avantage d'être à la fois bien moins coûteuse (Ansart et al., 2019; Jansen et al., 2018), non-invasive et accessible. Ainsi, si des éléments à la fois sensibles et spécifiques étaient découverts sur le plan cognitif, cette dernière pourrait-elle s'approcher de la définition donnée du marqueur "idéal" (Bachurin et al., 2017; Scheltens et al., 2016). Tout au moins sur un plan pratique, la découverte d'éléments neuropsychologiques fiables pourrait servir à repérer les individus à risques, permettant ensuite d'orienter ces personnes vers les examens biologiques précédemment cités (Ansart et al., 2019).

Quant à la question de savoir où chercher exactement dans le champ de la cognition, il semble que plusieurs domaines soient candidats. Attention, fonctionnement exécutif, processus visuo-spatial, vitesse de traitement (Weintraub et al., 2017) ou encore mémoire sémantique (Amieva et al., 2008; Papp, Rentz, Orlovsky, et al., 2017), tous ces domaines semblent précocement tendre à décliner dans la MA préclinique. Mais de tous, la mémoire épisodique serait celle qui marquerait le plus précocement une rupture dans la course vers le diagnostic (Baker et al., 2017; Bateman et al., 2012; Burnham et al., 2016; Derby et al., 2013; Elias et al., 2000; Grober et al., 2008; Schindler et al., 2017). Néanmoins, certains auteurs estiment que les épreuves neuropsychologiques classiquement utilisées pour dépister la MA clinique dans les centres de consultation pourraient n'être pas assez sensibles pour ces stades précoces de la maladie (Ellis et al., 2013; Jansen et al., 2018; Lacy, Kaemmerer, & Czipri, 2015; Rentz et al., 2013; Spencer et al., 2013). L'atteinte cognitive serait alors trop subtile pour être repérée par des tests conçus pour détecter les déficits constatés dans les stades ultérieurs (Buschke et al., 2017; Rentz et al., 2013). Dans ce sens, certains proposent d'élaborer de nouvelles épreuves, plus adaptées à la situation idoine, et/ou d'orienter notre attention vers d'autres indices.

Historiquement, et encore aujourd'hui, les recherches sur la mémoire ont quantitativement davantage porté sur ce que les sujets rappellent que sur ce qu'ils oublient (Richards & Frankland, 2017). Lorsque l'on regarde les recherches portant sur la cognition dans la MA préclinique, et en particulier sur la mémoire, il



est facile de constater que la quasi-totalité des études ne porte jamais que sur la composante performative, c'est-à-dire la capacité à rappeler un maximum d'éléments d'un corpus préalablement appris. Comparativement, les recherches sur les erreurs représentent un nombre extrêmement restreint.

Pourtant, les erreurs sont présentes dans la MA. Au stade clinique en effet, les intrusions sont partie intégrante du profil classique (Dubois, 2018; Dubois et al., 2007; Sarazin et al., 2007). Si ces dernières ne semblent pas exclusives de cette maladie – d'autres pathologies pouvant susciter de telles erreurs –, elles semblent cependant quantitativement bien plus fréquentes dans la MA (Rouleau, Imbault, Laframboise, & Bédard, 2001). De récents résultats permettent même de démontrer leur caractère discriminant en comparaison avec d'autres pathologies (Teichmann et al., 2017), confirmant leur valeur dans le diagnostic clinique (Manning et al., 1996). Par ailleurs, très tôt, la présence d'erreurs mnésiques dans la MA fut rattachée à des éléments biologiques tels que l'atteinte des régions temporales internes (Desgranges et al., 2002; Lee, Loring, Flanigin, Smith, & Meador, 1988) ou même la quantité de plaques amyloïdes retrouvées lors de l'autopsie (Fuld et al., 1982). Ainsi, l'amyloïdose, premier biomarqueur qui déclinerait et serait détectable dans les phases précliniques de la MA, serait significativement liée à la quantité d'intrusions au stade clinique de la maladie. Ces résultats semblent appuyés par de récentes données dans le stade prodromal de la maladie où ces dernières ont discriminé les participants sur la base de leur statut amyloïde (Fuld et al., 1982; Loewenstein et al., 2018).

Partant de ces divers constats, il semble légitime de se demander quelle pourrait être la valeur, en termes de dépistage de la présence de biomarqueurs et/ou de pronostic de conversion ultérieure, de ces erreurs. En pratique clinique courante et au sein d'un bilan neuropsychologique, plusieurs types d'erreurs peuvent être distingués : les intrusions (et interférences), les fausses reconnaissances, et les confabulations. Prises ensemble, ces trois manifestations forment ce que l'on a décrit plus tôt comme les "commissions" ou symptômes productifs /positifs de la mémoire épisodique (*cf.* Ch. 2.5).

Au cours de ce travail, nous allons nous attacher à déterminer quels sont les différents corrélats anatomo-cliniques de ces symptômes dits positifs dans la MA, ce, du stade clinique au stade préclinique. Par là même, nous tenterons d'identifier à la fois la valeur diacritique de ces mesures et le caractère prédictif ou non d'un risque de présenter des traces de lésions de la MA chez des individus asymptomatiques.

Dans une première partie de ce travail, nous essayerons donc de valider l'intérêt de ces indices dans la MA au stade clinique. Nous en profiterons pour en déterminer les bases à la fois cognitives et biologiques à ces stades évolués de la pathologie. Par la suite, nous nous orienterons vers la période préclinique, ce afin d'évaluer la capacité de ces indices à quantifier le risque de conversion ultérieure des participants.

Pour commencer, voyons donc ce qu'il en est de ces traits dans une MA diagnostiquée.



## Deuxième partie

### La MA au Stade Clinique



# Chapitre 6

## Étude 1 : Confabulations dans la MA clinique

Dans cette première partie, nous allons rapporter les résultats issus de deux études sur les troubles positifs de la mémoire épisodique au stade clinique de la MA. Dans un premier temps, nous nous attarderons sur les confabulations. Nous chercherons notamment à définir les origines de la survenue de ces dernières. Nous étendrons ensuite cette démarche et réflexion aux autres erreurs susceptibles de survenir lors de l'évaluation de la mémoire épisodique.

*Ce chapitre a fait l'objet d'une publication (soumission en cours).*

*Titre : Cognitive mechanisms of confabulations in Alzheimer's Disease.*

*Auteurs : Gagliardi, G., La Corte, V., Houot, M., Dubois, B., & Dalla Barba, G.*

*Statut : Soumis*

### 6.1 Introduction

La mémoire épisodique (ME) est définie comme la capacité de stocker et de récupérer des événements personnellement vécus, associés à un contexte spatial et temporel (Eustache & Desgranges, 2008 ; Tulving, 1972 , 1985b ; Wheeler, Stuss, & Tulving, 1997 ). Les auteurs ont déterminé trois processus dans la ME, associés

à différents substrats neuronaux : encodage, stockage/consolidation et récupération (Tromp et al., 2015).

Certains auteurs considèrent que les processus d'encodage et de récupération dépendent fortement des composantes du fonctionnement exécutif. En ce qui concerne les données anatomiques, il a ainsi été démontré une implication significative du cortex préfrontal (PFC) dans ces opérations (Habib et al., 2003b). La récupération épisodique est décrite comme un voyage mental conscient dans le temps (Eustache & Desgranges, 2008 ; Mahr & Csibra, 2017 ; Tulving, 1972), qui nous permet également de nous projeter dans un avenir épisodique (par exemple planifier et anticiper ; Wheeler et al., 1997). On pense que le stockage et la consolidation de la trace en mémoire impliqueraient les régions du lobe temporo-médian (MLT), et particulièrement les structures hippocampiques (Dickerson & Eichenbaum, 2010 ; Kesner, 2013 ; Langston, Stevenson, Wilson, Saunders, & Wood, 2010).

La ME peut être affectée par des omissions (Schacter, 2001) ou symptômes “négatifs” (Attali et al., 2009 ; Dalla Barba & Wong, 1995 ; Dalla Barba et al., 1995), et des commissions (Schacter, 2001) ou symptômes “positifs” (Attali et al., 2009 ; Dalla Barba & Wong, 1995 ; Dalla Barba et al., 1995). Les premières représentent l'impossibilité de récupérer l'information désirée, les secondes concernent les distorsions de mémoire qui peuvent survenir pendant les phases de récupération ou de reconnaissance. Parmi les signes positifs, les confabulations sont définies comme une distorsion de la mémoire conduisant à des déclarations ou des actions incompatibles avec son propre passé, présent ou même avenir (Dalla Barba, 1993, 2002 ; Kopelman, 2010 ; Metcalfe et al., 2007). Ces souvenirs erronés peuvent être inexacts ou bien corrects mais chronologiquement mal placés (Dalla Barba & La Corte, 2013). Habituellement rencontrées à la suite de lésions du noyau thalamique dorso-médian, comme dans le syndrome de Korsakoff, des confabulations peuvent également être trouvées après des atteintes de plus de 20 régions différentes du cerveau (Dalla Barba & Boisse, 2010) et dans plusieurs étiologies (Dalla Barba & Decaix, 2009 ; Dalla Barba & La Corte, 2015), voire même chez des sujets sains (Burgess & Shallice, 1996 ; Dalla Barba, 2002 ; Kopelman, 1987). Il n'y a pas de

site de lésion cérébrale spécifique et unique associé à la confabulation. Cependant, certains auteurs ont observé que celle-ci est fréquente après des atteintes dans les régions corticales ventromédiales et orbito-frontales (Kopelman, 2010). Pourtant, sur la base d'une revue théorique et anatomique (Gilboa & Moscovitch, 2002), d'autres auteurs soulignent que, pour qu'il y ait confabulation, l'hippocampe doit être au moins partiellement épargné (Dalla Barba & La Corte, 2013).

Plusieurs modèles ont été proposés pour tenir compte des confabulations. Ils peuvent être regroupés en au moins trois catégories (Glowinski et al., 2008 ; Metcalfe et al., 2007) : ceux qui supposent une déficience exécutive, ceux qui relient la confabulation à un déficit d'ordre temporel et les modèles multifactoriels qui considèrent la confabulation comme le résultat de déficits cognitifs multiples.

En ce qui concerne les modèles exécutifs des confabulations, les auteurs postulent deux processus possiblement impliqués dans la confabulation : la mémoire de la source (Johnson & Raye, 1998) et la récupération stratégique (Moscovitch & Melo, 1997). L'approche de mémoire de la source postule que les patients confabulateurs pourraient éprouver certaines difficultés à faire la distinction entre la réalité (i.e. leurs souvenirs réels) et les épisodes d'origine personnelle (i.e. rêves et imagination), ainsi qu'à définir avec fiabilité le contexte spatio-temporel des souvenirs (i.e. leur source ; Johnson & Raye, 1998).

L'approche de la récupération stratégique suppose quant à elle au moins trois échecs possibles, soit la survenue d'erreurs dans les processus de recherche, dans l'association entre les repères externes et les représentations de la mémoire, ou dans la gestion des processus de récupération conduisant à une acceptation erronée des traces mnésiques activées par erreur (Gilboa, 2010).

Les modèles "temporels" considèrent que la confusion sur la chronologie est principalement impliquée dans la confabulation (Dalla Barba, 2002 ; Schneider et al., 1996). En particulier, la "*Memory, Consciousness and Temporality Theory*" (MCTT, Théorie de la mémoire, de la conscience et de la temporalité ; Dalla Barba, 2002) considère la confabulation comme une distorsion de la capacité générale à faire l'expérience phénoménologique du souvenir du passé personnel, à être orienté dans



le présent et à projeter dans un avenir personnel. Les patients confabulateurs seraient ainsi incapables de faire la distinction entre un événement isolé spécifique et contextualisé d'une part, et des modèles plus stables de modifications du système nerveux, c'est-à-dire des informations répétées et sur-apprises d'autre part (Dalla Barba & Boisse, 2010 ; Dalla Barba & Kopelman, 2017 ; La Corte, George, & Dalla Barba, 2011 ; La Corte, George, Pradat-Diehl, & Dalla Barba, 2011).

Enfin, les modèles multifactoriels proposent une explication imprécise des bases cognitives des confabulations.

Même si la plupart de ces modèles ont conduit à des recherches visant à valider les associations cognitives à l'aide de tests isolés, il existe encore un débat ouvert pour déterminer l'origine cognitive des confabulations (e.g. ce symptôme pourrait être expliqué par un déficit cognitif exécutif, mnésique ou global). De plus, jusqu'à présent, à notre connaissance relativement peu d'entre eux ont essayé de déterminer le profil cognitif des patients confabulateurs (Dalla Barba, Nedjam, & Dubois, 1999 ; Nedjam, Devouche, & Dalla Barba, 2004). Notre étude vise à déterminer le profil cognitif global des patients confabulateurs en les opposant à ceux qui en sont exempts. Une des difficultés est la variété des étiologies de la confabulation (Dalla Barba & Boisse, 2010 ; Dalla Barba & Decaix, 2009 ; Dalla Barba & La Corte, 2015). Toutefois, ceci pourrait être résolu en sélectionnant des patients confabulants souffrant de la même pathologie. Nous avons donc sélectionné des participants atteints d'une MA légère à modérée. La MA est une pathologie neurodégénérative caractérisée par une atrophie progressive qui débute classiquement dans l'hippocampe (Apostolova et al., 2010 ; Frisoni et al., 2008 ; Jack, Bennett, et al., 2016 ; Khan et al., 2015) et dont le profil cognitif est bien connu. En effet, les patients présentent en premier lieu des déficits de la ME, puis un déclin exécutif, attentionnel, et enfin général (Dubois et al., 2007, 2014). De plus, il a été démontré que les patients atteints de la MA peuvent produire des confabulations (Attali et al., 2009 ; Cooper, Shanks, & Venneri, 2006 ; Dalla Barba, Nedjam, et al., 1999 ; El Haj & Larøi, 2017 ; Lee et al., 2007). Ces dernières concerneraient essentiellement des confabulations de type "habitudes" (i.e. l'attribution à tort

d'un souvenir générique/habituel à un contexte épisodique spécifique<sup>1</sup> ; La Corte et al., 2010). Il a été démontré que la confabulation peut être observée au début du continuum de la MA, notamment en raison d'une déconnexion entre les régions frontale et temporale (Venneri, Mitolo, & Marco, 2016). En opposant des participants atteints de la MA avec et sans symptômes confabulatoires, nous serons en mesure de déterminer si la gravité des symptômes de la ME ou des symptômes exécutifs peut mener à l'émergence de confabulations, ou si les confabulations peuvent être considérées comme un symptôme isolé. Ainsi, nous essaierons de déterminer quels types de modèles semblent prédire le mieux les déficits cognitifs (exécutif, ME ou une défaillance cognitive générale) qui conduisent à un syndrome de confabulation.

## 6.2 Matériel et Méthodes

Au total, 71 participants sont entrés dans l'étude. Ils ont tous été recrutés à l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) du Groupe Hospitalier Universitaire de la Pitié-Salpêtrière (Paris, France). Parmi eux, 34 étaient définis comme présentant une MA, allant de légère à modérée, selon les critères du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (American Psychiatric Association, 2013) et ceux du NIA-AA (McKhann et al., 2011). 37 participants témoins âgés sains (AS) ont été recrutés. Les témoins contrôles étaient généralement choisis parmi les conjoints des patients ou bien parmi des volontaires pour participer aux projets de recherche de notre laboratoire. Ils n'avaient aucun antécédent de maladie médicale, neurologique ou psychiatrique, ni aucune preuve actuelle d'une telle maladie. Ils ont également fait l'objet d'un dépistage de tout antécédent de perte de conscience prolongée ou d'utilisation active de médicaments ou substances psychoactives qui pourraient affecter la cognition. L'étude a été réalisée dans le respect des normes

---

1. Un bon exemple serait celui d'un patient hospitalisé depuis deux jours à qui l'on demanderait comment il a occupé sa journée de la veille. Se basant sur une information stable plutôt qu'épisodique, ce dernier pourrait répondre de manière à correspondre à un schéma habituel d'occupation de son temps (e.g. "Hier ? Nous sommes en pleine semaine, j'ai donc été travailler. Comme d'habitude!").

**Table 6.1** – Variables démographiques des participants avec et sans confabulations

Measures	MA C-	MA C+	AS	P values	MA C+ vs MA C-	AS vs MA C+	AS vs MA C-
Confabulations	No	Yes	No				
N	26 (36.62%)	8 (11.27%)	37 (52.11%)				
Age	72.04 ± 9.4	76.12 ± 5.89	66.7 ± 10.99	0.639	1.000	0.155	0.311
Women	16 (61.54%)	4 (50%)	25 (67.57%)	1.000	1.000	1.000	1.000
Years of Studies	11.65 ± 4.68	11.88 ± 3.98	13.27 ± 4.25	1.000	1.000	1.000	1.000
MMS (/30)	23.92 ± 3.97	21.88 ± 3.23	28.74 ± 1.48	<0.001*	1.000	<0.001*	<0.001*

*Note :*

Moyenne ± Écart-type. MA = Maladie d'Alzheimer, AS = Âgés Sains. C+ = Syndrome Confabulatoire. C- = Absence de Syndrome Confabulatoire

éthiques définies dans la Déclaration d'Helsinki (2000) et a été approuvée par le Comité d'éthique de l'Île de France VI.

Les données démographiques sont présentées dans le Tableau 6.1.

### 6.2.1 Évaluation des Confabulations

La présence de confabulations a été évaluée avec la batterie de confabulations (*Confabulation Battery*, CB) de Gianfranco Dalla Barba (Dalla Barba, 1993; Dalla Barba & Decaix, 2009; Dalla Barba, Brazzarola, Marangoni, & La Corte, 2018; Dalla Barba, Guerin, et al., 2018). La CB est un questionnaire dans lequel on demande aux participants d'extraire diverses informations : épisodiques ou sémantiques, passées ou à venir, personnelles ou générales. Il est composé de 165 questions, quinze pour chacun des onze sous-domaines suivants : mémoire sémantique personnelle, mémoire autobiographique épisodique, orientation dans le temps et l'espace, mémoire sémantique linguistique, mémoire sémantique générale récente, mémoire sémantique générale contemporaine, mémoire sémantique générale historique, plans sémantiques, plans épisodiques, "Je ne sais pas" (questions sémantiques et épisodiques). En ce qui concerne les questions épisodiques, les réponses des participants sont comparées à celles de leurs proches.

Les 165 questions ont été présentées dans un ordre semi-aléatoire pour équilibrer les onze domaines. Chaque réponse a été notée "confabulation", "faux", "je ne sais pas" ou "correct" selon la procédure déjà décrite dans des travaux précédents (La Corte et al., 2010).

Suivant la méthode qui a été utilisée dans des études antérieures utilisant la CB (Dalla Barba, 1993; Dalla Barba & Boisse, 2010; Dalla Barba & Decaix, 2009; Dalla Barba, Brazzarola, et al., 2018; Serra et al., 2014), nous avons examiné la présence ou non d'un "important syndrome confabulatoire" (C++) chez des participants présentant au moins 40% de réponses de type "confabulation" aux questions relatives à la ME autobiographique. De même, les participants qui produisaient entre 15% et 40% de réponses de type "confabulation" étaient considérés comme des "confabulateurs" légers (C+). Enfin, un participant ayant moins de 20% de confabulation était considéré comme "non confabulateur" (C-). Ainsi, parmi notre population totale de 71 participants, personne n'était considéré comme étant C++, 8 respectaient les critères C+, et 63 étaient C-. Tous les participants considérés comme des "confabulateurs" étaient des sujets atteints de la MA. Notre échantillon se composait donc de 8 confabulateurs sujets MA (C+), 26 non-confabulateurs MA (C-), et 37 participants sains sans confabulation.

### 6.2.2 Examen Neuropsychologique

Tous les participants ont passé une batterie neuropsychologique complète évaluant le fonctionnement cognitif global, la ME (en modalités verbale et visuelle), le fonctionnement exécutif, la mémoire de travail et le langage.

Le fonctionnement cognitif global a été évalué par le Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein, Folstein, & McHugh, 1975).

L'évaluation de la ME a été évaluée à l'aide de deux tests afin de distinguer les modalités verbales et visuelles. La modalité verbale a été évaluée à l'aide du FCSRT (Grober & Buschke, 1987), un test clinique classique de mémoire qui s'est révélé particulièrement sensible à la détection précoce du déclin de la mémoire (Di Stefano et al., 2015; Papp, Rentz, Mormino, et al., 2017) et qui est spécifiquement recommandé pour l'évaluation de la MA (Dubois et al., 2007, 2014; Epelbaum et al., 2017). Il offre également l'avantage de fournir des mesures des principaux processus de la ME (encodage, consolidation et récupération; Bertoux et al., 2013). Ainsi, l'utilisation de ce test permet théoriquement de faire la distinction entre un

déficit de mémoire “pur” et une faiblesse dans les composantes exécutives de la ME (e.g. la récupération stratégique). La modalité visuelle a été évaluée à l’aide de la procédure ROCF (Fasteneau, Denburg, & Hufford, 1999; *Rey-Osterrieth Complex Figure procedure*, Osterrieth, 1944) en utilisant un délai de 3 minutes pour la récupération incidente.

Le score de copie immédiate ROCF a également été utilisé pour évaluer les habiletés instrumentales (e.g. les habiletés visuo-spatiales et praxiques), ainsi que la *Mill-Hill* et la Dénomination Orale de 80 images (DO80; Deloche et al., 1989) (compétences linguistiques). Le reste de l’examen comprenait le PM47 (*Progressive Matrices*) de Raven (raisonnement visuo-spatial; Raven, 1998); des empan de chiffres endroit et envers (mémoire à court terme et de travail; *Wechsler Adult Intelligence Scale*, WAIS-III). Enfin, le fonctionnement exécutif a été testé avec la Batterie Rapide d’Efficience Frontale (BREF<sup>2</sup>; Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000) ainsi que les fluences verbales phonémiques et catégorielles (Godefroy & GREFEX, 2008).

### 6.2.3 Analyses Statistiques.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l’aide de la version R 3.5.2 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)). Les profils cognitifs des participants sains et des patients atteints de la MA ont été comparés. Étant donné l’absence de différences significatives entre les groupes sur les variables démographiques (voir Tableau 6.3) d’une part, et le nombre de participants dans nos groupes d’autre part, le test non paramétrique Kruskal-Wallis a été utilisé au niveau de signification de 5 % ( $p < 0,05$ ). Deuxièmement, nous avons utilisé la corrélation partielle de Spearman entre la quantité de confabulations (tant dans le champ de la ME que dans l’ensemble de la CB) et les performances neuropsychologiques. Toutes les valeurs P ont été corrigées à l’aide de la méthode de Benjamini-Hochberg (Benjamini & Hochberg, 1995) pour tenir compte des comparaisons multiples.

Pour les analyses corrélationnelles, nous avons utilisé le *package* `psycho` (Ma-

---

2. *Frontal Assesemnt Battery*, FAB

kowski, 2018).

## 6.3 Résultats

Il n'y avait pas de différences significatives entre nos groupes en ce qui concerne les variables démographiques (Tableau 6.3).

Les types de confabulations produits dans la CB ont été comparés entre les groupes (voir Tableau 6.3). Ayant été sélectionnés en fonction de ce critère, les patients MA confabulateurs ont fait beaucoup plus de confabulations pour les questions ME que les patients MA non confabulateurs ou les participants AS (les deux valeurs  $p < 0,005$ ). De plus, ces patients ont aussi donné beaucoup plus de réponses confabulatoires que les autres groupes aux questions des “Plans épisodiques” (les deux valeurs  $p < 0,005$ ). Ces deux domaines sont les seuls où les patients confabulatoires ont produit plus de confabulations que les patients atteints de MA non confabulatoire. Ces patients ont également produit plus de réponses de type “confabulation” que les AS aux questions de “Sémantique personnelle”, “Sémantique générale récente” et dans l'ensemble de la batterie (i.e. proportion de confabulations totales, toutes les valeurs  $p < 0,02$ ). Il faut noter que le groupe de patients atteints de MA sans confabulations a également produit beaucoup plus de réponses confabulatoires que les participants AS dans les champs “Sémantique générale récente”, “Mémoire épisodique” et “Plans épisodiques” (tous  $p < 0,005$ ). La distribution de la proportion de réponses confabulatoires dans les onze domaines de la CB est présentée dans la figure 6.1.

Fait intéressant, en ce qui concerne les performances neuropsychologiques (Tableau 6.4), il n'y avait pas de différences significatives entre nos participants atteints de MA avec et sans confabulations (tous les  $p > 0,2$ ). Toutefois, les analyses statistiques ont révélées des différences significatives entre les groupes atteints de la MA et les participants AS à plusieurs tests cognitifs. Les participants AS ont en effet systématiquement obtenus de meilleurs résultats que les patients. Premièrement, le fonctionnement cognitif général, évalué au moyen du score MMSE, était

significativement meilleur pour notre groupe AS que pour le groupe MA (valeurs  $p < 0,001$ ). Il en va de même pour la ME (i.e. rappels libres – immédiat et différé –, rappels totaux – idem –, score de reconnaissance au FCSRT, rappel ROCF), les scores exécutifs (FAB) et linguistiques (fluence catégorielle et dénomination). Il faut noter que des différences significatives ont été observées entre les participants contrôles et les patients MA non-confabulateurs (mais pas chez les patients MA confabulateurs) sur certains scores (i.e. PM47 et fluence phonologique P), mais également sur le nombre d'intrusions dans le FCSRT (ce manque de différence dans les confabulateurs étant principalement attribuable à une importante variabilité pour ce groupe).

Enfin, il n'y avait aucune corrélation significative entre le nombre de confabulations (tant dans le domaine de la ME que dans l'ensemble de la CB) et les scores neuropsychologiques.

## 6.4 Discussion

Le but de notre étude était de déterminer le profil cognitif des patients confabulatoires en sollicitant des participants atteints de la MA avec et sans confabulations. Une batterie neuropsychologique complète leur fut administrée afin de les différencier. Les résultats présentés démontrent l'absence de différence dans le profil cognitif des participants atteints de la MA avec et sans syndrome confabulatoire. Les deux présentent en effet des performances cognitives inférieures à celles du groupe AS dans les domaines de la ME et du fonctionnement exécutif, conformément aux données de la littérature (Dubois et al., 2007 ; Rajan, Wilson, Weuve, Barnes, & Evans, 2015 ; Schmid, Taylor, Foldi, Berres, & Monsch, 2013). Ce profil cognitif statistiquement équivalent entre nos deux groupes remet en question certains modèles de confabulation qui supposent un processus cognitif unique et suffisant (e.g. exécutif) sous-jacent à l'apparition des confabulations.

Dans la littérature sur la confabulation, au moins trois types de modèles ont été identifiés en fonction des processus cognitifs que l'on pense être à l'origine

**Table 6.2** – Corrélations entre les confabulations et les scores cognitifs

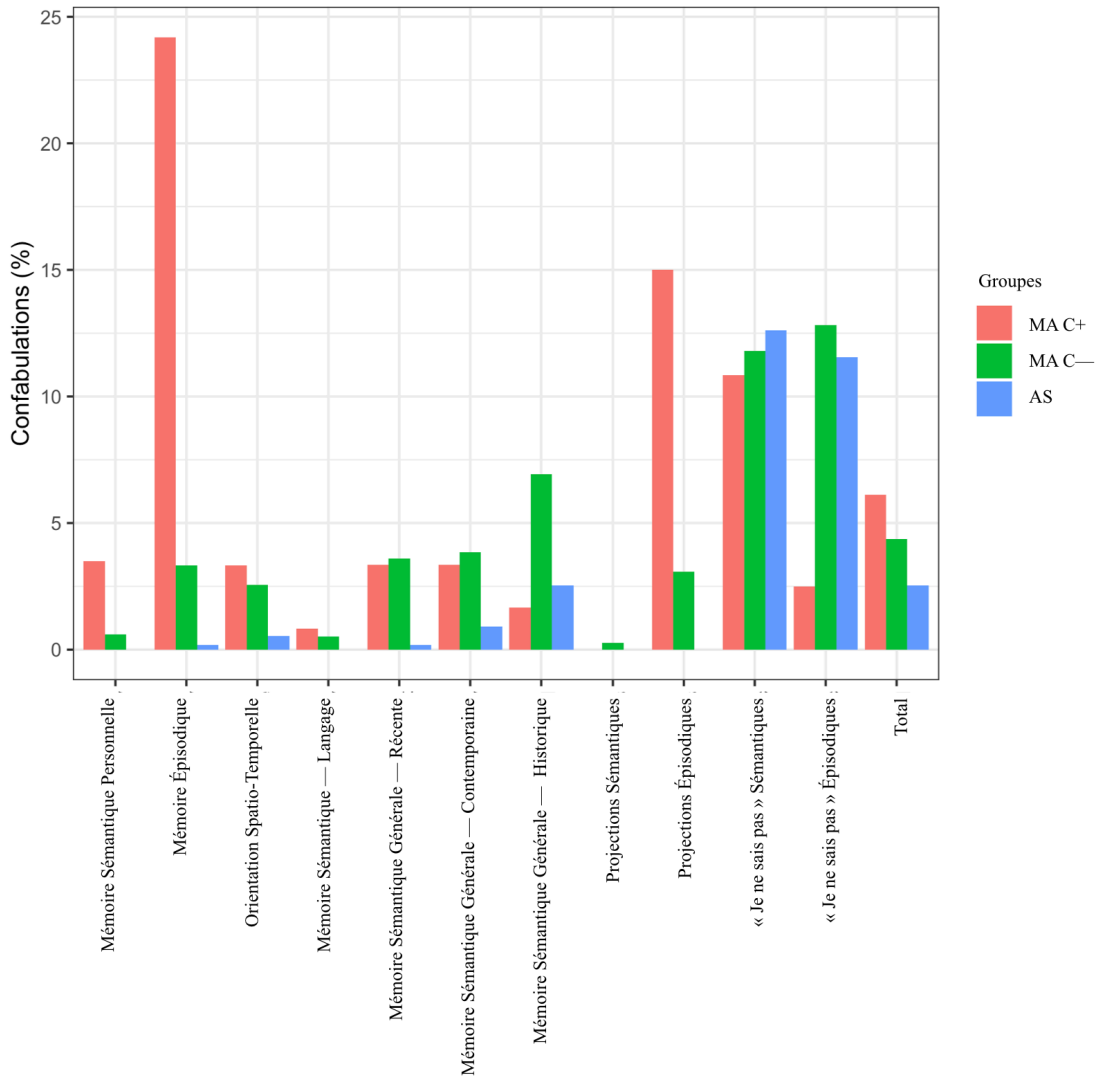
Mesures	Total	Épisodiques
MMSE	-0.83	-0.55
Empan de Chiffres - Endroit	-0.91	-0.69
Empan de Chiffres - Envers	-0.87	-0.62
FCSRT - Rappel Libre	-0.89	-0.6
FCSRT - Rappel Total	-0.93	-0.74
FCSRT - Intrusions	-0.89	-0.68
FCSRT - Rappel Libre Différé	-0.65	-0.57
FCSRT - Rappel Total Différé	0.75	0.62
ROCF - Memoire	-0.73	-0.53
ROCF - Copie	0.87	0.69
BREF	0.86	0.68
Mill-Hill	0.89	0.66
PM47	-0.47	-0.55
Fluence Catégorielle - Fruits	0.88	0.63
Fluence Catégorielle - Couleurs	-0.73	-0.5
Fluence Catégorielle - Oiseaux	-0.92	-0.7
Fluence Littérale - P	0.53	0.28
Fluence Littérale - F	0.91	0.7
Fluence Littérale - L	0.39	0.31
Dénomination (BECS - GRECO)	-0.54	-0.3

*Note :*

Coefficient de Corrélation. FCSRT = Free and Cued Reminding Selective Test. BREF = Batterie Rapide d'Efficiency Frontale. PM47 = Raven's Colored Progressive Matrices.

de l'apparition de ce symptôme (Glowinski et al., 2008) : échec exécutif, déficit temporel et modèles multi-factoriels. Dans notre travail, les participants ont été évalués au moyen de tests exécutifs et épisodiques. Notre objectif était, en comparant le profil cognitif des participants avec et sans confabulations, de déterminer s'il y aurait ou non une différence dans l'un ou l'autre de ces deux domaines cognitifs. Ainsi, un déficit exécutif chez les participants confabulateurs, mais pas chez les non confabulateurs, appuierait la première approche présentée, tandis qu'une différence significative dans les performances en ME appuierait la seconde. Les participants AS et ceux atteints d'une MA légère à modérée furent comparés.





**Figure 6.1** – Proportion de confabulations dans la batterie par groupe. MA = Maladie d’Alzheimer. AS = Âgés Sains. C+ = Syndrome Confabulatoire. C- = Absence de Syndrome Confabulatoire.

La première approche propose un dysfonctionnement de récupération, avec deux mécanismes cognitifs différents impliqués dans la confabulation (Metcalf et al., 2007) : l’un centré sur un processus de surveillance des sources (Johnson & Raye, 1998) et l’autre sur un processus de récupération stratégique déficient (Moscovitch & Melo, 1997). Ces deux approches de récupération supposent une origine exécutive des confabulations. Les fonctions exécutives sont un ensemble de processus cognitifs de haut niveau permettant de réaliser des tâches orientées vers un but ou de réguler le comportement. Elles sont fortement – mais pas exclusivement

– liées à l'intégrité du cortex frontal (Godefroy et al., 2010 ; Seniów, 2012). Ces dernières sont impliquées à la fois dans l'encodage et la récupération en mémoire (Putchá et al., 2018), impliquant une activité PFC (Cabeza, 2002 ; Habib et al., 2003b ). En ce qui concerne les confabulations, l'approche exécutive est soutenue par deux types d'arguments : l'un neuronanatomique et l'autre cognitif. Du côté neuronanatomique, le PFC semble jouer un rôle crucial dans l'apparition des confabulations (Moscovitch & Melo, 1997). Par exemple, l'examen de 79 cas de patients ayant présenté des confabulations avec diverses étiologies a montré que 81% (soit 64) avaient une lésion PFC (à droite ou à gauche ; Gilboa & Moscovitch, 2002).

Sur le plan cognitif, certains résultats antérieurs ont montré des corrélations entre les troubles exécutifs et les confabulations ; par exemple avec le nombre de persévérations (Kopelman, Ng, & Brouke, 1997). Dans leur modèle de confabulation, Gilboa et Moscovitch ont proposé que la PFC, et plus particulièrement la zone ventro-médiane, servirait de médiateur pour les confabulations en favorisant la génération d'un schéma contextuel en le comparant aux souvenirs stockés (Gilboa & Moscovitch, 2002, 2017 ; Moscovitch & Melo, 1997). Les processus de surveillance des sources n'ont pas fait l'objet d'une évaluation particulière dans notre étude. Pourtant, en ce qui concerne la récupération stratégique, nous avons utilisé des tests ME et exécutifs impliquant ce processus cognitif. En effet, le FCSRT est souvent utilisé en évaluation neuropsychologique car il permet de distinguer les trois phases de la mémoire : encodage, consolidation et récupération. En détail, un déficit de récupération correspondrait à une faiblesse du rappel libre avec une normalisation de la performance en rappel total par indiçage sémantique. De plus, pour le fonctionnement exécutif, les performances de la tâche de fluence (en particulier la condition phonologique) sont déterminées par des processus stratégiques exécutifs (Luo, Luk, & Bialystok, 2010 ; Shao, Janse, Visser, & Meyer, 2014). Étant donné que ces scores ne sont statistiquement pas différents d'un groupe à l'autre, ni corrélés avec la proportion de réponses confabulatoires, la confabulation ne peut être attribuée à un déficit de récupération stratégique. Ces

résultats sont cohérents avec les observations antérieures de patients présentant des confabulations, sans déficit exécutif (Dalla Barba, 1993 ; Dalla Barba, Nedjam, et al., 1999 ; Nedjam et al., 2004).

Une autre approche théorique propose que les confabulations pourraient résulter de déficits cognitifs multiples (Glowinski et al., 2008). Par exemple, Metcalfe et ses collègues (2007) ont proposé que les déficits exécutifs (i.e. les déficits d'extraction et d'évaluation) puissent influencer l'émergence des confabulations et que leur contenu puisse être déterminé par la mémoire ainsi que par les biais personnels émotionnels et motivationnels. En ce qui concerne l'état cognitif général de nos groupes, les participants avec une MA n'ont pas présenté de différences statistiques quant à la performance cognitive globale, qu'ils présentent ou non des confabulations (i.e. MMSE). En ce qui concerne la convergence des troubles exécutifs et des troubles mnésiques, il n'y a pas de différence entre nos deux groupes sur aucune de ces mesures.

Enfin, la dernière approche théorique postule un dysfonctionnement de l'ordre temporel sous-jacent aux confabulations (Dalla Barba, 1993, 2002 ; Dalla Barba & Boisse, 2010 ; Dalla Barba & La Corte, 2013), supposant qu'un déficit exécutif/frontal ne serait pas nécessaire. Dans ce cadre, les auteurs proposent de voir les confabulations comme un mauvais positionnement d'éléments de mémoire réels dans un contexte inadéquat. Selon la théorie de la MCTT (Dalla Barba, 2002), les patients confabulatoires confondraient un schéma de mémoire générale avec un événement spécifique (Attali et al., 2009 ; Dalla Barba, 2002 ; Dalla Barba & Boisse, 2010) à cause d'un dysfonctionnement de leur conscience temporelle (CT ; La Corte et al., 2010). Habituellement, la CT permet aux individus de s'orienter dans le présent, de se souvenir de leur passé personnel et de se projeter dans leur avenir personnel. Bien que les patients confabulateurs ont encore une CT – sans quoi ils seraient incapables de rappeler quelque événement que ce soit, même erroné, *via* un voyage mental à travers le temps –, cette dernière interagit avec des modèles stables de modifications du système nerveux au lieu de ceux liés à des événements contextuels spécifiques (Dalla Barba & Boisse, 2010 ; Dalla Barba

& La Corte, 2015; La Corte, George, & Dalla Barba, 2011; La Corte, George, Pradat-Diehl, et al., 2011). Dalla Barba et La Corte (2013) proposent que l'hippocampe soit le corrélat anatomique de la CT. Une prédiction de cette approche est que les patients confabulateurs seraient non seulement affectés dans leur capacité à se rappeler leurs souvenirs personnels du passé (i.e. ME), mais produiraient également des déclarations erronées sur leur situation actuelle et même dans la prédiction de leur avenir (Dalla Barba, 2002). Dans notre étude, les participants confabulateurs produisent beaucoup plus de confabulations non seulement dans le domaine de la ME (qui était le critère d'inclusion des groupes), mais aussi pour les questions des "Plans épisodiques", montrant que la confabulation implique souvent la temporalité personnelle dans son ensemble (voir Figure 6.1). Ces résultats sont conformes aux prévisions de la MCTT. Notre échantillon était composé de patients atteints de MA légère à modérée, une pathologie qui produit une atrophie progressive de l'hippocampe (Dubois et al., 2007, 2014; Scheltens et al., 2016). On pourrait donc s'attendre à ce que l'évolution de l'atrophie de l'hippocampe fasse non seulement baisser les performances de la ME, mais empêche également les patients de confabuler, évoluant de la perturbation à l'abolition de la CT. En ce qui concerne les scores mnésiques, nous avons utilisé deux tests neuropsychologiques classiques, à savoir le FCSRT et le ROCF, qui évaluent respectivement la modalité verbale et visuelle de la ME. De la même manière que pour le fonctionnement exécutif, aucun des scores neuropsychologiques mnésiques ne différait entre nos deux groupes MA, ce qui suggère qu'il n'y a aucune implication ou lien entre les processus mnésiques et la tendance à provoquer des confabulations.

Dans l'ensemble, nos résultats suggèrent que, dans notre population, l'apparition d'un syndrome confabulatoire ne dépend pas de la présence ou de l'absence d'un seul syndrome dysexécutif ou déficit mnésique. Cela va à l'encontre des modèles qui supposent une origine suffisante des troubles exécutifs ou mnésiques dans son apparition.

Malgré l'absence de distinction entre les participants MA avec ou sans confabulation, des différences de groupe ont été relevées dans nos données, ce qui indique,

par conséquent et comme prévu, une opposition entre les participants MA et les contrôles.

Tout d'abord, il n'existe aucun effet de groupe pour les fonctions instrumentales (excepté pour la dénomination, une différence qui pourrait refléter une faiblesse lexico-sémantique connue pour être présente dans la MA). Cette absence d'effet renvoie notamment au stade (i.e. léger à modéré) de nos groupes MA (Wang et al., 2018 ; Yesavage, Brooks, Taylor, & Tinklenberg, 1993).

Un effet de groupe significatif a été constaté pour certaines mesures mnésiques et exécutives. Pour les mesures exécutives, cette différence concernait les tâches de fluence catégorielle, mais non littérale, et le score total aux PM47. En ce qui concerne la tâche de fluence, malgré le fait que les modalités littérale et catégorielle impliquent chacune une charge frontale/exécutive, les deux peuvent être distinguées (Costafreda et al., 2006 ; Vonk et al., 2019), la fluence catégorielle impliquant une composante sémantique supplémentaire (Shao et al., 2014). Ce résultat est cohérent avec la littérature antérieure qui démontre une altération du domaine sémantique, y compris dans les premiers stades de l'évolution de la MA (Amieva et al., 2008 ; Gonzalez-Nosti, Cuetos, & Martinez, 2018 ; Grossman et al., 2003 ; Papp, Rentz, Orlovsky, et al., 2017).

En ce qui concerne les mesures de la ME, un effet de groupe significatif et des différences entre les participants MA et AS ont été constatés pour toutes les mesures, sauf pour le rappel immédiat. Premièrement, l'absence de différence dans les rappels immédiats n'est pas surprenante. En effet la MA affecte surtout la ME, qu'il faut distinguer du rappel immédiat puisqu'elle recrute divers processus et réseaux du cerveau (Casaletto et al., 2017). En ce qui concerne les différences dans la ME, encore une fois, ces résultats concordent avec la littérature et ce que l'on sait du profil cognitif de la MA (Dubois et al., 2007, 2014 ; Sarazin et al., 2007). En effet, il a été démontré qu'au cours de la MA, la mesure du rappel libre commencerait à diminuer plus tôt que pour le rappel total (Grober et al., 2000, 2018). Cette atteinte serait un marqueur de présence de l'amyloïdose (Papp, Rentz, Mormino, et al., 2017 ; Schindler et al., 2017) et exprimerait un défaut d'encodage/de

récupération en mémoire (Papp, Rentz, Mormino, et al., 2017). Il est possible qu'il y ait eu des différences dans nos données concernant les intrusions. Comme les confabulations, les intrusions appartiennent à ce que certains auteurs appellent les troubles de la ME "positifs", c'est-à-dire les distorsions de mémoire et les productions erronées (Attali et al., 2009 ; Dalla Barba & Wong, 1995 ; Dalla Barba et al., 1995). Dans le FCSRT, les intrusions sont définies comme la production, en rappel libre ou indicé, d'un item non étudié. Ces difficultés font partie du profil neuropsychologique et mnésique classique de la MA (Dubois et al., 2007, 2014). Elles sont présentes très tôt dans la maladie (Loewenstein et al., 2018 ; Thomas et al., 2018) et se sont avérées très discriminantes entre la MA et les autres maladies neurodégénératives (Teichmann et al., 2017). Puisque nos participants sont à un stade léger à modéré de la maladie d'Alzheimer, cette différence est en adéquation avec les données de la littérature.

En résumé, en ce qui concerne les différences entre nos participants contrôles et MA, nos résultats sont conformes aux connaissances antérieures sur le profil cognitif de la MA.

Dans l'ensemble, les participants contrôles ont produit peu de confabulations, mais il y avait deux domaines dans lesquels ils avaient tendance à produire des réponses plus confabulatoires, à savoir les questions "Je ne sais pas" (épisode et sémantique). Ces résultats confirment également des recherches antérieures utilisant la CB chez des personnes en bonne santé (Dalla Barba, Guerin, et al., 2018). Dalla Barba et ses collègues (2018) expliquent que ce comportement peut s'expliquer par une tendance naturelle à répondre aux questions, même lorsque la réponse n'est pas disponible.

Cette étude présente certaines limites, notamment en ce qui concerne l'échantillon de patients confabulateurs, avec seulement 8 patients MA concernés. De plus, notre groupe ne comprend que des patients atteints d'un syndrome confabulatoire modéré. En effet, les confabulations ne sont pas un symptôme très fréquent chez les patients atteints de la MA. Ainsi, comme Venneri, Mittolo et Marco (2016) l'ont observé, il faut être prudent dans la généralisation de ces conclusions concernant

les confabulations en général.

En conclusion dans notre étude, en accord avec différents modèles de confabulations, nous avons cherché à déterminer si un syndrome confabulateur de la MA légère à modérée pouvait émerger d'un syndrome mnésique ou exécutif unique. En ne parvenant pas à démontrer une différence statistique entre le profil cognitif de nos participants selon la présence ou l'absence de confabulations, nos résultats semblent mettre en doute les modèles cognitifs de confabulations qui postulent que ces symptômes seraient issus d'un trouble exécutif isolé. D'autre part, en démontrant que les participants confabulateurs produisent significativement plus de confabulations épisodiques, en ce qui concerne les dimensions passées et futures, nos résultats soutiennent une vision de la confabulation à travers le prisme de la conscience temporelle.

**Table 6.3** – Performances à la Batterie de Confabulations

Type	MA C+	MA C-	AS	Pvalues	MA C+ vs MA C-	AS vs MA C+	AS vs MA C-
Mémoire Sémantique Personnelle	0 (0, 7.35)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0.005*	0.210	0.005*	0.280
Mémoire Épisodique	0 (0, 3.33)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0.806	1.000	0.806	0.806
Orientation Spatio-Temporelle	3.35 (0, 6.7)	0 (0, 6.7)	0 (0, 0)	0.004*	1.000	0.004*	0.004*
Mémoire Sémantique — Langage	0 (0, 0)	6.7 (0, 11.65)	0 (0, 6.7)	0.280	0.410	1.000	0.292
Mémoire Sémantique Générale — Récente	0 (0, 6.7)	0 (0, 6.7)	0 (0, 0)	0.137	1.000	0.561	0.137
Mémoire Sémantique Générale — Contemporaine	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	1.000	1.000	1.000	1.000
Mémoire Sémantique Générale — Historique	13.3 (11.65, 21.68)	0 (0, 5.03)	0 (0, 0)	<0.001*	0.003*	<0.001*	0.003*
Projections Sémantiques	26.7 (20, 26.7)	0 (0, 6.7)	0 (0, 0)	<0.001*	<0.001*	<0.001*	0.002*
Projections Épisodiques	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0 (0, 0)	0.627	1.000	0.627	0.627
« Je ne sais pas » Sémantiques	0 (0, 0)	6.7 (0, 13.3)	6.7 (0, 6.7)	0.365	0.365	0.365	1.000
« Je ne sais pas » Épisodiques	6.7 (0, 16.65)	6.7 (0, 13.3)	13.3 (6.7, 13.3)	1.000	1.000	1.000	1.000
Total	6.2 (5.17, 6.78)	3.5 (2.4, 4.7)	1.2 (1.2, 2.9)	0.007*	0.084	0.015*	0.084

*Note :*

Médiane (Premier quartile [Q1], Troisième quartile [Q3]). MA = Maladie d'Alzheimer, AS = Âgés Sains. C+ = Syndrome Confabulatoire. C- = Absence de Syndrome Confabulatoire.



**Table 6.4** – Profil cognitif des participants MA avec et sans confabulations.

Mesures	MA C+	MA C-	AS	Pvalues	MA C+ vs MA C-	AS vs MA C+	AS vs MA C-
MMSE	22.5 (21, 23.25)	23.5 (21, 27.75)	29 (28, 30)	<0.001*	1.000	<0.001*	<0.001*
Empan de Chiffres - Endroit	5 (5, 5)	6 (5, 7)	6 (5, 7)	0.513	1.000	0.513	1.000
Empan de Chiffres - Envers	4 (3.5, 4.5)	4 (3, 4)	4 (4, 5)	1.000	1.000	1.000	1.000
FCSRT - Rappel Libre	15 (10.5, 16.5)	14 (9, 22)	32.5 (27.25, 36)	<0.001*	1.000	0.003*	<0.001*
FCSRT - Rappel Total	27 (20.5, 39.5)	35 (28, 42)	46.5 (45, 47)	<0.001*	1.000	0.040*	<0.001*
FCSRT - Intrusions	2 (2, 8)	2 (1, 4)	0 (0, 1)	0.002*	1.000	0.080	0.002*
FCSRT - Rappel Libre Différé	2 (0, 4)	5 (1, 7)	12.5 (11, 14)	<0.001*	0.894	0.002*	<0.001*
FCSRT - Rappel Total Différé	9 (4, 14.75)	12 (10, 14)	16 (16, 16)	<0.001*	1.000	<0.001*	<0.001*
ROCF - Memoire	3 (1, 10.5)	7 (4.5, 14)	17 (14.75, 24)	0.002*	1.000	0.010*	0.010*
ROCF - Copie	33 (30.75, 34)	34 (29.75, 35)	35 (33, 36)	1.000	1.000	1.000	1.000
BREF	13 (11.5, 15)	15 (13, 16)	17 (16, 18)	0.005*	1.000	0.016*	0.016*
Mill-Hill	23.5 (23, 27)	22.5 (14, 28.5)	29 (25, 31)	0.210	1.000	0.571	0.210
PM47	23.5 (21.25, 25.75)	22 (17.5, 25.5)	32 (28, 34)	<0.001*	1.000	0.054	<0.001*
Fluence Catégorielle - Fruits	7 (6.25, 10)	11 (8.5, 12)	16 (13.25, 18)	<0.001*	0.229	0.003*	<0.001*
Fluence Catégorielle - Couleurs	9 (7.5, 9.75)	10 (9, 11)	13.5 (11.25, 15)	<0.001*	0.968	0.007*	<0.001*
Fluence Catégorielle - Oiseaux	6 (3.75, 6)	6 (5, 10)	13 (10, 15)	<0.001*	1.000	0.002*	<0.001*
Fluence Littérale - P	12 (7, 16)	11 (8, 12)	14.5 (13, 17)	0.012*	1.000	1.000	0.012*
Fluence Littérale - F	7 (6, 9)	8 (7, 12)	12 (7.5, 15.75)	1.000	1.000	1.000	1.000
Fluence Littérale - L	8 (7, 11)	8 (7, 11)	11 (9.25, 15)	0.612	1.000	1.000	0.612
Dénomination (BECS - GRECO)	37 (37, 38)	38 (31.5, 38.75)	40 (39, 40)	0.001*	1.000	0.010*	0.003*

*Note :*

Médiane (Premier quartile [Q1], Troisième quartile [Q3]). MA = Maladie d'Alzheimer, AS = Âgés Sains. C+ = Syndrome Confabulatoire. C- = Absence de Syndrome Confabulatoire. FCSRT = Free and Cued Reminding Selective Test. BREF = Batterie Rapide d'Efficiency Frontale. PM47 = Raven's Colored Progressive Matrices.

# Chapitre 7

## Étude 2 : Intrusions et Fausses Reconnaissances

### 7.1 Introduction

Ainsi que nous l'avons démontré dans la précédente étude, les confabulations peuvent être présentes dans la MA clinique et ne semblent pas relever d'une atteinte primaire d'une faiblesse cognitive primaire (i.e. exécutive et/ou épisodique). De plus, les confabulations ne semblent présenter qu'une faible fréquence d'apparition. Or, d'autres types d'erreurs mnésiques sont plus fréquemment observées dans le profil cognitif classique de la MA, notamment les intrusions et les fausses reconnaissances.

Dans son évaluation neuropsychologique, la MA clinique est caractérisée au premier plan par une atteinte prépondérante des performances aux tests évaluant les capacités de mémoire épisodique (Dubois et al., 2014; McKhann et al., 2011). Cette perturbation serait en effet à la fois la plus importante (Reed et al., 2007) et la plus précoce du tableau cognitif (Baudic et al., 2006; Hodges, 2006; Jagust, 2018). Le profil particulier d'atteinte épisodique des patients atteints de MA est très connu et identifiable en pratique clinique courante. Ce dernier consiste principalement en une moindre performance de récupération spontanée d'informations préalablement encodées et pour laquelle un indice catalysant le processus epho-

rique s'avère insuffisant en comparaison avec les performances des sujets normaux (Amieva, Andrieu, et al., 2007 ; Dubois et al., 2010, 2007, 2014 ; Ergis & Eusop-Roussel, 2008, 2008 ; Sarazin et al., 2007). C'est ce qu'on appelle communément le syndrome amnésique de type hippocampique (Dubois & Albert, 2004), lequel semble constituer un élément clinique fiable dans le cadre d'une démarche diagnostique (i.e. sensibilité maximale pour une bonne spécificité – soit environ 75% – ; Dubois et al., 2007, 2014). On retrouve également un défaut de stockage et une importante labilité de l'information se traduisant par une perte après délai (Amieva, Andrieu, et al., 2007 ; Ergis & Eusop-Roussel, 2008). Sur le plan biologique, de nombreuses recherches mirent en évidence les faibles performances épisodiques des patients MA en lien avec l'atteinte structurelle et fonctionnelle des régions temporales médianes. Plus précisément, de nombreux travaux démontrent un lien direct entre l'intégrité des structures hippocampiques d'une part, et la gravité du syndrome amnésique d'autre part (Dubois, 2018 ; Sarazin et al., 2007 ; Scheltens et al., 1995, 1992).

Outre les performances de rappel, un autre élément participe au profil classique de la MA, à savoir la présence de très nombreuses intrusions (Fuld et al., 1982 ; Libon et al., 2011 ; Loewenstein et al., 1991 ; Manning et al., 1996). Dans les études sur la MA comme sur la mémoire en général, les travaux portant sur l'oubli plutôt que sur les erreurs sont éminemment plus nombreuses (Richards & Frankland, 2017). Les intrusions peuvent être définies comme la réponse incorrecte ou inappropriée d'un patient lorsqu'il lui est demandé de rappeler tout ou partie d'un corpus préalablement acquis (Fuld et al., 1982 ; Loewenstein et al., 1991 ; Manning et al., 1996). En situation clinique, dans une tâche de rappel d'un matériel verbal par exemple, cela reviendrait à citer, spontanément ou en réponse à un indice, un item n'appartenant pas à la liste préalablement encodée. Dans le cas de patients MA, des recherches antérieures ont par ailleurs démontré que ce type d'erreurs surviendrait préférentiellement en situation de rappel indicé, soit en réponse à un indice sémantique (Dalla Barba & Wong, 1995 ; Dalla Barba et al., 1995). À noter que les intrusions ne sont pas l'apanage des patients atteints

de MA. On retrouve en effet leur présence dans d'autres pathologies, y compris neurodégénératives<sup>1</sup>. Néanmoins, de récentes recherches semblent démontrer que les intrusions sont particulièrement présentes dans la MA, soit significativement plus que dans les autres pathologies en question (83% de sensibilité et 72% de spécificité pour un nombre d'intrusions  $\geq 4$ ), ce quel que soit le stade clinique des patients en question (Teichmann et al., 2017). Ces données, s'ajoutant à celles de la littérature, semblent ainsi confirmer la valeur diagnostique de cette métrique comme un marqueur sensible de la MA (Fuld et al., 1982 ; Manning et al., 1996)<sup>2</sup>.

Sur le plan biologique, le nombre d'intrusions semble particulièrement lié aux différentes mesures (structurelles et/ou fonctionnelles) associées aux régions temporales internes – hippocampiques en particulier (Lee et al., 1988). Néanmoins, relativement peu de recherches furent réalisées jusqu'à aujourd'hui sur ce sujet. Une étude menée par Desgranges et collaborateurs (2002) confronta des patients MA à une épreuve de rappels verbaux inspirée du FCSRT conjointement à des mesures d'imagerie cérébrale fonctionnelle (TEP-FDG). Ces auteurs mirent en évidence une production d'intrusions non sémantiquement liées plus importante en rappel libre. Ils démontrèrent également une relation significative entre les intrusions survenant en rappel libre et le métabolisme des régions frontales (gyrus frontal supérieur droit), et au contraire un lien entre le nombre d'intrusions en rappel indicé et le métabolisme du cortex entorhinal gauche. Autrement dit, ces derniers semblent distinguer un pattern cérébral différent pour les deux types d'intrusions. Le lien entre les intrusions en rappel indicé et les régions temporales internes pourrait expliquer leur présence particulièrement prégnante dans le cadre de la MA dans laquelle ces régions sont précocement affectées. Par ailleurs, dès les années 1980, Fuld et collaborateurs (1982) avaient déjà mis en évidence un lien entre le nombre d'intrusions d'une part, et certaines lésions caractéristiques de la MA (i.e. l'atteinte cholinergique et les plaques amyloïdes lors d'autopsies) d'autre

---

1. Des intrusions sont en effet observées chez des patients atteints de maladie de Parkinson (Helkala, Laulumaa, Soininen, & Riekkinen, 1989 ; Rouleau et al., 2001), Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale (Rouleau et al., 2001), maladie de Huntington (Jacobs, Salmon, Tröster, & Butters, 1990) ou encore syndrome de Korsakoff (Irle, Kaiser, & Naumann-Stoll, 1990).

2. Mais voir Gainotti & Marra (1994).

part.

Les intrusions, classiquement décrites, ne sont cependant pas les seules erreurs mnésiques souvent retrouvées dans les profils des patients MA. Outre les confabulations dont nous avons déjà parlé, l'on trouve aussi la présence de très nombreuses interférences (Libon et al., 2011) ainsi que de fausses reconnaissances.

Concernant les fausses reconnaissances, ces dernières peuvent être définies comme la reconnaissance erronée d'un item non présenté en phase d'encodage, que celui-ci soit ou non lié au matériel cible. Là encore, de nombreux résultats antérieurs semblent confirmer la présence significative de ce type de troubles chez les patients atteints de MA (Barbeau et al., 2004, 2008; Drolet et al., 2014; Dubois, 2018; Gainotti & Marra, 1994; Libon et al., 2011). Ce type d'erreur serait neurologiquement lié, de manière très précoce dans la chronologie de la MA, au dysfonctionnement des régions parahippocampiques (Barbeau et al., 2004, 2008). Les interférences peuvent être définies comme un défaut de source, soit l'attribution erronée d'un item à un contexte d'apprentissage quand celui-ci provient au contraire d'un autre corpus que celui qu'il doit restituer (Loewenstein et al., 2018). Ce corpus peut être chronologiquement antérieur à l'apprentissage, l'on parle alors d'interférence proactive, ou bien postérieur (c'est-à-dire intercalé entre l'apprentissage et le rappel), l'on parle alors d'interférence rétroactive (Koen & Rugg, 2016). Bien que les interférences – proactives (Butters, Granholm, Salmon, Grant, & Wolfe, 1987; Crocco et al., 2018; Thomas et al., 2018) comme rétroactives (Thomas et al., 2018) – soient présentes dans la MA clinique, cette étude se concentrera plus particulièrement sur les intrusions et les fausses reconnaissances.

Ainsi donc, comme nous l'expliquions, si certains travaux existants tendent à montrer la présence particulièrement importante d'erreurs mnésiques dans la MA clinique, ces derniers demeurent moins nombreux que ceux concernant l'oubli. De fait, les connaissances concernant les processus cognitivo-biologiques présidant à leur apparition demeurent vagues. Pour notre présente étude, nous allons tenter de déterminer les principaux facteurs favorisant l'apparition de ces troubles. Dans un premier temps, nous tenterons d'analyser les corrélats cognitifs de ces indices.

Certains postulats supposent en effet une origine exécutive à ce type d'erreurs (soit un défaut de contrôle de la source ou des processus liés à la récupération en mémoire à long terme par exemple) (MacDuffie, Atkins, Flegal, Clark, & Reuter-Lorenz, 2012; Moscovitch & Melo, 1997; Salmon & Bondi, 2009; Schnider & Ptak, 1999), ou une composante mnésique liée à la reconsolidation (Alberini, 2011; Bonin & De Koninck, 2015; Dudai et al., 2015; McKenzie & Eichenbaum, 2011; Roediger, 2001). Les données semblent ainsi encore insuffisantes pour déterminer de quelle affection ces erreurs découlent (Klingmüller, Caplan, & Sommer, 2017). Par ailleurs, outre d'éparses données biologiques, relativement peu de travaux tentent d'appréhender les corrélats anatomo-cliniques de ce type de mesures. Nous allons ainsi également tenter d'appréhender les liens entre la survenue des erreurs mnésiques et différents éléments biologiques affectés dans la MA. Pour notre étude, nous confronterons trois groupes de patients, à savoir des patients atteints de MA, de Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale à variante frontale (DLFT-vf) ou de Démence à Corps de Lewy (DCL). La DLFT-vf fut choisie car présentant un profil associant une atteinte exécutive généralement sans atteinte épisodique (Kamath, Chaney, Deright, & Onyike, 2018; Rascovsky et al., 2011) – soit cognitivement opposé à la MA. La DCL fut quant à elle sélectionnée car exprimant souvent les deux types d'atteintes cognitives (i.e. exécutives et épisodiques) (McKeith et al., 2017; Tröster, 2008). Ainsi, la confrontation de ces entités permettra de distinguer quels éléments cognitifs sont associés à la présence d'erreurs mnésiques. Par ailleurs, ces trois pathologies proposent des profils biologiques également très différents.

## 7.2 Matériel et Méthodes

### 7.2.1 Population

Nos patients furent sélectionnés au sein de la cohorte ClinAD. Il s'agit d'une cohorte rétrospective de patients rencontrés dans le cadre de la pratique courante. L'intégralité de ces patients fut ainsi évaluée à l'Institut de la Mémoire et de

**Table 7.1** – Valeurs démographiques des participants issus de la Cohorte ClinAD.

Variables	MA	DLFT.vf	DCL	pvals
N	89	38	22	
Age	69.24 ± 8.9	66.96 ± 10.59	70.23 ± 6.55	0.541
Sexe	57 (64.04%)	14 (36.84%) a**	8 (36.36%) a*	0.005**
Education	11.58 ± 4.12	11.5 ± 4.65	12.95 ± 3.43	0.838

*Note :*

Moyenne ± Écart-type. MA = Maladie d’Alzheimer ; DFT-vf = Dégénérescence Lobaire Fronto Temporale - Variante Frontale ; DCL = Démence à Corps de Lewy. Analyse statistique = Kruskal-Wallis (Pvalue), Pairwise Wilcoxon/Chi-square. a = vs MA ; b = vs DLFT-vf ; \* =  $p < 0.05$  ; \*\* =  $p < 0.01$  ; \*\*\* =  $p < 0.001$

la Maladie d’Alzheimer (IM2A, Département de Neurologie, Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris). Les dossiers furent ensuite compilés rétrospectivement (pour une présentation exhaustive de la population voir Teichmann et al., 2017).

Les dossiers furent sélectionnés pour intégrer la cohorte selon plusieurs critères. Pour commencer, les participants devaient avoir un diagnostic défini par l’équipe pluridisciplinaire du centre. N’étaient également retenus que les participants démontrant un profil typique (quasiment prototypique) de la pathologie (selon les critères diagnostiques). Enfin, des mesures du LCR devaient être disponibles pour chaque patient.

Plusieurs syndromes furent ainsi inclus dans la cohorte (e.g. dépression, maladie de Parkinson, MA). Pour notre étude, nous avons choisi de nous concentrer sur trois pathologies, à savoir les participants identifiés comme souffrant d’une MA, d’une DLFT-vf ou d’une DCL. Concernant les différents critères d’inclusion dans l’étude, les participants devaient remplir les critères diagnostiques publiés dans la littérature. Pour les participants MA, le diagnostic était ainsi effectué sur la base du phénotype clinique issu des critères de l’IWG-2 (Dubois et al., 2014). Ainsi les patients devaient-ils présenter un syndrome amnésique de type hippocampique (Dubois & Albert, 2004) associé ou non à d’autres troubles cognitifs (i.e. troubles phasiques, praxiques, gnosiques ou exécutifs). De la même façon, le diagnostic de DLFT-vf fut posé selon les critères de Rascovsky et collaborateurs (2011). Ces

critères retiennent au premier plan un phénotype clinique marqué par la présence de modifications comportementales (i.e. désinhibition, apathie, modification des comportements alimentaires) et/ou cognitives (i.e. troubles de la cognition sociale et du fonctionnement exécutif<sup>3</sup>). Enfin, pour cette étude, le diagnostic de DCL était posé selon les critères de 2005 (McKeith et al., 2005). Sur le plan clinique, ces derniers retiennent principalement la présence d'un syndrome démentiel, c'est-à-dire une atteinte cognitive suffisante pour induire une gêne dans les activités de la vie quotidienne. Cette perturbation peut concerner la mémoire mais également les fonctionnements exécutif, attentionnel et visuospatial. D'autres critères (e.g. parkinsonisme, fluctuations attentionnelles, hallucinations visuelles, troubles du sommeil paradoxal, dysautonomie) sont également pris en compte.

Pour notre étude, étant donné l'importance de certaines données, notamment cognitives (e.g. Intrusions au FCSRT), nous avons exclu les participants présentant des données manquantes pour nos scores d'intérêt. Notre échantillon final se compose ainsi de 149 participants, soit 89 participants diagnostiqués MA, 38 DLFT-vf et 22 DCL. Les différentes données démographiques sont exposées dans le tableau 7.1.

## 7.2.2 Mesures Cognitives

Pour notre étude, nous avons sélectionné ou recherché diverses mesures en lien avec les différents champs cognitifs impliqués dans nos hypothèses opérationnelles. Ainsi, trois tests furent principalement sélectionnés.

Pour commencer, nous nous sommes intéressés au FCSRT (Grober & Buschke, 1987). Pour notre travail, nous avons extrait trois données différentes de ce test. Tout d'abord concernant les erreurs, nous avons utilisé le nombre total d'intrusions et de fausses reconnaissances. Ces deux mesures constituaient nos variables d'intérêt. Par ailleurs, concernant l'aspect performatif de la mémoire, plusieurs variables ont été choisies. Nous avons sélectionné divers scores, dont la mesure

---

3. À noter que les critères retiennent également une préservation "relative" de la mémoire épisodique – critère souvent remis en question (Bertoux et al., 2013; Hornberger & Piguet, 2012) – et du fonctionnement visuo-spatial.



du rappel total – soit la somme d’items correctement rappelés au cours des trois phases de rappels totaux immédiats (/48). Concernant la sphère exécutive, nous avons choisi de ne conserver que le score de la BREF (Dubois et al., 2000). Ce dernier, très utilisé en pratique clinique courante face à des patients âgés avec suspicion de pathologie neurodégénérative, offre l’avantage d’une mesure unique et sensible d’un dysfonctionnement exécutivo-frontal. Enfin, le *Mini-Mental State Examination* (MMSE; Folstein et al., 1975) fut utilisé en guise de mesure de l’efficacité cognitive globale.

### 7.2.3 Mesures du Liquide Céphalo-Rachidien

Le LCR des participants fut analysé par le département de biochimie clinique du Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière. Plusieurs mesures étaient ainsi recueillies, à savoir les concentrations de protéine Tau totale (T-Tau), de Tau phosphorylée (P-Tau) et de peptide amyloïde (1-42;  $A\beta$ ). De plus, un ratio fut calculé, soit la quantité de protéine Tau totale sur la concentration d’amyloïde (P-Tau/ $A\beta$ ). Le détail des procédures d’extraction et calculs des indices est exposé dans un précédent travail (Teichmann et al., 2017). Concernant les différents indices du LCR, ces derniers ont déjà pu faire l’objet de nombreuses études et leur intérêt – tant de par leur spécificité que sensibilité – fut déjà largement démontré dans le cadre du diagnostic de MA (Mufson, Ikonovic, et al., 2016; soit des sensibilité et spécificité entre 85% et 90%; Scheltens et al., 2016). Comme nous l’avons exposé précédemment, le profil biologique de la MA associe classiquement une concentration affaiblie d’amyloïde d’une part et une sur-représentation de protéine Tau (tant dans sa mesure totale que phosphorylée; Scheltens et al., 2016) d’autre part.

Concernant la concentration d’amyloïde dans le LCR, c’est plus précisément la quantité d’ $A\beta_{42}$  qui est diminuée dans le LCR et qui est à rechercher pour le diagnostic de MA (Dubois et al., 2016; Jack et al., 2010). Du côté de la protéine Tau, ce serait plus spécifiquement l’augmentation de la présence de P-Tau qui serait spécifique d’une pathologie d’Alzheimer (Dubois et al., 2016; Jack et al.,

2010) ; les protéines Tau non phosphorylées étant principalement liées à la présence indifférenciée d'une atteinte cérébrale (Jack et al., 2010 ; Scheltens et al., 2016). À noter que ces deux versant,  $A\beta$  et Tau, sont très corrélés dans la MA (Dubois et al., 2014 ; Mufson, Ikonovic, et al., 2016).

**Table 7.2** – Valeurs des mesures du LCR par groupe.

Variabes	MA	DLFT-vf	DCL	Pvalue
NA	89	38	22	
Amyloïde (AB)	386.45 ± 118.91 [155 ; 706]	691.13 ± 264.89 [234 ; 1441] a***	461.73 ± 219.34 [141 ; 1110] b***	0.462
Protéine Tau Total	671.86 ± 274.84 [173 ; 1200]	279.71 ± 207.22 [79 ; 1200] a***	308.5 ± 175.07 [98 ; 785]	0.225
Tau Phosphorylée (PTau)	89.26 ± 35.15 [36 ; 212]	40.32 ± 23.27 [17 ; 135] a***	47.5 ± 22.03 [17 ; 107]	0.129
Ratio PTau/AB	0.25 ± 0.11 [0.12 ; 0.65]	0.07 ± 0.08 [0.03 ; 0.42] a***	0.13 ± 0.11 [0.04 ; 0.57] b***	0.461

*Note :*

Moyenne ± Écart-type [Min ; Max]. MA = Maladie d'Alzheimer ; DFT-vf = Dégénérescence Lobaire Fronto Temporale - Variante Frontale ; DCL = Démence à Corps de Lewy. Analyse statistique = Kruskal-Wallis (Pvalue), Pairwise Wilcoxon. a = vs MA ; b = vs DLFT-vf ; \* = p < 0.05 ; \*\* = p < 0.01 ; \*\*\* = p < 0.001

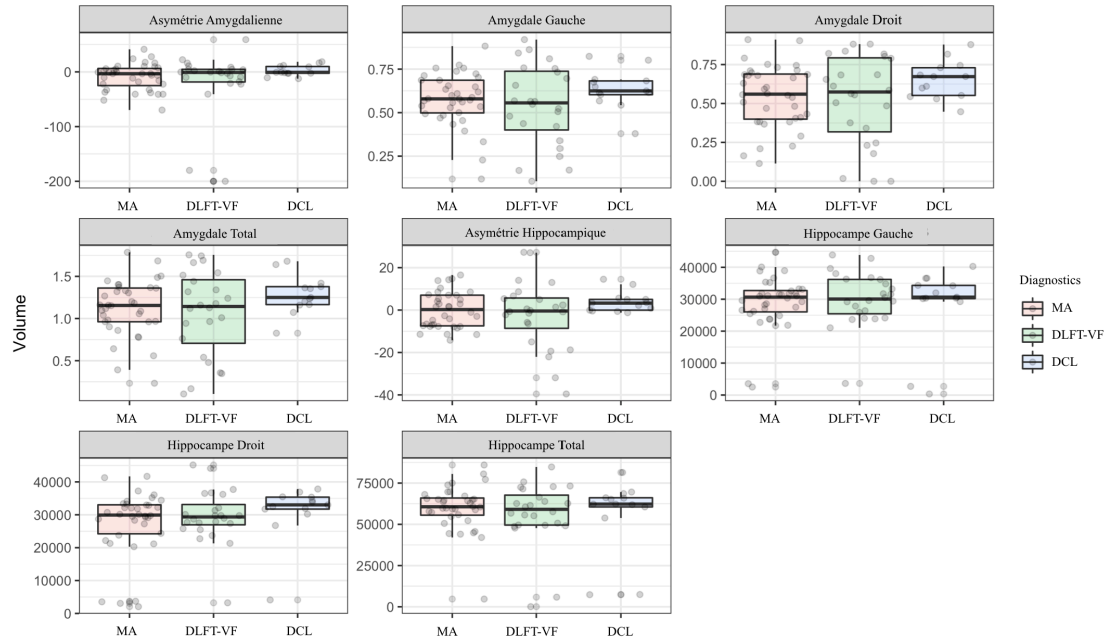


Figure 7.1 – Volumétrie des différentes ROIs

### 7.2.4 Volumétrie Cérébrale

La plupart des patients inclus dans la cohorte ClinAD avaient bénéficié d’une imagerie cérébrale structurale (i.e. IRM). L’ensemble des imageries fut réalisé *via* une machine 3T. Les participants avec des lésions vasculaires trop importantes (i.e. Fazekas  $> 2$ ), pouvant influencer sur l’expression cognitive et donc gêner l’interprétation des résultats, furent exclus. Au total, nous disposons des séquences de 73 patients issus de l’échantillon original ; soit 36 patients diagnostiqués MA, 24 souffrant de DLFT-vf et 13 présentant un diagnostic de DCL. Les séquences T1 furent ensuite analysées *via* le logiciel VolBrain (<https://volbrain.upv.es>), ce afin d’extraire des indices volumétriques de différentes régions d’intérêt (*Regions Of Interest*, ROI). Parmi les différentes régions à disposition *via* cette procédure de segmentation, nous avons plus particulièrement extrait les volumes de certaines régions temporales internes, à savoir l’hippocampe et l’amygdale, de manière bilatérale. Les volumes consécutifs furent ensuite normalisés sur la base du volume intra-crânien total (voir Fig. 7.1).

### 7.2.5 Analyses Statistiques

Comme dans les études précédentes, les analyses statistiques ont été effectuées avec R 3.5.2 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

Pour commencer, afin de détecter l'existence de différences potentielles entre les groupes, le test de Kruskal-Wallis a été effectué pour les mesures numériques et le test du Chi2 pour les mesures catégorielles. Pour comparer les groupes deux à deux, des tests de Wilcoxon ont été réalisés pour les variables quantitatives (i.e. *pairwise-wilcoxon*) et des Chi2 pour les variables catégorielles (i.e. *pairwise-Chi-square*). La méthode de Holm a été appliquée pour correction de comparaisons multiples.

Afin d'étudier les relations entre les différentes mesures cognitives et biologiques, des coefficients de corrélations de Spearman ont été calculés.

Par la suite, trois modélisations ont été réalisées afin d'étudier les variations du nombre d'intrusions et fausses reconnaissances en fonction des groupes cliniques. La première évaluait l'impact des performances cognitives, à savoir le score total de la BREF (pour le fonctionnement exécutif), le rappel total du FCSRT (pour le fonctionnement mnésique) et le score du MMSE (pour le fonctionnement global). La seconde rendait compte de l'influence des marqueurs de la MA dans le LCR. La troisième et dernière évaluaient l'impact de la volumétrie de l'amygdale et de l'hippocampe estimée avec différents indicateurs (asymétrie, droit, gauche, moyenne). Nous avons également intégré l'interaction entre la volumétrie et le diagnostic. La significativité de cette interaction revient à dire que l'effet du volume sur la variable indépendante varie en fonction du diagnostic attribué à l'individu.

Pour chacune des modélisations, deux régressions de Poisson étaient estimées avec comme variable cible le nombre d'intrusions, puis de fausses reconnaissances. Étant donné le déséquilibre des groupes quant à la variable genre, cette dernière a été ajoutée en covariable du premier modèle. Pour l'ensemble des modélisations proposées ici, une correction *via* la méthode de Benjamini-Hochberg (Benjamini & Hochberg, 1995) pour comparaisons multiples a été appliquée afin de contrôler l'erreur de type 1.

Pour les analyses corrélationnelles, nous avons utilisé le *package* `psycho` (Makowski, 2018). Pour la représentation graphique des résultats des modélisations, le calcul des moyennes marginales<sup>4</sup> fut effectué *via* le *package* `emmeans` (Russell, 2019).

## 7.3 Résultats

### 7.3.1 Différences Démographiques

Les résultats des comparaisons démographiques sont présentés dans le tableau 7.1. Ainsi que l'on peut le voir, aucune différence significative n'apparaît entre les trois groupes concernant les variables numériques, soit l'âge et le niveau socio-culturel (calculé *via* le nombre d'années de scolarisation). Concernant la variable sexe, il apparaît une différence significative dans le sens où le groupe de patients MA comprenait proportionnellement plus de femmes que les deux autres (différence non significative entre les groupes DLFT-vf et DCL).

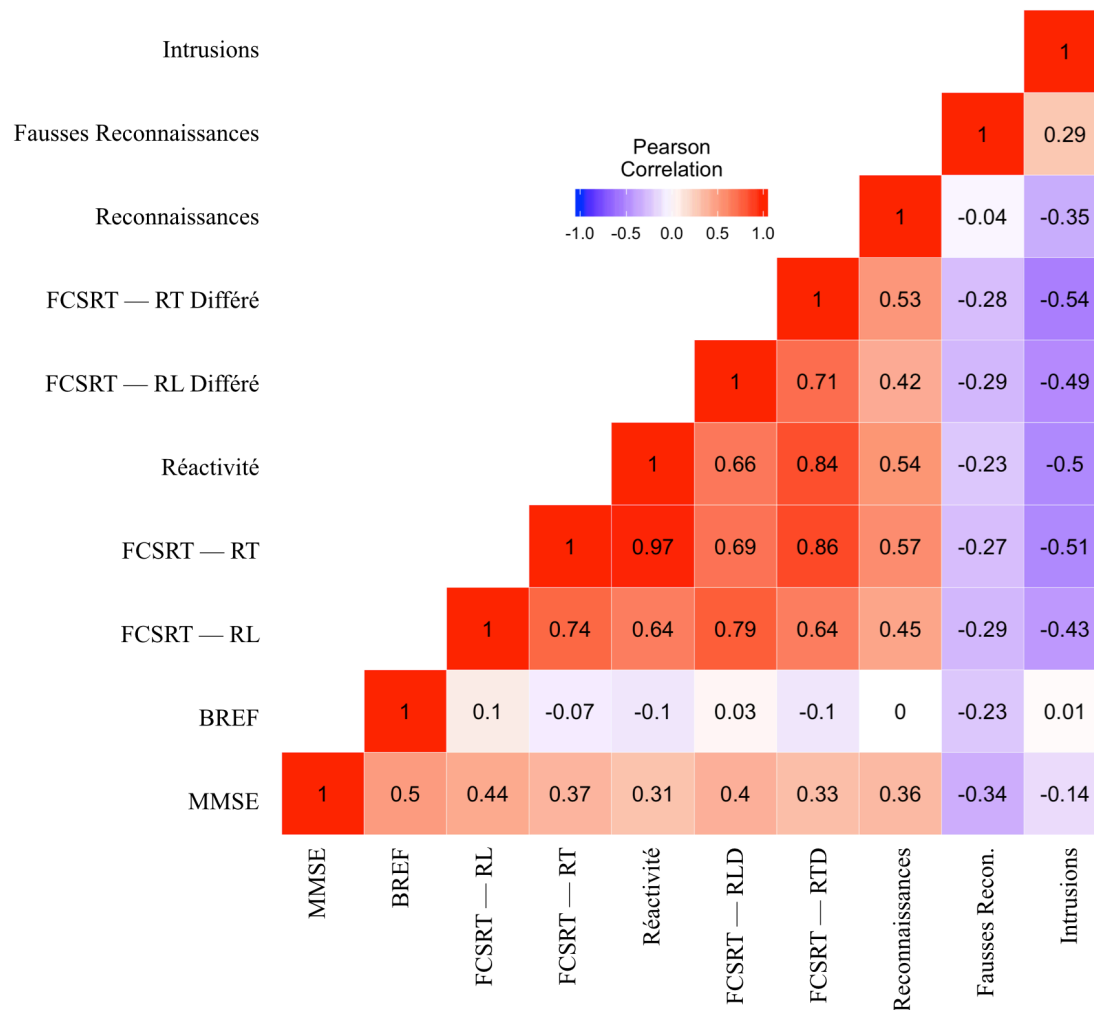
### 7.3.2 Analyses Comportementales

En premier lieu, nous avons étudié les liens entre les variables d'intérêt, à l'aide du test du coefficient de corrélation de Spearman, avec correction de la multiplicité par la méthode de Benjamin-Hochberg (les résultats sont présentés dans la Fig. 7.2).

Concernant les fausses reconnaissances pour commencer, les résultats mettent en évidence une corrélation négative significative avec le score total du MMSE ( $r = -0.34$ ,  $p < 0.001$ ). Par ailleurs, aucune corrélation significative n'est retrouvée avec le score exécutif de la BREF et d'autres corrélations sont à signaler avec plusieurs mesures mnésiques, dont les valeurs de rappel ( $r$  entre  $-0.23$  et  $-0.29$ , tous les  $p < 0.05$ ) et le nombre total d'intrusions ( $r = 0.29$ ,  $p < 0.01$ ).

---

4. Basées sur le modèle et non les données brutes, les moyennes marginales estimées (*estimated marginal means*) correspondent à la réponse moyenne pour chaque facteur indépendamment, corrigé de l'influence des autres facteurs implémentés dans le modèle (Searle, Speed, & Milliken, 1980).



**Figure 7.2** – Corrélations entre les différentes variables cognitives

Concernant les intrusions à présent, on retrouve également des corrélations significatives négatives ( $r$  entre -0.36 et -0.54, tous les  $p < 0.001$ ). On ne trouve en revanche pas de corrélations significatives entre le nombre total d'intrusions et les scores du MMSE ( $r = -0.15$ ,  $p > 0.05$ ) ainsi que de la BREF ( $r = 0.01$ ,  $p > 0.05$ ).

Les résultats des modèles concernant l'impact des performances cognitives sur le nombre d'erreurs mnésiques sont présentés dans le tableau 7.3.

Les modélisations mettent en évidence une différence significative du nombre d'intrusions entre les différents groupes ( $p < 0.001$ ). En effet, les patients MA font en moyenne cinq intrusions de plus que les deux autres groupes (différence moyenne = -5.1,  $p < 0.001$  pour les DLFT-vf, et -5.8,  $p < 0.001$  pour les DCL).

**Table 7.3** – Modélisations explicatives des erreurs mnésiques entre les groupes.

Diagnostic	Intrusions	Fausse Reconnaissances
MA	8.21 ± 6.82 [0 ; 35]	1.98 ± 3.27 [0 ; 13]
DLFT-vf	3.13 ± 5.75 [0 ; 28]	1.89 ± 4.72 [0 ; 25]
DCL	2.41 ± 2.44 [0 ; 9]	0.68 ± 1.32 [0 ; 5]
Sexe	<0.001*	0.182
MMSE	0.024*	0.001*
BREF	0.008*	0.002*
RT	<0.001*	<0.001*
Diagnostic	<0.001*	0.001*
DLFT-vf x MA	<0.001* (-5.08)	0.992 (-0.08)
DCL x MA	<0.001* (-5.8)	0.272 (-1.3)
DCLxDLFT-vf	0.898 (-0.72)	0.404 (-1.21)

*Note :*

Moyenne ± Écart-type [Min ; Max]. MA = Maladie d'Alzheimer ; DFT-vf = Dégénérescence Lobaire Fronto Temporale - Variante Frontale ; DCL = Démence à Corps de Lewy ; MMSE = Mini Mental State Examination ; BREF = Batterie Rapide d'Efficiency Frontale ; RT = Rappel Total (FCSRT). Analyse statistique = Régression linéaire.

