



HAL
open science

Impact de la personnalité sur les symptômes neuropsychiatriques de la maladie d'Alzheimer débutante

Jean-Michel Dorey

► **To cite this version:**

Jean-Michel Dorey. Impact de la personnalité sur les symptômes neuropsychiatriques de la maladie d'Alzheimer débutante. Psychiatrie et santé mentale. Université de Lyon, 2020. Français. NNT : 2020LYSE1063 . tel-03326677

HAL Id: tel-03326677

<https://theses.hal.science/tel-03326677v1>

Submitted on 26 Aug 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.



N°d'ordre NNT : 2020LYSE1063

THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° 476
Neurosciences et Cognition

Spécialité de doctorat : Neurosciences

Soutenue publiquement le 25/03/2020, par :
DOREY, JEAN-MICHEL

IMPACT DE LA PERSONNALITÉ SUR LES SYMPTÔMES NEUROPSYCHIATRIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER DÉBUTANTE

Devant le jury composé de :

BONIN-GUILLAUME, Sylvie, PU-PH, Université Aix-Marseille, Marseille
JALENQUES, Isabelle, PU-PH, Université d'Auvergne, Clermont-Ferrand
D'AMATO, Thierry, PU-PH, UCLB, Lyon
VANDEL, Pierre, PU-PH, Université de Franche-Comté, Besançon
ROUCH, Isabelle, PHD, Hospices Civils de Lyon

KROLAK-SALMON, Pierre, PU-PH, UCLB, Lyon

Rapporteure
Rapporteure
Examineur
Examineur
Examinatrice

Directeur de thèse

Université Claude Bernard – LYON 1

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Jean-François MORNEX
Directeur Général des Services	M. Damien VERHAEGHE

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon-Est – Claude Bernard	Doyen : M. Gilles RODE
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud Charles. Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
UFR d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. Xavier PERROT
Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
UFR - Faculté des Sciences	Administrateur provisoire : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Ecole Polytechnique Universitaire Lyon 1	Directeur : Emmanuel PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON

RÉSUMÉ

IMPACT DE LA PERSONNALITÉ SUR LES SYMPTÔMES NEURO-PSYCHIATRIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER DÉBUTANTE

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection neurodégénérative se manifestant par une détérioration cognitive d'aggravation progressive. Elle s'accompagne systématiquement de modifications comportementales désignées sous le terme de symptômes neuropsychiatriques (SNP). Ces SNP regroupent un ensemble de manifestations diverses : symptômes affectifs, symptômes psychotiques, symptômes comportementaux, troubles des fonctions instinctuelles. L'origine des SNP est multifactorielle. La localisation et le degré d'extension des lésions neurodégénérative jouent un rôle essentiel dans leur survenue mais d'autres facteurs ont été identifiés. Ainsi, certains profils de personnalité pourraient moduler leur typologie et leur sévérité, notamment aux stades débutants de la MA quand les lésions neurodégénératives sont encore circonscrites.

L'objectif de ce travail de thèse est d'évaluer l'impact de la personnalité sur la survenue des SNP aux stades de MA prodromale et débutante. Les données analysées sont issues du protocole PACO (Personnalité Alzheimer COmportement). Deux cent trente-sept patients ont été inclus et suivis longitudinalement pendant 18 mois. Le diagnostic de MA reposait sur des critères neuropsychologiques et d'imagerie. Les domaines de personnalité (Névrosisme, Conscienciosité, Extraversion, Ouverture, Agréabilité) ont été évalués à l'aide du questionnaire NEO-PI-R issu du modèle à cinq facteurs. Les SNP ont été recueillis à l'inclusion puis tous les six mois sur une période de 18 mois.