Aucune différence significative n'est relevée entre les patients DLFT-vf et DCL (différence moyenne = -0.72,  $p = 0.898$  ; voir Fig. 7.3). Les trois indices cognitifs (i.e. BREF, RT et MMSE) entretiennent une relation négative avec le nombre d'intrusions (tous les  $p < 0.01$ ). Ainsi, un score supérieur à ces épreuves est lié à un nombre moindre d'intrusions, et inversement.

Concernant les fausses reconnaissances, le pattern apparaît identique avec toutefois une absence d'effet du sexe ( $p > 0.05$ ). À noter une tendance semblant indiquer la présence de ce type d'erreurs préférentiellement chez les patients souffrant d'une DLFT-vf par rapport aux autres groupes.

### 7.3.3 Mesures du Liquide Céphalo-Rachidien

Les corrélations entre les erreurs mnésiques d'une part et les valeurs biologiques du LCR d'autre part sont présentées dans le tableau 7.4. Ces dernières ne permettent pas de montrer des corrélations entre les fausses reconnaissances et les



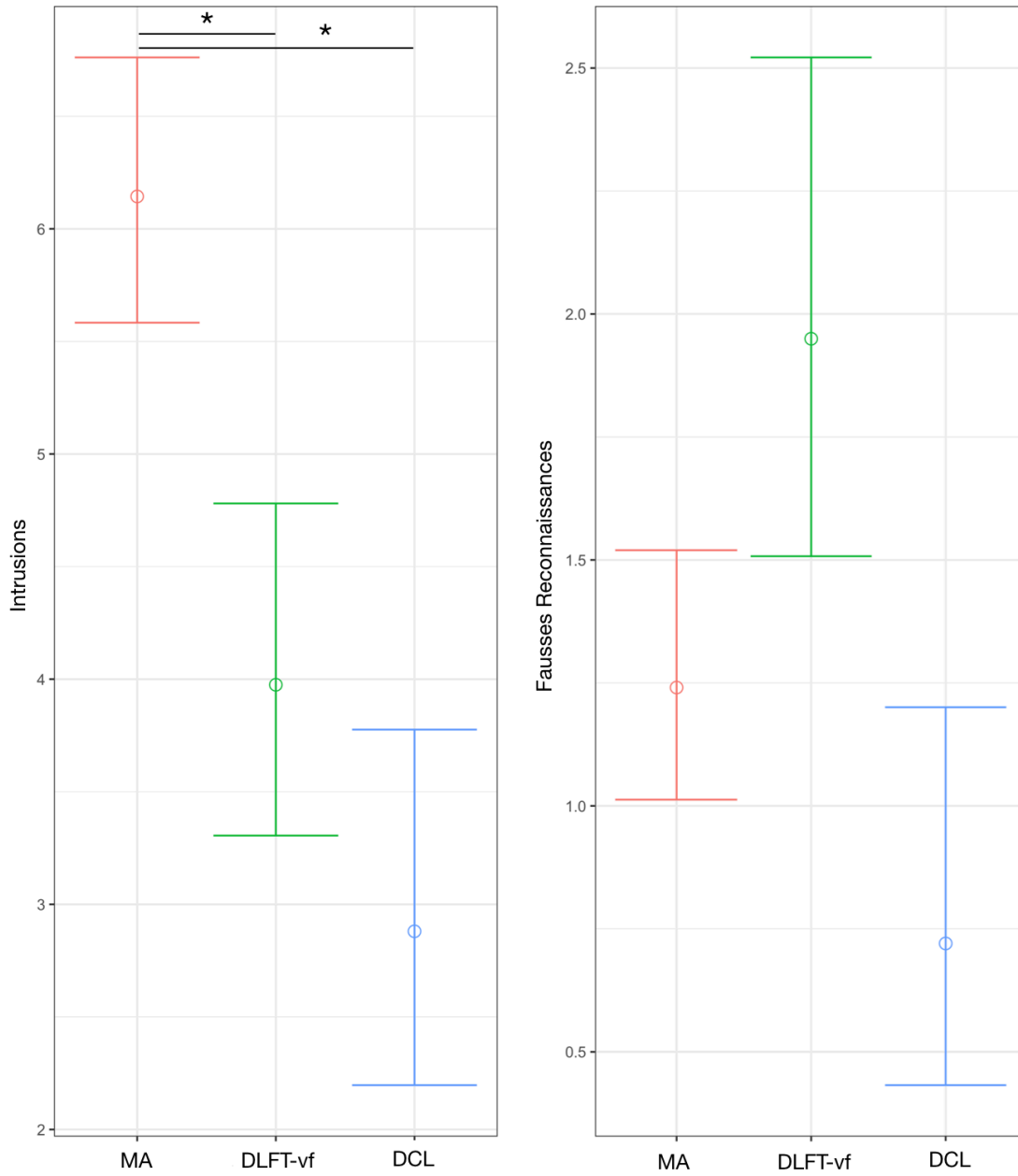


Figure 7.3 – Comparaison du nombre d’erreurs mnésiques entre les groupes.

**Table 7.4** – Corrélations entre les erreurs mnésiques et les indices du LCR.

Mesures	AB	Tau	P-Tau	P-Tau / AB
MMSE	0.14	-0.16	-0.16	-0.19*
BREF	0.03	-0.03	-0.02	-0.02
<b>FCSRT</b>				
RL	0.28**	-0.32***	-0.35***	-0.38***
RT	0.25**	-0.37***	-0.35***	-0.37***
Réactivité	0.26**	-0.38***	-0.36***	-0.37***
RLD	0.25**	-0.31***	-0.33***	-0.32***
RTD	0.22*	-0.38***	-0.39***	-0.37***
Reconnaissance	0.07	-0.23**	-0.19*	-0.2*
FR	0	-0.01	0.01	-0.03
Intrusions	-0.15	0.32***	0.31***	0.26**

*Note :*

A $\beta$  = amyloïde bêta ; P-Tau = protéine Tau phosphorylée ;  
 FCSRT = Free and Cued Selective Reminding Tests ; RL =  
 Rappel Libre ; RT = Rappel Total ; -D = Différé = FR =  
 Fausses Reconnaissances.

différents indices du LCR. Concernant les intrusions, si la valeur du coefficient de corrélation n'est pas significative concernant l'amyloïde, elle l'est pour les autres marqueurs (coefficients de corrélation entre 0.26 et 0.32, tous les  $p < 0.001$ ).

Concernant les régressions (voir tableau 7.5), le modèle impliquant le nombre de fausses reconnaissances ne met pas en évidence d'effet de la concentration de peptides amyloïdes ou de la quantité totale de Tau dans le LCR ( $p > 0.05$ ). On retrouve en revanche un effet de la concentration de Tau phosphorylée ainsi que du ratio de P-Tau sur A $\beta$  ( $p < 0.01$ ). Ainsi, leur augmentation semble induire un risque plus important de production de fausses reconnaissances. La régression concernant les intrusions, quant à elle, met en évidence le pattern inverse, soit un effet de la quantité d'amyloïde et de Tau totale, sans effet significatif des autres mesures. Une diminution de la concentration d'amyloïde s'accompagne donc d'une augmentation du nombre d'intrusions. Au contraire, l'augmentation de la concentration en protéine Tau augmente le nombre d'intrusions.

**Table 7.5** – Modélisation des erreurs mnésiques en lien avec les indices du LCR.

Diagnostic	Intrusions	Fausse Reconnaissances
MA	$8.21 \pm 6.82$ [0 ; 35]	$1.98 \pm 3.27$ [0 ; 13]
DLFT-vf	$3.13 \pm 5.75$ [0 ; 28]	$1.89 \pm 4.72$ [0 ; 25]
DCL	$2.41 \pm 2.44$ [0 ; 9]	$0.68 \pm 1.32$ [0 ; 5]
Amyloid Beta 42	-0.0008 (p = 0.003*)	-0.001 (p = 0.060)
Tau Total	0.0008 (p = 0.001*)	-0.0009 (p = 0.157)
Tau Phosphorylée	0.0032 (p = 0.268)	0.0156 (p = 0.003*)
P-Tau / AB	0.0032 (p = 0.283)	0.0156 (p = 0.005*)

*Note :*

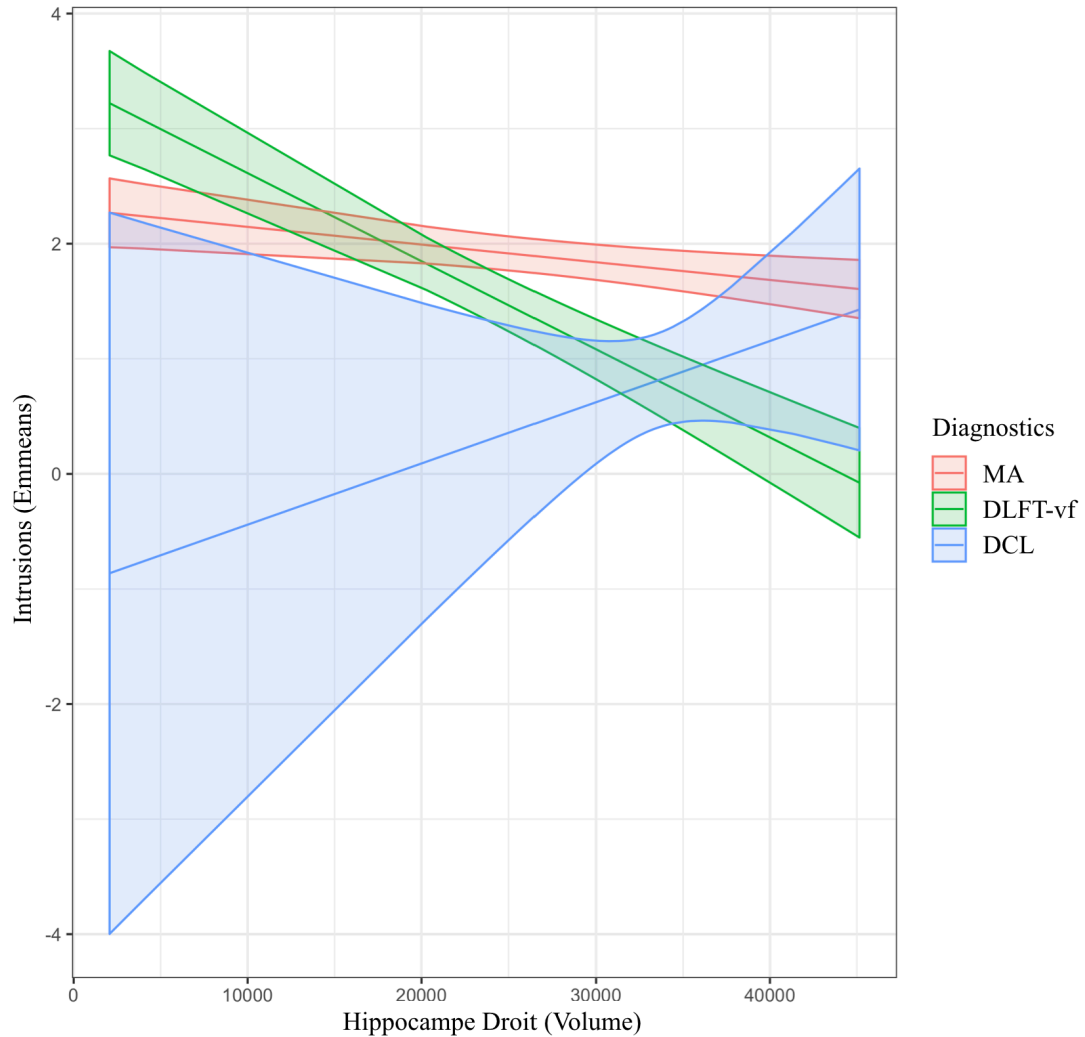
MA = Maladie d'Alzheimer ; DLFT-vf = Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale à variante frontale ; DCL = Démence à Corps de Lewy ; P-Tau = protéine Tau phosphorylée.

### 7.3.4 Volumétrie Cérébrale

Concernant les fausses reconnaissances, nos résultats indiquent un effet significatif de l'asymétrie bilatérale de l'hippocampe et de l'amygdale ( $p < 0.001$  et  $p < 0.02$  respectivement) ainsi que du volume de l'amygdale droit ( $p < 0.02$ ). Si ces volumes semblent effectivement varier au sein des groupes, les interactions demeurent non significatives. Les intrusions quant sont à elles significativement liées aux volumes des hippocampes ( $p < 0.01$  à gauche comme à droite) ainsi qu'à leur asymétrie ( $p < 0.05$ ). Par ailleurs, on observe une interaction significative entre le diagnostic et la volumétrie de l'hippocampe droit ( $p < 0.001$ ) de sorte que le nombre d'intrusions est d'autant plus élevé que le volume est important pour les participants atteints de DLFT-vf, au contraire des participants souffrant de DCL ou de MA (voir Fig. 7.4).

## 7.4 Discussion

Cette étude poursuivait deux objectifs principaux. Pour commencer, nous tentions d'évaluer la valeur diacritique des erreurs mnésiques dans la MA clinique. Par ailleurs, nous souhaitions déterminer les différents facteurs cognitivo-biologiques explicatifs de la survenue de ces erreurs dans le profil des patients atteints de MA.



**Figure 7.4** – Effets de la volumétrie dans les ROIs du lobe temporal interne sur la quantité d'intrusions en fonction du diagnostic.

Pour cela, nous avons comparé les profils anatomo-cliniques de patients MA d'une part, et de patients DLFT-vf et DCL d'autre part.

Sur le plan cognitif pour commencer, concernant les fausses reconnaissances, nos résultats mettent en évidence des corrélations entre la quantité de fausses reconnaissances et l'efficacité cognitive globale telle qu'exprimée par le score total du MMSE. Cette mesure n'est par ailleurs pas liée au fonctionnement exécutif mais plutôt aux performances mnésiques. Ces résultats pourraient ainsi indiquer une proximité entre les difficultés de reconnaissance, la perturbation du stockage et le déficit de récupération du matériel en mémoire épisodique. À noter que le

même pattern est observé dans la régression linéaire, avec cependant un effet de la BREF. Notons également que les capacités de récupération explicite et de reconnaissance d'un matériel présenté, bien que tenant toutes deux de la mémoire à long terme/épisode, ne sont pas parfaitement superposables et des différences peuvent être démontrées. Dans la littérature, ce fut notamment établi par l'utilisation du paradigme "*Remember-Know*" (R/K). Introduite par Tulving (1985b), l'idée de cette distinction provient du constat que si certaines connaissances nous apparaissent convocables à la mémoire consciente, nous sommes d'autres fois simplement en capacité de savoir que nous connaissons quelque chose sur le sujet en question le moment échéant. Soit une récupération consciente (associée à une conscience auto-noétique) ou un sentiment de familiarité (sentiment de savoir associé à une conscience noétique ; à préciser qu'un mélange des deux est également possible). Dans les tâches de type R/K, une situation de reconnaissance ou rappel s'accompagne d'une injonction de jugement de la fiabilité du souvenir de l'information reconnue (i.e. le sujet est-il en capacité de se rappeler [R] des détails de l'encodage ou juge-t-il simplement sur la base d'un sentiment de familiarité [K] ; Rotello & Macmillan, 2006 ; Squire & Wixted, 2011). Les études sur ce type de paradigmes semblent ainsi mettre en évidence que la récupération serait préférentiellement affectée par une atteinte hippocampique, quand la familiarité le serait plutôt par la dégradation des régions environnantes (Yonelinas et al., 2002). Dans la MA, ces structures sont toutes touchées. Comme nous l'expliquions antérieurement, chronologiquement dans la MA, les régions adjacentes au complexe hippocampique semblent affectées avant celui-ci (Braak & Braak, 1991 ; Braak et al., 2011). Dans ce sens, les épreuves de reconnaissance sont démontrées comme précocement efficaces pour détecter l'émergence d'un déficit de la mémoire dans la MA, en lien avec l'atteinte de ces régions (Barbeau et al., 2004, 2008).

Dans notre échantillon, les trois pathologies ne semblaient statistiquement pas différentes quant au nombre de fausses reconnaissances produites et les participants DLFT-vf avaient même tendance à produire plus de fausses reconnaissances que les autres groupes. Une première interprétation pourrait être liée au fait qu'une

fausse reconnaissance serait la conséquence d'un défaut exécutif, caractéristique de la DLFT-vf (Rascovsky et al., 2011 ; Rosness, Engedal, & Chemali, 2016). Selon ce scénario, ces erreurs pourraient résulter d'un phénomène exécutif d'adhérence à l'environnement (Seniów, 2012) ou d'impulsivité de la réponse (Rascovsky et al., 2011 ; Seniów, 2012). Néanmoins, l'absence de corrélation remet en question cette interprétation. Au regard des résultats de la régression, il semblerait que la quantité de fausses reconnaissances reflète plutôt un fonctionnement global (étant entendu que les mesures mnésiques, exécutives et globales ont un effet significatif).

Sur le plan biologique, les fausses reconnaissances ne semblent pas corrélées aux valeurs du LCR. Toutefois, ce résultat n'est pas reproduit par la modélisation qui met au contraire en évidence un effet des valeurs de P-Tau et du ratio P-Tau /  $A\beta$ . Pour commencer, la différence entre les deux analyses peut s'expliquer par le fait que, si les corrélations prennent en compte les données à proprement parler, la régression fonctionne en isolant les effets des différentes variables incluses dans le modèle. Ainsi, toutes choses étant égales par ailleurs, il semble que les modèles permettent cette mise en lumière de l'action de ces deux mesures sur la survenue des fausses reconnaissances.

Ces résultats sont particulièrement intéressants car la concentration en P-Tau (comparativement à la quantité de Tau totale qui est davantage un signe d'atteinte cérébrale aspécifique) signe un probable processus de type Alzheimer sous-jacent (Dubois et al., 2014 ; Scheltens et al., 2016). De même, le ratio de P-Tau /  $A\beta$  semble également particulièrement spécifique de la MA (Dubois et al., 2010, 2014). Néanmoins, l'absence de lien avec l'amyloïde complexifie l'interprétation. En théorie, la présence d'une tauopathie en l'absence d'amyloïdose est tout à fait possible (Jack, Bennett, et al., 2016) mais il ne s'agirait alors pas d'une MA d'après les critères de recherche qui font de l'amyloïde un trait nécessaire (voire suffisant ; Jack et al., 2018) de cette pathologie. Au stade clinique de la MA, il a été montré que le degré d'évolution et la topographie de la tauopathie corrélaient avec l'expression clinique des patients (Jack et al., 2010), ce qui n'est pas toujours le cas de l'amyloïdose. Ainsi, ces résultats pourraient indiquer que le nombre de fausses

reconnaisances pourrait être le signe du degré d'avancement de la pathologie chez le sujet.

Pour finir, les mesures structurelles des régions temporales internes mettent en évidence des effets significatifs de la volumétrie des amygdales (et en particulier le droit). D'un point de vue cérébral, l'amygdale est fortement liée à la notion d'émotion (Cardinal, Parkinson, Hall, & Everitt, 2002 ; Phelps & LeDoux, 2005 ; Zald, 2003). En cela, cette structure est souvent considérée comme signalant les stimuli d'intérêt (que ce soit pour susciter un comportement d'attraction ou de répulsion, bien que majoritairement impliquée dans ce dernier aspect étant entendu son rôle prépondérant dans le traitement de la peur ; Tranel, Gullickson, Koch, & Adolphs, 2006). De ce point de vue, il est tout à fait possible que cette structure, proche des régions hippocampiques, puisse ne pas jouer correctement son rôle, que ce soit au niveau motivationnel ou dans le signalement d'un indice pertinent lors de la reconnaissance (Cardinal et al., 2002).

En second lieu, nous avons également évalué la pertinence clinique des intrusions en mémoire épisodique, selon les mêmes protocoles d'analyses et de comparaisons que pour les fausses reconnaissances.

Sur le plan cognitif pour commencer, de la même façon que précédemment, nous avons effectué des corrélations puis des modèles de régression opposant les erreurs à des variables mnésiques (FCSRT), exécutives (BREF) et attestant de l'efficacité cognitive globale (MMSE). Les corrélations mettent ainsi en évidence des relations significatives entre le nombre d'intrusions et les performances mnésiques, mais pas avec l'efficacité globale ou exécutive. La modélisation montre cependant un effet conjoint des trois domaines. Ce résultat peut donc signifier que les intrusions impliqueraient soit une difficulté des deux entités cognitives, soit l'atteinte conjointe des deux (possiblement due à un défaut de connectivité). De manière générale et conformément aux résultats de la littérature (Teichmann et al., 2017), il semble bien que le nombre d'intrusions distingue nos trois groupes, avec en moyenne pas moins de 5 intrusions de plus pour les patients MA par rapport aux autres groupes. À noter cependant que certaines données antérieures

laissent supposer une absence de différences quantitatives entre les patients MA et DLFT-vf concernant la quantité d'intrusions (Mansoor et al., 2014). Ces recherches suivent d'ailleurs la lignée des travaux qui remettent en doute l'absence de troubles mnésiques chez ces derniers (Bertoux et al., 2013; Hornberger & Piguet, 2012; Irish et al., 2013). Ces résultats pourraient toutefois être interprétés *via* la combinaison d'arguments cognitif et biologique. En effet, comme nous l'expliquions précédemment, les patients MA auraient principalement tendance à produire des erreurs en situation de rappel indicé plutôt que libre (Dalla Barba & Wong, 1995; Dalla Barba et al., 1995). Ces dernières peuvent (Loewenstein et al., 2018; Schram, Rubert, & Loewenstein, 1995) ou non (Loewenstein et al., 1991) être sémantiquement liées au matériel initial et seraient notamment modulées par l'activité temporelle interne (Desgranges et al., 2002). *A contrario*, les intrusions produites en situation de rappel libre pourraient quant à elles émerger d'un défaut de fonctionnement des régions frontales (Desgranges et al., 2002), particulièrement affectées dans la DLFT-vf (Hodges & Piguet, 2018; Rascovsky et al., 2011; Rosness et al., 2016). L'on peut ainsi imaginer que ces deux groupes pourraient tous deux exprimer des intrusions, mais selon un profil différent : les patients DLFT-vf produiraient plutôt des intrusions en rappel libre lié à un défaut frontal, tandis que ceux MA présenteraient davantage d'erreurs en rappel indicé lié à un dysfonctionnement temporel interne. Cette hypothèse n'a cependant pas pu être testée ici faute de disposer du détail des profils d'erreurs (et d'une variation dans leur nomenclature par les différents cliniciens ayant rencontré les patients). Quoi qu'il en soit, si les intrusions ne semblent pas le fait exclusif du profil cognitif de la MA (Rouleau et al., 2001), la gravité de leur expression (i.e. quantitativement) semble inégalée par rapport aux autres phénotypes neurodégénératifs pour une efficacité globale équivalente.

Sur le plan biologique, il semble que les corrélations mettent en évidence des relations entre la quantité d'intrusions et la concentration de Tau, P-Tau et le ratio P-Tau /  $A\beta$  dans le LCR, sans apparente relation directe avec  $A\beta$  cependant. Les régressions, traitant des effets individuels des différentes variables, montrent



au contraire un effet de la quantité d'amyloïde et de Tau total dans le LCR. La quantité d' $A\beta$  dans le LCR a été démontrée comme particulièrement liée au diagnostic de pathologies impliquant un processus lié à l'amyloïdose, dont par exemple l'angiopathie amyloïde cérébrale (Arvanitakis et al., 2011 ; Laly et al., 2007 ; Planton et al., 2017) ou bien sûr la MA (Jack et al., 2010). L' $A\beta$  est ainsi considérée comme l'un des deux biomarqueurs pathognomoniques de la MA, l'amyloïdose étant nécessaire pour porter son diagnostic (Dubois et al., 2010, 2014 ; Jack et al., 2018 ; Jack, Bennett, et al., 2016 ; McKhann et al., 2011 ; Scheltens et al., 2016). Sa concentration est ainsi diminuée dans le LCR car s'accumulant au niveau cérébral, notamment du fait d'un défaut de liquidation (Mawuenyega et al., 2010 ; Scheltens et al., 2016). De récentes recherches tendent à supporter nos résultats, certaines études démontrant une production plus importante d'intrusions chez des sujets MA ou aMCI plutôt que chez des participants catégorisés comme *SNAP*<sup>5</sup>. Soit des erreurs (sémantiquement liées) plus nombreuses chez les sujets porteurs d'amyloïdose cérébrale relativement aux autres (Loewenstein et al., 2018). Les résultats concernant la quantité de protéine Tau dans le LCR, pour rappel très liée au degré d'évolution tant biologique que clinique (Jack et al., 2010), valideraient ainsi l'idée que le nombre d'intrusions tendrait à augmenter à mesure que la pathologie évolue et pourraient constituer un marqueur précoce de l'atteinte cérébrale (Loewenstein et al., 2018 ; Thomas et al., 2018). Les régressions utilisant les valeurs volumétriques des régions temporales internes complètent ce tableau, démontrant un effet significatif du volume de l'hippocampe droit et, *ipso facto*, de l'asymétrie hippocampique. Des recherches avaient déjà pu démontrer que la production d'intrusions était liée à l'activité hippocampique (Desgranges et al., 2002), ces dernières pouvant même être induites par stimulation électrique (Lee et al., 1988). Cette latéralisation peut être expliquée par l'implication de l'hippocampe droit dans la construction (Addis, Wong, & Schacter, 2007) et le souvenir d'un événement récent (i.e. dans une période inférieure à cinq ans ; Eustache et al.,

---

5. *Suspected Non-Alzheimer/Amyloid Pathology* (Burnham et al., 2016 ; Jack, Knopman, et al., 2016 ; Wisse et al., 2018)

2004). Usuellement cependant, les recherches tendent plutôt à montrer que les performances de mémoire épisodique verbale tendent à être préférentiellement liées à une activité hippocampique gauche, les tâches visuelles impliquant davantage l'hippocampe droit (Cabeza & Nyberg, 2000 ; Desgranges, Baron, & Eustache, 1998). Certains auteurs notent, dans le cadre de souvenirs autobiographiques, une implication bilatérale des hippocampes chez les personnes âgées par opposition à une implication plus forte à gauche chez les sujets jeunes (Maguire & Frith, 2003a) avec notamment une diminution de l'activité droite à mesure de l'éloignement de l'événement (Maguire & Frith, 2003b). Néanmoins, notons que ces résultats concernent plutôt les performances de rappel plutôt que la quantité d'erreurs. Récemment, une étude utilisant également des données d'imagerie structurelle dans la MA mit en évidence des corrélations significatives entre le nombre d'intrusions et la volumétrie temporelle interne, hippocampique en particulier, sans précision quant à une éventuelle latéralisation de ce résultat (Crocco et al., 2018). Ces auteurs postulèrent ainsi que les régions temporales internes, dont l'hippocampe et le cortex entorhinal, de même que les régions frontales figurent parmi les candidats pour expliquer la survenue d'intrusions *via* des mécanismes tels que l'inhibition ou la mémoire de la source. Nos résultats supportent ainsi cette hypothèse, tout au moins sur le plan biologique.

Cette étude comporte certaines limites, à commencer par le nombre restreint d'individus dans nos groupes, ce principalement concernant les données d'imagerie (i.e. 36 MA, 24 DLFT-vf et 13 DCL). Notons également un déséquilibre démographique, notamment au regard de la parité, le groupe de participants MA comportant significativement plus de femmes que les autres groupes. Cette donnée est importante, notamment dans une recherche portant sur la mémoire, étant donné l'existence de différences de performances entre hommes et femmes, en faveur de ces dernières (Amieva, Carcaillon, et al., 2007 ; Van der Linden et al., 2004). Néanmoins, d'une part cela va dans le sens des données épidémiologiques de la MA, d'autre part cette donnée fut prise en compte car intégrée aux modèles cognitifs proposés et corrigée *via* la normalisation sur le volume total intracrânien

dans le cadre de l'imagerie structurelle.

En conclusion, il semble que nos résultats valident tant la présence que l'intérêt des mesures d'erreurs mnésiques dans le cadre de la MA clinique. En effet, les intrusions semblent associées aux difficultés mnésiques, connues pour survenir précocement dans la MA (Baudic et al., 2006 ; Hodges, 2006 ; Jagust, 2018 ; Reed et al., 2007), et aux perturbations biologiques. Au total, ces résultats semblent confirmer l'intérêt, de prendre en compte précocement des mesures d'erreurs mnésiques pour le dépistage et le diagnostic de la MA. Cette conclusion corrobore de récentes données de la littérature prêtant une attention particulière aux erreurs mnésiques dans les périodes précoces de la MA (Crocco et al., 2018 ; Loewenstein et al., 2018 ; Thomas et al., 2018) Cette confirmation nous invite donc à explorer en amont du syndrome clinique afin de déterminer la valeur prédictive de ce type de mesure. Dans le reste de cette monographie, nous allons par conséquent tenter d'évaluer la capacité des erreurs mnésiques à rendre compte, chez des individus cliniquement asymptomatiques, d'un risque de développer ultérieurement une MA.

## Troisième partie

### La MA au Stade Préclinique



## L'étude INSIGHT-PreAD

Pour répondre à notre problématique dans la population préclinique, nous nous sommes essentiellement basés sur les participants de l'étude INSIGHT-PreAD (*INveStIGATION of AlzHeimer's PredicTors in subjective memory complainers – Pre Alzheimer's disease*) pour cette seconde partie (Dubois et al., 2018).

L'étude INSIGHT-PreAD, initiée en 2013, est une cohorte monocentrique suivant un panel de 318 personnes pour une durée (initiale<sup>6</sup>) de cinq ans. Cet aspect monocentrique (i.e. toutes les analyses étant réalisées au sein d'un seul et même centre d'examen) est une des particularités de l'étude INSIGHT-PreAD et constitue également une de ses forces (e.g. l'utilisation des mêmes machines pour l'imagerie, des mêmes méthodes d'analyses, du même personnel de suivi; tout cela permet de réduire certains biais inhérents aux études multi-centriques). Cette recherche est menée conjointement par l'Institut du Cerveau et de la Moelle Épineuse (ICM) et l'Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer (IM2A), tous deux au sein du Groupe Hospitalier Universitaire (G.H.U.) Pitié-Salpêtrière (Assistance Publique – Hôpitaux de Paris [AP-HP]). Le recrutement a eu lieu par voie de presse et le dernier participant a été inclus en janvier 2015.

Pour intégrer l'étude, les participants devaient respecter certains critères. À la visite d'inclusion, ils devaient être âgés de 70 à 85 ans, présenter une plainte mnésique subjective en dépit d'une efficacité cognitive objective normale. Cette dernière était mesurée selon trois indices, à savoir des performances indiquant une préservation de ce que l'on qualifie d'"efficacité cognitive globale" (score supérieur ou égal à 27/30 au *Mini-Mental State Examination*, MMSE; Folstein et al., 1975), des aspects fonctionnels (score de 0 à la *Clinical Dementia Rating*, CDR; Morris, 1993) et de la mémoire épisodique (score supérieur ou égal à 41/48 au rappel total du FCSRT; Grober & Buschke, 1987). Étaient exclus les participants présentant des troubles sensoriels (i.e. visuels et/ou auditifs) invalidant la procédure d'examen (notamment dans son aspect neuropsychologique), des pathologies systémiques

---

6. Des amendements sont en effet en cours pour permettre d'étendre la durée de suivi des volontaires.

ou chroniques, des affections neurologiques et/ou psychiatriques (e.g. épilepsie, hallucinations, tumeur, traumatisme crânien) ou des contre-indications médicales (e.g. présence de *stents*) pouvant constituer des complications pour les examens (e.g. IRM) ou pour le suivi. De même, furent exclus les individus sous tutelle, curatelle ou résidant au sein d'établissements de soins. S'appuyant initialement sur l'étude MEMENTO, une partie des participants appartient ainsi aux deux études.

L'étude INSIGHT-PreAD, soutenue par diverses instances (dont le Ministère de la Recherche, Fondation pour la Recherche-Alzheimer, Pfizer), fut approuvée par le comité d'éthique du G.H.U. Pitié Salpêtrière.

Pour cette recherche, les participants sont revus tous les ans pour un examen complet, tant sur les plans cognitif et fonctionnel, que sur les aspects biologiques (i.e. électroencéphalographie, EEG). Des visites intermédiaires, tous les six mois, complètent également ce protocole avec notamment des évaluations cognitives et fonctionnelles, quoique dans une version réduite en regard des visites annuelles. Enfin, des examens sanguins et d'imagerie cérébrale sont proposés tous les deux ans. Ces derniers comprennent une IRM (structurelle et fonctionnelle), une TEP-FDG pour la mesure de consommation du glucose et une autre avec radiotracteur  $^{18}\text{F}$ -florbetapir pour mesurer l' $A\beta$  cérébrale (Clark et al., 2011). Une actigraphie (annuelle) ainsi qu'une ponction lombaire en vue d'un examen du LCR sont également proposées, mais sont facultatives étant donné l'aspect invasif de ce type de procédure.

## Examens Cognitifs

Tous les participants passent une batterie complète d'examens neuropsychologiques. Cette dernière comprend des tests sélectionnés pour évaluer différents domaines cognitifs, à savoir la mémoire épisodique, le fonctionnement exécutivo-attentionnel, la mémoire de travail et le fonctionnement instrumental (i.e. langage, praxies, gnosies).

Comme nous l'avons exposé dans les critères d'inclusion des participants, le

niveau d'efficience cognitive globale est évalué *via* le MMSE. Cette épreuve est en effet classiquement utilisée depuis de nombreuses décennies dans les études de groupes, notamment dans le cadre de la recherche sur les démences et particulièrement sur la MA. Concernant le fonctionnement instrumental, la sphère langagière est examinée au moyen du test de dénomination orale de 80 images (DO80) de Deloche et collaborateurs (1997) et de l'épreuve de fluence catégorielle dans sa version GREFEX<sup>7</sup> (soit le nombre maximum de noms d'animaux librement générés en deux minutes; Meulemans, 2008). Pour la sphère praxique, la batterie réduite de Mahieux-Laurent et collaborateurs (2009) est proposée. Enfin, le fonctionnement gnosiologique est évalué *via* la copie de la ROCF (Osterrieth, 1944; Rey, 1941). À noter qu'aucune épreuve n'est pure à proprement parler. Ainsi par exemple, l'épreuve de dénomination n'évalue pas uniquement l'aspect langagier, mais teste également les sphères gnosiologique (i.e. gnosiologies perceptives) et sémantique. Il en va de même pour l'ensemble des épreuves. Aussi, la référence à un test comme marqueur d'un domaine cognitif particulier relèvera-t-elle de la commodité à l'avenir, indiquant principalement une charge importante (voire dominante) de ladite composante dans l'épreuve.

Le fonctionnement exécutif, l'attention et la mémoire de travail<sup>8</sup> sont également examinés. La mémoire de travail est évaluée *via* les tâches d'empan des échelles de Wechsler (i.e. la *Wechsler Adult Intelligence Scale* [WAIS-III] pour la modalité verbale, et la *Wechsler Memory Scale* [WMS-III] pour la modalité visuelle), à l'endroit puis à l'envers. Le fonctionnement exécutif à proprement parler est quant à lui évalué par la Batterie Rapide d'Efficience Frontale (BREF, ou *Frontal Assessment Battery*, F.A.B.; Dubois et al., 2000), le *Trail Making Test* (TMT) et la tâche de fluence littérale (i.e. nombre de mots débutant par la lettre P en deux minutes), tous deux dans leur version GREFEX (Meulemans, 2008).

Enfin, l'évaluation cognitive est complétée par un examen de la mémoire épisodique, là encore tant dans sa modalité visuelle que verbale. Nous avons ainsi

---

7. Groupe de Réflexion sur l'Évaluation des Fonctions Exécutives.

8. Qui, pour rappel, sont pensés comme étant fortement liés les uns aux autres (Baddeley, 2003; Lachaux, 2011; Matthews, 2015; McCabe et al., 2010).



sélectionné trois tests classiquement utilisés en pratique clinique courante et un test expérimental ayant démontré quelques résultats prometteurs dans le domaine de la MA préclinique. Concernant la modalité visuelle, nous avons opté pour les tests du *Delayed Matched to Sample test*, 48 items (DMS48 ; Barbeau et al., 2004) et les rappels (à trois et trente minutes) de la ROCF (Fasteneau et al., 1999). La modalité verbale est quant à elle examinée *via* le test du FCSRT (Grober & Buschke, 1987) – très utilisé et recommandé dans le diagnostic clinique de la MA (Dubois et al., 2014 ; Sarazin et al., 2007) – d’une part, ainsi que l’épreuve expérimentale du *Memory Binding Test* (Buschke et al., 2017 ; MBT, anciennement connue en tant que *Memory Capacity Test*, MCT ; Gramunt et al., 2016 ; Mowrey et al., 2016, 2018) d’autre part.

Ce dernier fut mis au point par Hermann Buschke en 2005, en vue de répondre à la limite décriée de la majorité des tests mnésiques dans l’évaluation des stades précoces de la MA. En effet, au cours des stades dits précliniques de la maladie, le déclin cognitif est décrit comme “subtil” (Sperling et al., 2011, 2014). Ainsi, de nombreux auteurs postulèrent que les tests neuropsychologiques utilisés en pratique clinique courante pour le diagnostic de la MA pourraient n’être pas assez sensibles pour détecter ces changements précoces (Ellis et al., 2013 ; Jansen et al., 2018 ; Lacy et al., 2015 ; Rentz et al., 2013 ; Spencer et al., 2013), puisque conçus pour mettre en évidence un trouble établi, à un stade ultérieur (Buschke et al., 2017 ; Rentz et al., 2013). Ainsi, le MBT fut-il conçu sur la base du FCSRT en vue de proposer un niveau de complexité supérieur. Certaines études antérieures validèrent d’ailleurs sa pertinence dans la MA préclinique. En effet, les résultats montrent son efficacité dans la détection d’un déclin mnésique aux stades précoces de la maladie (Buschke et al., 2017 ; Frey et al., 2009 ; Mowrey et al., 2016, 2018 ; Papp et al., 2015 ; Rentz et al., 2010, 2013 ; Teipel et al., 2018).

Concernant la passation de ce test, comme nous l’expliquions, il est en partie conçu sur le modèle du FCSRT. Ainsi donc, l’expérimentateur propose au participant d’encoder deux listes (A et B) de seize mots, chacune suivie d’un rappel immédiat indicé. Cet encodage s’opère selon la même procédure que dans le FCSRT.

La particularité est ici que les deux listes partagent les mêmes catégories sémantiques, soit seize catégories sémantiques pour trente-deux items (e.g. “Couleurs” = “Jaune” et “Marron” pour les listes A et B respectivement). Cela fait, le clinicien propose un rappel indicé simultané des deux listes en proposant au participant chacun des seize indices sémantiques. Il est à cette occasion demandé au sujet de préciser la source de l’item rappelé (i.e. appartenait-il à la liste A ou B). Par la suite, un rappel libre, puis indicé (pour les items incorrects ou omis) de l’ensemble des items est proposé en immédiat puis après un délai de vingt minutes. Comme pour le FCSRT, les erreurs sont également comptabilisées.

Pour les visites annuelles, l’examen étant relativement long, celui-ci est distribué en deux sessions réparties sur la même journée. Concernant les tests mnésiques, afin d’éviter les interférences entre les matériaux verbaux, les tests du FCSRT et du MBT ne sont pas effectués au cours de la même session (i.e. l’un le matin, l’autre l’après-midi).

Concernant les visites intermédiaires, l’évaluation réduite ne comprend que l’épreuve du MMSE, le MBT, et des questionnaires cognitivo-comportementaux.

## Examens Biologiques

Concernant les imageries cérébrales, l’examen structurel est effectué *via* une IRM 3 teslas (*3T Magnetom VERIO system*, Siemens, Allemagne). Des séquences de type T1, *T1-weighted*, T2 et *T2-weighted* sont enregistrées. Par la suite, entre autres traitements visant à extraire la volumétrie des différentes régions cérébrales, une analyse portant précisément sur la volumétrie hippocampique est réalisée *via* le logiciel SACHA permettant une normalisation de cette structure sur le volume intra-crânien total.

Concernant le métabolisme cérébral régional, le *standardized uptake value ratio* (SUVr) de la TEP-FDG est calculé sur quatre régions bilatérales (Dubois et al., 2018), lesquelles ont été démontrées comme particulièrement sensibles à un processus de type Alzheimer. Il s’agit du cortex cingulaire postérieur, du lobule pariétal inférieur, du gyrus temporal inférieur (Jack et al., 2012; Landau et al.,

2011) et du précuneus. Les valeurs de recapture sont calculées relativement à la région de référence du tronc cérébral. Le SUVr est calculé *via* la moyenne des valeurs de ces régions d'intérêt. Nous avons calculé un seuil de positivité, désignant le participant comme souffrant ou non d'un hypométabolisme (i.e. N+ *versus* N- respectivement), *via* une validation extérieure. 96 TEP-FDG de patients MA issus de la cohorte ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*, <http://www.adni-info.org>) ont été traitées par les *pipelines* du Centre d'Acquisition et Traitement des Images (CATI; [cati-neuroimaging.com](http://cati-neuroimaging.com)), utilisés pour INSIGHT-PreAD. Sur la base du SUVr moyen – dans les quatre ROIs présentées – de ces participants, nous avons utilisé le 90<sup>ème</sup> percentile de la distribution pour établir le *CutOff*<sup>9</sup>. Ce dernier s'élevait à 2,27.

Pour la TEP amyloïde, de même que pour le FDG, plusieurs régions sont utilisées, à savoir le précuneus, le cortex cingulaire antérieur et postérieur ainsi que les cortex pariétal, temporal et orbitofrontal. Les valeurs régionales étaient à chaque fois normalisées sur la base de la valeur observée dans les régions du tronc cérébral et du cervelet, puis moyennées dans un SUVr global *via* les *pipelines* du CATI. Utilisant des méthodologies et des seuils calculés extra-cohorte<sup>10</sup>, un statut amyloïde a été attribué à chaque sujet à l'inclusion. Le seuil définit dans la cohorte INSIGHT-PreAD correspond ainsi à un SUVr supérieur ou égal à 0,7918 pour un sujet défini comme positif, c'est à dire porteur de lésions amyloïdes significatives (i.e. A+ *versus* A-).

## Statut Clinique des Participants

À l'inclusion, les participants qui respectent les critères de normalité cognitive sont donc considérés comme asymptomatiques, c'est-à-dire vierges d'affection cognitive quelconque. Néanmoins, avec l'évolution longitudinale, il est probable que certains participants évoluent vers un syndrome clinique. Dans ce sens, d'après

---

9. Concernant les techniques d'élaboration de *CutOff* pour les examens d'imagerie fonctionnelle dans la MA, voir Jack et al. (2017).

10. C'est-à-dire calculés à partir des mêmes méthodes utilisées sur des échantillons normatifs extérieurs à la présente cohorte. Pour détail, voir Dubois et al. (2018) et Habert et al. (2018).

les différents critères diagnostiques de la MA préclinique, le statut amyloïde positif catégorise ces participants comme étant soit asymptomatiques à risque pour une MA ultérieure (Dubois, 2018; Dubois et al., 2010, 2014, 2016), soit dans les premiers stades d'une MA préclinique en cours et évoluant vers une présentation clinique ultérieure (Jack et al., 2018; Sperling et al., 2011, 2014). Ainsi, les participants qui s'écartent des critères d'inclusion (soit un score au MMSE ou au rappel total du FCSRT inférieur au seuil cité ci-avant, ou une CDR supérieure à zéro) font l'objet de signalements de la part des cliniciens qui les rencontrent. Leurs dossiers sont alors étudiés par un comité diagnostique comprenant deux neurologues et un neuropsychologue afin de déterminer si le participant a ou non évolué vers une MA prodromale, clinique ou une quelconque autre affection.

## **Objectifs de la Cohorte INSIGHT-PreAD**

Deux constats ont été établis. D'une part, l'échec des médicaments visant à améliorer le présent comme le devenir clinique des sujets à qui ils sont proposés. D'autre part, l'hypothèse selon laquelle l'inefficacité de ces derniers pourrait être en lien avec un problème de chronologie (i.e. début de la prise en charge trop tardive relativement à l'avancée des lésions). Ainsi, la cohorte INSIGHT-PreAD, comme d'autres, se propose d'étudier la période précédant l'expression clinique de la MA. L'objectif est de recueillir un maximum de données avant une éventuelle conversion pour 318 sujets asymptomatiques âgés suivis sur plusieurs années et dont certains sont à risque de développer une MA. Cela permettra ainsi, rétrospectivement, de remonter l'évolution anatomo-clinique des convertisseurs pour rechercher ce qui aurait pu permettre de déterminer cette évolution. L'objectif de la cohorte INSIGHT-PreAD est donc d'établir les facteurs biologiques et cognitifs présidant à l'émergence d'une MA à venir chez des individus asymptomatiques. Il s'agit par conséquent d'identifier l'algorithme qui permettrait, sinon une prédiction, du moins l'estimation la plus précise possible du risque pour le sujet d'être porteur d'une pathologie Alzheimer.

Dans notre travail, nous nous intéressons plus particulièrement aux mesures

cognitives avec l'objectif de rechercher celles qui permettent le mieux de prédire le statut amyloïde des participants ou de séparer les groupes de participants en fonction de leur statut amyloïde. Ce dernier est d'ailleurs le principal facteur de risque d'une conversion ultérieure comme nous l'avons précédemment exprimé.

## Chapitre 8

# Étude 03 : Valeur discriminatoire des épreuves mnésiques courantes

La pathologie Alzheimer débute plusieurs années avant l'apparition du phénotype clinique et le diagnostic du patient. Parmi les différentes lésions s'accumulant en amont du diagnostic clinique, l'amyloïdose serait la première à être détectable, suivie par la tauopathie puis la neurodégénérescence (Jack et al., 2010). Sur le plan cognitif, plusieurs fonctions cognitives exprimeraient un déclin subtil. La première d'entre elles à voir ce dernier s'accélérer et à permettre de prédire efficacement un risque de conversion ultérieur serait la mémoire épisodique (Baker et al., 2017; Bateman et al., 2012; Burnham et al., 2016; Derby et al., 2013; Elias et al., 2000; Grober et al., 2008; Schindler et al., 2017). Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe pas de consensus quant à savoir quelle(s) serai(en)t la ou les mesures qui, chez des individus asymptomatiques, permettraient le mieux de rendre compte d'une accumulation lésionnelle significative d'un risque de développer une MA.

Dans l'article qui suit, nous avons cherché à déterminer quels étaient les indices qui permettaient le plus efficacement de prédire le statut biologique des individus. Utilisant et confrontant plusieurs mesures évaluant la mémoire épisodique, le but de notre étude était de déterminer celles qui seraient optimales dans cette optique. Nous avons pour cela utilisé les données longitudinales sur deux ans (soit trois visites en comptant celle d'inclusion dans le protocole), de la cohorte INSIGHT-

PreAD présentée ci-avant (*cf.* Ch. III).

Nos résultats mettent en évidence une meilleure sensibilité à l'amyloïdose cérébrale de deux tests de la mémoire épisodique, soit le MBT et le DMS48. Concernant le MBT, ce sont principalement les mesures de rappel libre (immédiat et différé) qui démontrent une sensibilité particulière. Ce test semble ainsi plus sensible à cette variable que le FCSRT, lequel ne démontre qu'une tendance sur le même type de mesures. Ces données confirment celles de la littérature montrant que les rappels libres seraient les premiers à décliner dans la MA précoce (Grober et al., 2000, 2018) en lien avec l'amyloïdose (Papp, Rentz, Mormino, et al., 2017; Schindler et al., 2017). Concernant le DMS48, ces résultats semblent confirmer l'intérêt des épreuves de mémoire épisodique visuelle et de reconnaissance dans la MA précoce, ainsi que de précédentes données l'avaient esquissé dans le MCI et le post-diagnostic de MA (Barbeau et al., 2004, 2008; De Anna et al., 2014).

Par ailleurs, nos données mettent en évidence une interaction entre les biomarqueurs de la MA (i.e. amyloïdose et métabolisme) d'une part et la variable "temps" d'autre part. Plus spécifiquement, cette interaction significative semble préférentiellement concerner les intrusions de type "extra-liste" (i.e. sémantiquement liées) au MBT. Ces résultats paraissent indiquer non seulement une bonne sensibilité de cette mesure à la charge lésionnelle des biomarqueurs de la MA, mais également une augmentation progressive au cours du suivi du nombre d'intrusions pour des participants démontrant justement une charge lésionnelle plus importante. Ces données semblent ainsi supporter l'intérêt précoce des mesures portant sur les intrusions dans le cadre d'un suivi longitudinal de participants asymptomatiques à risque de développer une MA (Loewenstein et al., 2018; Thomas et al., 2018).

Dans l'ensemble, nos résultats mettent en évidence une aggravation des capacités mnésiques en lien avec la charge amyloïde cérébrale, confirmant ainsi certaines recherches antérieures (Baker et al., 2017; Hedden et al., 2013a; Landau et al., 2012; Lim et al., 2014a; Petersen et al., 2016).

# Which Episodic Memory Performance is Associated with Alzheimer's Disease Biomarkers in Elderly Cognitive Complainers? Evidence from a Longitudinal Observational Study with Four Episodic Memory Tests (Insight-PreAD)

Geoffroy Gagliardi<sup>a,b,\*</sup>, Stéphane Epelbaum<sup>a,b,c</sup>, Marion Houot<sup>b,d</sup>, Hovagim Bakardjian<sup>a,b</sup>, Laurie Boukadida<sup>a,b</sup>, Marie Revillon<sup>a,b</sup>, Bruno Dubois<sup>a,b,d</sup>, Gianfranco Dalla Barba<sup>a,b,g,1</sup> and Valentina La Corte<sup>b,e,f,1</sup> for the INSIGHT-preAD study group

<sup>a</sup>*Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Inserm, CNRS, Institut du cerveau et de la moelle (ICM) – Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France*

<sup>b</sup>*Centre de référence pour les maladies d'Alzheimer du sujet jeune et les démences rares, Institut de la mémoire et de la maladie d'Alzheimer, Département de Neurologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France*

<sup>c</sup>*Inria, Aramis Project Team, Paris, France*

<sup>d</sup>*Centre of excellence of neurodegenerative disease (CoEN), ICM, CIC Neurosciences, APHP Department of Neurology, Hopital Pitié-Salpêtrière, University Paris 6, Paris, France*

<sup>e</sup>*Memory and Cognition Laboratory, Institute of Psychology, University of Paris Descartes, Paris, France*

<sup>f</sup>*Center for Psychiatry & Neuroscience, INSERM U894, Paris, France*

<sup>g</sup>*Dipartimento di Scienze della Vita, Università degli Studi di Trieste, Trieste, Italy*

Accepted 20 May 2019

## Abstract.

**Background:** Alzheimer's disease (AD) pathology is found in the brain years before symptoms are usually detected. An episodic memory (EM) decline is considered to be the specific cognitive sign indicating a transition from the preclinical to the prodromal stage of AD. However, there is still no consensus on the most sensitive tool to detect it.

**Objective:** The goal of our study was to determine which EM measures, among three clinically used EM tests and one research EM test, would be optimal to use for detection of early decline in elderly cognitive complainers.

**Methods:** 318 healthy elderly participants with subjective cognitive complaint were followed for two years. We applied generalized linear mixed models to investigate the effect of baseline brain amyloid and metabolism on the longitudinal evolution of four EM tests.

<sup>1</sup>These authors contributed equally to this work.

\*Correspondence to: Geoffroy Gagliardi, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Inserm, CNRS, Institut du cerveau et de

la moelle (ICM) - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. E-mail: gagliardi.geoffroy@gmail.com.



**Results:** Our findings show that participants performed significantly worse in two out of four EM tests (i.e., the Memory Binding Test and the Delayed Matched Sample test 48 items) as their level of brain amyloid load increased. However, we did not find an association between EM measures and brain metabolism. An interaction of the two biomarkers was associated with the number of intrusions in the Memory Binding Test over two years.

**Conclusion:** As most clinical trials in AD are now including patients at its early clinical stage, the precise delineation of the transition phase between the preclinical and prodromal stages of the disease is of crucial importance. Our study indicates that challenging EM tests and intrusions are valuable tools to identify this critical transition.

Keywords: Alzheimer's disease, biomarkers, cognition, episodic memory, preclinical

## INTRODUCTION

In the past several decades, the Alzheimer's disease (AD) research framework has seen considerable advances. Due to the substantial progress in clinical biomarkers, AD is now considered a neurodegenerative pathology that can be identified *in vivo* years before the appearance of the mild cognitive impairment (MCI) that precedes the clinical stage. Staged as a continuum, with dementia representing the final stage of a long period of different pathological brain injuries, preclinical AD refers to the presence of specific physiopathological biomarkers (i.e., amyloidosis, tau, and/or neurodegeneration) without any clinical symptom [1–7]. These biomarkers can be measured via structural neuroimaging (e.g., magnetic resonance imaging, MRI), molecular neuroimaging (with positron emission tomography, PET) and cerebrospinal fluid (CSF) analysis of amyloid or tau-proteins.

Subtle cognitive changes have been reported in AD prior to the clinical stage. Early changes in episodic memory (EM), i.e., the ability to acquire and recollect personally experienced episodes associated with a specific affective, spatial, and temporal context [8–10], can thus be considered as indicative of the transition between the preclinical and prodromal (i.e., MCI with evidence of the presence of specific biomarkers) [7] stages of AD. In the typical form of the disease, a number of studies have highlighted consistent evidence for early onset of EM decline in AD when compared to other cognitive domains. These studies have indeed shown that EM decline would accelerate before (4–8 years before executive function, 7–10 years before other cognitive domains) and would be more predictive of a future AD than the one in other functions [11–17]. Amyloidosis appears to be the earliest biomarker that can be detected *in vivo* in the AD continuum [7, 18]. Previous studies have shown the presence of brain amyloidosis in cognitively normal elder adults [19, 20], yet in a lesser quantity than in AD patients. High level of

amyloid burden in AD and preclinical AD is thought to disrupt the default-mode network, including brain regions that are involved in EM function (i.e., temporal median including hippocampus) [21–25], leading to this subtle decline. Indeed, grouping participants according to their brain amyloid load, some studies have demonstrated an amyloid-related EM decline in preclinical AD [26–29]. In a meta-analysis, Hedden and colleagues estimated a difference of a quarter of standard deviation in EM performance between 'amyloid-positives' (i.e., individuals with a significant brain amyloid load) and 'amyloid-negatives' [30]. The Free and Cued Selective Reminding Test (FCSRT) [31], a verbal associative EM test, has been widely used in AD clinical assessment and literature. The FCSRT improves initial learning by providing a strategy, pairing a word to be remembered (e.g., grapes) with a corresponding semantic cue (e.g., fruit). Its subscores allow the assessment of different EM processes involved in the memorization of words. Failure in Cued Recall (CR), particularly suggestive of temporo-limbic amnesia [32], has had a longstanding AD diagnostic utility [33] and was recommended as a criterion for the diagnosis of clinical AD [3]. However, in the preclinical stage, some data suggest that free recall performance would decline earlier [34, 35] related to AD biomarkers level [17, 36]. Nevertheless, it has been argued that the classical tools commonly used in clinical neuropsychological assessment to diagnose AD would not be challenging enough to detect and track down the very early cognitive changes in AD for preclinical individuals [37–41]. Since current standard tests used in the diagnosis of AD and MCI were not designed to detect such subtle cognitive changes [40, 42], there is a pressing need to determine and propose reliable cognitive screening measures that are sensitive enough to detect subtle cognitive variations in the preclinical stages of the disease. In this line, Herman Buschke designed the Memory Binding Test (MBT, previously known as the Memory Capacity Test, see Materials and Methods) [43], conceived to be more challeng-

ing and more sensitive to very early EM decline. This test notably measures memory binding, which refers to the ability to encode or retrieve independent information as part of a more complex unit [42]. Using MBT, some studies have shown its promising sensitivity in the detection of amyloid-related subtle EM decline compared to FCSRT [40, 44–46]. Furthermore, the binding feature of MBT (i.e., the ability of participants to recall two separately learned items in response to a single category cue) has been significantly related with the risk of decline to an amnesic MCI (aMCI, score  $\leq 22/32$ ) [47] or dementia (score  $\leq 17/32$ ) [42, 48]. Interestingly, in a recent study by Teipel and colleagues [49], the MBT was used in order to determine the effect of cortical amyloid load, hippocampus and basal forebrain volumes, and education on the cognitive trajectory classes. Their results showed that global amyloid load was associated with a higher probability for an individual to belong to the lowest performing group (in the TIP and List1 + List2 FR scores). An amyloid-related EM decline has also been demonstrated by using visual tests [26], for example the Delayed Matching to Sample task 48 items (DMS48) [50] (see Materials and Methods for details). Indeed, previous studies have shown that recognition tasks could be precociously sensitive in AD [50, 51], due to an early involvement of specific brain structures (i.e., perirhinal and entorhinal cortices) in AD pathology, prior to hippocampal complex involvement [52–54].

Despite the consistent number of neuropsychological tools to assess EM in the verbal and visual domains, it is still not clear today which cognitive endpoint or combination of tests would be the best choice to detect an amyloid-related early subtle decline predicting an ongoing clinical conversion [55]. Previous research has rarely compared various EM measures, including verbal and visual modalities together with biomarkers in a longitudinal study, to determine the most sensitive EM task in a preclinical AD context.

In the present study, we examine the relationship between EM performance measures and AD biomarkers in 318 cognitively normal (CN) elderly participants with cognitive complaint from the INSIGHT-PreAD cohort (INveStIGATION of AlzHeimer's PredicTors in subjective memory complainers) [6]. We chose to focus on memory complainers because some studies have shown that a cognitive complaint in CN subjects may increase the risk of conversion to an MCI or AD [56–58]. Our principal aim is to determine whether the AD

biomarker load is associated with EM decline in the verbal in the verbal and visual domains. In order to do achieve this goal, we compared the sensitivity of different EM tests in both modalities using continuous values of common AD biomarkers (amyloidosis and neurodegeneration) [1, 3, 4, 7, 59].

## MATERIALS AND METHODS

### *Participants*

Participants were recruited from the INSIGHT-PreAD study at the Institute of Memory and Alzheimer's disease (IM2A, Pitié-Salpêtrière University Hospital). The details of the INSIGHT-PreAD methodology have been fully explained in a recent paper [6]. This cohort is a mono-center observational study in which clinical, cognitive, and functional assessments are performed every 6 months, electroencephalography (EEG) and actigraphy every year, and brain imaging (i.e., MRI, fludeoxyglucose [FDG] and Amyloid PET imaging) at baseline and every two years during a 5-year follow-up.

Three hundred eighteen CN elderly participants, between 70 and 85 years old, were included in the study. All of them met the following inclusion criteria at baseline: age  $\geq 70$ ; presence of a subjective memory complaint; normal score on the Clinical Dementia Rating (CDR = 0), the Mini-Mental State Examination (MMSE  $\geq 27$ ) and the FCSRT (total recall  $\geq 41$ ). Subjects were excluded in case of auditory, visual, or motor impairments, active psychiatric symptomatology, systemic or chronic disease that might interfere with the follow-up. The last subject was included in January 2015. We analyzed the EM performances of the participants for the first two years (24 months, i.e., 3 visits including Baseline). The study INSIGHT-PreAD protocol was approved by the ethics committee of the Pitié-Salpêtrière University Hospital.

### *Neuropsychological assessment*

All participants underwent a comprehensive neuropsychological battery, that evaluated different cognitive processes for EM, language, executive functioning, working memory, praxis, and visuospatial abilities. The level of global cognitive efficiency and level of functioning were respectively evaluated using the MMSE and the CDR exams. Language was assessed with a naming test (DO 80 [60])

and a semantic fluency task (number of animals in 2 min [61]). Praxis assessment [62] and the copy of the Rey-Osterrieth complex figure (ROCF [63, 64]) were administered to assess respectively gesture and visuospatial capacities. Working memory and executive functions were evaluated using Digit and Visuo-spatial Span (forward and backward) from the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) and the Wechsler Memory Scale (WMS-III) respectively, the Frontal Assessment Battery [65], the Trail Making test and the Lexical Fluency (P words in 2 min; GREFEX versions [61]).

The entire cognitive assessment, including the EM tests, represented a four hours cognitive exam. All exams were performed on the same day, with half of the evaluations completed in the morning, and the other half in the afternoon. The two verbal EM tests were administered in two separate sessions in order to avoid interferences.

#### *Episodic memory assessment*

EM was assessed in the verbal and visual modalities. The FCSRT and the MBT were administered in the verbal modality. As stated above, the FCSRT [31] is an associative memory test widely used in the diagnosis of AD [3, 33]. This test consists of a list of 16 words presented to participants in conjunction with a semantic category (e.g., “fruit”). The testing phase consists in a 2-min Free Recall followed by a CR for items that were not recalled. The same procedure is repeated 3 times. The raters record the number of words recalled both freely (free recall  $1 + 2 + 3 = \text{total Free Recall [FR], /48}$ ) and with cues ( $\text{FR} + [\text{CR } 1 + 2 + 3] = \text{Total Recall [TR], /48}$ ), along with the efficiency of semantic cueing ( $= [(\text{FR} - \text{TR}) / (\text{FR} - 48)]$ ) [33]. A recognition phase is performed and, after a 20-min delay, the same procedure is performed one last time (Delayed FR and TR). The neuropsychologist also records intrusion errors, i.e., the produced words that did not belong to the learned corpus.

The second verbal EM test in the study is the MBT. Two lists of 16 words are presented in the same way as in the FCSRT procedure. Both lists are based on the same semantic categories (e.g., ‘Colors’ = ‘Yellow’ for list 1 and ‘Brown’ for list 2). After an immediate CR for each list, the examiner administers a paired CR giving all of the 16 semantic cues (Immediate CR), requiring the participant to indicate from which list each recalled word comes from (List 1 or 2, Immediate Source Recall). The

rater also records the total number of recalled pairs for each semantic category (TIP). Then, an immediate FR of all the 32 words, and a CR for the non-recalled items are performed (total FR and CR). Following a 20 min delay, the participants perform a delayed FR, CR and source recall of both lists. As for the FCSRT, the neuropsychologist records the total number of intrusion errors, and specifies whether these intrusions were semantically related (Extra-list intrusions) or not (Extra-Category intrusions). Moreover, when participants are asked to recall the second list items, any words originating from the first list are recorded (Prior-List intrusions). For both of these verbal EM tests, two alternative versions are used from one visit to the next, to minimize repetition effects.

The visual modality of EM was tested using the restitution of the ROCF and the Delayed Matching to Sample 48 test recalls (/DMS48 [50]).

For the ROCF, participants were asked first to copy the complex figure. Then, after 3 min and 30 min periods, without previous warning, they were asked to freely reproduce the figure from memory. We used the total score for each recall (Immediate and Delayed, /36) [66]. The DMS48, on the other hand, is a visual recognition test in which a series of 48 stimuli is presented to the participants. In a first phase for each image, they are asked to say whether or not they are made up of at least three colors. Then, and again without prior warning, two forced-choice recognition phases are administered after 3 min and 60 min period, presenting target items mixed with distractors. We report here the number of correct recognitions (Immediate and Delayed/48).

#### *Amyloid PET imaging*

Participants underwent a PET imaging procedure using a florbetapir ( $^{18}\text{F}$ -AV-45 [Amyvid™, Avid Radiopharmaceuticals]) injection in order to detect amyloid plaques in the brain [67]. Focusing on targeted brain regions (i.e., left and right precuneus, anterior cingulum, posterior cingulum, parietal, temporal, and orbitofrontal cortex) and normalized with the values of cerebellar and pons regions, a standardized uptake value ratio (SUVr) has been computed for every individual using the CATI platform (Centre d’acquisition et traitement des images, <http://cati-neuroimaging.com>). The details of the imaging procedure and SUVr threshold are presented in previous studies [6, 68].

### *FDG-PET imaging*

FDG-PET was performed at baseline to assess regional brain metabolism in participants. Analyses especially targeted four bilateral brain regions [6] previously reported as particularly affected in AD: posterior cingulate cortex, inferior parietal lobule, inferior temporal gyrus [59, 69] and the precuneus. These regions of interest (ROI) means were averaged into a single composite FDG-ROI used in subsequent analyses.

### *Statistical analyses*

To evaluate the influence of baseline AD biomarkers on EM evolution for a 2-year follow-up, we performed separate generalized linear mixed models (GLMMs) for each of 26 cognitive measures. GLMMs are statistical models that allow to study the effects of different variables and their interactions on one specific outcome (e.g., a cognitive test score). These models are well suited for longitudinal assessments as they inherently take into account the repetition of measures in the same participants, and then their correlation structure [70]. A link function was chosen regarding the mechanisms underlying the data generation using logarithm for count data, logit for binomial data and identity for continuous data. Demographic variables (i.e., age, sex, and education), time point (i.e., baseline, one year or two years), as well as amyloid and glucose metabolism were included in the models as fixed effects, and participant as random effects. We also included interaction between both biomarkers in order to study their concomitant impact on EM measures (e.g., impact of the glucose metabolism is globally stronger on EM measures with a high amyloid value than with a low amyloid value); interaction of each biomarker with time to evaluate if baseline biomarkers impact on EM measures was different across time (e.g., impact of the baseline amyloid load is stronger on EM measures at two years of follow-up compare to baseline); and interaction between both biomarkers and time to investigate the different effects of biomarker concomitant impact on EM measures across time (i.e., to evaluate if the concomitant impact of amyloid and glucose metabolism is more stronger at two years of follow-up compare to baseline). Additional non-linear effects of continuous independent variables were tested to compare to linear effects alone when the inspection of scatterplots between EM measures and each continuous independent vari-

able seems to indicate non linearity shape. Main effects and interaction were tested using type II likelihood ratio tests. Cohen's  $f^2$  were calculated using the marginal  $R^2$  [71] to estimate effect size.  $p$ -values were corrected for multiple comparisons using the Benjamin-Hochberg method.

The participants' educational level was dichotomized between high ( $\geq 12$  years of education, equal to or higher than high school diploma) versus moderate to low ( $< 12$  years, below high school diploma).

Statistical analyses were performed using R 3.5.0.

## **RESULTS**

### *Population characteristics*

Among all of the 318 participants included at baseline, 317 had both Amyloid and FDG PET measures available, which were included in the analyses. After one year of follow-up, 296 subjects were still included in the cohort, and 282 after two years (see Table 1).

Our population sample was aged from 70 to 85 years old (mean =  $76.03 \pm 3.48$ ) and participants were predominantly female (63.41%) with a high educational level (67.82%). At baseline, MMSE scores ranged from 27 to 30 (mean =  $28.66 \pm 0.95$ ).

EM performances all along the follow-up are presented in Table 2.

### *Relationship between EM performances and biomarkers*

Results of GLMMs for each EM measures are presented in the Supplementary Material. There were no significant main effects of the FDG ROI mean value on any memory score regarding verbal and visual modalities with and without correction for multiplicity. A non-linear effect of Amyloid PET SUV<sub>r</sub> was found for several EM measures. Thus, a squared effect of SUV<sub>r</sub> was added in GLMMs for some MBT (Immediate and Delayed Source, Intrusions, Prior list intrusions and Extra list intrusions), FCSRT (TR, Index of cueing, FR Delayed, TR Delayed, Intrusions and Perseverations), and Rey-Osterrieth (Immediate and Delayed Recall) measures. However, there was still a significant main effect of the Amyloid PET SUV<sub>r</sub> value in two out of four memory tests, i.e., the MBT and the DMS48 after correction for multiplicity. Regarding the MBT, a higher SUV<sub>r</sub> value was associated with lower scores on the MBT FR of both lists (A + B), both in the immediate and delayed con-

Table 1  
Description of population at baseline

	All	Baseline	Year 1	Year 2
<i>N</i>	895	317	296	282
Age (Baseline)	75.93 ± 3.45 [69;85]	76.03 ± 3.48 [69;85]	75.92 ± 3.45 [69;85]	75.84 ± 3.42 [69;85]
Gender (F)	557 (62.23%)	201 (63.41%)	182 (61.49%)	174 (61.70%)
Education (High)	615 (68.72%)	215 (67.82%)	205 (69.26%)	195 (69.15%)
MMSE	28.73 ± 1.17 [23;30]	28.66 ± 0.95 [27;30]	28.76 ± 1.23 [23;30]	28.76 ± 1.33 [23;30]

Counts, percentages, means, and standard deviations are shown for the whole INSIGHT-PreAD sample. Values are expressed as Mean values ± Standard Deviation [minimum; maximum]. Education: High ≥ 12 years of education. MMSE, Mini-Mental State Examination.

Table 2  
Memory tests performances in the Insight-PreAD Cohort

	Baseline	Year 1	Year 2	<i>p</i>
	317 (35.42%)	296 (33.07%)	282 (31.51%)	
<b>MBT</b>				
TR List A/16	15.00 [14, 16]	15.00 [14, 16]	15.00 [14, 16]	0.93
TR List B/16	12.00 [10, 14]	14.00 [12, 15]	13.00 [11, 15]	<0.001*
TR B/A	81.25 [69.78, 93.33]	93.75 [84.89, 100]	87.50 [76.44, 100]	<0.001*
TR A + B/32	26.00 [23, 29]	28.00 [24.50, 30]	28.00 [25, 30]	0.003*
TIP	11.00 [8, 13]	12.00 [9, 14]	12.00 [9.75, 14]	0.001*
Source §	95.83 [88.89, 100]	96.60 [91.75, 100]	95.84 [87.03, 100]	0.009*
FR A + B/32	17.00 [14, 21]	17.00 [14, 20]	18.00 [15, 22]	0.009*
TR A + B /32	26.00 [23, 29]	28.00 [25, 30]	27.00 [25, 30]	0.006*
FR A + B Delayed/32	19.00 [14, 21]	17.00 [13.75, 22]	19.00 [15, 22]	0.004*
TR A + B Delayed/32	27.00 [24, 29]	28.00 [25, 30]	27.00 [25, 30]	0.038*
Source Delayed	92.85 [82.89, 100]	95.83 [86.21, 100]	92.31 [80.48, 100]	0.026*
Intrusions	2.00 [1, 3.50]	1.00 [0, 2]	2.00 [1, 4]	<0.001*
Prior List Intrusions	1.00 [0, 1.50]	0.00 [0, 1]	1.00 [0, 2]	<0.001*
Extra List Intrusions	1.00 [0, 2]	0.00 [0, 1]	1.00 [0, 2]	<0.001*
<b>FCSRT</b>				
Immediate Recall	16.00 [15, 16]	16.00 [15, 16]	16.00 [16, 16]	<0.001*
FR/48	30.00 [26, 34]	31.00 [27, 35]	33.00 [29, 37]	<0.001*
TR/48	47.00 [45, 48]	47.00 [45, 48]	47.00 [46, 48]	0.001*
Index of Cueing	92.31 [84.90, 100]	94.12 [85, 100]	93.75 [87.50, 100]	0.035*
FR Delayed	12.00 [10, 14]	12.00 [11, 14]	13.00 [11, 14]	0.032*
TR Delayed	16.00 [15.75, 16]	16.00 [16, 16]	16.00 [16, 16]	0.026*
Intrusions	0.00 [0, 1]	0.00 [0, 1]	0.00 [0, 1]	760
Perseverations	1.00 [0, 4]	1.00 [0, 3]	3.00 [1, 5]	<0.001*
<b>DMS-48</b>				
Immediate Recognition (3 min)	47.00 [45, 48]	47.00 [46, 48]	48.00 [47, 48]	<0.001*
Delayed Recognition (1 h)	46.00 [45, 47]	47.00 [46, 48]	47.00 [46, 48]	<0.001*
<b>ROCF</b>				
Immediate Recall (3 min)	17.00 [12.50, 22]	19.00 [14, 23]	19.50 [16, 24]	<0.001*
Delayed Recall (30 min)	16.50 [12.50, 22]	19.00 [14, 23]	20.00 [16, 24]	<0.001*

Scores, Median [First Quartile; Third Quartile].

ditions ( $p = 0.036$  and  $p = 0.019$ , respectively; Fig. 1). Likewise, a higher SUV<sub>r</sub> value is associated with lower DMS48 Immediate (after 3 min) and Delayed (after 1 h) scores (both  $p = 0.019$ ; Fig. 1). Nevertheless, trends can be noted on some measures of FCSRT: Immediate recall and FR scores (both  $p = 0.068$ ), and in delayed FR ( $p = 0.077$ ).

Furthermore, we found no significant interaction between Amyloid PET SUV<sub>r</sub> value and FDG ROI mean after correction for multiplicity. The interactions between each of these variables and time were not found to be significant after correction for multiplicity. Interestingly, considering the interaction of

Amyloid PET SUV<sub>r</sub>, FDG ROI mean and Time, a significant effect was observed regarding the total number of intrusions in the MBT, and more precisely in the extra-list intrusions (i.e., items semantically linked but not presented in both lists) (both  $p = 0.049$ , Fig. 2).

## DISCUSSION

The aim of the present study was to determine whether there is an influence of baseline values of AD biomarkers on the longitudinal evolution of EM in

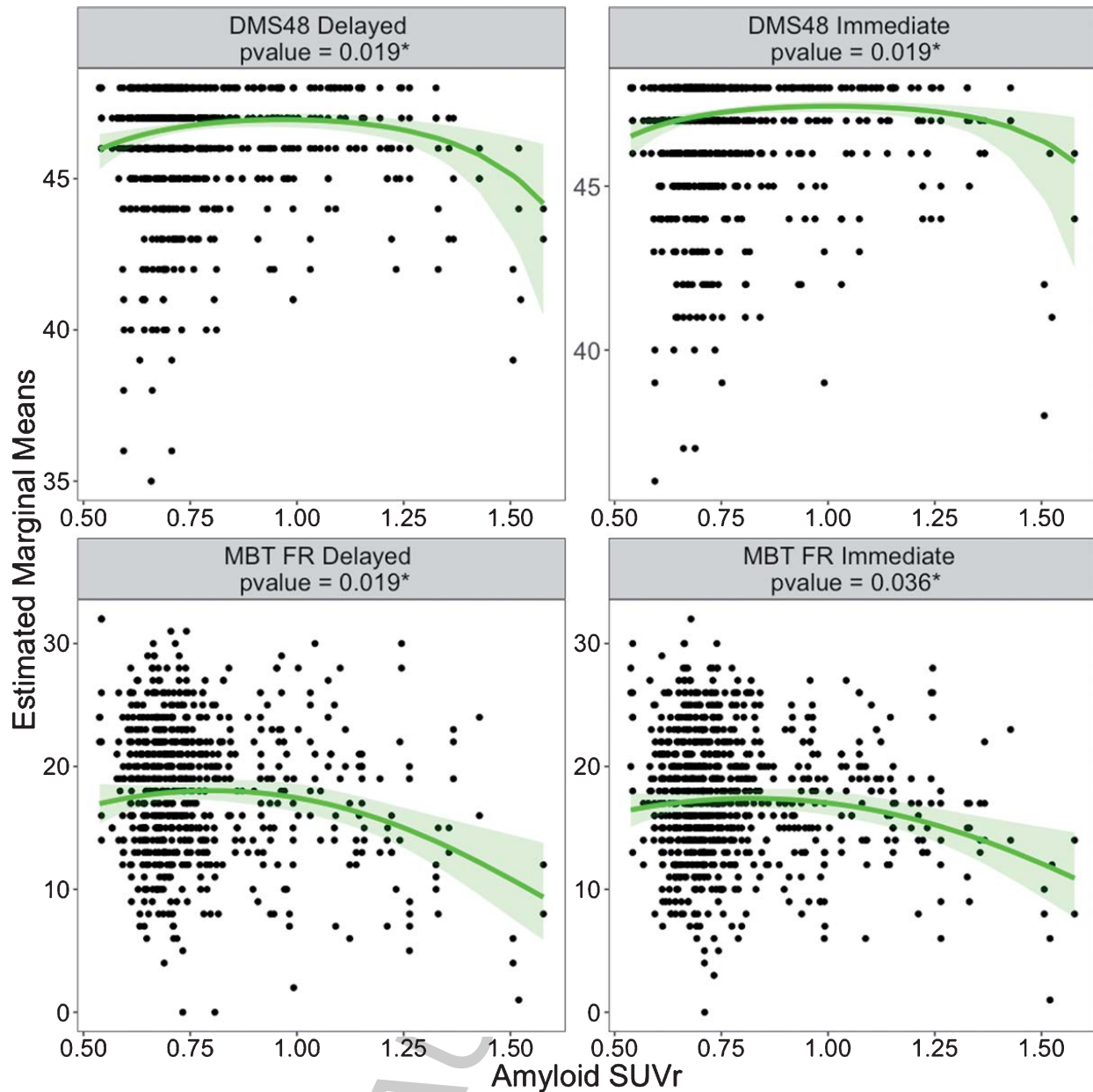


Fig. 1. Estimated Marginal Means of EM measures associated with amyloid SUVR values. Only scores with significant corrected  $p$ -values were shown. Estimated Marginal Means and their confidence intervals were calculated from GLMMs without interactions involving amyloid SUVR. These figures shown the main effect of amyloid SUVR on EM measures. MBT, Memory Binding Test; DMS-48, Delayed Matched to Sample test 48 items.

CN elderly participants. The originality of our study consists in the investigation of various EM measures, regarding verbal and visual domains, to shed light on neuropsychological tools that could be used to detect early cognitive decline associated with AD pathology. Our findings show that various types of EM are associated with different levels of brain amyloid load, whereas hypometabolism does not seem related to influence EM performance. Moreover,

intrusions seem to be longitudinally impacted by both biomarkers.

#### *Baseline biomarkers and EM performances*

Regarding verbal EM, we observed a significant effect of amyloidosis (SUVR) on overall FR of both MBT lists during the immediate and delayed conditions. Conversely, the FSCRT was not significantly

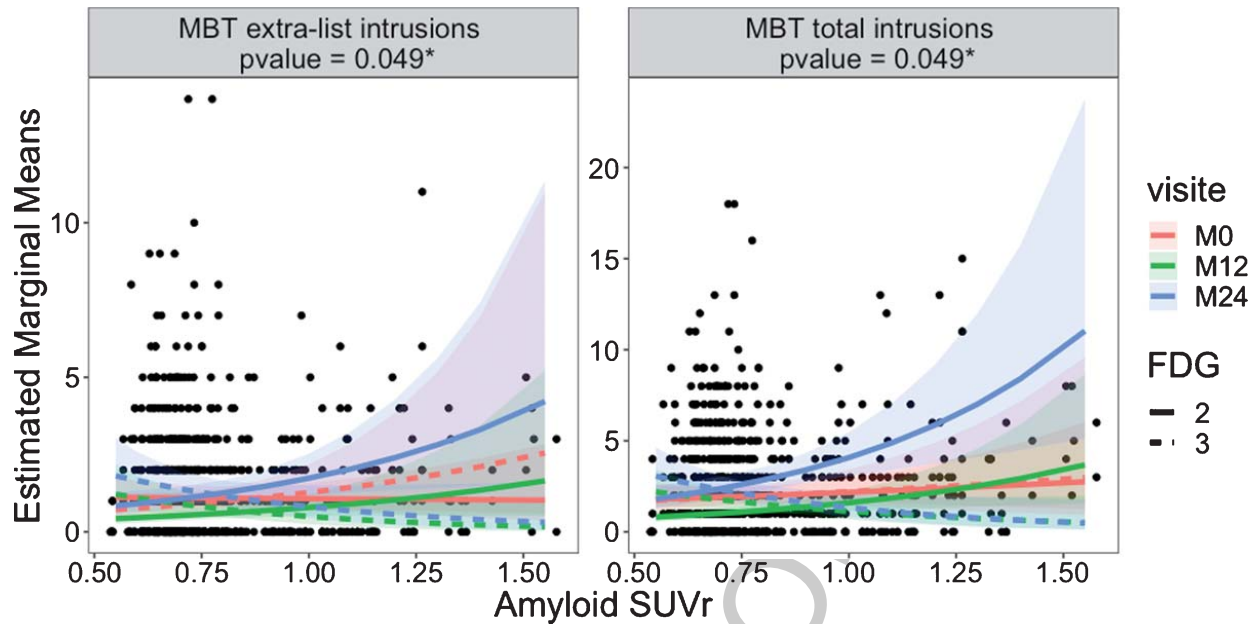


Fig. 2. Longitudinal Estimated Marginal Means of EM measures associated with amyloid SUVR values for fixed FDG values (i.e., two and three). Only scores with significant corrected  $p$ -values were shown. Estimated Marginal Means and their confidence intervals were calculated from GLMMs. These figures represented the interaction between visit, amyloid SUVR, and FDG on EM measures. MBT, Memory Binding Test. In order to make a 2D representation of the tree-way interaction with two continuous values (i.e., Amyloidosis and FDG) and one categorical (i.e., Time), we calculated the Estimated Marginal Means for arbitrary values of FDG, i.e., 2 and 3.

related to the SUVR level (yet demonstrating a trend for Immediate and Free Recalls, both  $p = 0.068$ ). This contrast between the significant effect of amyloidosis observed in the MBT but not in the FCSRT is consistent with previous studies [44–46], suggesting a better sensitivity of the MBT to early amyloid-related EM decline. As stated above, the MBT and the FCSRT share some characteristics. Both of them include FR and TR measures in immediate and delayed conditions. Nonetheless, the use of two lists of words in the MBT allows the efficient evaluation of binding capacity, i.e., the integration of independent information from different sources which involves the hippocampal formation [72–75]. The MBT binding measure, i.e., the TIP, has been demonstrated to efficiently separate individuals with dementia and aMCI from CN elderly in cross sectional analyses, and to be highly predictive of incident aMCI and dementia [47, 48]. These findings support the binding hypothesis. Nevertheless, in our study, this measure was not significantly related to biomarker charge. This pattern of results suggests that the MBT TIP cannot be considered an early sensitive score in the preclinical asymptomatic population. Moreover, these results do not support the idea that binding, which would decline before recalls, would be an appropri-

ate measure to detect subtle cognitive changes in the preclinical phase.

Our results show that MBT FR performances were significantly related to the level of amyloidosis in line with previous findings. Indeed, using the FCSRT in longitudinal follow-up, Grober and colleagues [34, 35] already demonstrated that FR would be among the first EM and cognitive measure to decline in the preclinical trajectory. This preclinical FR decline has been related to pathological biomarker levels [17, 36]. Papp and colleagues [46] proposed that the sensitivity of FR versus TR may depend on the preclinical stage so that reduced FR is associated with amyloidosis alone (Stage 1), while decline in TR may represent progression to amyloidosis and neurodegeneration (Stage 2). Reduced FR has been interpreted as an encoding/retrieval impairment [36], which would precede the emblematic AD storage deficit (coined as amnesia of hippocampal type) and could be related to the subtle executive dysfunction observed in amyloid- $\beta$ +subjects [29, 30, 76–78]. Considering the continuous SUVR values in our participants, we observed the same pattern with the level of amyloidosis significantly impacting verbal EM performance in the MBT FR (Immediate and Delayed), but not in TR. Conversely, we did not



observe any relationship between hypometabolism and verbal EM. This result may seem surprising at first, but we considered a meta-ROI for FDG PET SUVr analyses, composed of ROIs which are associated with clinical AD [59–69]. However, these ROIs are not directly related to memory performance (e.g., unlike medial temporal [79–81] or frontal regions [79, 81–83]). According to the chronological EM evolution proposed above [46] these findings would confirm that our patients are at a very early stage.