La première partie de la thèse propose une revue de la littérature abordant les liens entre personnalité et expression clinique de la MA. Trois publications sont présentées dans la partie expérimentale. La première introduit la méthodologie et les objectifs du protocole PACO. La deuxième intitulée « Does personality predict behavioral and psychological symptoms of dementia ? » démontre l'effet spécifique de la personnalité sur la typologie des SNP, en particulier l'impact protecteur des hauts niveaux de Conscienciosité et délétère des hauts niveaux de Névrosisme. Suite à ces premières conclusions, nous nous sommes intéressés spécifiquement au Névrosisme, domaine de personnalité fortement corrélé à la psychopathologie en population générale. Ainsi, dans une troisième publication nous avons exploré l'effet de deux sous-dimensions du Névrosisme appelées Névrosisme-Volatilité et Névrosisme-Retrait reflétant respectivement la tendance à internaliser ou externaliser les émotions négatives. Le Névrosisme-Volatilité était corrélé positivement au risque d'agitation, d'irritabilité, et de délire tandis que le Névrosisme-Retrait était associé à l'anxiété et à la dépression.

L'effet de la personnalité sur les SNP aux stades débutant de la MA est discuté comme la résultante d'un possible effet combiné des lésions neurodégénératives et d'une vulnérabilité neurologique prémorbide associée à certains domaines comme le Névrosisme.

Mots clés : Alzheimer, Comportement, Personnalité, Névrosisme

ABSTRACT

DOES PERSONALITY INFLUENCE THE NEUROPSYCHIATRIC SYMPTOMS OF MILD ALZHEIMER'S DISEASE?

Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder characterized by progressive cognitive impairment, and often accompanied by behavioural changes known as neuropsychiatric symptoms (NPS). These SNPs include a variety of manifestations: affective symptoms, psychotic symptoms, behavioural symptoms, and perturbations of instinctual functions. The origin of SNPs is multifactorial. The location and the extension of neurodegenerative lesions plays a key role in their occurrence, but other factors have been identified. Thus, certain personality profiles could modulate their typology and severity, particularly in the early stages of AD when neurodegenerative lesions are still circumscribed.

The objective of this thesis is to evaluate the impact of personality on the occurrence of SNPs in prodromal and early stages of AD. The data analysed are drawn from the PACO (Personality Alzheimer Behaviour) protocol. Two hundred and thirty-seven patients were included and followed longitudinally for 18 months. The diagnosis of AD was based on neuropsychological and imaging criteria. Personality domains (Neuroticism, Conscientiousness, Extraversion, Openness, Agreeableness) were assessed using the NEO-PI-R questionnaire based on the 5-factor model. SNPs were collected at baseline and then every 6 months for 18 months.

The first part of the thesis consists of a review of the literature examining the links between personality and clinical expression of AD. Three publications are presented in the experimental part. The first introduces the methodology and objectives of the PACO protocol. The second entitled "Does personality predict behavioral and psychological symptoms of dementia?" demonstrates the specific effect of personality on the typology of SNPs, and more specifically the protective impact of high levels of conscientiousness and the deleterious impact of high levels of neuroticism. Following these initial conclusions, we focused on neuroticism, a personality domain strongly correlated with psychopathology in the general population. Thus, in a third publication we explore the effect of two sub-dimensions of neuroticism called Neuroticism-Volatility and Neuroticism-Withdrawal, reflecting respectively the tendency to internalize or externalize negative emotions. Neuroticism-Volatility was positively correlated with the risk of agitation and delusion, while Neuroticism-Withdrawal was related to anxiety and depression.

The impact of personality on SNPs in mild of AD is discussed as the result of a possible combined effect of neurodegenerative lesions and premorbid neurological vulnerability associated with certain dimensions such as neuroticism.

Key Words: Alzheimer, Behavior, Personality, Neuroticism

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Pierre Krolak-Salmon

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger mon travail de thèse. Merci pour tes conseils et nos échanges fructueux. Ce fut un plaisir de partager avec toi cette belle histoire de PACO, débutée il y a bien longtemps dans un Algeco de l'Hôpital Saint-Jean-de-Dieu. Trouve ici le témoignage de ma très grande reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Thierry d'Amato

C'est un honneur de te compter dans mon jury. Merci de m'avoir accueilli dans ton service, merci pour ta confiance, merci pour tous nos échanges inopinés qui n'ont surtout rien à voir avec la psychiatrie ! Merci aussi pour ta bienveillante pression, qui permet d'aller de l'avant. Je n'oublierai pas ! Trouve ici le témoignage de mon amitié et de mon profond respect.

À Madame le Professeur Isabelle Jalenques

Je suis très honoré de soumettre mon travail de thèse à votre jugement. Je vous remercie d'avoir accepté d'en être la rapporteure. Veuillez trouver ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

À Madame le Professeur Sylvie Bonin-Guillaume

Je suis très sensible à l'intérêt que vous avez porté à ma thèse. Je vous remercie d'accepter de l'évaluer, et de me faire l'honneur d'en être la rapporteure. Trouvez ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Pierre Vandel

Je vous adresse tous mes remerciements pour l'honneur que vous me faites en acceptant de juger mon travail de thèse. Recevez ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

À Madame le Dr Isabelle Rouch

Je tiens à te témoigner toute ma reconnaissance et ma gratitude. Merci pour ta disponibilité, ton aide, et ta collaboration tout au long de ces années. C'est un plaisir et un honneur pour moi de te compter dans mon jury.

À l'ensemble de l'équipe PPA, et de la consultation mémoire du pôle EST, car travailler avec vous est une chance,

À Catherine pour tes judicieuses suggestions,

À Mathieu, parce qu'on peut toujours compter sur toi,

À Armin von Gunten pour tes précieux conseils, et à l'équipe de SUPAA en souvenir de mon année passée à Lausanne,

À Marie-Louise, la reine de la mise en page !

À tous ceux avec qui j'ai eu plaisir à échanger et à travailler.

À Anne-Laure, pour ta patience infinie et ta bonne humeur

À Charlotte pour toutes tes belles idées

À Côme pour toutes tes bonnes idées

À mes parents, pour votre soutien et votre présence depuis toujours

A ma famille

À Manu, Chris, et Bertrand pour les bons moments passés ensemble

A tous mes amis

TABLE DES MATIÈRES

Introduction	21
Partie 1 – Revue Bibliographique	25
Chapitre 1 : Rappels sur la Maladie d’Alzheimer	27
1. Généralités	27
1.1. Données épidémiologiques.....	27
1.2. Pourquoi faire le diagnostic de MA ?	28
1.3. Les formes génétiques et sporadiques de la MA	28
1.4. Les facteurs de risques modifiables	29
2. Anatomopathologie et physiopathologie	29
2.1. Les dégénérescences neuro-fibrillaires	29
2.2. Les dépôts extracellulaires de peptide β -amyloïde.....	30
2.3. Topographie des lésions.....	31
2.3.1. Progression des dépôts amyloïdes	33
2.3.2. Progression des DNF.....	33
2.4. Corrélations entre lésions et symptômes	34
2.5. La notion de réserve cognitive	34
3. Description des symptômes cognitifs et de la perte d’autonomie	35
3.1. Les troubles mnésiques.....	35
3.1.1. Rappels sur les systèmes de mémoire.....	35
3.1.1.1. Mémoire à court terme et mémoire de travail.....	35
3.1.1.2. Mémoire à long terme	36
3.1.1.3. Circulation des informations dans les différents systèmes de mémoire	36
3.1.2. L’amnésie hippocampique : description clinique et évaluation	36
3.1.3. Atteinte des autres systèmes de mémoire.....	37
3.2. Les autres symptômes cognitifs	37
3.3. La perte d’autonomie	38
4. Stades évolutifs et critères diagnostics	39
4.1. Stades évolutifs : généralités	39
4.2. Les critères diagnostics classiques basés sur la clinique	39
4.2.1. Critères du NINCDS-ADRDA de 1984	39
4.2.2. Le concept de MCI	40
4.2.3. Les troubles neurocognitifs mineurs et majeurs selon le DSM-V.....	41
4.3. Des nouveaux critères diagnostics basés sur les biomarqueurs	41
4.3.1. Des biomarqueurs biologiques, morphologiques et isotopiques	42
4.3.1.1. Les biomarqueurs biologiques	42
4.3.1.2. Les biomarqueurs en imagerie morphologique.....	42
4.3.1.3. Les biomarqueurs en imagerie isotopique.....	43
4.3.2. Modélisation de la chronologie d’apparition des biomarqueurs	45
4.3.3. Les nouveaux critères diagnostiques.....	45
4.4. Le diagnostic en pratique	46
5. Les symptômes neuropsychiatriques.....	48
5.1. Définition et classifications des SNP.....	48
5.2. Des symptômes d’apparition souvent précoce	49
5.3. Description des SNP	50
5.3.1. Les symptômes affectifs : dépression et anxiété.....	50
5.3.2. Les symptômes psychotiques	51
5.3.3. L’apathie	52
5.3.4. Les symptômes de type hyperactivité	52