Regarding the assessment of EM on the visual modality, we found a significant effect of SUVr level only on DMS48 scores, both immediate and delayed, with a decrease in performance coming with an augmentation of amyloidosis (both  $p < 0.02$ ). In previous studies, Barbeau and colleagues showed that the DMS48 could be sensitive early in the course of AD [50] due to modifications in the right medial temporal lobe [51]. Indeed, they noticed that before reaching the hippocampus itself, AD pathology chronologically affects sub-hippocampal regions first (i.e., perirhinal cortex and entorhinal) [52–54], which are known to be involved in visual recognition tasks [84, 85]. More recently a longitudinal study has shown that visual recognition memory tasks may be useful in anticipating covert cognitive decline in aMCI patients [86]. Our results confirm that evaluating sub-hippocampal functions using visual recognition memory tasks like the DMS48 test may be useful in detecting early cognitive decline in preclinical stages of the disease. On the other hand, the second visual EM test, the ROCF memory scores, does not discriminate between our participants according to their level of brain amyloidosis or metabolism. A possible explanation of this difference could be related to the underlying cognitive mechanisms of these tasks. Whereas the DMS48 mostly relies on automatic processes of recognition, the ROCF involves executive strategy mechanisms for spontaneous retrieval [87, 88]. As previously stated, in the course of preclinical AD, the onset of decline in EM appears to be years before that in executive functioning [11, 12, 14, 16]. Thus, it seems that episodic processes such as visual recognition memory and retrieval capacity in a memory binding task may be affected earlier compared to other cognitive functions such as executive functioning.

#### *Longitudinal evolution of EM scores*

Regarding longitudinal evolution, previous studies report early and subtle EM changes in individuals

that are asymptomatic-at-risk for AD [26–28, 36, 46, 89, 90]. These changes occur within a relatively short longitudinal interval (around 18 to 36 months) [26, 37, 89–92]. For a 24-month follow-up, we expected to detect at least a tendency in the longitudinal evolution of our population. However, our results do not show any differential longitudinal effect of amyloidosis, nor of neurodegeneration on EM performance with participants having the same evolution regardless of their biomarker load. This absence of significant differences in the longitudinal investigation could be due to the short follow-up of our study compared to some other previous cohorts we mentioned [26, 37, 89–92]. Alternatively, it may result from the efficacy of compensatory mechanisms that maintain the level of brain functioning despite the existence of structural brain changes. Additional factors should be considered such as longitudinal changes in cortical oscillatory activity in participants positive for amyloid- $\beta$  deposition, as indicated by the power ratio of EEG [6].

Interestingly, a differential longitudinal effect can be seen in the number of intrusions in verbal EM only in the MBT when combining the two biomarkers. Indeed, our models revealed a significant effect of the interaction between brain amyloid, metabolism and time on the number of intrusions (extra-list and total). Intrusions are typically observed in AD [93–99] and are even presented as a good and sensitive cognitive marker [93, 97, 100, 101]. Before the clinical onset, recent studies demonstrated that intrusions could be good markers of future progression to MCI and mild dementia [101], or identify high amyloidosis in MCI patients [102]. In line with previous studies our findings show that asymptomatic participants produce more intrusions in the MBT in follow-up assessments depending on their AD biomarker load, suggesting that semantically-related intrusions in verbal memory tests can be considered as a good early cognitive marker in follow-up studies.

Altogether, our results support previous research that showed an amyloid-related cognitive decline in EM capacities [15, 26–28, 30].

#### *Limitations*

This study has some limitations. First of all, the duration of the follow-up was only two years after inclusion. In some previous studies, participants begin to demonstrate different cognitive patterns later in the follow-up [103]. Second, in order to compare our participants, we used cognitive data from three



time points that have been compared with the baseline biological measurements (FDG and Amyloid PET). Since these variables (level of amyloid, brain metabolism) evolve across time, it would have been interesting to combine and compare biological and cognitive evolutions. Finally, the Effect Sizes (ES, i.e., Cohen's F2, see Supplementary Material) are relatively weak, in comparison with other studies [26, 46, 89, 90, 104]. For example, Lim and colleagues [90] reported that ES are estimated to range between 0.11 to 0.2 in MCI clinical studies (versus our F2 are range between -0.004 to 0.11). Nonetheless, this could be explained by the inclusion/exclusion criteria of our study which, being quite restrictive in the definition of normal cognition (i.e., integrating several cognitive measures as well as a functional measure), would have made it possible to obtain relatively early population in the evolution of a possible AD pathology. All our subjects were selected to be CN at the beginning of the study [6]. Being normal on our inclusion criteria (i.e., MMSE, CDR, and FCSRT-TR), we expected the participants to perform in the standard range, or with a negligible deviation, on other cognitive battery tests. This allows only short ranges for our cognitive variables within the investigated follow-up period.

### Conclusion

To summarize, our aim was to determine the most sensitive EM test associated with AD biomarkers. Our findings suggest that more challenging memory tests (MBT and DMS48) and intrusions in verbal EM (MBT) may be useful for the detection of the transition phase between preclinical and prodromal stages of AD mediated by amyloid deposition among elderly memory complainers. These results are important to consider to target the opportune time window for clinical trial inclusions in the early phase of AD and to detect the very early decline in EM.

### ACKNOWLEDGMENTS

The INSIGHT-PreAD study was promoted by INSERM in collaboration with ICM, IHU-A-ICM and Pfizer and has received a support within the "Investissement d'Avenir" (ANR-10-AIHU-06). The study was promoted in collaboration with the "CHU de Bordeaux" (coordination CIC EC7), the promoter of Memento cohort, funded by the Foundation Plan-Alzheimer. The study was further supported by

AVID/Lilly. This research publication benefited from the support of France Alzheimer.

Authors' disclosures available online (<https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/18-0966r3>).

### INSIGHT-PREAD STUDY GROUP

Audrain C, Auffret A, Bakardjian H, Baldacci F, Batrancourt B, Benakki I, Benali H, Bertin H, Bertrand A, Boukadida L, Cacciamani F, Causse V, Cavedo E, Cherif Touil S, Chiesa PA, Colliot O, Dalla Barba G, Depaulis M, Dos Santos A, Dubois B, Dubois M, Epelbaum S, Fontaine B, Francisque H, Gagliardi G, Genin A, Genthon R, Glasman P, Gombert F, Habert MO, Hampel H, Hewa H, Houot M, Jungalee N, Kas A, Kilani M, La Corte V, Le Roy F, Lehericy S, Letondor C, Levy M, Lista S, Lowrey M, Ly J, Makiese O, Masetti I, Mendes A, Metzinger C, Michon A, Mochel F, Nait Arab R, Nyasse F, Perrin C, Poirier F, Poisson C, Potier MC, Ratovohery S, Revillon M, Rojkova K, Santos-Andrade K, Schindler R, Servera MC, Seux L, Simon V, Skovronsky D, Thiebaut M, Uspenskaya O, Vlaincu M.

### INSIGHT-PREAD SCIENTIFIC COMMITTEE MEMBERS

Dubois B, Hampel H, Bakardjian H, Colliot O, Habert MO, Lamari F, Mochel F, Potier MC, Thiebaut de Schotten M.

### SUPPLEMENTARY MATERIAL

The supplementary material is available in the electronic version of this article: <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-180966>.

### REFERENCES

- [1] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH (2011) Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7, 280–292.
- [2] Sperling RA, Mormino E, Johnson K (2014) The evolution of preclinical Alzheimer's disease: Implications for prevention trials. *Neuron* 84, 608–622.
- [3] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, Dekosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A,

- Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, Souza LC de, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL (2014) Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: The IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* **13**, 614–629.
- [4] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, Hampel H, Jagust WJ, Johnson KA, Knopman DS, Petersen RC, Scheltens P, Sperling RA, Dubois B (2016) A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* **87**, 1–10.
- [5] Epelbaum S, Genthon R, Cavado E, Habert MO, Lamari F, Gagliardi G, Lista S, Teichmann M, Bakardjian H, Hampel H, Dubois B (2017) Preclinical Alzheimer's disease: A systematic review of the cohorts underlying the concept. *Alzheimers Dement* **13**, 454–467.
- [6] Dubois B, Epelbaum S, Nyasse F, Bakardjian H, Gagliardi G, Uspenskaya O, Houot M, Lista S, Cacciamani F, Potier M-C, Bertrand A, Lamari F, Benali H, Mangin J-F, Colliot O, Genthon R, Habert M-O, Hampel H (2018) Cognitive and neuroimaging parameters and brain amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD): a longitudinal observational study. *Lancet Neurol* **17**, 335–346.
- [7] Jack CR, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R, Elliott C, Masliah E, Ryan L, Silverberg N (2018) NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **14**, 535–562.
- [8] Tulving E (1972) Episodic and semantic memory. In *Organization of memory*, Tulving E, Donaldson W, eds., New York, pp. 381–402.
- [9] Tulving E (1985) Memory and consciousness. *Can Psychol* **26**, 1–12.
- [10] Eustache F, Desgranges B (2008) MNESIS: towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychol Rev* **18**, 53–69.
- [11] Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, Agostino RBD (2000) The preclinical phase of Alzheimer disease. *Arch Neurol* **57**, 808–813.
- [12] Grober E, Hall CB, Lipton RB, Zonderman AB, Resnick SM, Kawas C (2008) Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc* **14**, 266–278.
- [13] Bateman R, Xiong C, Benzinger TLS, Fagan AM, Goate A, Fox NC, Marcus DS, Cairns NJ, Xie X, Blazey TM, Holtzman DM, Santacruz A, Buckles VD, Oliver A, Moulder K, Aisen PS, Ghetti B, Klunk WE, McEde E, Martins RN, Masters CL, Mayeux R, Ringman JM, Rossor MN, Schofield PR, Sperling RA, Salloway S, Morris JC (2012) Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **367**, 795–804.
- [14] Derby CA, Burns LC, Wang C, Katz MJ, Zimmerman ME, Lipton RB (2013) Screening for predementia AD Time-dependent operating characteristics of episodic memory tests. *Neurology* **80**, 1307–1314.
- [15] Baker JE, Lim YY, Pietrzak RH, Hassenstab J, Snyder PJ, Masters CL, Maruff P (2017) Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with high amyloid- $\beta$ : A meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)* **6**, 108–121.
- [16] Burnham SC, Bourgeat P, Doré V, Savage G, Brown B, Laws S, Maruff P, Salvado O, Ames D, Martins RN, Masters CL, Rowe CC, Villemagne VL (2016) Clinical and cognitive trajectories in cognitively healthy elderly individuals with suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP) or Alzheimer's disease pathology: a longitudinal study. *Lancet Neurol* **15**, 1044–1053.
- [17] Schindler SE, Jasielec MS, Weng H, Hassenstab JJ, Grober E, McCue LM, Morris JC, Holtzman DM, Xiong C, Fagan AM (2017) Neuropsychological measures that detect early impairment and decline in preclinical Alzheimer disease. *Neurobiol Aging* **56**, 25–32.
- [18] Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, Petersen RC, Trojanowski JQ (2010) Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* **9**, 119–128.
- [19] Jack CR, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, Shiung MM, Gunter JL, Boeve BF, Kemp BJ, Weiner M, Petersen RC (2009) Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: Implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain* **132**, 1355–1365.
- [20] Reiman EM, Chen K, Liu X, Bandy D, Yu M, Lee W, Alexander GE, Klunk WE, Mathis CA, Price JC, Aizenstein HJ, Dekosky ST, Caselli RJ (2009) Fibrillar amyloid- $\beta$  burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**, 6820–6825.
- [21] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V (2004) Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: Evidence from functional MRI Michael. *Proc Natl Acad Sci U S A* **101**, 4637–4642.
- [22] Hedden T, Van Dijk KRA, Becker JA, Mehta A, Sperling RA, Johnson KA, Buckner RL (2009) Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *J Neurosci* **29**, 12686–12694.
- [23] Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, Morris JC, Head D, Wang S, Mintun MA (2010) Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry* **67**, 584–587.
- [24] Mormino EC, Smiljic A, Hayenga AO, H. Onami S, Greicius MD, Rabinovici GD, Janabi M, Baker SL, V. Yen I, Madison CM, Miller BL, Jagust WJ (2011) Relationships between beta-amyloid and functional connectivity in different components of the default mode network in aging. *Cereb Cortex* **21**, 2399–2407.
- [25] Brier MR, Thomas JB, Snyder AZ, Benzinger TL, Zhang D, Raichle ME, Holtzman DM, Morris JC, Ances BM (2012) Loss of intranetwork and internetwork resting state functional connections with Alzheimer's disease progression. *J Neurosci* **32**, 8890–8899.
- [26] Lim YY, Maruff P, Pietrzak RH, Ames D, Ellis KA, Harrington K, Lautenschlager NT, Szoek C, Martins RN, Masters CL, Villemagne VL, Rowe CC (2014) Effect of amyloid on memory and non-memory decline from preclinical to clinical Alzheimer's disease. *Brain* **137**(Pt 1), 221–231.
- [27] Petersen RC, Wiste HJ, Weigand SD, Rocca WA, Roberts RO, Mielke MM, Lowe VJ, Knopman DS, Pankratz VS, Machulda MM, Geda YE, Jr CRJ (2016) Association of elevated amyloid levels with cognition and biomarkers in cognitively normal people from the community. *JAMA Neurol* **73**, 85–92.

- [28] Landau SM, Mintun MA, Joshi AD, Koeppe RA, Petersen RC, Aisen PS, Weiner MW, Jagust WJ (2012) Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Ann Neurol* **72**, 578–586.
- [29] Zhao Y, Tudorascu DL, Lopez OL, Cohen AD, Mathis CA, Aizenstein HJ, Price JC, Kuller LH, Kambh MI, DeKosky ST, Klunk WE, Snitz BE (2018) Amyloid  $\beta$  deposition and suspected non-Alzheimer pathophysiology and cognitive decline patterns for 12 years in oldest old participants without dementia. *JAMA Neurol* **75**, 88–96.
- [30] Hedden T, Oh H, Younger AP, Patel TA (2013) Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology* **80**, 1341–1348.
- [31] Grober E, Buschke H (1987) Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol* **3**, 13–36.
- [32] Tounsi H, Deweer B, Ergis A-M, Van der Linden M, Pillon B, Michon A, Dubois B (1999) Sensitivity to semantic cuing: an index of episodic memory dysfunction in early Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* **13**, 38–46.
- [33] Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, Fabrigoule C, Pasquier F, Legrain S, Michel B, Puel M, Volteau M, Touchon J, Verny M, Dubois B (2007) Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD A longitudinal study. *Neurology* **69**, 1859–1867.
- [34] Grober E, Lipton RB, Hall C, Crystal H (2000) Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology* **54**, 827–832.
- [35] Grober E, Veroff AE, Lipton RB (2018) Temporal unfolding of declining episodic memory on the Free and Cued Selective Reminding Test in the predementia phase of Alzheimer's disease: Implications for clinical trials. *Alzheimers Dement (Amst)* **10**, 161–171.
- [36] Papp KV, Rentz DM, Mormino EC, Schultz AP, Amariglio RE, Johnson KA (2017) Cued memory decline in biomarker-defined preclinical Alzheimer disease. *Neurology* **88**, 1–8.
- [37] Ellis KA, Lim YY, Harrington K, Ames D, Bush AI, Darby D, Martins RN, Masters CL, Rowe CC, Savage G, Szoëke C, Villemagne VL, Maruff P (2013) Decline in cognitive function over 18 months in healthy older adults with high amyloid- $\beta$ . *J Alzheimers Dis* **34**, 861–871.
- [38] Jansen WJ, Ossenkuppe R, Tijms BM, Fagan AM, Hansson O, Klunk WE, Van Der Flier WM, Villemagne VL, Frisoni GB, Fleisher AS, Lleó A, Mintun MA, Wallin A, Engelborghs S, Na DL, Chételat G, Molinuevo J-L, Landau SM, Mattsson N, Kornhuber J, Sabri O, Rowe CC, Parnetti L, Popp J, Fladby T, Jagust WJ, Aalten P, Lee DY, Vandenberghe R, Resende de Oliveira C, Kapaki E, Froelich L, Ivanoiu A, Gabryelewicz T, Verbeek MM, Sanchez-Juan P, Hildebrandt H, Camus V, Zboch M, Brooks DJ, Drzezga A, Rinne JO, Newberg A, Mendonça A de, Sarazin M, Rabinovici GD, Madsen K, Kramberger MG, Nordberg A, Mok V, Mroczko B, Wolk DA, Meyer PT, Tsolaki M, Group ABS, Scheltens P, Verhey FR, Visser PJ (2018) Association of cerebral amyloid- $\beta$  aggregation with cognitive functioning in persons without dementia. *JAMA Psychiatry* **75**, 84–95.
- [39] Lacy M, Kaemmerer T, Czipri S (2015) Standardized Mini-Mental State Examination scores and verbal memory performance at a memory center: implications for cognitive screening. *Am J Alzheimers Dis* **30**, 145–152.
- [40] Rentz DM, Rodriguez MAP, Amariglio R, Stern Y, Sperling R, Ferris S (2013) Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer's disease: a selective review. *Alzheimers Res Ther* **5**, 1–10.
- [41] Spencer RJ, Wendell CR, Giggey PP, Katzel LI, Lefkowitz DM, Siegel EL, Waldstein SR (2013) Psychometric limitations of the mini-mental state examination among nondemented older adults: An evaluation of neurocognitive and magnetic resonance imaging correlates. *Exp Aging Res* **39**, 382–397.
- [42] Buschke H, Mowrey WB, Ramratan WS, Zimmerman ME, Loewenstein DA, Katz MJ, Lipton RB (2017) Memory binding test distinguishes amnesic mild cognitive impairment and dementia from cognitively normal elderly. *Arch Clin Neuropsychol* **32**, 29–39.
- [43] Gramunt N, Gonzalo S-B, Buschke H, Lipton RB, Masramon X, Gisbert JD, Peña-Casanova J, Fauria K, Molinuevo JL (2016) Psychometric properties of the memory binding test: test-retest reliability and convergent validity. *J Alzheimers Dis* **50**, 999–1010.
- [44] Frey MT, Becker JA, Maye JE, Hedden T, Carmasin JS, Olson LE, Mehta A, Rastegar SE, Johnson KA, Buschke H, Sperling RA (2009) Challenging tests of memory are more sensitive to detect effects of amyloid deposition in normal elderly subjects. In *Alzheimer's Imaging Consortium ic-p: Poster presentations*, pp. IC–P–023.
- [45] Rentz DM, Locascio JJ, Becker JA, Moran EK, Eng E, Buckner RL, Sperling RA, Johnson KA (2010) Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Ann Neurol* **67**, 353–364.
- [46] Papp KV, Amariglio RE, Mormino E, Hedden T, Dekhyar M, Johnson KA, Sperling RA, Rentz DM (2015) Free and cued memory in relation to biomarker-defined abnormalities in clinically normal older adults and those at risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* **73**, 169–175.
- [47] Mowrey WB, Lipton RB, Katz MJ, Ramratan WS, Loewenstein DA, Zimmerman ME, Buschke H (2016) Memory Binding Test predicts incident amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* **53**, 1585–1595.
- [48] Mowrey WB, Lipton RB, Katz MJ, Ramratan WS, Loewenstein DA, Zimmerman ME, Buschke H (2018) Performance on the memory binding test predicts incident aMCI and dementia: Results from the Einstein Aging Study. *J Alzheimers Dis* **62**, 293–304.
- [49] Teipel SJ, Cavado E, Lista S, Habert MO, Potier MC, Grothe MJ, Epelbaum S, Sambati L, Gagliardi G, Toschi N, Greicius MD, Dubois B, Hampel H, INSIGHT-preAD study group; Alzheimer Precision Medicine Initiative (APMI) (2018) Effect of Alzheimer's disease risk and protective factors on cognitive trajectories in subjective memory complainers: An INSIGHT-preAD study. *Alzheimers Dement* **14**, 1126–1136.
- [50] Barbeau EJ, Didic M, Tramon E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, Ceccaldi M, Poncet M (2004) Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology* **62**, 1317–1322.
- [51] Barbeau EJ, Ranjeva JP, Didic M, Confort-Gouny S, Felician O, Soulier E, Cozzone PJ, Ceccaldi M, Poncet M (2008) Profile of memory impairment and gray matter loss in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia* **46**, 1009–1019.
- [52] Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* **82**, 239–259.
- [53] Van Hoesen GW, Hyman BT, Damasio AR (1985) Entorhinal cortex pathology in Alzheimer's disease. *Hippocampus* **1**, 1–8.

- [54] Delacourte A, David J, Sergeant N, Buée L, Watzet A, Vermerch P, Ghozali F, Fallet-Bianco C, Pasquier F, Lebert F, Petit H, Di Menza C (1999) The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology* **52**, 1158–1165.
- [55] Xiong C, Luo J, Morris JC, Bateman R (2017) Linear combinations of multiple outcome measures to improve the power of efficacy analysis – application to clinical trials on early-stage Alzheimer's disease. *Biostat Epidemiol* **1**, 36–58.
- [56] Glodzik-Sobanska L, Reisberg B, De Santi S, Babb JS, Pirraglia E, Rich KE, Brys M, De Leon MJ (2007) Subjective memory complaints: Presence, severity and future outcome in normal older subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* **24**, 177–184.
- [57] Oijen M van, Jong FJ de, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM (2007) Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **3**, 92–97.
- [58] Slot RER, Sikkes SAM, Berkhof J, Brodaty H, Buckley RF, Enrica C, Dardiotis E, Guillo-Benarous F, Hampel H, Kochan NA, Lista S, Luck T, Maruff PT, Molinuevo J-L, Kornhuber J, Reisberg B, Riedel-Heller SG, Risacher SL, Roehr S, Sachdev PS, Scarmeas N, Scheltens P, Shulman MB, Wagner M, Wolfgruber S, Jessen F, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; DESCRIPA working group; INSIGHT-preAD study group; SCD-I working group, van der Flier WM (2019) Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimers Dement* **15**, 465–476.
- [59] Jack CR, Knopman DS, Weigand SD, Heather J, Vemuri P, Lowe V, Kantarci K, Jeffrey L, Senjem ML, Ivnik RJ, Roberts RO, Rocca WA, Boeve BF, Petersen RC (2012) An operational approach to NIA-AA criteria for preclinical Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **71**, 765–775.
- [60] Deloche G, Hannequin D (1997) *Test de dénomination orale d'images: DO 80*. Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée, Paris.
- [61] Meulemans T (2008) L'évaluation des fonctions exécutives. In *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques*, Godefroy O, GREFEX, eds. Solal, Marseille, pp. 179–219.
- [62] Mahieux-Laurent F, Fabre C, Galbrun E, Dubrulle A, Moroni C (2009) Validation d'une batterie brève d'évaluation des pratiques gestuelles pour consultation Mémoire. Evaluation chez 419 témoins, 127 patients atteints de troubles cognitifs légers et 320 patients atteints d'une démence. *Rev Neurol* **165**, 560–567.
- [63] Rey A (1941) L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Arch Psychol* **28**, 286–340.
- [64] Osterrieth P (1944) Le test de copie d'une figure complexe. *Arch Psychol* **30**, 206–356.
- [65] Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B (2000) The FAB. A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* **55**, 1621–1626.
- [66] Fastneau P, Denburg N, Hufford B (1999) Adult norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and for supplemental recognition and matching trials from the Extended Complex Figure Test. *Clin Neuropsychol* **13**, 30–47.
- [67] Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB, Mintun MA, Pontecorvo MJ, Hefti F, Carpenter AP, Flitter ML, Krautkramer MJ, Kung HF, Coleman RE, Sadowsky CH, Reiman EM, Zehntner SP, Skovronsky DM (2011) Use of Florbetapir-PET for imaging  $\beta$ -amyloid pathology. *JAMA* **305**, 275–283.
- [68] Habert MO, Bertin H, Labit M, Diallo M, Marie S, Martineau K, Kas A, Causse-Lemercier V, Bakardjian H, Epelbaum S, Chételat G, Houot M, Hampel H, Dubois B, Mangin JF, INSIGHT-AD study group (2018) Evaluation of amyloid status in a cohort of elderly individuals with memory complaints: validation of the method of quantification and determination of positivity thresholds. *Ann Nucl Med* **32**, 75–86.
- [69] Landau SM, Harvey D, Madison CM, Koeppe RA, Reiman EM, Foster NL, Weiner MW, Jagust WJ (2011) Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging* **32**, 1207–1218.
- [70] Bolker BM, Brooks ME, Clark CJ, Geange SW, Poulsen JR, Stevens MHH, White JSS (2009) Generalized linear mixed models: a practical guide for ecology and evolution. *Trends Ecol Evol* **24**, 127–135.
- [71] Nakagawa S, Schielzeth H (2013) A general and simple method for obtaining R<sup>2</sup> from generalized linear mixed-effects models. *Methods Ecol Evol* **4**, 133–142.
- [72] Cohen NJ, Ryan J, Hunt C, Romine L, Wszalek T, Nash C (1999) Hippocampal system and declarative (Relational) memory: Summarizing the data from functional neuroimaging studies. *Hippocampus* **9**, 83–98.
- [73] Nadel L, Samsonovich A, Ryan L, Moscovitch M (2000) Multiple trace theory of human memory: Computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus* **10**, 352–368.
- [74] Hunsaker MR, Lee B, Kesner RP (2008) Evaluating the temporal context of episodic memory: The role of CA3 and CA1. *Behav Brain Res* **188**, 310–315.
- [75] Tromp D, Dufour A, Lithfous S, Pebayle T, Després O (2015) Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease: Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Res Rev* **24**, 232–262.
- [76] Rajan KB, Wilson RS, Weuve J, Barnes LL, Evans DA (2015) Cognitive impairment 18 years before clinical diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Neurology* **85**, 898–904.
- [77] Gold BT, Brown CA, Hakun JG, Shaw LM, Trojanowski JQ, Smith CD (2017) Clinically silent Alzheimer's and vascular pathologies influence brain networks supporting executive function in healthy older adults. *Neurobiol Aging* **58**, 102–111.
- [78] Weintraub S, Randolph C, Bain L, Hendrix JA, Carrillo MC (2017) Is cognitive decline measurable in preclinical Alzheimer's disease? *Alzheimers Dement* **13**, 322–323.
- [79] Eustache F, Piolino P, Giffard B, Viader F, De La Sayette VD, Baron JC, Desgranges B (2004) In the course of time: A PET study of the cerebral substrates of autobiographical amnesia in Alzheimer's disease. *Brain* **127**, 1549–1560.
- [80] Gilboa A, Ramirez J, Köhler S, Westmacott R, Black SE, Moscovitch M (2005) Retrieval of autobiographical memory in Alzheimer's disease: Relation to volumes of medial temporal lobe and other structures. *Hippocampus* **15**, 535–550.
- [81] Staffaroni AM, Melrose RJ, Leskin LP, Riskin H, Harwood D, Mandelkern M, Sultzer DL, Staffaroni AM, Melrose RJ, Leskin LP, Harwood D, Mandelkern M, Sultzer DL (2016) The functional neuroanatomy of verbal memory in Alzheimer's disease: [18F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET)

- correlates of recency and recognition memory. *J Clin Exp Neuropsychol* **39**, 682–693.
- [82] Habib R, Nyberg L, Tulving E (2003) Hemispheric asymmetries of memory: the HERA model revisited. *Trends Cogn Sci* **7**, 241–245.
- [83] Cabeza R (2002) Hemispheric asymmetry reduction in older adults: The HAROLD model. *Psychol Aging* **17**, 85–100.
- [84] Meunier M, Bachevalier J, Mishkin M, Murray EA (1993) Effects on visual recognition of combined and separate ablations of the entorhinal and perirhinal cortex in rhesus monkeys. *J Neurosci* **13**, 5418–5432.
- [85] Squire LR, Zola SM (1996) Structure and function of declarative and non-declarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* **93**, 13515–13522.
- [86] De Anna F, Felician O, Barbeau E, Mancini J, Didic M, Ceccaldi M (2014) Cognitive changes in mild cognitive impairment patients with impaired visual recognition memory. *Neuropsychology* **28**, 98–105.
- [87] Schwarz L, Penna S, Novack T (2009) Factors contributing to performance on the Rey complex figure test in individuals with traumatic brain injury. *Clin Neuropsychol* **23**, 255–267.
- [88] Wilson NA, Batchelor J (2015) Examining Rey Complex Figure Test organization in healthy adults. *J Clin Exp Neuropsychol* **37**, 1052–1061.
- [89] Lim YY, Ellis KA, Pietrzak RH, Ames D, Darby D, Harrington K, Martins RN, Masters CL, Rowe C, Savage G, Szoeka C, Villemagne VL, Maruff P (2012) Stronger effect of amyloid load than APOE genotype on cognitive decline in healthy older adults. *Neurology* **79**, 1645–1652.
- [90] Lim YY, Ellis KA, Harrington K, Pietrzak RH, Gale J, Ames D, Bush AI, Darby D, Martins RN, Masters CL, Rowe CC, Savage G, Szoeka C, Villemagne VL, Maruff P (2013) Cognitive decline in adults with amnesic mild cognitive impairment and high amyloid- $\beta$ : Prodromal Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* **33**, 1167–1176.
- [91] Villemagne VL, Pike KE, Ellis KA, Mulligan RS, Bourgeat P, Ackermann U, Jones G, Szoeka C, Salvado O, Martins R, Keefe GO, Mathis CA, Klunk WE, Ames D, Masters CL, Rowe CC (2011) Longitudinal assessment of A $\beta$  and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol* **69**, 181–192.
- [92] Small GW, Siddarth P, Kepe V, Ercoli LM, Burggren AC, Bookheimer SY, Miller KJ, Kim J, Lavretsky H, Huang S-C, Barrio JR (2012) Prediction of cognitive decline by positron emission tomography of brain amyloid and tau. *Arch Neurol* **69**, 215–222.
- [93] Fuld PA, Katzman R, Davies P, Terry RD (1982) Intrusions as a sign of Alzheimer dementia: chemical and pathological verification. *Ann Neurol* **11**, 155–159.
- [94] Kern R, Van Gorp W, Cummings JL, Brown W, Osato S (1992) Confabulation in Alzheimer's disease. *Brain Cogn* **19**, 172–182.
- [95] Fox L, Olin J, Erbligh J, Ippen C, Schneider L (1998) Severity of cognitive impairment in Alzheimer's disease affects list learning using the California verbal learning test (CVLT). *Int J Geriatr Psychiatry* **13**, 544–549.
- [96] Loewenstein DA, D'Elia L, Guterman A, Eisdorfer C, Wilkie F, LaRue A, Mintzer J, Duara R (1991) The occurrence of different intrusive errors in patients with Alzheimer's disease, multiple cerebral infarctions, and major depression. *Brain Lang* **16**, 104–117.
- [97] Manning SK, Greenhut-Wertz J, Mackell JA (1996) Intrusions in Alzheimer's disease in immediate and delayed memory as a function of presentation modality. *Exp Aging Res* **22**, 343–361.
- [98] Dubois B, Agid Y (2002) Plainte mnésique, trouble cognitif léger et maladie d' Alzheimer au stade pré-démontiel. In *Vulnérabilité et vieillissement: Comment les prévenir, les retarder ou les maîtriser?* Elsevier, Paris, pp. 108–114.
- [99] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, DeKosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, Delacourte A, Galasko D, Gauthier S, Jicha G, Meguro K, O'Brien J, Pasquier F, Robert P, Rossor M, Salloway S, Stern Y, Visser PJ, Scheltens P (2007) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol* **6**, 734–746.
- [100] Teichmann M, Epelbaum S, Samri D, Levy Nogueira M, Michon A, Hampel H, Lamari F, Dubois B (2017) Free and Cued Selective Reminding Test – accuracy for the differential diagnosis of Alzheimer's and neurodegenerative diseases: a large-scale biomarker-characterized monocenter cohort study (ClinAD). *Alzheimers Dement* **13**, 913–923.
- [101] Thomas KR, Eppig J, Edmonds EC, Jacobs DM, Libon DJ, Au R, Salmon DP, Bondi MW, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2018) Word-list intrusion errors predict progression to mild cognitive impairment. *Neuropsychology* **32**, 235–245.
- [102] Loewenstein DA, Curiel RE, DeKosky S, Bauer RM, Rosselli M, Guinjoan SM, Adjouadi M, Peñate A, Barker WW, Goenaga S, Golde T, Greig-Custo MT, Hanson KS, Li C, Lizarraga G, Marsiske M, Duara R (2018) Utilizing semantic intrusions to identify amyloid positivity in mild cognitive impairment. *Neurology* **91**, e976–e984.
- [103] Lim YY, Snyder PJ, Pietrzak RH, Ukiqi A, Villemagne VL, Ames D, Salvado O, Bourgeat P, Martins RN, Masters CL, Rowe CC, Maruff P (2016) Sensitivity of composite scores to amyloid burden in preclinical Alzheimer's disease: Introducing the Z-scores of Attention, Verbal fluency, and Episodic memory for Nondemented older adults composite score. *Alzheimers Dement (Amst)* **2**, 19–26.
- [104] Baker JE, Lim YY, Jaeger J, Ames D, Lautenschlager NT, Robertson J, Pietrzak RH, Snyder PJ, Villemagne VL, Rowe CC, Masters CL, Maruff P (2018) Episodic memory and learning dysfunction over an 18-month period in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* **65**, 977–988.

# Chapitre 9

## Étude 04 : Intrusions et Fausses Reconnaisances dans la MA préclinique

### 9.1 Introduction

Dans les chapitres précédents, nous avons mis en évidence une sensibilité et une spécificité des erreurs mnésiques dans la MA au stade clinique. Nos résultats allaient dans le sens d'un lien entre ces mesures d'une part, et l'atteinte mnésique sur le plan cognitif ainsi que certains marqueurs biologiques emblématiques de la MA d'autre part. Ces résultats, associés à certaines données de la littérature antérieure, invitaient à considérer ces mesures comme présentant un intérêt potentiel dans le dépistage précoce d'une pathologie de type Alzheimer chez un sujet asymptomatique. Dans ce sens, la précédente étude démontre non seulement la sensibilité relative de certaines mesures mnésiques par rapport à d'autres, mais désigne également les erreurs mnésiques comme une mesure intéressante pour rendre compte du risque de présenter des lésions emblématiques de la MA au cours d'un suivi longitudinal. Ces deux éléments mettent ainsi en avant l'idée d'un réel intérêt de ces erreurs. De plus, l'étude précédente a non seulement montré une relation longitudinale entre intrusions et biomarqueurs de la MA au MBT, mais a de plus

indiqué que cette relation est observée pour les intrusions dites “extra-liste”. Ces dernières correspondent plus précisément à la production erronée d’items n’appartenant pas au corpus appris, mais partageant avec les cibles une proximité sémantique (Helkala et al., 1989 ; Manning et al., 1996). Les intrusions à la fois extérieures au corpus et aux catégories sémantiques utilisées pour construire les listes d’apprentissages sont étiquetées comme “extra-catégories”. Ainsi, une typologie des intrusions est possible, toutes ne renvoyant pas de manière équivalente à un même risque de présenter des lésions de type MA. Il convient alors de dresser un portrait aussi précis que possible du tableau des erreurs mnésiques produites dans la MA au stade préclinique.

Comme nous l’expliquions au chapitre 3.2, au stade clinique, la MA est cognitivement caractérisée par une atteinte première et prépondérante de la mémoire épisodique (Dubois et al., 2014 ; McKhann et al., 2011). Le profil d’atteinte de ces patients est ainsi tout à fait connu, ce dernier procédant d’un défaut de récupération spontanée de l’information, ne bénéficiant pas suffisamment d’une aide à la récupération ainsi qu’une labilité de la trace mnésique caractérisée par une perte d’information après délai (Amieva, Andrieu, et al., 2007 ; Dubois et al., 2010, 2007, 2014 ; Ergis & Eusop-Roussel, 2008, 2008 ; Sarazin et al., 2007). Ce profil est également complété par la survenue de très nombreuses erreurs au cours des épreuves mnésiques présentées. Ces erreurs peuvent être de plusieurs types, à savoir des intrusions (Drolet et al., 2014 ; Fuld et al., 1982 ; Libon et al., 2011 ; Loewenstein et al., 1991 ; Manning et al., 1996), des interférences (Loewenstein et al., 2018) ou des fausses reconnaissances (Barbeau et al., 2004, 2008). Ces trois types de manquement furent précédemment décrits (cf. 7.1). Notre étude chez les participants diagnostiqués MA clinique mit en évidence le caractère discriminatoire à la fois des intrusions et des fausses reconnaissances en regard d’autres pathologies neurodégénératives, confirmant ainsi certains résultats de la littérature (Teichmann et al., 2017). Néanmoins les données à disposition ne nous permettaient pas d’explorer plus avant la typologie des intrusions ainsi que leurs relations avec les marqueurs biologiques de la pathologie.

Concernant les intrusions, en dépit du faible nombre d'études relatives à l'aspect performatif de la mémoire (i.e. comparativement aux troubles négatifs de la mémoire épisodique), le nombre de travaux sur cette question tend à croître d'année en année. Très tôt, il fut démontré que les patients atteints de MA produisaient davantage d'intrusions lors d'épreuves verbales que les sujets appartenant à un groupe contrôle (Fox, Olin, Erblich, Ippen, & Schneider, 1998; Fuld et al., 1982; Helkala et al., 1989; Irle et al., 1990; Jacobs et al., 1990; Kern, Van Gorp, Cummings, Brown, & Osato, 1992; Loewenstein et al., 1991; Manning et al., 1996). Plus récemment, des études ont démontré que les intrusions pouvaient constituer une mesure intéressante avant même l'établissement du diagnostic. Pour commencer, il a été mis en évidence que, par rapport à des individus contrôles, les participants MCI produisaient plus d'intrusions et qu'eux-mêmes en exprimaient moins que les patients MA. Cela suggère ainsi une évolution progressive du nombre d'erreurs avant même le diagnostic (Greenaway et al., 2006). Par ailleurs, des études rétrospectives démontrèrent que le nombre d'intrusions pouvait distinguer les participants stables des futurs convertisseurs jusqu'à huit ans avant le diagnostic de MA (Schmid et al., 2013), et deux à quatre ans avant celui de MCI (Mistridis, Krumm, Monsch, Berres, & Taylor, 2015)<sup>1</sup>.

Certains auteurs ont cherché à identifier le profil spécifique des intrusions dans la MA. Ainsi, il a pu être mis en évidence que les participants atteints d'une MA semblaient principalement, en réponse à un indice sémantique plutôt que spontanément (Dalla Barba & Wong, 1995; Dalla Barba et al., 1995), produire des intrusions sémantiquement liées (Helkala et al., 1989; Manning et al., 1996; Schram et al., 1995, 1995).

Cette expression clinique fut rapidement corrélée avec des indices biologiques liés à la pathologie. Ainsi le nombre d'intrusions fut-il par exemple mis en relation avec le déficit cholinergique observé dans la MA (Brinkman & Gershon, 1983),

---

1. À noter cependant que, dans cette dernière étude, les intrusions sont considérées comme exprimant une difficulté de nature exécutive. Les auteurs montrent ainsi que cette mesure déclinerait en moyenne six ans après le début du déclin de la mémoire épisodique (Mistridis et al., 2015).



mais également avec la quantité de plaques amyloïdes retrouvées lors d'un examen histopathologique (Fuld et al., 1982). Sur le plan fonctionnel, certains travaux obtinrent une production d'intrusions significativement augmentée par la stimulation électrique de la formation hippocampique (Lee et al., 1988). Ces résultats furent par la suite confirmés et appuyés par des données d'imagerie fonctionnelle démontrant que les intrusions observées en rappel indicé étaient liées au métabolisme des régions temporales internes (Desgranges et al., 2002), précocement affectées dans la MA (Apostolova & Thompson, 2008; Apostolova et al., 2006, 2010; Frisoni et al., 2008; Khan et al., 2015). Tant et si bien que récemment, Thomas et collaborateurs (2018), se basant sur les données de la cohorte ADNI, démontrèrent que le nombre d'intrusions permettait de prédire la conversion ultérieure de participants cognitivement sains vers un statut de MCI ou de démence à un stade léger environ cinq ans avant le diagnostic en question.

En parallèle de nombreuses études se focalisent plus particulièrement sur la notion d'interférence, parfois utilisée indistinctement de celle d'intrusion. Comme pour les premières, les interférences semblent significativement plus nombreuses dans l'expression clinique de la MA par rapport à d'autres pathologies (Rouleau et al., 2001). Dans le cadre d'un bilan neuropsychologique, il a été démontré que les patients MCI pouvaient exprimer des interférences tant proactives que rétroactives (Libon et al., 2011). Récemment, certaines études ont mis en évidence la présence significativement supérieure d'interférences sémantiquement liées chez des individus cognitivement sains ou MCI porteurs de lésions de type Alzheimer (Crocco et al., 2018; Loewenstein et al., 2018).

Enfin, comme nous l'avons présenté précédemment, les fausses reconnaissances sont fréquentes dans la MA clinique (Gainotti & Marra, 1994). Sur le plan biologique, elles semblent liées à l'atteinte des régions temporales internes, soit la structure hippocampique et les formations adjacentes (Barbeau et al., 2004, 2008), lesquelles sont fortement impliquées dans les processus de récupération de souvenirs faiblement éloignés dans le passé (Eustache et al., 2004) et les processus de familiarité (Yonelinas et al., 2002). Néanmoins, les relations avec les autres types

de biomarqueurs couramment associés à la MA ou bien avec le profil spécifique du type de fausses reconnaissances pouvant être produites n'ont, à notre connaissance, jamais été évaluées en détail. De même, si la sensibilité des fausses reconnaissances a déjà été montrée au stade prodromal (Barbeau et al., 2004, 2008), ces dernières n'ont pas pour le moment été évaluées dans le cadre d'une étude portant sur des individus au stade préclinique de la maladie.

Pour notre présente étude, nous chercherons à distinguer le statut des individus en fonction des erreurs et types d'erreurs mnésiques produites aux tests de mémoire épisodique. Nous observerons le profil des erreurs mnésiques dans deux modalités, soit un test évaluant la mémoire épisodique en modalité verbale (i.e. le FCSRT) et un second en modalité visuelle (i.e. le DMS48). Nous tenterons de déterminer le profil des commissions/troubles positifs de la mémoire épisodique chez des individus asymptomatiques à risque de développer ultérieurement une MA. Ce type d'études n'ayant à notre connaissance pas été réalisé dans la littérature, cette étude sera avant tout exploratoire. Concernant les intrusions, l'on s'attend à retrouver un profil semblable à celui classiquement retrouvé au stade clinique, i.e. des intrusions sémantiquement liées au matériel initial en situation de rappel indicé. À propos des fausses reconnaissances, nous posons l'hypothèse d'une sensibilité précoce de ces mesures à la présence de biomarqueurs de la MA, dont l'amyloïdose et l'hypométabolisme cérébral.

Pour explorer ces questions, nous avons utilisé des participants issus de la cohorte INSIGHT-PreAD.

## 9.2 Matériel et Méthodes

### 9.2.1 Population

Comme pour l'étude précédente, les données utilisées ici proviennent des participants issus de la cohorte INSIGHT-PreAD. Sur les 318 sujets que compte l'étude, certains furent exclus des présentes analyses. Étant donné que nos questions concernent le lien entre certaines épreuves neuropsychologiques et des bio-

**Table 9.1** – Nombre de participants par visite pour la présente étude.

Statut Amyloïde (AV45)	Statut Métabolisme (FDG)	Inclusion	1 an	2 ans	3 ans
A-	N-	197	182	173	161
A-	N+	29	29	29	24
A+	N-	73	67	66	62
A+	N+	12	11	9	8

*Note :*

'+' = 'Positif', participant considéré comme positif à la mesure considérée; '-' = 'Négatif'.

marqueurs de la MA (i.e. amyloïdose et métabolisme cérébral évalués par examen TEP avec des radiotraceurs spécifiques), les patients ayant des données manquantes sur ces éléments furent exclus des présentes analyses. Ainsi, un participant fut écarté car n'ayant pas passé l'examen de la TEP-FDG. Par ailleurs, les données concernant directement les erreurs mnésiques (i.e. intrusions ou fausses reconnaissances) comprenaient certaines valeurs manquantes. En effet, lorsque nous avons fait le recueil du détail des données dans les différents cahiers d'évaluation, il apparut que certaines évaluations démontraient une absence de précision de la part de l'examineur quant au type d'intrusions, invalidant ainsi la démarche de précision qui était la nôtre dans cette étude. De même, certains dossiers furent malheureusement inaccessibles au moment de la création de la base de données.

Pour notre échantillon, nous disposons ainsi des données cognitives des quatre visites annuelles, soit trois ans de suivi et d'évolution. Concernant les données biologiques, nous n'utiliserons ici que les valeurs initiales, soit celles recueillies lors de la visite d'inclusion. Le détail des participants inclus pour la présente étude est reporté dans le Tableau 9.1. À noter une certaine réduction de l'échantillon du fait du processus de mortalité expérimentale inhérent à la démarche longitudinale.

## 9.2.2 Mesures Cognitives

Pour notre étude, nous avons sélectionné deux types d'erreurs mnésiques, les intrusions et les fausses reconnaissances.

### 9.2.2.1 Intrusions

Concernant les intrusions, nous avons utilisé le test de mémoire épisodique du FCSRT (Grober & Buschke, 1987) qui est présenté en détail dans l'étude précédente. Usuellement, le recueil des données dans ce test ne concerne que la somme des bonnes et mauvaises réponses, soit qualitativement peu d'informations quant au type d'erreur produite. Pour cette étude, nous avons découpé les intrusions selon deux types de distinctions. Pour commencer, conformément aux recherches antérieures démontrant un nombre d'intrusions plus important en rappel indicé que libre (Dalla Barba & Wong, 1995; Dalla Barba et al., 1995), nous avons distingué les intrusions selon le contexte dans lequel elles survenaient (soit en situation de rappel libre ou indicé). Par ailleurs, dans la lignée des études démontrant une proportion supérieure d'erreurs sémantiquement liées au matériel initial (Desgranges et al., 2002; Loewenstein et al., 2018; Schram et al., 1995), nous avons également distingué les intrusions liées ou non au matériel présenté lors de la phase d'apprentissage.

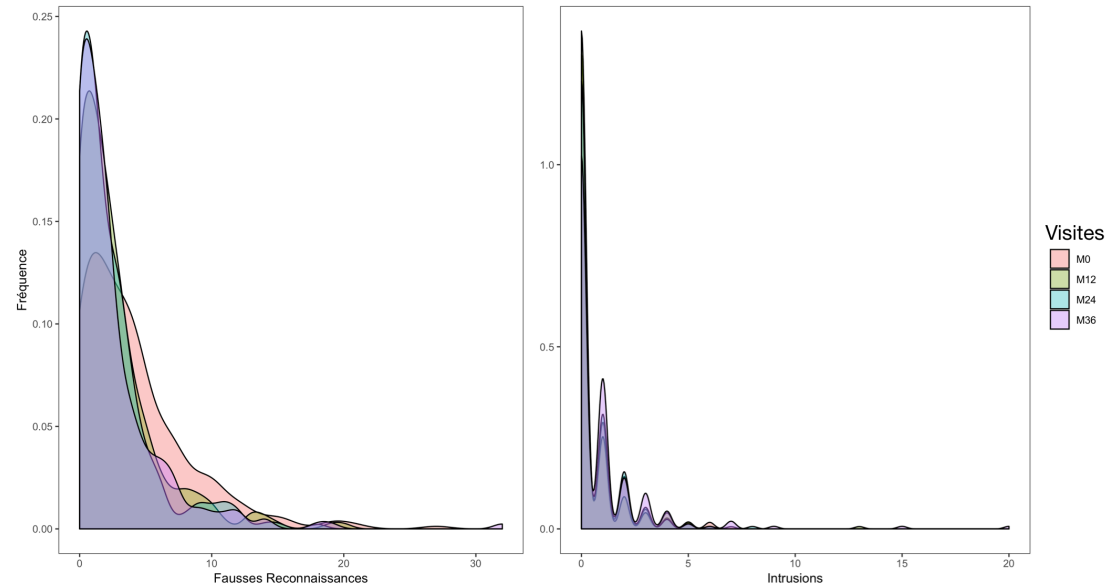
Dans la littérature, il n'est pas rare de voir les erreurs traitées indistinctement qu'il s'agisse d'intrusions ou bien d'interférences (e.g., Loewenstein et al., 2018). Dans cette étude, nous avons choisi de séparer ces deux types d'erreurs. En effet, nous avons défini comme intrusion la production d'un item qui n'appartenait pas au matériel de base. *A contrario*, une interférence était définie comme une intrusion dont l'expression spécifique était empruntée à un matériel précédemment encodé. Pour exemple, l'examen neuropsychologique annuel de la cohorte INSIGHT-PreAD comprend à la fois le FCSRT et le MMSE, ce dernier étant systématiquement le premier examen cognitif proposé aux participants. Or, l'une des sous-épreuves du MMSE consiste en l'apprentissage, puis le rappel d'une liste de trois mots (e.g. “*Cigare, Fleur, Porte*” ou “*Citron, Clé, Ballon*”). On enjoint ensuite au patient d'occulter ces items qui ne serviront plus par la suite. Au cours du FCSRT, il est possible d'observer la résurgence de ce matériel (e.g. production du mot “*Citron*” en situation de rappel indicé face à la demande de l'item appartenant à la catégorie sémantique des fruits). Ce type d'erreur fut ici considéré

comme une interférence et séparé des intrusions.

### 9.2.2.2 Fausses Reconnaissances

Les fausses reconnaissances furent recueillies à partir de l'épreuve du DMS48 (Barbeau et al., 2004), également présentée dans la précédente étude. Ce test permet notamment de recueillir la performance de reconnaissance d'un sujet en situation de mémoire incidente (Squire & Wixted, 2011) et d'encodage superficiel (Craik & Lockhart, 1972). De précédentes recherches ont mis en évidence la pertinence de ce test dans le cadre du diagnostic de MA. Ces dernières montrent en effet que la performance de reconnaissance était non seulement précocement sensible au processus neurodégénératif ayant lieu dans le cadre de la MA (Barbeau et al., 2004) – i.e. notamment aux modifications temporelles internes (Barbeau et al., 2008) –, mais serait également prédictive d'une conversion ultérieure pour un participant rencontré à un stade prodromal (Didic et al., 2013). Ces résultats vont d'ailleurs dans le sens de notre précédente étude, laquelle mettait en évidence les liens entre les biomarqueurs spécifiques de la MA et l'évolution des performances de reconnaissance à travers le temps. Néanmoins, outre ce simple ratio entre les réponses correctes et incorrectes, ce test permet également de recueillir le détail du type d'erreurs produites.

L'épreuve est construite comme suit : le sujet est d'abord confronté à une série de quarante-huit images, puis, après des délais occupés par des tâches interférentes et sans qu'il fut initialement précisé qu'un retour à ces items sera effectué, une tâche de reconnaissance est effectuée (Barbeau et al., 2004 ; Rullier et al., 2014). La reconnaissance a lieu en choix forcé, c'est-à-dire que l'on présente à chaque fois au sujet une planche proposant l'item cible ayant été préalablement encodé et un distracteur. L'épreuve propose trois types de distracteurs : appariés, abstraits et uniques (ou originellement *paired*, *abstract* et *unique*). Pour commencer, les distracteurs "appariés" sont des distracteurs correspondant à des items appartenant à la même catégorie sémantique que la cible et partageant de surcroît des similitudes cosmétiques (e.g. deux pommes qui seraient représentées selon des styles



**Figure 9.1** – Distribution des Erreurs Mnésiques

graphiques différents). Il s’agit en somme d’une version alternative de la cible, très proche de celle-ci. Les distracteurs “abstrait” correspondent à des formes qui ne seraient pas ou difficilement verbalisables et ne renvoient à aucune catégorie sémantique ni objet concret. Ces leurres sont placés face aux items cibles similaires dans le corpus de base. Enfin, les distracteurs “uniques” ne présentent aucune proximité avec l’item cible, que ce soit graphique ou sémantique (e.g. un violon et un poivron). Pour notre présente étude, nous avons consigné les différents types d’erreurs produites par les sujets lors de chaque examen annuel. Nous avons de plus distingué le moment de survenue de ces dernières, soit lors de la reconnaissance immédiate (à trois minutes) ou différée (à une heure).

### 9.2.3 Analyses Statistiques

Les analyses statistiques ont été effectuées avec R 3.5.2 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)).

Pour cette étude, nous souhaitons déterminer la sensibilité des différentes erreurs mnésiques à l’intensité des lésions emblématiques de la MA chez des individus asymptotiques à risque au cours d’un suivi longitudinal. Nous avons ainsi utilisé des modèles linéaires généralisés mixtes (ou *generalized linear mixed*

*models*, GLMMs). Comme nous l’expliquions dans la précédente étude, ces modèles statistiques ont la particularité de permettre l’étude de l’effet longitudinal de diverses variables d’intérêt sur une variable cible tout en prenant en compte la structure particulière des données (i.e. les mesures étant répétées dans le temps, elles sont donc corrélées au sein d’un même sujet). Ce type de modélisation est particulièrement adapté et recommandé pour les analyses longitudinales (Arnau, Bono, Balluerka, & Gorostiaga, 2010 ; Bolker et al., 2009 ; Cnaan, Laird, & Slassor, 2005 ; McCulloch & Neuhaus, 2015), par exemple dans le cadre d’un suivi de population.

Pour la présente étude, la distribution des données a largement contribué à orienter le choix du type de modèle. En effet, comme on peut le voir sur la Figure 9.1, ces variables démontrent une quantité importante de réponses nulles, soit un nombre d’erreurs égal à zéro. Étant donné notre population – soit des participants asymptomatiques –, cette présentation n’est pas surprenante. Pour ces analyses, nous allons donc utiliser une analyse spécifique pour ce type de distribution, soit des “*Zero-Inflated Generalized Linear Mixed-effects Models*” (ZIGLMMs). Les ZIGLMMs sont des régressions adaptées aux distributions de Poisson (i.e. mesures de comptage) comportant une importante part de valeurs égales à zéro et permettant de réunir les traits propres aux GLMM usuels et aux modèles *zero-inflated* existant par ailleurs hors du champ longitudinal (Bolker, Brooks, Gardner, Lennert, & Minami, 2012).

Pour générer les ZIGLMMs, nous avons utilisé le package `glmmTMB` (Brooks et al., 2017 ; Brooks, Mollie et al., 2017) ainsi que le package `emmeans` (Russell, 2019) pour le calcul des moyennes marginales (Searle et al., 1980) permettant la représentation graphique des différents effets inclus dans le modèle.

Pour commencer, un premier volet de modèles simples fut effectué en rentrant les différentes données démographiques en variables indépendantes, ce afin de déterminer leur influence sur les erreurs étudiées. On observe ainsi une absence d’effet significatif de l’âge ou du niveau-socio-culturel sur la production d’intrusions. En conséquence, ces variables ne seront pas intégrées aux modélisations

ultérieures. En revanche, on observe un effet significatif du sexe ( $p < 0.05$ ) sur le nombre total d'intrusions. Cette variable sera donc incluse dans les régressions ultérieures. Pour les fausses reconnaissances, si le sexe et le niveau socio-culturel ne démontrent pas d'effet significatif, on retrouve cependant un effet de l'âge ( $p = 0.001$ ) qui sera donc intégré aux modèles ultérieurs.

Concernant les intrusions, nous avons effectué deux types de modèles : le premier comparant le contexte de survenue des intrusions (i.e. rappel libre ou indicé), le second le type d'intrusions (i.e. sémantiquement liées ou non). Le nombre d'erreurs constituait chaque fois la variable indépendante. Les variables 'type' (sémantiquement liées ou non, rappel libre ou indicé), temps (soit la visite en cours), amyloïdose (exprimée par le SUVr tel que précédemment décrit) et métabolisme (TEP-FDG dans les ROIs associées à la MA)<sup>2</sup> furent inclus dans les modèles en tant qu'effets fixes. Les participants constituaient l'effet aléatoire. Les interactions furent ensuite calculées pour l'ensemble des combinaisons impliquant nos variables d'intérêts (i.e. effets fixes). Il en a été de même pour les fausses reconnaissances, pour lesquelles le type revenait à définir soit la catégorie d'erreur (i.e. type de distracteur accepté : apparié, abstrait ou unique), soit son contexte (i.e. reconnaissance immédiate ou différée). Pour finir, deux populations servirent de base à ces modélisations, soit la population INSIGHT-PreAD dans son ensemble d'une part, puis les individus identifiés comme porteurs d'une amyloïdose significative ( $A\beta+$ ).

## 9.3 Résultats

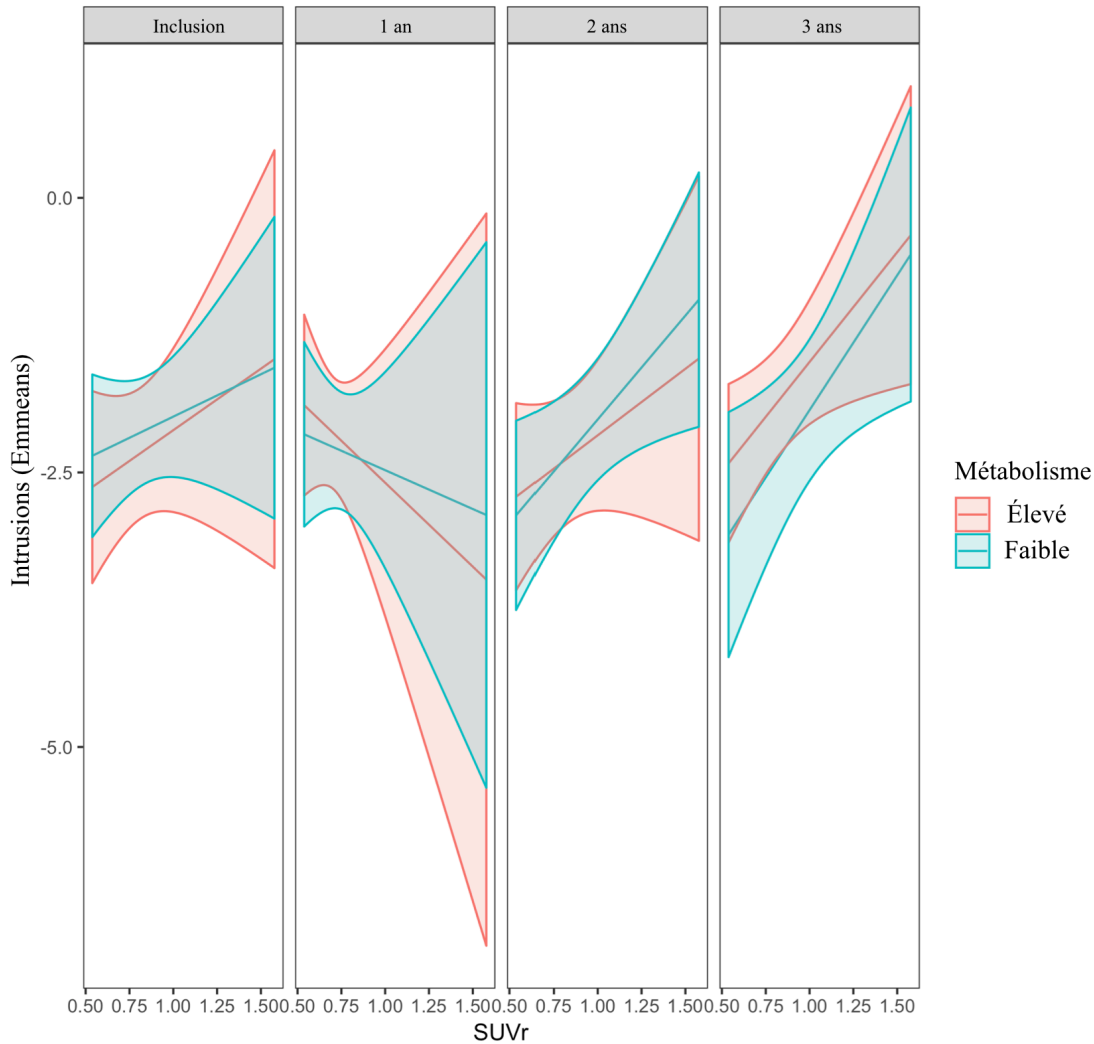
### 9.3.1 Analyses centrées sur les intrusions

Concernant les intrusions sémantiquement liées ou non, la modélisation réalisée sur l'ensemble de notre échantillon met en évidence un effet significatif des

---

2. À noter que, si les variables correspondant aux biomarqueurs furent toutes deux incluses en tant que variables continues dans les modèles, pour permettre une représentation graphique impliquant parfois trois variables discrètes, nous avons choisi de présenter des valeurs du métabolisme correspondant aux quartiles (i.e. Q1 et Q3).

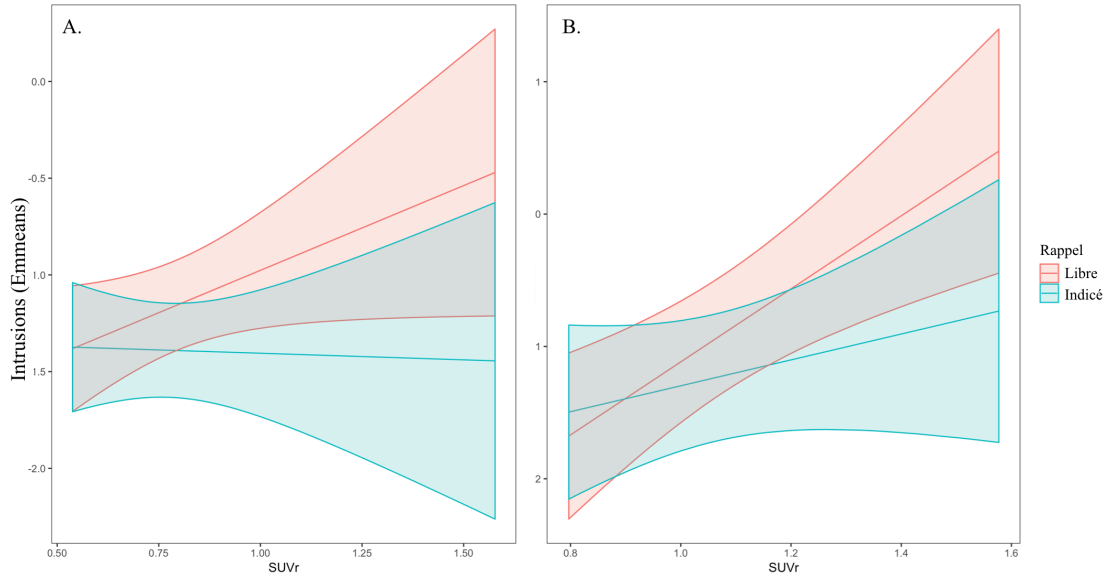




**Figure 9.2** – Interaction entre les biomarqueurs à travers le temps

variables temporelle (soit une augmentation du nombre d'intrusions avec le temps ;  $p < 0.001$ ) et type (soit un nombre d'intrusions sémantiquement liées supérieur ;  $p < 0.001$ ). Les résultats mettent également en évidence une interaction entre les biomarqueurs (i.e. l'amyloïdose et le métabolisme cérébraux) et l'évolution du nombre d'intrusions avec le temps ( $p < 0.03$ , voir Fig. 9.2<sup>3</sup>). Ces résultats montrent ainsi une tendance, chez les participants, à produire plus d'intrusions avec le temps, ce d'autant plus qu'ils présentent une amyloïdose élevée à l'inclusion. Il semble également que le métabolisme joue, de sorte qu'un métabolisme

3. N.B. : Pour cette Figure, apparaissent les mentions FDG “Élevé” et “Faible”. Cette nomenclature réfère à l'utilisation des Q1 et Q3 de la distribution des FDG, permettant ainsi de représenter trois variables quantitatives dans une seule figure 2D.



**Figure 9.3** – Représentation graphique de la relation entre l’amyloïdose cérébrale et le type d’intrusions (RL *versus* RI) dans l’échantillon complet

élevé prédit cette augmentation conjointement avec l’amyloïdose.

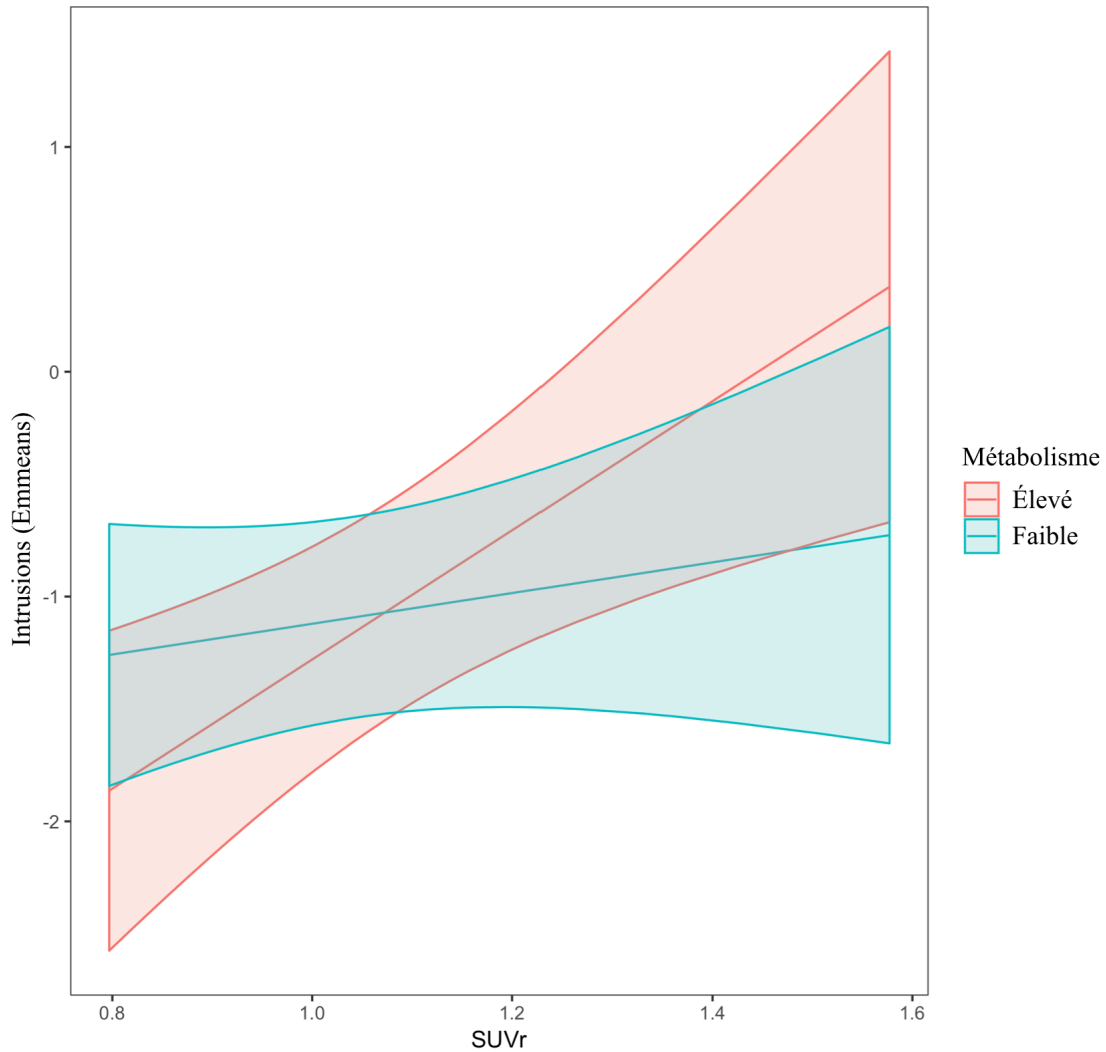
Les mêmes analyses furent appliquées à la distinction entre rappels libres et indicés. Les modèles basés sur l’ensemble de l’échantillon démontrent les mêmes effets des variables temps (*idem*,  $p < 0.001$ ) et contexte (i.e. rappel libre /indicé). Ainsi, les participants produisent en moyenne plus d’intrusions en rappel libre plutôt qu’indicé ( $p = 0.006$ ). Il apparaît également plusieurs interactions significatives. On remarque notamment une interaction entre l’amyloïdose et le type d’intrusion ( $p = 0.008$ ). En effet, un SUVr plus élevé semble s’accompagner d’un nombre plus important d’intrusions, et d’autant plus en rappel libre (voir Fig. 9.3.A). On retrouve également la même interaction (temps, amyloïde et métabolisme) que dans les modèles précédents (ce qui est logique concernant la quantité totale d’intrusions qui demeure la même), assortie d’une interaction entre les variables temps, métabolisme et contexte de survenue des intrusions. Ainsi le métabolisme cérébral initial induit une variation au cours du temps du nombre et du type d’intrusions qui seront produites. Cette évolution, quoique variant pendant le suivi, induit cependant ultimement un renversement de la relation entre le métabolisme et le contexte d’intrusions. En effet, si à l’inclusion un métabolisme

élevé augmente le risque chez les participants de produire des intrusions en rappel libre et réduit celui d'en exprimer en rappel indicé, cette différence diminue au cours du suivi, pour finalement s'inverser totalement lors de la troisième année.

Le même modèle fut appliqué au sous-échantillon des participants définis comme  $A\beta+$ . Les résultats indiquent un effet positif du temps ( $p < 0.005$ ), du contexte d'intrusions de la même façon que précédemment (soit plus d'intrusions en rappel libre qu'en rappel indicé,  $p < 0.05$ ), et de l'amyloïdose de telle sorte qu'une valeur de SUVr plus élevée est associée à un nombre plus important d'intrusions ( $p < 0.005$ ). Notons également une interaction entre ces deux derniers termes (i.e. rappels et amyloïdose), exprimant un nombre plus important d'intrusions pour les deux rappels, mais d'autant plus pour celles produites en rappel libre, associé à des valeurs supérieures de SUVr en TEP avec un radiotracteur amyloïde ( $p < 0.02$ , voir Fig. 9.3.B). Une dernière interaction met en évidence une relation entre les deux biomarqueurs (i.e. l'amyloïdose et le métabolisme;  $p < 0.02$ ). Cette relation semble ainsi indiquer que des valeurs plus élevées d'amyloïdose et de métabolisme (i.e. une consommation de glucose plus importante) semblent augmenter le risque de produire des intrusions lors de l'épreuve du FCSRT (voir Fig. 9.4).

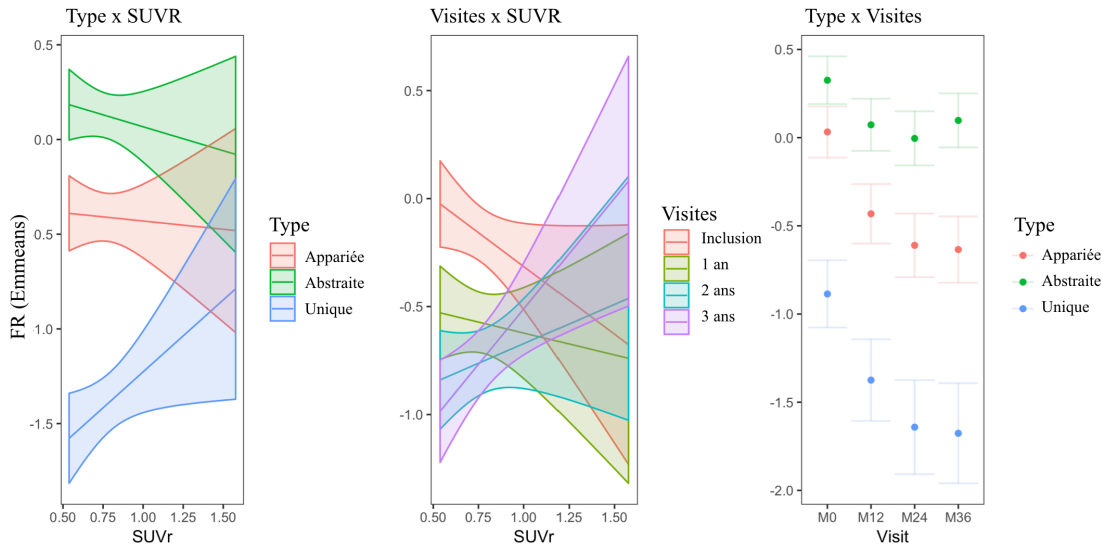
### 9.3.2 Analyses centrées sur les fausses reconnaissances

Les fausses reconnaissances furent analysées selon le même type de modélisation avec, en tant que variable indépendante, le type de fausses reconnaissances produites, c'est-à-dire "appariées", "abstraites" ou "uniques". Le modèle basé sur l'échantillon complet met en évidence des effets significatifs à la fois de l'âge (soit un âge plus élevé associé à un nombre supérieur de fausses reconnaissances), du temps (soit un nombre de fausses reconnaissances globalement plus important lors de la visite d'inclusion par rapport aux visites ultérieures) et du type de fausses reconnaissances (soit plus de fausses reconnaissances "abstraites", puis "appariées", et un nombre significativement inférieur de fausses reconnaissances "uniques"; tous les  $p < 0.001$ ). On relève également plusieurs interactions (voir Fig. 9.5). Notons en premier lieu un effet conjoint du temps et de l'amyloïdose de telle sorte que



**Figure 9.4** – Représentation graphique de l’effet conjoint de l’amyloïdose cérébrale et du métabolisme sur le nombre total d’intrusions chez les participants présentant une amyloïdose cérébrale.

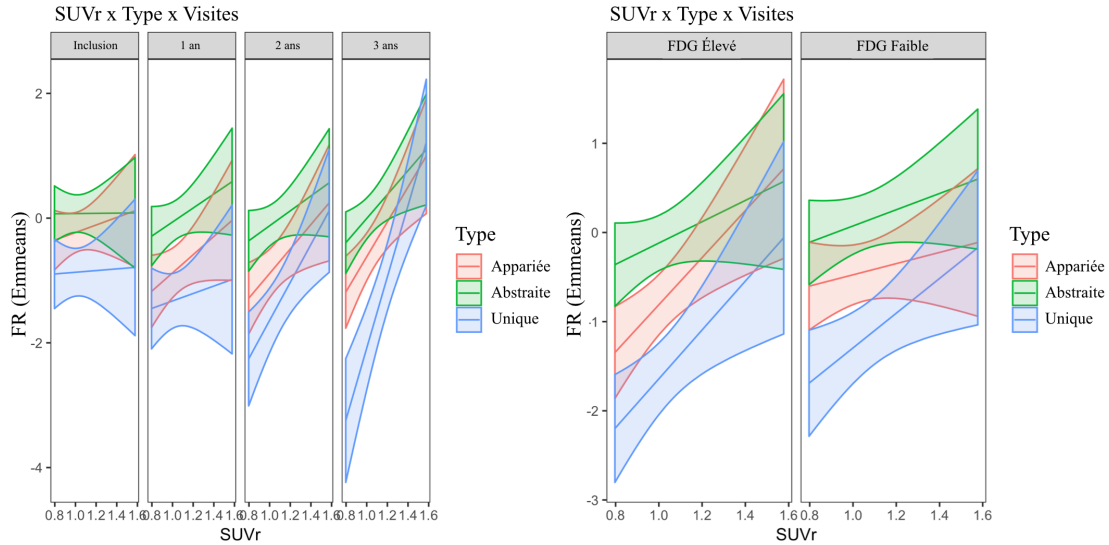
celle-ci ne produit pas le même effet sur le nombre total de fausses reconnaissances au cours du suivi ( $p < 0.001$ ). Il semble en effet qu’au fur et à mesure du suivi, un niveau d’amyloïdose initial élevé soit associé à un nombre de plus en plus important de fausses reconnaissances. Une seconde interaction entre la variable temps et le type de fausses reconnaissances est observé ( $p = 0.001$ ) de telle sorte que, pour toutes deux, le nombre de fausses reconnaissances faiblit au cours du suivi, et ce d’autant plus pour celles “uniques”. Enfin, un effet conjoint du type de fausses reconnaissances et de l’amyloïdose est observé, démontrant un effet différencié de



**Figure 9.5** – Représentations graphiques des interactions issues de la modélisation du nombre de fausses reconnaissances (FR) dans l’échantillon total.

la présence d’amyloïde cérébrale sur les diverses sortes de fausses reconnaissances. Ainsi, si des valeurs plus importantes de SUVR paraissent ne pas démontrer d’effet positif sur les erreurs “abstraites” ou “appariées”, il semble que des valeurs de SUVR plus importantes soient associées à une augmentation significative du risque de produire des erreurs de type “unique”.

Les mêmes analyses furent effectuées pour le sous-échantillon de nos participants présentant une amyloïdose significative. Cette modélisation met ainsi en évidence des effets significatifs du temps (relation allant dans le même sens qu’avec l’échantillon complet ;  $p < 0.001$ ) et du type d’erreurs (idem ;  $p < 0.001$ ) sur le nombre de fausses reconnaissances. Notons une interaction du type de fausses reconnaissances avec le SUVR à l’instar du modèle complet ( $p < 0.001$ ). Enfin deux interactions à trois facteurs sont à signaler (voir Fig. 9.6). La première implique les variables temps, amyloïde et le type d’erreurs ( $p < 0.03$ ). Cette dernière révèle que l’impact du SUVR sur les fausses reconnaissances est de plus en plus important au cours du temps, et ce d’autant plus pour les erreurs de type “uniques”. Cela signifie notamment que les fausses reconnaissances de type “unique”, auparavant moins fréquentes que leurs homologues, tendent à devenir tout aussi courantes que ces dernières. La seconde interaction implique à la fois le type d’erreurs et



**Figure 9.6** – Représentations graphiques des interactions issues de la modélisation du nombre de fausses reconnaissances (FR) chez les participants présentant une amyloïdose cérébrale.

les biomarqueurs de la MA (soit l’amyloïdose et le métabolisme ;  $p < 0.004$ ). Il semble ainsi que la tendance à produire des fausses reconnaissances “appariées” et “uniques” soit plus importante chez des individus présentant à la fois une charge amyloïde et un métabolisme supérieurs.

## 9.4 Discussion

Dans ce travail, nous cherchions à explorer dans quelle mesure les erreurs mnésiques sont sensibles aux biomarqueurs de la MA dans une population asymptomatique à risque. Notre objectif était également de déterminer le profil de ces erreurs. Pour cela, nous avons évalué deux types de commissions, à savoir les intrusions et les fausses reconnaissances. Nous avons ainsi confronté les performances cognitives de participants issus de la cohorte INSIGHT-PreAD à des valeurs d’imagerie fonctionnelle.

Pour commencer, nous avons utilisé les intrusions. Afin d’étudier en détail le profil des erreurs commises par nos participants, nous avons réalisé deux types d’analyses. Dans un premier temps nous avons tenté de déterminer s’il pouvait

y avoir une influence de la présence de biomarqueurs de la MA sur le type d'intrusions produites – soit des intrusions sémantiquement liées ou non –, puis nous avons exploré cette relation face au contexte de survenue des erreurs – soit des intrusions produites lors de rappels libres ou indicés.

En premier lieu, nos analyses concernant le lien sémantique entre les intrusions et le matériel de base mettent en évidence un nombre plus important d'intrusions sémantiquement liées qu'extra-catégories. Ces résultats renvoient à un pattern déjà observé dans la littérature sur la MA clinique *via* l'utilisation de matériel semblable (Manning et al., 1996 ; Schram et al., 1995) ou même de rappels d'histoires (où les patients exprimaient des éléments empruntés à des informations “sur-apprises” dans le rappel d'histoires nouvelles ; De Anna et al., 2008). Néanmoins, cet effet concerne ici l'ensemble de l'échantillon étudié. Bien que significativement plus présentes chez les patients présentant une MA, les intrusions ne sont pas absentes dans le profil d'un individu normal. Par ailleurs, certaines configurations expérimentales suscitent normalement la présence d'intrusions sémantiquement liées, ce dans une proportion équivalente à des populations souffrant de MA (MacDuffie et al., 2012). Parlant simplement de proportion, il semble logique que des intrusions sémantiquement liées puissent être plus nombreuses que celles sans aucun lien chez un individu sains, ayant par conséquent des capacités mnésiques préservées — c'est-à-dire conservant la trace du contexte et (du moins partiellement) des catégories encodées. En effet, la reconnaissance étant relativement efficace chez les individus âgés sains (Wilson, Potter, & Cowell, 2018), la production d'une intrusion non sémantiquement liée pourra interpeller le sujet qui se ravisera probablement, celui-ci n'ayant pas de signal de familiarité/recoupement entre la catégorie sémantique de l'item produit en comparaison avec le corpus appris. Ce fait pourrait être rendu plus difficile dans le cas d'une intrusion sémantiquement liée, notamment du fait de l'activation en mémoire d'informations connexes sur le plan sémantique (Schacter & Slotnick, 2004).

Concernant le contexte de survenue des intrusions, en production spontanée ou en réponse à un indice sémantique, plusieurs résultats sont à discuter. Pour

commencer, nos analyses mettent en évidence une production plus importante d'intrusions lors des rappels libres plutôt qu'indicés. Ce résultat est complété par l'interaction entre les effets du contexte des intrusions d'une part, et la charge amyloïde d'autre part. Ainsi, un SUVr plus élevé en TEP amyloïde s'accompagne statistiquement d'une quantité supérieure d'intrusions, et d'autant plus en rappel libre plutôt qu'indicé. Par ailleurs, le même résultat est mis en évidence dans le modèle centré sur les individus porteurs d'une amyloïdose significative. Dans la MA clinique, les recherches antérieures nous apprennent que ce profil serait renversé et que les patients produiraient au contraire plus d'erreurs en réponse à un indice mnésique (Dalla Barba & Wong, 1995; Dalla Barba et al., 1995). Dans leur étude en imagerie fonctionnelle dans la MA, Desgranges et collaborateurs (2002) avaient ainsi démontré que les erreurs survenant en rappels libres seraient liées à un hypométabolisme frontal, tandis que celles observées lors de rappels indicés seraient plutôt liées au métabolisme des régions temporales internes. Ainsi, les patients MA étant précocement atteints dans les régions temporales internes (Braak & Braak, 1991; Braak et al., 2011), le profil s'expliquerait par la distribution des lésions. En l'occurrence, notre profil correspond à l'exact inverse, nos participants présentant une charge amyloïde importante ayant une tendance plus prononcée à produire des intrusions en rappel libre. Ce résultat pourrait mettre en évidence le lien entre la survenue d'erreurs mnésiques telles que les intrusions d'une part et le fonctionnement exécutif (très lié aux régions frontales) d'autre part. Cette interprétation va d'ailleurs dans le sens de certaines hypothèses quant à l'origine cognitive de ces erreurs (cf. *infra* quant à l'hypothèse exécutive des intrusions) ou encore de certaines données démontrant la présence d'intrusions dans des pathologies frontales (e.g. DLFT-vf; Mansoor et al., 2014).