5.4.	Évaluation des SNP: présentation de l'inventaire neuropsychiatrique.....	53
5.5.	SNP : des retentissements sur le patient et les aidants	54
5.6.	Étiologies des SNP : une intrication de facteurs causaux.....	54
5.6.1.	Facteurs neurologiques	55
5.6.2.	Facteurs somatiques et déficiences sensorielles.....	56
5.6.3.	Facteurs relationnels et environnementaux	57
5.6.4.	Facteurs psychologiques et psychiatriques	57
Chapitre 2 : La Personnalité à travers Le Big-Five		60
1.	Généralités sur la personnalité et introduction au Big-Five.....	60
1.1.	Comment définir la personnalité ?.....	60
1.2.	Introduction au Big-Five	61
2.	Approche historique et théorique du Big-Five	61
2.1.	Conceptualisation et définition des traits de personnalité	62
2.1.1.	Les traits : des phénotypiques sélectionnés au cours de l'évolution	62
2.1.2.	Qu'est qu'un trait ?.....	62
2.1.3.	Stabilité et caractère conditionnel des traits	62
2.1.4.	La personnalité est un agencement singulier de traits.....	63
2.2.	L'identification des traits de personnalité à travers l'approche lexicale.....	65
2.3.	Conceptualisation hiérarchique de la personnalité à travers les analyses factorielles.....	65
2.4.	L'identification des cinq domaines du Big-Five	66
3.	Description phénotypique du Big Five	67
3.1.	Le Névrosisme	67
3.2.	L'Extraversion	68
3.3.	L'Ouverture	68
3.4.	L'Agréabilité	69
3.5.	La Conscienciosité	69
4.	Bases génétiques du Big-Five	72
5.	Focus sur le questionnaire NEO-PI-R.....	72
5.1.	Description	72
5.2.	Un outil descriptif mais pas diagnostique	73
5.3.	Limitations.....	73
Chapitre 3 : Effets de la personnalité sur le vieillissement et l'expression clinique de la Maladie d'Alzheimer.....		75
1.	Le vieillissement de la personnalité : données actualisées.....	75
1.1.	Stabilité de la personnalité à l'échelle du groupe	75
1.2.	Des variations possibles de la personnalité au niveau individuel	75
1.3.	Changements de personnalité tardifs et troubles neuro-cognitifs	76
2.	Impact de la personnalité sur le vieillissement cognitif normal et pathologique.....	77
2.1.	Personnalité et vieillissement cognitif normal	77
2.1.1.	Études transversales.....	77
2.1.2.	Études longitudinales	78
2.2.	Personnalité et vieillissement cognitif pathologique	79
2.2.1.	Personnalité et risque de TNC	79
2.2.2.	Impact de la personnalité sur la cognition dans la MA avérée.....	81
3.	Impact de la personnalité sur les SNP : revue de la littérature.....	81
3.1.	Rappels sur les liens entre personnalité et psychopathologie de l'adulte jeune	81
3.1.1.	Cadre nosographique : de l'approche catégorielle à dimensionnelle	81
3.1.2.	Domaines Big-Five et psychopathologie : aperçu bref.....	82
3.2.	Personnalité et SNP.....	83
3.2.1.	Aspects historiques et théoriques	83
3.2.2.	Revue de la littérature	83