Concernant les participants exempts d'une charge amyloïde significative, cette relation pourrait également être expliquée par une dégradation exécutivo-frontale démontrée y compris dans le cadre d'un vieillissement normal (cf. *infra*; Calso et al., 2016; West, 1996). Ainsi, selon ce modèle, l'amyloïde aggraverait le défaut exécutif présent chez tout individu âgé. Cette potentialisation pourrait par exemple



survenir *via* des mécanismes de perturbation du réseau par défaut (Brier et al., 2012 ; Greicius et al., 2004 ; Hedden et al., 2009 ; Mormino et al., 2011 ; Sheline et al., 2010).

Un effet de la variable temps est retrouvé dans les deux types de modèles, indiquant une augmentation du nombre d'intrusions à travers le temps. Cette variation peut être interprétée de deux façons. Pour commencer, les participants effectuant non seulement des visites annuelles, mais également des visites intermédiaires lors desquelles ils sont confrontés à d'autres tests neuropsychologiques et d'autres épreuves mnésiques verbales (i.e. le MBT), il est possible que les items et/ou les catégories finissent par être intégrés d'une certaine manière par les individus. Ainsi, la confusion entre les items encodés pendant la présente session et ceux activés plus aisément du fait de cette confrontation multiple avec un matériel semblable pourrait faciliter la survenue d'intrusions. Néanmoins, selon cette interprétation, ces intrusions ainsi générées seraient principalement de nature sémantique. L'absence d'interaction simple entre la nature (sémantique ou non) des intrusions et la variable chronologique semble invalider cette interprétation. Une autre hypothèse convoque plutôt l'idée d'un phénomène de dégradation cognitive progressive. Selon certains, la survenue d'intrusions refléterait par nature un phénomène plutôt exécutif que mnésique à proprement parler (Mistridis et al., 2015), ou bien une conséquence d'une perturbation sémantique (Schram et al., 1995). Concernant l'hypothèse d'une affection exécutive, certains auteurs (Loewenstein et al., 2018) s'appuient notamment sur les modèles servant de base explicative du phénomène de confabulations que nous avons précédemment présenté (cf. 6). Empruntant la même route, l'on peut alors postuler que les intrusions pourraient être causées par un défaut de contrôle de la source, de filtrage de l'information antérieurement encodée (Salmon & Bondi, 2009 ; Schnider & Ptak, 1999) ou encore de récupération stratégique (MacDuffie et al., 2012 ; Moscovitch & Melo, 1997). Cette hypothèse serait d'ailleurs étayée par la multitude d'interférences, y compris dans des phases précoces de la maladie (Crocco et al., 2018 ; Loewenstein et al., 2018 ; Rouleau et al., 2001), reflétant alors un potentiel défaut de contrôle de

la source. Le fait que l'effet du temps puisse être significatif indépendamment de celui des biomarqueurs de la MA suggère que l'ensemble de l'échantillon, plutôt que seule la portion d'individus ayant des lésions suggérant un risque de conversion, est concerné par le phénomène d'augmentation du nombre d'intrusions. Ainsi cette dégradation progressive, commune à l'échantillon, refléterait-elle l'atteinte exécutivo-frontale classiquement retrouvée dans le vieillissement normal (Calso et al., 2016 ; West, 1996).

L'autre possibilité impliquerait une atteinte sémantique généralisée. Si une telle fragilité est établie tôt dans la MA, y compris aux stades précliniques (Amieva et al., 2008 ; Didic et al., 2011 ; Grossman et al., 2003 ; Hodges, 2006 ; Papp, Rentz, Orlovsky, et al., 2017), cette dernière n'est cependant pas connue pour être affectée dans le vieillissement dit normal (Aimé et al., 2015 ; Eustache et al., 1995 ; où l'on observe plutôt des difficultés d'accès consécutives de fragilisations exécutives ; Giffard et al., 2001). La probabilité du lien avec le fonctionnement exécutif semble donc l'hypothèse à privilégier ici.

De même, une interaction de l'influence des variables temps, amyloïdose et métabolisme sur le nombre d'intrusions est mise en évidence à la fois dans les modèles utilisant le type ou le contexte des intrusions. De manière générale, contrairement à nos attentes sur cette question, il semble que lorsque le métabolisme cérébral est impliqué dans la survenue d'intrusions, ce soit toujours dans le sens d'une relation positive. Ainsi, dans les interactions significatives impliquant cette mesure, plus le métabolisme est élevé, plus le risque de produire des intrusions est important, quel qu'en soit le type. Ces résultats pourraient de prime abord sembler surprenants. En effet, la TEP-FDG, imagerie fonctionnelle métabolique permettant de rendre compte de la consommation locale de glucose par les différentes régions cérébrales, est un examen classiquement utilisé pour rendre compte de la neurodégénérescence (Jack, Bennett, et al., 2016 ; Jack et al., 2010). Cette dernière progressant à mesure que la pathologie évolue, l'on retrouve trace d'un hypométabolisme significatif au stade clinique (Desgranges et al., 2004 ; Jack et al., 2018 ; Jack, Bennett, et al.,

2016)<sup>4</sup>, soit le stade où de nombreuses recherches ont mis en évidence la présence d'un nombre important d'intrusions. Cependant, ces résultats peuvent être interprétés dans le sens d'un processus actif de compensation. En effet de nombreuses recherches ont déjà démontré la présence de mécanismes compensatoires du processus de neurodégénérescence progressant par ailleurs. Concernant le métabolisme, certains travaux mettent en évidence le même type d'hyper-activité compensatoire dans les périodes précédant le diagnostic clinique de MA (Arenaza-Urquijo et al., 2017; Desgranges et al., 2004). D'autres mécanismes sont également constatés tel que le recrutement inhabituel de nouvelles régions cérébrales pour accomplir une tâche cognitive quelconque (Buckner, 2004). Ce processus, survenant dans le cadre de la MA, n'est pas sans rappeler celui observé chez le sujet âgé sain. En effet, comparativement aux jeunes adultes démontrant une activation latéralisée de ces processus (Habib et al., 2003a), il semble que les sujets âgés recrutent des structures frontales bilatérales pour les actions d'encodage et récupération d'informations en mémoire épisodique (cf. modèle HAROLD; Cabeza, 2002). La mise en place de telles stratégies<sup>5</sup> compensatoires d'un phénomène de perturbation du réseau anatomo-fonctionnel soutenant une fonction cognitive semble pour partie liée au concept de la réserve cognitive (voir Ch. 3.3.8.3). En effet, l'un des mécanismes supposés de la réserve cognitive renvoie justement au recrutement variable de régions cérébrales optimales et/ou alternatives pour accomplir certaines tâches (Scarmeas & Stern, 2003; Stern, 2002, 2006, 2009). Selon cette grille de lecture, l'augmentation du métabolisme cérébral dans ces régions associée à l'accumulation d'autres marqueurs pathologiques (i.e. le nombre d'erreurs mnésiques ou encore l'amyloïdose) procéderait d'un mécanisme compensatoire du processus neurodégénératif avec l'objectif de maintenir un niveau de performance, sinon équivalent, du moins le plus proche possible de celui antérieur. La réserve cognitive semble influencée par de nombreux facteurs (Xu et al., 2014) dont le principal serait le

---

4. Principalement dans les régions pariétales médianes et temporo-pariétales latérales (Jack, Bennett, et al., 2016; Jack et al., 2017).

5. Si tant est que l'on puisse évoquer le terme de stratégie pour un processus biologique inconscient.

niveau de scolarité (Resende et al., 2018; Xu et al., 2014). Il a d'ailleurs été démontré une compensation plus longue sur le plan fonctionnel d'un niveau de lésion équivalent chez des individus ayant un niveau de scolarité plus élevé comparativement à des individus avec un nombre d'années d'études moins important (Amieva et al., 2014; Bennett et al., 2003; Jansen et al., 2018; Rentz et al., 2010; Roe et al., 2008). Reprenant nos propres données, nos résultats appuient cette interprétation. En effet, les participants de la cohorte INSIGHT-PreAD possèdent un niveau de scolarité relativement élevé au regard de la moyenne nationale – soit une proportion importante de participants possédant un niveau d'études supérieures comparativement à celle observée dans la population globale. Ainsi, possédant une réserve cognitive efficiente, nos participants compenseraient-ils le processus neurodégénératif par une intensification de l'activité cérébrale, notamment dans les régions synthétisées ici. Cette vision concorde avec celle exprimée dans une récente publication sur cette même cohorte et constatant le même type d'augmentation de l'activité cérébrale lors d'un enregistrement d'EEG chez les participants porteurs d'une amyloïdose significative (Dubois et al., 2018).

Concernant le nombre d'intrusions brutes, indépendamment de leur typologie ou contexte de survenue, nos analyses mettent également en évidence l'interaction des effets des biomarqueurs (i.e. amyloïdose et métabolisme) avec le temps. Soit l'augmentation de la charge amyloïde et du métabolisme associés à une augmentation du nombre d'intrusions au fil du temps. Comme nous l'avons exprimé ci-dessus, le lien avec le métabolisme pourrait refléter un phénomène de compensation. Par ailleurs, ce processus compensatoire pourrait être engagé suite à diverses affections neurologiques, notamment induites par la présence des lésions  $A\beta$  (Ritchie et al., 2017). Concernant l'amyloïdose cependant, notons que ce biomarqueur est considéré par certains auteurs comme nécessaire et suffisant pour évoquer un processus pathologique Alzheimer et donc pour justifier le statut de MA préclinique pour les individus porteurs d'une amyloïdose significative (Jack et al., 2018, 2010). Les lésions  $A\beta$ , débutant leur accumulation jusqu'à plusieurs décennies avant le diagnostic clinique de MA (Bachurin et al., 2017; Dubois et al.,

2016 ; Jansen et al., 2015 ; Mufson, Ikonovic, et al., 2016 ; Ossenkoppele et al., 2015 ; Schindler et al., 2017 ; Sperling et al., 2014 ; Weintraub et al., 2017) seraient le premier biomarqueur chronologiquement détectable (Donohue, Thomas, et al., 2014 ; Jack et al., 2010). Relativement fréquente chez les individus âgés et ayant tendance à augmenter avec l'âge (Dubois et al., 2016 ; Scheltens et al., 2016), il semble cependant que l'amyloïdose ne puisse actuellement qu'être considérée comme un facteur de risque. En effet, cette dernière permet plutôt la certitude d'une exclusion d'une pathologie de type Alzheimer par son absence qu'une certitude diagnostique par sa présence (Scheltens et al., 2016). Cette précaution prise, il semble ainsi que la présence significative de biomarqueurs sensibles à la pathologie de type Alzheimer augmente la quantité et la dynamique de la production d'erreurs mnésiques au fil du suivi longitudinal. Ces résultats vont dans le sens de ceux évoqués dans notre précédente étude. Ajoutée à d'autres données récentes concernant la survenue d'intrusions (Thomas et al., 2018) ou bien d'interférences (Crocco et al., 2018 ; Loewenstein et al., 2018), cette étude appuie l'intérêt de la prise en compte de ce symptôme dans le dépistage et la détection d'individus à risque de développer une MA.

Par la suite nous avons également analysé le détail des fausses reconnaissances. Pour cela, nous avons utilisé un test évaluant la mémoire visuelle dans un contexte incident, i.e. le DMS48 (Barbeau et al., 2004). Par le passé, ce test s'est non seulement avéré sensible à la présence d'une MA, sa performance étant associée à l'atteinte de régions précocement atteintes dans la MA (i.e. régions temporales internes et en particulier parahippocampiques ; Barbeau et al., 2008), mais montre également une certaine sensibilité dès les stades précoces de la maladie (De Anna et al., 2014 ; i.e. stade prodromal ; Didic et al., 2011, 2013). Par ailleurs, la sensibilité de ce test est renforcée par la forte préservation des capacités de reconnaissance chez les sujets sains, y compris âgés, lesquels conservent d'excellentes performances même après un délai de plusieurs années (Larzabal et al., 2018). Ainsi, les patients MA démontrent-ils plus de productions d'erreurs que les individus sains ou atteints d'autres types de troubles (Gainotti & Marra, 1994).

Néanmoins, relativement peu d'informations sont à disposition, à la fois sur les stades précliniques de la maladie et sur le profil spécifique des erreurs produites pendant cette période étendue.

Dans notre étude, nos modèles démontrent un effet significatif de l'âge. Si ce résultat ne remet pas en question la précédente affirmation quant à la préservation, au cours du vieillissement, des capacités de reconnaissance, du moins la tempèretelle. Ainsi, si les individus âgés sains continuent à obtenir de bonnes performances avec le temps, ces dernières n'en demeurent pas moins plus faibles que celles produites par les sujets plus jeunes. Ce résultat va dans le sens de ceux obtenus dans l'étude précédemment citée et menée par Larzabal et collaborateurs (2018) qui observaient une corrélation négative entre l'âge et la performance globale obtenue au DMS48. Ces auteurs postulaient ainsi que ces résultats pourraient refléter des différences de compétences d'encodage en fonction de l'âge des sujets. À noter que leurs résultats, démontrant un maintien des performances de reconnaissance sur de longues périodes, y compris dans une population âgée, vont également dans le sens de nos données qui mettent en évidence un nombre d'erreurs significativement plus important lors de la première visite comparativement aux suivantes. Cette observation est par ailleurs valable que ce soit dans le modèle impliquant l'ensemble de l'échantillon ou bien dans celui incluant plus particulièrement les participants avec une charge amyloïde plus importante. Ces résultats, de par la réduction significative du taux d'erreurs et, par là même, d'une amélioration progressive des performances, peuvent s'interpréter dans le cadre de l'effet test-retest (ou *Practice Effect*, PE). En effet de nombreuses recherches ont montré que des individus cognitivement normaux (à tout le moins sur le plan mnésique) démontraient en suivi longitudinal une propension à améliorer leurs performances au fur et à mesure du suivi (Goldberg, Harvey, Wesnes, Snyder, & Schneider, 2015; Machulda et al., 2013). Des travaux complémentaires, tentant d'évaluer si ce phénomène pouvait également être observé chez des individus présentant une pathologie neurodégénérative, mirent en évidence des différences entre des sujets souffrant de MA d'une part, et identifiés comme MCI ou cognitivement sains d'autre part. En effet, si les

patients diagnostiqués MA bénéficiaient eux aussi d'un effet d'apprentissage cumulatif, celui-ci semblait significativement moindre au regard des autres groupes de population (Goldberg et al., 2015; Mathews et al., 2014). Concernant plus spécifiquement les individus précliniques, certains travaux tentèrent de débusquer une semblable différence en lien avec des indices biologiques comparables à ceux utilisés ici (i.e. mesures de l'amyloïdose et/ou de la tauopathie et/ou de la neurodégénérescence). Néanmoins il n'apparut pas de différences dans l'évolution de ces divers groupes ainsi formés (Gonzalo, Gispert, Fauria, Molinuevo, & Gramunt, 2016; Jonaitis et al., 2015; Machulda et al., 2016; Zhao, Tudorascu, et al., 2018).

Concernant plus spécifiquement le profil même des fausses reconnaissances, trois types d'erreurs étaient possibles, à savoir les fausses reconnaissances "appariées", "abstraites" et "uniques". Nos modèles, dans l'échantillon complet comme pour les participants  $A\beta+$ , mettent en évidence un effet significatif du type d'erreur de sorte que les erreurs de type "unique" étaient largement moins représentées que leurs homologues. Ce pattern observe une certaine logique. En effet, les erreurs dites "uniques", en ce qu'elles ne partagent aucun trait ni graphique ni sémantique avec l'item cible, sont extrêmement éloignées de ce dernier. Ainsi, la préservation d'un simple sentiment de familiarité en faveur du matériel précédemment encodé suffira à dissiper, chez un individu sain, tout risque d'erreur. Au contraire, les distracteurs "appariés" et "abstraites" offrent plus d'ambiguïté dans leur proximité avec la cible et permettent ainsi une confusion plus aisée entre la trace mnésique et l'item offert en distraction. L'on peut ainsi convoquer les théories précédemment évoquées liant la survenue d'erreurs mnésiques à des processus de récupération stratégique ou de contrôle de la source (MacDuffie et al., 2012; Moscovitch & Melo, 1997; Salmon & Bondi, 2009; Schnider & Ptak, 1999). Le cas échéant, un défaut de tel ordre permettrait l'émergence d'erreurs de type "appariées" ou "abstraites". En effet, les items présentant des traits communs avec le distracteur autoriseraient une récupération incomplète, ce qui pourrait engendrer une confusion entre la cible et le leurre. Ceci n'expliquerait pas toutefois les erreurs "uniques" qui semblent donc hors du champ de l'exécutif.

Dans leur premier travail, les auteurs du DMS48 observèrent un pattern similaire et notèrent que les participants du groupe MCI commettaient statistiquement plus d'erreurs que les contrôles concernant le type "unique", lequel atteignait un taux d'erreur similaire à celui des items "abstrait" (Barbeau et al., 2004). Nos résultats vont dans le même sens avec notamment une interaction significative entre le type de fausses reconnaissances et la charge amyloïde (observée dans les deux modèles, complet et  $A\beta+$ ). Il apparaît ainsi qu'une charge amyloïde plus élevée s'accompagne d'une tendance à produire plus d'erreurs, en particulier de type "unique". Ainsi ces résultats suggèrent-ils que le nombre de fausses reconnaissances, et en particulier celles fortement éloignées du matériel de base (i.e. celles catégorisées comme "unique"), observé chez un individu asymptomatique soit lié au risque de présenter une charge amyloïde significative, et donc de se situer dans le groupe des individus pouvant être considérés comme potentiellement précliniques. Par ailleurs, à cette observation s'ajoute la prise en compte, dans le modèle complet, de l'interaction entre les variables temps et amyloïdose, montrant une tendance à exprimer un nombre croissant d'erreurs avec le temps pour des individus porteurs d'une charge amyloïde élevée. Ainsi donc, l'augmentation quantitative de ce type d'erreur semble également constituer un indice intéressant concernant le risque, pour un individu donné, de présenter des lésions de type  $A\beta$ .

Notre étude comporte cependant certaines limites qu'il convient d'exprimer. Pour commencer, l'absence de données longitudinales concernant les valeurs d'imagerie ne permet que de statuer sur l'influence dans le temps de leur valeur initiale. En effet, malgré des données de littérature indiquant une propension rarement contredite de l'augmentation de l'amyloïdose avec l'âge (Jack, Wiste, et al., 2017), il n'en demeure pas moins que ce n'est pas un résultat immuable. De plus, il serait intéressant d'associer l'évolution clinique et biologique, ou encore de comparer des individus démontrant une certaine stabilité à ceux croissant dans leur atteinte lésionnelle. De même, si les épreuves verbales observent un roulement dans les versions qui sont proposées aux participants au cours du suivi, ce n'est pas le cas des épreuves mnésiques visuelles. Ainsi donc, le DMS48 propose-t-il toujours le même



matériel qui, compte tenu de résultats récents (Larzabal et al., 2018), finit par être relativement bien encodé (que ce soit consciemment ou inconsciemment) par les participants présentant un niveau cognitif plus élevé. En ce sens, il est possible que ce sur-apprentissage du matériel puisse masquer l'apparition de variations précoces qui auraient peut-être été rendues visibles par l'alternance de versions.

Au total, cette présente étude démontre principalement, *via* l'emploi à la fois des intrusions et des fausses reconnaissances dans une population asymptomatique à risque de présenter une MA ultérieure, que les erreurs mnésiques peuvent constituer un excellent indice précoce pour dépister la présence de lésions pouvant évoquer une amyloïdose chez un individu, et éventuellement par extension un risque de conversion ultérieure. À noter que les divers profils de résultats, notamment concernant les intrusions (i.e. rappels libre et indicé), ont à plusieurs reprises laissé émerger l'hypothèse d'une relation entre une atteinte exécutive et frontale d'une part et ce type d'erreur d'autre part. Observant l'apparente efficacité et précocité à prévenir de la possible survenue d'un diagnostic de type MA ou MCI d'après nos résultats et d'autres récents (Thomas et al., 2018), la question se pose de savoir si les troubles mnésiques dont il est ici fait état relèvent bien d'une affection précoce des processus de mémoire épisodique dont on sait qu'ils sont classiquement atteints dans la MA, ou bien s'il ne s'agit pas plutôt d'une répercussion d'un déclin exécutif subtil qui pourrait survenir plus tôt que ce que certaines études suggèrent.

Dans le travail qui suit, nous tenterons d'éclaircir ce point en comparant notamment la capacité discriminante des différents domaines cognitifs dans le contexte de la MA préclinique.

# Chapitre 10

## Étude 05 : Valeur Prédicative des Examens Cognitifs

### 10.1 Introduction

Nos précédents résultats semblent bien démontrer un effet significatif de l'amyloïdose cérébrale sur les performances mnésiques, et plus particulièrement sur les erreurs épisodiques. Nous avons sélectionné le domaine de la mémoire épisodique pour plusieurs raisons. En premier lieu, de très nombreuses recherches tendent à démontrer que son déclin semble préexister au syndrome clinique présent au moment du diagnostic (Baker et al., 2018 ; Lim et al., 2014a ; Ritchie et al., 2017 ; Weintraub et al., 2017). Les critères de recherche de la MA préclinique firent ainsi la part belle à la mémoire épisodique dans ce déclin précoce, postulant que des examens complexes centrés sur ce domaine spécifique pourraient constituer les marquages les plus précoces de l'amorce de l'affection cognitive (Sperling et al., 2011). Néanmoins, de nombreuses recherches mettent également en évidence des déclin observables dans d'autres champs de la cognition. Comme nous l'exposons en introduction de cette monographie, les fonctions attentionnelles, exécutives, visuo-spatiales ou encore la vitesse de traitement semblent également accuser un certain déclin capacitaire précédant l'entrée dans la symptomatologie clinique et lié aux lésions biologiques mises en évidences (Ritchie et al., 2017 ; Weintraub

et al., 2017; Zhao, Tudorascu, et al., 2018). La question se pose alors de savoir quelle mesure pourrait être la plus précocement affectée. Dans l'étude PAQUID par exemple, quatorze années de suivi d'une même cohorte de sujet ont mis en évidence une antériorité des difficultés sémantiques – mesurées à travers une épreuve de fluence catégorielle – douze ans avant le diagnostic clinique (Amieva et al., 2008). Par la suite, des manifestations psycho-comportementales apparaissaient (e.g. plainte cognitive et dépression), puis les fragilités cognitives s'étendaient à d'autres domaines. Cette atteinte précoce de la sphère sémantique fut ultérieurement confirmée par d'autres travaux (Papp, Rentz, Orlovsky, et al., 2017).

Néanmoins, l'on trouve majoritairement l'idée d'une précocité supérieure de l'atteinte de la mémoire épisodique sur toute autre mesure cognitive. Certains auteurs, s'appuyant sur de nombreuses recherches longitudinales auprès de cohortes (Derby et al., 2013; Elias et al., 2000; Grober et al., 2008), expliquent que le déclin mnésique précéderait l'affection exécutive de trois à huit ans en moyenne et les autres domaines cognitifs ainsi que le diagnostic de sept à dix ans (Burnham et al., 2016; Kryscio, 2014). Ces chiffres considérables nous renseigneraient donc sur une chronologie fixe dans laquelle la mémoire épisodique présenterait la première une inflexion, pratiquement une décennie avant le diagnostic. Les autres perturbations ne feraient que suivre ce premier fléchissement. Reste toutefois que cette affirmation demeure sujette à questionnement. En effet, s'il est indéniable que les mesures épisodiques utilisées par les auteurs déclinent avant les autres, reste à déterminer si ces mesures interprétées comme épisodiques le sont ou non <sup>1</sup>. Pour exemple, dans les études longitudinales précédemment évoquées (Derby et al., 2013; Elias et al., 2000; Grober et al., 2008), les mesures concernent systématiquement des mesures de rappel libre. D'autres recherches ont corroboré ces données en démontrant un déclin des mesures de rappel spontané antérieur à celui du rappel total (Grober et al., 2018), ce en lien avec le niveau d' $A\beta$  cérébral (Papp, Rentz, Mormino, et al., 2017; Schindler et al., 2017). Or le syndrome amné-

---

1. Comme l'explique Etienne Klein (2012), "*On peut donc avoir raison contre les faits, car ces derniers sont toujours livrés avec une gangue d'interprétation qui peut être fausse et nous tromper sur leur signification même.*"

sique typique d'une MA, généralement associé à une atteinte temporelle médiane, renvoie plutôt à la conjonction d'une fragilité des rappels libres et d'un bénéfice insuffisant de l'aide à la récupération. Ce syndrome signe par conséquent un défaut de stockage de l'information (Amieva, Andrieu, et al., 2007; Dubois et al., 2010, 2007, 2014; Ergis & Eusop-Roussel, 2008, 2008; Sarazin et al., 2007). Or, la faiblesse ou le déclin isolé du rappel libre exprimerait – selon les écoles d'interprétation – un défaut soit d'encodage, soit de récupération, qui serait donc associé à une affection frontale-exécutive (Cabeza, 2002; Dickerson & Eichenbaum, 2010; Habib et al., 2003a; Van der Linden et al., 2004) plutôt qu'à une perturbation épisodique. La question se pose alors de savoir si l'on n'observerait pas une perturbation exécutive, qui se répercuterait sur les mesures classiques de la mémoire épisodique, dans la MA préclinique. À noter que l'accumulation précoce d' $A\beta$  cérébrale perturbe le fonctionnement du réseau par défaut, lequel est tout autant relié aux fonctions exécutives que mnésiques (Brier et al., 2012; Greicius et al., 2004; Hedden et al., 2009; Mormino et al., 2011; Sheline et al., 2010).

Pour notre présente étude, nous explorerons cette question théorique. Une seconde problématique, davantage méthodologique nous intéressera également. En effet une tendance se dégage depuis plusieurs années dans les différentes études sur la MA préclinique, à savoir le développement de scores cognitifs composites. Ces derniers correspondent au rassemblement de mesures cognitives, variées ou non, au sein d'un score unique. L'on peut ainsi observer l'utilisation de scores composites explorant des domaines cognitifs multiples (Donohue, Sperling, et al., 2014; Langbaum et al., 2014; Lim et al., 2016; Papp, Rentz, Orlovsky, et al., 2017) ou uniques (Clark et al., 2016; Lim et al., 2014b). Ces scores composites peuvent être construits selon trois procédures classiques (Kryscio, 2014; Langbaum et al., 2014). La première méthode est l'Analyse en Composante Principale (ACP), soit une méthode statistique classique très utilisée dans divers domaines et basée sur l'analyse de la variance et des corrélations entre différentes mesures (Husson, Lê, & Pagès, 2016). C'est toutefois la méthode la moins utilisée dans le contexte de la construction de mesures cognitives composites. La seconde méthode est cou-

ramment appelée *Item Response Theory*. Cette idée renvoie donc à l'hypothèse que plusieurs variables évaluent le fonctionnement exécutif ou mnésique. Enfin, la méthode la plus utilisée est celle du *mean-to-standard deviation ratio* (MSDR). À partir d'un ensemble de scores cognitifs donnés, la première étape sera de normaliser lesdits scores (i.e. transformation en Z-score) afin de les ramener dans un espace commun et de pouvoir les comparer entre eux malgré leurs disparités, puis d'opérer une simple moyenne des différentes variables sélectionnées. L'intérêt de cette dernière mesure est sa praticité dans le cadre d'un suivi longitudinal (Hendrix, 2012). En effet, il est recommandé dans la normalisation de systématiquement utiliser les moyennes et écarts-types de la population à la première visite. Cette démarche permet d'observer une évolution temporelle des performances du patient par comparaison entre ses résultats et ceux de l'échantillon lors de la visite d'inclusion. L'avantage des scores composites, dans une démarche telle que les études de cohortes, est qu'ils permettent par exemple de ne comparer qu'une seule mesure cognitive à des valeurs biologiques, ce qui réduit l'erreur statistique de type 1 associée à l'utilisation de comparaisons multiples sans le recours à une correction statistique rigide (e.g. Bonferroni).

Plusieurs scores composites ont été utilisés dans des cohortes et ont régulièrement démontré des résultats encourageants. Le *Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite* (PACC) a par exemple mis en évidence des relations importantes entre l'évolution du niveau cognitif ainsi calculé et la stabilité d'une mesure fonctionnelle (CDR) chez des participants précliniques. Un effet significatif, mais variable dans le temps, de l' $A\beta$  ou du statut ApoE sur cette mesure a également été montré (Donohue, Sperling, et al., 2014). On peut néanmoins reconnaître plusieurs faiblesses à ces mesures composites. Pour commencer, ces dernières ne permettent pas une standardisation. En effet, systématiquement astreints au contenu de la cohorte dont ils sont extraits, il paraît parfois difficile de reproduire ou généraliser les résultats qu'ils mettent en exergue. De plus, dans le même ordre d'idée, la méthode MSDR, la plus utilisée dans la littérature, implique directement un biais de cohorte. En effet, les valeurs des scores composites étant directement

liées à la composition de l'échantillon, elles peuvent ainsi hériter de ses limites méthodologiques (e.g. âge des participants, proportion d'hommes/femmes, niveau socio-culturel). Enfin, une dernière limite concerne l'application clinique de ces derniers. En effet, comme nous venons de l'évoquer, la méthode MSDR implique, pour un sujet donné, la normalisation de ses performances sur la base d'un échantillon de référence. Ce faisant, il paraît difficile (sauf à utiliser une population potentiellement éloignée des caractéristiques de l'individu rencontré), sinon impossible, de transposer cette méthodologie en pratique clinique courante ou même sur de faibles échantillons de population.

Les scores composites portent ainsi en eux certains avantages et inconvénients. Des études ont tenté d'évaluer la sensibilité relative de plusieurs mesures composites entre elles (Lim et al., 2014b), toutefois aucune à notre connaissance n'a tenté d'examiner la sensibilité de mesures composites en comparaison avec des mesures cognitives isolées (dont certaines connues pour détecter un déclin cognitif survenant au cours de la MA préclinique).

Notre présente étude propose donc de déterminer quelles seraient, parmi plusieurs mesures classiquement utilisées dans le dépistage de la MA préclinique, celles qui pourraient être les plus sensibles à la présence de lésions Alzheimer. Notre but est ici double. Pour commencer nous chercherons à déterminer quel domaine cognitif, et au-delà quelle mesure précisément, pourrait se montrer le plus sensible à la présence d' $A\beta$  cérébrale. Ensuite, introduisant dans l'analyse des mesures composites reproduites à partir des données de la littérature, nous tenterons de déterminer si ces dernières peuvent ou non se révéler plus sensibles aux manifestations cognitives d'un processus dégénératif que des mesures classiques isolées et connues comme étant sensibles.

**Table 10.1** – Échantillon d'intérêt à partir de la cohorte INSIGHT-PreAD.

Statut	Amyloïdose (AV45)	Neurodégénérescence (FDG)	N
A-N-	A-	N-	196
A-N+	A-	N+	26
A+N-	A+	N-	72
A+N+	A+	N+	13

*Note :*

'+' = 'Positif', participant considéré comme positif à la mesure considérée; '-' = 'Négatif'.

## 10.2 Matériel et Méthodes

### 10.2.1 Population

Pour cette étude, nous avons utilisé les données à l'inclusion des participants appartenant à l'étude INSIGHT-PreAD, précédemment présentée. Sur les 318 sujets que compte l'étude, certains furent exclus pour plusieurs raisons. Comme dans la précédente étude, étant donné l'intérêt tant des variables neuropsychologiques/mnésiques que des indices évaluant les biomarqueurs associés à la MA (i.e. amyloïdose et métabolisme cérébral), un participant ne disposant pas de données concernant son métabolisme cérébral fut exclu. De même d'autres participants présentaient des valeurs les identifiant comme *outliers*<sup>2</sup> sur certaines variables d'intérêts (e.g. score au DMS48) ou présentaient une absence de données sur plusieurs variables comportementales. Au total, 11 sujets furent exclus de l'échantillon pour cette étude, soit un groupe final composé de 307 participants. Le détail des participants à la présente étude est présenté dans le Tableau 10.1.

### 10.2.2 Examen Neuropsychologique

Le détail des évaluations cognitives proposées dans le cadre de la cohorte INSIGHT-PreAD a été précédemment présenté (*cf.* Ch. III). Pour la présente évaluation, nous avons choisi plusieurs scores neuropsychologiques parmi la bat-

2. Sujets avec des valeurs "aberrantes", faussant la distribution de la mesure.

terie cognitive complète. Cette sélection avait pour objectif de ne pas multiplier les mesures dans le modèle statistique afin de ne pas perdre en puissance. Les domaines pris en compte correspondaient à ceux définis comme sensibles au déclin cognitif précoce dans la MA préclinique (i.e. la mémoire épisodique, sémantique, le fonctionnement exécutif, la vitesse de traitement et le fonctionnement visuo-spatial). Concernant la mémoire épisodique, les modalités verbales et visuelles furent toutes deux exploitées. Ainsi, la modalité visuelle fut évaluée à l'aide du DMS48 reconnaissances à trois et soixante minutes (Barbeau et al., 2004) et de la ROCF (rappels à trois et trente minutes) (Osterrieth, 1944; Rey, 1941). En modalité verbale, certains scores du FCSRT furent sélectionnés (i.e. rappels libres et totaux, immédiats et après délai, de même que le nombre d'intrusions), ces derniers correspondant aux scores classiquement utilisés pour diagnostiquer la MA clinique (Dubois et al., 2010, 2014). La mémoire sémantique fut, à l'instar de l'étude PAQUID, examinée *via* une épreuve de fluence catégorielle, dans sa version GREFEX (Meulemans, 2008). Concernant la sphère exécutive, les scores sélectionnés comprenaient le score total de la BREF (Dubois et al., 2000), la fluence littérale ainsi que le différentiel temporel entre la tâche de flexibilité et de contrôle moteur du TMT du GREFEX (Meulemans, 2008). La mémoire de travail fut examinée à l'aide des tâches classiques d'empans verbaux et visuo-spatiaux (respectivement issus de la *Wechsler Adult Intelligence Scale*, WAIS-III, et *Wechsler Memory Scale*, WMS-III). La vitesse de traitement fut testée *via* la durée de traitement de la phase d'encodage du DMS 48 et, pour finir, le traitement visuo-spatial au travers du score de copie de la figure de Rey.

### 10.2.3 Scores Composites

Pour la construction des scores composites, nous avons utilisé la méthode classique du MSDR dans notre cohorte. Les données utilisées ici ne concernent que la visite initiale et la normalisation s'est faite sur les moyennes et écarts-types de cette visite. Afin d'évaluer la sensibilité relative des scores proposés dans la littérature, nous avons adapté puis reproduit les mesures composites avec les va-



riables à notre disposition dans la batterie cognitive de l'étude INSIGHT-PreAD. Plusieurs scores composites issus de la littérature furent sélectionnés, soit l'ADCS-PACC (*Alzheimer Disease Cooperative Study - Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite*; Donohue, Sperling, et al., 2014), le score ZAVEN (*Z-scores of Attention, Verbal fluency, and Episodic memory for Nondemented older adults composite score*; Lim et al., 2016), et le score mnésique de la cohorte AIBL (*Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle*; Lim et al., 2014a).

Pour commencer le PACC est basé sur plusieurs mesures cognitives, à savoir le rappel libre du FCSRT, le score différé du *Logical Memory Test* (LM-II, Mémoire Logique différé, WMS), le *Digit Symbol Substitution Test* (DSST, Code de la WAIS) et le MMSE. Pour notre version de la mesure composite, nous avons à chaque fois cherché à utiliser des scores proches du domaine cognitif initialement évalué. Nous avons ainsi utilisé le rappel du FCSRT, la reconnaissance différée du DMS48 et les erreurs du TMT partie A. Le score total du MMSE ne fut pas ajouté, des auteurs ayant démontré que la soustraction de cette mesure avait tendance à améliorer la valeur prédictive des scores composites (Lim et al., 2016).

Quant au ZAVEN, il est pour sa part initialement composé du DSST, d'une fluence phonologique, du rappel total du *California Verbal Learning Test* (CVLT) et du LM-II. Dans notre cohorte, nous avons utilisé les rappels (libre et total) du FCSRT, les erreurs du TMT-A ainsi que le temps à la partie B, et le score de la BREF. Enfin, le score composite mnésique de la cohorte AIBL, initialement composé du LM-II et rappel différé du CVLT, fut décliné en deux versions avec des scores de mémoires immédiate et différé. Pour le score immédiat, nous avons utilisé le DMS48, le rappel de la Figure de Rey à trois minutes ainsi que le rappel libre du FCSRT. Pour le score différé, c'est leurs pendants qui furent utilisés.

#### 10.2.4 Analyses Statistiques

Comme dans les précédentes études, les analyses statistiques ont été effectuées avec R 3.5.2 ([www.r-project.org](http://www.r-project.org)). Deux types d'analyses furent ici réalisées.

Dans un premier temps, nous avons tracé les courbes ROC (*Receiver Operating*

*Characteristic*) des différentes mesures sélectionnées pour notre étude, et calculé les différentes mesures associées (i.e. aire sous la courbe, *Area Under the Curve*, AUC; cut-off optimal; mesures de sensibilité et de spécificité). Très utilisée en médecine, notamment dans les recherches diagnostiques, la courbe ROC est une méthode classique afin de déterminer les valeurs optimales d'une mesure continue pour distinguer deux groupes (Akobeng, 2007; Eng, 2013; Obuchowski & Bullen, 2018; Vining & Gladish, 2013). Nous avons ainsi calculé les AUC des diverses variables sélectionnées ainsi que nous l'avons indiqué précédemment, en opposant les sujets sur la base de leur statut amyloïde (A+ *versus* A-) ainsi que nous l'avons indiqué précédemment (*cf.* Ch. 8). Les différents indices liés aux courbes ROC furent calculés *via* le package `ROCR` (Sing, Sander, Beerenwinkel, & Lengauer, 2005), puis comparés à l'aide des fonctions de `pROC` (Turck et al., 2011)<sup>3</sup>. Pour finir, les courbes furent tracées grâce au package `plotROC` (Sachs, 2017). À noter, étant donné la présence de comparaisons multiples, que nous avons réalisé une correction en utilisant la méthode de Benjamini-Hochberg (Benjamini & Hochberg, 1995).

Dans un second temps nous avons effectué une *Partial Least Square* (PLS, ou Régression des moindres carrés partiels en français), et plus précisément une *PLS-Discriminant Analysis* (PLS-DA). Les méthodes PLS sont parfois utilisées dans le domaine des “omics” ou de la génétique avec beaucoup plus de variables que de sujets. Schématiquement, il s'agit d'un type de régression dans lequel sont supposées des variables latentes. Ces dernières sont recherchées par la construction de nouveaux axes de représentation graphique des données (Hastie, Tibshirani, & Friedman, 2009; James, Witten, Hastie, & Tibshirani, 2013), de manière semblable aux analyses en composante principale (Husson et al., 2016), tout en maximisant le lien avec la variable cible. Plus précisément les PLS-DA permettent non seulement de déterminer ces axes explicatifs d'un jeu de données séparant les populations, mais également de déterminer les “loadings” de ces axes, soit la contribution de chaque variable initiale à l'axe final. Ce faisant, les PLS-DA agissent de manière semblable aux *classifiers* que l'on trouve dans le domaine du

---

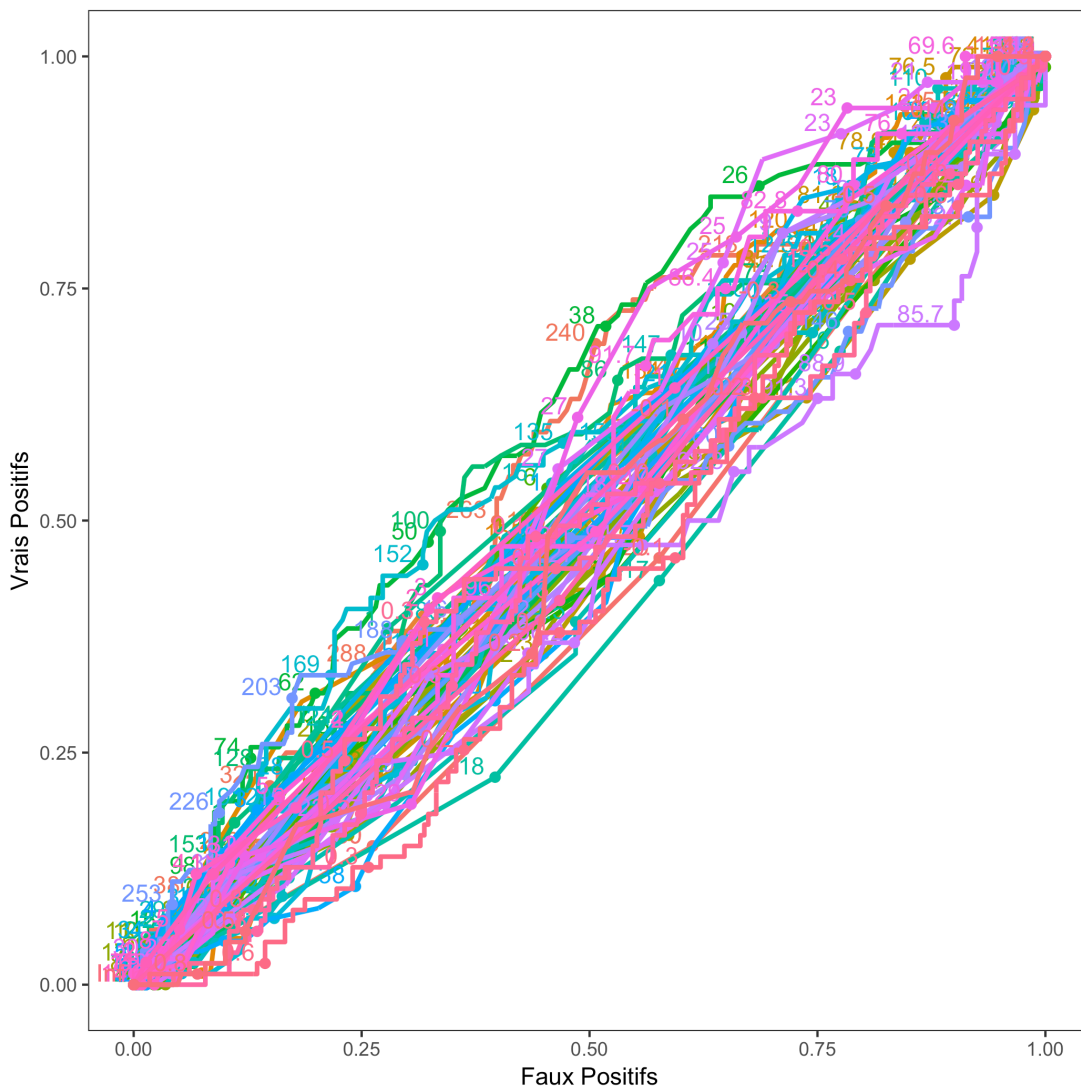
3. Comparaison effectuée à l'aide d'une méthode de type *Bootstrap* (Kesten, 1972).

*machine learning* et de l'algorithmique de manière générale (Barker & Rayens, 2003; Lê Cao, Boitard, & Besse, 2011). Pour ces analyses, nous avons utilisé le package `mixomics` conçu à cette fin (Rohart, Gautier, Singh, & Lê Cao, 2017). Par la suite, afin de tester la significativité statistique des différents axes, des valeurs de  $P$  furent calculées *via* des méthodes de permutation et *bootstrap* telles que recommandées pour les analyses multivariées par Hervé Abdi (Abdi, 2010; Abdi & Williams, 2013). Pour se faire, 1000 échantillons sont simulés à partir des données originales, en permutant aléatoirement le groupe d'appartenance du sujet. Ceci est fait pour se placer sous l'hypothèse nulle d'absence de différence entre les groupes sur la mesure de l'axe testé (i.e. absence de lien entre la variable latente, composée de différents aspects des variables explicatives, et les groupes). La valeur de  $P$  est ensuite obtenue à partir de la comparaison de la valeur de  $F$  observée (calculée à l'aide d'une ANOVA<sup>4</sup> *via* l'opposition entre l'axe de la PLS-DA considéré et les groupes) d'une part, et celles de la distribution sous l'hypothèse nulle d'autre part (i.e. en calculant la valeur  $F$  sur chacun des échantillons de permutations). Soit une  $P$ value correspondant à l'occurrence moyenne d'une valeur  $F$  obtenue sur les données originales, supérieure à la valeur de  $F$  obtenue par échantillon de permutation. Si une différence significative est démontrée, alors les *loadings* peuvent être interprétés. Une procédure de type *Bootstrap* (Kesten, 1972) est alors effectuée. Cette méthode consiste en un ré-échantillonnage par tirage au sort des valeurs des individus à chaque test cognitif avec remplacement à chaque fois. La PLS-DA est ensuite réalisée sur chaque nouveau jeu de données ainsi effectué, soit à nouveau 1000 occurrences. À chaque fois, les *loadings* de l'axe étudié sont récupérés. Une distribution des *loadings* et donc ses caractéristiques (i.e. moyenne et variance) est ainsi obtenue. Un *bootstrap ratio* est alors calculé, soit la moyenne de la distribution divisée par son écart-type. Une valeur supérieure à 2, soit l'équivalent d'un Z-score = +1,96, indique une significativité du *loading* considéré (Abdi & Williams, 2013).

Pour nos analyses, les participants furent d'abord distingués en fonction de

---

4. ANalyse Of VAriance.



**Figure 10.1** – Courbes *ROC* des différentes mesures évaluées.

leur statut amyloïde.

## 10.3 Résultats

### 10.3.1 Analyses *ROC*

Pour commencer, nous avons analysé les résultats des courbes *ROC*. Ces dernières sont intégralement représentées dans la Figure 10.1. Nos résultats mettent en évidence des AUC relativement faibles (voir Tableau 10.2), la plus élevée étant

**Table 10.2** – Valeurs associées aux courbes ROC pour les variables d'intérêt.

Variables	AUC	CI min	CI max	Sensibilité	Spécificité	CutOff
BREF	0.61	0.57	0.61	0.48	0.36	17.0
Temps DMS48	0.60	0.55	0.60	0.58	0.60	248.0
Temps TMT B-A	0.59	0.54	0.59	0.68	0.50	36.0
S.C. ZAVEN	0.57	0.52	0.57	0.41	0.53	0.1
FCSRT - RL	0.56	0.51	0.56	0.43	0.49	32.0
ROCF - 30min	0.54	0.50	0.54	0.55	0.45	18.0
S.C. AIBL Immédiat	0.54	0.50	0.54	0.61	0.43	0.1
S.C. AIBL Délai	0.54	0.50	0.54	0.47	0.53	0.3
DMS48 - 3min	0.53	0.49	0.53	0.50	0.58	48.0
Empans Visuo-Spatiaux (NS)	0.53	0.49	0.53	0.44	0.47	12.0
Fluence Sémantique	0.53	0.48	0.53	0.53	0.43	30.0
FCSRT - Intrusions	0.52	0.48	0.52	0.45	0.59	1.0
DMS48 - 1h	0.51	0.47	0.51	0.35	0.72	48.0
Fluence Littérale	0.51	0.47	0.51	0.45	0.59	25.0
FCSRT - RT	0.50	0.46	0.50	0.59	0.40	47.0
S.C. PACC	0.50	0.45	0.50	0.57	0.46	0.1
FCSRT - RTD	0.49	0.46	0.49	0.78	0.20	16.0
Empans de Chiffres (NS)	0.49	0.45	0.49	0.57	0.42	11.0
ROCF - 3min	0.47	0.43	0.47	0.55	0.46	18.0
ROCF - Copie	0.46	0.41	0.46	0.38	0.58	34.5
FCSRT - RTD	0.45	0.41	0.45	0.42	0.52	13.0

*Note :*

AUC = Area under the curve (aire sous la courbe) ; CI = Confidence Interval (intervalle de confiance) ; S.C. = Score Composite ; NS = Note Standard.

égale à 0,61 pour la BREF, avec un *CutOff*<sup>5</sup> optimal de 17/18. Deux variables ont des AUCs supérieures ou égales à 0,60, soit la BREF et le temps d'apprentissage du DMS48, des mesures évaluant respectivement le fonctionnement exécutif et la vitesse de traitement. Le score composite avec la plus forte AUC est le ZAVEN, soit une AUC de 0,57. De même le score mnésique le plus élevé sur ce critère est le rappel libre du FCSRT (AUC = 0,56, *CutOff* = 32/48), suivi à égalité du rappel libre après délai au MBT (*CutOff* = 19/32). La comparaison des différentes AUC associées aux scores composites ne laisse pas apparaître de différences signi-

5. Valeur de scission discriminante.

ficatives entre ces dernières. De manière générale, peu de différences significatives sont notables entre les différentes AUCs. Notons malgré tout que le score de la BREF diffère significativement de celui du rappel libre différé du FCSRT, que le temps au TMT B-A diffère également de cette donnée ainsi que de la copie de la figure de Rey et de deux scores composites, à savoir la mémoire immédiate AIBL et le PACC.

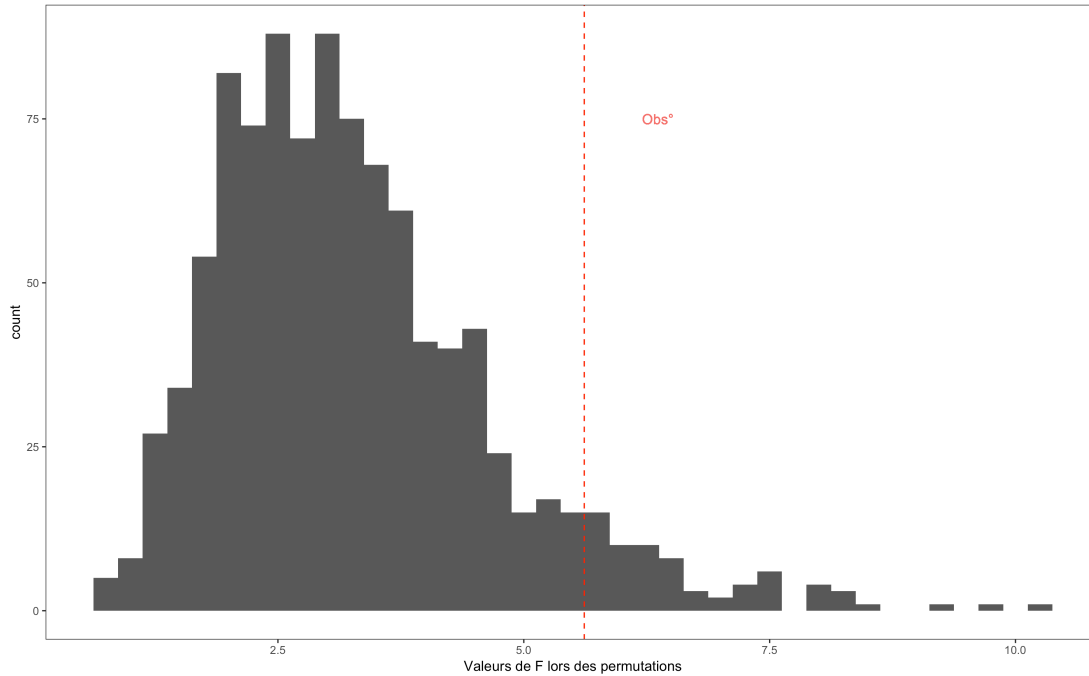
### 10.3.2 *Partial Least Squares – Discriminant Analysis*<sup>6</sup>

En utilisant le statut amyloïde seul (i.e.  $A\beta+$  versus  $A\beta-$ ), la permutation mit en évidence une valeur P de 0,248 pour un F initial calculé à 8,211. Cette valeur étant non significative, il n'est en conséquence pas recommandé d'interpréter les *loadings*. En associant les statuts amyloïdes et ceux liés à la mesure de métabolisme global (i.e.  $N+$  vs  $N-$ <sup>7</sup>, soit quatre groupes au lieu de deux,  $A\beta+N+$ ,  $A\beta+N-$ ,  $A\beta-N+$  et  $A\beta-N-$ ), la valeur de P est de 0,05, soit une tendance proche de la significativité (mais n'atteignant pas son seuil ; voir Fig. 10.2). Nous allons malgré tout présenter les résultats associés.

La figure 10.3 montre ainsi, de bas en haut, les mesures qui semblent le mieux différencier les participants de l'étude. Comme nous pouvons l'observer, le temps au TMT B-A (mesure exécutive), le nombre d'intrusions au FCSRT (mesure mnésique) et le temps au DMS48 (mesure de la vitesse de traitement) sont les trois mesures qui semblent le plus discriminer les participants présentant à la fois une amyloïdose significative et une neurodégénérescence telles que mises en évidence par leur métabolisme dans les ROIs classiquement associées à la MA. Les résultats vont d'ailleurs dans le sens attendu, c'est-à-dire que l'on observe une valeur plus importante de ces mesures dans ce groupe par rapport aux autres. C'est par ailleurs bien cet échantillon, comme le met en évidence la Figure 10.5 qui semble se distinguer des autres sur le plan cognitif. De plus, ces mesures sont également celles qui démontrent le *bootstrap ratio* le plus important (voir Tableau

6. Régression des moindres carrés partiels – Analyse Discriminante

7. Pour rappel, la méthode de définition des groupes a été définie précédemment (cf. Ch. III).

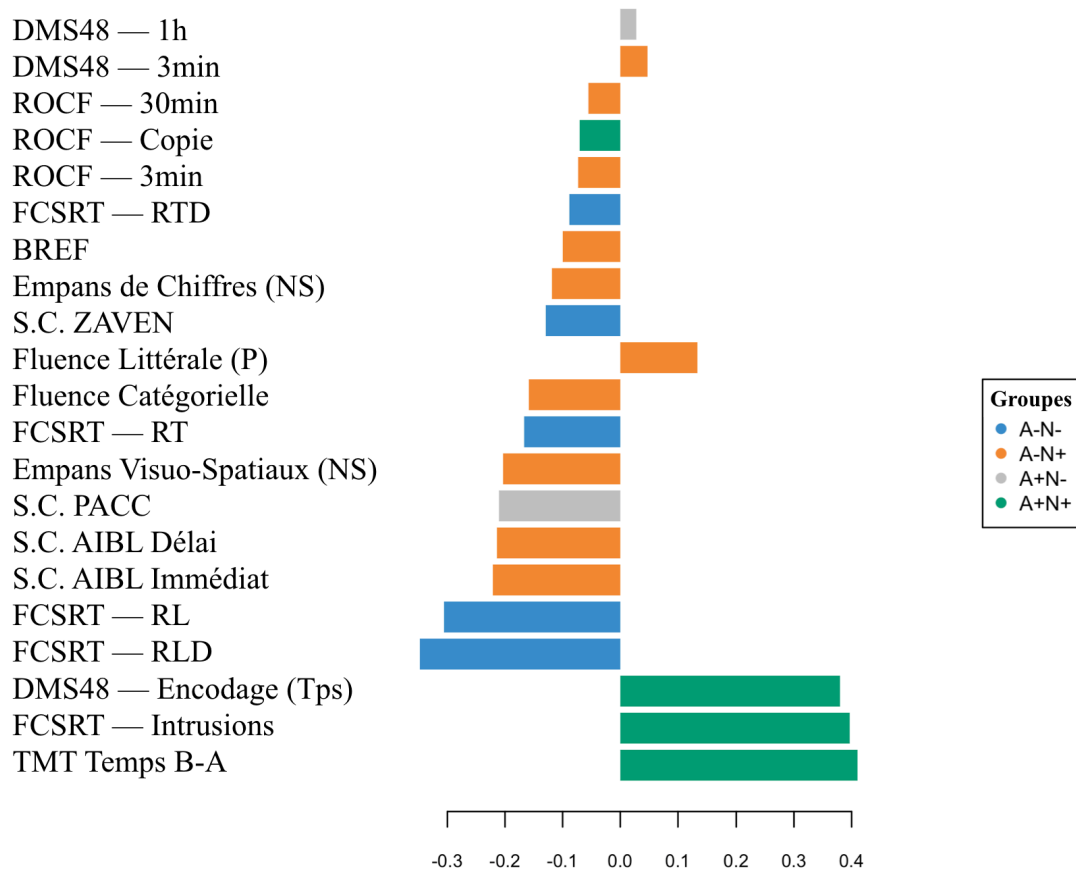


**Figure 10.2** – Distribution des valeurs de F obtenues *via* le test de permutation.

10.3). Néanmoins, il est à préciser qu'aucun des *bootstrap ratios* n'atteint le seuil de significativité (voir Figure 10.4).

## 10.4 Discussion

Dans cette étude, nous avons cherché à déterminer les mesures qui pourraient se révéler les plus sensibles à la présence de biomarqueurs de la MA à un stade préclinique, c'est-à-dire chez des patients qui présentent un profil cognitif asymptomatique (i.e. des performances demeurant dans les limites de la normale bien qu'elles puissent déjà être inférieures au niveau antérieur du sujet lui-même). Par ailleurs, nous avons également comparé la sensibilité relative de deux types de mesures, soit d'une part des mesures uniques connues pour être sensibles et/ou évaluant un domaine cognitif établi comme précocement affecté dans un processus pathologique de type Alzheimer, et d'autre part des scores composites de plus en plus utilisés dans la littérature mais qui semblent difficiles à exporter en pratique clinique courante.



**Figure 10.3** – *Loadings* du premier axe de la PLS-DA opérée sur les quatre groupes.

Pour commencer, nous avons effectué des analyses *via* l'établissement de courbes ROC et le calcul des mesures associées. Pour rappel, ces analyses permettent essentiellement de déterminer une valeur optimale de ségrégation de deux groupes à partir d'une mesure donnée ainsi que de calculer la capacité de cette mesure à distinguer efficacement (i.e. sensibilité et spécificité) ces groupes. Nos résultats mirent en évidence une meilleure capacité ségrégative du score total de la BREF et du ratio entre les temps du TMT B et A (une mesure classiquement associée à la flexibilité mentale). À noter que ces deux mesures sont classiquement associées au fonctionnement exécutif et à l'activité des régions frontales.

De même, bien que le test de permutation échoue à démontrer une significativité de nos valeurs des *loadings* observés dans la PLS-DA, cette analyse semble



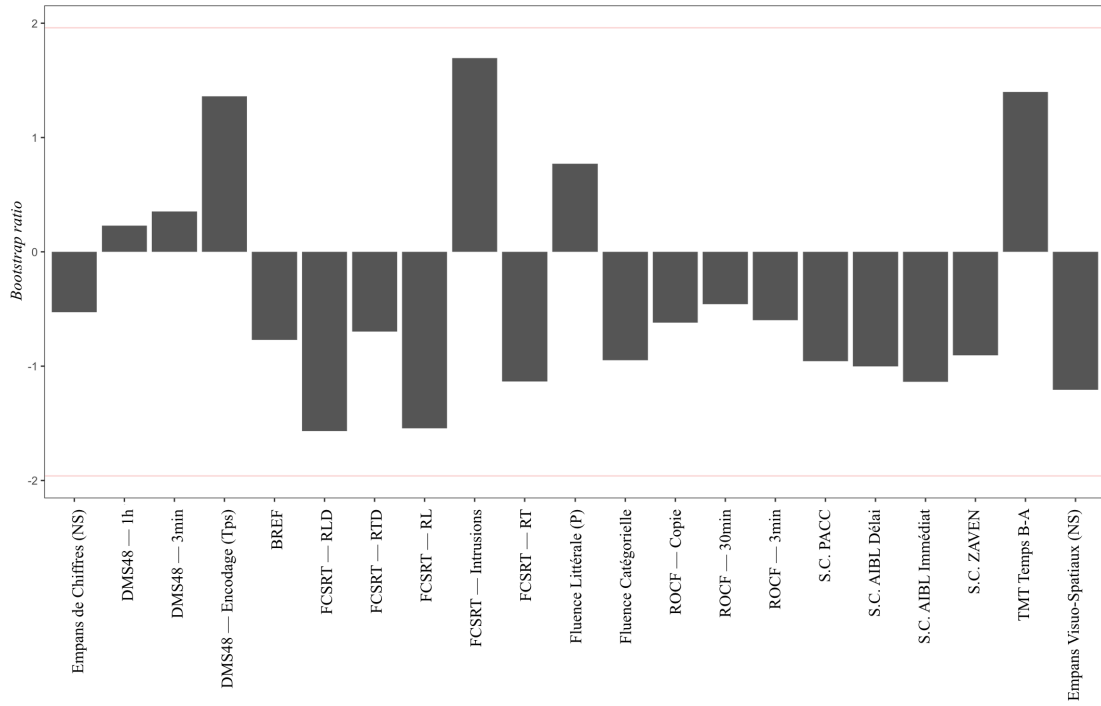


Figure 10.4 – Bootstrap ratios des différentes mesures injectées dans la PLS-DA. Ainsi qu'on le voit ici, aucun des indices n'atteint les seuils de significativité.

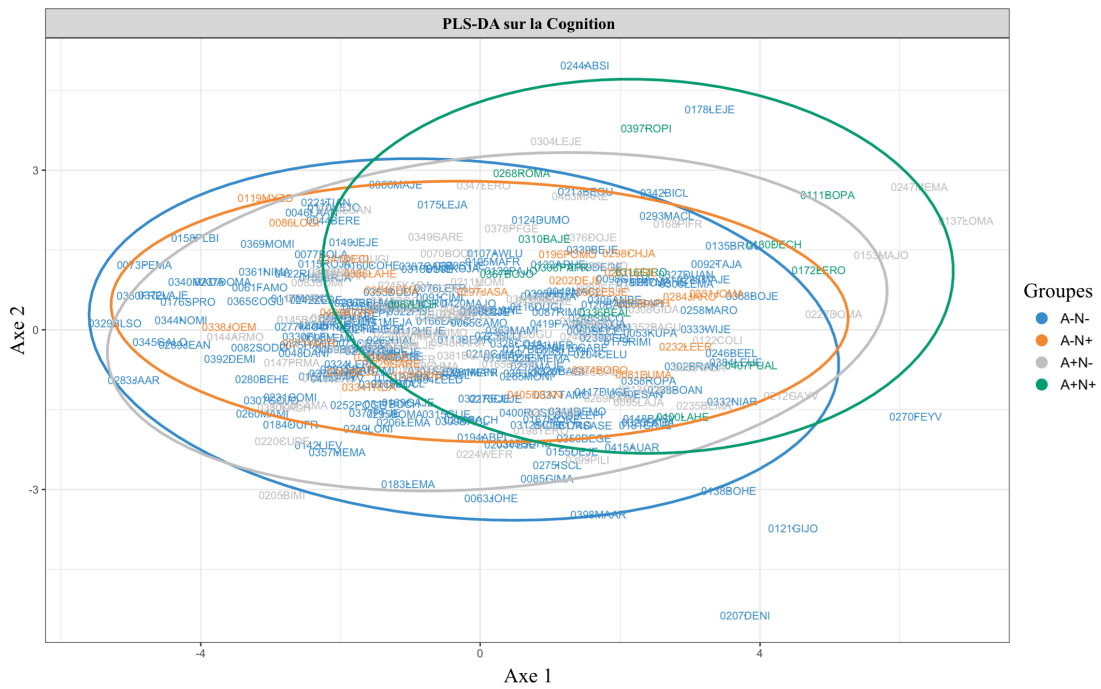


Figure 10.5 – Répartition des individus sur les deux premiers axes de la PLS-DA, conçus à partir des variables cognitives.

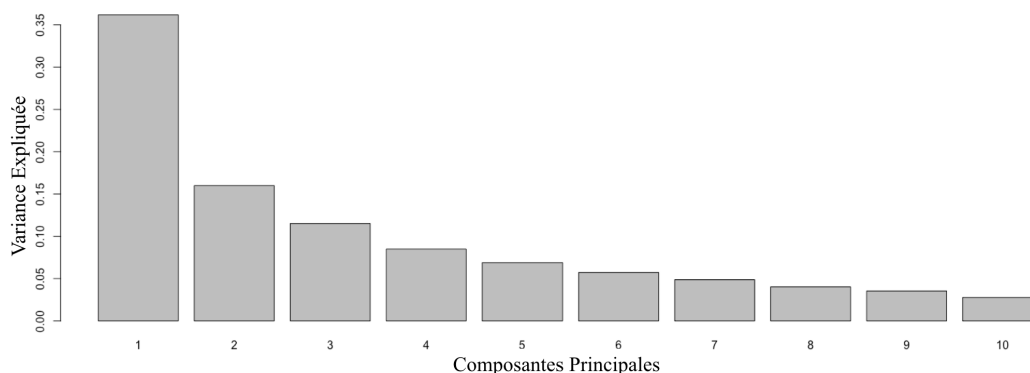
**Table 10.3** – Table des Bootstrap Ratios.

Variables	Valeur du Loading	Boot Value	Bootstrap Ratio (Significativité)
Temps TMT B-A	0.41	1.40	NS
FCSRT - Intrusions	0.40	1.70	NS
Temps DMS48	0.38	1.36	NS
FCSRT - RTD	-0.35	-1.57	NS
FCSRT - RL	-0.31	-1.54	NS
S.C. AIBL Immédiat	-0.22	-1.14	NS
S.C. AIBL Délai	-0.21	-1.00	NS
S.C. PACC	-0.21	-0.96	NS
Empans Visuo-Spatiaux	-0.20	-1.21	NS
FCSRT - RT	-0.17	-1.13	NS
Fluence Sémantique	-0.16	-0.95	NS
Fluence Littérale	0.13	0.77	NS
S.C. ZAVEN	-0.13	-0.90	NS
Empans de Chiffres	-0.12	-0.53	NS
BREF	-0.10	-0.77	NS
FCSRT - RTD	-0.09	-0.70	NS
ROCF - 3min	-0.07	-0.60	NS
ROCF - Copie	-0.07	-0.62	NS
ROCF - 30min	-0.06	-0.46	NS
DMS48 - 3min	0.05	0.35	NS
DMS48 - 1h	0.03	0.23	NS

Note :

NS = Non Significatif.

mettre en évidence une distinction plus importante entre les sujets porteurs ou non des lésions de la MA *via* plusieurs mesures. On trouve notamment le ratio du TMT, le nombre d'intrusions au FCSRT ainsi que le temps d'encodage au



**Figure 10.6** – Variance expliquée par les différents axes générés par la PLS-DA. Ce graphique met en évidence que le premier axe explique à lui seul près de 35% de la variance totale, le second n'en expliquant que 15%. Il semble ainsi approprié de n'utiliser que le premier axe du modèle ainsi généré.

DMS48. Ces trois scores sont respectivement associés au fonctionnement exécutif, à la mémoire et à la vitesse de traitement. À noter cependant que les intrusions ne sont pas uniquement interprétables au travers du prisme mnésique, mais peuvent également être comprises comme liées à un dysfonctionnement exécutivo-frontal (Desgranges et al., 2002).

Un schéma émerge donc de ces deux observations. Il semble en effet, dans nos deux analyses (i.e. ROC et PLS-DA), qu'un pouvoir de discrimination supérieur soit retrouvé pour les indices mesurant des domaines exécutifs et liés aux régions frontales. Ainsi, l'on pourrait faire l'hypothèse que des indices exécutifs et/ou frontaux pourraient davantage, et plus précocement, permettre de distinguer des participants porteurs ou du moins à risque de présenter des lésions de type Alzheimer. Une nuance doit cependant être apportée à cette hypothèse. Dans l'ensemble des travaux cités, de même que pour la population sur laquelle nous travaillons ici, les échantillons sont constitués de sujets âgés. Or, le vieillissement normal est concerné par un déclin naturel de certaines compétences cognitives. En effet, très tôt, Robert West faisait remarquer que le vieillissement normal s'accompagnait d'une réduction préférentielle de la densité corticale des régions préfrontales (West, 1996). C'est le début de ce que l'on qualifiera d'Hypothèse Frontale, laquelle postule un déclin des fonctions exécutives (essentiellement associées au fonctionnement du lobe frontal) dans le vieillissement normal. Certaines recherches récentes, si elles nuancent quelque peu le propos, confirment cependant soit une réduction capacitaire des fonctions associées à ces régions dans le vieillissement normal (Calso et al., 2016), soit la mise en place de processus de compensation cérébrale d'un moindre fonctionnement par rapport à un état antérieur (Cabeza, 2002). Ainsi, dans le vieillissement normal, le fonctionnement exécutif serait atteint, indépendamment de la présence ou non d'un processus neurodégénératif. Or Hedden et collaborateurs (2013b) mettent en évidence que, si le déclin épisodique peut être significativement mis en lien avec la quantité d' $A\beta$  cérébrale, ce n'est pas nécessairement le cas des mesures exécutives. La conjonction de ces deux observations pourrait mener à l'hypothèse d'une fragilisation accrue du fonc-

tionnement exécutif induit par la présence des lésions  $A\beta$  dans le cadre d'une MA préclinique.

Concernant les scores composites, il apparaît que ces derniers ne sont pas, d'après nos résultats, plus sensibles que les autres mesures sélectionnées par ailleurs. D'ailleurs, aucun ne ressort en regard des autres. Tous semblent également incapables de définir avec précision et confiance, du moins dans le cas d'une visite unique, le risque d'un patient de présenter ou non des lésions types de la MA. Dans les analyses ROC, ces derniers présentent en effet des AUC inférieures à plusieurs autres scores cognitifs et ne se distinguent significativement pas de ceux avec les AUC les plus faibles. Ces résultats n'invalident pas l'intérêt de l'utilisation d'un score composite dans une cohorte portant sur des sujets potentiellement précliniques. Ils n'indiquent qu'une indistinction statistique entre ces derniers et les mesures classiquement utilisées. Néanmoins, rappelons que cette présente étude ne porte que sur une visite unique, une visite d'inclusion qui plus est. Cette situation est ainsi proche d'une consultation clinique classique dans laquelle un patient viendrait, motivé par une plainte cognitive subjective sans conséquences concrètes sur son autonomie. Le cas échéant, il semble que, dans le cadre d'une seule rencontre, les scores composites ne soient pas plus sensibles, en plus de n'être pas adaptés à la situation de la clinique classique pour les raisons évoquées en introduction. Ce résultat est intéressant, cependant il apparaît indispensable de rappeler que ce n'est pas là le principal intérêt de ces scores. Ces derniers sont en effet particulièrement intéressants dans le cadre d'un suivi longitudinal, la méthode MSDR paraissant, dans ce contexte, spécialement adaptée pour mettre en exergue les variations au cours du temps. Ainsi, nos résultats, s'ils n'indiquent effectivement pas une supériorité des mesures composites dans le cas d'une visite unique, n'invalident-ils pas la possibilité de son existence dans le cadre d'un suivi longitudinal. Cela signifie en tous cas que ces derniers ne peuvent avoir qu'un intérêt dans cette extension temporelle.

Les résultats rapportés ici sont relativement faibles, voire non significatifs dans le cas de la PLS-DA. Néanmoins, ce fait n'est pas si surprenant que cela à plusieurs

égards. Pour commencer, nous n'avons utilisé que la visite d'inclusion, c'est-à-dire précisément celle pendant laquelle les critères d'inclusion relatifs à la normalité cognitive s'appliquaient. Ainsi, l'on peut imaginer, dans une logique de déclin hypothétique, que c'est précisément le point chronologique où nos participants démontreront la meilleure efficacité cognitive sur l'ensemble des indices qui pourraient nous intéresser. C'est évidemment une limite mais cette dernière se justifie sur plusieurs points. Premièrement, l'aspect insatisfaisant des moyens d'y répondre (soit la sélection arbitraire d'une visite ultérieure à laquelle les participants pourraient être plus aisément distingués). De plus les méthodes que nous avons utilisées ici ne prennent pas en compte l'aspect longitudinal. Enfin, sur le plan pratique, le suivi de la cohorte INSIGHT-PreAD étant toujours en cours, il n'est pas possible d'utiliser comme variable de groupement le devenir ultérieur des participants, le nombre de sujets ayant converti étant actuellement trop faible pour constituer un groupe et par ailleurs encore non stabilisé. Ce type d'analyse pourra par conséquent relever d'un examen futur. Par ailleurs, la faiblesse des résultats résulte d'une certaine logique que nous avons déjà exprimée dans la première étude de notre partie sur la MA préclinique. En effet, s'agissant précisément d'individus précliniques, c'est-à-dire asymptomatiques (puisque la conjonction des lésions et d'une affection cognitive les définiraient *ipso facto* comme prodromaux voire cliniques), les différences de performances sont nécessairement faibles. C'est tout le propos des études précliniques : traquer un déclin ou des différences qui seraient au mieux subtils.

Dans nos résultats, les mesures mnésiques ne figurent pas parmi les mesures les plus sensibles pour opérer une distinction entre les sujets porteurs ou non de lésions de type Alzheimer. Seules les intrusions semblent ainsi comparable à d'autres mesures appartenant aux champs du fonctionnement exécutif et de la vitesse de traitement. Concernant les intrusions plus particulièrement, comme nous l'expliquions, cela peut aller dans le sens de certaines conceptions théoriques dans lesquelles les erreurs mnésiques ne constituent pas en elles-mêmes une atteinte mnésique. Il s'agirait plutôt d'un symptôme s'exprimant dans la mémoire mais

qui prendrait son origine dans d'autres affections sous-jacentes, et notamment dans le fonctionnement exécutif et dans des processus associés tels que le contrôle de la source par exemple (Johnson & Raye, 1998; Moscovitch & Melo, 1997; Schacter, 2001).

En somme, nos présents résultats suggèrent que des mesures non-épisodiques directes pourraient également être intéressantes pour tenter de prédire la quantité d'amyloïdose cérébrale et donc, par là-même, le risque ultérieur de développer une MA clinique. Il semble d'ailleurs que des mesures exécutives et/ou frontales pourraient être de bons candidats. Nous allons donc, dans l'étude suivante, évaluer un tel postulat par l'examen de compétences méta-cognitives, à savoir la conscience de ses propres capacités cognitives.



# Chapitre 11

## Étude 06 : MA Préclinique et Conscience du déclin cognitif

*Ce chapitre a fait l'objet d'une communication orale (Alzheimer's Association International Conference (AAIC), Juillet 2019)*

*Titre : Awareness of Memory Decline in Asymptomatic at Risk for Alzheimer's Disease : The Meta-Memory Ratio.*

*Auteurs : Gagliardi, G., Houot, M., Cacciamani, F., Habert, M.-O., Dubois, B.,  
& Epelbaum, S.*

*Article soumis.*

### 11.1 Introduction

Dans les précédentes études, nous avons établi que des mesures cognitives, notamment celles centrées sur la mémoire (directement ou indirectement), pouvaient être particulièrement sensibles à l'émergence de lésions caractéristiques de la MA (i.e. dont l'amyloïdose et les variations du métabolisme cérébral). Nous avons démontré que l'augmentation de la charge amyloïde cérébrale s'accompagnait d'un accroissement significative du nombre d'intrusions lors de rappels libres à des épreuves de mémoire épisodique verbale. Dans la littérature, ce pattern spécifique d'erreurs mnésiques a été rapproché d'un dysfonctionnement des régions



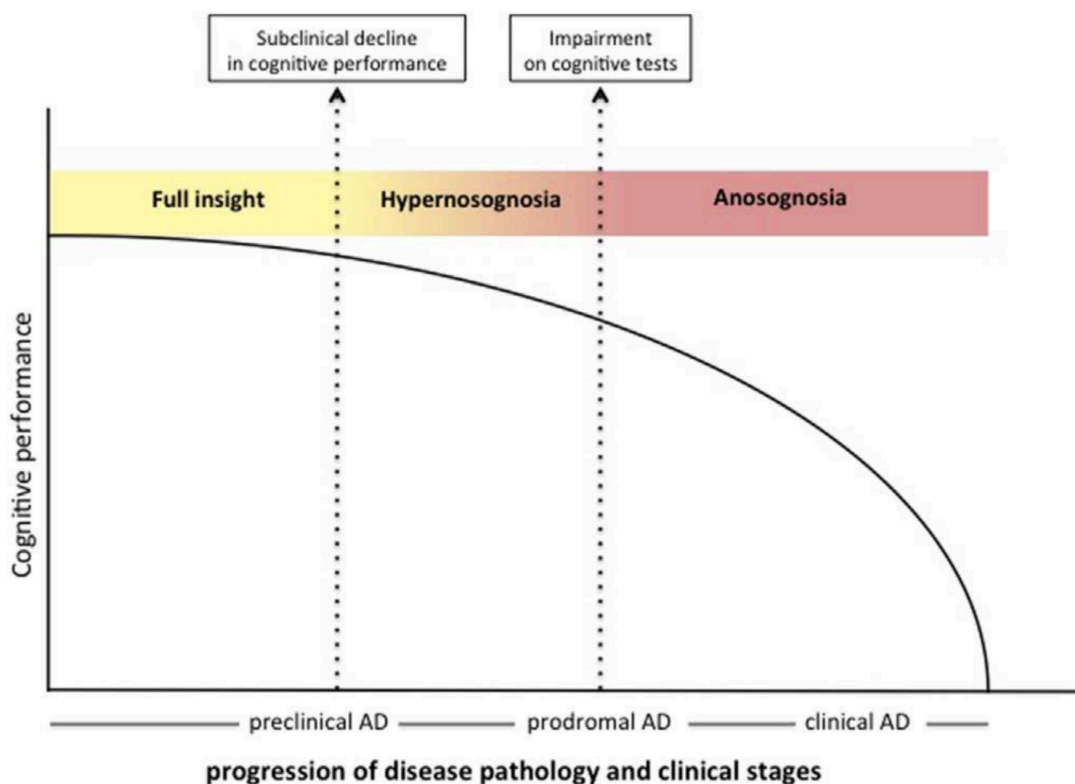
pré-frontales droites (Desgranges et al., 2002). Outre le fonctionnement exécutif, ces régions sont classiquement reconnues pour intervenir dans les difficultés de conscience des troubles, c'est-à-dire l'anosognosie (Antoine, Antoine, Guermonprez, & Frigard, 2004; Stuss, Picton, & Alexander, 2001). Il est intéressant d'observer que le degré de conscience de son propre fonctionnement fait actuellement débat dans la recherche sur les stades précoces de la MA.

Selon Dalla Barba et collaborateurs (2015), les déficits de la conscience peuvent varier au sein d'un continuum. Les individus peuvent ainsi soit percevoir comme déficitaire une performance pourtant normale, soit comme normale une performance pourtant déficitaire. Pour ces deux conditions pathologiques, on retrouve dans la littérature plusieurs appellations dont respectivement *Subjective Memory Complaint* (SMC) ou *Subjective Cognitive Decline* (SCD) (Jessen et al., 2014) ou *Impairment* (SCI), "dysgnosie cognitive" (*cognitive dysgnosia*; Dalla Barba et al., 2015) ou encore "hypernosognosie" (*hypernosognosia*, dans le cas d'un processus neurodégénératif en cours; Vannini, Amariglio, et al., 2017) d'un côté, et *anosognosia*, *loss of insight*, *unawareness*, *impaired self-awareness*, *denial*, et *impaired self-consciousness* de l'autre.

Concernant le SCD, de nombreux travaux ont pu mettre en évidence qu'une plainte cognitive, chez des personnes âgées par ailleurs Cognitivement Normales (CN), pouvait constituer un risque. En effet, dans des études longitudinales, les résultats montrent que la présence d'un SCD pouvait augmenter le risque de conversion vers un MCI ou une MA ultérieure (Dufouil, Fuhrer, & Alperovitch, 2005; Glodzik-Sobanska et al., 2007; Oijen, Jong, Hofman, Koudstaal, & Breteler, 2007; Reisberg, Shulman, Torossian, Leng, & Zhu, 2010; Slot et al., 2019). De même, la prévalence de pathologie MA serait supérieure chez les individus SCD comparés à ceux ne présentant aucune plainte cognitive (Amariglio et al., 2012; Jessen et al., 2010; Perrotin, Mormino, Madison, Hayenga, & Jagust, 2012; Visser et al., 2009; Wang et al., 2013). La difficulté est que le SCD est aspécifique et peut résulter de multiples étiologies (Cheng, Chen, & Chiu, 2017; Jessen et al., 2014; Rabin, Smart, & Amariglio, 2017), celui-ci interagissant avec la présence

d'autres variables (e.g. dépression, anxiété, personnalité, facteurs démographiques et inquiétudes quant à la santé ; Rabin et al., 2017).

L'anosognosie quant à elle est fréquemment observée dans la MA clinique (Starkstein, 2014). On trouve dans la littérature au moins trois grandes manières de l'évaluer (Clare, Marková, Roth, & Morris, 2011 ; Starkstein, 2014 ; Tondelli et al., 2018) : l'évaluation par le clinicien (*Clinician Rating*), l'écart entre le point de vue du patient et d'un de ses proches (*Patient-Informant Discrepancy*), et le décalage entre son point de vue et sa performance (*Performance Discrepancy*). Dans ces méthodes, l'anosognosie est définie comme un écart entre la perception (subjective) du patient et la mesure contrôle (i.e. le point de vue du clinicien, du proche ou la performance cognitive objective). Ces méthodes sont cependant limitées par l'absence ou le manque de standardisation de ces mesures (Starkstein, 2014). Certaines études démontrèrent que l'atteinte de la conscience des troubles survenait avant le stade clinique. Utilisant par exemple le *Patient-Informant Discrepancy* chez des individus asymptomatiques à risque de MA, Cacciamani et collaborateurs (2017) mirent en évidence que le manque de conscience des troubles était lié à une charge lésionnelle de pathologie Alzheimer (i.e. amyloïdose et hypométabolisme) plus importante. La plupart des études sur le sujet utilisent cependant plutôt l'approche *Performance Discrepancy*. Ainsi, plusieurs travaux montrent la présence d'un manque de conscience de performances déclinantes, tant chez des individus asymptomatiques à risque (Vannini, Hanseeuw, et al., 2017a) que chez des individus MCI (Edmonds et al., 2018 ; Munro et al., 2018 ; Perrotin et al., 2015 ; Therriault et al., 2018 ; Tondelli et al., 2018 ; Vannini, Hanseeuw, et al., 2017b). Chez des participants MCI, Munro et collaborateurs (2018) démontrèrent d'ailleurs que la présence d'anosognosie pouvait prédire une future conversion vers une MA clinique. Sur le plan biologique, elle fut mise en lien avec l'apparition de changements fonctionnels dans les régions impliquées dans le traitement auto-référencé et mnésique (Vannini, Hanseeuw, et al., 2017a, 2017b), ainsi qu'avec une dysconnexion entre ces aires (Perrotin et al., 2015). De même, elle a pu être reliée, chez des individus MCI, avec la quantité d'amyloïdose cérébrale (Therriault



**Figure 11.1** – Modèle hypothétique de la conscience des difficultés mnésiques dans la MA préclinique, d’après Vannini, Amariglio, et al. (2017).

et al., 2018; Vannini, Amariglio, et al., 2017).

Au total, deux visions s’affrontent. D’une part, certains auteurs tendent à affirmer qu’un SCD constitue un risque de MA ultérieur (Amariglio et al., 2012; Jessen et al., 2010; Perrotin et al., 2012; Visser et al., 2009; Wang et al., 2013), faisant parfois pratiquement du SCD un critère suffisant pour évoquer une possible MA préclinique (Jessen, 2014). D’autre part, certains résultats montrent plutôt un déclin de la conscience de difficultés pourtant croissantes à mesure que les biomarqueurs s’accumulent et que le diagnostic clinique approche (Cacciamani et al., 2017; Edmonds et al., 2018; Munro et al., 2018; Perrotin et al., 2015; Therriault et al., 2018; Tondelli et al., 2018; Vannini, Hanseeuw, et al., 2017a, 2017b).

Récemment, Vannini et collaborateurs (2017) proposèrent une vision chronologique de l’évolution de la conscience des troubles cognitifs dans la MA préclinique

(voir Fig. 11.1). Dans leur étude, ils démontrèrent que les individus CN présentant une amyloïdose cérébrale avaient tendance à surestimer leurs difficultés, quant des MCI avec de l'amyloïdose tendaient au contraire à les sous-estimer. Ainsi, ces auteurs postulèrent que les troubles de la conscience débuteraient au stade préclinique par une hypernosognosie (/SCD), pour ensuite se muer en anosognosie, ce en lien avec l'augmentation de l'amyloïdose cérébrale.

Dans notre étude, notre premier objectif sera de mettre à l'épreuve ce modèle. Pour cela, nous allons confronter les perceptions et performances de mémoire d'individus asymptomatiques à risque de MA, à des mesures continues des biomarqueurs de la pathologie MA (dont l'amyloïdose cérébrale). Suivant la modélisation proposée par Vannini et collaborateurs (2017), l'on peut ainsi postuler que nous observerons une relation quadratique entre l'atteinte lésionnelle et le degré de conscience du fonctionnement cognitif. Ainsi, nous nous attendons à ce que le degré de plainte augmente avec le niveau d'atteinte lésionnelle, jusqu'à un certain seuil au-delà duquel il déclinera progressivement avec l'accroissement de la charge lésionnelle. Plus généralement, nous posons donc l'hypothèse que le niveau de conscience du déclin cognitif subtil que l'on peut observer dans la MA préclinique peut être mis en relation avec les biomarqueurs de la pathologie Alzheimer. L'un des intérêts de ces mesures subjectives est notamment qu'elles permettent la prise en compte de la composante longitudinale, ce qui n'est pas possible pour des individus en consultation initiale (Jessen, 2014). Nous avons plus spécifiquement choisi, pour l'évaluation cognitive objective, le domaine de la mémoire. En effet, des recherches récentes tendent à démontrer que le déclin subtil survenant dans la MA préclinique pourrait être le plus précoce des signes indicateurs d'une transition vers une MA clinique ultérieure (Bateman et al., 2012 ; Burnham et al., 2016 ; Derby et al., 2013 ; Elias et al., 2000 ; Grober et al., 2008 ; Zhao, Tudorascu, et al., 2018).

Par ailleurs, notre recherche poursuivra un second objectif. Actuellement, les différentes techniques utilisées pour évaluer la conscience des troubles manquent de standardisation (Starkstein, 2014). De plus, la multiplicité des travaux portant sur

des échantillons relativement faibles interroge quant à la possibilité de généraliser ces résultats. Au total, il manque une méthode standard, transposable à n'importe quel échantillon, voire applicable en trans-cohortes. C'est pour répondre à ces limites que nous avons élaboré deux méthodes qui remplissent ces critères, à savoir le *Meta-Memory Ratio*<sup>1</sup> (MMR) d'une part, et l'*Awareness for Cognitive Decline Categorization*<sup>2</sup> (ACDC) d'autre part.

## 11.2 Matériel et Méthodes

### 11.2.1 Participants

Afin de répondre à notre objectif de concevoir des mesures applicables simultanément dans plusieurs échantillons initialement distincts, nous avons sélectionné deux échantillons, à savoir INSIGHT-PreAD et ADNI. Ces deux cohortes proposent des suivis longitudinaux de patients. Pour notre présente étude cependant, nous n'avons sélectionné que les données relatives à la visite d'inclusion.

#### 11.2.1.1 La Cohorte INSIGHT-PreAD

La cohorte INSIGHT-PreAD a déjà été présentée dans les chapitres précédents (*cf.* Ch. III). À l'inclusion, les participants devaient présenter à la fois une plainte mnésique subjective et un profil cognitif qualifié de normal.

Pour la présente étude, quelques participants furent exclus de l'échantillon original. En effet certains présentaient des données manquantes pour une ou plusieurs des variables d'intérêt (i.e. un participant sans imagerie métabolique, vingt-quatre sans questionnaire de plainte, un sans scores mnésiques). De plus, deux *outliers*<sup>3</sup> (i.e. un sur un score mnésique<sup>4</sup>, un autre sur le métabolisme cérébral) furent également ôtés du panel. Notre échantillon final se compose ainsi de 290 participants.

---

1. Ratio de Méta-Mémoire

2. Catégorisation de la conscience d'un déclin cognitif

3. Sujets avec des valeurs "aberrantes" faussant la distribution de la mesure.

4. i.e. le DMS48.

### 11.2.1.2 La Cohorte ADNI

La cohorte ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*, <https://adni.loni.usc.edu>) rassemble les données longitudinales de participants et patients issus de 63 sites d'Amérique du Nord (i.e. États-Unis et Canada). L'objectif de l'étude ADNI est la collecte d'un grand nombre d'informations sur l'évolution de différents indices (i.e. cognitifs et biologiques) au cours de la MA. Pour cela, plusieurs type de participants sont inclus. On trouve notamment des individus définis comme cognitivement normaux (exprimant une plainte mnésique subjective ou non), MCI ou encore MA.

Pour rappel, la cohorte INSIGHT-PreAD intègre des participants âgés cognitivement normaux mais qui expriment une plainte cognitive subjective. Ainsi, pour avoir des groupes comparables, nous avons sélectionné le groupe identifié comme "*Significant Memory Concern*" parmi les individus cognitivement normaux de la cohorte ADNI.

Issus des protocoles ADNI2 et ADNI3, nous avons ainsi identifié 277 participants (respectivement 106 et 171) correspondant à ce label. Dans ce groupe, les critères d'inclusion comprenaient une normalité fonctionnelle (i.e. CDR = 0) et cognitive, ainsi qu'une "inquiétude significative concernant sa propre mémoire" qui ne soit pas corroborée par le proche. Sur les 277 participants identifiés certains furent exclus de l'échantillon final. En effet, compte tenu de notre problématique, nous avons exclu les participants qui présentaient des données manquantes (ou aberrantes) dans les épreuves mnésiques, les questionnaires de plaintes ou encore les examens d'imagerie (i.e. TEP amyloïde et FDG). Au total, 158 participants furent conservés dans l'échantillon final.

## 11.2.2 Évaluation Comportementale

Les protocoles liés à INSIGHT-PreAD et ADNI varient dans les tâches cognitives proposées aux participants. Cependant, bien que ces tests et scores soient tous différents, nous partons du postulat que tous évaluent les mêmes rationnels

**Table 11.1** – Mesures utilisées dans les différentes cohortes pour la construction du MMR.

Domaine	ADNI	INSIGHT-PreAD
Mémoire	RAVLT (Immédiat & Apprentissage) Logical Memory (Délai) ADAS — Q4	FCSRT (RL, RT, Intrusions, Persévérations) ROCF (3', 30') DMS48 (3', 60')
Plainte	ECog — Score Total Patient	Healthy Aging Brain Care (HABC) Monitor — Cognition

cognitifs (i.e. le cas échéant, la mémoire épisodique et la méta-mémoire). Ainsi, nous avons d'une part sélectionné des tests évaluant la mémoire épisodique, et d'autre part des questionnaires quantifiant la plainte subjective.

### 11.2.2.1 Évaluation Mnésique Objective

Les détails de l'examen neuropsychologique proposé dans la cohorte INSIGHT-PreAD ont été précédemment exposés. Pour cette étude, nous avons plus précisément sélectionné des scores relatifs à la mémoire épisodique. Trois épreuves furent ainsi conservées, à savoir le FCSRT (Grober & Buschke, 1987), le DMS48 (Barbeau et al., 2004) et la ROCF (Osterrieth, 1944; Rey, 1941). Pour le FCSRT, nous avons sélectionné les mesures suivantes : le Rappel Libre Total (RL /48), le Rappel Total (i.e. Rappels Libres + Rappels Indicés; RT /48), le nombre d'intrusions et de persévérations. Pour les deux tests visuels (i.e. DMS48 et ROCF), nous avons utilisé les mesures de mémoires immédiate et après délai.

Concernant la cohorte ADNI, nous avons sélectionné trois tests mnésiques, à savoir le *Rey Auditory Verbal Learning Test* (scores "immédiat" et "apprentissage"), le test Mémoire Logique II issu de la *Wechsler Memory Scale*, ainsi que le score Q4 (de mémoire) de l'*Alzheimer Disease Assessment Scale* (ADAS).

### 11.2.2.2 Fonctionnement Cognitif Subjectif

Dans chacune des cohortes initiales, des échelles de plaintes étaient proposées à la fois en auto- et hétéro-questionnaires. Nous intéressant à la représentation qu'avaient les participants de leur propre fonctionnement, nous avons sélectionné

les auto-questionnaires dans les deux cas.

Pour les participants à l'étude INSIGHT-PreAD, nous avons utilisé la sous-échelle cognitive du questionnaire *Healthy Aging Brain Care – Monitor (HABCM)* ; Monahan, Alder, Khan, Stump, & Boustani, 2014). Dans ce questionnaire, l'on demande aux sujets d'évaluer la fréquence de survenue de perturbations cognitives durant les deux semaines précédentes. La notation se fait en terme de fréquence, soit en nombre de jours durant lesquels ce type de difficultés fut rencontré (i.e. de 0, 'pas du tout (0-1 jour)', à 3, 'presque quotidiennement (12-14 jours)'). L'échelle cognitive comporte 6 items, dont la majorité concerne une plainte de mémoire. Le score total peut ainsi aller de 0 à 18.

Concernant les participants issus de la cohorte ADNI, nous avons utilisé le score du questionnaire *Everyday Cognition (ECog)* ; Farias et al., 2008). Cette échelle évalue la capacité d'un individu à réaliser les tâches du quotidien en lui demandant de comparer son fonctionnement actuel à celui d'il y a dix ans. L'estimation s'opère sur une échelle en 5 points pour laquelle un score supérieur indique une baisse fonctionnelle (perçue). Trois domaines sont évalués : la mémoire, le langage et le fonctionnement exécutif.

### 11.2.2.3 Estimation de la Conscience

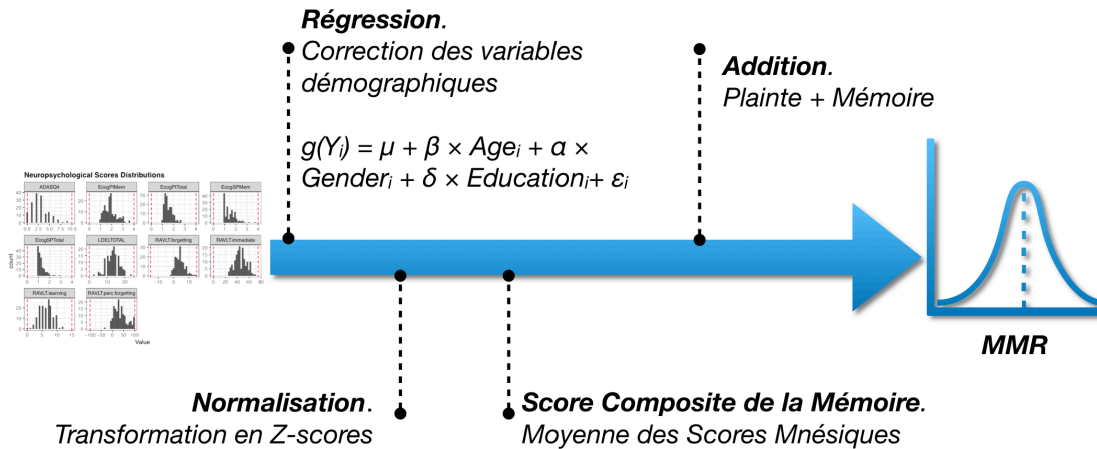
#### 11.2.2.3.1 Le *Meta-Memory Ratio* (MMR)

Nous avons basé notre première mesure de conscience des troubles sur le modèle de l'“*anosognosia index*” initialement proposé par Dalla Barba et collaborateurs (1999 ; 1995) puis repris dans le principe par de nombreux auteurs (Edmonds et al., 2018 ; Munro et al., 2018 ; Perrotin et al., 2015 ; Therriault et al., 2018 ; Tondelli et al., 2018 ; Vannini, Hanseeuw, et al., 2017b). Cette procédure permet de mettre en évidence un écart entre la plainte subjective et les performances objectives d'un individu (Dalla Barba, Bartolomeo, et al., 1999).

Pour construire le score, la même procédure fut implémentée indépendamment dans chaque cohorte (*cf.* Fig. 11.2).

Premièrement, étant donné que nous avons utilisé deux échantillons différents,





**Figure 11.2** – Méthode de Construction du MMR.

c'est-à-dire avec des distributions démographiques divergentes, nous avons commencé par uniformiser les données. Les scores d'intérêt (i.e. mnésiques et les questionnaires de plainte) furent chacun intégrés dans des modèles de régressions linéaires (en tant que variable dépendante). Ces modèles comprenaient les variables démographiques (i.e. âge, genre et niveau socio-culturel) en covariables afin de corriger leurs effets potentiels. Pour chaque indice, le type de modèle utilisé fut sélectionné en fonction de la distribution<sup>5</sup>. Par la suite, nous avons extrait les résidus des modèles pour obtenir les performances vierges de ces effets supposés.

En second lieu, étant donné la variété des mesures, nous avons centré-réduit l'ensemble des indices. Ce faisant, ces dernières étaient rendues comparables.

Nous avons ensuite construit un score composite de la mémoire épisodique à partir de ces résidus normalisés. Ce faisant, nous disposions d'un score pour la mémoire et d'un autre pour la plainte. Une bonne performance mnésique correspondait à un score élevé. À l'inverse, plus le score de plainte était élevé, plus cela indiquait une mauvaise perception de ses capacités par le sujet.

Pour finir, nous avons simplement additionné les performances subjectives et objectives. Par construction, un MMR centré autour de 0 correspond à une bonne adéquation entre les performances subjectives et objectives. Plus le MMR est élevé

5. i.e. Régressions linéaires (ROCF, ECog, RAVLT immédiat, ADAS-Q4), logistiques (FCSRT intrusions et persévérations) ou binomiales (le reste).

plus il correspond à un SCD (i.e. plainte importante *versus* performance correcte), et inversement plus il est faible plus il équivaut à une anosognosie (i.e. plainte faible *versus* performance déficitaire ; voir Figure 11.3).

À l'issue de ce processus, les deux cohortes étaient rassemblées.

#### 11.2.2.3.2 L'Awareness of Cognitive Decline Categorization (ACDC)

Pour plus de précisions dans la catégorisation des individus, nous avons organisé notre population en groupes distincts sur la base des deux indices (i.e. mémoire et plainte).

À partir des données précédemment transformées (i.e. procédure de modélisation, normalisation, construction d'un score mnésique composite), nous avons situé la limite à 0. Un individu possédant un score de plainte supérieur à 0 était ainsi rangé dans les groupes "avec plainte", et inversement. Le même critère fut appliqué à la mémoire, les deux scores constituant ainsi deux axes servant de base à notre catégorisation. L'Awareness of Cognitive Decline Categorization (ACDC ; voir Fig. 11.4) comprend ainsi 4 groupes : Normaux (i.e. faible plainte et performance correcte), Amnésiques (i.e. plainte élevée et performance déficitaire), SCD (i.e. plainte élevée et performance correcte) et Anosognosiques (i.e. faible plainte et performance déficitaire).

### 11.2.3 Acquisition et traitement de l'imagerie cérébrale

#### 11.2.3.1 TEP Amyloïde

Dans la cohorte INSIGHT-PreAD, les participants passaient une TEP avec un traceur florbetapir (18F-AV-45, Amyvid™, Avid Radiopharmaceuticals ; Clark et al., 2011). Avec un focus sur certaines régions cibles (i.e. précuneus bilatéraux, cingulum antérieur et postérieur, cortex temporal et orbitofrontal), un *Standardized Uptake Value ratio* (SUVR) fut calculé *via* le *pipeline* du CATI (Centre d'Acquisition et de Traitement d'Images, <https://cati-neuroimaging.com>). Les détails

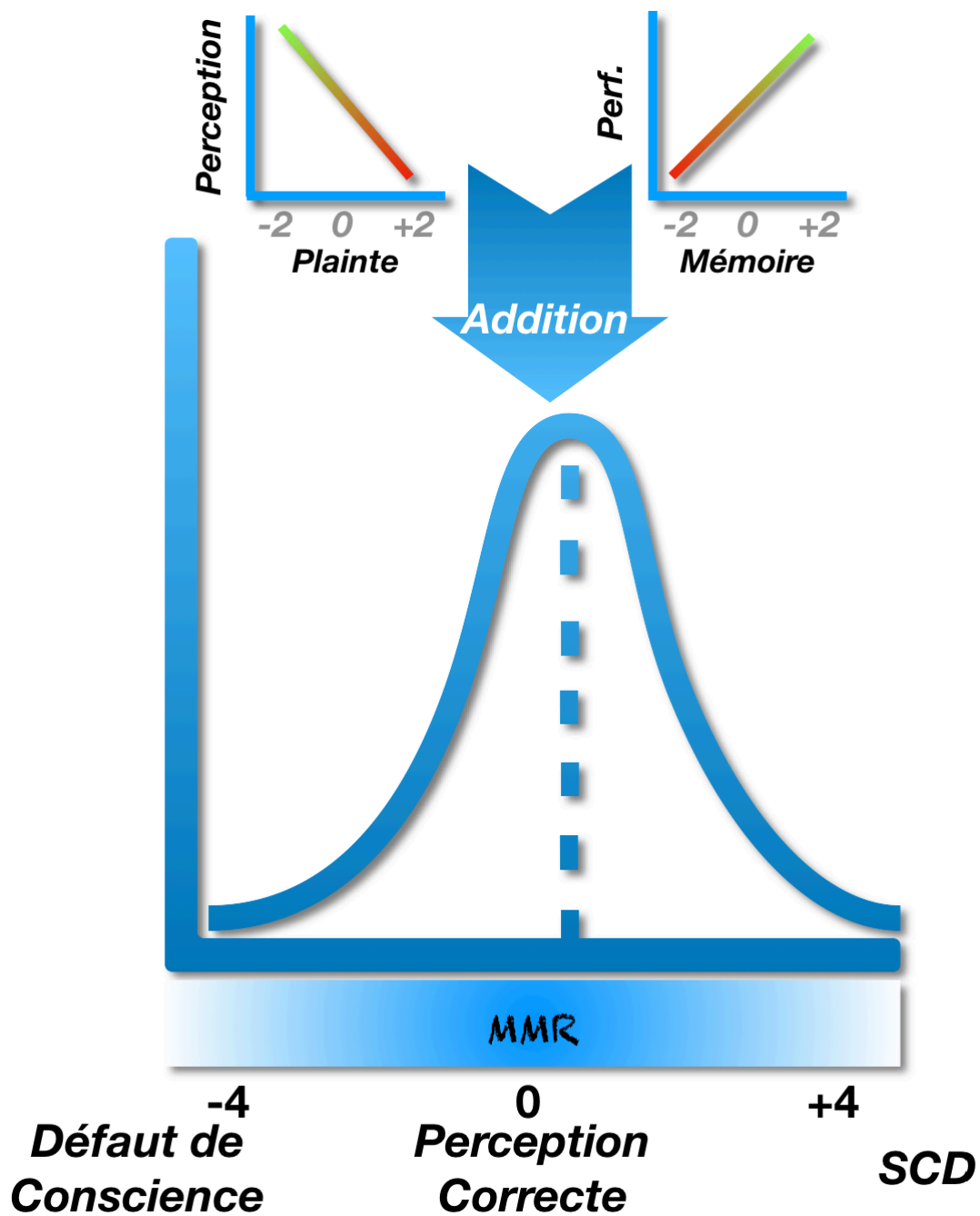
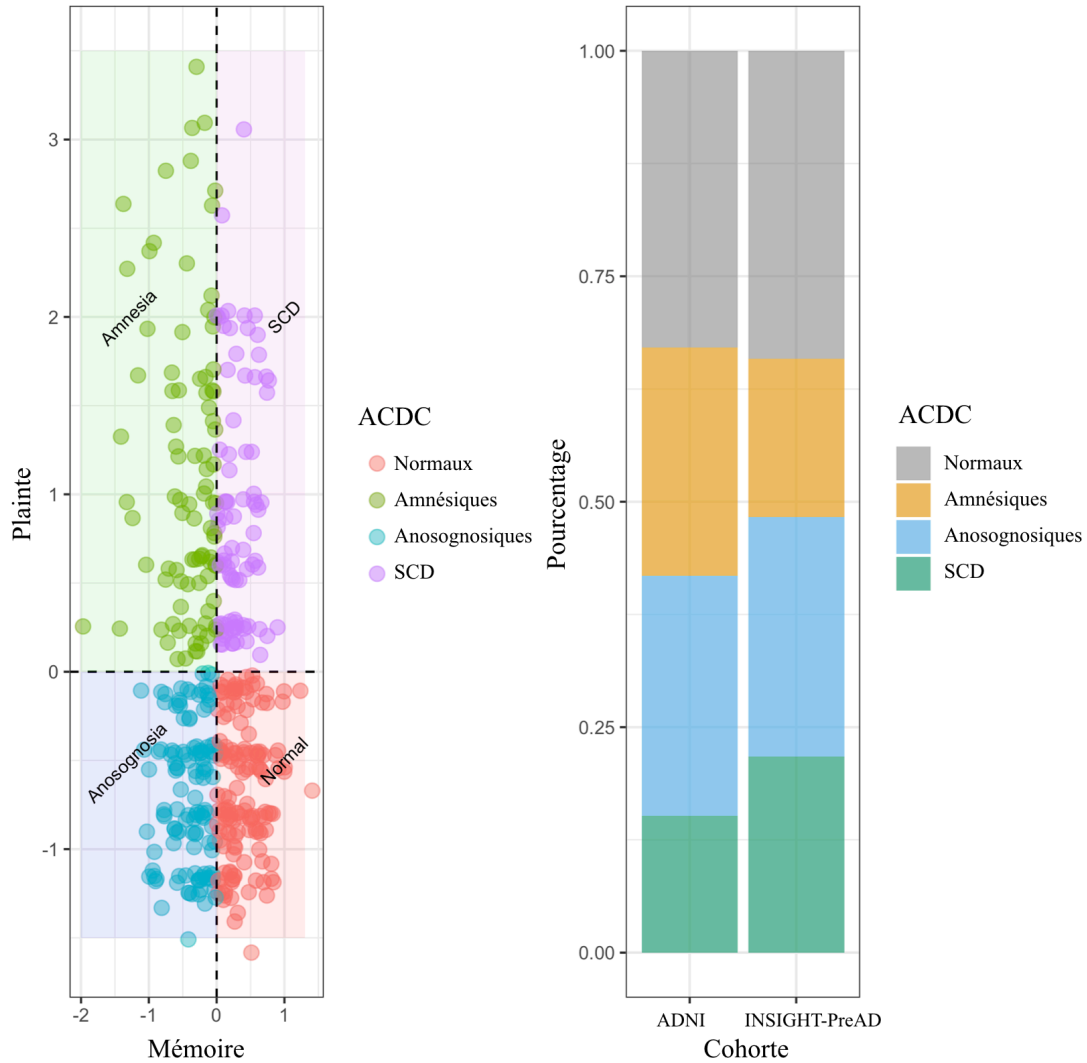


Figure 11.3 – Distribution théorique du MMR.



**Figure 11.4** – Répartition de l'échantillon dans les sous-groupes définis par l'ACDC.

de la procédure d'imagerie et de calculs des seuils ont été précédemment présentés (*cf.* Ch. III ; Dubois et al., 2018 ; Habert et al., 2018).

Pour les participants ADNI, nous avons sélectionné ceux disposant de valeurs de SUVr calculées sur la base du même radiotracteur (i.e. florbetapir /AV45). Les procédures de calculs étaient relativement standard et semblables, rendant comparables les deux mesures.

Pour masquer les effets propres à chaque échantillon (démographiques notamment), nous avons appliqué une procédure de normalisation. Pour cela, plutôt que de simplement centrer-réduire lesdites variables – ce qui aurait pour effet de

potentiellement inclure les biais inhérents à toute cohorte –, nous avons utilisé les *cut-off* respectifs de chaque groupe. Ces derniers, étant calculés pour la cohorte dont ils sont issus, permettent ainsi de caractériser comme normale ou non une valeur donnée. Nous avons donc divisé chaque valeur individuelle par le seuil de positivité, soit 0,79 pour la cohorte INSIGHT-PreAD et 1,11 pour ADNI. De fait, toute performance au-dessus de 1 pourrait être considérée comme significativement pathologique (i.e. patients Amyloïde-positif).

### 11.2.3.2 TEP-FDG

Pour INSIGHT-PreAD, nous avons utilisé la valeur calculée sur les ROIs d'intérêts de la MA (Jack et al., 2012; Landau et al., 2011) dont le détail est exposé dans le chapitre III.

Pour ADNI, de même que dans le cas de l'amyloïde, nous avons sélectionné les participants disposant d'une valeur idoine.

Enfin, une normalisation fut là aussi appliquée. Toutefois, le FDG n'ayant pas de *cut-off* institué (aucune valeur communiquée dans ADNI), nous avons simplement opéré une normalisation par méthode centrée-réduite (intra-cohorte).

### 11.2.4 Analyses Statistiques

Pour commencer, les différents scores d'intérêts et variables démographiques furent comparées entre les deux cohortes *via* des *T-tests* pour les variables numériques, et un *Chi*<sup>2</sup> pour la variable sexe. Comme précédemment, la méthode de Benjamin-Hochberg fut appliquée pour corriger des comparaisons multiples.

Pour évaluer l'influence des biomarqueurs MA sur la conscience des troubles nous avons réalisé différentes analyses pour nos deux types de mesures.

Concernant le MMR, les distributions étaient normales (*cf.* Fig. 11.5).

Nous avons réalisé des modèles de régressions linéaires avec le score MMR comme variable dépendante. Deux modèles furent ensuite réalisés. À noter qu'une inspection des distributions révéla un effet non-linéaire de l'amyloïde sur la valeur de MMR. Un effet quadratique de l'amyloïde fut ainsi ajouté aux modèles.

Pour commencer, dans un premier modèle, nous avons inclus des interactions entre l’effet “cohorte” (i.e. INSIGHT-PreAD ou ADNI) et les biomarqueurs de la MA (i.e. l’amyloïdose et le métabolisme). Ce faisant, nous cherchions à déterminer si l’effet des biomarqueurs variait ou non entre les cohortes (e.g. effet significatif dans un échantillon mais pas dans l’autre).

Par la suite, un second modèle fut construit pour rendre compte de l’effet propre de chaque biomarqueur de la MA (i.e. l’amyloïdose et le métabolisme). Tous deux étaient inclus dans les modèles en tant qu’effets fixes. Nous avons également inséré les variables démographiques (i.e. âge, sexe, éducation) en tant que covariables.

Dans nos deux modélisations, les effets principaux et interactions ont été testés *via* le test *likelihood ratio tests* de type II.

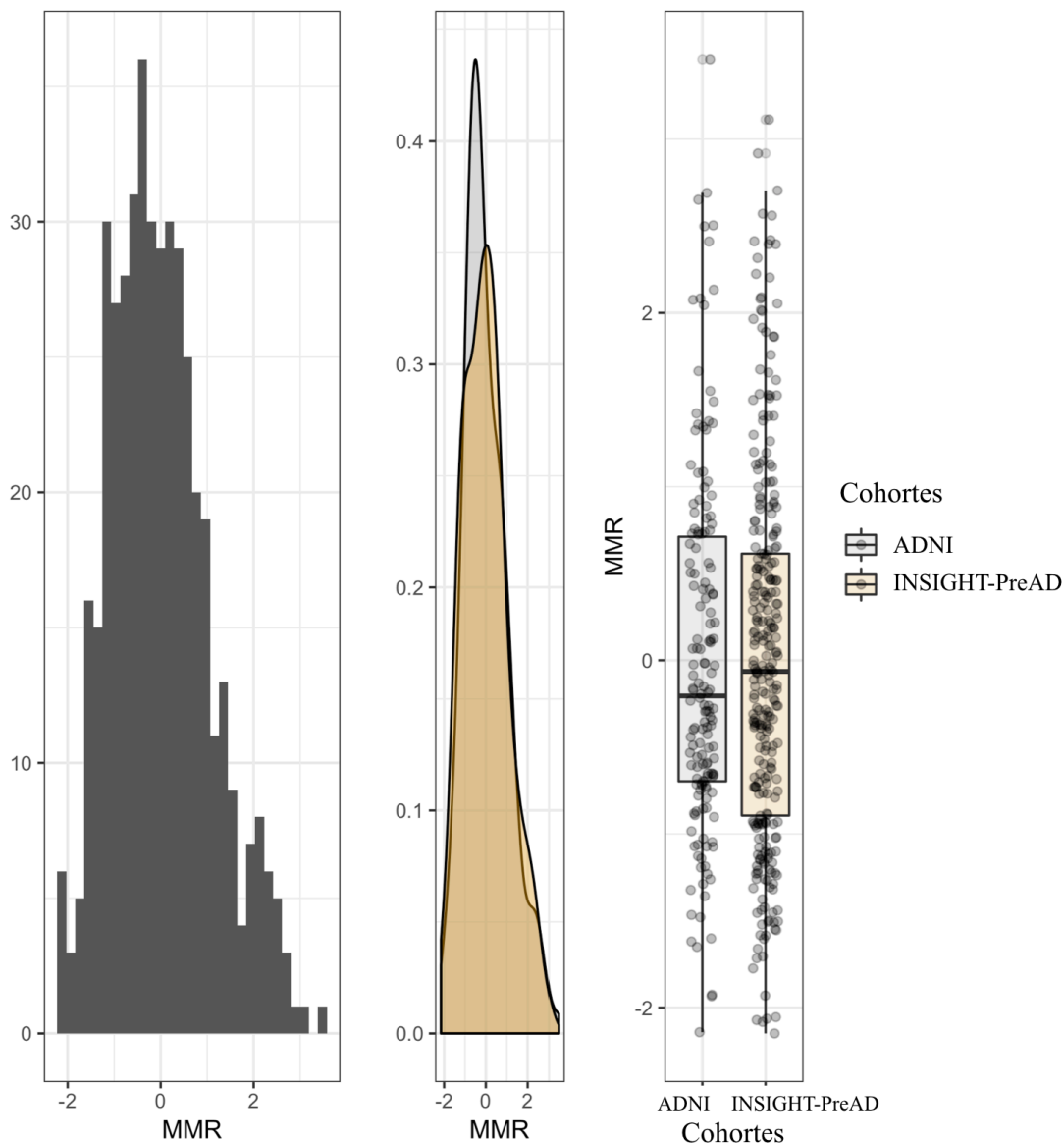
Concernant l’ACDC, un modèle de régression multinomiale fut réalisé avec son label en variable dépendante et les valeurs des biomarqueurs (i.e. TEP amyloïde et FDG) comme effets fixes.

Les analyses statistiques ont été effectuées *via* R 3.5.2.

## 11.3 Résultats

Pour commencer, signalons des différences démographiques entre les deux cohortes incorporées à notre étude (voir Table 11.2). Il semble en effet que les participants de la cohorte ADNI soient moins âgés ( $p < 0.001$ ) et proportionnellement pourvus d’un meilleur niveau socio-culturel ( $p < 0.001$ ) que ceux de la cohorte INSIGHT-PreAD (voir Fig. 11.6).

Concernant les biomarqueurs MA, on retrouve également une différence concernant l’amyloïdose (voir Tableau 11.3). Intervenant post-normalisation, cette information semble ainsi indiquer un nombre plus important d’individus classés en tant qu’“amyloïde positif” dans l’échantillon ADNI par rapport à l’échantillon INSIGHT-PreAD. Concernant le FDG, étant donné que cette mesure a simplement fait l’objet d’une normalisation centrée-réduite, on ne retrouve logiquement



**Figure 11.5** – Distribution du MMR (inter- et intra-cohortes).

pas de différence entre les deux groupes. Dans l'ensemble, les deux valeurs biologiques semblent normalement distribuées dans les cohortes (voir Fig. 11.7).

### 11.3.1 MMR

Pour commencer, les statistiques descriptives ne mettent pas en évidence de différences significatives entre les scores de plainte et de mémoire – ce qui est attendu par construction. On ne trouve pas non plus de différences au MMR

**Table 11.2** – Comparaisons Démographiques, ADNI *versus* INSIGHT-PreAD.

	ADNI (N = 158)	INSIGHT-PreAD (N = 290)	T/ChiSq	Pval
Age	71.97 ± 5.79	76.02 ± 3.5	-8.03	<0.001*
Sexe (F)	95 (60.1%)	183 F (63.1%)	0.27	0.604
Education	157 Sup. & 1 Inf.	196 Sup. & 94 Inf.	59.94	<0.001*

*Note :*

Moyenne ± Écart-Type ; Sup. = Nombre d'années d'études >12 ans (Baccalauréat) ; Inf. = Nombre d'années d'études <12 ans ; T/ChiSq = Valeur du T (T-test) ou Chi2.

**Table 11.3** – Valeurs des Biomarqueurs par Cohortes (Post-Traitement).

	ADNI (N = 158)	INSIGHT-PreAD (N = 290)	Tstat	Pval
AV45	1.01 ± 0.16 [0.77 ;1.56]	0.86 ± 0.17 [0.65 ;1.54]	9.42	<0.001*
FDG	0 ± 1 [-2.69 ;2.94]	0 ± 1 [-2.49 ;3.78]	0.00	1.000

*Note :*

Moyenne ± Écart-Type [Min ; Max].

entre nos deux échantillons ( $p > 0.05$ , voir Tableau 11.4).

Concernant la comparaison de l'effet des biomarqueurs entre les deux échantillons, il n'apparaît pas de différences significatives dans le premier modèle (tous les  $p > 0.05$  ; Tableau 11.5).

Le second modèle ne démontre pas d'effet significatif du métabolisme cérébral sur le score du MMR ( $p > 0.05$ ). La valeur du TEP AV45 ne semble pas non plus établir d'effet linéaire significatif ( $p > 0.5$ ). Néanmoins, l'ajout de la composante quadratique met en évidence un effet significatif de cette variable sur le MMR ( $p > 0.03$ ). En revanche, on relève un effet significatif de l'amyloïdose.

### 11.3.2 ACDC

Concernant la régression multinomiale pour l'ACDC, si des différences semblent pouvoir être mises en évidence entre les groupes (*cf.* Tableau 11.7), on ne trouve pas d'effet global des variables considérées (*cf.* Tableau 11.8).



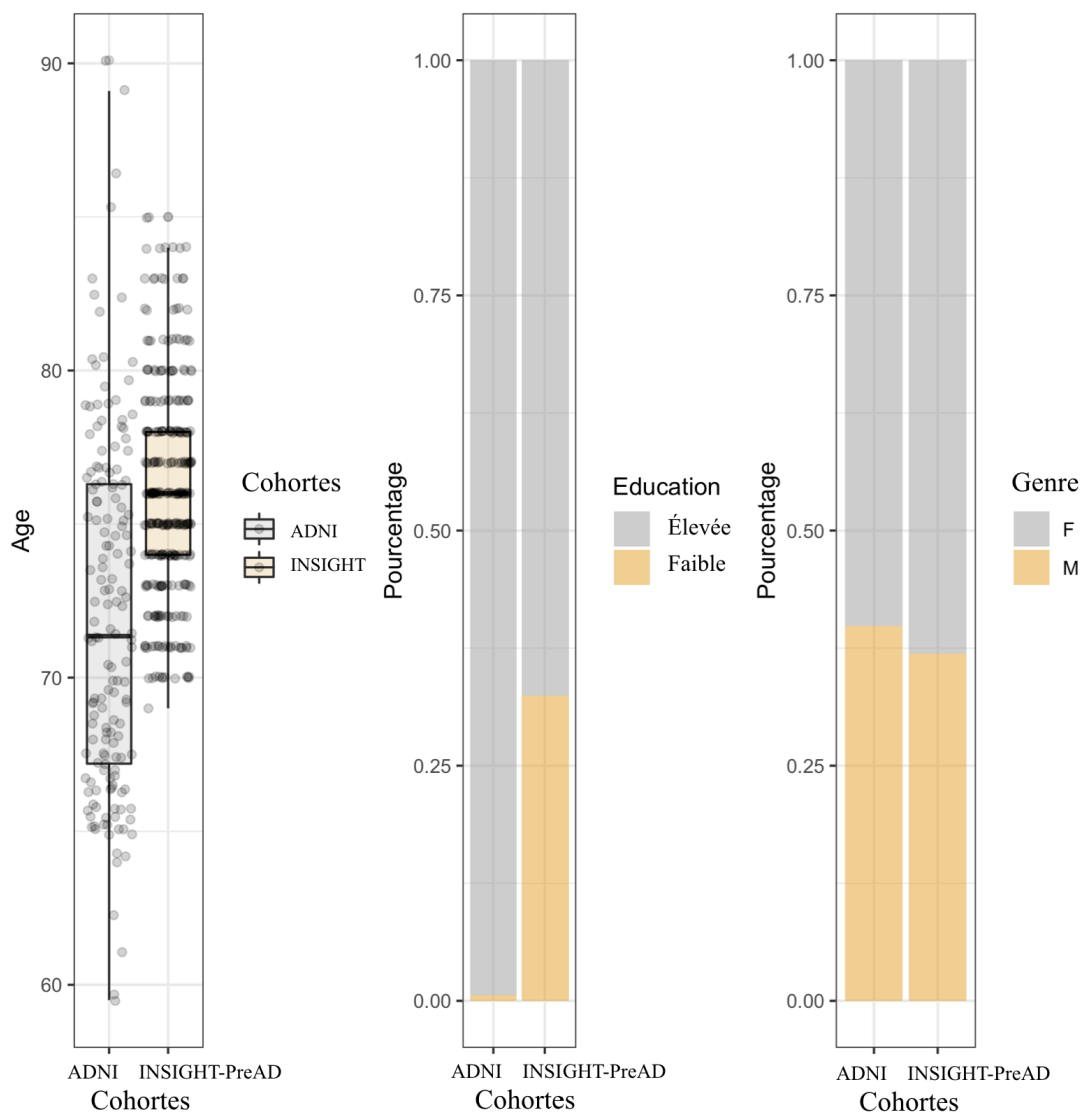
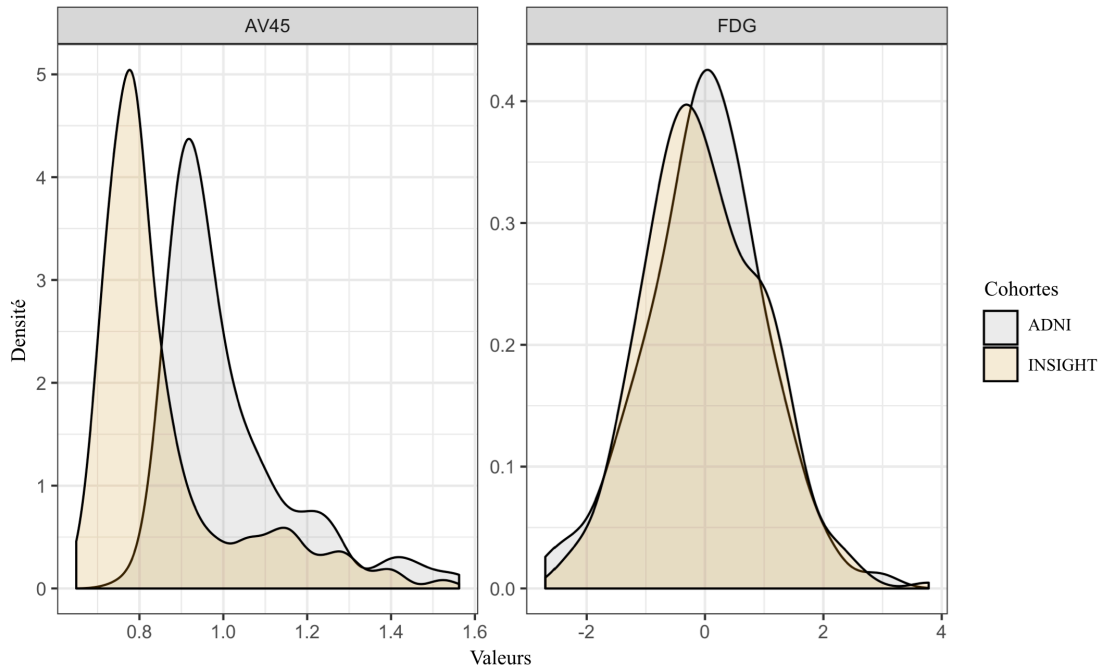


Figure 11.6 – Comparaisons Démographiques, ADNI *versus* INSIGHT-PreAD.

## 11.4 Discussion

Dans cette étude nous avons deux objectifs distincts. Sur un plan pratique, nous souhaitons élaborer une nouvelle méthode permettant d'évaluer la conscience des troubles à partir d'échantillons divers. Nous avons également pour but de déterminer la chronologie des variations de la conscience de son propre fonctionnement aux stades précoces de la MA. Nous avons ainsi élaboré deux méthodes différentes pour répondre à ces objectifs. La première, le MMR, propose une mesure continue de la conscience de ses propres performances. La



**Figure 11.7** – Distributions des biomarqueurs entre les cohortes.

**Table 11.4** – Comparaison des MMR entre les cohortes.

	ADNI (N = 158)	INSIGHT-PreAD (N = 290)	Tstat	Pval
Plainte	0 ± 1 [-1.58;3.06]	0 ± 1 [-1.26;3.41]	0.00	1.000
Mémoire	0 ± 0.38 [-0.93;1.41]	0 ± 0.54 [-1.97;1.23]	0.04	0.970
MMR	0 ± 1.03 [-2.14;3.46]	0 ± 1.08 [-2.15;3.11]	0.02	0.988

*Note :*

Moyenne ± Écart-Type [Min ; Max].

seconde, l'ACDC, est au contraire construite de façon catégorielle, permettant plutôt de comparer des profils de participants.

Pour évaluer l'applicabilité de ces méthodes dans une perspective trans-cohortes, nous les avons implémentées dans deux échantillons distincts, à savoir les cohortes INSIGHT-PreAD et ADNI. Nous avons pour commencer restreint notre analyse à une seule visite (i.e. visite d'inclusion) ainsi qu'aux participants présentant une plainte cognitive isolée (i.e. associée à une cognition par ailleurs normale).

Pour notre mesure continue d'évaluation de l'*awareness* de nos participants (i.e. le MMR), nous avons réalisé deux modèles différents. Le premier avait pour

**Table 11.5** – Comparaisons inter-cohortes des valeurs du MMR.

	ESs	Pval
AV45 x FDG	0.00	0.923
AV45 x Cohort	0.01	0.078
FDG x Cohort	0.00	0.838

*Note :*

ESs = Tailles d'Effet (Effect Sizes).

**Table 11.6** – Résultats des modèles de régressions du MMR.

	Valeur de p
Age	0.300
Sexe	0.881
Education	0.370
Métabolisme	0.055
Amyloïdose (Quad)	0.024*
Amyloïdose (Lin)	0.522

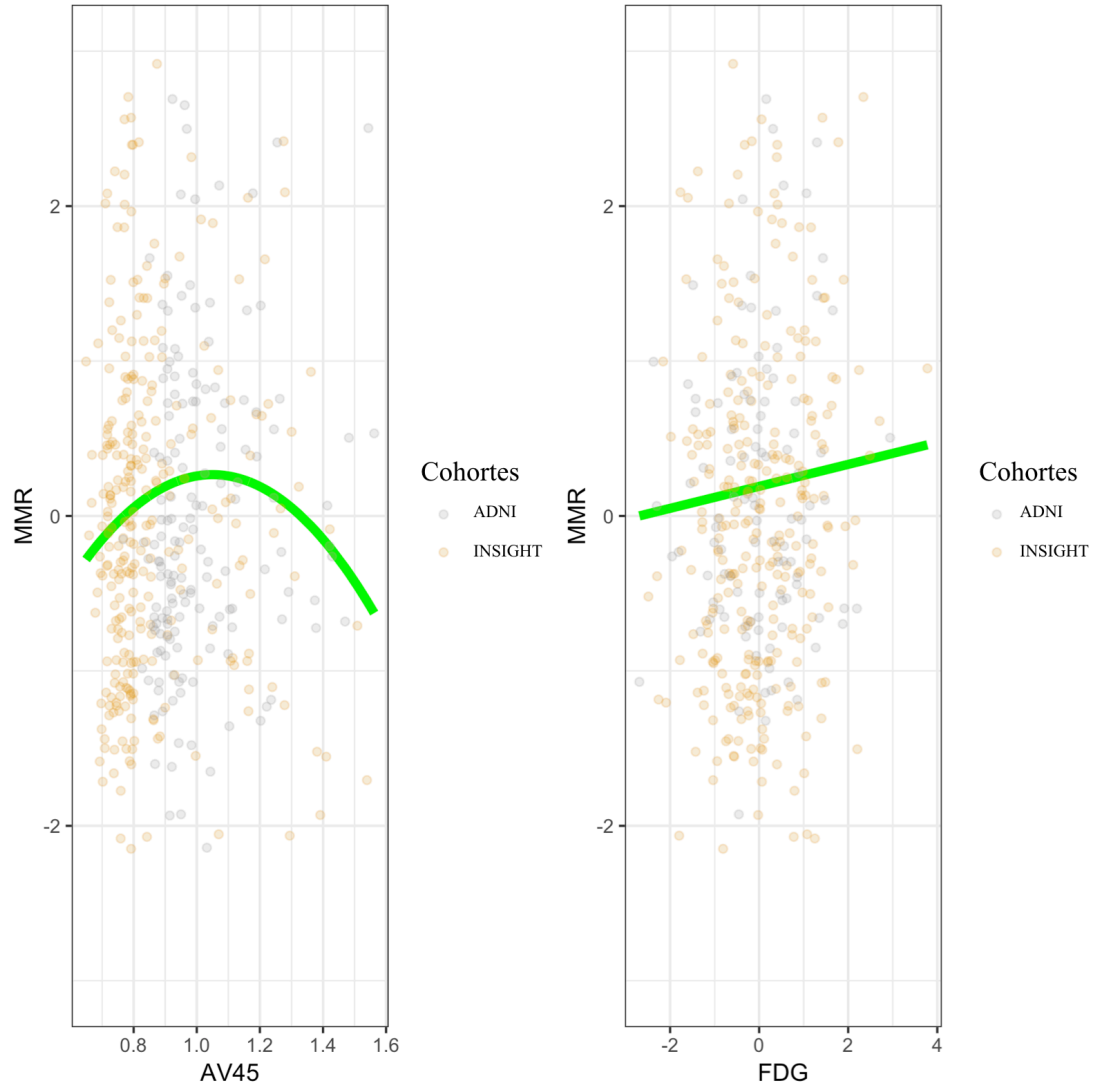
*Note :*

Lin = Effet Linéaire ; Quad = Effet Quadratique.

objectif de déterminer de potentielles variations des effets des biomarqueurs entre les cohortes (e.g. significativité dans l'une et pas dans l'autre). Le second mesurait plus précisément les effets – indépendamment de la cohorte – de ces biomarqueurs sur la mesure considérée (i.e. le MMR).

Pour commencer, nos résultats ne mettent pas en évidence d'effet des interactions entre les biomarqueurs et la variable "cohorte". Cette absence d'effet indique que l'incidence des biomarqueurs sur le MMR est la même, quel que soit l'échantillon dans lequel on se situe (i.e. INSIGHT-PreAD ou ADNI).

Concernant le second modèle, plusieurs résultats sont à considérer. Pour commencer, les résultats de la régression linéaire entre le MMR et les biomarqueurs de la MA (i.e. amyloïdose et métabolisme cérébral) mettent en évidence un effet quadratique significatif de l'amyloïdose (voir Fig. 11.8). Ainsi et jusqu'à un certain point, les participants tendent à avoir un score plus élevé au MMR, soit



**Figure 11.8** – Effets des biomarqueurs MA sur le MMR.

une performance que l'on peut rapprocher d'un SCD s'ils présentent une charge amyloïde plus élevée. Passé un certain seuil en revanche, l'augmentation de l'amyloïdose s'accompagne d'un score plus faible au MMR, ce qui peut être associé à une anosognosie. Certaines études démontrent que l'amyloïdose serait le premier biomarqueur à décliner et à pouvoir être détecté dans l'évolution chronologique de la MA (Jack et al., 2010; Jansen et al., 2015; Ossenkoppele et al., 2015). Ainsi, l'on peut supposer qu'une quantité plus importante d'amyloïdose cérébrale chez des sujets CN augmente non seulement leur risque de conversion vers une MA mais indique également, pour ceux parmi eux qui convertiront effectivement,

**Table 11.7** – Résultats de la régression multinomiale

Normal vs	Amyloid		Aβ x FDG		Metabolisme		Intercept	
	M±SD	p	M±SD	p	M±SD	p	M±SD	p
Amnésiques	0.84 ± 0.76	0.2682	-0.82 ± 0.71	0.2491	0.62 ± 0.66	0.3530	-1.25 ± 0.7	0.0750
Anosognosiques	-0.48 ± 0.84	0.5639	-1.74 ± 0.78	0.0248*	1.41 ± 0.7	0.0434*	0.01 ± 0.75	0.9864
SCD	0.29 ± 0.78	0.7134	-0.55 ± 0.7	0.4360	0.51 ± 0.66	0.4383	-0.76 ± 0.72	0.2858

*Note :*

M±SD = Moyenne ± Écart-Type.

**Table 11.8** – Valeurs de P associées à la régression multinomiale.

	Valeur de P
AV45	0.634
FDG	0.602
AV45 :FDG	0.135

qu'ils sont plus avancés dans la maladie. Ces résultats vont ainsi dans le sens du modèle chronologique proposé par Vannini et collaborateurs (2017). Ces derniers proposent en effet qu'au stade préclinique, une sorte d'hyper-vigilance envers des troubles qui ne sont pas encore objectivables (i.e. hypergnosie, SCD) précéderait justement l'anosognosie. Certaines études montrent que la présence d'un SCD s'accompagne d'un risque supérieur de développer ultérieurement une MA (Dufouil et al., 2005 ; Glodzik-Sobanska et al., 2007 ; Oijen et al., 2007 ; Reisberg et al., 2010 ; Slot et al., 2019). À l'inverse certains résultats révèlent qu'une charge amyloïde plus importante s'accompagne d'un manque de conscience des troubles (Cacciamani et al., 2017). De même Munro et collaborateurs (2018) établissent que la présence d'une anosognosie chez des individus MCI peut être prédictive d'une conversion ultérieure vers une MA. Ces résultats pourraient à première vue sembler contradictoires, puisque des difficultés subjectives dans un cas et au contraire l'absence de plainte dans l'autre augmenteraient toutes deux le risque de MA. Ils peuvent cependant être compris comme deux périodes chronologiques successives, du stade préclinique vers le diagnostic clinique (Vannini, Amariglio, et al., 2017). Les individus présentant un SCD seraient à un niveau précoce de la maladie, lequel précéderait la diminution de la conscience de l'apparition progressive de difficultés (i.e. un déclin cognitif subtil objectif). De précédentes études avaient déjà pu

mettre en évidence l'existence d'un lien entre l'amyloïdose et l'anosognosie, mais ces travaux ont été réalisés auprès de populations MCI (Therriault et al., 2018; Vannini, Amariglio, et al., 2017). Notre étude fait ici la démonstration de cette relation chez des individus CN.

Par ailleurs, la représentation graphique (*cf.* Fig. 11.8) permet d'apercevoir où se situe ce point d'inflexion (au-delà duquel la tendance au SCD s'inverse pour tendre vers un déclin de la conscience des troubles). En effet, il s'avère que c'est autour d'une valeur amyloïde de 1 que s'opérerait ce mouvement de bascule. Pour rappel, afin de rendre comparables nos deux échantillons et de masquer les probables biais de cohortes, nous avons réalisé une normalisation. Pour cela, nous avons divisé chaque valeur individuelle de SUVr par le seuil de positivité de chacune des deux cohortes. Ainsi, une valeur de 1 et plus était associée à un statut "Amyloïde positif", soit la présence significative d'une amyloïdose. Dans notre modèle, la valeur estimée la plus élevée du MMR (calculée *via* la méthode des *Estimated Marginal Means*) était de 0,267, associée à une valeur de TEP amyloïde de 1,05, soit extrêmement proche du seuil de positivité. Pour nos résultats, cela implique que les participants voient leur plainte augmenter progressivement sans pour autant que l'on puisse détecter quelque atteinte que ce soit. Et c'est à partir du seuil de positivité que cette tendance bascule et que les participants voient graduellement la conscience de leurs difficultés diminuer.

Ces résultats ont une forte implication pratique. En effet, certains considèrent que c'est l'apparition, puis l'aggravation d'une plainte qui pourrait servir de signe d'appel pour considérer un risque chez le patient d'être porteur de lésions de la MA (Dufouil et al., 2005; Glodzik-Sobanska et al., 2007; Oijen et al., 2007; Reisberg et al., 2010; Slot et al., 2019). D'après nos données, il semble bien que dans un premier temps l'accumulation d'amyloïdose entraîne l'augmentation de la plainte. Néanmoins, la plainte seule ne saurait suffire pour plusieurs raisons. Tout d'abord, nos résultats montrent une croissance de la plainte associée à celle de l'amyloïdose (sous le seuil de positivité). Or l'amyloïde augmente significativement avec l'âge (Jack et al., 2014), indépendamment d'une conversion ultérieure

ou non. Ainsi, pour les individus qui demeureront toujours sous ce seuil de positivité, leur plainte pourra augmenter en corrélation, sans pour autant que ces derniers ne soient considérés comme à risque. De plus, le SCD étant hautement aspécifique et pouvant résulter de nombreuses étiologies (Cheng et al., 2017 ; Jessen et al., 2014 ; Rabin et al., 2017), il mènerait à un nombre très important de faux positifs, ce qui ne rendrait la mesure qu'à peine plus sensible et spécifique que le vieillissement lui-même. Démontrant que c'est au-delà du seuil de positivité que ce renversement s'opère, il semble que plutôt que l'augmentation de la plainte, c'est au contraire sa décroissance qui peut être prise comme un signe d'appel d'un risque de développer une MA ultérieurement. Ainsi, nos résultats vont dans le sens des modèles chronologiques précédemment évoqués qui supposent une croissance, puis une décroissance de la plainte ainsi que de la conscience des troubles au cours de l'évolution vers le diagnostic de MA (Reisberg & Gauthier, 2008 ; Vannini, Amariglio, et al., 2017).

Dans notre modélisation, il n'apparaît pas d'effet significatif du métabolisme sur le MMR. Plusieurs raisons peuvent expliquer cet état de fait. Pour commencer, l'amyloïde étant le premier biomarqueur à s'accumuler (Jack et al., 2010), l'hypométabolisme n'intervient quant à lui que plus tard. Démontrant une relation avec l'amyloïdose mais pas la neurodégénérescence (représentée ici par un éventuel hypométabolisme ; ou par un hypermétabolisme compensatoire comme nous l'avons mis en évidence dans nos précédentes études), ces données signifient que les défauts de conscience des troubles peuvent être sensibles plus précocement que les variations dans le métabolisme cérébral.

Néanmoins, une nuance est à apporter. Dans la présente étude, le SUVr du TEP-FDG est calculé sur la base des moyennes des régions d'intérêt liées à la MA. Ces régions furent sélectionnées à partir de recherches antérieures qui avaient montré leurs sensibilité et spécificité dans la MA clinique (Jack et al., 2012 ; Landau et al., 2011). Néanmoins, les déficits de conscience des troubles ne sont pas associés aux mêmes régions cérébrales. En effet, ces derniers sont souvent associés au fonctionnement d'un ensemble de structures classiquement définies comme les *cortical*

*midline structures* (Perrotin et al., 2015; Vannini, Amariglio, et al., 2017; Vannini, Hanseeuw, et al., 2017b) ainsi que des régions préfrontales droites (Antoine et al., 2004; Stuss et al., 2001). De même, dans une recherche récente comparant la perception des participants de l'étude INSIGHT-PreAD à celle de leurs proches, la différence avait notamment été rapprochée de variations de perfusions dans les régions frontales (Cacciamani et al., 2017). Or, ces réseaux ne recourent pas ceux considérés comme responsables de la construction du SUVr du TEP-FDG dans cette étude. Ainsi, il est tout à fait possible que cette absence de relation significative entre le MMR et le métabolisme relève du fait que les régions cérébrales qui pourraient être liées à ce dernier n'interviennent pas dans la mesure considérée.

Notre seconde mesure, catégorielle cette fois, proposait la scission de notre échantillon en quatre sous-groupes. Soit les participants définis comme "Normaux", "Amnésiques", "SCD" ou "Anosognosiques", distingués sur la base du fonctionnement objectif *versus* subjectif de la mémoire. Ces quatre groupes constituaient l'ACDC.

Les modèles de régressions multinomiales opérés avec les deux modes de catégorisation (ACDCs) mettaient tous deux en évidence une différence significative entre les participants définis comme Normaux (i.e. pas de plainte, pas de déficit) d'une part, et les individus appartenant au groupe Anosognosiques d'autre part. Cette différence apparaissait significative pour l'effet du métabolisme FDG ainsi que pour l'interaction entre le FDG et l'amyloïde. Ces résultats montrent que parmi notre échantillon, les individus présentant des valeurs de métabolisme plus importantes (ce qui renvoie à la notion de compensation précédemment évoquée; Dubois et al., 2018) ont plus de chance d'appartenir au groupe Anosognosiques que Normaux, et ce d'autant plus que leur valeur d'amyloïde est élevée. Ces résultats ne sont néanmoins pas corroborés par les effets généraux. Ainsi, l'on ne peut conclure à un effet global de ces variables sur les chances d'appartenir à un groupe plutôt qu'à un autre.



### 11.4.1 Limites

Notre étude comporte certaines limites. Pour commencer, malgré les précautions méthodologiques pour rendre les mesures comparables entre elles, il n'en demeure pas moins que nos scores sont construits sur la base de mesures diverses qui peuvent faire appel à des processus cognitifs potentiellement variés. Par ailleurs, ainsi que nous l'avons observé, les populations issues des deux cohortes varient sur deux des trois variables démographiques considérées. Ainsi les participants de l'étude INSIGHT-PreAD étaient plus âgés et proportionnellement moins scolarisés que ceux de la cohorte ADNI. Pour notre travail, nous avons tenté de corriger au mieux ces effets. Néanmoins, cet état de fait pose la question de la généralisation de nos résultats, et plus globalement de ceux utilisant le même type de données. En effet, l'on voit régulièrement, dans diverses cohortes, des informations démographiques qui ne semblent pas être représentatives de la population générale. Le cas échéant, parmi les participants de la cohorte ADNI, un seul individu présentait un niveau d'étude inférieur à 12 années (équivalent au baccalauréat). Cette sur-représentation des individus diplômés ne semble pas en adéquation avec les proportions vues dans la population générale. Or, toutes les recherches autour du concept de la réserve cognitive (*cf.* Ch. 3.3.8.3), en lien ou non avec la MA, ont mis en évidence un effet important de la scolarisation sur l'expression clinique des lésions cérébrales (Baumgart et al., 2015 ; Bennett et al., 2003 ; Jansen et al., 2018 ; Prince et al., 2013 ; Rentz et al., 2010 ; Roe et al., 2008 ; Scheltens et al., 2016). Ainsi, cet écart interroge quant à l'exportabilité des conclusions de ces études. Une dernière limite à ce travail est, de par sa construction même, son ancrage dans une dynamique de cohorte. En effet, construits sur la base des valeurs groupales d'un échantillon, nos deux mesures ne peuvent être appliquées pour un individu seul (par exemple en clinique) ou pour un échantillon restreint (car manquant de variabilité).

### 11.4.2 Conclusion

Notre recherche répondait à deux objectifs, l'un méthodologique, l'autre théorique. Sur le plan méthodologique, il semble que notre méthode ait démontré son applicabilité dans un contexte "trans-cohorte". Par ailleurs, sur le plan théorique, nos résultats semblent aller dans le sens de nos hypothèses initiales. En effet, sur la base du modèle de Jack et collaborateurs (Jack et al., 2010), qui postule une augmentation progressive de la quantité d'amyloïdose cérébrale avec l'avancée chronologique du préclinique vers le diagnostic clinique de MA, on suppose que nos participants CN sont d'autant plus à risque de développer une MA que leur valeur d'amyloïdose est élevée. Ainsi, si nos sujets convertissaient tous vers une MA, ceux avec un niveau élevé d'amyloïdose cérébrale au moment où nous les rencontrons seraient par conséquent plus avancés dans la maladie et donc plus proches du stade clinique. Partant de ce principe, nos résultats semblent aller dans le sens du modèle proposé par Vannini et collaborateurs (2017). En effet, la relation quadratique observée avec l'amyloïdose cérébrale tend à indiquer que plus nos participants ont d'amyloïdose cérébrale, plus ils tendent à présenter un SCD jusqu'à un certain seuil au-delà duquel au contraire cette tendance s'inverse pour mener les individus vers une anosognosie. Ce résultat est également confirmé par nos analyses réalisées *via* la catégorisation des participants par l'ACDC. Ainsi, nos résultats prouvent l'intérêt de mesures de la conscience du fonctionnement cognitif chez des individus âgés CN pour mesurer le risque de conversion vers une MA ultérieure. Les futures recherches sur le sujet pourraient, en intégrant un nombre de sujets plus conséquent dans ce type d'analyse, affiner ces résultats et proposer des recommandations uniformisées permettant de comparer et/ou incorporer dans une même analyse des individus provenant de cohortes éparses.



# Quatrième partie

## Discussion



Dans ce travail, nous avons cherché à déterminer la valeur des mesures évaluant les troubles positifs de la mémoire épisodique pour le diagnostic et/ou le dépistage de la MA, du stade préclinique au stade clinique. Cet objectif a été poursuivi *via* l'étude des relations anatomo-cliniques entre ces mesures d'une part, et des indices cognitifs et biologiques de la MA d'autre part.

Dans un premier temps, nous nous sommes tournés vers le stade clinique de la MA. En effet, la première étape consistait à déterminer, à un stade où les difficultés cognitivo-fonctionnelles permettent le diagnostic, les relations entre les erreurs mnésiques et les différents indices qui nous ont ensuite servi de base pour le stade préclinique.

Plusieurs domaines cognitifs déclinent au stade préclinique, à savoir notamment la mémoire épisodique, l'attention et le fonctionnement exécutif, la mémoire sémantique, le traitement visuo-spatial ou encore la vitesse de traitement (Amieva et al., 2008 ; Baker et al., 2017 ; Bateman et al., 2012 ; Burnham et al., 2016 ; Derby et al., 2013 ; Elias et al., 2000 ; Grober et al., 2008 ; Papp, Rentz, Orlovsky, et al., 2017 ; Schindler et al., 2017 ; Weintraub et al., 2017). Néanmoins, dans l'ensemble des champs cités, il semble que ce soit plus particulièrement la mémoire épisodique en premier lieu, et le fonctionnement exécutif ensuite qui amorceraient les premiers une décroissance accélérée jusqu'à une expression suffisamment notable pour constituer un argument en faveur d'un profil prodromal ou clinique (Baker et al., 2017 ; Bateman et al., 2012 ; Burnham et al., 2016 ; Derby et al., 2013 ; Elias et al., 2000 ; Grober et al., 2008 ; Schindler et al., 2017). Sur le plan cognitif, nous avons par conséquent principalement orienté nos recherches sur les relations entre les troubles positifs de la mémoire épisodique et ces deux domaines.

Sur le plan biologique, la signature de la MA clinique est bien connue, combinant l'amyloïdose, la tauopathie, la neurodégénérescence ainsi que des modifications au niveau de la neurotransmission (Jack, Bennett, et al., 2016). Dans l'évolution chronologique de la pathologie Alzheimer, c'est l' $A\beta$  qui commencerait à s'accumuler en premier lieu, plusieurs décennies avant le diagnostic clinique (Jansen et al., 2015 ; Ossenkoppele et al., 2015 ; Weintraub et al., 2017). Ces anomalies seraient

ainsi détectables une quinzaine d'années au moins avant le diagnostic (Dubois et al., 2016; Schindler et al., 2017; Sperling et al., 2014). Nous avons donc exploré les liens entre les erreurs mnésiques et les biomarqueurs identifiés de la MA, et en particulier l'amyloïdose lorsque cela était possible.

Notre première partie a par conséquent cherché à éclaircir les relations qui unissent les erreurs mnésiques à ces manifestations biologiques, aux étapes initiales du développement de la maladie. Ces résultats furent ensuite exportés chez les précliniques afin de valider les conclusions issues des premières observations.

Trois types de troubles positifs de la mémoire épisodiques furent examinés, à savoir les confabulations, les fausses reconnaissances et les intrusions. Voyons plus précisément ce que nos études ont permis de mettre en évidence concernant ces trois mesures.

## **L'Apport du Syndrome Confabulatoire**

Dans une première étude, nous avons étudié les confabulations dans la MA clinique. Opposant des groupes de participants avec et sans confabulations, nous avons tenté de déterminer les relations entre les confabulations et les autres fonctions cognitives. Nos résultats n'ont pas mis en évidence de différences significatives entre les deux groupes de patients MA, dont les performances étaient par ailleurs inférieures au groupe des participants contrôles. Cette absence de variation, rapportée aux différentes théories évoquées concernant le fondement des confabulations, semblait remettre en question celles proposant une origine exécutive (Johnson & Raye, 1998; Moscovitch & Melo, 1997). De même, nos données échouant à démontrer une différence dans les performances mnésiques ou dans l'efficacité cognitive globale entre les deux groupes, il semble que les confabulations puissent être disjointes de l'évolution de telles compétences. Concernant le type de confabulations recensées, notons que les patients MA confabulateurs semblaient principalement produire des faux souvenirs dans le domaine épisodique, tant à propos du passé que du futur. Sur le plan théorique, ces résultats vont

ainsi dans le sens de l'hypothèse que l'on pourrait qualifier de chronogénique, soit un dysfonctionnement d'une capacité liée à l'ordre temporel des événements personnellement vécus (Dalla Barba, 1993, 2002 ; Dalla Barba & Boisse, 2010 ; Dalla Barba & La Corte, 2013).

Plus généralement, deux éléments sont à prendre en compte dans ces résultats. Pour commencer, notons qu'une faible proportion de patients MA présentait un syndrome confabulatoire, ce dernier demeurant modéré de surcroît. Ainsi, les confabulations ne semblent pas être un signe fréquent dans la MA légère à modérée. Par ailleurs, l'absence de lien entre les confabulations et les capacités exécutives et/ou mnésiques (i.e. les indices présentant un déclin subtil précoce dans la MA préclinique) ou même l'efficacité cognitive globale semble invalider l'idée de leur utilisation pour la situation préclinique.

Par la suite, nous nous sommes donc tournés vers d'autres indices catégorisés comme des symptômes positifs de la mémoire épisodique : les fausses reconnaissances et les intrusions.

## **L'Apport des Fausses Reconnaissances**

### **Résultats au Stade Clinique**

Pour commencer, au sujet des fausses reconnaissances, nos données concernant les sujets cliniques semblent démontrer un lien entre la quantité d'erreurs et l'ensemble des domaines cognitifs évalués, à savoir l'efficacité cognitive globale, la mémoire épisodique ainsi que le fonctionnement exécutif. Deux interprétations peuvent être proposées ici. Premièrement, on peut postuler que cette relation multiple indique que la survenue de fausses reconnaissances est une manifestation multidéterminée, qui émerge de plusieurs sources. Selon cette interprétation, pour qu'un individu produise des fausses reconnaissances, une atteinte mnésique ou exécutive isolée ne suffirait pas. Ainsi serait-il nécessaire qu'un déficit exécutif (e.g. défaut de contrôle de la source ; Johnson & Raye, 1998) apparaisse conjointement avec un autre épisodique (e.g. défaut de familiarité ; Tulving, 1985b) pour



qu'un nombre important de fausses reconnaissances soit observé. Une autre interprétation, non antinomique de la précédente et incluant l'efficacité cognitive globale, est également envisageable. Cette relation tripartite pourrait simplement signifier un lien entre le degré d'atteinte cognitive et la quantité de ce type d'erreurs. En effet, si certains domaines cognitifs observent un déclin plus ou moins important dans les premiers stades de la maladie, y compris au stade clinique, l'atteinte cognitive devient par la suite globale. Tous les champs sont affectés et déclinent à mesure que la démence progresse (Eustache & Faure, 2005 ; McKhann et al., 1984, 2011 ; Touchon & Portet, 2004). Ainsi, au-delà d'un certain stade d'évolution clinique et d'accumulation lésionnelle, tous les domaines déclinent conjointement et il est possible que l'ensemble de ces mesures ne mettent au final en évidence que la gravité de l'atteinte. Tous les domaines seraient par conséquent liés dans un déclin généralisé.

À noter, que si les patients DLFT-vf semblaient présenter plus de fausses reconnaissances que nos autres participants, les trois groupes n'étaient statistiquement pas différents.

Sur le plan biologique, les liens démontrés entre les fausses reconnaissances et la protéine Tau phosphorylée dans le LCR, ainsi que le ratio entre P-Tau et l' $A\beta$  plaideraient pourtant en faveur d'une certaine spécificité des fausses reconnaissances dans la MA. En effet, s'il est démontré une augmentation de la protéine Tau dans certaines DLFT (Hodges & Piguet, 2018 ; Jiskoot et al., 2018 ; Rosness et al., 2016 ; Snowden et al., 2015, 2011 ), de même que dans la DCL (McKeith et al., 2017), la présence de protéine Tau phosphorylée est généralement considérée comme spécifique de la MA (Dubois et al., 2010, 2014 ; Scheltens et al., 2016). L'absence de lien avec l'amyloïdose, considérée comme le premier biomarqueur détectable (Dubois et al., 2016 ; Jack et al., 2010 ; Schindler et al., 2017 ; Sperling et al., 2014), semble aller de pair avec l'idée que l' $A\beta$  ne serait pas liée à l'expression clinique, mais que ce serait davantage la protéine Tau (et la neurodégénérescence) qui s'exprimerait sur le plan phénotypique (Giannakopoulos et al., 2009). Deux raisons pourraient être proposées pour cette absence de lien avec l' $A\beta$ . La première

est que l'augmentation de l' $A\beta$  cérébrale suit une évolution sigmoïde (Jack et al., 2010). En effet, l'accumulation croît dans les premières étapes de la pathologie, puis stagne lorsqu'elle a atteint un certain plateau. La seconde possibilité serait que, dans la lignée des études décorrélant l'amyloïdose cérébrale de la cognition, l' $A\beta$  n'aurait par conséquent pas d'effet sur le nombre de fausses reconnaissances. Nos données ne nous permettent cependant pas de trancher en l'état actuel des choses.

## Résultats au Stade Préclinique

Dans l'ensemble donc, les données récoltées sur les fausses reconnaissances, bien que n'invalidant pas l'intérêt de leur usage aux stades précliniques, ne permettent pas non plus d'en attester. Dans notre étude, il est cependant manifeste que les fausses reconnaissances sont présentes dans la MA et sont de plus liées à certains marqueurs biologiques d'intérêt. Partant de ce postulat, nous avons ensuite évalué la pertinence de cette mesure dans la MA préclinique, *via* la cohorte INSIGHT-PreAD. Pour commencer, dans notre étude comparative de la sensibilité de diverses mesures mnésiques (*cf.* Ch. 8), il est apparu que la mesure de performance du DMS48 – soit la proportion d'items correctement reconnus à court et long termes – comptait parmi les mesures sensibles au degré d'amyloïdose cérébrale. Ainsi, de manière corollaire, était-il intéressant de regarder plus en détail les erreurs produites dans ce test.

Certaines études ont déjà montré la présence des fausses reconnaissances dans la MA clinique (Gainotti & Marra, 1994), ce que nous avons également reproduit dans notre précédente étude, mais aussi plus précocement dans le cadre de la MA prodromale ou le MCI (Barbeau et al., 2004, 2008). En revanche, nous n'avons pas eu connaissance de ce type d'études au stade préclinique. Barbeau et collaborateurs (2004) se sont en effet intéressés à la typologie des erreurs chez les patients MCI. Ils ont démontré qu'à l'épreuve du DMS48 les leurres de type “uniques” – fortement éloignés du matériel de base – ne semblaient statistiquement acceptés que par les patients atteints de MCI. Au stade préclinique, nos données semblent

également aller dans ce sens. Nos résultats établissent en effet une influence significative de l'amyloïdose sur le type de fausses reconnaissances, de sorte qu'un SUVr plus élevé s'accompagnait statistiquement d'une plus grande propension à produire ce type d'erreur, et ce d'autant plus au fil du temps. Ainsi n'est-ce pas tant la quantité mais plutôt le type d'erreurs mis en évidence qui permet de distinguer les individus présentant ou non un risque de conversion ultérieure vers une MA prodromale puis clinique. En effet, nos précédents résultats semblent indiquer qu'au stade clinique, les trois pathologies comparées (i.e. MA, DLFT-vf et DCL) présentaient tout autant de fausses reconnaissances. Il s'avère même que les patients DLFT-vf avaient tendance à en produire quantitativement plus que ceux atteints de MA (ou de DCL). Néanmoins, nos données ne comprenaient pas la typologie de ces erreurs. Comme nous l'expliquions, certaines erreurs (e.g. "appariées" ou "abstraites") partagent des traits communs avec les items à reconnaître. En cela, l'on peut interpréter leur survenue comme potentiellement liée à des difficultés exécutives, par exemple en termes de stratégies de récupération (MacDuffie et al., 2012; Moscovitch & Melo, 1997; Salmon & Bondi, 2009; Schnider & Ptak, 1999). Néanmoins, une telle interprétation ne semble pas possible pour les erreurs de type "uniques", non liées au matériel présenté. On peut imaginer que ce type d'erreur implique l'abolition même du sentiment de familiarité, lié au fonctionnement des régions temporales internes (Yonelinas et al., 2002), d'ailleurs précocement affectées dans la MA. Ainsi pourrait-on imaginer qu'au stade clinique les patients DLFT-vf produisent plutôt des fausses reconnaissances de nature "abstraites" ou "appariées" tandis que les patients MA émettent davantage des erreurs non liées au matériel présenté (i.e. "uniques"). Ce mode de distinction plaiderait ainsi en faveur d'un affinement des mesures habituellement utilisées dans le diagnostic précoce de la MA ou la détermination d'un risque de conversion ultérieure. Cette précision s'appuie de plus sur une distinction processuelle théorique qu'il pourrait être intéressant de vérifier dans de futurs travaux.

Au total, notre étude du profil évolutif des fausses reconnaissances au cours de la MA semble plaider en faveur d'un intérêt de cette mesure au stade précli-

nique. De plus, il apparaît que ce sont plus particulièrement les types d'erreurs impliquant des leurres fortement éloignés du matériel présenté qu'il faille prendre en compte. Sur le plan cognitif, ce trouble pourrait s'expliquer par des difficultés davantage liées au domaine mnésique épisodique qu'au fonctionnement exécutif, en rapport avec un défaut de familiarité (Tulving, 1985b). Sur le plan biologique, cette interprétation est soutenue par de précédentes données sur le MCI (Barbeau et al., 2004, 2008) et par des études anatomo-fonctionnelles sur ce sujet. Ce trouble serait en effet sous-tendu par un défaut de familiarité qui serait lié à l'atteinte précoce des régions temporales internes (Yonelinas et al., 2002) causée par la pathologie Alzheimer (Braak & Braak, 1991 ; Braak et al., 2011).

## **L'Apport des Intrusions**

Nous nous sommes également intéressés aux intrusions en mémoire épisodique et en particulier dans une épreuve de mémoire verbale (i.e. le FCSRT ; Grober & Buschke, 1987). Le FCSRT est très utilisé, et même recommandé, pour le diagnostic clinique de la MA (Dubois et al., 2007, 2014). Le profil classique de performance de ces patients à cette épreuve est ainsi clairement identifié. On relève notamment une faiblesse des performances en rappel libre associée à un bénéfice insuffisant des indices de récupération (Amieva, Andrieu, et al., 2007 ; Dubois et al., 2010, 2007, 2014 ; Ergis & Eusop-Roussel, 2008, 2008 ; Sarazin et al., 2007). Ces données concernent cependant l'atteinte négative de la mémoire épisodique. Sur un versant positif, de multiples études ont également, et depuis longtemps, fait état de la présence de nombreuses intrusions (Fuld et al., 1982 ; Libon et al., 2011 ; Loewenstein et al., 1991 ; Manning et al., 1996).

## **Résultats au Stade Clinique**

Dans un premier temps, nous nous sommes donc intéressés à ces intrusions au stade clinique de la maladie. Notre intérêt était principalement de déterminer les corrélats anatomo-cliniques de ces difficultés. Nous avons ainsi tenté d'évaluer

dans quelle mesure ces intrusions pouvaient être expliquées par des atteintes exécutives et/ou mnésiques, ainsi que par des mesures biologiques *via* un dosage du LCR. Pour ce faire, nous avons confronté des patients MA, DLFT-vf et DCL.

Sur le plan cognitif nos résultats ont mis en évidence un effet significatif des mesures exécutives, mnésiques ainsi que de l'efficacité cognitive globale. À l'instar de ce que nous avons proposé précédemment pour les fausses reconnaissances, cette triple relation pourrait suggérer un lien avec le degré d'atteinte cognitive globale. Ainsi, à mesure que les patients évoluent dans la pathologie, leur profil cognitif s'aggrave et la quantité d'erreurs augmente corollairement. Il est néanmoins à noter que la quantité d'intrusions, au contraire des fausses reconnaissances, discriminait significativement nos trois groupes et isolait en particulier les patients MA. Ces résultats semblent ainsi confirmer ceux précédemment démontrés dans la littérature à ce sujet (Teichmann et al., 2017). Par ailleurs, les intrusions étaient particulièrement liées à la volumétrie hippocampique, et surtout à la quantité d'amyloïdose présente dans le LCR de sorte qu'une plus faible concentration d' $A\beta$  était statistiquement associée à une quantité plus importante d'intrusions chez les patients. Pris ensemble, ces deux résultats (l'un cognitif et l'autre biologique) plaident en faveur d'une valeur importante des intrusions. Sur le plan biologique, ce résultat semble fortement orienter vers la prise en compte de cette mesure dans le domaine préclinique. En effet, l'atteinte temporelle interne et la neurodégénérescence semblent tout à fait précoces dans l'évolution de la MA et débuteraient, selon certains auteurs, avant la détection de l'atteinte cognitive/mnésique (Jack et al., 2010). De plus la concentration d'amyloïde dans le LCR est un marqueur particulièrement sensible et spécifique de la MA (Dubois et al., 2016 ; Mufson, Ikonovic, et al., 2016). Certains auteurs ont par ailleurs démontré une forte corrélation entre cette mesure et l'évolution cognitive ultérieure (Mufson, Ikonovic, et al., 2016), ce qui peut être rapproché de l'accumulation de l'amyloïde aux stades précoces de la MA (Albert et al., 2018 ; Andrews et al., 2016 ; Dubois et al., 2016 ; Jansen et al., 2015 ; Ossenkoppele et al., 2015 ; Schindler et al., 2017 ; Sperling et al., 2014 ; Weintraub et al., 2017). La relation entre l'amyloïdose et le

nombre d'intrusions – qui permettrait de discriminer les patients MA des autres pathologies – au stade clinique semble ainsi valider la démarche d'étendre cette recherche au stade préclinique.

## Résultats au Stade Préclinique

Nous avons par conséquent évalué cette relation entre amyloïdose et intrusions chez les individus asymptomatiques de la cohorte INSIGHT-PreAD. Pour cette étude plus particulièrement, et de manière semblable à ce que nous avons proposé pour les fausses reconnaissances, nous nous sommes intéressés aux détails des intrusions. Les intrusions sont classiquement présentes au stade clinique. De nombreuses études ont en effet mis en évidence une occurrence supérieure d'intrusions sémantiquement liées (Helkala et al., 1989 ; Manning et al., 1996 ; Schram et al., 1995, 1995) en situation de rappel indicé (Dalla Barba & Wong, 1995 ; Dalla Barba et al., 1995). Ces résultats ont d'ailleurs été mis en lien avec certaines données biologiques, et notamment avec le niveau d'acétylcholine (Brinkman & Gershon, 1983) ou encore la quantité de plaques amyloïdes (Fuld et al., 1982).

Pour commencer, notons une relation significative entre la quantité d'intrusions et le SUVr, de sorte que plus l'amyloïdose est importante, plus le nombre d'erreurs mnésiques est statistiquement élevé. Ces données confirment les résultats précédemment évoqués concernant la MA clinique ainsi que l'intérêt de cette mesure dans le dépistage précoce du risque de lésions de la pathologie Alzheimer chez des sujets asymptomatiques. Par ailleurs, d'après les résultats de notre étude comparative des diverses mesures mnésiques (*cf.* Ch. 8), il est à noter que la mesure des intrusions semble être la seule à être liée aux biomarqueurs de la MA (i.e. amyloïdose et hypométabolisme) et à présenter une évolution à travers le temps. Ce résultat fait de cette mesure un indice particulièrement intéressant pour le suivi (e.g. dans une cohorte) comme l'évoquait un récent travail sur cette question (Thomas et al., 2018).

Concernant l'aspect sémantiquement lié ou non des erreurs produites, nos résultats confirment la sur-représentation d'intrusions sémantiquement liées. Si, dans

le FCSRT cette relation est indépendante du statut biologique des participants, au MBT, il apparaît au contraire que les intrusions sémantiques (i.e. extra-listes) sont particulièrement liées aux biomarqueurs Alzheimer. De plus, elles tendent à croître proportionnellement à l'atteinte biologique avec le temps chez les participants. Ces résultats semblent confirmer les profils classiquement démontrés à la fois chez les patients au stade clinique (Helkala et al., 1989 ; Manning et al., 1996 ; Schram et al., 1995, 1995), prodromal (Loewenstein et al., 2018) ainsi que chez les sujets présentant une plainte cognitive (Crocco et al., 2018). Si l'on reprend l'hypothèse proposée précédemment pour les fausses reconnaissances, il convient de considérer que des intrusions non sémantiquement liées pourraient résulter d'une difficulté liée à la mémoire *via* l'abolition de la trace mnésique du matériel cible. Le sujet ne peut alors plus identifier l'erreur comme extérieure au *corpus*. *A contrario*, les intrusions sémantiquement liées pourraient être dues – pour partie à tout le moins – à des difficultés de nature potentiellement exécutives *via* des processus stratégiques de récupération ou d'identification de la source (MacDuffie et al., 2012 ; Moscovitch & Melo, 1997 ; Salmon & Bondi, 2009 ; Schnider & Ptak, 1999). En effet, certains auteurs considèrent d'ailleurs les intrusions comme un signe exécutif plutôt que mnésique (Mistridis et al., 2015). Ainsi, du moins au stade préclinique, les participants ayant un niveau élevé d'amyloïdose présentent principalement des intrusions sémantiquement liées, indiquant par là-même une possible relation avec des difficultés exécutives.