3.2.2.1.	Approches catégorielles de la personnalité et SNP	83
3.2.2.2.	Dimensions de personnalité et SNP	84
Chapitre 4 :	Objectif du travail de thèse	89
Partie 2 – Études Expérimentales		91
Chapitre 5: Personality, Alzheimer's disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: the PACO prospective cohort study protocol		93
Chapitre 6: Does Personality Predict Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia? Results from PACO Prospective Study ?		105
Chapitre 7: Neuroticism-Withdrawal and Neuroticism-Volatility Differently Influence the Risk of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease.		117
1.	Pourquoi étudier les traits de personnalité situés au niveau inférieur du Névrosisme ?.....	119
2.	Modèle étendu du Big-Five selon Deyoung	120
2.1.	Un niveau d'ordre supérieur : les méta-traits	120
2.2.	Un niveau intermédiaire entre domaines et facettes : les aspects	120
3.	L'approche psychobiologique de la personnalité.....	122
3.1.	Description des systèmes motivationnels selon Gray	122
3.1.1.1.	Comportement d'approche : activation du BAS	122
3.1.1.2.	Comportement d'évitement : activation des FFFS ou BIS.....	123
3.2.	Contrôle cognitif du BAS, FFFS et BIS	124
3.3.	Régions cérébrales impliquées FFFS, BAS, BIS.	125
4.	Systèmes motivationnels et les traits de personnalité	125
4.1.	Cadre général	125
4.2.	Le Névrosisme et l'Extraversion dans le modèle Cybernétique de Deyoung	126
4.2.1.	Extraversion Assertivité / Extraversion Enthousiasme et BAS.....	126
4.2.2.	Névrosisme-Retrait / Névrosisme-Volatilité et BIS/FFS.....	126
Chapitre 8 : discussion générale		140
1.	Synthèse des résultats.....	140
1.1.	Étude 1 : Impact délétère du Névrosisme et protecteur de la Conscienciosité	140
1.1.1.	Étude 2 : Impact différencié du Névrosisme-Retrait et du Névrosisme-Volatilité	141
2.	Impact du Névrosisme sur les SNP	142
2.1.	Discussion clinique et psychopathologique	142
2.1.1.	Névrosisme et dépression	142
2.1.1.1.	Comparaison avec la littérature.....	142
2.1.1.2.	Considérations cliniques	143
2.1.2.	Névrosisme et délire.....	144
2.1.2.1.	Comparaison avec la littérature.....	144
2.1.2.2.	Considérations cliniques	144
2.1.3.	Névrosisme, agitation/agressivité, et irritabilité	144
2.1.4.	Névrosisme et apathie.....	145
2.2.	Discussion physiopathologique	145
2.2.1.	Rappels brefs sur le FFFS et le BIS	145
2.2.2.	Hypothèses physiopathologiques.....	146
2.2.2.1.	Des SNP liés à une hyper-activation du BIS et du FFFS ?	146
2.2.2.2.	Les apports de la neuro-imagerie	147
2.2.2.3.	Effets combinés d'une vulnérabilité neuro-développementale et des lésions neurodégénératives de la MA ?	147
3.	Impact de la Conscienciosité et de l'Extraversion sur les SNP	148
3.1.	Conscienciosité et SNP	148
3.1.1.	Conscienciosité et symptômes psychotiques	148