Concernant le contexte de survenue des intrusions (i.e. en rappel libre ou indicé), nos résultats semblent contredire les données de la littérature. En effet, comme nous l'expliquions, les patients MA ont davantage tendance à produire des intrusions en rappel indicé (Dalla Barba & Wong, 1995 ; Dalla Barba et al., 1995). D'un point de vue fonctionnel, ce type d'erreurs a été rapproché d'un hypo-métabolisme temporel interne, tandis que celles survenant en rappel libre ont été liées à un dysfonctionnement frontal (Desgranges et al., 2002). *A contrario* dans notre étude, un niveau d'amyloïdose supérieur, associé donc à un risque accru de présenter une MA ultérieure (Dubois et al., 2016), se traduisait par une tendance

à produire plus d'intrusions en rappel libre. Ces résultats, que nous avons précédemment discutés, invitent à envisager la possibilité que les intrusions produites lors des phases précliniques et au stade clinique ne soient pas représentatives des mêmes phénomènes. En effet, au stade clinique, il semble manifeste que les intrusions peuvent être mises en lien avec des difficultés épisodiques et temporelles internes, ce que confirment par ailleurs nos résultats précédents. Néanmoins, à un stade préclinique, il semble que ces erreurs puissent être rapprochées d'un dysfonctionnement exécutif et frontal. Plusieurs arguments appuient cette vision. Pour commencer, la distribution topographique des lésions amyloïdes semble perturber le fonctionnement du réseau par défaut (Brier et al., 2012; Greicius et al., 2004; Hedden et al., 2009; Mormino et al., 2011; Sheline et al., 2010) notamment impliqué dans le fonctionnement exécutif. Cet état de fait, associé à une vulnérabilité relative des régions frontales dans le vieillissement (Calso et al., 2016; West, 1996), pourrait évoquer une potentialisation de ces fragilités par les lésions précoces de la pathologie Alzheimer. Les résultats de notre cinquième étude (*cf.* Ch. 10) semblent d'ailleurs aller dans ce sens. En effet, dans ce travail, il semble que ce sont les indices exécutifs qui permettaient le mieux de discriminer les participants sur la base de leur statut amyloïde et donc de quantifier leur risque de conversion ultérieure. Bien que manquant de puissance, ces données appuyaient celles (obtenues de manière rétrospective) démontrant que des épreuves chargées en fonctionnement exécutif pouvaient être sensibles à un déclin survenant plus d'une dizaine d'années avant le diagnostic clinique des individus (Amieva et al., 2008, 2014).

Au cours de la MA préclinique, plusieurs domaines cognitifs semblent amorcer un déclin aussi subtil que progressif. Parmi eux, le fonctionnement exécutif et la mémoire épisodique sont les plus précocement détectables. Plusieurs auteurs ont montré rétrospectivement que les mesures exécutives seraient précocement sensibles à la présence d'un processus neurodégénératif sous-jacent (Amieva et al., 2008, 2014). *A contrario*, d'autres avancent une antériorité de l'atteinte épisodique (Baker et al., 2017; Bateman et al., 2012; Burnham et al., 2016; Derby



et al., 2013 ; Elias et al., 2000 ; Schindler et al., 2017). Le plus souvent, l'on considère que, indépendamment de savoir si elle amorce son déclin avant ou après la détérioration exécutive, la mémoire épisodique serait la première à connaître un fléchissement et un déclin plus marqué jusqu'au diagnostic (Grober et al., 2000, 2018 ; Papp, Rentz, Mormino, et al., 2017 ; Schindler et al., 2017). Nos résultats, à la fois de l'étude sur la sensibilité des indices cognitifs ainsi que sur les diverses épreuves et erreurs mnésiques, pourraient laisser supposer que les difficultés exécutives seraient potentiellement plus précocement discriminantes et qu'elles pourraient être à l'origine de certaines erreurs dans des tâches mnésiques. Dans les épreuves épisodiques, de nombreux auteurs ont mis en évidence que les premières mesures à décliner concernaient les capacités de rappel libre (Grober et al., 2000, 2018 ; Papp, Rentz, Mormino, et al., 2017 ; Schindler et al., 2017), ce que nous avons confirmé dans notre étude sur la sensibilité des tâches mnésiques (*cf.* Ch. 8). Usuellement, cette fragilité est rapprochée d'une atteinte temporelle médiane (Tounsi et al., 1999). Néanmoins, c'est bien la conjonction de cette performance et de l'insuffisance de l'indilage sémantique qui constitue le syndrome amnésique lié à la MA et à l'atteinte temporelle interne (Amieva, Andrieu, et al., 2007 ; Dubois et al., 2010, 2007, 2014 ; Ergis & Eusop-Roussel, 2008, 2008 ; Sarazin et al., 2007). Seule, la perturbation du rappel spontané évoquerait davantage un défaut de récupération stratégique (Van der Linden, Meulemans, Belleville, et al., 2000), soit de la recherche en mémoire à long terme d'une trace mnésique précédemment encodée (Squire & Kandel, 1999 ; Tulving, 1983 ; Tulving & Thomson, 1971 ; Tulving & Watkins, 1975 ; Van der Linden, Meulemans, Belleville, et al., 2000). Plusieurs études ont rapproché cette compétence du fonctionnement exécutif (Van der Linden, Meulemans, Belleville, et al., 2000) et des régions frontales (Cabeza, 2002 ; Habib et al., 2003a).

Cette interprétation invite toutefois à la prudence. Parfois, l'on construit un protocole dans lequel une ou plusieurs mesures censées évaluer un domaine cognitif spécifique sont intégrées. Néanmoins, c'est oublier deux choses.

Le premier point nous ramène au fait qu'aucune tâche n'évalue purement et exclu-

sivement une fonction cognitive déterminée. Cet étiquetage ainsi que les modèles théoriques dont disposent (consciemment ou non) les chercheurs peuvent alors biaiser leurs interprétations et mener à des raccourcis de pensée ayant l'avantage de permettre une appréhension plus aisée des protocoles ou résultats. Il convient néanmoins de ne pas faire l'erreur de penser que la nature se conforme aux modèles que l'on tente de lui imposer. Bien souvent par exemple, l'on utilise des tâches tel que le Trail Making Test (TMT ; Reitan, 1958) en tant qu'épreuve exécutive. Ce raccourci est théoriquement étayé et censé. Pour autant, tout le fonctionnement exécutif n'est pas convoqué dans cette seule épreuve. L'on appelle en effet "fonctions exécutives" un ensemble de processus cognitifs supérieurs<sup>6</sup> permettant la réalisation de tâches variées. Elles autorisent l'individu à initier, planifier et contrôler ses propres actions dirigées vers un but (Allain & Le Gall, 2008 ; Chevignard, Taillefer, Picq, & Pradat-Diehl, 2008 ; Gil, 2010 ; Godefroy et al., 2010 ; Lezak, 1982 ; Rabinovici, Stephens, & Possin, 2015 ; Stuss et al., 2001 ; Van der Linden, Meulemans, Seron, et al., 2000). Ces fonctions exécutives sont sollicitées dans les situations inédites requérant la mise en œuvre des stratégies nouvelles, mais également lorsque l'action entreprise nécessite de prévoir des étapes pour atteindre l'objectif. Elles permettent également de s'adapter à l'environnement, de corriger ses propres erreurs, de vérifier ses résultats, ou encore d'inhiber des comportements à caractère automatique ou inadapté aux situations rencontrées (Norman & Shallice, 1986). Ainsi donc, dans la tâche du TMT, la fonction exécutive invoquée serait précisément la flexibilité, et plus particulièrement la flexibilité réactive (Meulemans, 2008). Néanmoins, il ne faut pas oublier qu'aucune fonction cognitive n'est indépendante au sein du système cognitif. Ainsi, la flexibilité entretient-elle des liens étroits avec d'autres fonctions exécutives, et notamment avec l'inhibition ou l'attention exécutive (Dajani & Uddin, 2015). De plus, la tâche du TMT fait nécessairement appel à des éléments gnosiques (de par sa nature visuelle), sémantique (de par les connaissances qu'elle requiert), et de mémoire de travail

---

6. Ces fonctions sont dites supérieures car opérant un contrôle sur d'autres fonctions cognitives agissant à la manière d'un chef d'orchestre, répartissant les ressources, inhibant ou au contraire autorisant certaines actions.

(de par les processus de mise à jour et de manipulation qu'elle sollicite ; Miyake et al., 2000). De manière générale, il y a donc plusieurs raisons d'échouer à une tâche et contraindre notre interprétation à une fonction unique signifie perdre en richesse et en finesse d'analyse. Cette vision est inhérente aux publications scientifiques et répond à une nécessité pratique dans la mesure où il convient de ne pas multiplier les mesures pour ne pas affaiblir les performances statistiques. L'évaluation clinique est plus riche de ce point de vue. Les cliniciens proposent généralement nombre d'épreuves qui recouvrent plusieurs fois divers domaines cognitifs. Ce faisant, ils sont à même d'interpréter un pattern de distribution des forces et faiblesses chez les patients. Dans le cas de la MA préclinique, le recours à des mesures exclusives sur lesquelles on projette un type de difficultés cognitives pourrait biaiser l'interprétation et masquer certaines évidences. Il est tout à fait possible que, au contraire de montrer l'antériorité d'un fléchissement épisodique, les recherches recourant aux performances de rappel libre (Grober et al., 2000, 2018 ; Papp, Rentz, Mormino, et al., 2017 ; Schindler et al., 2017) montrent en fait un affaiblissement de certaines compétences exécutives. Selon cette interprétation, la survenue précoce des intrusions durant les rappels libres corroboreraient cette émergence précoce de l'atteinte exécutive, laquelle serait ensuite dépassée en gravité par celle de la mémoire épisodique comme cela est classiquement démontré dans la MA clinique (Baudic et al., 2006 ; Hodges, 2006 ; Jagust, 2018 ; Reed et al., 2007).

Le second point renvoie aux théories béhavioristes. En effet, l'on a parfois tendance à oublier que le patient est comme une "boîte noire" à travers laquelle il nous est impossible de voir. Lorsque l'on propose une tâche à un patient, l'on projette en lui un rationnel psychologique /cognitif que l'on suppose correspondre à la mécanique de ses processus de traitement (car élaborés sur la base de constructions théoriques censément généralisables). Néanmoins, l'on ne peut jamais attester que ce dernier se comporte de la façon dont on suppose. Reprenons l'exemple du TMT, et en particulier de sa partie B. L'emploi de fonctions dites exécutives est généralement préféré en cas de confrontation du sujet à une situation dans laquelle un mode

de réponse automatisé ne peut être utilisé ou nécessitant plusieurs étapes (Allain & Le Gall, 2008 ; Norman & Shallice, 1986). Ainsi, cette tâche fait-elle intervenir les fonctions exécutives et plus particulièrement la flexibilité mentale pour peu qu'elle ne renvoie à aucune connaissance, ni aucune situation familière. Or, sans que l'on puisse le savoir, la séquence *1A2B3C* etc. peut tout-à-fait renvoyer à des éléments connus et automatisés par le sujet<sup>7</sup>. Autre exemple, lorsque l'on propose une tâche d'empan en modalité auditivo-verbale, l'on pré-suppose *ipso facto* que le sujet emploiera des stratégies idoines. Or, pour peu que l'on prenne la peine de leur demander comment ils gèrent la tâche, l'on découvre que certains patients emploient en fait des stratégies alternatives, ce qui rend caduque notre interprétation si l'on ne dispose pas de cette information. C'est le cas du FCSRT ou du MBT. Bien que l'on suppose que les patients traitent les items de ces épreuves de manière auditivo-verbale, rien ne nous certifie que c'est effectivement le cas. Certains peuvent par exemple employer des stratégies de visualisation<sup>8</sup>. Dans ces tests, le rappel spontané ne pourrait par conséquent plus être interprété comme étant lié à un processus de récupération stratégique exécutif. Il s'agirait alors pratiquement exclusivement d'un processus épisodique (et visuel) et notre interprétation serait donc inadéquate.

Ces deux points étant posés, il convient néanmoins de tempérer. En effet, si les raccourcis et étiquettes sont critiquables, ces derniers ne sont pas vierges de toute justification. Issus de nombreuses recherches et généralisés par de multiples données, il semble acceptable d'opérer ces raccourcis, pour peu que l'on conserve leurs limites à l'esprit.

Pour finir sur cette question, nos résultats ne permettent pas de déterminer quelle difficulté – exécutive ou mnésique – précéderait l'autre. Nous avons pu montrer que les tâches exécutives étaient potentiellement plus sensibles que celles

---

7. E.g. son code Wi-Fi à son domicile (exemple personnellement rencontré) ou encore un mot de passe sur internet.

8. Ces dernières étant d'ailleurs le propre de la majorité des stratégies enseignées par la mnémotechnie depuis l'époque de Simonide de Céos ou de Cicéron (Foer, 2012 ; Martínez, 2016 ; Weinstein, Madan, & Sumeracki, 2018). C'est de plus la technique spontanément employée par le journaliste Cherechevski (Luria, 1995) que nous avons déjà évoqué (cf. Ch. 2, p. 56).

épisodiques pour discriminer les participants sur la base de leur niveau d'atteinte amyloïde (cf. Ch. 10). De plus, nous avons identifié que les mesures mnésiques qui permettaient le mieux de détecter les lésions de la pathologie Alzheimer (cf. Ch. 8 et 9) impliqueraient plutôt la sphère exécutive que mnésique. Toutefois, une dimension longitudinale et/ou rétrospective suffisante nous manque pour fixer de manière certaine une antériorité d'un processus ou d'un autre.

Au total nos données supportent l'idée, avancée par certains travaux récents (Crocco et al., 2018 ; Loewenstein et al., 2018 ; Thomas et al., 2018), que les intrusions peuvent constituer un marqueur précoce du risque de présenter des lésions associées à la pathologie Alzheimer chez un individu asymptomatique. Ainsi, à l'instar des fausses reconnaissances que nous avons précédemment évoquées, ces mesures, insuffisamment prises en compte dans les recherches sur la cognition dans la MA au stade préclinique, pourraient se révéler d'un grand intérêt dans des essais cliniques ou des démarches de dépistage précoce.

## Mémoire et Conscience d'un Déclin Subtil

Au cours de nos travaux, nous avons mis en évidence l'intérêt des mesures positives de la mémoire épisodique à la fois dans le diagnostic de la MA au stade clinique et dans le dépistage de lésions liées à la pathologie Alzheimer chez des individus asymptomatiques en préclinique. Plusieurs éléments concourent à évoquer la possibilité d'une interprétation exécutive plutôt que mnésique de ces résultats. En effet, différentes données semblent converger vers cette interprétation. En premier lieu, la sensibilité précoce du défaut de récupération spontanée, relativement à la somme totale des rappels, dans les épreuves mnésiques (mise en évidence au Ch. 8) peut être interprétée comme un déficit de recherche stratégique en mémoire à long terme. Ce déficit est hautement chargé en composantes exécutive (Van der Linden, Meulemans, Belleville, et al., 2000) et frontale (Cabeza, 2002 ; Habib et al., 2003a). En second lieu, le schéma des erreurs exprimé dans le chapitre 9 peut là encore laisser supposer une perturbation sous-jacente de ces processus

exécutifs (Desgranges et al., 2002 ; MacDuffie et al., 2012 ; Moscovitch & Melo, 1997 ; Salmon & Bondi, 2009 ; Schnider & Ptak, 1999). Enfin, c'est également ce qu'évoquent les données du chapitre 10, corroborant ainsi les études suggérant une sensibilité plus précoce de certaines épreuves chargées en fonctionnement exécutif avant le diagnostic de MA (Amieva et al., 2008, 2014).

Dans leur travail en imagerie fonctionnelle, Desgranges et collaborateurs (2002) avaient mis en évidence que les intrusions survenant lors de rappels libres, préférentiellement liées à la quantité d'amyloïdose cérébrale dans notre échantillon, pouvaient être mises en lien avec le fonctionnement des régions préfrontales droites (aires de Brodmann 9 et 10). Il est intéressant de noter que ce sont justement ces mêmes régions qui sont, dans certains travaux, mises en relation avec le défaut de conscience des troubles, soit l'anosognosie (Antoine et al., 2004 ; Stuss et al., 2001)<sup>9</sup>. Ainsi donc dans notre échantillon, le profil spécifique de survenue des intrusions, lié à la charge amyloïde, permet également d'envisager un défaut de conscience de ce déclin subtil chez les participants.

De la même façon que pour les intrusions, l'anosognosie est théoriquement rattachée tantôt à des dysfonctionnements purement exécutifs (Antoine et al., 2004 ; Clare, 2003), tantôt à des difficultés mnésiques (Morris & Mograbi, 2013 ; Rosen, 2011) et parfois même aux deux. Concernant l'aspect exécutif, il est à noter que les régions frontales – en particulier dorsolatérales – interviennent dans la détection des erreurs ou encore dans la comparaison des résultats attendus à ceux obtenus (Allain & Le Gall, 2008 ; Luria, 1966, 1973). Ainsi, les fragilités exécutives précocement présentes chez des individus précliniques pourraient non seulement générer des erreurs, mais également une difficulté à les identifier comme telles. Corollairement, les mécanismes à l'origine des intrusions (en particulier en rappel libre) pourraient de surcroît gêner la perception ainsi que la prise de conscience de leur production.

---

9. À noter, bien entendu, que ces régions en particulier ne sont pas les seules à être impliquées dans la conscience de ses propres compétences. Des travaux sur la MA, y compris à des stades prodromaux, ont en effet démontré l'implication d'un réseau de régions cérébrales plus large, comprenant notamment les *cortical midline structures* (Perrotin et al., 2015 ; Vannini, Amariglio, et al., 2017 ; Vannini, Hanseeuw, et al., 2017b).

Concernant l'aspect épisodique de l'anosognosie, cette dernière serait caractérisée par une incapacité des individus à stocker et à mettre à jour les représentations de leurs propres compétences (Morris & Mograbi, 2013; Rosen, 2011). Ainsi, les failles et erreurs seraient majorées par l'évolution des lésions, ce qui augmenterait la propension à encoder leur survenue. Fonctionnant sur un postulat capacitaire construit sur une base obsolète, un écart grandissant entre l'auto-perception des individus et la réalité de leur fonctionnement cognitif s'installe.

Dans la littérature, une communauté de chercheurs propose que la plainte cognitive subjective soit un signe d'alerte en faveur d'un risque de développer ultérieurement une MA. Cette assertion est appuyée par des données longitudinales dans le MCI (Dufouil et al., 2005; Glodzik-Sobanska et al., 2007; Oijen et al., 2007; Reisberg et al., 2010; Slot et al., 2019) ou encore par le taux de conversion supérieur des personnes présentant une plainte cognitive par rapport à celles n'en n'ayant jamais formulée (Amariglio et al., 2012; Jessen et al., 2010; Perrotin et al., 2012; Visser et al., 2009; Wang et al., 2013). Il convient néanmoins de convoquer certaines évidences. Si certaines compétences s'avèrent plus performantes avec l'âge (e.g. intelligence cristallisée et utilisation efficiente des connaissances acquises; Harada et al., 2013; Reuter-Lorenz & Cooke, 2016), il n'en demeure pas moins qu'un déclin objectif et normal de certaines capacités a été démontré (Aimé et al., 2015; Calso et al., 2016; Eustache et al., 1995; Giffard et al., 2001; West, 1996). Ainsi, la plainte cognitive du sujet âgé peut survenir en cas de prise de conscience d'une baisse de performance par rapport à son niveau objectif de fonctionnement antérieur. La plainte n'est donc pas nécessairement injustifiée. Ajoutons que ces plaintes sont courantes chez les personnes âgées, ce d'autant que la médiatisation des troubles cognitifs (notamment de la MA) est plus commune aujourd'hui que par le passé<sup>10</sup>. Précisons qu'une plainte isolée est un symptôme bien trop multi-déterminé pour être un signe suffisant de pathologie neurodégénérative. Cette dernière peut recouvrir de multiples étiologies, de la MA

---

10. Rappelons-nous par exemple que la première journée mondiale Alzheimer date du 21 septembre 1994, ou encore du plan Alzheimer initié par le gouvernement français entre 2008 et 2012.

à de simples éléments d'anxiété (Rabin et al., 2017), la rendant par conséquent aspécifique (Cheng et al., 2017; Jessen et al., 2014; Rabin et al., 2017). Ainsi, d'un point de vue pratique, si l'on part du principe que l'intégralité des patients exprimerait une plainte précoce, considérer toute personne âgée avec une plainte comme à risque de la MA reviendrait à n'avoir pas ou peu de faux négatifs, mais très certainement un nombre important de faux positifs. Ce simple fait disqualifie la plainte subjective cognitive en tant que marqueur précoce sensible pour le dépistage.

Concernant la perception de ses propres capacités par notre échantillon, nos résultats supportèrent les propositions théoriques avancées par certains auteurs (Reisberg & Gauthier, 2008; Vannini, Amariglio, et al., 2017). Selon ces derniers, à mesure de l'évolution lésionnelle, les participants verraient émerger les premières failles dans leur fonctionnement cognitif. Au stade initial, le ressenti de ces difficultés se traduirait donc par une plainte subjective qui ne pourrait cependant pas être rattachée à une difficulté objective. En effet, le déclin cognitif s'opérant de manière progressive, les premières fragilisations ne seraient pas suffisantes pour passer sous le seuil de normalité. Les patients n'exprimeraient alors une faiblesse que par rapport à eux-même, à leurs capacités antérieures. Puis, la tendance se renverserait et un déclin de la conscience des difficultés s'opérerait à mesure que les troubles s'amplifieraient. Dans nos résultats, c'est plus particulièrement quand les individus atteignent le seuil de positivité de l'amyloïdose que ce point de bascule est atteint. Ces données font ainsi de la fragilisation de la conscience de ses difficultés un signe particulièrement précieux pour la détection précoce des profils à risque. La déconnexion entre les niveaux de performance objectifs et subjectifs serait ainsi l'un des marqueurs qui pourrait s'avérer les plus précoces dans l'identification des sujets asymptomatiques à risque pour une MA.

Au-delà de leur grand intérêt dans le cadre de la recherche des signes précoces d'une pathologie Alzheimer, ces résultats possèdent des implications théoriques sur le plan cognitif. Peut-on trancher en faveur d'une origine exécutive ou épisodique de cette déconnexion croissante sur la seule base de ces résultats? Comme



nous l'évoquions précédemment, l'anosognosie et les intrusions mises en évidence au chapitre 9 partagent des substrats neuronaux (au moins partiellement). Le constat d'une relation significative de ces deux signes avec la charge amyloïde permet d'envisager ces derniers comme apparaissant probablement précocement dans l'évolution de la maladie. De plus, concernant les intrusions, nous avons suggéré que le mouvement de bascule suggéré entre le profil observé en préclinique et celui classiquement mis en évidence au-delà du diagnostic pouvait rendre compte d'un dépassement – en termes de gravité – de la perturbation exécutive par l'atteinte épisodique, ce qui confirmerait les observations déjà rapportées (Derby et al., 2013 ; Elias et al., 2000 ; Grober et al., 2008). Le même phénomène pourrait se produire dans le cadre du déclin de la conscience des troubles, avec dans un premier temps des difficultés liées à des fragilités exécutives – lesquelles impacteraient le fonctionnement mnésique (i.e. *via* des mécanismes de récupération stratégique) –, ensuite rattrapées, puis dépassées par l'atteinte épisodique à mesure de l'approche du diagnostic.

Loin de demeurer une expression cognitive, la perte de contact avec la réalité peut constituer un danger à des stades avancés de la maladie (Starkstein, 2014). Bien avant d'atteindre ce niveau de gravité cependant, l'atteinte de la conscience de son propre fonctionnement vient toucher à la structure même du *self*. Avant d'aller plus avant dans les implications de nos données sur la question de l'identité, faisons un rapide état des lieux de ce concept.

Le *self* est une notion anglo-saxonne que la traduction par le simple idiome "soi" ne saurait pleinement recouvrir. Ce concept a subi de multiples transformations au travers de son histoire (Makari, 2015). Ainsi peut-on trouver diverses définitions de ce qui constitue l'identité d'un individu et de façon corollaire, tisser nombre de liens avec des capacités cognitives déterminées.

Par exemple, la conception de John Locke (1689, Livre II, Ch. XXVII) pose l'idée qu'une perte de mémoire induit une rupture de la conscience, identifiant de fait la mémoire comme un critère de l'identité personnelle. Cette conception fut vivement

critiquée (notamment à travers le célèbre argument du général par Thomas Reid <sup>11</sup>) car elle suppose notamment une impossibilité de postuler une continuité chez un individu manifestant des difficultés mnésiques. Pour Hume (1739) au contraire, le “moi” à proprement parler n’existe pas mais serait construit sur la base du faisceau des perceptions envahissant constamment le flux de conscience <sup>12</sup>. À l’instar de la perception, nous pourrions déterminer les processus cognitifs, et plus spécifiquement les souvenirs, comme des éléments constitutifs et permanents du flux de la conscience. Cela suggérerait qu’ils seraient également impliqués dans la construction de l’image de soi. Ainsi, des éléments intra-cérébraux participent-ils, indépendamment des percepts en eux-même, à construire une conscience (Dennett, 2017) <sup>13</sup> comme une image du monde (Frith, 2007). C’est ainsi que l’on arrive au concept d’identité narrative. Selon cette idée, le “soi” se construit et reconstruit en permanence par une constante mise à jour sur la base de la mémoire (Ricoeur, 1990), faisant de l’identité numérique <sup>14</sup> un construit narratif (Lefftz, 2018).

Depuis quelques années (Eustache, 2012, 2010), cognitivistes et neuroscientifiques s’intéressent à ces questions, en s’appuyant notamment sur les réflexions des philosophes. Certains modèles théoriques furent ainsi proposés pour rendre compte

---

11. Thomas Reid (1785), III, 6, pp.213-4. “*Suppose a brave officer to have been flogged when a boy at school, for robbing an orchard, to have taken a standard from the enemy in his first campaign, and to have been made a general in advanced life : suppose also, which must be admitted to be possible, that, when he took the standard, he was conscious of his having been flogged at school, and that when made a general he was conscious of his taking the standard, but had absolutely lost the consciousness of his flogging. These things being supposed, it follows, from Mr. Locke’s doctrine, that he who was flogged at school is the same person who took the standard, and that he who took the standard is the same person who was made a general. Whence it follows, if there be any truth in logic, that the general is the same person with him who was flogged at school. But the general’s consciousness does not reach so far back as his flogging therefore, according to Mr. Locke’s doctrine, he is not the person who was flogged. Therefore the general is, and at the same time is not, the same person with him who was flogged at school.*”

12. “*For my part, when I enter most intimately into what I call myself I always stumble on some particular perception (...). I never can catch myself at any time without a perception, and never can observe anything but the perception. (...) I may venture to affirm of the rest of mankind, that they are nothing but a bundle or collection of different perceptions, which succeed each other with an inconceivable rapidity, and are in a perpetual flux and movement*”. (Hume, 1739, I, IV, VI, p. 251-252).

13. L’idée de la conscience comme étant une construction mentale plutôt qu’une réalité objective est notamment l’une des interprétations fréquentes de certains résultats tels que ceux observés dans l’expérience de Libet et collaborateurs (1983).

14. Identité “*idem*”, liée à la notion de *permanence dans le temps*. Soit un objet demeurant identique à lui-même malgré le passage du temps (Lefftz, 2018 ; Ricoeur, 1990).

de ces interactions entre mémoire et identité. Selon certaines conceptions, l'identité narrative est construite sur la base d'un lien double avec la mémoire à long terme (Singer, Blagov, Berry, & Oost, 2013). Soit d'une part une influence de la mémoire épisodique, et d'autre part d'un *long-term self* en lien avec les souvenirs autobiographiques stockés (e.g. notamment en mémoire sémantique autobiographique). Il apparaît que cette relation peut être bidirectionnelle, c'est-à-dire que la mémoire permet une révision de l'identité et que cette dernière influe sur les processus mnésiques (e.g. *via* les schémas, i.e. influence sur ce qui sera ou non rappelé)<sup>15</sup>. Dans ce sens, une étude a par exemple récemment montré que certains traits liés à l'identité influençaient les croyances que les individus avaient à propos de leur propre mémoire (Hilgeman, Allen, & Carden, 2017).

Qu'en est-il dans la MA ? Post-diagnostic, on observe une fragilisation – quoique tardive (Tappen, Williams, Fishman, & Touhy, 1999) – de l'identité en lien avec l'atteinte de la mémoire autobiographique (Addis & Tippett, 2004). Cette fragilisation serait notamment consécutive d'un défaut de mise à jour par les patients de leurs connaissances à propos de leurs compétences (Eustache et al., 2013). L'anosognosie peut être vue soit comme un symptôme à part entière, soit comme secondaire à des difficultés cognitives sous-jacentes. Le cas échéant, deux hypothèses sont possibles. Soit l'on peut conjecturer qu'il s'agit d'un défaut exécutif empêchant, au moment de l'introspection sur sa capacité à réaliser une tâche, de convoquer les souvenirs relatifs à l'accomplissement de cette même action dans le flux de la conscience, permettant ainsi de réaliser un jugement sur une base actualisée. Soit l'on peut considérer qu'il s'agit d'un défaut mnésique primaire affectant l'intégration des épisodes d'échecs épisodiques (troubles positifs et/ou négatifs) dans une perspective de mise à jour de la représentation de soi. Quant au rapport avec les symptômes positifs de la mémoire, il semble possible d'imaginer que la survenue de ces derniers puisse participer à masquer celle des troubles négatifs. En effet, l'apparition de commissions, par exemple

---

15. C'est notamment ce que démontrait Daniel Schacter (2001) avec l'influence des biais cognitifs dans le contenu des souvenirs.

dans une situation de rappel spontané d'une liste d'items, pourrait tout à fait laisser le sujet penser qu'il produit une performance relativement correcte car énonçant beaucoup de réponses, ce qui biaiserait par là même la perception de son fonctionnement. Les résultats de nos diverses études semblent en tous cas plaider en faveur d'une affection mnésique initialement secondaire à un déclin exécutif, ce en lien avec l'évolution de la pathologie Alzheimer (et notamment de l'amyloïdose). Le renversement du rapport à son propre fonctionnement, lié à l'augmentation de l'amyloïdose cérébrale, peut ainsi être interprété de la même manière que ce que nous avons proposé pour les intrusions, à savoir comme une atteinte initialement exécutive progressivement dépassée par des difficultés épisodiques s'accroissant à l'approche du diagnostic.

Dans ce sens l'anosognosie serait un symptôme secondaire et pourrait hypothétiquement être liée à une fragilisation précoce de la structure de l'identité. Cette dernière serait ainsi figée dans une représentation passée du sujet lui-même, qui n'évoluerait plus, ne s'actualiserait plus avec le temps. Cette configuration représenterait possiblement les premiers instants de cette déconnexion temporelle décrite, quoique critiquée (Craver, Kwan, Steindam, & Rosenbaum, 2014), chez les patients souffrant d'amnésie épisodique (La Corte, George, Pradat-diehl, & Dalla Barba, 2011).

## Conclusion Générale

Notre travail portait de la nécessité d'identifier le plus précisément possible les éléments permettant de dépister les individus asymptomatiques à risque de développer une MA ultérieure. À l'instar de résultats récents (Crocco et al., 2018; Loewenstein et al., 2018; Thomas et al., 2018), nous avons tenté de déterminer si les troubles positifs de la mémoire épisodique pouvaient constituer de bons marqueurs pour détecter des individus porteurs de lésions associées à la pathologie Alzheimer.

Dans un premier temps, nos résultats confirmèrent la présence et la relative

spécificité de certaines erreurs mnésiques, ainsi que leurs relations avec certains biomarqueurs liés à la pathologie Alzheimer. Dans un second temps, à la recherche de ces signes à des stades précliniques de la maladie, nous avons pu confirmer leur sensibilité précoce, ce en lien avec l'évolution de ces mêmes biomarqueurs. Ces résultats valident ainsi leur intérêt dans la recherche de profils de participants à risque de développer une MA. Par ailleurs, le profil des difficultés cognitives observées lors de l'exploration de ces troubles positifs orientait davantage vers une atteinte exécutive avec une répercussion sur l'expression mnésique, qu'une atteinte épisodique primaire dans les premiers stades de la maladie. Ce dysfonctionnement exécutif semble également affecter la structure de l'image que les patients ont d'eux-mêmes et qu'ils se forgent sur la base de leurs expériences passées.

D'aucuns pourraient adresser la question suivante : pourquoi se tourner vers des marqueurs cognitifs quand ces derniers pourraient s'avérer plus tardivement atteints (Jack et al., 2018, 2010) et seraient potentiellement moins transparents que des marqueurs biologiques qui ne souffrent pas (ou peu) d'une variété d'interprétation ? Quelle place pour la neuropsychologie dans ces stades précoces de la maladie en somme ? Une réponse semble s'imposer comme une évidence : l'aspect pratique. Pour commencer, d'un point de vue financier il est nettement plus raisonnable de plaider en faveur d'une généralisation de l'examen cognitif que d'examens biologiques qui possèdent soit un coût largement supérieur (Ansart et al., 2019 ; Jansen et al., 2018), soit des contre-parties prohibitives (i.e. techniques invasives et donc décourageantes pour les patients, par exemple dans le cas de la ponction lombaire<sup>16</sup>) (Jansen et al., 2018). Ensuite, un autre argument est celui de la disponibilité de l'examen. En effet, si les examens biologiques adéquats pour le dépistage des lésions de la pathologie Alzheimer (e.g. TEP avec radiotracer amyloïde ou Tau) ne sont que très peu répandus, ce n'est pas le cas des consultations mémoire et des neuropsychologues qui sont largement répartis sur le territoire français. Enfin, puisqu'il est à la fois illusoire et exagéré de proposer un examen

---

16. Pour exemple, sur les 318 sujets volontaires que comptait la cohorte INSIGHT-PreAD à l'inclusion, seule une cinquantaine a accepté la ponction lombaire qui était proposée de manière optionnelle dans le protocole.

biologique à chaque individu au-delà d'un certain âge, il est donc indispensable de trouver des signes d'appel afin d'orienter les sujets à risque vers ces procédures (e.g. si le patient présente tel profil cognitif, orientation vers une TEP amyloïde). Il est néanmoins à noter que, avec les récents développements des marqueurs sanguins (Schindler et al., 2019; Vergallo et al., 2019), ces arguments tendent à être de moins en moins valides. En effet, les derniers résultats indiquent une forte capacité à prédire le statut amyloïde d'un individu asymptomatique, simplement à partir du plasma sanguin. Partant de ce principe, il est envisageable d'utiliser ce marqueur biologique en tant qu'indicateur de risque (selon une logique binaire, i.e. risque significatif ou non), et la cognition comme marqueur d'évolution (i.e. en cas de risque, déterminant de la proximité d'un syndrome clinique).

Quoiqu'il en soit, plutôt que d'opposer les différents marqueurs, biologiques et/ou cognitifs, il semble de prime intérêt de déterminer un algorithme prédictif le plus complet et précis possible d'une MA ultérieure. Dans ce cadre, chaque marqueur, en tant que témoin d'une part d'une maladie qu'il convient d'aborder dans son aspect multi-facette, doit être pris en compte et documenté. Comme nous l'avons précédemment expliqué, aucun marqueur n'est, pour le moment, en soi suffisant pour déterminer un pronostic certain de conversion ultérieure. Poursuivant l'objectif de pouvoir établir le plus justement possible une conversion future ou non, de même que le calendrier de l'évolution ultérieure à l'échelle individuelle, chaque aspect apporte des éléments fondamentaux.

Un problème éthique se pose toutefois. Actuellement, aucun traitement ayant démontré une efficacité clinique satisfaisante n'existe pour les personnes porteuses d'un diagnostic. Les divers traitements à l'essai, y compris ceux testés dans des populations prodromales, ne semblent guère plus encourageants. Compte tenu de ces données, que faire d'une information qui n'indique qu'un risque, et non une certitude, de développer une maladie (Scheltens et al., 2016) que l'on ne pourra guérir. Cette considération invite, pour le moment, à ne conserver ces éléments que dans le cadre restreint de la recherche. L'idée est d'identifier au mieux ces individus pour ensuite tenter d'élaborer un traitement qui pourrait fonctionner

plus efficacement en l'administrant dès l'étape préclinique (Mehta et al., 2017; Panza et al., 2018; Small & Duff, 2008).

L'on peut déterminer deux buts à la science : comprendre un processus (son déroulé précis, son *comment*) et comprendre son origine (autrement dit, son *pourquoi*) (Salmon, 1978). Actuellement, et en dépit de très nombreuses recherches, la communauté scientifique n'a pas encore achevé de compléter sa compréhension d'une maladie déjà plus que centenaire dans sa formulation. Notre connaissance des différents rouages biologiques impliqués dans le déclin cognitivo-fonctionnel s'accroît d'année en année. Il nous manque encore cependant une cause indubitable permettant d'expliquer pourquoi, voire prédire si et quand, cette maladie se déclenche.

Tout cela pose par ailleurs une question philosophique que l'on pourrait résumer par la formule de Gregory R. Goldsmith (2018) "*What's in a name?*". En effet la question se pose de savoir ce que l'on entend derrière le concept même de MA. Qu'est-ce que la MA, cette maladie dont tellement de patients (et leurs proches) souffrent, et sur laquelle tant de gens travaillent ? S'agit-il d'un processus biologique ou bien d'un syndrome clinique ? La question peut sembler ingénue, car dans le fond il est évident que, pour un patient se présentant avec des déficits cognitifs patents, la pathologie se définit comme la conjonction des deux, l'un engendrant l'autre. Néanmoins, dans le cas où l'on peut diagnostiquer la maladie alors même qu'aucun signe clinique n'est présent, celle-ci doit nécessairement se poser. En effet, dans le cas de la MA, à l'inverse de pathologies telles que la Chorée de Huntington par exemple, nous ne sommes pas aujourd'hui en mesure d'établir un diagnostic de certitude quant au déclenchement ou non de l'expression clinique quels que soient le type ou la quantité de biomarqueurs observée (Jansen et al., 2015; Mufson, Malek-Ahmadi, et al., 2016; Ossenkoppele et al., 2015; Scheltens et al., 2016)<sup>17</sup>. Doit-on alors, comme le font certains auteurs, considérer tout individu porteur de lésions spécifiques comme préclinique (Jack et al., 2018; Jack,

---

17. Un autre problème étant que, quand bien même nous le pourrions, nous ne disposons pas de traitement permettant d'empêcher un déclin auquel l'individu devrait alors se préparer psychologiquement.

Bennett, et al., 2016 ; Sperling et al., 2011, 2014) et diagnostiquer des individus cognitivement sains comme des malades en sursis ; ou bien doit-on ne porter de diagnostic qu'au moment où les symptômes se déclenchent, et parler auparavant d'individus à risques ?

Les premiers critères diagnostiques officiels de la MA axaient principalement la définition sur l'expression clinique (McKhann et al., 1984). Les éléments biologiques ne venaient ensuite qu'en support et le diagnostic de certitude était réservé à la confirmation par autopsie (Eustache & Faure, 2005 ; McKhann et al., 1984 ; Touchon & Portet, 2004). Dès 1906, avec la description princeps d'Auguste Deter, c'est ainsi la conjonction de marqueurs biologiques et de l'expression clinique qui définissait cette entité nosologique. Néanmoins, les recherches successives sur les biomarqueurs et leur évolution bouleversa quelque peu cet état de fait. En effet, le constat de leur accumulation antérieure à leur expression a induit une dissociation entre la maladie (soit le phénotype clinique associé aux lésions) et la pathologie Alzheimer (soit les lésions en elles-mêmes ; Dubois et al., 2010, 2007, 2014). Pour certains auteurs cependant, la présence de ces biomarqueurs – voire l'amyloïdose seule – suffit à définir la maladie. Le diagnostic est alors exclusivement biologique et la pathologie n'est plus associée à son phénotype clinique (Jack et al., 2018 ; Sperling et al., 2011, 2014). Cependant, la prévalence des lésions augmentant avec l'âge (jusqu'à atteindre 51% des individus de 80 ans ; Jack, Wiste, et al., 2017), cela ne revient-il pas à considérer pratiquement toute la population comme présentant une MA au-delà d'un certain âge, que ces derniers l'expriment ou non ? Cette interprétation prend d'ailleurs racine dans l'hypothèse de la cascade amyloïde, constamment remise en question depuis sa formulation.

À l'heure actuelle, ces questions ne sont pas tranchées et plusieurs visions s'opposent. Sur le plan cognitif, de nombreuses interrogations demeurent encore sans réponse. Pour exemple, si nos résultats évoquent un renversement précoce de la conscience de ses propres difficultés, la chronologie exacte de ces mécanismes est encore inconnue. De même nos données suggèrent des difficultés exécutives plus précoces que les perturbations exclusivement mnésiques. Il convient donc de



confirmer ces interprétations par d'autres études, notamment rétrospectives. En effet, la plupart des recherches réalisées à l'heure actuelle – la nôtre y compris – sont construites sur la base implicite de l'hypothèse de la cascade amyloïde de par leur seule démarche de lier préférentiellement le fonctionnement cognitif avec l'amyloïdose. Aussi, des études rétrospectives sur des individus ayant converti et dont nous aurions à disposition l'ensemble des données cognitives et biologiques donneraient davantage de poids à ces résultats. Elles permettraient notamment d'observer l'évolution conjointe des différents marqueurs biologiques et cognitifs dans les périodes précédant le diagnostic. Bien que de telles publications existent dans la littérature actuelle, elles demeurent insuffisamment nombreuses. C'est d'ailleurs l'un des objectifs de la cohorte INSIGHT-PreAD.

Pour conclure, beaucoup d'avancées furent accomplies, y compris récemment, dans la recherche sur la MA. Les traitements mis au point, s'ils ne permettent pas une rémission, démontrent du moins une certaine efficacité dans le ralentissement du processus clinique. Par ailleurs, les connaissances progressant, les patients sont aujourd'hui diagnostiqués plus tôt et, par là-même, sont pris en charge ce qui ralentit à la fois leur déclin, leur anxiété et retarde leur institutionnalisation (Dubois et al., 2015). Cependant, beaucoup d'autres questions demeurent. Les limites mêmes de la définition de la MA conservent encore ce flou teinté d'ignorance quant à ses mécanismes précis. C'est après tout la marche logique de la science d'avancer contre notre propre ignorance pour la découvrir toujours plus étendue que l'on ne le pensait auparavant (Firenstein, 2012). À n'en pas douter, avec l'avancée toujours plus rapide des évolutions technologiques et la détermination des chercheurs, notre compréhension de la maladie continuera de croître et, qu'un traitement définitif soit ou non découvert, notre prise en charge de ces patients continuera de s'améliorer.

# Cinquième partie

## Annexes



# Étude 03 : Matériel

## Supplémentaire

# Supplementary Material

## Tables & Figures Captions

### Supplementary Tables

Supplementary Table 1. Title: *Comparison of baseline characteristics of lost to follow-up and the remaining individuals*. Notes. MBT = Memory Binding Test; FCSRT = Free and Cued Selective Reminding Test; DMS-48 = Delayed Matched to Sample test 48 items, ROCF = Rey-Osterrieth complex figure; FR = Free Recall, TR = Total Recall, TIP = Total number of Item Paired. \* Statistically significant at  $p < 0.05$ . § squared Amyloid Pet SUVR added in GLMM.

Supplementary Table 2.1. Title: *Generalized Linear Mixed Model (GLMM) results for EM performances in the Insight-preAD cohort. (Demographic effects part)*. Notes. Results of GLMMs are presented as one line by model. Distribution of the GLMM used; marginal (R2M) and conditional (R2C) coefficient of determination (without and with random effects respectively); standard deviation of random effect and pvalue testing its contribution to the model; coefficients (Coef.)  $\pm$  standard error (SE) of the parameters; effect size (ES) estimated by Cohen's  $f^2$  calculated using R2M ; as well as corrected pvalue using Benjamin Hochberg method are presented in the table. When squared Amyloid Pet SUVR parameter is added in the model, Cohen's  $f^2$  and pvalue of Amyloid Pet SUVR effect are calculated removing both linear and squared effects. For categorical variables, reference categories are: female (gender) ; higher (education) ; baseline (time). MBT = Memory Binding Test; FCSRT = Free and Cued Selective Reminding Test; DMS-48 = Delayed Matched to Sample test 48 items, ROCF = Rey-Osterrieth complex figure; FR = Free Recall, TR = Total Recall, TIP = Total number of Item Paired. \* Statistically significant at  $p < 0.05$ . § squared Amyloid Pet SUVR added in GLMM.

Supplementary Table 2.2. Title: *Generalized Linear Mixed Model (GLMM) results for EM performances in the Insight-preAD cohort. (Main Effects part)*.

Supplementary Table 2.3. Title: *Generalized Linear Mixed Model (GLMM) results for EM performances in the Insight-preAD cohort. (First order interactions part)*.

26 Supplementary Table 2.4. Title: *Generalized Linear Mixed Model (GLMM) results for EM performances in*  
27 *the Insight-preAD cohort. (Second order interaction).*

## 28 **Supplementary Figures**

29 Supplementary Figure 1. Title: *Memory tests Histograms.*

30 Supplementary Figure 2. Title: *Memory tests Histograms by visits.* Notes. Visits = M0 (Baseline), M12  
31 (Year 1), M24 (Year 2).

Table 1: Supplementary Table 1: Comparison of baseline characteristics of lost to follow-up and the remaining individuals

Type	Variables	N	All	Remains	Lost	Pvalues
N		NA	318	282 (88.68%)	36 (11.32%)	
Demographics		NA				
	Gender (F)	318	201 (63.21%)	174 (61.70%)	27 (75.00%)	0.119
	Education (N >= 12)	318	215 (67.61%)	195 (69.15%)	20 (55.56%)	0.101
	Age	318	76.03 ± 3.47	75.84 ± 3.42	77.56 ± 3.59	0.005*
	Amyloid Status (AB-)	318	230 (72.33%)	208 (73.76%)	22 (61.11%)	0.110
	Metabolism Status (N-)	317	42 (13.25%)	39 (13.83%)	3 (8.57%)	0.387
	Amyloidosis (SUVR)	318	0.78 ± 0.19	0.77 ± 0.17	0.86 ± 0.30	0.007*
	Metabolism (FDG)	317	2.45 ± 0.25	2.45 ± 0.26	2.45 ± 0.21	0.926
	MMSE	317	28.67 ± 0.95	28.67 ± 0.95	28.61 ± 0.96	0.716
MBT		NA				
	TR List A /16	307	14.70 ± 1.47	14.76 ± 1.42	14.26 ± 1.75	0.58
	TR List B /16	307	11.90 ± 2.55	11.99 ± 2.52	11.20 ± 2.70	0.086
	TR B/A	307	81.11 ± 16.39	81.43 ± 16.33	78.58 ± 16.94	0.334
	TR A+B /32	307	25.95 ± 3.80	26.11 ± 3.59	24.66 ± 4.99	0.032*
	TIP	307	10.64 ± 3.10	10.71 ± 3.03	10.06 ± 3.60	0.239
	Source §	159	92.87 ± 9.23	93.44 ± 8.75	89.12 ± 11.51	0.046*
	FR A+B /32	307	17.33 ± 4.85	17.56 ± 4.83	15.60 ± 4.67	0.024*
	TR A+B /32	153	25.81 ± 4.03	25.99 ± 4.00	24.44 ± 4.13	0.126
	FR A+B Delayed /32	152	17.91 ± 5.39	18.25 ± 5.30	15.44 ± 5.56	0.038*
	TR A+B Delayed /32	152	26.03 ± 3.91	26.21 ± 3.84	24.72 ± 4.25	0.130
	Source Delayed	151	89.77 ± 10.99	90.65 ± 10.36	83.33 ± 13.54	0.008*
	Intrusions	304	2.36 ± 2.35	2.23 ± 2.22	3.40 ± 3.04	0.005*
	Prior List Intrusions	304	0.94 ± 1.25	0.90 ± 1.23	1.23 ± 1.37	0.143
	Extra List Intrusions	304	1.31 ± 1.62	1.23 ± 1.55	1.97 ± 1.99	0.010*
FCSRT		NA				
	Immediate Recall	317	15.53 ± 0.76	15.56 ± 0.73	15.36 ± 0.96	0.148
	FR /48	317	30.03 ± 5.42	30.27 ± 5.36	28.14 ± 5.58	0.026*
	TR /48	317	46.09 ± 1.98	46.11 ± 1.98	45.94 ± 1.96	0.636
	Index of Cueing	317	90.59 ± 9.23	90.59 ± 9.33	90.62 ± 8.50	0.986
	FR Delayed	317	11.85 ± 2.26	11.85 ± 2.25	11.83 ± 2.35	0.973
	TR Delayed	317	15.68 ± 0.63	15.68 ± 0.64	15.67 ± 0.59	0.907
	Intrusions	317	0.91 ± 1.43	0.89 ± 1.37	1.08 ± 1.89	0.455
	Perseverations	317	2.23 ± 3.01	2.21 ± 2.97	2.36 ± 3.36	0.777
DMS-48		NA				
	Immediate Recognition (3min)	307	46.13 ± 2.21	46.24 ± 2.14	45.31 ± 2.58	0.020*
	Delayed Recognition (1h)	300	45.75 ± 2.22	45.91 ± 2.07	44.53 ± 2.93	0.001*
ROCF		NA				
	Immediate Recall (3min)	312	17.34 ± 6.44	17.80 ± 6.22	13.57 ± 7.01	<0.001*
	Delayed Recall (30min)	312	17.02 ± 6.49	17.50 ± 6.35	13.12 ± 6.45	<0.001*

Table 2: Supplementary Table 2.1: Generalized Linear Mixed Model (GLMM) results for EM performances in the Insight-preAD cohort. (Demographic effects part)

Test	Measure	Distribution	R2M	R2C	Age			Gender			Education		
					Coef. $\pm$ SE	ES	P-value	Coef. $\pm$ SE	ES	P-value	Coef. $\pm$ SE	ES	P-value
MBT	TR List A /16	Binomial	0.07	0.61	-0.073 $\pm$ 0.059	0.0031	0.261	-0.209 $\pm$ 0.123	0.0061	0.104	-0.212 $\pm$ 0.126	0.0053	0.134
	TR List B /16	Binomial	0.12	0.65	-0.104 $\pm$ 0.045	0.0089	0.047*	-0.317 $\pm$ 0.094	0.0219	0.002*	-0.202 $\pm$ 0.097	0.0048	0.70
	TR B/A	Normal	0.12	0.36	-0.844 $\pm$ 0.619	0.0025	0.214	-2.786 $\pm$ 1.293	0.0076	0.040*	-1.283 $\pm$ 1.333	0.0013	0.403
	TR A+B /32	Binomial	0.09	0.79	-0.090 $\pm$ 0.045	0.0047	0.84	-0.280 $\pm$ 0.095	0.0186	0.006*	-0.244 $\pm$ 0.097	0.0164	0.038*
	TIP	Binomial	0.06	0.76	-0.083 $\pm$ 0.051	0.0038	0.146	-0.344 $\pm$ 0.107	0.0252	0.003*	-0.280 $\pm$ 0.110	0.0161	0.038*
	Source §	Identity	0.08	0.48	-0.183 $\pm$ 0.059	0.0191	0.009*	-0.290 $\pm$ 0.122	0.0113	0.025*	-0.416 $\pm$ 0.126	0.0193	0.026*
	FR A+B /32	Binomial	0.12	0.71	-0.086 $\pm$ 0.031	0.0175	0.016*	-0.303 $\pm$ 0.065	0.0540	<0.001*	-0.164 $\pm$ 0.066	0.0147	0.038*
	TR A+B /32	Binomial	0.08	0.81	-0.085 $\pm$ 0.049	0.0046	0.134	-0.319 $\pm$ 0.102	0.0223	0.003*	-0.289 $\pm$ 0.104	0.0178	0.038*
	FR A+B Delayed /32	Binomial	0.14	0.76	-0.121 $\pm$ 0.036	0.0259	0.006*	-0.333 $\pm$ 0.075	0.0537	<0.001*	-0.193 $\pm$ 0.077	0.0130	0.038*
	TR A+B Delayed /32	Binomial	0.09	0.81	-0.097 $\pm$ 0.049	0.0068	0.84	-0.325 $\pm$ 0.102	0.0209	0.003*	-0.287 $\pm$ 0.104	0.0165	0.038*
	Source Delayed	Normal	0.05	0.52	-0.192 $\pm$ 0.068	0.0165	0.015*	-0.282 $\pm$ 0.140	0.0082	0.53	-0.285 $\pm$ 0.144	0.0061	0.82
	Intrusions	Poisson	0.07	0.58	0.123 $\pm$ 0.048	0.0048	0.027*	0.275 $\pm$ 0.100	0.0102	0.010*	0.273 $\pm$ 0.102	0.0126	0.038*
	Prior List Intrusions	Poisson	0.08	0.43	0.138 $\pm$ 0.055	0.0076	0.031*	0.296 $\pm$ 0.115	0.0110	0.015*	0.317 $\pm$ 0.118	0.0178	0.038*
	Extra List Intrusions	Poisson	0.04	0.5	0.094 $\pm$ 0.057	0.0014	0.135	0.264 $\pm$ 0.119	0.0070	0.034*	0.201 $\pm$ 0.122	0.0035	0.134
FCSRT	Immediate Recall	Binomial	0.1	0.4	-0.173 $\pm$ 0.071	0.0088	0.038*	-0.505 $\pm$ 0.149	0.0242	0.002*	-0.360 $\pm$ 0.154	0.0130	0.044*
	FR /48	Binomial	0.13	0.8	-0.078 $\pm$ 0.026	0.0212	0.011*	-0.228 $\pm$ 0.055	0.0481	<0.001*	-0.130 $\pm$ 0.056	0.0119	0.044*
	TR /48	Binomial	0.08	0.64	-0.088 $\pm$ 0.026	0.0036	0.153	-0.678 $\pm$ 0.125	0.0525	<0.001*	-0.220 $\pm$ 0.129	0.0023	0.134
	Index of Cueing	Normal	0.07	0.49	-0.050 $\pm$ 0.057	0.0013	0.409	-0.693 $\pm$ 0.120	0.0619	<0.001*	-0.150 $\pm$ 0.124	0.0025	0.280
	FR Delayed	Binomial	0.09	0.64	-0.077 $\pm$ 0.036	0.0114	0.62	-0.348 $\pm$ 0.076	0.0471	<0.001*	-0.145 $\pm$ 0.078	0.0077	0.104
DMS-48	TR Delayed	Binomial	0.03	0.43	-0.113 $\pm$ 0.097	0.0028	0.312	-0.682 $\pm$ 0.201	0.0202	0.002*	-0.224 $\pm$ 0.209	0.0007	0.446
	Intrusions	Poisson	0.01	0.52	-0.001 $\pm$ 0.072	0.0001	1000	0.152 $\pm$ 0.148	0.0029	0.334	0.075 $\pm$ 0.153	0.0004	0.688
	Perseverations	Poisson	0.05	0.49	0.030 $\pm$ 0.044	0.0016	0.531	-0.016 $\pm$ 0.093	0.0002	0.858	0.021 $\pm$ 0.095	0.0003	0.862
	Immediate Recognition (3min)	Binomial	0.09	0.75	-0.221 $\pm$ 0.067	0.0124	0.006*	-0.054 $\pm$ 0.142	0.0007	0.745	0.002 $\pm$ 0.146	0.0001	0.971
ROCF	Delayed Recognition (1h)	Binomial	0.1	0.72	-0.191 $\pm$ 0.054	0.0142	0.006*	-0.181 $\pm$ 0.113	0.0109	0.104	-0.016 $\pm$ 0.117	0.0002	0.862
	Immediate Recall (3min)	Binomial	0.15	0.78	-0.128 $\pm$ 0.039	0.0238	0.006*	0.436 $\pm$ 0.081	0.0700	<0.001*	-0.199 $\pm$ 0.083	0.0166	0.043*
	Delayed Recall (30min)	Binomial	0.16	0.78	-0.132 $\pm$ 0.037	0.0283	0.006*	0.422 $\pm$ 0.079	0.0662	<0.001*	-0.208 $\pm$ 0.081	0.0190	0.038*



Table 3: Supplementary Table 2.2: Generalized Linear Mixed Model (GLMM) results for EM performances in the Insight-preAD cohort. (Main Effects part)

Test	Measure	Amyloid			Metabolism			TTime			
		Coef. $\pm$ SE	ES	P-value	Coef. $\pm$ SE	ES	P-value	Coef. $\pm$ SE	Year 1	Year 2	P-value
MBT	TR List A /16	-34.546 $\pm$ 34.234	0.0190	0.108	-7.776 $\pm$ 6.383	0.0013	1000	-2.361 $\pm$ 15.745	-14.110 $\pm$ 18.644	0.0079	0.016*
	TR List B /16	-3.178 $\pm$ 2.518	0.0042	0.218	-0.813 $\pm$ 0.845	0.0004	1000	-0.350 $\pm$ 2.120	1.610 $\pm$ 2.081	0.0771	<0.001*
	TR B/A	-38.577 $\pm$ 44.493	0.0017	0.341	-6.809 $\pm$ 14.901	0.0019	1000	27.967 $\pm$ 47.523	32.510 $\pm$ 48.878	0.1055	<0.001*
	TR A+B /32	-22.756 $\pm$ 18.380	0.0251	0.77	-4.928 $\pm$ 3.426	0.0002	1000	6.851 $\pm$ 6.407	-4.742 $\pm$ 7.072	0.0120	<0.001*
	TIP	-2.355 $\pm$ 2.823	0.0020	0.331	-0.564 $\pm$ 0.944	<0.0001	1000	0.499 $\pm$ 1.942	1.218 $\pm$ 2.015	0.0158	<0.001*
	Source \$	1.538 $\pm$ 4.436	0.0025	0.324	0.435 $\pm$ 1.532	<0.0001	1000	4.678 $\pm$ 4.200	2.439 $\pm$ 4.310	0.0156	<0.001*
	FR A+B /32	-36.652 $\pm$ 13.362	0.0166	0.036*	-7.128 $\pm$ 2.489	0.0010	1000	-14.537 $\pm$ 5.679	-9.363 $\pm$ 6.240	0.0102	<0.001*
	TR A+B /32	-25.176 $\pm$ 52.461	0.0181	0.106	-5.081 $\pm$ 9.705	0.0022	1000	8.021 $\pm$ 20.254	-2.277 $\pm$ 21.915	0.0105	<0.001*
	FR A+B Delayed /32	-61.703 $\pm$ 20.077	0.0251	0.019*	-12.034 $\pm$ 3.740	0.0006	1000	-11.970 $\pm$ 8.368	-13.185 $\pm$ 8.322	0.0138	<0.001*
	TR A+B Delayed /32	-15.777 $\pm$ 25.758	0.0225	0.85	-3.374 $\pm$ 4.783	0.0009	1000	16.550 $\pm$ 9.391	4.004 $\pm$ 10.520	0.0057	<0.001*
	Source Delayed	-2.006 $\pm$ 5.036	0.0007	0.564	-0.767 $\pm$ 1.740	0.0005	1000	-0.217 $\pm$ 4.592	-0.560 $\pm$ 4.677	0.0145	<0.001*
	Intrusions	0.222 $\pm$ 2.704	0.0068	0.127	-0.088 $\pm$ 0.911	0.0003	1000	-6.846 $\pm$ 2.310	-6.019 $\pm$ 2.144	0.0424	<0.001*
	Prior List Intrusions	2.309 $\pm$ 3.326	0.0092	0.106	0.696 $\pm$ 1.128	0.0001	1000	-4.322 $\pm$ 3.370	-3.290 $\pm$ 3.121	0.0261	<0.001*
Extra List Intrusions	-2.786 $\pm$ 3.447	0.0013	0.341	-1.183 $\pm$ 1.162	<0.0001	1000	-9.840 $\pm$ 3.446	-8.871 $\pm$ 3.054	0.0266	<0.001*	
FCSRT	Immediate Recall	16.892 $\pm$ 39.889	0.0260	0.68	1.778 $\pm$ 7.521	0.0001	1000	24.961 $\pm$ 22.668	6.024 $\pm$ 34.489	0.0335	<0.001*
	FR /48	-0.454 $\pm$ 1.437	0.0148	0.68	-0.060 $\pm$ 0.482	0.0004	1000	0.318 $\pm$ 1.001	-0.055 $\pm$ 1.051	0.0483	<0.001*
	TR /48	3.173 $\pm$ 3.273	0.0033	0.395	1.133 $\pm$ 1.100	0.0001	1000	1.995 $\pm$ 2.322	5.018 $\pm$ 2.735	0.0184	<0.001*
	Index of Cueing	3.745 $\pm$ 3.750	0.0005	0.498	1.295 $\pm$ 1.256	0.0001	1000	2.408 $\pm$ 3.658	4.731 $\pm$ 3.780	0.0050	0.63
	FR Delayed	-2.358 $\pm$ 2.132	0.0131	0.77	-0.482 $\pm$ 0.719	0.0010	1000	-0.631 $\pm$ 1.865	-1.110 $\pm$ 1.968	0.0088	0.003*
DMS-48	TR Delayed	3.332 $\pm$ 5.705	0.0028	0.395	1.192 $\pm$ 1.949	0.0003	1000	3.066 $\pm$ 5.376	1.516 $\pm$ 6.815	0.0078	0.009*
	Intrusions	-3.628 $\pm$ 4.093	0.0041	0.178	-1.819 $\pm$ 1.402	<0.0001	1000	-8.585 $\pm$ 3.190	-6.723 $\pm$ 3.752	0.0005	0.558
	Perseverations	8.784 $\pm$ 2.689	0.0002	0.736	2.629 $\pm$ 0.907	0.0009	1000	3.597 $\pm$ 2.372	3.154 $\pm$ 2.085	0.0476	<0.001*
ROCF	Immediate Recognition (3min)	-14.646 $\pm$ 30.487	0.0264	0.019*	-4.527 $\pm$ 5.661	-0.0011	1000	4.110 $\pm$ 13.432	19.511 $\pm$ 14.624	0.0445	<0.001*
	Delayed Recognition (1h)	18.974 $\pm$ 20.981	0.0317	0.019*	1.911 $\pm$ 3.919	0.0019	1000	25.261 $\pm$ 9.138	16.143 $\pm$ 10.206	0.0316	<0.001*
ROCF	Immediate Recall (3min)	-2.743 $\pm$ 2.046	0.0046	0.127	-0.810 $\pm$ 0.686	<0.0001	1000	0.325 $\pm$ 1.184	0.922 $\pm$ 1.211	0.0305	<0.001*
	Delayed Recall (30min)	-4.382 $\pm$ 1.997	0.0059	0.118	-1.473 $\pm$ 0.669	<0.0001	1000	-1.675 $\pm$ 1.187	-1.581 $\pm$ 1.210	0.0412	<0.001*

Table 4: Supplementary Table 2.3: Generalized Linear Mixed Model (GLMM) results for EM performances in the Insight-preAD cohort. (First order interactions part)

Test	Measure	Amyloid x Metabolism				Time x Amyloid				Time x Metabolism					
		Coef. ± SE	Coef. ± SE	P-value	ES	Coef. ± SE Year 1	Coef. ± SE Year 2	Coef. ± SE Year 1	Coef. ± SE Year 2	Coef. ± SE Year 1	Coef. ± SE Year 2	ES	P-value		
MBPT	TR List A /16	16.397 ± 14.151	-7.770 ± 7.247	0.0071	0.577	-1.544 ± 34.701	31.183 ± 42.069	5.488 ± 17.642	-15.562 ± 22.284	0.0105	0.442	0.097 ± 6.444	7.427 ± 7.730	<0.0001	0.939
	TR List B /16	14.976 ± 18.565	-14.976 ± 18.565	0.0033	0.456	4.953 ± 58.231	-42.420 ± 61.063			0.0003	0.918	-6.428 ± 10.630	-9.002 ± 30.194	0.0053	0.232
	TR A+B /32	10.892 ± 7.626	-5.272 ± 3.970	0.0075	0.520	-14.500 ± 14.254	13.679 ± 16.084	8.619 ± 7.410	-6.701 ± 8.633	0.0017	0.555	-3.037 ± 2.622	2.177 ± 2.931	0.0027	0.232
	TIP	0.986 ± 1.181		0.0005	0.630	0.900 ± 2.417	-0.303 ± 2.537			0.0006	0.442	0.032 ± 0.801	-0.156 ± 0.830	0.0010	0.649
	Source #	-0.985 ± 1.848		0.0013	0.621	-6.320 ± 5.077	-5.341 ± 5.251			0.0047	0.455	-1.052 ± 1.740	-1.817 ± 1.787	0.0031	0.649
	TR A+B /32	12.097 ± 21.900	-6.863 ± 11.526	0.0109	0.456	-14.952 ± 45.760	0.054 ± 49.842	6.790 ± 23.891	-5.510 ± 26.279	0.0016	0.661	-3.243 ± 8.401	0.971 ± 9.204	0.0006	0.855
	FR A+B Delayed /32	27.420 ± 8.438	-14.829 ± 4.464	0.0161	0.224	27.269 ± 18.786	28.980 ± 18.770	-15.219 ± 9.829	-15.334 ± 9.897	0.0008	0.518	5.559 ± 3.497	5.559 ± 3.497	0.0019	0.694
	TR A+B Delayed /32	7.876 ± 10.756	-4.162 ± 5.644	0.0127	0.456	-34.712 ± 21.024	-7.072 ± 29.888	17.729 ± 10.970	3.217 ± 12.627	0.0022	0.582	-6.027 ± 3.928	-1.090 ± 4.415	0.0010	0.694
	Source Delayed	0.688 ± 2.118		0.0007	0.713	1.074 ± 5.573	-0.946 ± 5.708			0.0002	0.882	0.034 ± 1.915	0.165 ± 1.948	0.0033	0.649
	Prior List Intrusions	0.740 ± 1.388		0.0059	0.308	3.856 ± 4.132	6.616 ± 3.881			0.0002	0.918	1.678 ± 1.384	1.469 ± 1.306	0.0102	0.666
	Extra List Intrusions	1.351 ± 1.432		0.0004	0.456	10.792 ± 4.300	11.207 ± 3.831			0.0005	0.582	4.022 ± 1.426	3.825 ± 1.270	0.0003	0.745
	FCBRT	Immediate Recall	-5.270 ± 16.071	3.400 ± 8.438	0.0115	0.456	-52.360 ± 61.768	12.365 ± 76.775	22.815 ± 24.024	6.545 ± 39.649	0.0057	0.521	-11.537 ± 9.431	-2.214 ± 14.358	0.0001
TR /8		-1.363 ± 1.360		0.0035	0.713	-1.927 ± 2.811	-5.845 ± 3.390			-0.0019	0.555	-0.753 ± 0.945	-1.227 ± 1.121	0.0014	0.855
Index of Curing		-1.074 ± 1.569		0.0096	0.713	-2.386 ± 4.535	-6.180 ± 4.734			0.0007	0.518	-1.014 ± 1.514	-1.820 ± 1.564	0.0005	0.855
FR Delayed		0.798 ± 0.893		0.0001	0.713	0.969 ± 2.285	1.096 ± 2.440			<0.0001	0.618	0.257 ± 0.771	0.569 ± 0.813	0.0004	0.911
TR Delayed		-1.234 ± 2.302		0.0001	0.918	-2.598 ± 6.346	-3.062 ± 8.390			0.0007	0.456	-3.267 ± 2.269	-3.828 ± 2.834	0.0002	0.711
Preservations		-3.716 ± 1.150		0.0026	0.180	-4.518 ± 3.021	-4.166 ± 2.648			0.0012	0.526	-1.427 ± 1.003	-1.229 ± 0.880	0.0007	0.649
ROCF	Immediate Recognition (3min)	9.124 ± 12.620	-3.862 ± 6.510	0.0092	0.610	-7.282 ± 30.142	-47.829 ± 34.080	4.021 ± 15.482	28.525 ± 18.542	0.0025	0.684	-1.666 ± 5.417	-8.843 ± 5.987	0.0007	0.855
	Delayed Recognition (1h)	-5.480 ± 8.715	3.509 ± 4.313	0.0040	0.786	-56.187 ± 20.437	-39.758 ± 23.166	29.832 ± 10.546	22.605 ± 12.219	0.0023	0.555	-10.302 ± 3.714	-7.220 ± 3.218	0.0045	0.625
	Immediate Recall (3min)	1.059 ± 0.856		0.0047	0.456	-0.114 ± 1.467	-0.969 ± 1.512			0.0009	0.526	-0.021 ± 0.489	-0.144 ± 0.501	0.0003	0.855
Delayed Recall (30min)	1.726 ± 0.835		0.0053	0.456	2.395 ± 1.469	1.659 ± 1.510			0.0009	0.526	0.796 ± 0.490	0.914 ± 0.501	0.0027	0.217	

Table 5: Supplementary Table 2.4: Generalized Linear Mixed Model (GLMM) results for EM performances in the Insight-preAD cohort. (Second order interaction)

Test	Measure	Time x Amyloid x Metabolism						P-value
		Coef. $\pm$ SE Year 1	Coef. $\pm$ SE Year 2	Coef. $\pm$ SE Year 1 $\S$	Coef. $\pm$ SE Year 2 $\S$	ES		
MBT	TR List A /16	2.431 $\pm$ 14.236	-16.528 $\pm$ 17.536	-3.210 $\pm$ 7.254	8.362 $\pm$ 9.354	0.0072	0.498	
	TR List B /16	-1.331 $\pm$ 1.089	0.749 $\pm$ 1.095			0.0011	0.569	
	TR B/A	-2.011 $\pm$ 24.446	16.315 $\pm$ 25.412			0.0005	0.900	
	TR A+B /32	6.777 $\pm$ 5.855	-5.438 $\pm$ 6.714	-4.046 $\pm$ 3.056	2.789 $\pm$ 3.637	0.0036	0.645	
	TIP	-0.365 $\pm$ 1.004	-0.185 $\pm$ 1.053			0.0002	0.954	
	Source $\S$	2.753 $\pm$ 2.114	2.637 $\pm$ 2.189			0.0027	0.645	
	FR A+B /32	-12.094 $\pm$ 5.253	-8.737 $\pm$ 5.891	5.971 $\pm$ 3.767	4.787 $\pm$ 3.156	0.0025	0.498	
	TR A+B /32	6.399 $\pm$ 19.236	-3.420 $\pm$ 20.995	-2.984 $\pm$ 10.083	2.433 $\pm$ 11.118	0.0034	0.900	
	FR A+B Delayed /32	-11.756 $\pm$ 7.919	-12.134 $\pm$ 7.932	6.554 $\pm$ 4.174	6.389 $\pm$ 4.216	0.0011	0.645	
	TR A+B Delayed /32	14.940 $\pm$ 8.833	3.817 $\pm$ 10.054	-7.750 $\pm$ 4.635	-1.925 $\pm$ 5.362	0.0038	0.736	
	Source Delayed	-0.288 $\pm$ 2.340	0.355 $\pm$ 2.392			0.0002	0.954	
	Intrusions	-3.086 $\pm$ 1.191	-3.772 $\pm$ 1.139			-0.0041	0.049*	
	Prior List Intrusions	-1.656 $\pm$ 1.720	-2.774 $\pm$ 1.640			0.0005	0.569	
	Extra List Intrusions	-4.682 $\pm$ 1.797	-4.754 $\pm$ 1.610			0.0011	0.049*	
FCSRT	Immediate Recall	23.861 $\pm$ 20.780	5.598 $\pm$ 32.122	-10.537 $\pm$ 10.447	-3.266 $\pm$ 16.702	0.0023	0.645	
	FR /48	0.070 $\pm$ 0.515	-0.338 $\pm$ 0.546			0.0002	0.900	
	TR /48	0.696 $\pm$ 1.147	2.158 $\pm$ 1.397			0.0005	0.636	
	Index of Cueing	1.070 $\pm$ 1.890	2.499 $\pm$ 1.972			0.0009	0.692	
	FR Delayed	-0.376 $\pm$ 0.952	-0.868 $\pm$ 1.016			0.0006	0.900	
DMS-48	TR Delayed	1.476 $\pm$ 2.620	1.395 $\pm$ 3.472			0.0011	0.954	
	Intrusions	-2.965 $\pm$ 1.541	-3.587 $\pm$ 1.946			0.0004	0.498	
	Perseverations	1.781 $\pm$ 1.291	1.911 $\pm$ 1.131			0.0010	0.569	
	Immediate Recognition (3min)	3.583 $\pm$ 12.206	22.335 $\pm$ 14.055	-2.070 $\pm$ 6.297	-13.276 $\pm$ 7.710	0.0030	0.645	
ROCF	Delayed Recognition (1h)	23.967 $\pm$ 8.351	18.365 $\pm$ 9.660	-12.824 $\pm$ 4.335	-10.581 $\pm$ 5.155	0.0094	0.404	
	Immediate Recall (3min)	-0.033 $\pm$ 0.610	0.247 $\pm$ 0.630			0.0002	0.954	
	Delayed Recall (30min)	-1.038 $\pm$ 0.611	-0.852 $\pm$ 0.629			0.0013	0.557	

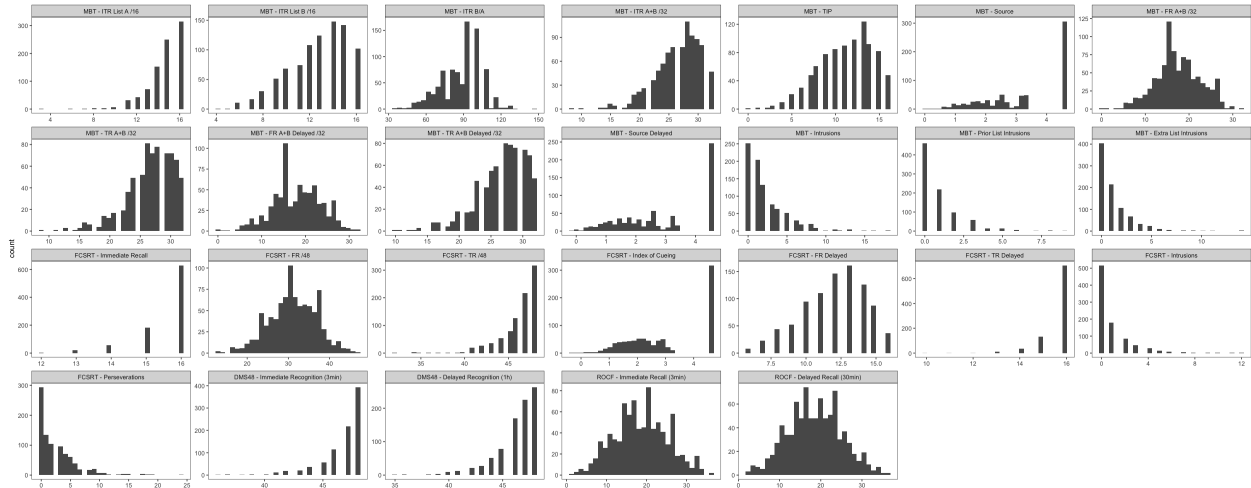


Figure 1: Supplementary Figure 1: Memory tests Histograms



Figure 2: Supplementary Figure 2: Memory tests Histograms by visits



# Travaux et Collaborations

## Articles

### Premier Auteur

Gagliardi, G., Epelbaum, S., Houot, M., Bakardjian, H., Boukadida, L., Revillon, M., Dubois, B., Dalla Barba, G., La Corte, V., and the INSIGHT-PreAD study group (*sous presse*). Which Episodic Memory Performance is Associated with Alzheimer's Disease Biomarkers in Elderly Cognitive Complainers? Evidence from a Longitudinal Observational Study with Four Episodic Memory Tests (Insight-PreAD). *Journal of Alzheimer's Disease*.

Gagliardi, G., La Corte, V., Houot, M., Dubois, B., & Dalla Barba, G. (*soumis*). Cognitive mechanisms of confabulations in Alzheimer's Disease. *Neuropsychology*.

Gagliardi, G., Houot, M., Cacciamani, F., Habert, M.-O., Dubois, B., Epelbaum, S. (*en préparation*). Awareness of Memory Deficits in Asymptomatic at risk for Alzheimer's Disease : the Meta-Memory Ratio.

### Collaborations

Gaubert, S., Raimondo, F., Houot, M., Corsi, M.-C., Naccache, L., Sitt, J. D., Hermann, B., Oudiette, D., Gagliardi, G., Habert, M.-O., Dubois, B., De Vico, F., Bakardjian, H., Epelbaum, S., for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, the MEMENTO study group and the INSIGHT-preAD study group (2019). EEG evidence of compensatory mechanisms in preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, *142*(7), 2096–2112. <https://doi.org/10.1093/brain/awz150>

Ansart, M., Epelbaum, S., Gagliardi, G., Colliot, O., Dormont, D., Dubois, B., ... Insight-PreAD study group. (2019). Reduction of recruitment costs in preclinical AD trials : validation of automatic pre-screening algorithm for brain amyloidosis. *Statistical Methods in Medical Research*, 1–14. <https://doi.org/10.1177/0962280218823036>

Dubois, B., Epelbaum, S., Nyasse, F., Bakardjian, H., Gagliardi, G., Uspenskaya, O., ... Hampel, H. (2018). Cognitive and neuroimaging parameters and brain amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer’s disease (INSIGHT-preAD) : a longitudinal observational study. *Lancet Neurology*, 17(4), 335–346. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30029-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30029-2)

Violon, M., Calso, C., Travers, R., Gagliardi, G., Le Quentrec-Creven, G., Laghi, F., ... Wendland, J. (2018). Validation francophone du Toddler Attention Questionnaire, un questionnaire d’attention des jeunes enfants. *Annales Medico-Psychologiques*, 176(10), 959–966. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2017.08.013>

Teipel, S. J., Cavedo, E., Lista, S., Habert, M.-O., Potier, M.-C., Grothe, M. J., Epelbaum, S., Sambati, L., Gagliardi, G., ... Vlaincu, M. (2018). Effect of Alzheimer’s disease risk and protective factors on cognitive trajectories in subjective memory complainers : An INSIGHT-preAD study. *Alzheimer’s & Dementia*, 14(9), 1126–1136. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.04.004>

Ansart, M., Epelbaum, S., Gagliardi, G., Colliot, O., Dormont, D., Dubois, B., ... Insight-PreAD study group. (2017). Prediction of Amyloidosis from Neuropsychological and MRI Data for Cost Effective Inclusion of Pre-symptomatic Subjects in Clinical Trials. In M. J. Cardoso, T. Arbel, G. Carneiro, T. Syeda-Mahmood, J. M. R. S. Tavares, M. Moradi, ... Z. Lu (Eds.), *DLMIA : International Workshop on Deep Learning in Medical Image Analysis. ML-CDS : International Workshop on Multimodal Learning for Clinical Decision Support* (pp. 357–364). Québec : Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-67558-9>

Cacciamani, F., Tandetnik, C., Gagliardi, G., Bertin, H., Habert, M.-O., Hampel, H., ... Insight-PreAD study group. (2017). Low Cognitive Awareness, but Not

Complaint, is a Good Marker of Preclinical Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59, 753–762. <https://doi.org/10.3233/JAD-170399>

Epelbaum, S., Genthon, R., Cavedo, E., Habert, M. O., Lamari, F., Gagliardi, G., ... Dubois, B. (2017). Preclinical Alzheimer's disease : A systematic review of the cohorts underlying the concept. *Alzheimer's & Dementia*, 13(4), 454–467. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.12.003>

## Posters

### Premier Auteur

Gagliardi, G., La Corte, V., Epelbaum, S., Houot, M., Dubois, B., & Barba, G. D. (2018). Differences in Sensitivity to Amyloidosis for Standard Neuropsychological Memory Tests. *Alzheimer's & Dementia*, 14(7), P924–P925. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.1198>

Gagliardi, G., La Corte, V., Colliot, O., & Barba, G. D. (2017). the Neuropsychological Profile of Alzheimer'S Disease Patients With and Without Confabulations. *Alzheimer's & Dementia*, 13(7), P1396–P1397. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2017.06.2156>

Gagliardi, G., La Corte, V., Epelbaum, S., Bakardjian, H., Habert, M.-O., Hampel, H., ... Barba, G. D. (2016). the Memory Binding Test (Mbt) in Subjects With Subjective Memory Decline (Smd). *Alzheimer's & Dementia*, 12(7), P497. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.984>

### Collaborations

Epelbaum, S., Nyasse, F., Bakardjian, H., Gagliardi, G., Houot, M., Lista, S., ... Dubois, B. (2018). The Neuronal Compensation Model of the Preclinical Stage of Alzheimer'S Disease : Results From the Insight-Pre Ad Study. In *Alzheimer's & Dementia* (Vol. 14, pp. P1051–P1053). London. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.06.2840>



Epelbaum, S., Bertrand, A., Mendes, A., Levy, M., Gagliardi, G., Bertin, H., ... Dubois, B. (2016). Suspected Non-Alzheimer Disease Pathophysiology (Snap) Categorization in the Insight Cohort. *Alzheimer's & Dementia*, 12(7), P1073–P1074. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.06.2246>

## Communications Orales

Gagliardi, G., Houot, M., Cacciamani, F., Habert, M.-O., Dubois, B., Epelbaum, S. (2019, July 16). *Awareness of Memory Deficits in Asymptomatic at risk for Alzheimer's Disease : the Meta-Memory Ratio*. Présentation à l'*Alzheimer's Association International Conference (AAIC)*. Los Angeles, USA.

Gagliardi, G. La Vorte, V., Epelbaum, S., Dubois, B., Dalla Barba, G. (2019, September 27). *Positive Symptoms of Episodic Memory in Alzheimer's Disease, from Preclinical to Dementia Stages*. Présentation au *Massachusetts General Hospital*. Boston, USA.

Gagliardi, G. La Vorte, V., Epelbaum, S., Dubois, B., Dalla Barba, G. (2017, May 16). *The Memory Binding Test (MBT) : a new tool for the Episodic Memory Assessment in subjects with Preclinical Alzheimer's Disease*. Présentation au Séminaire de Recherche du laboratoire Mémoire, Cerveau et Cognition (LMC2). Paris, France.

# Liste des Abréviations, sigles et symboles fréquents

## A

A+ /A- : statut amyloïde positif *versus* négatif.

ACDC : *Awareness for Cognitive Decline Categorization*, Catégorisation de la Conscience d'un Déclin Cognitif.

ADCS-ACC : *Alzheimer Disease Cooperative Study - Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite* (Donohue, Sperling, et al., 2014), score cognitif composite utilisé dans les cohortes étudiant la MA au stade préclinique.

ADNI : *Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*, <https://adni.loni.usc.edu>.

aMCI : *amnestic MCI*, MCI amnésique.

ANOVA : *ANalyse Of VAriance*, test statistique d'analyse de la variance.

ApoE : Apolipoprotéine E.

APP : *Amyloid Precursor Protein*, protéine précurseur de l'amyloïde.

AS : Agés Sains.

AUC : *Area Under the Curve*, Aire sous la Courbe ROC (voir ROC).

## B

BREF : Batterie Rapide d'Efficienc Frontale.

## C

C+ /C++ /C- : syndrome confabulatoire léger, important ou absent respectivement.

CA : Corne d'Ammon (structure hippocampique).

CB : *Confabulation Battery*, Batterie d'évaluation de la Confabulation (Dalla Barba, 1993 ; Dalla Barba & Decaix, 2009 ; Dalla Barba, Brazzarola, et al., 2018 ; Dalla Barba, Guerin, et al., 2018).

CDR : *Clinical Dementia Rating*.

*c.f.* : *confer*, qui invite à se reporter à telle source.

Ch. : Chapitre.

CN : Cognitivement Normal.

CR : *Cognitive Reserve*, Réserve Cognitive. Processus théorique, postulé par Yaakov Stern (Stern, 2002, 2009), par lequel certains patients peuvent compenser une certaine quantité d'atteinte lésionnelle. Cette dernière est notamment favorisée par des facteurs tels que l'éducation, l'activité cognitive continue, le mode de vie.

## D

DCL : Démence à Corps de Lewy.

DLFT : Démence Lobaire Fronto-Temporale.

— vf : DLFT à variante frontale.

DMS48 : *Delayed Matched to Sample test*, 48 items (Barbeau et al., 2004). Épreuve incidente de reconnaissance, évalue la mémoire épisodique visuelle. Recommandée pour l'évaluation des patients atteints de MA ou de MCI.

DNF : Dégénérescences Neuro-Fibrillaires.

DO80 : Dénomination Orale de 80 images (Deloche et al., 1989), Test d'évaluation de la capacité de dénomination langagière.

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux (American Psychiatric Association,

2013).

## E

EEG : Electroencéphalographie.

*e.g.* : *exempli gratia*, littéralement “par la grâce de l'exemple”.

EC : Entraînement Cognitif.

## F

FCSRT : *Free and Cued Selective Reminding Test*, Test du Rappel Libre - Rappel Indiqué /16 items (Grober & Buschke, 1987). Épreuve évaluant la mémoire épisodique verbale, recommandée dans le diagnostic de la MA (Dubois et al., 2007, 2014).

Fig. : Figure.

FR : Fausses Reconnaissances.

## H

H.M. : Henry Gustav Molaison, patient du Dr. William Scoville.

## I

*i.e.* : *id est*, signifie “c'est-à-dire”.

ICM : Institut du Cerveau et de la Moelle épinière.

IM2A : Institut de la Mémoire et de la Maladie d'Alzheimer.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

— s : IRM structurelle.

— f : IRM fonctionnelle.

IWG : *International Working Group*, Groupe de Travail International sur la MA.

**L**

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien.

LTP : *Long Term Potentiation*, Potentialisation à Long Terme.

**M**

MA : Maladie d'Alzheimer (/AD : *Alzheimer's Disease*).

MBT : *Memory Binding Test* (Buschke et al., 2017; Gramunt et al., 2016; Mowrey et al., 2016, 2018), anciennement connu en tant que *Memory Capacity Test* (MCT). Épreuve expérimentale de mémoire épisodique verbale, notamment conçue pour l'étude des participants à des stades précoces d'une pathologie Alzheimer.

MCI : *Mild Cognitive Impairment*, Trouble Cognitif Léger.

MCTT : *Memory, Consciousness and Temporality Theory*.

ME : Mémoire Épisodique.

MMR : *Meta-Memory Ratio*.

MMSE : *Mini-Mental State Examination* (Folstein et al., 1975), examen synthétique pour rendre compte de l'efficacité cognitive globale des patients.

MTL : *Medial Temporal Lobe*, lobe temporal médian.

MSDR : *Mean-to-Standard Deviation Ratio*.

MTL : *Medial Temporal Lobe*, Lobe Temporal Médian.

**N**

N+ / N- : Neurodégénérescence significative (N+) ou non (N-).

NIA-AA : *National Institute on Aging - Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*.

NINCDS-ADRDA : *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke /Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*.

## P

PFC : cortex préfrontal.

PLS : *Partial Least Square*, Régression des moindres carrés partiels.

— -DA : *PLS-Discriminant Analysis*.

PM47 : *Progressive Matrices*.

PS1 / PS2 : préséniline-1 / préséniline-2.

P-Tau : Tau Phosphorylée.

## R

RC : Réhabilitation Cognitive.

R/K : *Remember-Know*.

RI : Rappel Indiqué.

RL : Rappel Libre.

RL-RI/16 : Rappel Libre - Rappel Indiqué à 16 items (voir FCSRT).

ROC : *Receiver Operating Characteristic*.

ROCF : *Rey-Osterrieth Complex Figure procedure* (Fasteneau et al., 1999; Osterrieth, 1944; Rey, 1941). Épreuve incidente de mémoire épisodique visuelle. Très chargée en composante exécutive, notamment sur les aspects de planification.

ROI / ROIs : *Region(s) Of Interest*, Régions d'Intérêt en Imagerie Cérébrale.

RT : Rappel Total.

## S

SC : Stimulation Cognitive.

SCD : *Subjective Cognitive Decline*, Plainte cognitive subjective (i.e. en l'absence d'une atteinte objective).

SUVr : *Standardized Uptake Value ratio*.

## T

TEP : Tomographie par Émission de Positrons.

— FDG : TEP - fluorodésoxyglucose.

TMT : *Trail Making Test*, test utilisé pour évaluer la flexibilité mentale au sein du fonctionnement exécutif. Ici proposé dans sa version GREFEX (Meulemans, 2008).

TNC : Troubles Neuro-Cognitif.

T-Tau : Tau Totale.

## W

WAIS : *Wechsler Adult Intelligence Scale*.

WMS : *Wechsler Memory Scale*.

## Autre

<sup>18</sup>F : fluorodésoxyglucose.

# Bibliographie

Abdi, H. (2010). Partial least squares regression and projection on latent structure regression (PLS Regression). *Wiley Interdisciplinary Reviews : Computational Statistics*, 2(1), 97–106.

Abdi, H., & Williams, L. J. (2013). Partial Least Squares Methods : Partial Least Squares Correlation and Partial Least Square Regression. In *Comprehensive toxicology* (Vols. 5-15, pp. 549–579). Elsevier.

Acket, B., Lemesle, B., Puel, M., & Pariente, J. (2009). Que reste-t-il du MCI en 2009 ?

Addis, D. R., & Tippett, L. J. (2004). Memory of myself : Autobiographical memory and identity in Alzheimer's disease. *Memory*, 12(1), 56–74.

Addis, D. R., Wong, A. T., & Schacter, D. L. (2007). Remembering the past and imagining the future : Common and distinct neural substrates during event construction and elaboration. *Neuropsychologia*, 45(7), 1363–1377.

Aimé, X., Charlet, J., Maillet, D., & Belin, C. (2015). L'intelligence artificielle à la rencontre de la neuropsychologie : mémoire sémantique, vieillissement normal et pathologique. *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 13(1), 88–96.

Aisen, P. S., Gauthier, S., Ferris, S. H., Saumier, D., Haine, D., Garceau, D., Duong, A., et al. (2011). Tramiprosate in mild-to-moderate Alzheimer's disease - A randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-centre study (the alphase study). *Archives of Medical Science*, 7(1), 102–111.

Akobeng, A. K. (2007). Understanding diagnostic tests 3 : Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*,



96(5), 644–647.

Al-Aloucy, M. J., Cotteret, R., Thomas, P., Volteau, M., Benmaou, I., & Dalla Barba, G. (2011). Unawareness of memory impairment and behavioral abnormalities in patients with Alzheimer's disease : Relation to professional health care burden. *Journal of Nutrition, Health and Aging*, 15(5), 356–360.

Alberini, C. M. (2011). The Role of Reconsolidation and the Dynamic Process of Long-Term Memory Formation and Storage. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 5(March), 1–10.

Albert, M. S., DeKosky, S. T., Dickson, D., Dubois, B., Feldman, H. H., Fox, N. C., Gamst, A., et al. (2011). The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia the journal of the Alzheimers Association*, 7(3), 270–279. Department of Neurology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA. malbert9@jhmi.edu ; Elsevier Science Inc.

Albert, M., Zhu, Y., Moghekar, A., Mori, S., Miller, M. I., Soldan, A., Pettigrew, C., et al. (2018). Predicting progression from normal cognition to mild cognitive impairment for individuals at 5 years. *Brain*, 141(3), 877–887.

Albright, T. D., Jessell, T. M., Kandel, E. R., & Posner, M. I. (2000). Neural Science : A Century of Progress and the Mysteries that Remain. *Neuron*, 25(1), S1–S55.

Alford, S., Patel, D., Perakakis, N., & Mantzoros, C. S. (2018). Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease : weighing the evidence. *Obesity Reviews*, 19(2), 269–280.

Allain, P., & Le Gall, D. (2008). Approche théorique des fonctions exécutives. In O. Godefroy & GREFEX (Eds.), *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques* (pp. 9–42). Marseille : Solal.

Alzheimer, A. (1907). Uber eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allgemeine Zeitschrift fuer Psychiatrie*, 64, 146–148.

Amariglio, R. E., Becker, J. A., Carmasin, J., Wadsworth, L. P., Lorus, N., Sul-

livan, C., Maye, J. E., et al. (2012). Subjective cognitive complaints and amyloid burden in cognitively normal older individuals. *Neuropsychologia*, *50*(12), 2880–2886. Elsevier.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). American Psychiatric Association.

Amieva, H., Andrieu, S., Berr, C., Buée, L., Checler, F., Clément, S., Dartigues, J.-F., et al. (2007). *Maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux*. Inserm ; Inserm.

Amieva, H., Carcaillon, L., Rouze L'Alzit-Schuermans, P., Millet, X., Dartigues, J.-F., & Fabrigoule, C. (2007). Test de rappel libre/rappel indicé à 16 items : normes en population générale chez des sujets âgés issues de l'étude des 3 Cités. *Revue Neurologique*, *163*(2), 205–221.

Amieva, H., Le Goff, M., Millet, X., Orgogozo, J. M., Pérès, K., Barberger-Gateau, P., Jacqmin-Gadda, H., et al. (2008). Prodromal Alzheimer ' s Disease : Successive Emergence of the Clinical Symptoms. *Annals of Neurology*, *64*, 492–498.

Amieva, H., Mokri, H., Le Goff, M., Meillon, C., Jacqmin-Gadda, H., Foubert-Samier, A., Orgogozo, J. M., et al. (2014). Compensatory mechanisms in higher-educated subjects with Alzheimer's disease : A study of 20 years of cognitive decline. *Brain*, *137*(4), 1167–1175.

Amieva, H., Robert, P. H., Grandoulier, A. S., Meillon, C., De Rotrou, J., Andrieu, S., Berr, C., et al. (2016). Group and individual cognitive therapies in Alzheimer's disease : The ETNA3 randomized trial. *International Psychogeriatrics*, *28*(5), 707–717.

Anderson, M. C., & Hanslmayr, S. (2014). Neural mechanisms of motivated forgetting. *Trends in cognitive sciences*, *18*(6), 279–92. Elsevier Ltd.

Anderson, M. C., Ochsner, K. N., Buhl, B., Cooper, J., Robertson, E., Gabrieli, S. W., Glover, G. H., et al. (2004). Neural mechanisms underlying the suppression of unwanted memories. *Science*, *303*(January), 232–235.

Andrews, K. A., Frost, C., Modat, M., Cardoso, M. J., Rowe, C. C., Villemagne,

V., Fox, N. C., et al. (2016). Neurobiology of Aging Acceleration of hippocampal atrophy rates in asymptomatic amyloidosis. *Neurobiology of Aging*, *39*, 99–107. Elsevier.

Annese, J., Schenker-Ahmed, N. M., Bartsch, H., Maechler, P., Sheh, C., Thomas, N., Kayano, J., et al. (2014). Postmortem examination of patient H.M.'s brain based on histological sectioning and digital 3D reconstruction. *Nature Communications*, *5*(1), 3122. Nature Publishing Group.

Ansart, M., Epelbaum, S., Gagliardi, G., Colliot, O., Dormont, D., Dubois, B., Hampel, H., et al. (2019). Reduction of recruitment costs in preclinical AD trials : validation of automatic pre-screening algorithm for brain amyloidosis. *Statistical Methods in Medical Research*, 1–14.

Ansart, M., Epelbaum, S., Gagliardi, G., Colliot, O., Dormont, D., Dubois, B., Hampel, H., et al. (2017). Prediction of Amyloidosis from Neuropsychological and MRI Data for Cost Effective Inclusion of Pre-symptomatic Subjects in Clinical Trials. In M. J. Cardoso, T. Arbel, G. Carneiro, T. Syeda-Mahmood, J. M. R. Tavares, M. Moradi, A. Bradley, et al. (Eds.), *DLMIA : International workshop on deep learning in medical image analysis. ml-cds : International workshop on multimodal learning for clinical decision support* (pp. 357–364). Québec : Springer International Publishing.

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.

Apostolova, L. G., & Thompson, P. M. (2008). Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *46*(6), 1597–1612.

Apostolova, L. G., Dinov, I. D., Dutton, R. A., Hayashi, K. M., Toga, A. W., Cummings, J. L., & Thompson, P. M. (2006). 3D comparison of hippocampal atrophy in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Brain*, *129*(11), 2867–2873.

Apostolova, L. G., Mosconi, L., Thompson, P. M., Green, A. E., Hwang, K. S.,

Ramirez, A., Mistur, R., et al. (2010). Subregional hippocampal atrophy predicts Alzheimer's dementia in the cognitively normal. *Neurobiology of Aging*, *31*(7), 1077–1088. Elsevier Inc.

Apostolova, L. G., Risacher, S. L., Duran, T., Stage, E. C., Goukasian, N., West, J. D., Do, T. M., et al. (2018). Associations of the Top 20 Alzheimer Disease Risk Variants With Brain Amyloidosis. *JAMA Neurology*, *46*(202), 1–14.

Arenaza-Urquijo, E. M., Bejanin, A., Gonneaud, J., Wirth, M., La Joie, R., Mutlu, J., Gaubert, M., et al. (2017). Association between educational attainment and amyloid deposition across the spectrum from normal cognition to dementia : neuroimaging evidence for protection and compensation. *Neurobiology of Aging*, *59*, 72–79. Elsevier Inc.

Aristote. (1847). *Traité De la Mémoire et de la Réminiscence*. In J. B. Saint-Hilaire (Ed.), *Psychologies d'Aristote. opuscules* (pp. 1–8). Paris : Dumont.

Arnau, J., Bono, R., Balluerka, N., & Gorostiaga, A. (2010). General Linear Mixed Model for Analysing Longitudinal Data in Developmental Research. *Perceptual and Motor Skills*, *110*(2), 547–566.

Arvanitakis, Z., Leurgans, S. E., Wang, Z., Wilson, R. S., Bennett, D. a, & Schneider, J. a. (2011). Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons. *Annals of Neurology*, *69*(2), 320–327. Rush Alzheimer's Disease Center, Chicago, IL, USA.

Atkinson, A. J., Colburn, W. A., DeGruttola, V. G., DeMets, D. L., Downing, G. J., Hoth, D. F., Oates, J. A., et al. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints : Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *69*(3), 89–95.

Atkinson, R., & Shiffrin, R. (1968). Human Memory : A Proposed System and its Control Processes. In K. Spence & J. T. Spence (Eds.), *The psychology of learning and motivation* (Vol. 2, pp. 89–195). New-York City : Academic Press.

Attali, E., De Anna, F., Dubois, B., & Dalla Barba, G. (2009). Confabulation in Alzheimer's disease : poor encoding and retrieval of over-learned information.

*Brain : a journal of neurology*, 132(Pt 1), 204–12.

Augustinack, J. C., Kouwe, A. J. van der, Salat, D. H., Benner, T., Stevens, A. A., Annese, J., Fischl, B., et al. (2014). H.M.'s contributions to neuroscience : A review and autopsy studies. *Hippocampus*, 24(11), 1267–1286.

Bachurin, S. O., Gavrilova, S. I., Samsonova, A., Barreto, G. E., & Aliev, G. (2017). Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease : Contemporary approaches to diagnostics and pharmacological intervention. *Pharmacological Research*. Elsevier Ltd.

Baddeley, a. (2000). The episodic buffer : a new component of working memory? *Trends in cognitive sciences*, 4(11), 417–423.

Baddeley, A. (2003). Working memory : looking back and looking forward. *Nature reviews. Neuroscience*, 4(10), 829–39.

Baddeley, A. (2010). Working memory. *Current Biology*, 20(4), 279–386.

Baddeley, A. D., & Hitch, G. (1974). Working Memory. In (pp. 47–89).

Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1994). Developments in the concept of working memory. *Neuropsychology*, 8(4), 485–493.

Bahar-Fuchs, A., Clare, L., & Woods, B. (2013). Cognitive training and cognitive rehabilitation for persons with mild to moderate dementia of the Alzheimer's or vascular type : a review. *Alzheimer's research & therapy*, 5(4), 35.

Baker, J. E., Lim, Y. Y., Jaeger, J., Ames, D., Lautenschlager, N. T., Robertson, J., Pietrzak, R. H., et al. (2018). Episodic memory and learning dysfunction over an 18-month period in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 65(3), 977–988.

Baker, J. E., Lim, Y. Y., Pietrzak, R. H., Hassenstab, J., Snyder, P. J., Masters, C. L., & Maruff, P. (2017). Cognitive impairment and decline in cognitively normal older adults with high amyloid- $\beta$  : A meta-analysis. *Alzheimer's and Dementia : Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, 6, 108–121.

Bakota, L., & Brandt, R. (2016). Tau Biology and Tau-Directed Therapies for Alzheimer's Disease. *Drugs*, 76(3), 301–313. Springer International Publishing.

Barbeau, E. J., Didic, M., Tramonì, E., Felician, O., Joubert, S., Sontheimer,

A., Ceccaldi, M., et al. (2004). Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology*, *62*(8), 1317–1322.

Barbeau, E. J., Ranjeva, J. P., Didic, M., Confort-Gouny, S., Felician, O., Soulier, E., Cozzone, P. J., et al. (2008). Profile of memory impairment and gray matter loss in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, *46*(4), 1009–1019.

Barker, M., & Rayens, W. (2003). Partial least squares for discrimination. *Journal of Chemometrics*, *17*(3), 166–173.

Barnes, D. E., & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*, *10*(9), 819–828.

Barnett, S. M., & Ceci, S. J. (2002). When and where do we apply what we learn? A taxonomy for far transfer. *Psychological bulletin*, *128*(4), 612–637.

Barulli, D., & Stern, Y. (2013). Efficiency, capacity, compensation, maintenance, plasticity : Emerging concepts in cognitive reserve. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(10), 502–509.

Bateman, R., Xiong, C., Benzinger, T. L. S., Fagan, A. M., Goate, A., Fox, N. C., Marcus, D. S., et al. (2012). Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *The New England Journal of Medicine*, *367*(9), 795–804.

Baudic, S., Dalla Barba, G., Thibaudet, M. C., Smagghe, A., Remy, P., & Traykov, L. (2006). Executive function deficits in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *21*(1), 15–21.

Baumgart, M., Snyder, H. M., Carrillo, M. C., Fazio, S., Kim, H., & Johns, H. (2015). Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia : A population-based perspective. *Alzheimer's and Dementia*, *11*(6), 718–726. Elsevier Inc.

Bell, W. R., An, Y., Kageyama, Y., English, C., Rudow, G. L., Pletnikova, O., Thambisetty, M., et al. (2019). Neuropathologic, genetic, and longitudinal cognitive profiles in primary age-related tauopathy (PART) and Alzheimer's disease.

*Alzheimer's and Dementia*, 15(1), 8–16. Elsevier Inc.

Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate : A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society : Series B (Methodological)*, 57(1), 289–300.

Benna, M. K., & Fusi, S. (2016). Computational principles of synaptic memory consolidation. *Nature Neuroscience*, 19(12), 1697–1706. Nature Publishing Group.

Bennett, D. A., Wilson, R., Schneider, J., Evans, D., Leon, C. M. de, Arnold, S., Barnes, L., et al. (2003). Education Modifies The Relation of AD Pathology to Level of Cognitive Function in Older Persons. *Neurology*, 60, 1909–1915.

Bennett, S., & Thomas, A. J. (2014). Depression and dementia : Cause, consequence or coincidence? *Maturitas*, 79(2), 184–190. Elsevier Ireland Ltd.

Bergson, H. (1896). *Matière et Mémoire*. Paris : Félix Alcan.

Bergson, H. (2018). *Histoire des théories de la mémoire. Cours au Collège de France 1903-1904* (1st ed., p. 384). Paris : Presses Universitaires de France.

Berlau, D. J., Corrada, M. M., Head, E., & Kawas, C. H. (2009). ApoE  $\epsilon$ 2 is associated with intact cognition but increased Alzheimer pathology in the oldest old. *Neurology*, 72(9), 829–834.

Berlyne, N. (1972). Confabulation. *The British Journal of Psychiatry*, 120(554), 31–39.

Berrios, G. E. (1990). Alzheimer 's disease : A Conceptual History. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 5, 355–365.

Bertoux, M., Souza, L. C. de, Corlier, F., Lamari, F., Bottlaender, M., Dubois, B., & Sarazin, M. (2013). Two Distinct Amnesic Profiles in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia. *Biological psychiatry*, (May 2007), 1–7. Elsevier.

Bertram, L., & Tanzi, R. E. (2019). Alzheimer disease risk genes : 29 and counting. *Nature Reviews Neurology*, 15(april), 191–192.

Besser, L. M., Crary, J. F., Mock, C., & Kukull, W. A. (2017). Comparison of symptomatic and asymptomatic persons with primary age-related tauopathy. *Neurology*, 89(16), 1707–1715.

Besser, L. M., Mock, C., Teylan, M. A., Hassenstab, J., Kukull, W. A., &

Crary, J. F. (2019). Differences in cognitive impairment in primary age-related tauopathy versus Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *78*(3), 219–228.

Bhutani, G. E., Montaldi, D., Brooks, D. N., & McCulloch, J. (1992). A Neuropsychological Investigation Into Frontal Lobe Involvement in Dementia of the Alzheimer Type. *Neuropsychology*, *6*(3), 211–224.

Biessels, G. J. (2014). Capitalising on modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, *13*(8), 752–753. Elsevier Ltd.

Binetti, G., Magni, E., Padovani, A., Cappa, S. F., Bianchetti, A., & Trabucchi, M. (1996). Executive dysfunction in early Alzheimer's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *60*(1), 91–93.

Biran, M. F. P. G. de. (1802). *Influence de l'Habitude sur la Faculté de Penser* (p. 402). Paris : Henricks.

Bisiacchi, P. S., Borella, E., Bergamaschi, S., Carretti, B., & Mondini, S. (2008). Interplay between memory and executive functions in normal and pathological aging. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *30*(6), 723–733.

Blennow, K., Dubois, B., Fagan, A. M., Lewczuk, P., De Leon, M. J., & Hampel, H. (2015). Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *11*(1), 58–69. Elsevier Inc.

Bloom, G. S. (2014). Amyloid- $\beta$  and Tau The Trigger and Bullet in Alzheimer Disease Pathogenesis. *JAMA Neurology*, *71*(4), 505.

Bolker, B. M., Brooks, M. E., Clark, C. J., Geange, S. W., Poulsen, J. R., Stevens, M. H. H., & White, J. S. S. (2009). Generalized linear mixed models : a practical guide for ecology and evolution. *Trends in Ecology and Evolution*, *24*(3), 127–135.

Bolker, B. M., Brooks, M., Gardner, B., Lennert, C., & Minami, M. (2012). Owls example : a zero-inflated, generalized linear mixed model for count data.

Bondi, M. W., Edmonds, E. C., & Salmon, D. P. (2017). Alzheimer's Disease : Past, Present, and Future. *Journal of the International Neuropsychological Society*,



23(9-10), 818–831.

Bonin, R. P., & De Koninck, Y. (2015). Reconsolidation and the regulation of plasticity : moving beyond memory. *Trends in Neurosciences*, 38(6), 336–344. Elsevier Ltd.

Bookbinder, S. H., & Brainerd, C. J. (2016). Emotion and false memory : The context–content paradox. *Psychological Bulletin*, 142(12), 1315–1351.

Bos, I., Vos, S. J., Frölich, L., Kornhuber, J., Wiltfang, J., Maier, W., Peters, O., et al. (2017). The frequency and influence of dementia risk factors in prodromal Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, 56, 33–40.

Bowen, D. M., Smith, C. B., White, P., Carrasco, L. H., Gedye, J. L., Flack, R. H., & Davison, A. N. (1977). Chemical Pathology of the Organic Dementias. *Brain*, 100(3), 427–453.

Bowen, D. M., Smith, C. B., White, P., Goodhardt, M. J., Spillane, J. A., Flack, R. H., & Davison, A. N. (1977). Chemical pathology of the organic dementias : I. Validity of biochemical measurements on human post-mortem brain specimens. *Brain*, 100(3), 397–426.

Braak, E., Braak, H., & Mandelkow, E.-M. (1994). A sequence of cytoskeleton changes related to the formation of neurofibrillary tangles and neuropil threads. *Acta Neuropathologica*, 87(6), 554–567.

Braak, H., & Braak, E. (1991). Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica*, 82, 239–259.

Braak, H., & Del Tredici, K. (2004). Alzheimer’s disease : Intraneuronal alterations precede insoluble amyloid- $\beta$  formation. *Neurobiology of Aging*, 25(6), 713–718.

Braak, H., Thal, D. R., Ghebremedhin, E., & Del Tredici, K. (2011). Stages of the Pathologic Process in Alzheimer Disease : Age Categories From 1 to 100 Years. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 70(11), 960–969.

Braak, H., Zetterberg, H., Del Tredici, K., & Blennow, K. (2013). Intraneuronal tau aggregation precedes diffuse plaque deposition, but amyloid- $\beta$  changes occur before increases of tau in cerebrospinal fluid. *Acta Neuropathologica*, 126(5), 631–

641.

Bray, S., Almas, R., Arnold, A. E. G. F., Iaria, G., & MacQueen, G. (2015). Intraparietal Sulcus Activity and Functional Connectivity Supporting Spatial Working Memory Manipulation. *Cerebral Cortex*, *25*(5), 1252–1264.

Brewin, C. R., & Andrews, B. (2017). Creating Memories for False Autobiographical Events in Childhood : A Systematic Review. *Applied Cognitive Psychology*, *31*(1), 2–23.

Brier, M. R., Thomas, J. B., Snyder, A. Z., Benzinger, T. L., Zhang, D., Raichle, M. E., Holtzman, D. M., et al. (2012). Loss of Intranetwork and Internetwork Resting State Functional Connections with Alzheimer’s Disease Progression. *Journal of Neuroscience*, *32*(26), 8890–8899.

Brinkman, S. D., & Gershon, S. (1983). Measurement of cholinergic drug effects on memory in alzheimer’s disease. *Neurobiology of Aging*, *4*(2), 139–145.

Brooks, B. L., Weaver, L. E., & Scialfa, C. T. (2006). Does Impaired Executive Functioning Differentially Impact Verbal Memory Measures in Older Adults with Suspected Dementia? *The Clinical Neuropsychologist*, *20*(2), 230–242.

Brooks, M. E., Kristensen, K., Benthem, K. J. V., Magnusson, A., Berg, C. W., Nielsen, A., Skaug, H. J., et al. (2017). Modeling zero-inflated count data with glmmTMB. *Ecological Modelling*, 1–14.

Brooks, Mollie, E., Kristensen, K., Benthem, Koen, J., V., Magnusson, A., Berg, Casper, W., Nielsen, A., Skaug, Hans, J., et al. (2017). glmmTMB Balances Speed and Flexibility Among Packages for Zero-inflated Generalized Linear Mixed Modeling. *The R Journal*, *9*(2), 378.

Brothers, H. M., Gosztyla, M. L., & Robinson, S. R. (2018). The physiological roles of amyloid- $\beta$  peptide hint at new ways to treat Alzheimer’s disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *10*(APR), 1–16.

Bruce, D. (2001). Fifty Years Since Lashley’s In Search of the Engram : Refutations and Conjectures. *Journal of the History of the Neurosciences*, *10*(3), 308–318.

Bruijn, R. F. de, Bos, M. J., Portegies, M. L., Hofman, A., Franco, O. H.,

Koudstaal, P. J., & Ikram, M. A. (2015). The potential for prevention of dementia across two decades : The prospective, population-based Rotterdam Study. *BMC Medicine*, *13*(1), 1–8. BMC Medicine.

Bruner, J. S. (1969). Modalities of Memory. In G. A. Talland & N. C. Waugh (Eds.), *The pathology of memory* (pp. 253–259). New-York City : Academic Press.

Buckner, R. L. (2004). Memory and executive function in aging and AD : Multiple factors that cause decline and reserve factors that compensate. *Neuron*, *44*(1), 195–208.

Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Confabulation and the Control of Recollection. *Memory*, *4*(4), 359–412.

Burnham, S. C., Bourgeat, P., Doré, V., Savage, G., Brown, B., Laws, S., Maruff, P., et al. (2016). Clinical and cognitive trajectories in cognitively healthy elderly individuals with suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP) or Alzheimer's disease pathology : a longitudinal study. *The Lancet Neurology*, *15*(10), 1044–1053.

Burstein, A. H., Brantley, S. J., Dunn, I., Altstiel, L. D., & Schmith, V. (2019). Assessment of Azeliragon QTc Liability Through Integrated, Model-Based Concentration QTc Analysis. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, *8*(4), 426–435.

Burstein, A. H., Sabbagh, M., Andrews, R., Valcarce, C., Dunn, I., & Altstiel, L. (2018). Slowing of Loss of Cognition in Mild Alzheimer ' s Disease. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *5*(2), 149–154.

Buschke, H., Mowrey, W. B., Ramratan, W. S., Zimmerman, M. E., Loewenstein, D. A., Katz, M. J., & Lipton, R. B. (2017). Memory binding test distinguishes amnesic mild cognitive impairment and dementia from cognitively normal elderly. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *32*(1), 29–39.

Butters, N., Granholm, E., Salmon, D. P., Grant, I., & Wolfe, J. (1987). Episodic and semantic memory : a comparison of amnesic and demented patients. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *9*(5), 479–97.

Byers, A. L., & Yaffe, K. (2011). Depression and risk of developing dementia.

*Nature Reviews Neurology*, 7(6), 323–331. Nature Publishing Group.

Cabeza, R. (2002). Hemispheric asymmetry reduction in older adults : The HAROLD model. *Psychology and Aging*, 17(1), 85–100.

Cabeza, R., & Nyberg, L. (2000). Imaging Cognition II : An Empirical Review of 275 PET and fMRI Studies. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12(1), 1–47.

Cacciamani, F., Tandetnik, C., Gagliardi, G., Bertin, H., Habert, M.-O., Hampel, H., Boukadida, L., et al. (2017). Low Cognitive Awareness, but Not Complaint, is a Good Marker of Preclinical Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59, 753–762.

Calafate, S., Buist, A., Miskiewicz, K., Vijayan, V., Daneels, G., Strooper, B. D., Wit, J. D., et al. (2015). Synaptic Contacts Enhance Cell-to-Cell Tau Report Synaptic Contacts Enhance Cell-to-Cell Tau Pathology Propagation. *CellReports*, 11(8), 1176–1183. The Authors.

Califf, R. M. (2018). Biomarker definitions and their applications. *Experimental Biology and Medicine*, 243(3), 213–221.

Calso, C., Besnard, J., & Allain, P. (2016). Le vieillissement normal des fonctions cognitives frontales. *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 14(1), 77–85.

Cammissuli, D. M., Danti, S., Bosinelli, F., & Cipriani, G. (2016). Non-pharmacological interventions for people with Alzheimer's Disease : A critical review of the scientific literature from the last ten years. *European Geriatric Medicine*, 7(1), 57–64. Elsevier Masson SAS.

Canter, R. G., Penney, J., & Tsai, L.-h. (2016). The road to restoring neural circuits for the treatment of Alzheimer's disease. *Nature*, 539, 187–196.

Cardinal, R. N., Parkinson, J. A., Hall, J., & Everitt, B. J. (2002). Emotion and motivation : the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(3), 321–352.

Carlesimo, G. a, & Costa, A. (2011). An introduction to the special issue on the neuropsychology of prospective memory. *Neuropsychologia*, 49(8), 2143–6.

Casaletto, K. B., Marx, G., Dutt, S., Neuhaus, J., Saloner, R., Kritikos, L.,

Miller, B., et al. (2017). Is “Learning” episodic memory? Distinct cognitive and neuroanatomic correlates of immediate recall during learning trials in neurologically normal aging and neurodegenerative cohorts. *Neuropsychologia*, *102*(May), 19–28. Elsevier Ltd.

Chang, Y.-l., Jacobson, M. W., Fennema-Notestine, C., Hagler, D. J., Jennings, R. G., Dale, A. M., & McEvoy, L. K. (2010). Level of Executive Function Influences Verbal Memory in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Predicts Prefrontal and Posterior Cingulate Thickness. *Cerebral Cortex*, *20*(6), 1305–1313.

Chaudhuri, R., & Fiete, I. (2016). Computational principles of memory. *Nature Neuroscience*, *19*(3), 394–403.

Cheng, Y.-w., Chen, T.-f., & Chiu, M.-j. (2017). From mild cognitive impairment to subjective cognitive decline : conceptual and methodological evolution. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *13*, 491–498.

Chevignard, M., Taillefer, C., Picq, C., & Pradat-Diehl, P. (2008). [Ecological assessment of executive functions in a patient with acquired brain injury]. *Annales de réadaptation et de médecine physique : revue scientifique de la Société française de rééducation fonctionnelle de réadaptation et de médecine physique*, *51*(2), 74–83.

Chételat, G., La, R., Villain, N., & Perrotin, A. (2013). Clinical Amyloid imaging in cognitively normal individuals, at-risk populations and preclinical Alzheimer’s disease. *NeuroImage : Clinical*, *2*, 356–365. The Authors.

Cipriani, G., Dolciotti, C., Picchi, L., & Bonuccelli, U. (2011). Alzheimer and his disease : A brief history. *Neurological Sciences*, *32*(2), 275–279.

Clare, L. (2003). Managing threats to self : Awareness in early stage Alzheimer’s disease. *Social Science and Medicine*, *57*(6), 1017–1029.

Clare, L., Marková, I. S., Roth, I., & Morris, R. G. (2011). Awareness in Alzheimer’s disease and associated dementias : Theoretical framework and clinical implications. *Aging & Mental Health*, *15*(8), 936–944.

Clark, C. M., Schneider, J. A., Bedell, B. J., Beach, T. G., Bilker, W. B., Mintun, M. A., Pontecorvo, M. J., et al. (2011). Use of Florbetapir-PET for Imaging

$\beta$ -Amyloid Pathology. *Journal of American Medical Association*, 305(3), 275–283.

Clark, L. R., Racine, A. M., Kosciak, R. L., Okonkwo, O. C., Engelman, C. D., Carlsson, C. M., Asthana, S., et al. (2016). Beta-amyloid and cognitive decline in late middle age : Findings from the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention study. *Alzheimer's & Dementia*, 12(7), 805–814. Elsevier Inc.

Clark, R. E. (2017). A History and Overview of the Behavioral Neuroscience of Learning and Memory. In R. E. Clark & S. J. Martin (Eds.), *Behavioral neuroscience of learning and memory* (pp. 1–11). Springer International Publishing.

Cnaan, A., Laird, N. M., & Slasor, P. (2005). Mixed Models : Using the General Linear Mixed Model to Analyse Unbalanced Repeated Measures and Longitudinal Data. *Tutorials in Biostatistics*, 2, 127–158.

Cohen, N. J., & Squire, L. R. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia : dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210(4466), 207–210.

Cooper, C., Li, R., Lyketsos, C., & Livingston, G. (2013). Treatment for mild cognitive impairment : Systematic review. *British Journal of Psychiatry*, 203(4), 255–264.

Cooper, J. M., Shanks, M. F., & Venneri, A. (2006). Provoked confabulations in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 44, 1697–1707.

Coric, V., Van Dyck, C. H., Salloway, S., Andreasen, N., Brody, M., Richter, R. W., Soininen, H., et al. (2012). Safety and tolerability of the  $\gamma$ -secretase inhibitor avagacestat in a phase 2 study of mild to moderate Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 69(11), 1430–1440.

Corkin, S. (2002). What's new with the amnesic patient H.M.? *Nature Reviews Neuroscience*, 3(2), 153–160.

Costafreda, S. G., Fu, C. H., Lee, L., Everitt, B., Brammer, M. J., & David, A. S. (2006). A systematic review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency : Role of the left inferior frontal gyrus. *Human Brain Mapping*, 27(10), 799–810.

Craik, F. I., & Lockhart, R. S. (1972). Levels of Processing : A Framework for

Memory Research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, 11, 671–684.

Crary, J. (2016). Primary age-related tauopathy and the amyloid cascade hypothesis : the exception that proves the rule? *Journal of Neurology and Neuro-medicine*, 1(6), 53–57.

Crary, J. F., Trojanowski, J. Q., Schneider, J. A., Abisambra, J. F., Abner, E. L., Alafuzoff, I., Arnold, S. E., et al. (2014). Primary age-related tauopathy (PART) : a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathologica*, 128(6), 755–766.

Craver, C. F., Kwan, D., Steindam, C., & Rosenbaum, R. S. (2014). Individuals with episodic amnesia are not stuck in time. *Neuropsychologia*, 57, 191–195. Elsevier.

Crocco, E. A., Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., Alperin, N., Czaja, S. J., Harvey, P. D., Sun, X., et al. (2018). A novel cognitive assessment paradigm to detect Pre-mild cognitive impairment (PreMCI) and the relationship to biological markers of Alzheimer’s disease. *Journal of Psychiatric Research*, 96, 33–38.

Crowell, T. A., Luis, C. A., Vanderploeg, R. D., Schinka, J. A., & Mullan, M. (2002). Memory Patterns and Executive Functioning in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer’s Disease. *Aging, Neuropsychology, and Cognition*, 9(4), 288–297.

Crystal, J. D. (2013). Remembering the past and planning for the future in rats. *Behavioural Processes*, 93, 39–49. Elsevier B.V.

Crystal, J. D., & Wilson, A. G. (2015). Prospective memory : A comparative perspective. *Behavioural Processes*, 112, 88–99. Elsevier B.V.

Cummings, J. L., Cohen, S., Dyck, C. H. van, Brody, M., Curtis, C., Cho, W., Ward, M., et al. (2018). Abby. A phase 2 randomized trial of crenezumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology*, 90(21), e1889–e1897.

Cummings, J., Aisen, P. S., Dubois, B., Frölich, L., Jack, C. R., Jones, R. W., Morris, J. C., et al. (2016). Drug development in Alzheimer’s disease : The path to 2025. *Alzheimer’s Research and Therapy*, 8(1), 1–12. Alzheimer’s Research &

Therapy.

Cummings, J., Blennow, K., Johnson, K., Keeley, M., Bateman, R. J., Molinuevo, J. L., Touchon, J., et al. (2019). Anti-Tau Trials for Alzheimer's Disease : A Report from the EU/US/ CTAD Task Force. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease*, *6*(3), 157–163.

Cummings, J., Lee, G., Mortsdorf, T., Ritter, A., & Zhong, K. (2017). Alzheimer ' s disease drug development pipeline : 2017. *Alzheimer's & Dementia : Translational Research & Clinical Interventions*, *3*(3), 367–384. Elsevier Inc.

Cummings, J., Morstorf, T., & Lee, G. (2016). Alzheimer's drug-development pipeline : 2016. *Alzheimer's and Dementia : Translational Research and Clinical Interventions*, *2*(4), 222–232. Elsevier Inc.

Dahm, R. (2006). Alzheimer's discovery. *Current Biology*, *16*(21), 906–910.

Dajani, D. R., & Uddin, L. Q. (2015). Demystifying cognitive flexibility : Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends in Neurosciences*, *38*(9), 571–578. Elsevier Ltd.

Dalla Barba, G. (1993). Confabulation : knowledge and recollective experience. *Cognitive neuropsychology*, *10*(1), 1–20.

Dalla Barba, G. (2002). *Memory, Consciousness and Temporality* (p. 219). Boston : Kluwer Academic Publisher.

Dalla Barba, G., & Boisse, M.-F. (2010). Temporal consciousness and confabulation : is the medial temporal lobe “temporal” ? *Cognitive neuropsychiatry*, *15*(1), 95–117.

Dalla Barba, G., & Decaix, C. (2009). “Do you remember what you did on March 13, 1985 ?” A case study of confabulatory hypermnesia. *Cortex ; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior*, *45*(5), 566–74. Elsevier Masson Srl.

Dalla Barba, G., & Kopelman, M. (2017). Confabulations and related disorders : We've come a long way, but there is still a lot to do ! *Cortex*, *87*, 1–4. Elsevier Ltd.

Dalla Barba, G., & La Corte, V. (2013). The hippocampus, a time machine



that makes errors. *Trends in cognitive sciences*, 17(3), 102–4. Elsevier Ltd.

Dalla Barba, G., & La Corte, V. (2015). A neurophenomenological model for the role of the hippocampus in temporal consciousness . Evidence from confabulation. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9(August), 1–13.

Dalla Barba, G., & Wong, C. (1995). Encoding Specificity and Intrusion in Alzheimer's Disease and Amnesia. *Brain and Cognition*, 27, 1–16.

Dalla Barba, G., Bartolomeo, P., Ergis, A. M., Boissé, M. F., & Bachoud-Lévi, A. C. (1999). Awareness of anosognosia following head trauma. *Neurocase*, 5(1), 59–67.

Dalla Barba, G., Brazzarola, M., Marangoni, S., & La Corte, V. (2018). Screening for confabulations with the confabulation screen. *Neuropsychological Rehabilitation*, 0(0), 1–14. Taylor & Francis.

Dalla Barba, G., Guerin, B., Brazzarola, M., Marangoni, S., Barbera, C., & La Corte, V. (2018). The confabulation battery : Instructions and international data from normal participants. *Neuropsychological Rehabilitation*, 0(0), 1–12. Taylor & Francis.

Dalla Barba, G., La Corte, V., & Dubois, B. (2015). For a Cognitive Model of Subjective Memory Awareness. *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(S1), S57–S61.

Dalla Barba, G., Mantovan, M. C., Ferruzza, E., & Denes, G. (1997). Remembering and Knowing the Past : A Case Study of Isolated Retrograde Amnesia. *Cortex*, 33(1), 143–154.

Dalla Barba, G., Nedjam, Z., & Dubois, B. (1999). Confabulation, Executive Functions, and Source Memory in Alzheimer's Disease. *Cognitive Neuropsychology*, 16(3-5), 385–398.

Dalla Barba, G., Parlato, V., Iavarone, A., & Boller, F. (1995). Anosognosia, intrusions and 'frontal' functions in Alzheimer's disease and depression. *Neuropsychologia*, 33(2), 247–259.

Damasio, A. R. (2010). *L'Autre Moi-Même* (French.). Paris : Odile Jacob.

Dani, M., Brooks, D. J., & Edison, P. (2017). Suspected non Alzheimer's pathology – Is it non-Alzheimer's or non-amyloid? *Ageing Research Reviews*, 36,

20–31. Elsevier B.V.

Danysz, W., & Parsons, C. G. (2012). Alzheimer's disease,  $\beta$ -amyloid, glutamate, NMDA receptors and memantine - Searching for the connections. *British Journal of Pharmacology*, *167*(2), 324–352.

Davis, D., Schmitt, F. A., Wekstein, D., & Markesbery, W. R. (1999). Alzheimer Neuropathologic Alterations in Aged Cognitively Normal Subjects. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *58*(4), 376–388.

De Anna, F., Attali, E., Freynet, L., Foubert, L., Laurent, A., Dubois, B., & Dalla Barba, G. (2008). Intrusions in story recall : When over-learned information interferes with episodic memory recall. Evidence from Alzheimer's disease. *Cortex*, *44*(3), 305–311.

De Anna, F., Felician, O., Barbeau, E., Mancini, J., Didic, M., & Ceccaldi, M. (2014). Cognitive changes in mild cognitive impairment patients with impaired visual recognition memory. *Neuropsychology*, *28*(1), 98–105.

Deckers, K., Boxtel, M. P. J. van, Schiepers, O. J. G., Vugt, M. de, Sánchez, J. L. M., Anstey, K. J., Brayne, C., et al. (2014). Target risk factors for dementia prevention : a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *30*(3), 234–246.

Dehaene, S. (2018). *Apprendre ! Les talents du cerveau, le défi des machines* (p. 377). Paris : Odile Jacob.

Deloche, G., & Hannequin, D. (1997). *Test de dénomination orale d'images : DO 80*. Paris : Les Editions du Centre de Psychologie Appliquée.

Deloche, G., Metz-Lutz, M., Kremin, H., Hannequin, D., Ferrand, L., Perrier, D., Dordain, M., et al. (1989). *Test de dénomination orale de 80 images : DO 80*. Paris : ECPA.

Dennett, D. C. (2017). *From Bacteria to Bach and Back* (p. 476). London : Allen Lane.

Derby, C. A., Burns, L. C., Wang, C., Katz, M. J., Zimmerman, M. E., & Lipton, R. B. (2013). Screening for predementia AD Time-dependent operating

characteristics of episodic memory tests. *Neurology*, *80*, 1307–1314.

Desgranges, B., & Eustache, F. (2011). Les conceptions de la mémoire déclarative d'Endel Tulving et leurs conséquences actuelles. *Revue de Neuropsychologie*, *3*(2), 94–103.

Desgranges, B., Baron, J.-C., & Eustache, F. (1998). The Functional Neuroanatomy of Episodic Memory : The Role of the Frontal Lobes, the Hippocampal Formation, and Other Areas. *NeuroImage*, *8*(2), 198–213.

Desgranges, B., Baron, J.-C., Giffard, B., Chételat, G., Lalevée, C., Viader, F., Sayette, V. de la, et al. (2002). The Neural Basis of Intrusions in Free Recall and Cued Recall : A PET Study in Alzheimer's Disease. *NeuroImage*, *17*(3), 1658–1664.

Desgranges, B., Chételat, G., & Eustache, F. (2004). Les substrats cérébraux des troubles de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique*, *160*(4), 44–54.

Di Stefano, F., Epelbaum, S., Coley, N., Cantet, C., Ousset, P. J., Hampel, H., Bakardjian, H., et al. (2015). Prediction of Alzheimer's Disease Dementia : Data from the GuidAge Prevention Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, *48*(3), 793–804.

Dickerson, B. C., & Eichenbaum, H. (2010). The Episodic Memory System : Neurocircuitry and Disorders. *Neuropsychopharmacology*, *35*(1), 86–104. Nature Publishing Group. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2009.126>

Didic, M., Barbeau, E. J., Felician, O., Tramon, E., Guedj, E., Poncet, M., & Ceccaldi, M. (2011). Which memory system is impaired first in alzheimer's disease? *Journal of Alzheimer's Disease*, *27*(1), 11–22.

Didic, M., Felician, O., Barbeau, E. J., Mancini, J., Latger-Florence, C., Tramon, E., & Ceccaldi, M. (2013). Impaired visual recognition memory predicts Alzheimer's disease in amnesic mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *35*(5-6), 291–299.

Dillon, D. G., & Pizzagalli, D. A. (2018). Mechanisms of Memory Disruption

in Depression. *Trends in Neurosciences*, 41(3), 137–149. Elsevier Ltd.

Donohue, M. C., Sperling, R. A., Salmon, D. P., Rentz, D. M., Raman, R., Thomas, R. G., Weiner, M., et al. (2014). The Preclinical Alzheimer Cognitive Composite Measuring Amyloid-Related Decline. *Journal of American Medical Association Neurology*, 71(8), 961–970.

Donohue, M. C., Thomas, R. G., Raman, R., Gamst, A. C., Beckett, L. A., Jack, C. R., & Weiner, M. W. (2014). Estimating long-term multivariate progression from short-term data. *Alzheimer's & Dementia*, 10, 400–410.

Doody, R. S., Raman, R., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B., Joffe, S., Kieburtz, K., et al. (2013). A Phase 3 Trial of Semagacestat for Treatment of Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 369(4), 341–350.

Doody, R. S., Thomas, R. G., Farlow, M., Iwatsubo, T., Vellas, B., Joffe, S., Kieburtz, K., et al. (2014). Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *New England Journal of Medicine*, 370(4), 311–321.

Drachman, D. A. (1974). Human Memory and the Cholinergic System. *Archives of Neurology*, 30(2), 113.

Drolet, V., Vallet, G. T., Imbeault, H., Lecomte, S., Limoges, F., Joubert, S., & Rouleau, I. (2014). Comparaison des performances à l'épreuve des 15 mots de Rey et au RL/RI 16 dans le vieillissement normal et la démence de type Alzheimer. *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 12(2), 218–226.

Dubois, B. (2018). The Emergence of a New Conceptual Framework for Alzheimer's Disease. (G. Perry, J. Avila, M. Tabaton, & X. Zhu, Eds.) *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(3), 1059–1066.

Dubois, B., & Albert, M. L. (2004). Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurology*, 3(4), 246–248.

Dubois, B., Epelbaum, S., Nyasse, F., Bakardjian, H., Gagliardi, G., Uspenskaya, O., Houot, M., et al. (2018). Cognitive and neuroimaging parameters and brain amyloidosis in individuals at risk of Alzheimer's disease (INSIGHT-preAD) : a longitudinal observational study. *Lancet Neurology*, 17(4), 335–346.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T.,

Barberger-Gateau, P., Delacourte, A., et al. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease : a new lexicon. *The Lancet Neurology*, *9*(11), 1118–1127. Pierre & Marie Curie University, Research Centre of the Institute of the Brain ; Spinal Cord, UMR, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital Group, Paris, France. bruno.dubois@psl.aphp.fr ; Elsevier Science Inc.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P., Cummings, J., Delacourte, A., et al. (2007). Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease : revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology*, *6*(8), 734–746.

Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Hampel, H., Molinuevo, J. L., Blennow, K., Dekosky, S. T., et al. (2014). Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease : The IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology*, *13*, 614–629.

Dubois, B., Hampel, H., Feldman, H. H., Scheltens, P., Aisen, P., Andrieu, S., Bakardjian, H., et al. (2016). Preclinical Alzheimer's disease : Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimer's & Dementia*, *12*(3), 292–323.

Dubois, B., Padovani, A., Scheltens, P., Rossi, A., & Dell'Agnello, G. (2015). Timely Diagnosis for Alzheimer's Disease : A Literature Review on Benefits and Challenges. (A. Saykin, Ed.) *Journal of Alzheimer's Disease*, *49*(3), 617–631.

Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., & Pillon, B. (2000). The FAB. A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, *55*, 1621–1626.

Dudai, Y., Karni, A., & Born, J. (2015). The Consolidation and Transformation of Memory. *Neuron*, *88*(1), 20–32. Elsevier.

Dufouil, C., Fuhrer, R., & Alperovitch, A. (2005). Subjective cognitive complaints and cognitive decline : Consequence or predictor? The epidemiology of vascular aging study. *Journal of the American Geriatrics Society*, *53*(4), 616–621.

Ebbinghaus, H. (1913). *Memory : A contribution to experimental psychology*. New York : Teachers College Press.

Ecklund-Johnson, E., & Torres, I. (2005). Unawareness of deficits in Alzheimer's disease and other dementias : Operational definitions and empirical findings.

*Neuropsychology Review*, 15(3), 147–166.

Eco, U., & Migiel, M. (1988). An Ars Oblivionalis? Forget It! *PMLA*, 103(3), 254.

Edmonds, E. C., Weigand, A. J., Thomas, K. R., Eppig, J., Delano-Wood, L., Galasko, D. R., Salmon, D. P., et al. (2018). Increasing Inaccuracy of Self-Reported Subjective Cognitive Complaints over 24 Months in Empirically Derived Subtypes of Mild Cognitive Impairment. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24(8), 842–853.

Edwards, F. A. (2019). A Unifying Hypothesis for Alzheimer's Disease : From Plaques to Neurodegeneration. *Trends in Neurosciences*, 42(5), 310–322. Elsevier Ltd.

Eichenbaum, H. (2000). Hippocampus : Mapping or memory?, 785–787.

Eichenbaum, H. (2002). *The Cognitive Neuroscience of Memory. An Introduction* (2nd ed., p. 416). New-York City : Oxford University Press.

Eichenbaum, H. (2013). Memory on time. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(2), 81–88. Elsevier Ltd.

Eichenbaum, H. (2017). Perspective On the Integration of Space, Time, and Memory. *Neuron*, 95(5), 1007–1018. Elsevier Inc.

Eichenbaum, H., & Cohen, N. J. (2001). *From Conditioning to Conscious Recollection. Memory Systems of the Brain*. New York : Oxford Psychology Series.

Eichenbaum, H., Dudchenko, P., Wood, E., Shapiro, M., & Tanila, H. (1999). The Hippocampus , Memory , and Place Cells : Is It Spatial Memory or a Memory Space? *Neuron*, 23, 209–226.

Eichenbaum, H., Sauvage, M., Fortin, N., Komorowski, R., & Lipton, P. (2012). Towards a functional organization of episodic memory in the medial temporal lobe. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 36(7), 1597–1608. Elsevier Ltd.

El Haj, M., & Larøi, F. (2017). Provoked and spontaneous confabulations in Alzheimer's disease : An examination of their prevalence and relation with general cognitive and executive functioning. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(1),

61–69.

Elias, M. F., Beiser, A., Wolf, P. A., Au, R., White, R. F., & Agostino, R. B. D. (2000). The Preclinical Phase of Alzheimer Disease. *Archives of Neurology*, *57*(June), 808–813.

Ellis, K. A., Lim, Y. Y., Harrington, K., Ames, D., Bush, A. I., Darby, D., Martins, R. N., et al. (2013). Decline in cognitive function over 18 months in healthy older adults with high amyloid- $\beta$ . *Journal of Alzheimer's Disease*, *34*(4), 861–871.

Elward, R. L., & Vargha-Khadem, F. (2018). Semantic memory in developmental amnesia. *Neuroscience Letters*, *680*(October 2017), 23–30. Elsevier.

Eng, J. (2013). Receiver operating characteristic analysis : Utility, reality, covariates, and the future. *Academic Radiology*, *20*(7), 795–797. AUR.

Engeroff, T., Vogt, L., Fleckenstein, J., Füzéki, E., Pilatus, U., Schwarz, S., Deichmann, R., et al. (2018). Lifespan leisure physical activity profile , brain plasticity and cognitive function in old age. *Aging & Mental Health*, *7863*(January), 1–8. Taylor & Francis.

Epelbaum, S., Bertrand, A., Mendes, A., Levy, M., Gagliardi, G., Bertin, H., Teichmann, M., et al. (2016). Suspected Non-Alzheimer Disease Pathophysiology (Snap) Categorization in the Insight Cohort. *Alzheimer's & Dementia*, *12*(7), P1073–P1074. Elsevier Ltd.

Epelbaum, S., Genthon, R., Cavado, E., Habert, M. O., Lamari, F., Gagliardi, G., Lista, S., et al. (2017). Preclinical Alzheimer's disease : A systematic review of the cohorts underlying the concept. *Alzheimer's & Dementia*, *13*(4), 454–467.

Epelbaum, S., Nyasse, F., Bakardjian, H., Gagliardi, G., Houot, M., Lista, S., Cacciamani, F., et al. (2018). The Neuronal Compensation Model of the Preclinical Stage of Alzheimer'S Disease : Results From the Insight-Pre Ad Study. In *Alzheimer's & dementia* (Vol. 14, pp. P1051–P1053). London.

Ergis, A.-M., & Eusop-Roussel, E. (2008). Les troubles précoces de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. *Revue Neurologique*, *164*, 96–101.

Eriksson, P. S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, a M., Nordborg, C.,

Peterson, D. a, & Gage, F. H. (1998). Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature medicine*, 4(11), 1313–7.

Eustache, F. (2012). Le paradoxe de l'identité singulière et plurielle : un paradigme inédit et un défi nouveau pour la neuropsychologie. *Revue de neuropsychologie*, 4(1), 9–23.

Eustache, F. (2014). L'oubli comme amplificateur de mémoire. In F. Eustache (Ed.), *Mémoire et oubli* (pp. 13–22). Paris : Le Pommier.

Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). MNESIS : towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychology review*, 18(1), 53–69.

Eustache, F., & Faure, S. (2005). *Manuel de Neuropsychologie*. Malakoff : Dunod.

Eustache, F., Desgranges, B., & Messerli, P. (1996). Edouard Claparède and human memory. *Revue Neurologique*, 152(10), 602–610.

Eustache, F., Piolino, P., Giffard, B., Viader, F., De La Sayette, V. D., Baron, J. C., & Desgranges, B. (2004). In the course of time : A PET study of the cerebral substrates of autobiographical amnesia in Alzheimer's disease. *Brain*, 127(7), 1549–1560.

Eustache, F., Rioux, P., Desgranges, B., Marchal, G., Petit-Taboué, M.-C., Dary, M., Lechevalier, B., et al. (1995). Healthy aging, memory subsystems and regional cerebral oxygen consumption. *Neuropsychologia*, 33(7), 867–887.

Eustache, M. L., Laisney, M., Juskenaite, A., Letortu, O., Platel, H., Eustache, F., & Desgranges, B. (2013). Sense of identity in advanced Alzheimer's dementia : A cognitive dissociation between sameness and selfhood? *Consciousness and Cognition*, 22(4), 1456–1467. Elsevier Inc.

Eustache, M.-L. (2010). Mémoire et identité dans la phénoménologie d'Edmund Husserl : Liens avec les conceptions des neurosciences cognitives. *Revue de Neuropsychologie, Neurosciences Cognitives et Cliniques*, 2(2), 157–170.

Farias, S. T., Mungas, D., Reed, B. R., Cahn-weiner, D., Jagust, W., Baynes, K., & Decarli, C. (2008). The Measurement of Everyday Cognition (ECog) : Scale



Development and Psychometric Properties. *Neuropsychology*, 22(4), 531–544.

Fasteneau, P., Denburg, N., & Hufford, B. (1999). Adult norms for the Rey-Osterrieth Complex Figure Test and for supplemental recognition and matching trials from the Extended Complex Figure Test. *Clinical Neuropsychology*, 13(1), 30–47.

Faubel, R., Lòpez-García, E., Guallar-Castillón, P., Graciani, A., Banegas, J. R., & Rodríguez-Artalejo, F. (2009). Usual sleep duration and cognitive function in older adults in Spain. *Journal of Sleep Research*, 18(4), 427–435.

FDA-NIH Biomarker Working Group. (2016). BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. National Institutes of Health (US); Bethesda (MD).

Ferbinteanu, J., & Shapiro, M. L. (2003). Prospective and Retrospective Memory Coding in the Hippocampus that explicitly vary memory demands while holding constant other aspects of behavior. Hippocampal neurons in behaving rodents have long been thought to encode. *Neuron*, 40, 1227–1239.

Firestein, S. (2012). *Ignorance. How It Drives Science* (p. 195). New York : Oxford University Press.

Fleisher, A. S., Chen, K., Liu, X., Ayutyanont, N., Roontiva, A., Thiyyagura, P., Protas, H., et al. (2013). Apolipoprotein E e4 and age effects on florbetapir positron emission tomography in healthy aging and Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, 34(1), 1–12. Elsevier Inc.

Foer, J. (2012). *Aventures au cœur de la mémoire* (p. 290). Paris : Robert Laffont.

Foerde, K., & Shohamy, D. (2011). The role of the basal ganglia in learning and memory : Insight from Parkinson ' s disease. *Neurobiology of Learning and Memory*, 96(4), 624–636. Elsevier Inc.

Folstein, M., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). “Mini-mental state”. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198.

Fotuhi, M., Do, D., & Jack, C. (2012). Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing. *Nature Reviews Neurology*, 8(4), 189–202. Nature

Publishing Group.

Fouquet, M., Villain, N., Chételat, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2007). Imagerie cérébrale et physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. *Psychologie & Neuropsychiatrie et du Vieillissement*, 5(4), 269–79.

Fox, L., Olin, J., Erbllich, J., Ippen, C., & Schneider, L. (1998). Severity of cognitive impairment in Alzheimer's disease affects list learning using the California verbal learning test (CVLT). *International Journal of Geriatrics and Psychiatry*, 13, 544–549.

Fox, M. (2018). 'Evolutionary medicine' perspectives on Alzheimer's Disease : Review and new directions. *Ageing Research Reviews*, 47(July), 140–148. Elsevier.

Fratiglioni, L., Wang, H.-x., Ericsson, K., Maytan, M., & Winblad, B. (2000). Influence of social network on occurrence of dementia : a community-based longitudinal study. *The Lancet*, 355(9212), 1315–1319.

Frey, M. T., Becker, J. A., Maye, J. E., Hedden, T., Carmasin, J. S., Olson, L. E., Mehta, A., et al. (2009). Challenging tests of memory are more Sensitive to detect effects of amyloid deposition in normal elderly subjects. In *Alzheimer's imaging consortium ic-p : Poster presentations* (pp. IC–P–023).

Frisoni, G. B., Ganzola, R., Canu, E., Rüb, U., Pizzini, F. B., Alessandrini, F., Zoccatelli, G., et al. (2008). Mapping local hippocampal changes in Alzheimer's disease and normal ageing with MRI at 3 Tesla. *Brain*, 131(12), 3266–3276.

Frith, C. D. (2007). *Making up the Mind. How the Brain Creates our Mental World* (p. 234). Hoboken, New Jersey : Blackwell Publishing Inc.

Fuld, P. A., Katzman, R., Davies, P., & Terry, R. D. (1982). Intrusions as a sign of Alzheimer dementia chemical and pathological verification. *Annals of Neurology*, 11(2), 155–159.

Fyffe, D. C., Mukherjee, S., Barnes, L. L., Manly, J. J., Bennett, D. A., & Crane, P. K. (2011). Explaining differences in episodic memory performance among older African Americans and Whites : The roles of factors related to cognitive reserve and test bias. *Journal of the International Neuropsychological Society*,

17(4), 625–638.

Gabrieli, J. D., Cohen, N. J., & Corkin, S. (1988). The impaired learning of semantic knowledge following bilateral medial temporal-lobe resection. *Brain and Cognition*, 7(2), 157–177.

Gage, F. H. (2002). Neurogenesis in the adult brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(3), 612–3.

Gagliardi, G., La Corte, V., Colliot, O., & Barba, G. D. (2017). the Neuropsychological Profile of Alzheimer's Disease Patients With and Without Confabulations. *Alzheimer's & Dementia*, 13(7), P1396–P1397. Elsevier.

Gagliardi, G., La Corte, V., Epelbaum, S., Bakardjian, H., Habert, M.-O., Hampel, H., Dubois, B., et al. (2016). the Memory Binding Test (Mbt) in Subjects With Subjective Memory Decline (Smd). *Alzheimer's & Dementia*, 12(7), P497.

Gagliardi, G., La Corte, V., Epelbaum, S., Houot, M., Dubois, B., & Barba, G. D. (2018). Differences in Sensitivity to Amyloidosis for Standard Neuropsychological Memory Tests. *Alzheimer's & Dementia*, 14(7), P924–P925.

Gainotti, G., & Marra, C. (1994). Some Aspects of Memory Disorders Clearly Distinguish Dementia of the Alzheimer's Type from Depressive Pseudo-Dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(1), 65–78.

Gates, N. J., & Sachdev, P. (2014). Is cognitive training an effective treatment for preclinical and early alzheimer's disease? *Journal of Alzheimer's Disease*, 42, S551–S559.

Gaubert, S., Raimondo, F., Houot, M., Corsi, M.-c., Naccache, L., Diego Sitt, J., Hermann, B., et al. (2019). EEG evidence of compensatory mechanisms in preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, 142(7), 2096–2112.

Ghika, J. (2008). Paleoneurology : Neurodegenerative diseases are age-related diseases of specific brain regions recently developed by homo sapiens. *Medical Hypotheses*, 71(5), 788–801. Elsevier Ltd.

Ghosh, V. E., & Gilboa, A. (2014). What is a memory schema? A historical perspective on current neuroscience literature. *Neuropsychologia*, 53, 104–114.

Elsevier.

Giannakopoulos, P., Kövari, E., Gold, G., Von Gunten, A., Hof, P. R., & Bouras, C. (2009). Pathological substrates of cognitive decline in alzheimer's disease. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, *24*, 20–29.

Giffard, B., Desgranges, B., & Eustache, F. (2001). Le vieillissement de la mémoire : vieillissement normal et pathologique. *Gérontologie et société*, *24* / n° 97(2), 33.

Gil, R. (2010). *Neuropsychologie* (5th ed., p. 496). Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson SAS.

Gilboa, A. (2010). Strategic retrieval, confabulations, and delusions : theory and data. *Cognitive neuropsychiatry*, *15*(1), 145–80.

Gilboa, A., & Moscovitch, M. (2002). The cognitive neuroscience of confabulation : a review and a model. *The handbook of memory disorders*, 315–342.

Gilboa, A., & Moscovitch, M. (2017). Ventromedial prefrontal cortex generates pre-stimulus theta coherence desynchronization : A schema instantiation hypothesis. *Cortex*, *87*, 16–30. Elsevier Ltd.

Glenner, G. G., & Wong, C. W. (1984). Alzheimer's disease : Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *120*(3), 885–890.

Glodzik-Sobanska, L., Reisberg, B., De Santi, S., Babb, J. S., Pirraglia, E., Rich, K. E., Brys, M., et al. (2007). Subjective memory complaints : Presence, severity and future outcome in normal older subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *24*(3), 177–184.

Glowinski, R., Payman, V., & Frencham, K. (2008). Confabulation : a spontaneous and fantastic review. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, *42*(11), 932–40.

Godefroy, O., & GREFEX. (2008). *Fonction exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques* (Solal.). Marseille.

Godefroy, O., Azouvi, P., Robert, P., Roussel, M., LeGall, D., & Meulemans, T. (2010). Dysexecutive syndrome : diagnostic criteria and validation study. *Annals*

*of neurology*, 68(6), 855–64.

Goldberg, T. E., Harvey, P. D., Wesnes, K. A., Snyder, P. J., & Schneider, L. S. (2015). Practice effects due to serial cognitive assessment : Implications for preclinical Alzheimer's disease randomized controlled trials. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1(1), 103–111. Elsevier Inc.

Goldsmith, G. R. (2018). What's in a name? *Science*, 359(6383), 1472.

Gonzalez-Nosti, M., Cuetos, F., & Martinez, C. (2018). Oral and Written Naming in Alzheimer's Disease : A Longitudinal Study. *Current Alzheimer Research*, 12(15), 1142–1150.

Gonzalo, S.-B., Gispert, J. D., Fauria, K., Molinuevo, J.-L., & Gramunt, N. (2016). Modeling practice effects in healthy middle-aged participants of the Alzheimer and Families parent cohort. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 4, 149–158.

Goodale, M. A., & Milner, A. D. (2018). Two visual pathways – Where have they taken us and where will they lead in future? *Cortex*, 98, 283–292. Elsevier Ltd.

Gramunt, N., Gonzalo, S.-B., Buschke, H., Lipton, R. B., Masramon, X., Gispert, J. D., Peña-Casanova, J., et al. (2016). Psychometric Properties of the Memory Binding Test : Test-Retest Reliability and Convergent Validity. *Journal of Alzheimer's Disease*, 50, 999–1010.

Greenaway, M. C., Lacritz, L. H., Binegar, D., Weiner, M. F., Lipton, A., & Munro Cullum, C. (2006). Patterns of Verbal Memory Performance in Mild Cognitive Impairment, Alzheimer Disease, and Normal Aging. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 19(2), 79–84.

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 Michael. *PNAS*, 101(13), 4637–4642.

Greve, J. M. (2011). The BOLD Effect. In L. Schröder & C. Faber (Eds.), *In*

*vivo nmr imaging* (pp. 153–169). Oxford : Springer International Publishing.

Grilli, M. D., & Verfaellie, M. (2014). Personal semantic memory : Insights from neuropsychological research on amnesia. *Neuropsychologia*, *61*(1), 56–64. Elsevier.

Grober, E., & Buschke, H. (1987). Genuine memory deficits in dementia. *Developmental neuropsychology*, *3*(1), 13–36.

Grober, E., Hall, C. B., Lipton, R. B., Zonderman, A. B., Resnick, S. M., & Kawas, C. (2008). Memory impairment, executive dysfunction, and intellectual decline in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *14*, 266–278.

Grober, E., Lipton, R. B., Hall, C., & Crystal, H. (2000). Memory impairment on free and cued selective reminding predicts dementia. *Neurology*, *54*(2), 827–832.

Grober, E., Veroff, A. E., & Lipton, R. B. (2018). Temporal unfolding of declining episodic memory on the Free and Cued Selective Reminding Test in the predementia phase of Alzheimer's disease : Implications for clinical trials. *Alzheimer's and Dementia : Diagnosis, Assessment and Disease Monitoring*, *10*(1), 161–171. Elsevier Inc.

Grossman, M., Koenig, P., Glosser, G., DeVita, C., Moore, P., Rhee, J., Detre, J., et al. (2003). Neural basis for semantic memory difficulty in Alzheimer's disease : An fMRI study. *Brain*, *126*(2), 292–311.

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*(January).

Gudala, K., Bansal, D., Schifano, F., & Bhansali, A. (2013). Diabetes mellitus and risk of dementia : A meta-analysis of prospective observational studies. *Journal of Diabetes Investigation*, *4*(6), 640–650.

Guure, C. B., Ibrahim, N. A., Adam, M. B., & Said, S. M. (2017). Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes : Meta-Analysis of Prospective Studies. *BioMed Research International*, *2017*(1).

Habert, M. O., Bertin, H., Labit, M., Diallo, M., Marie, S., Martineau, K.,

Kas, A., et al. (2018). Evaluation of amyloid status in a cohort of elderly individuals with memory complaints : validation of the method of quantification and determination of positivity thresholds. *Annals of Nuclear Medicine*, 32(2), 75–86. Springer Japan.

Habib, R., Nyberg, L., & Tulving, E. (2003a). Hemispheric asymmetries of memory : the HERA model revisited. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(6), 241–245.

Habib, R., Nyberg, L., & Tulving, E. (2003b). Hemispheric asymmetries of memory : the HERA model revisited, 7(6), 241–245.

Hamer, M., Terrera, G. M., & Demakakos, P. (2018). Physical activity and trajectories in cognitive function : English Longitudinal Study of Ageing. *Journal of Epidemiology Community Health*, 0, 1–7.

Harada, C. N., Natelson Love, M. C., & Triebel, K. L. (2013). Normal cognitive aging. *Clinics in geriatric medicine*, 29(4), 737–52.

Hardy, J., & Higgins, G. (1992). Alzheimer’s Disease : The Amyloid Cascade Hypothesis. *Science*, 256, 184–185.

Hardy, J., & Selkoe, D. (2002). The Amyloid Hypothesis of Alzheimer’s Disease : Progress and Problems on the Road to Therapeutics. *Science*, 297(July), 353–356.

Harrington, K. D., Lim, Y. Y., Ames, D., Hassenstab, J., Laws, S. M., Martins, R. N., Rainey-Smith, S., et al. (2017). Amyloid  $\beta$ -associated cognitive decline in the absence of clinical disease progression and systemic illness. *Alzheimer’s & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 8(June), 156–164.

Hastie, T., Tibshirani, R., & Friedman, J. (2009). *The Elements of Statistical Learning. Data Mining, Inference, and Prediction* (2nd ed.). New York : Springer US.

Hebb, D. O. (1949). *The Organization of Behavior. A Neuropsychological Theory* (p. 335). New York : Wiley ; Sons.

Hedden, T., Oh, H., Younger, A. P., & Patel, T. A. (2013a). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, 80(14),

1341–1348.

Hedden, T., Oh, H., Younger, A. P., & Patel, T. A. (2013b). Meta-analysis of amyloid-cognition relations in cognitively normal older adults. *Neurology*, *80*, 1341–1348.

Hedden, T., Van Dijk, K. R. A., Becker, J. A., Mehta, A., Sperling, R. A., Johnson, K. A., & Buckner, R. L. (2009). Disruption of Functional Connectivity in Clinically Normal Older Adults Harboring Amyloid Burden. *Journal of Neuroscience*, *29*(40), 12686–12694.

Helkala, E.-L., Laulumaa, V., Soininen, H., & Riekkinen, P. J. (1989). Different error pattern of episodic and semantic memory in Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Neuropsychologia*, *27*(10), 1241–1248.

Hendrix, S. B. (2012). Measuring clinical progression in MCI and pre-MCI populations : enrichment and optimizing clinical outcomes over time. *Alzheimer's Research & Therapy*, *4*(4), 24.

Henke, K. (2010). A model for memory systems based on processing modes rather than consciousness. *Nature Review Neuroscience*, *11*, 523–532.

Henley, D. B., Sundell, K. L., Sethuraman, G., Dowsett, S. A., & May, P. C. (2014). Safety profile of semagacestat, a gamma-secretase inhibitor : IDENTITY trial findings. *Current Medical Research and Opinion*, *30*(10), 2021–2032.

Hilgeman, M. M., Allen, R. S., & Carden, K. D. (2017). Identity processes as a predictor of memory beliefs in older adults. *Aging & Mental Health*, *21*(7), 712–719.

Hill, N. T., Mowszowski, L., Naismith, S. L., Chadwick, V. L., Valenzuela, M., & Lampit, A. (2016). Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia : A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Psychiatry*, *(13)*, 1–12.

Hirano, A., & Zimmerman, H. (1962). Alzheimer's Neurofibrillary Changes : A Topographical Study. *Archives of Neurology*, *7*, 227–242.

Hodges, J. R. (2006). Alzheimer's centennial legacy : Origins, landmarks and the current status of knowledge concerning cognitive aspects. *Brain*, *129*(11),



2811–2822.

Hodges, J. R., & Piguet, O. (2018). Progress and Challenges in Frontotemporal Dementia Research : A 20-Year Review. *Journal of Alzheimer's Disease*, *62*, 1467–1480.

Holmes, C., Boche, D., Wilkinson, D., Yadegarfar, G., Hopkins, V., Bayer, A., Jones, R. W., et al. (2008). Long-term effects of A $\beta$ 42 immunisation in Alzheimer's disease : follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial. *The Lancet*, *372*(9634), 216–223.

Holtzman, D. M., Morris, J. C., & Goate, A. M. (2011). Alzheimer's disease : the challenge of the second century. *Science translational medicine*, *3*(77), 77sr1.

Hornberger, M., & Piguet, O. (2012). Episodic memory in frontotemporal dementia : a critical review. *Brain : a journal of neurology*, *135*(Pt 3), 678–92.

Howe, M. L., & Knott, L. M. (2015). The fallibility of memory in judicial processes : Lessons from the past and their modern consequences. *Memory*, *23*(5), 633–656. Taylor & Francis.

Huang, R.-S., Chen, C.-f., Tran, A. T., Holstein, K. L., & Sereno, M. I. (2012). Mapping multisensory parietal face and body areas in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(44), 18114–18119.

Hume, D. (1739). *A Treatise of Human Nature*. Oxford : L.A. SELBY-BIGGE, M.A.

Hung, S. Y., & Fu, W. M. (2017). Drug candidates in clinical trials for Alzheimer's disease. *Journal of Biomedical Science*, *24*(1), 1–12. Journal of Biomedical Science.

Husson, F., Lê, S., & Pagès, J. (2016). *Analyse de données avec R* (2nd ed., p. 240). Rennes : Presses Universitaires de Rennes.

Hutchinson, J. B., & Turk-Browne, N. B. (2012). Memory-guided attention : control from multiple memory systems. *Trends in Cognitive Sciences*, *16*(12), 576–579. Elsevier Ltd.

Iglesias, J. E., Augustinack, J. C., Nguyen, K., Player, C. M., Player, A., Wright, M., Roy, N., et al. (2015). A computational atlas of the hippocampal

formation using ex vivo, ultra-high resolution MRI : Application to adaptive segmentation of in vivo MRI. *NeuroImage*, 115, 117–137. Elsevier B.V.

Intlekofer, K. A., & Cotman, C. W. (2013). Exercise counteracts declining hippocampal function in aging and Alzheimer’s disease. *Neurobiology of Disease*, 57, 47–55. Elsevier B.V.

Iqbal, K., Liu, F., & Gong, C. X. (2016). Tau and neurodegenerative disease : The story so far. *Nature Reviews Neurology*, 12(1), 15–27. Nature Publishing Group.

Irish, M., Devenney, E., Wong, S., Dobson-Stone, C., Kwok, J. B., Piguet, O., Hodges, J. R., et al. (2013). Neural substrates of episodic memory dysfunction in behavioural variant frontotemporal dementia with and without C9ORF72 expansions. *NeuroImage. Clinical*, 2, 836–43. The Authors.

Irle, E., Kaiser, P., & Naumann-Stoll, G. (1990). Differential Patterns of Memory Loss in Patients with Alzheimer’s Disease and Korsakoff’s Disease. *International Journal of Neuroscience*, 52(1-2), 67–77.

Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Dunn, B., Haeberlein, S. B., Holtzman, D. M., et al. (2018). NIA-AA Research Framework : Toward a biological definition of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia*, 14(4), 535–562. Elsevier Inc.

Jack, C. R., Bennett, D. A., Blennow, K., Carrillo, M. C., Feldman, H. H., Frisoni, G. B., Hampel, H., et al. (2016). A/T/N : An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 87(5), 539–547.

Jack, C. R., Knopman, D. S., Chételat, G., Dickson, D., Fagan, A. M., Frisoni, G. B., Jagust, W., et al. (2016). Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology-concept and controversy. *Nature Reviews Neurology*, 12(2), 117–124. Nature Publishing Group.

Jack, C. R., Knopman, D. S., Jagust, W. J., Shaw, L. M., Aisen, P. S., Weiner, M. W., Petersen, R. C., et al. (2010). Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer’s pathological cascade. *The Lancet Neurology*, 9, 119–128.

Jack, C. R., Knopman, D. S., Weigand, S. D., Heather, J., Vemuri, P., Lowe,

V., Kantarci, K., et al. (2012). An Operational Approach to NIA-AA Criteria for Preclinical Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology*, *71*(6), 765–775.

Jack, C. R., Lowe, V. J., Weigand, S. D., Wiste, H. J., Senjem, M. L., Knopman, D. S., Shiung, M. M., et al. (2009). Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimers disease : Implications for sequence of pathological events in Alzheimers disease. *Brain*, *132*(5), 1355–1365.

Jack, C. R., Weigand, S. D., Knopman, D. S., & Gregg, B. E. (2013). Amyloid-first and neurodegeneration-first profiles characterize incident amyloid PET positivity. *Neurology*, *81*, 1732–1740.

Jack, C. R., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Rocca, W. A., Knopman, D. S., Mielke, M. M., Lowe, V. J., et al. (2014). Age-specific population frequencies of cerebral  $\beta$ -amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years : A cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, *13*(10), 997–1005.

Jack, C. R., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Therneau, T. M., Knopman, D. S., Lowe, V., Vemuri, P., et al. (2017). Age-specific and sex-specific prevalence of cerebral  $\beta$ -amyloidosis, tauopathy, and neurodegeneration in cognitively unimpaired individuals aged 50–95 years : a cross-sectional study. *The Lancet Neurology*, *16*(6), 435–444. Elsevier Ltd.

Jack, C. R., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Therneau, T. M., Lowe, V. J., Knopman, D. S., Gunter, J. L., et al. (2017). Defining imaging biomarker cut points for brain aging and Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *13*, 205–216. Elsevier Inc.

Jacobs, D., Salmon, D. P., Tröster, A. I., & Butters, N. (1990). Intrusion Errors in the Figural Memory of and Huntington's Disease Patients with Alzheimer's. *Archives of clinical neuropsychology*, *5*, 49–57.

Jacqmin-Gadda, H., Alperovitch, A., Montlahuc, C., Commenges, D., Lefondre, K., Dufouil, C., Elbaz, A., et al. (2013). 20-Year prevalence projections for dementia and impact of preventive policy about risk factors. *Neuroepidemiology*,

28, 493–502.

Jagust, W. (2018). Following the pathway to Alzheimer’s disease. *Nature Neuroscience*. Springer US.

James, G., Witten, D., Hastie, T., & Tibshirani, R. (2013). *An Introduction to Statistical Learning*. Springer texts in statistics (Vol. 103). New York, NY : Springer New York.

James, W. (1890). *The Principles of Psychology*. New-York City : H. Holt ; Company.

Jansen, I. E., Savage, J. E., Watanabe, K., Bryois, J., Williams, D. M., Steinberg, S., Sealock, J., et al. (2019). Genome-wide meta-analysis identifies new loci and functional pathways influencing Alzheimer’s disease risk. *Nature Genetics*, 51(March). Springer US.

Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Knol, D. L., Tijms, B. M., Scheltens, P., Verhey, F. R. J., Visser, P. J., et al. (2015). Prevalence of Cerebral Amyloid Pathology in Persons Without Dementia : A Meta-analysis. *JAMA*, 313(19), 1924–1938.

Jansen, W. J., Ossenkoppele, R., Tijms, B. M., Fagan, A. M., Hansson, O., Klunk, W. E., Van Der Flier, W. M., et al. (2018). Association of Cerebral Amyloid-  $\beta$  Aggregation With Cognitive Functioning in Persons Without Dementia. *JAMA Psychiatry*, 75(1), 84–95.

Jaturapatporn, D., Isaac, M. G. E. K. N., McCleery, J., & Tabet, N. (2012). Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer’s disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2).

Jefferson-George, K. S., Wolk, D. A., Lee, E. B., & McMillan, C. T. (2017). Cognitive decline associated with pathological burden in primary age-related tauopathy. *Alzheimer’s and Dementia*, 13(9), 1048–1053. Elsevier Inc.

Jessen, F. (2014). Subjective and objective cognitive decline at the pre-dementia stage of Alzheimer’s disease. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 264(1), 3–7.

Jessen, F., Amariglio, R. E., Van Boxtel, M., Breteler, M., Ceccaldi, M., Ché-

telat, G., Dubois, B., et al. (2014). A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, *10*(6), 844–852.

Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., Luck, T., et al. (2010). Prediction of Dementia by Subjective Memory Impairment. *Archives of General Psychiatry*, *67*(4), 414–422.

Jiskoot, L. C., Panman, J. L., Asseldonk, L. van, Franzen, S., Meeter, L. H. H., Donker Kaat, L., Ende, E. L. van der, et al. (2018). Longitudinal cognitive biomarkers predicting symptom onset in presymptomatic frontotemporal dementia. *Journal of Neurology*, *265*(6), 1381–1392. Springer Berlin Heidelberg.

Johnson, M. K., & Raye, C. L. (1998). False memories and confabulation. *Trends in Cognitive Sciences*, *2*(4), 137–145.

Johnson, M. K., Connor, M. O., & Cantor, J. (1997). Confabulation, Memory Deficits, and Frontal Dysfunction. *Brain and cognition*, *34*, 189–206.

Jonaitis, E. M., Koscik, R. L., La Rue, A., Johnson, S. C., Hermann, B. P., & Sager, M. A. (2015). Aging, Practice Effects, and Genetic Risk in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention. *The Clinical Neuropsychologist*, *29*(4), 426–441.

Jordan, B. (2017). Espérance de vie et traces des cataclysmes. *Medecine/Sciences*, *33*(3), 355–358.

Joshi, A. D., Pontecorvo, M. J., Clark, C. M., Carpenter, A. P., Jennings, D. L., Carl, H., Adler, L. P., et al. (2012). Performance Characteristics of Amyloid PET with Florbetapir F 18 in Patients with Alzheimer's Disease and Cognitively Normal Subjects. *The Journal of Nuclear Medicine*, *53*(3), 378–384.

Josselyn, S. A., Köhler, S., & Frankland, P. W. (2017). Heroes of the Engram. *The Journal of Neuroscience*, *37*(18), 4647–4657.

Ju, Y.-E. S., Lucey, B. P., & Holtzman, D. M. (2014). Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nature Reviews Neurology*, *10*(2), 115–119.

Kalbe, E., Salmon, E., Perani, D., Holthoff, V., Sorbi, S., Elsner, A., Weisen-

bach, S., et al. (2005). Anosognosia in very mild Alzheimer's disease but not in mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *19*(5-6), 349–356.

Kalpouzos, G., Eustache, F., & Desgranges, B. (2010). Substrats cérébraux du déclin de la mémoire épisodique : contrastes entre vieillissement normal et maladie d'Alzheimer. *Revue de neuropsychologie*, *2*(2), 114.

Kamath, V., Chaney, G.-a. S., Deright, J., & Onyike, C. U. (2018). A meta-analysis of neuropsychological , social cognitive , and olfactory functioning in the behavioral and language variants of frontotemporal dementia. *Psychological Medicine*, *6*, 1–12.

Kandel, E. R. (2006). *In Search of Memory – The Emergence of a New Science of Mind* (p. 528). New York : W. W. Norton & Company.

Kandel, E. R., Dudai, Y., & Mayford, M. R. (2014). The Molecular and Systems Biology of Memory. *Cell*, *157*(1), 163–186. Elsevier Inc.

Kandimalla, R., Thirumala, V., & Reddy, P. H. (2017). Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1863*(5), 1078–1089. Elsevier B.V.

Kantarci, K., Lowe, V., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Senjem, M. L., Ivnik, R. J., Preboske, G. M., et al. (2012). APOE modifies the association between A load and cognition in cognitively normal older adults. *Neurology*, *78*(4), 232–240.

Kate, M. ten, Barkhof, F., Boccardi, M., Visser, P. J., Jack, C. R., Lovblad, K. O., Frisoni, G. B., et al. (2017). Clinical validity of medial temporal atrophy as a biomarker for Alzheimer's disease in the context of a structured 5-phase development framework. *Neurobiology of Aging*, *52*, 167–182. Elsevier Inc. Retrieved from <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.05.024>

Katzman, R. (1993). Education and the prevalence of Dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, *43*, 13–20.

Katzman, R., Aronson, M., Fuld, P. A., Kawas, C. H., Brown, T., Morgenstern, H., Frishman, W., et al. (1989). Development of dementing illnesses in an 80-year-

old volunteer cohort. *Annals of Neurology*, 25(4), 317–324.

Kegler, S. R., Baldwin, G. T., Rudd, R. A., & Ballesteros, M. F. (2017). Increases in United States life expectancy through reductions in injury-related death. *Population Health Metrics*, 15(1), 1–10. Population Health Metrics.

Kensinger, E. A., Ullman, M. T., & Corkin, S. (2001). Bilateral medial temporal lobe damage does not affect lexical or grammatical processing : Evidence from amnesic patient H.M. *Hippocampus*, 11(4), 347–360.

Kern, R., Van Gorp, W., Cummings, J. L., Brown, W., & Osato, S. (1992). Confabulation in Alzheimer's disease. *Brain and Cognition*, 19(2), 172–182.

Kesner, R. P. (2013). A process analysis of the CA3 subregion of the hippocampus. *Frontiers in cellular neuroscience*, 7(May), 1–17.

Kesten, H. (1972). The 1971 Rietz Lecture Sums of Independent Random Variables—Without Moment Conditions. *The Annals of Mathematical Statistics*, 43(3), 701–732.

Khan, W., Westman, E., Jones, N., Wahlund, L.-O., Mecocci, P., Vellas, B., Tsolaki, M., et al. (2015). Automated Hippocampal Subfield Measures as Predictors of Conversion from Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease in Two Independent Cohorts. *Brain topography*, 28(5), 746–59. Springer US.

Kim, Kim, H. S., Choi, S. M., Kim, B., Lee, M. C., Lee, K. H., & Lee, J. H. (2019). Primary age-related tauopathy : An elderly brain pathology frequently encountered during autopsy. *Journal of Pathology and Translational Medicine*, 53(3), 159–163.

Kim, Lee, S.-M., Cho, S., Kang, J.-H., Minn, Y.-K., Park, H., & Choi, S. H. (2019). Amyloid beta in nasal secretions may be a potential biomarker of Alzheimer's disease. *Scientific Reports*, 9(1), 4966.

Kirson, N. Y., Desai, U., Ristovska, L., Cummings, A. K. G., Birnbaum, H. G., Ye, W., Andrews, J. S., et al. (2016). Assessing the economic burden of Alzheimer's disease patients first diagnosed by specialists. *BMC Geriatrics*, 1–8. BMC Geriatrics.

Kivimäki, M., Luukkonen, R., Batty, G. D., Ferrie, J. E., Pentti, J., Nyberg, S.

T., Shipley, M. J., et al. (2018). Body mass index and risk of dementia : Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(5), 601–609.

Klingmüller, A., Caplan, J. B., & Sommer, T. (2017). Intrusions in episodic memory : Reconsolidation or interference? *Learning and Memory*, *24*(5), 216–224.

Klunk, W. E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D. P., Bergström, M., et al. (2004). Imaging Brain Amyloid in Alzheimer's Disease with Pittsburgh Compound-B. *Annals of neurology*, *55*, 306–319.

Knapp, M., King, D., Romeo, R., Adams, J., Baldwin, A., Ballard, C., Banerjee, S., et al. (2017). Cost-effectiveness of donepezil and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease (the DOMINO-AD trial). *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *32*(12), 1205–1216.

Koelsch, G. (2017). BACE1 Function and inhibition : Implications of intervention in the amyloid pathway of Alzheimer's disease pathology. *Molecules*, *22*(10), 1–20.

Koen, J. D., & Rugg, M. D. (2016). Memory Reactivation Predicts Resistance to Retroactive Interference : Evidence from Multivariate Classification and Pattern Similarity Analyses. *Journal of Neuroscience*, *36*(15), 4389–4399.

Kopelman, M. D. (1987). Two types of confabulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, *50*, 1482–1487.

Kopelman, M. D. (2010). Varieties of confabulation and delusion. *Cognitive neuropsychiatry*, *15*(1), 14–37.

Kopelman, M. D., Ng, N., & Brouke, O. V. D. (1997). Confabulation Extending across Episodic, Personal, and General Semantic Memory. *Cognitive Neuropsychology*, *14*(5), 683–712.

Kotler-Cope, S., & Camp, C. J. (1995). Anosognosia in Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *9*(1), 52–56.

Kryscio, R. J. (2014). Secondary Prevention Trials in Alzheimer Disease The Challenge of Identifying a Meaningful End Point. *Journal of American Medical*



*Association Neurology*, 71(8), 2014–2016.

Kuhn, T. (1962). *The Structure of Scientific Revolutions* (4th ed., p. 264). Chicago : University of Chicago Press.

Kukushkin, N. V., & Carew, T. J. (2017). Memory Takes Time. *Neuron*, 95(2), 259–279. Elsevier Inc.

La Corte, V., George, N., & Dalla Barba, G. (2011). Model of the hippocampocortical connectivity in “Temporal Consciousness” in normal and pathological memory : The Hippocampus, Memory and Temporal Consciousness project. *Irbm*, 32(1), 54–59. Elsevier Masson SAS.

La Corte, V., George, N., Pradat-Diehl, P., & Dalla Barba, G. (2011). Distorted temporal consciousness and preserved knowing consciousness in confabulation : a case study. *Behavioural neurology*, 24(4), 307–15.

La Corte, V., George, N., Pradat-diehl, P., & Dalla Barba, G. (2011). Distorted Temporal Consciousness and preserved Knowing Consciousness in confabulation : A case study. *Behavioural neurology*, 24, 307–315.

La Corte, V., Serra, M., Attali, E., Boissé, M.-F., & Dalla Barba, G. (2010). Confabulation in Alzheimer’s disease and amnesia : a qualitative account and a new taxonomy. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 16(6), 967–74.

Lachaux, J.-p. (2011). *Le Cerveau Attentif. Contrôle, maîtrise et lâcher-prise* (p. 385). Paris : Odile Jacob.

Lacy, M., Kaemmerer, T., & Czipri, S. (2015). Standardized Mini-Mental State Examination Scores and Verbal Memory Performance at a Memory Center : Implications for Cognitive Screening. *American journal of Alzheimer’s disease and other dementias*, 30(2), 145–152.

Laly, F., Duveau, J.-P., Behar, F., Veysseyre, A.-M., & Palisson, M. (2007). Angiopathie amyloïde cérébrale. *Psychologie & Neuropsychiatrie et du Vieillessement*, 5(1), 35–45.

Lampit, A., Hallock, H., & Valenzuela, M. (2014). Computerized Cognitive Training in Cognitively Healthy Older Adults : A Systematic Review and Meta-

Analysis of Effect Modifiers. *PLoS Medicine*, 11(11).

Landau, S. M., Harvey, D., Madison, C. M., Koeppe, R. A., Reiman, E. M., Foster, N. L., Weiner, M. W., et al. (2011). Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiology of Aging*, 32(7), 1207–1218.

Landau, S. M., Mintun, M. A., Joshi, A. D., Koeppe, R. A., Petersen, R. C., Aisen, P. S., Weiner, M. W., et al. (2012). Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Annals of Neurology*, 72(4), 578–586.

Langbaum, J. B., Hendrix, S. B., Ayutyanont, N., Chen, K., Fleisher, A. S., Shah, R. C., Barnes, L. L., et al. (2014). An empirically derived composite cognitive test score with improved power to track and evaluate treatments for preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, 10(6), 666–674. Elsevier Ltd.

Langley, G. R., Adcock, I. M., Busquet, F., Crofton, K. M., Csernok, E., Giese, C., Heinonen, T., et al. (2017). Towards a 21st-century roadmap for biomedical research and drug discovery : consensus report and recommendations. *Drug Discovery Today*, 22(2), 327–339.

Langston, R. F., Stevenson, C. H., Wilson, C. L., Saunders, I., & Wood, E. R. (2010). The role of hippocampal subregions in memory for stimulus associations. *Behavioural Brain Research*, 215(2), 275–291. Elsevier B.V.

Larzabal, C., Tramon, E., Muratot, S., Thorpe, S. J., & Barbeau, E. J. (2018). Extremely long-term memory and familiarity after 12 years. *Cognition*, 170(May 2017), 254–262. Elsevier.

Lee, D. H., Lee, P., Seo, S. W., Roh, J. H., Oh, M., Oh, J. S., Oh, S. J., et al. (2018). Neural substrates of cognitive reserve in Alzheimer's disease spectrum and normal aging. *NeuroImage*, 186(November 2018), 690–702. Elsevier Ltd.

Lee, E., Meguro, K., Hashimoto, R., Meguro, M., Ishii, H., Yamaguchi, S., & Mori, E. (2007). Confabulations in Episodic Memory Are Associated With Delusions in Alzheimer's Disease. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 20(1), 34–40.

Lee, G. P., Loring, D. W., Flanigin, H. F., Smith, J. R., & Meador, K. J.

(1988). Electrical stimulation of the human hippocampus produces verbal intrusions during memory testing. *Neuropsychologia*, *26*(4), 623–627.

Lefftz, G. (2018). L'identité numérique des personnes est-elle déterminée narrativement ? *Philosophie*, *139*(Septembre), 35–53.

Lemprière, S. (2019). Birth of hippocampal neurons declines in Alzheimer disease. *Nature Reviews Neurology*, *15*(5), 245–245.

Lerche, S., Gutfreund, A., Brockmann, K., Hobert, M. A., Wurster, I., Sünkel, U., Eschweiler, G. W., et al. (2018). Effect of physical activity on cognitive flexibility, depression and RBD in healthy elderly. *Clinical neurology and neurosurgery*, *165*(December 2017), 88–93.

Levinoff, E. J., Li, K. Z., Murtha, S., & Chertkow, H. (2004). Selective attention impairments in Alzheimer's disease : Evidence for dissociable components. *Neuropsychology*, *18*(3), 580–588.

Lewis, J., & Dickson, D. W. (2016). Propagation of tau pathology : hypotheses, discoveries, and yet unresolved questions from experimental and human brain studies. *Acta Neuropathologica*, *131*(1), 27–48. Springer Berlin Heidelberg.

Lezak, M. D. (1982). The problem of assessing executive functions. *International Journal of Psychology*, *17*, 281–297.

Lê Cao, K. A., Boitard, S., & Besse, P. (2011). Sparse PLS discriminant analysis : Biologically relevant feature selection and graphical displays for multiclass problems. *BMC Bioinformatics*, *12*(June).

Li, J., Ogronnik, M., Devine, S., Auerbach, S., Wolf, P. A., & Au, R. (2018). Practical risk score for 5-, 10-, and 20-year prediction of dementia in elderly persons : Framingham Heart Study. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(1), 35–42. Elsevier Inc.

Libet, B., Gleason, C. A., Wright, E. W., & Pearl, D. K. (1983). Time of Conscious Intention to Act in Relation to Onset of Cerebral Activity (Readiness-Potential). *Brain*, *106*(3), 623–642.

Libon, D. J., Bondi, M. W., Price, C. C., Lamar, M., Eppig, J., Wambach, D. M., Nieves, C., et al. (2011). Verbal Serial List Learning in Mild Cognitive

Impairment : A Profile Analysis of Interference, Forgetting, and Errors. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 17(05), 905–914.

Lim, S., & Goldman, M. S. (2013). Balanced cortical microcircuitry for maintaining information in working memory. *Nature neuroscience*, 16(9), 1306–1314.

Lim, Y. Y., Maruff, P., Pietrzak, R. H., Ames, D., Ellis, K. A., Harrington, K., Lautenschlager, N. T., et al. (2014a). Effect of amyloid on memory and non-memory decline from preclinical to clinical Alzheimer ' s disease. *Brain*, (137), 221–231.

Lim, Y. Y., Snyder, P. J., Pietrzak, R. H., Ukiqi, A., Villemagne, V. L., Ames, D., Salvado, O., et al. (2016). Sensitivity of composite scores to amyloid burden in preclinical Alzheimer ' s disease : Introducing the Z-scores of Attention , Verbal fluency , and Episodic memory for Nondemented older adults composite score. *Alzheimer's & Dementia : Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 2, 19–26. Elsevier Inc.

Lim, Nebes, R., Snitz, B., Cohen, A., Mathis, C., Price, J., Weissfeld, L., et al. (2014b). Regional amyloid burden and intrinsic connectivity networks in cognitively normal elderly subjects. *Brain*, 137(12), 3327–3338.

Lindner, O. C., Mayes, A., McCabe, M. G., & Talmi, D. (2017). Acute memory deficits in chemotherapy-treated adults. *Memory*, 25(10), 1327–1339.

Liu, C. C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein e and Alzheimer disease : Risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews Neurology*, 9(2), 106–118.

Lo, R. Y., Jagust, W. J., & Initiative, A. A. D. N. (2013). Effect of cognitive reserve markers on alzheimer pathologic progression. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 27(4), 343–350.

Locke, J. (1689). *An Essay Concerning Human Understanding*. London : Thomas Basset.

Loewenstein, D. A., Curiel, R. E., DeKosky, S., Bauer, R. M., Rosselli, M., Guinjoan, S. M., Adjouadi, M., et al. (2018). Utilizing semantic intrusions to identify amyloid positivity in mild cognitive impairment. *Neurology*, 91(10), e976–

e984.

Loewenstein, D. A., D'Elia, L., Guterman, A., Eisdorfer, C., Wilkie, F., LaRue, A., Mintzer, J., et al. (1991). The occurrence of different intrusive errors in patients with Alzheimer's disease, multiple cerebral infarctions, and major depression. *Brain and Language*, *16*, 104–117.

Loftus, E. F. (1996). Memory distortion and false memory creation. *The Bulletin of the American Academy of Psychiatry and the Law*, *24*(3), 281–95.

Loprinzi, P. D., Frith, E., & Edwards, M. K. (2018). Resistance exercise and episodic memory function : a systematic review. *Clin Physiol Funct Imaging*, 1–7.

Lowe, S., & Singer, W. (1992). Selection of intrinsic horizontal connections in the visual cortex by correlated neuronal activity. *Science*, *255*(5041), 209–212.

Lu, F. P., Lin, K. P., & Kuo, H. K. (2009). Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes : A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, *4*(1).

Lu, L., Igarashi, K. M., Witter, M. P., Moser, E. I., & Moser, M. B. (2015). Topography of Place Maps along the CA3-to-CA2 Axis of the Hippocampus. *Neuron*, *87*(5), 1078–1092.

Lucey, B. P., & Bateman, R. J. (2014). Amyloid- $\beta$  diurnal pattern : possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiology of Aging*, *35*(SUPPL.2), S29–S34. Elsevier Ltd.

Lucey, B. P., & Holtzman, D. M. (2015). How amyloid, sleep and memory connect. *Nature Neuroscience*, *18*(7), 933–934. Nature Publishing Group.

Luo, L., Luk, G., & Bialystok, E. (2010). Effect of language proficiency and executive control on verbal fluency performance in bilinguals. *Cognition*, *114*(1), 29–41. Elsevier B.V.

Luria, A. R. (1966). *Higher cortical functions in man*. New York : Basic Books.

Luria, A. R. (1973). *The Working Brain*. London : The Penguin Press.

Luria, A. R. (1995). *L'Homme dont le Monde Volait en Éclat* (p. 304). Paris : Seuil.

MacDuffie, K. E., Atkins, A. S., Flegal, K. E., Clark, C. M., & Reuter-Lorenz,

P. A. (2012). Memory distortion in Alzheimer's disease : Deficient monitoring of short- and long-term memory. *Neuropsychology*, *26*(4), 509–516.

Machulda, M. M., Hagen, C. E., Wiste, H. J., Mielke, M. M., Knopman, D. S., Roberts, R. O., Vemuri, P., et al. (2016). Practice effects and longitudinal cognitive change in clinically normal older adults differ by Alzheimer imaging biomarker status. *The Clinical Neuropsychologist*, (October), 1–19. Routledge.

Machulda, M. M., Pankratz, V. S., Christianson, T. J., Ivnik, R. J., Mielke, M. M., Roberts, R. O., Knopman, S., et al. (2013). Practice Effects and Longitudinal Cognitive Change in Normal Aging vs . Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia in The Mayo Clinic Study of Aging. *The Clinical Neuropsychologist*, *27*(8), 1247–1264.

Maguire, E. A., & Frith, C. D. (2003a). Aging affects the engagement of the hippocampus during autobiographical memory retrieval. *Brain*, *126*(7), 1511–1523.

Maguire, E. A., & Frith, C. D. (2003b). Lateral Asymmetry in the Hippocampal Response to the Remoteness of Autobiographical Memories. *The Journal of Neuroscience*, *23*(12), 5302–5307.

Mahé, A. (2012). Émotion, Mémoire et Faux Souvenirs. In P. Allain, G. Aubin, & D. Le Gall (Eds.), *Cognition sociale et neuropsychologie* (pp. 365–377). Marseille : Solal.

Mahieux-Laurent, F., Fabre, C., Galbrun, E., Dubrulle, A., & Moroni, C. (2009). Validation d'une batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles pour consultation Mémoire. Evaluation chez 419 témoins, 127 patients atteints de troubles cognitifs légers et 320 patients atteints d'une démence. *Revue Neurologique*, *165*, 560–567.

Mahr, J., & Csibra, G. (2017). Why do we remember? The communicative function of episodic memory. *Behavioral and Brain Sciences*, 1–93.

Makari, G. (2015). *Soul Machine. The Invention of the Modern Mind* (p. 656). New York : W. W. Norton & Company.

Makowski, D. (2018). The psycho Package : an Efficient and Publishing-Oriented Workflow for Psychological Science. *The Journal of Open Source*

*Software*, 3(22), 470.

Manning, L. (2002). Focal retrograde amnesia documented with matching anterograde and retrograde procedures. *Neuropsychologia*, 40(1), 28–38.

Manning, S. K., Greenhut-Wertz, J., & Mackell, J. A. (1996). Intrusions in alzheimer's disease in immediate and delayed memory as a function of presentation modality. *Experimental Aging Research*, 22(4), 343–361.

Mansoor, Y., Jastrzab, L., Dutt, S., Miller, B. L., Seeley, W. W., & Kramer, J. H. (2014). Memory Profiles in Pathology or Biomarker Confirmed Alzheimer Disease and Frontotemporal Dementia. *Alzheimer disease and associated disorders*, 29(2), 135–140.

Marks, S. M. (2012). Association of Lifetime Cognitive Engagement and Low  $\beta$ -Amyloid Deposition. *Archives of Neurology*, 69(5), 623.

Marshall, G. A., Rentz, D. M., Frey, M. T., Locascio, J. J., Johnson, K. A., & Sperling, R. A. (2011). Executive function and instrumental activities of daily living in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 300–308. Elsevier Ltd.

Marslen-Wilson, W. D., & Teuber, H.-L. (1975). Memory for Remote Events in Anterograde Amnesia : Recognition of Public Figures from Newsphotographs. *Neuropsychologia*, 13, 353–364.

Martin, A. (2007). The Representation of Object Concepts in the Brain. *Annual Review of Psychology*, 58(1), 25–45.

Martinez, S. (2016). *Une Mémoire Infaillible* (p. 159). Paris : Premier Parallèle.

Masters, C. L., Bateman, R. J., Blennow, K., Rowe, C. C., Sperling, R. A., & Cummings, J. L. (2015). Alzheimer's disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 1–18. Macmillan Publishers Limited.

Mathews, M., Abner, E., Kryscio, R., Jicha, G., Cooper, G., Smith, C., Caban-holt, A., et al. (2014). Diagnostic accuracy and practice effects in the National Alzheimer's Coordinating Center Uniform Data Set neuropsychological battery.

*Alzheimer's & Dementia*, 10, 675–683. Elsevier Ltd.

Matthews, B. R. (2015). Memory Dysfunction. *Continuum*, 21(3), 613–626.

Mawuenyega, K. G., Sigurdson, W., Ovod, V., Munsell, L., Kasten, T., Morris, J. C., Yarasheski, K. E., et al. (2010). Decreased clearance of CNS  $\beta$ -amyloid in Alzheimer's disease. *Science*, 330(6012), 1774.

McCabe, D. P., Roediger, H. L., McDaniel, M. a, Balota, D. a, & Hambrick, D. Z. (2010). The relationship between working memory capacity and executive functioning : evidence for a common executive attention construct. *Neuropsychology*, 24(2), 222–43.

Mccarthy, R. A., & Warrington, E. K. (2015). Past, present, and prospects : Reflections 40 years on from the selective impairment of semantic memory (Warrington, 1975). *The Quarterly journal of experimental psychology*, 37–41.

McCulloch, C. E., & Neuhaus, J. M. (2015). Generalized Linear Mixed Models. *International Encyclopedia of the Social & Behavioral Sciences : Second Edition*, 845–852.

McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., Halliday, G., Taylor, J.-P., Weintraub, D., Aarsland, D., et al. (2017). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 89(1), 88–100.

McKeith, I. G., Dickson, D. W., Lowe, J., Emre, M., O'Brien, J. T., Feldman, H., Cummings, J., et al. (2005). Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : Third report of the DLB consortium. *Neurology*, 65(12), 1863–1872.

McKenzie, S., & Eichenbaum, H. (2011). Perspective Consolidation and Reconsolidation : Two Lives of Memories? *Neuron*, 71(2), 224–233. Elsevier Inc.

McKhann, G. M., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., & Stadlan, E. M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939–944.

McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Kawas, C. H., Klunk, W. E., et al. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-



Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(3), 263–269. Elsevier Ltd.

Mehta, D., Jackson, R., Paul, G., Shi, J., & Sabbagh, M. (2017). Why do trials for Alzheimer's disease drugs keep failing? A discontinued drug perspective for 2010-2015. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 26(6), 735–739. Taylor & Francis.

Meng, X., & D'Arcy, C. (2012). Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis : A systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS ONE*, 7(6).

Metcalf, K., Langdon, R., & Coltheart, M. (2007). Models of confabulation : a critical review and a new framework. *Cognitive neuropsychology*, 24(1), 23–47.

Meulemans, T. (2008). L'évaluation des fonctions exécutives. In O. Godefroy & GREFEX (Eds.), *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques* (pp. 179–219). Marseille : Solal.

Miller, E. K., Lundqvist, M., & Bastos, A. M. (2018). Working Memory 2.0. *Neuron*, 463–475.

Miller, G. A. (1956). The Magical Number Seven, Plus or Minus Two : Some Limits on Our Capacity for Processing Information. *The Psychological Review*, 63(1), 81–97.

Milner, B., Corkin, S., & Teuber, H.-L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome : 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia*, 6(3), 215–234.

Miranda-Castillo, C., Woods, B., Galboda, K., Oomman, S., Olojugba, C., & Orrell, M. (2010). Unmet needs, quality of life and support networks of people with dementia living at home. *Health and Quality of Life Outcomes*, 8(1), 132.

Mistridis, P., Krumm, S., Monsch, A. U., Berres, M., & Taylor, K. I. (2015). The 12 Years Preceding Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease : The Temporal Emergence of Cognitive Decline. (T. Benke, Ed.) *Journal of Alzheimer's Disease*, 48(4), 1095–1107.

Miyake, A., Friedman, N. P., Emerson, M. J., Witzki, A. H., Howerter, A., &

Wager, T. D. (2000). The Unity and Diversity of Executive Functions and Their Contributions to Complex “Frontal Lobe” Tasks : A Latent Variable Analysis. *Cognitive Psychology*, *41*(1), 49–100.

Monahan, P. O., Alder, C. A., Khan, B. A., Stump, T., & Boustani, M. A. (2014). The healthy aging brain care (HABC) monitor : Validation of the patient self-report version of the clinical tool designed to measure and monitor cognitive, functional, and psychological health. *Clinical Interventions in Aging*, *9*, 2123–2132.

Moreno-Jiménez, E. P., Flor-García, M., Terreros-Roncal, J., Rábano, A., Cafini, F., Pallas-Bazarra, N., Ávila, J., et al. (2019). Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer’s disease. *Nature Medicine*, *25*(4), 554–560. Springer US.

Morin, H., & Santi, P. (2019). *Plongée au cœur de la mémoire, notre GPS de 0 à 110 ans*. Paris.

Mormino, E. C., Betensky, R. A., Hedden, T., Schultz, A. P., Amariglio, R. E., Rentz, D. M., Johnson, K. A., et al. (2016). Synergistic Effect of  $\beta$  -Amyloid and Neurodegeneration on Cognitive Decline in Clinically Normal Individuals. *Journal of American Medical Association Neurology*, *71*(11), 1379–1385.

Mormino, E. C., Smiljic, A., Hayenga, A. O., H. Onami, S., Greicius, M. D., Rabinovici, G. D., Janabi, M., et al. (2011). Relationships between beta-amyloid and functional connectivity in different components of the default mode network in aging. *Cerebral Cortex*, *21*(10), 2399–2407.

Morris, J. C. (1993). The Clinical Dementia Rating (CDR) : current version and scoring rules. *Neurology*, *43*, 2412–2414.

Morris, R. G., & Mograbi, D. C. (2013). Anosognosia, autobiographical memory and self knowledge in Alzheimer’s disease. *Cortex*, *49*(6), 1553–1565. Elsevier Srl.

Morris, R. G., Nelis, S. M., Martyr, A., Markova, I., Roth, I., Woods, R. T., Whitaker, C. J., et al. (2016). Awareness of memory task impairment versus everyday memory difficulties in dementia. *Journal of Neuropsychology*, *10*(1), 130–142.

Mosca, C., & Godefroy, O. (2008). *Fonctions Exécutives, Maladie d’Alzheimer*

et autres affections neurodégénératives corticales. In G. Godefroy, Olivier (Ed.), *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques* (pp. 93–120). Marseille : Solal.

Moscovitch, M., & Melo, B. (1997). Strategic retrieval and the frontal lobes : Evidence from confabulation and amnesia. *Neuropsychologia*, *35*(7), 1017–1034.

Moser, V. A., & Pike, C. J. (2017). Obesity Accelerates Alzheimer-Related Pathology in APOE4 but not APOE3 Mice. *Eneuro*, *4*(3), ENEURO.0077–17.2017.

Mowrey, W. B., Lipton, R. B., Katz, M. J., Ramratan, W. S., Loewenstein, D. A., Zimmerman, M. E., & Buschke, H. (2016). Memory Binding Test Predicts Incident Amnestic Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, *53*(4), 1585–1595.

Mowrey, W. B., Lipton, R. B., Katz, M. J., Ramratan, W. S., Loewenstein, D. A., Zimmerman, M. E., & Buschke, H. (2018). Performance on the memory binding test predicts incident amci and dementia : Results from the einstein aging study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *62*, 293–304.

Mu, Y., & Gage, F. H. (2011). Adult hippocampal neurogenesis and its role in Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, *6*(1), 85. BioMed Central Ltd.

Mufson, E., Ikonomic, M. D., Counts, S. E., Perez, S. E., Malek-Ahmadi, M., Scheff, S. W., & Ginsberg, S. D. (2016). Molecular and cellular pathophysiology of preclinical Alzheimer's disease. *Behavioural Brain Research*, *311*(May), 54–69. Elsevier B.V.

Mufson, E., Malek-Ahmadi, M., Perez, S., & Chen, K. (2016). Braak staging, plaque pathology, and APOE status in elderly persons without cognitive impairment. *Neurobiology of aging*, *37*, 147–153. Elsevier Inc.

Munro, C. E., Donovan, N. J., Amariglio, R. E., Papp, K. V., Marshall, G. A., Rentz, D. M., Pascual-Leone, A., et al. (2018). The Impact of Awareness of and Concern About Memory Performance on the Prediction of Progression From Mild Cognitive Impairment to Alzheimer Disease Dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *26*(8), 896–904. Elsevier Inc.

Murphy, K. R., Landau, S. M., Choudhury, K. R., Hostage, C. A., Shpanskaya,

K. S., Sair, H. I., Petrella, J. R., et al. (2013). Mapping the effects of ApoE4, age and cognitive status on 18F-florbetapir PET measured regional cortical patterns of beta-amyloid density and growth. *NeuroImage*, *78*, 474–480. Elsevier Inc.

Nabers, A., Perna, L., Lange, J., Mons, U., Schartner, J., Güldenhaupt, J., Saum, K., et al. (2018). Amyloid blood biomarker detects Alzheimer's disease. *EMBO Molecular Medicine*, e8763.

Nadel, L. (1994). Multiple Memory Systems : What and Why, an Update. In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Memory systems 1994* (pp. 39–64). Cambridge : MIT press.

Nadel, L., & Maurer, A. P. (2018). Recalling Lashley and reconsolidating Hebb. *Hippocampus*, (June), 1–18.

Nadel, L., Samsonovich, A., Ryan, L., & Moscovitch, M. (2000). Multiple trace theory of human memory : Computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus*, *10*(4), 352–368.

National Institute For Health and Care Excellence. (2006). NICE Clinical Guideline - Dementia : supporting people with dementia and their carers in health and social care.

Nedjam, Z., Devouche, E., & Dalla Barba, G. (2004). Confabulation , but not executive dysfunction discriminate AD from frontotemporal dementia. *European Journal of Neurology*, *11*, 728–733.

Nelson, L., & Tabet, N. (2015). Slowing the progression of Alzheimer's disease ; what works ? *Ageing Research Reviews*, *23*, 193–209. Elsevier B.V.

Nelson, P. T., Alafuzoff, I., Bigio, E. H., Bouras, C., Braak, H., Cairns, N. J., Castellani, R. J., et al. (2012). Correlation of alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status : A review of the literature. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, *71*(5), 362–381.

Németh, L., & Missov, T. I. (2018). Adequate life-expectancy reconstruction for adult human mortality data. *PLoS ONE*, *13*(6), 1–8.

Nichols, R. M., Bogart, D., & Loftus, E. F. (2015). False Memories. In *International encyclopedia of the social & behavioral sciences* (Second Edi., Vol. 8, pp.

709–714). Elsevier.

Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to Action. In R. Davidson, R. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and self-regulation* (Vol. IV, pp. 1–18). Boston, MA : Springer US.

Nyberg, L., Kim, A. S. N., Habib, R., Levine, B., & Tulving, E. (2010). Consciousness of subjective time in the brain. *PNAS*, *107*(51), 22356–22359.

Obuchowski, N. A., & Bullen, J. A. (2018). Receiver operating characteristic (ROC) curves : review of methods with applications in diagnostic medicine. *Physics in Medicine & Biology*, *63*(7), 07TR01.

Oijen, M. van, Jong, F. J. de, Hofman, A., Koudstaal, P. J., & Breteler, M. M. (2007). Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s and Dementia*, *3*(2), 92–97.

Olazaràn, J., Reisberg, B., Clare, L., Cruz, I., Peña-Casanova, J., Del Ser, T., Woods, B., et al. (2010). Nonpharmacological therapies in alzheimer’s disease : A systematic review of efficacy. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *30*(2), 161–178.

Oltra-Cucarella, J., Pérez-Elvira, R., Espert, R., Sohn McCormick, A., Perez-Elvira, R., Espert, R., & Sohn McCormick, A. (2016). Are cognitive interventions effective in Alzheimer’s disease ? A controlled meta-analysis of the effects of bias. *Neuropsychology*, *30*(5), 631–652.

Ossenkoppele, R., Jansen, W. J., Rabinovici, G. D., Knol, D. L., Flier, W. M. van der, Berckel, B. N. M. van, Scheltens, P., et al. (2015). Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes : a meta-analysis. *Jama*, *313*(19), 1939–49.

Osterrieth, P. (1944). Le test de copie d’une figure complexe. *Archives Psychologiques*.

Ostrowitzki, S., Lasser, R. A., Dorflinger, E., Scheltens, P., Barkhof, F., Nikolcheva, T., Ashford, E., et al. (2017). A phase III randomized trial of gantenerumab in prodromal Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Research and Therapy*, *9*(1), 1–15. Alzheimer’s Research & Therapy.

Paillard, T., Rolland, Y., & de Souto Barreto, P. (2015). Protective Effects of

Physical Exercise in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease : A Narrative Review. *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*, 11(3), 212–9.

Palmqvist, S., Schöll, M., Strandberg, O., Mattsson, N., Stomrud, E., Zetterberg, H., Blennow, K., et al. (2017). Earliest accumulation of  $\beta$ -amyloid occurs within the default-mode network and concurrently affects brain connectivity. *Nature Communications*, 8(1). Springer US.

Panza, F., Seripa, D., Lozupone, M., Solfrizzi, V., Imbimbo, B. P., Barulli, M. R., Tortelli, R., et al. (2018). The potential of solanezumab and gantenerumab to prevent Alzheimer's disease in people with inherited mutations that cause its early onset. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 18(1), 25–35. Taylor & Francis.

Papp, K., Amariglio, R. E., Mormino, E. C., Hedden, T., Dekhytar, M., Johnson, K. a., Sperling, R. a., et al. (2015). Free and cued memory in relation to biomarker-defined abnormalities in clinically normal older adults and those at risk for Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 73, 169–175.

Papp, K., Walsh, S. J., & Snyder, P. J. (2009). Immediate and delayed effects of cognitive interventions in healthy elderly : A review of current literature and future directions. *Alzheimer's & Dementia*, 5(1), 50–60. The Alzheimer's Association.

Papp, Rentz, D., Mormino, E., Schultz, A., Amariglio, R., & Johnson, K. (2017). Cued memory decline in biomarker-defined preclinical Alzheimer disease. *Neurology*, 88(15), 1431–1438.

Papp, Rentz, D., Orlovsky, I., Sperling, R., & Mormino, E. (2017). Optimizing the preclinical Alzheimer's cognitive composite with semantic processing : The PACCC5. *Alzheimer's & Dementia : Translational Research & Clinical Interventions*, 3(4), 668–677.

Penfield, W., & Milner, B. (1958). Memory Deficit Produced by Bilateral Lesions in the Hippocampal Zone. *Archives of Neurology And Psychiatry*, 79(5), 475.

Perrotin, A., Desgranges, B., Landeau, B., Mézenge, F., La Joie, R., Egret, S., Pélerin, A., et al. (2015). Anosognosia in Alzheimer disease : Disconnection between memory and self-related brain networks. *Annals of Neurology*, 78(3), 477–

Perrotin, A., Mormino, E. C., Madison, C. M., Hayenga, A. O., & Jagust, W. J. (2012). Subjective Cognition and Amyloid Deposition Imaging. *Archives of Neurology*, *69*(2), 223.

Perry, R. J., & Hodges, J. R. (1999). Attention and executive deficits in Alzheimer's disease : A critical review. *Brain*, *122*(3), 383–404.

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*, *256*(3), 183–94.

Petersen, R. C., Wiste, H. J., Weigand, S. D., Rocca, W. A., Roberts, R. O., Mielke, M. M., Lowe, V. J., et al. (2016). Association of Elevated Amyloid Levels with Cognition and Biomarkers in Cognitively Normal People From the Community. *JAMA neurology*, *73*(1), 85–92.

Peterson, L., & Peterson, M. J. (1959). Short-term retention of individual verbal items. *Journal of Experimental Psychology*, *58*(3), 193–198.

Phelps, E. a., & LeDoux, J. E. (2005). Contributions of the amygdala to emotion processing : from animal models to human behavior. *Neuron*, *48*(2), 175–87.

Pinker, S. (2018). *Enlightenment Now* (p. 556). New York : Viking.

Planton, M., Raposo, N., Albucher, J. F., & Pariente, J. (2017). Cerebral amyloid angiopathy-related cognitive impairment : The search for a specific neuropsychological pattern. *Revue Neurologique*, *173*(9), 562–565. Elsevier Masson SAS.

Poppenk, J., Evensmoen, H. R., Moscovitch, M., & Nadel, L. (2013). Long-axis specialization of the human hippocampus. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(5), 230–240. Elsevier Ltd.

Popper, K. (1959). *The Logic of Scientific Discovery*. London : Hutchinson.

Popper, K. (1979). *Objective Knowledge*. Oxford : Oxford University Press.

Porrini, V., Lanzillotta, A., Branca, C., Benarese, M., Parrella, E., Lorenzini, L., Calzà, L., et al. (2015). CHF5074 (CSP-1103) induces microglia alternative activation in plaque-free Tg2576 mice and primary glial cultures exposed to beta-

amyloid. *Neuroscience*, *302*, 112–120.

Porter, G., Wattam-Bell, J., Bayer, A., Haworth, J., Braddick, O., Atkinson, J., & Tales, A. (2017). Different trajectories of decline for global form and global motion processing in aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, *56*, 17–24. Elsevier Inc.

Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (1998). Attention, self-regulation and consciousness. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, *353*(1377), 1915–1927.

Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (2007). Research on Attention Networks as a Model for the Integration of Psychological Science. *Annual Review of Psychology*, *58*(1), 1–23.

Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia : A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's and Dementia*, *9*(1), 63–75. Elsevier Ltd.

Prince, M., Comas-Herrera, A., Knapp, M., Guerchet, M., & Karagiannidou, M. (2016). *World Alzheimer Report 2016 Improving healthcare for people living with dementia*.

Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.-c., Wu, Y.-t., Prina, M., & Alzheimer's Disease International. (2015). *World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia*.

Profenno, L. A., Porsteinsson, A. P., & Faraone, S. V. (2010). Meta-Analysis of Alzheimer's Disease Risk with Obesity, Diabetes, and Related Disorders. *Biological Psychiatry*, *67*(6), 505–512. Elsevier Inc.

Pugazhenthhi, S., Qin, L., & Reddy, P. H. (2017). Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, *1863*(5), 1037–1045. Elsevier B.V.

Putcha, D., McGinnis, S. M., Brickhouse, M., Wong, B., Sherman, J. C., & Dickerson, B. C. (2018). Executive dysfunction contributes to verbal encoding and retrieval deficits in posterior cortical atrophy. *Cortex*, *106*, 36–46. Elsevier Ltd.

Rabin, L. A., Smart, C. M., & Amariglio, R. E. (2017). Subjective Cognitive



Decline in Preclinical Alzheimer's Disease. *Annual Review of Clinical Psychology*, *13*, 369–396.

Rabinovici, G. D., Stephens, M. L., & Possin, K. L. (2015). Executive dysfunction. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*, *21*(3), 646–659.

Rafii, M. S., & Santoro, S. L. (2018). Prevalence and Severity of Alzheimer Disease in Individuals With Down Syndrome. *Journal of American Medical Association Neurology*, *76*(2), 142–143.

Raj, V., & Bell, M. A. (2010). Cognitive processes supporting episodic memory formation in childhood : The role of source memory, binding, and executive functioning. *Developmental Review*, *30*(4), 384–402. Elsevier Inc.

Rajan, K. B., Wilson, R. S., Weuve, J., Barnes, L. L., & Evans, D. A. (2015). Cognitive impairment 18 years before clinical diagnosis of Alzheimer disease dementia. *Neurology*, *85*, 898–904.

Ramaroson, H., Helmer, C., Barberger-Gateau, P., Letenneur, L., & Dartigues, J.-F. (2003). Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte PAQUID. *Revue Neurologique*, *159*, 405–411.

Ramsden, C. M., Kinsella, G. J., Ong, B., & Storey, E. (2008). Performance of Everyday Actions in Mild Alzheimer's Disease. *Neuropsychology*, *22*(1), 17–26.

Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., Mendez, M. F., Kramer, J. H., Neuhaus, J., Swieten, J. C. van, et al. (2011). Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain : a journal of neurology*, *134*(Pt 9), 2456–77.

Raven, J. C. (1998). *PM - Matrices Progressives de Raven*. Montreuil : ECPA.

Reed, B. R., Jagust, W. J., & Coulter, L. (1993). Anosognosia in Alzheimer's disease : Relationships to depression, cognitive function, and cerebral perfusion. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *15*(2), 231–244.

Reed, B. R., Mungas, D. M., Kramer, J. H., Ellis, W., Vinters, H. V., Zarow, C., Jagust, W. J., et al. (2007). Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-

defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain*, 130(3), 731–739.

Reid, T. (1785). *Essays on the Intellectual Powers of Man*. Cambridge : Cambridge University Press.

Reiff, R., & Scheerer, M. (1959). *Memory and hypnotic age regression*. Oxford : International University Press.

Reiman, E. M., Chen, K., Liu, X., Bandy, D., Yu, M., Lee, W., Alexander, G. E., et al. (2009). Fibrillar amyloid- $\beta$  burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *PNAS*, 106(16), 6820–6825.

Reisberg, B., & Gauthier, S. (2008). Current evidence for subjective cognitive impairment (SCI) as the pre-mild cognitive impairment (MCI) stage of subsequently manifest Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics*, 20(1), 1–16.

Reisberg, B., Shulman, M. B., Torossian, C., Leng, L., & Zhu, W. (2010). Outcome over seven years of healthy adults with and without subjective cognitive impairment. *Alzheimer's and Dementia*, 6(1), 11–24. Elsevier Ltd.

Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an indicator. *Perceptual and Motor Skills*, 8(1), 271–276.

Renoult, L., Davidson, P. S., Palombo, D. J., Moscovitch, M., & Levine, B. (2012). Personal semantics : at the crossroads of semantic and episodic memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(11), 550–558. Elsevier Ltd.

Renoult, L., Tanguay, A., Beaudry, M., Tavakoli, P., Rabipour, S., Campbell, K., Moscovitch, M., et al. (2016). Personal semantics : Is it distinct from episodic and semantic memory ? An electrophysiological study of memory for autobiographical facts and repeated events in honor of Shlomo Bentin. *Neuropsychologia*, 83, 242–256. Elsevier.

Rentz, D. M., Locascio, J. J., Becker, J. A., Moran, E. K., Eng, E., Buckner, R. L., Sperling, R. A., et al. (2010). Cognition, reserve, and amyloid deposition in normal aging. *Annals of Neurology*, 67(3), 353–364.

Rentz, D. M., Rodriguez, M. A. P., Amariglio, R., Stern, Y., Sperling, R., & Ferris, S. (2013). Promising developments in neuropsychological approaches for the detection of preclinical Alzheimer's disease : a selective review. *Alzheimer's*

*Research & Therapy*, 5(58), 1–10.

Resende, E. de P. F., Rosen, H. J., Chiang, K., Staffaroni, A. M., Allen, I., Grinberg, L. T., Carmona, K. C., et al. (2018). Primary School Education May Be Sufficient to Moderate a Memory-Hippocampal Relationship. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(November), 1–7.

Reuter-Lorenz, P. A., & Cooke, K. A. (2016). Neuropsychology of aging, past, present and future : Contributions of Morris Moscovitch. *Neuropsychologia*, 90, 117–124. Elsevier.

Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encephalopathie traumatique. *Archives Psychologiques*, 28, 286–340.

Ribot, T. (1906). *Les Maladies de la Mémoire* (18th ed.). Paris : Félix Alcan.

Ricciarelli, R., & Fedele, E. (2018). cAMP, cGMP and Amyloid  $\beta$  : Three Ideal Partners for Memory Formation. *Trends in Neurosciences*, xx, 1–12. Elsevier Ltd.

Richards, B. A., & Frankland, P. W. (2017). The Persistence and Transience of Memory. *Neuron*, 94(6), 1071–1084.

Ricoeur, P. (1990). *Soi-Même comme un Autre*. Paris : Seuil.

Ritchie, K., Ropacki, M., Alcala, B., Harrison, J., Kaye, J., Kramer, J., Randolph, C., et al. (2017). Recommended cognitive outcomes in preclinical Alzheimer's disease : Consensus statement from the European Prevention of Alzheimer's Dementia project. *Alzheimer's & Dementia*, 13(2), 186–195.

Roberts, R. O., Knopman, D. S., Cha, R. H., Mielke, M. M., Pankratz, V. S., Boeve, B. F., Kantarci, K., et al. (2014). Diabetes and elevated hemoglobin A1c levels are associated with brain hypometabolism but not amyloid accumulation. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 55(5), 759–64.

Roe, C. M., Mintun, M. A., D'Angelo, G., Xiong, C., Grant, E. A., & Morris, J. C. (2008). Alzheimer Disease and Cognitive Reserve. *Archives of Neurology*, 65(11), 1467.

Roediger, H. (2001). Reconstructive Memory, Psychology of. In *International*

*encyclopedia of the social & behavioral sciences* (pp. 12844–12849). Elsevier.

Rohart, F., Gautier, B., Singh, A., & Lê Cao, K.-A. (2017). mixOmics : An R package for 'omics feature selection and multiple data integration. *PLoS computational biology*, *13*(11), e1005752.

Rosen, H. J. (2011). Anosognosia in neurodegenerative disease. *Neurocase*, *17*(3), 231–241.

Rosness, T. A., Engedal, K., & Chemali, Z. (2016). Frontotemporal Dementia : An Updated Clinicians Guide. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *29*(5), 271–280.

Ross, J. (1969). Hull and tolman : A comparison of linear performance models. *Australian Journal of Psychology*, *21*(1), 59–64.

Rotello, C. M., & Macmillan, N. A. (2006). Remember-know models as decision strategies in two experimental paradigms. *Journal of Memory and Language*, *55*(4), 479–494.

Rouch, L., Cestac, P., Hanon, O., Cool, C., Helmer, C., Bouhanick, B., Chamontin, B., et al. (2015). Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia : A systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs*, *29*(2), 113–130.

Rouleau, I., Imbault, H., Laframboise, M., & Bédard, M. a. (2001). Pattern of intrusions in verbal recall : comparison of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and frontal lobe dementia. *Brain and cognition*, *46*(1-2), 244–249.

Rueda, M. R., Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (2004). Attentional Control and Self-Regulation. In R. Baumeister & K. Vohs (Eds.), *Handbook of self-regulation : Research, theory, and applications* (pp. 283–300). New York : Guilford Press.

Rullier, L., Matharan, F., Barbeau, E. J., Mokri, H., Dartigues, J. F., Pérès, K., & Amieva, H. (2014). Test du DMS 48 : Normes chez les sujets âgés et propriétés de détection de la maladie d'Alzheimer dans la cohorte AMI. *Geriatric et Psychologie*

*Neuropsychiatrie du Vieillissement*, 12(3), 321–330.

Russell, L. (2019). emmeans : Estimated Marginal Means, aka Least-Squares Means. R package.

Ryle, G. (1949). *The Concept of a Mind* (p. 314). London : Hutchinson.

Sabia, S., Dugravot, A., Dartigues, J. F., Abell, J., Elbaz, A., Kivimäki, M., & Singh-Manoux, A. (2017). Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia : 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ (Online)*, 357(June), 1–12.

Sachs, M. C. (2017). plotROC : A Tool for Plotting ROC Curves. *Journal of Statistical Software*, 79(Code Snippet 2), 1–19.

Saenz, A., Bakchine, S., Jonin, P. Y., & Ehrlé, N. (2015). Atteinte de la mémoire épisodique verbale dans la sclérose en plaques : revue critique des processus cognitifs concernés et de leur exploration. *Revue Neurologique*, 171(8-9), 624–645.

Salehi, A., Ashford, J. W., & Mufson, E. (2016). The Link between Alzheimer’s Disease and Down Syndrome. A Historical Perspective. *Current Alzheimer Research*, 13(1), 2–6.

Salloway, S., Sperling, R., Fox, N. C., Blennow, K., Klunk, W., Raskind, M., Sabbagh, M., et al. (2014). Two phase 3 trials of bapineuzumab in mild-to-moderate Alzheimer’s disease. *The New England journal of medicine*, 370(4), 322–33.

Salmon, D. P., & Bondi, M. W. (2009). Neuropsychological Assessment of Dementia. *Annual Review of Psychology*, 60(1), 257–282. CRC Press.

Salmon, W. C. (1978). Why Ask , “ Why ? ” ? An Inquiry concerning Scientific Explanation. *Proceedings and Addresses of the American Philosophical Association*, 51(6), 683–705.

Sanders, H., Rennó-costa, C., Idiart, M., & Lisman, J. (2015). Grid Cells and Place Cells : An Integrated View of their Navigational and Memory Function. *Trends in Neurosciences*, 38(12), 763–775.

Sarazin, M., Berr, C., De Rotrou, J., Fabrigoule, C., Pasquier, F., Legrain, S., Michel, B., et al. (2007). Amnesic syndrome of the medial temporal type identifies

prodromal AD A longitudinal study. *Neurology*, *69*, 1859–1867.

Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *25*(5), 625–33.

Schachtel, E. G. (1947). On Memory and Childhood Amnesia. *Psychiatry*, *10*(1), 1–26.

Schacter, D. L. (1994). Priming and non declarative memory : multiple brain systems supporting learning and memory. In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Memory systems 1994* (pp. 233–268). Cambridge : MIT press.

Schacter, D. L. (2001). *The Seven Sins of Memory* (p. 272). New York : Mariner Books.

Schacter, D. L., & Loftus, E. F. (2013). Memory and law : What can cognitive neuroscience contribute? *Nature Neuroscience*, *16*(2), 119–123.

Schacter, D. L., & Slotnick, S. D. (2004). The Cognitive Neuroscience of Memory Distortion. *Neuron*, *44*, 149–160.

Schacter, D. L., & Tulving, E. (1994). What Are the Memory Systems of 1994? In D. L. Schacter & E. Tulving (Eds.), *Memory systems 1994* (pp. 1–38). Cambridge : MIT press.

Scheltens, P., Blennow, K., Breteler, M. M. B., Strooper, B. D., Frisoni, G. B., Salloway, S., & Flier, W. M. V. D. (2016). Alzheimer’s disease. *The Lancet*, *6736*(15), 1–13.

Scheltens, P., Launer, L. J., Barkhof, F., Weinstein, H. C., & Gool, W. A. (1995). Visual assessment of medial temporal lobe atrophy on magnetic resonance imaging : Interobserver reliability. *Journal of Neurology*, *242*(9), 557–560.

Scheltens, P., Leys, D., Barkhof, F., Huglo, D., Weinstein, H. C., Vermersch, P., Kuiper, M., et al. (1992). Atrophy of medial temporal lobes on MRI in “probable” Alzheimer’s disease and normal ageing : diagnostic value and neuropsychological correlates. *Journal of Neurology Neurosurgery, and Psychiatry*, *55*, 967–972.

Schindler, S. E., Bollinger, J. G., Ovod, V., Mawuenyega, K. G., Li, Y., Gordon, B. A., Holtzman, D. M., et al. (2019). High-precision plasma  $\beta$ -amyloid 42/40 predicts current and future brain amyloidosis. *Neurology*,

10.1212/WNL.00000000000008081.

Schindler, S. E., Jasielc, M. S., Weng, H., Hassenstab, J. J., Grober, E., McCue, L. M., Morris, J. C., et al. (2017). Neuropsychological measures that detect early impairment and decline in preclinical Alzheimer disease. *Neurobiology of Aging*, *56*(August), 25–32.

Schmid, N. S., Taylor, K. I., Foldi, N. S., Berres, M., & Monsch, A. U. (2013). Neuropsychological signs of Alzheimer's disease 8 years prior to diagnosis. *Journal of Alzheimer's Disease*, *34*(2), 537–546.

Schmolck, H., Kensinger, E. A., Corkin, S., & Squire, L. R. (2002). Semantic knowledge in patient H.M. and other patients with bilateral medial and lateral temporal lobe lesions. *Hippocampus*, *12*(4), 520–533.

Schnider, A., & Ptak, R. (1999). Spontaneous confabulators fail to suppress currently irrelevant memory traces. *Nature Neuroscience*, *2*(7), 677–681.

Schnider, A., Von Däniken, C., & Gutbrod, K. (1996). The mechanisms of spontaneous and provoked confabulations. *Brain*, *119*(4), 1365–1375.

Schöll, M., Lockhart, S. N., Schonhaut, D. R., O'Neil, J. P., Janabi, M., Ossenkoppele, R., Baker, S. L., et al. (2016). PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron*, *89*(5), 971–982.

Schönheit, B., Zarski, R., & Ohm, T. G. (2004). Spatial and temporal relationships between plaques and tangles in Alzheimer-pathology. *Neurobiology of Aging*, *25*(6), 697–711.

Schram, L. L., Rubert, M., & Loewenstein, D. A. (1995). A Qualitative Analysis of Semantic Intrusive Errors in Alzheimer's Disease. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *10*(3), 255–263.

Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of Recent Memory after Bilateral Hippocampal Lesions. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *20*(11), 11–21.

Searle, S. R., Speed, F. M., & Milliken, G. A. (1980). Population marginal means in the linear model : An alternative to least squares means. *American*

*Statistician*, 34(4), 216–221.

Selkoe, D. (1991). The Molecular Pathology of Alzheimer's Disease. *Neuron*, 6, 487–498.

Selkoe, D., & Hardy, J. (2016). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO molecular medicine*, 8, 595–608.

Seniów, J. (2012). Executive dysfunctions and frontal syndromes. *Frontiers of Neurology and Neuroscience*, 30, 50–53.

Serra, M., La Corte, V., Migliaccio, R., Brazzarola, M., Zannoni, I., Pradat-Diehl, P., & Dalla Barba, G. (2014). Confabulators mistake multiplicity for uniqueness. *Cortex*, 58, 239–247.

Sevigny, J., Chiao, P., Bussière, T., Weinreb, P. H., Williams, L., Maier, M., Dunstan, R., et al. (2016). The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature Publishing Group*, 537(7618), 50–56.

Shao, Z., Janse, E., Visser, K., & Meyer, A. S. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in Psychology*, 5(JUL), 1–10.

Sheline, Y. I., Raichle, M. E., Snyder, A. Z., Morris, J. C., Head, D., Wang, S., & Mintun, M. A. (2010). Amyloid Plaques Disrupt Resting State Default Mode Network Connectivity in Cognitively Normal Elderly. *Biological Psychiatry*, 67(6), 584–587.

Shrager, Y., Levy, D. A., Hopkins, R. O., & Squire, L. R. (2008). Working Memory and the Organization of Brain Systems. *Journal of Neuroscience*, 28(18), 4818–4822.

Siemers, E. R., Sundell, K. L., Carlson, C., Case, M., Sethuraman, G., Liu-Seifert, H., Dowsett, S. A., et al. (2016). Phase 3 solanezumab trials : Secondary outcomes in mild Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's and Dementia*, 12(2), 110–120.

Sineux, P. (2014). Mnémosyne et Léthé. In F. Eustache (Ed.), *Mémoire et oubli* (pp. 7–12). Paris : Le Pommier.

Sing, T., Sander, O., Beerenwinkel, N., & Lengauer, T. (2005). ROCR : Visua-



lizing classifier performance in R. *Bioinformatics*, *21*(20), 3940–3941.

Singer, J. A., Blagov, P., Berry, M., & Oost, K. M. (2013). Self-Defining Memories, Scripts, and the Life Story : Narrative Identity in Personality and Psychotherapy. *Journal of Personality*, *81*(6), 569–582.

Sitzer, D. I., Twamley, E. W., & Jeste, D. V. (2006). Cognitive training in Alzheimer's disease : A meta-analysis of the literature. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *114*(2), 75–90.

Sleegers, K., Lambert, J. C., Bertram, L., Cruts, M., Amouyel, P., & Van Broeckhoven, C. (2010). The pursuit of susceptibility genes for Alzheimer's disease : progress and prospects. *Trends in Genetics*, *26*(2), 84–93.

Slot, R. E. R., Sikkes, S. A. M., Berkhof, J., Brodaty, H., Buckley, R. F., Enrica, C., Dardiotis, E., et al. (2019). Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's & Dementia*, *15*, 465–476.

Small, G. W., Rabins, P. V., Barry, P. P., Buckholtz, N. S., DeKosky, S. T., Ferris, S. H., Finkel, S. I., et al. (1997). Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society.

Small, S. A., & Duff, K. (2008). Linking A $\beta$  and Tau in Late-Onset Alzheimer's Disease : A Dual Pathway Hypothesis. *Neuron*, *60*(4), 534–542.

Snowden, J. S., Adams, J., Harris, J., Thompson, J. C., Rollinson, S., Richardson, A., Jones, M., et al. (2015). Distinct clinical and pathological phenotypes in frontotemporal dementia associated with MAPT, PGRN and C9orf72 mutations. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, *16*(7-8), 497–505.

Snowden, J. S., Thompson, J. C., Stopford, C. L., Richardson, A. M., Gerhard, A., Neary, D., & Mann, D. M. (2011). The clinical diagnosis of early-onset dementias : Diagnostic accuracy and clinicopathological relationships. *Brain*, *134*(9),

2478–2492.

Spalding, K. L., Bergmann, O., Alkass, K., Bernard, S., Salehpour, M., Huttner, H. B., Bostrom, E., et al. (2013). Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell*, *153*, 1219–1227.

Spencer, R. J., Wendell, C. R., Giggey, P. P., Katzel, L. I., Lefkowitz, D. M., Siegel, E. L., & Waldstein, S. R. (2013). Psychometric limitations of the minimal state examination among nondemented older adults : An evaluation of neurocognitive and magnetic resonance imaging correlates. *Experimental Aging Research*, *39*(4), 382–397.

Sperling, R. A., Aisen, P. S., Beckett, L. A., Bennett, D. A., Craft, S., Fagan, A. M., Iwatsubo, T., et al. (2011). Toward defining the preclinical stages of Alzheimer’s disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s and Dementia*, *7*(3), 280–292.

Sperling, R. A., Mormino, E., & Johnson, K. (2014). The evolution of preclinical Alzheimer’s disease : Implications for prevention trials. *Neuron*, *84*(3), 608–622.

Squire, L. R. (1992). Declarative and Nondeclarative Memory : Multiple Brain Systems Supporting Learning and Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *4*(3), 232–243.

Squire, L. R. (2009). The Legacy of Patient H.M. for Neuroscience. *Neuron*, *61*(1), 6–9.

Squire, L. R., & Kandel, E. R. (1999). *Memory. From Mind to Molecules*. New-York City : W.H. Freeman ; Company, New-York ; Basingstoke.

Squire, L. R., & Wixted, J. T. (2011). The Cognitive Neuroscience of Human Memory Since H.M. *Annual Review of Neuroscience*, *34*(1), 259–288.

Squire, L. R., Wixted, J. T., & Clark, R. E. (2007). Recognition memory and the medial temporal lobe : a new perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, *8*(11), 872–883.

Starkstein, S. E. (2014). Anosognosia in Alzheimer’s disease : Diagnosis, fre-

quency, mechanism and clinical correlates. *Cortex*, 61, 64–73.

Starkstein, S. E., Brockman, S., Bruce, D., & Petracca, G. (2010). Anosognosia Is a Significant Predictor of Apathy in Alzheimer's Disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 22(4), 378–383.

Starkstein, S. E., Chemerinski, E., Sabe, L., Kuzis, G., Petracca, G., Tesón, A., & Leiguarda, R. (1997). Prospective longitudinal study of depression and anosognosia in Alzheimer's disease. *British Journal of Psychiatry*, 171(1), 47–52.

Starkstein, S. E., Jorge, R. E., & Robinson, R. G. (2010). The frequency, clinical correlates, and mechanism of anosognosia after stroke. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 55(6), 355–61.

Starkstein, S. 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.

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.

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.

Starkstein, S. E., Vasquez, S., Migliorelli, R., Teson, A., Sabe, L., & Leiguarda, R. (1995). A Single-Photon Emission Computed Tomographic Study of Anosognosia in Alzheimer's Disease. *Archives of Neurology*, 52, 415–420.

Steinvorth, S., Levine, B., & Corkin, S. (2005). Medial temporal lobe structures are needed to re-experience remote autobiographical memories : evidence from H.M. and W.R. *Neuropsychologia*, 43, 479–496.

Stelzmann, R. A., Schnitzlein, H. N., & Murtagh, F. R. (1995). An English Translation of Alzheimer's 1907 Paper "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". *Clinical Anatomy*, 8, 429–43.

Stern, Y. (2002). What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society* :

*JINS*, 8(3), 448–60.

Stern, Y. (2006). Cognitive reserve and Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*, 20(3 Suppl 2), S69–74.

Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015–28.

Stoykova, R., Matharan, F., Raoux, N., & Amieva, H. (2013). Validation d'une troisième liste de mots pour l'épreuve Rappel libre/Rappel indicé à 16 items (RL/RI-16) : Présentation de la liste C et étude de fidélité. *Geriatric et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, 11(3), 317–322.

Strooper, B. D. (2003). Aph-1, Pen-2, and Nicastrin with Presenilin Generate an Active gamma-Secretase Complex. *Neuron*, 38, 9–12.

Strydom, A., Coppus, A., Blesa, R., Danek, A., Fortea, J., Hardy, J., Levin, J., et al. (2018). Alzheimer's disease in Down syndrome : An overlooked population for prevention trials. *Alzheimer's and Dementia : Translational Research and Clinical Interventions*, 4, 703–713.

Stuss, D. T., Picton, T. W., & Alexander, M. P. (2001). Consciousness, Self-Awareness, and the Frontal Lobes. In S. P. Salloway, P. F. Malloy, & J. D. Duffy (Eds.), *The frontal lobes and neuropsychiatric illness* (pp. 101–109). Arlington, VA, US : American Psychiatric Publishing, Inc..

Tagami, S., Yanagida, K., Kodama, T. S., Takami, M., Mizuta, N., Oyama, H., Nishitomi, K., et al. (2017). Semagacestat Is a Pseudo-Inhibitor of  $\gamma$ -Secretase. *Cell Reports*, 21(1), 259–273.

Tai, S.-Y., Hsu, C.-L., Huang, S.-W., Ma, T.-C., Hsieh, W.-C., & Yang, Y.-H. (2016). Effects of multiple training modalities in patients with Alzheimer's disease : a pilot study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 12, 2843–2849.

Tappen, R. M., Williams, C., Fishman, S., & Touhy, T. (1999). Persistence of Self in Advanced Alzheimer's Disease. *Image : the Journal of Nursing Scholarship*, 31(2), 121–125.

Teichmann, M., Epelbaum, S., Samri, D., Levy Nogueira, M., Michon, A., Hampel, H., Lamari, F., et al. (2017). Free and Cued Selective Reminding Test – accuracy for the differential diagnosis of Alzheimer's and neurodegenerative di-

seases : A large-scale biomarker-characterized monocenter cohort study (ClinAD). *Alzheimer's & Dementia*, *13*(8), 913–923.

Teipel, S. J., Cavedo, E., Lista, S., Habert, M.-O., Potier, M.-C., Grothe, M. J., Epelbaum, S., et al. (2018). Effect of Alzheimer's disease risk and protective factors on cognitive trajectories in subjective memory complainers : An INSIGHT-preAD study. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(9), 1126–1136.

Therriault, J., Ng, K. P., Pascoal, T. A., Mathotaarachchi, S., Kang, M. S., Struyfs, H., Shin, M., et al. (2018). Anosognosia predicts default mode network hypometabolism and clinical progression to dementia. *Neurology*, *90*(11), e932–e939.

Thinakaran, G., & Koo, E. H. (2008). Amyloid precursor protein trafficking, processing, and function. *Journal of Biological Chemistry*, *283*(44), 29615–29619.

Thomas, K. R., Eppig, J., Edmonds, E. C., Jacobs, D. M., Libon, D. J., Au, R., Salmon, D. P., et al. (2018). Word-list intrusion errors predict progression to mild cognitive impairment. *Neuropsychology*, *32*(2), 235–245.

Tokudome, S., Hashimoto, S., & Igata, A. (2016). Life expectancy and healthy life expectancy of Japan : the fastest graying society in the world. *BMC Research Notes*, *9*(1), 1–6. BioMed Central.

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*(May), 1–11.

Touchon, J., & Portet, F. (2004). *La Maladie d'Alzheimer* (3rd ed., p. 192). Issy-les-Moulineaux : Masson.

Tounsi, H., Deweer, B., Ergis, A.-M., Van der Linden, M., Pillon, B., Michon, A., & Dubois, B. (1999). Sensitivity to Semantic Cuing : An Index of Episodic Memory Dysfunction in Early Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, *13*(1), 38–46.

Tranel, D., Gullickson, G., Koch, M., & Adolphs, R. (2006). Altered experience of emotion following bilateral amygdala damage. *Cognitive neuropsychiatry*, *11*(3),

219–32.

Tromp, D., Dufour, A., Lithfous, S., Pebayle, T., & Després, O. (2015). Episodic memory in normal aging and Alzheimer disease : Insights from imaging and behavioral studies. *Ageing Research Reviews*, *24*, 232–262.

Tröster, A. I. (2008). Neuropsychological characteristics of dementia with Lewy bodies and Parkinson’s disease with dementia : differentiation, early detection, and implications for “mild cognitive impairment” and biomarkers. *Neuropsychology review*, *18*(1), 103–19.

Tulving, E. (1972). Episodic and Semantic Memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory* (Academic P., pp. 381–402). New York.

Tulving, E. (1983). Ecphoric Processes in Episodic Memory. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *302*(1110), 361–370.

Tulving, E. (1985a). How many memory systems are there? *American Psychologist*, *40*(4), 385–398.

Tulving, E. (1985b). Memory and consciousness. *Canadian Psychology*, *26*(1), 1–12.

Tulving, E. (1995). Organization of Memory : Quo Vadis? In M. Gazzaniga (Ed.), *The cognitive neurosciences* (pp. 839–847). Cambridge : MIT press.

Tulving, E. (2002). Chronesthesia : Conscious Awareness of Subjective Time. In D. T. Stuss & R. T. Knight (Eds.), *Principles of frontal lobe functions* (pp. 311–325). New York : Oxford University Press.

Tulving, E., & Thomson, D. M. (1971). Retrieval Processes in Recognition Memory : Effects of Associative Context. *Journal of Experimental Psychology*, *87*(1), 116–124.

Tulving, E., & Watkins, M. J. (1975). Structure of Memory Traces. *Psychological Review*, *82*(4), 261–275.

Turck, N., Vutskits, L., Sanchez-Pena, P., Robin, X., Hainard, A., Gex-Fabry, M., Fouda, C., et al. (2011). pROC : an open-source package for R and S+ to

analyze and compare ROC curves. *BMC Bioinformatics*, 8, 12–77.

Turró-Garriga, O., Garre-Olmo, J., Reñé-Ramírez, R., Calvó-Perxas, L., Gascón-Bayarri, J., & Conde-Sala, J. L. (2016). Consequences of Anosognosia on the Cost of Caregivers' Care in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 54(4), 1551–1560.

TwoRoger, S. S., Lee, S., Schernhammer, E. S., & Grodstein, F. (2006). The association of self-reported sleep duration, difficulty sleeping, and snoring with cognitive function in older women. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 20(1), 41–48.

Valenzuela, M., & Sachdev, P. (2009). Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 17(3), 179–187.

Van der Linden, M., Coyette, F., Poitrenaud, J., Kalafat, M., Calicis, F., Wyns, C., Adam, S., et al. (2004). L'épreuve de Rappel Libre/Rappel Indiqué à 16 items (RL/RI-16). In M. Van der Linden & GRENEM (Eds.), *L'évaluation des troubles de la mémoire* (pp. 25–47). Marseille : Solal.

Van der Linden, M., Meulemans, T., Belleville, S., & Collette, F. (2000). L'Évaluation des Troubles de la Mémoire. In X. Seron & M. Van der Linden (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique* (1st ed., pp. 115–155). Marseille : Solal.

Van der Linden, M., Meulemans, T., Seron, X., Coyette, F., Andrès, P., & Prairial, C. (2000). L'évaluation des fonctions exécutives. In X. Seron & M. Van der Linden (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique* (1st ed., pp. 275–300). Marseille : Solal.

Vandenberghe, R., Rinne, J. O., Boada, M., Katayama, S., Scheltens, P., Vellas, B., Tuchman, M., et al. (2016). Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease in two global, randomized, phase 3 trials. *Alzheimer's Research and Therapy*, 8(1), 1–13.

Vannini, P., Amariglio, R., Hanseeuw, B., Johnson, K. A., McLaren, D. G., Chhatwal, J., Pascual-Leone, A., et al. (2017). Memory self-awareness in the preclinical and prodromal stages of Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 99(March),

343–349.

Vannini, P., Hanseeuw, B. J., Munro, C. E., Amariglio, R. E., Marshall, G. A., Rentz, D. M., Pascual-Leone, A., et al. (2017a). Hippocampal hypometabolism in older adults with memory complaints and increased amyloid burden. *Neurology*, *88*(18), 1759–1767.

Vannini, P., Hanseeuw, B., Munro, C. E., Amariglio, R. E., Marshall, G. A., Rentz, D. M., Pascual-Leone, A., et al. (2017b). Anosognosia for memory deficits in mild cognitive impairment : Insight into the neural mechanism using functional and molecular imaging. *NeuroImage : Clinical*, *15*(March), 408–414. Elsevier.

Vargha-Khadem, F. (1997). Differential Effects of Early Hippocampal Pathology on Episodic and Semantic Memory. *Science*, *277*(5324), 376–380.

Vassar, R. (2014). BACE1 inhibitor drugs in clinical trials for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s Research and Therapy*, *6*(9), 1–14.

Venneri, A., Mitolo, M., & Marco, M. D. (2016). The network substrate of confabulatory tendencies in Alzheimer’s disease. *CORTEX*, 1–11.

Vergallo, A., Mégret, L., Lista, S., Cavedo, E., Zetterberg, H., Blennow, K., Vanmechelen, E., et al. (2019). Plasma amyloid  $\beta$  40/42 ratio predicts cerebral amyloidosis in cognitively normal individuals at risk for Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia*, *15*(6), 764–775.

Veugelen, S., Saito, T., Saido, T. C., Chávez-Gutiérrez, L., & De Strooper, B. (2016). Familial Alzheimer’s Disease Mutations in Presenilin Generate Amyloidogenic A $\beta$  Peptide Seeds. *Neuron*, *90*(2), 410–416.

Vieira, M. N., Lima-Filho, R. A., & De Felice, F. G. (2018). Connecting Alzheimer’s disease to diabetes : Underlying mechanisms and potential therapeutic targets. *Neuropharmacology*, *136*, 160–171. Elsevier Ltd.

Villemagne, V. L., Burnham, S., Bourgeat, P., Brown, B., Ellis, K. A., Salvado, O., Szoëke, C., et al. (2013). Amyloid B deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer’s disease : A prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, *12*(4), 357–367.

Vining, D. J., & Gladish, G. W. (2013). Receiver operating characteristic



curves : a basic understanding. *RadioGraphics*, 12(6), 1147–1154.

Violon, M., Calso, C., Travers, R., Gagliardi, G., Le Quentrec-Creven, G., Laghi, F., Pallini, S., et al. (2018). Validation francophone du Toddler Attention Questionnaire, un questionnaire d'attention des jeunes enfants. *Annales Medico-Psychologiques*, 176(10), 959–966.

Visser, P. J. (2006). Mild Cognitive Impairment. In J. Pathy, A. J. Sinclair, & J. E. Morley (Eds.), *Principles and practice of geriatric medicine* (4th ed.). John Wiley & Sons, Ltd.

Visser, P. J., Verhey, F., Knol, D. L., Scheltens, P., Wahlund, L. O., Freund-Levi, Y., Tsolaki, M., et al. (2009). Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study : a prospective cohort study. *The Lancet Neurology*, 8(7), 619–627.

Vonk, J. M. J., Rizvi, B., Lao, P. J., Budge, M., Manly, J. J., Mayeux, R., & Brickman, A. M. (2019). Letter and Category Fluency Performance Correlates with Distinct Patterns of Cortical Thickness in Older Adults. *Cerebral Cortex*, 29(6), 2694–2700.

Wagner, J. A., & Atkinson, A. J. (2015). Measuring biomarker progress. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 98(1), 2–5.

Wang, D., Schultz, T., Novak, G. P., Baker, S., Bennett, D. A., & Narayan, V. A. (2018). Longitudinal Modeling of Functional Decline Associated with Pathologic Alzheimer's Disease in Older Persons without Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(2), 855–865.

Wang, Y., Risacher, S. L., West, J. D., McDonald, B. C., Magee, T. R., Farlow, M. R., Gao, S., et al. (2013). Altered default mode network connectivity in older adults with cognitive complaints and amnesic mild cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*, 35(4), 751–760.

Waters, R. H. (1955). Basic Similarities in Hull and Tolman. *The Journal of General Psychology*, 53(2), 335–340.

Weiner, M. W., Sadowsky, C., Saxton, J., Hofbauer, R. K., Graham, S. M.,

Yu, S. Y., Li, S., et al. (2011). Magnetic resonance imaging and neuropsychological results from a trial of memantine in Alzheimer's disease. *Alzheimer's and Dementia*, 7(4), 425–435.

Weinstein, Y., Madan, C. R., & Sumeracki, M. A. (2018). Teaching the science of learning. *Cognitive Research : Principles and Implications*, 3(1), 2.

Weintraub, S., Randolph, C., Bain, L., Hendrix, J. A., & Carrillo, M. C. (2017). Is cognitive decline measurable in preclinical Alzheimer's disease? *Alzheimer's & Dementia*, 13(3), 322–323.

West, R. L. (1996). An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychological Bulletin*, 120(2), 272–292.

Wheeler, M. a, Stuss, D. T., & Tulving, E. (1997). Toward a theory of episodic memory : the frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychological bulletin*, 121(3), 331–54.

Wheeler, M. E., Petersen, S. E., & Buckner, R. L. (2004). Memory's echo : Vivid remembering reactivates sensory-specific cortex. *PNAS*, 101(9), 11125–11129.

Whitwell, J. L., Josephs, K. A., Murray, M. E., Kantarci, K., Przybelski, S. A., Weigand, S. D., Vemuri, P., et al. (2008). MRI correlates of neurofibrillary tangle pathology at autopsy : A voxel-based morphometry study. *Neurology*, 71(10), 743–749.

Wilkinson, D., & Andersen, H. F. (2007). Analysis of the effect of memantine in reducing the worsening of clinical symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 24(2), 138–145.

Wilson, D. M., Potter, K. W., & Cowell, R. A. (2018). Recognition memory shielded from semantic but not perceptual interference in normal aging. *Neuropsychologia*, 119(October 2017), 448–463. Elsevier Ltd.

Wilson, R. S., Bennett, D. A., Gilley, D. W., Beckett, L. A., Barnes, L. L., & Evans, D. A. (2000). Premorbid reading activity and patterns of cognitive decline in Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 57(12), 1718–1723.

Wilson, R. S., Leon, C. F. M. de, Barnes, L. L., Schneider, J. A., Bienias, J. L., Evans, D. A., Bennett, D. A., et al. (2002). Participation in Cognitively

Stimulating Activities and Risk of Incident Alzheimer Disease. *Jama*, *287*(6), 742.

Wimo, A., Ali, G.-c., Wu, Y.-t., Prina, A. M., Winblad, B., Liu, Z., & Prince, M. (2016). The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's & Dementia*, *13*(August), 1–7.

Wingo, T. S., Lah, J. J., Levey, A. I., & Cutler, D. J. (2012). Autosomal recessive causes likely in early-onset Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, *69*(1), 59–64.

Wisse, L. E., Das, S. R., Davatzikos, C., Dickerson, B. C., Xie, S. X., Yushkevich, P. A., & Wolk, D. A. (2018). Defining SNAP by cross-sectional and longitudinal definitions of neurodegeneration. *NeuroImage : Clinical*, *18*(December 2017), 407–412.

Witkowski, T., Pitel, A., Beaunieux, H., Viader, F., Desgranges, B., & Eustache, F. (2008). Sergueï Sergueïevitch Korsakoff (1854-1900) : le savant, le penseur, le psychiatre, l'humaniste. *Revue Neurologique*, *164*(HS4), 291–298.

Woods, B., Aguirre, E., Ae, S., & Orrell, M. (2012). Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane database of systematic reviews*, (2), CD005562.

Xie, L., Kang, H., Xu, Q., Chen, M. J., Liao, Y., Thiyagarajan, M., O'Donnell, J., et al. (2013). Sleep Drives Metabolite Clearance from the Adult Brain. *Science*, *342*(6156), 373–377.

Xu, W., Yu, J. T., Tan, M. S., & Tan, L. (2014). Cognitive Reserve and Alzheimer's Disease. *Molecular Neurobiology*, *51*(1), 187–208.

Yang, Y., & Song, W. (2013). Molecular links between Alzheimer's disease and diabetes mellitus. *Neuroscience*, *250*, 140–150.

Yesavage, J. A., Brooks, J. O., Taylor, J., & Tinklenberg, J. (1993). Development of Aphasia, Apraxia, and Anosognosia and Decline in Alzheimer's Disease. *American Journal of Psychiatry*, *150*(5), 742–747.

Yonelinas, A. P., Kroll, N. E., Quamme, J. R., Lazzara, M. M., Sauvé, M. J., Widaman, K. F., & Knight, R. T. (2002). Effects of extensive temporal lobe damage or mild hypoxia on recollection and familiarity. *Nature Neuroscience*, *5*(11),

1236–1241.

Zachariou, V., Klatzky, R., & Behrmann, M. (2014). Ventral and Dorsal Visual Stream Contributions to the Perception of Object Shape and Object Location. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *26*(1), 189–209.

Zald, D. H. (2003). The human amygdala and the emotional evaluation of sensory stimuli. *Brain research. Brain research reviews*, *41*(1), 88–123.

Zatorre, R. J., Belin, P., & Penhune, V. B. (2002). Structure and function of auditory cortex : music and speech. *Trends in cognitive sciences*, *6*(1), 37–46.

Zhao, Liu, C. C., Qiao, W., & Bu, G. (2018). Apolipoprotein E, Receptors, and Modulation of Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry*, *83*(4), 347–357.

Zhao, Tudorascu, D., Lopez, O., Cohen, A., Mathis, C., Aizenstein, H., Price, J., et al. (2018). Amyloid  $\beta$  Deposition and Suspected Non-Alzheimer Pathology and Cognitive Decline Patterns for 12 Years in Oldest Old Participants, Without Dementia. *JAMA Neurology*, *75*, 88.

Zotcheva, E., Bergh, S., Selbæk, G., Krokstad, S., Håberg, A. K., Strand, B. H., & Ernstsens, L. (2018). Midlife Physical Activity, Psychological Distress, and Dementia Risk : The HUNT Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 1–9.



# Résumé

Titre : “**Troubles Positifs de la Mémoire Épisodique dans la Maladie d’Alzheimer, du stade Préclinique à la Démence**”

Résumé :

*La Maladie d’Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative définie par la combinaison d’un syndrome comportemental progressif et de lésions cérébrales spécifiques. Au cours des dernières décennies, de nombreux essais thérapeutiques furent entrepris. Néanmoins, si certains traitements permettent aujourd’hui d’agir sur la quantité de lésions ou encore de ralentir l’évolution cognitive, aucun traitement curatif n’a encore été mis au point. L’une des principales hypothèses de ces échecs est chronologique, les chercheurs postulant que les traitements seraient délivrés trop tard, à un instant où cette dernière aurait déjà causé des dommages biologiques irréversibles. Ainsi, un nombre important de recherches s’oriente actuellement vers la description des stades précliniques de la MA, avec notamment l’idée de déterminer les indices (tant comportementaux que biologiques) qui pourraient permettre de prédire un diagnostic ultérieur. Dans cette optique, au cours de ce travail, nous tentons d’établir des mesures cognitives permettant de décrire au mieux cette étape précoce de l’évolution de la MA. Nous nous focalisons plus particulièrement sur la sphère mnésique, cette dernière étant particulièrement impliquée dans le phénotype de la MA. Une première partie de ce travail porte sur la MA post-diagnostic, mettant notamment en évidence la présence de liens entre les erreurs mnésiques et des aspects cognitifs et biologiques. Dans une seconde partie, nous démontrons que ces mêmes relations sont présentes à un stade préclinique de la pathologie, lorsque les patients présentent un déclin cognitif subtil. Pour finir,*

*notre travail met en évidence un lien entre l'atteinte biologique caractéristique de la MA et un défaut de conscience de troubles mnésiques.*

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, Préclinique, Mémoire, Méta-Cognition

Title : “**Episodic Memory Positive Symptoms in Alzheimer’s Disease, from Preclinical to Dementia Stage**”

Abstract :

*Alzheimer’s Disease (AD) is a neurodegenerative pathology defined by the combination of progressive behavioral syndrome and specific brain damage. In recent decades, many therapeutic trials have been undertaken. Although some treatments can reduce the number of lesions or slow down cognitive development, no curative treatment has yet been developed. One of the main hypotheses of these failures is that treatments would be delivered too late, at a time when they would already have caused irreversible biological damage. Thus, a significant amount of research currently focuses on describing the preclinical stages of AD and determining the indicators (both behavioral and biological) that could predict a subsequent diagnosis. In this work, we try to establish cognitive measures that best describe this early stage in the evolution of AD. We focus particularly on memory, which is particularly involved in the phenotype of AD. A first part of this work focuses on post-diagnosis AD, highlighting the presence of links between memory errors and cognitive and biological aspects. In the second part, we demonstrate that these same relationships are present at a preclinical stage of the pathology, when patients present a subtle cognitive decline. Finally, our work highlights a link between the biological damage characteristic of AD and a lack of awareness of memory disorders.*

Keywords : Alzheimer Disease, Preclinical, Memory, Meta-Cognition