3.1.2.	Conscienciosité et symptômes affectifs	148
3.1.3.	Conscienciosité et SNP : apport de la neuro-imagerie	149
3.2.	Extraversion et SNP	149
3.2.1.	Rappels généraux sur l'Extraversion.....	149
3.2.2.	Extraversion et dyscontrôle comportemental.....	150
3.2.3.	Extraversion et symptômes affectifs	150
4.	Discussion méthodologique	151
4.1.	Points forts	151
4.2.	Limitations.....	152
5.	Perspectives cliniques	152
Conclusion		154
Bibliographie.....		156
Annexes		177
1.	Publications d'intérêt citées dans la thèse en lien avec le protocole PACO ou les SNP	177
2.	Liste des publications personnelles.....	215
2.1.	Publications en rapport avec le protocole PACO	215
2.2.	Articles en lien avec la psychiatrie du sujet âgé.....	215
2.3.	Publications sur une autre thématique.....	221
3.	Liste des communications personnelles orales ou écrites	222
3.1.	Congrès Internationaux.....	222
3.2.	Congrès nationaux.....	224
3.3.	Réunions régionales	227

TABLE DES ILLUSTRATIONS

TABLEAUX

Tableau 1 : Évolution du nombre de cas de MA dans le monde d'ici 2050 (Livingston, 2017 ; Prince, 2015).....	27
Tableau 2: Déclin cognitif mesuré par le MMS	34
Tableau 3 : Prévalence des SNP selon la sévérité de la MA évaluée à partir du MMSE (Benoit et al., 2005).....	50
Tableau 4 : Les trois dimensions cliniques de l'apathie, comparaison et diagnostic différentiel avec la dépression	52
Tableau 5 : NPI, version réduite	54
Tableau 6 : Caractéristiques phénotypiques des domaines du Big-Five.....	71
Tableau 7 : Descriptif des facettes composant chaque domaine de personnalité.	74
Tableau 8 : Méta-analyse du risque relatif de démence en fonction du Névrosisme, de l'Extraversion, de l'Ouverture, de l'Agréabilité et de la Conscienciosité (Low et al., 2012).	80
Tableau 9 : Revue des principales publications de la littérature explorant les liens entre personnalité et SNP	85
Tableau 10 : Résumé descriptif bref des deux aspects composant chacun des domaines du Big-Five. Dix aspects de la personnalité au total.	121
Tableau 11 : Correspondance entre les traits de personnalité définis par différents modèles et les systèmes motivationnels (Kennis et al., 2013).....	126
Tableau 12 : Etude 1 - Relation entre les scores de personnalité dans chacun des domaines et l'évolution des SNP. (+) corrélation positive ; (-) corrélation négative.	140
Tableau 13 : Etude 2 - Relation entre les scores des sous-domaines Névrosisme-Retrait et Névrosisme-Volatilité l'évolution des SNP. (+) corrélation positive ; (-) corrélation négative.	141

FIGURES

Figure 1 : L'hyperphosphorylation de la protéine Tau	30
Figure 2 : Dégénérescences neurofibrillaires (A) et plaques séniles (B)	31
Figure 3 : Progression de la dégénérescence neurofibrillaire, en six stades selon de Braak (A) ou en 10 stades selon Delacourte (B), d'après Villemagne et al., 2015	33
Figure 4 : Les différentes catégories de MCI (Petersen, 2004)	41
Figure 5 : Quantification de l'atrophie hippocampique selon la classification de Scheltens (Duara et al., 2013).....	43
Figure 6 : Image comparative en PET-Scan entre un sujet contrôle, MCI, et MA. Le métabolisme du glucose est diminué chez le sujet MCI (au centre) et MA (à droite) (Cindee Madison and Susan Landau, UC Berkeley)	44
Figure 7 : Chronologie séquentielle d'apparition des biomarqueurs dans le cours évolutif de la maladie d'Alzheimer selon Jack et al., 2010.....	45
Figure 8 : Facteurs associées aux symptômes neuropsychiatriques (Dorey, 2019).....	55
Figure 9 : Cartographie des régions cérébrales associées aux SNP (Boublay, 2016)	56
Figure 10 : Mosaïque représentant des masques tragiques et comiques, Rome.	64
Figure 11 : Hiérarchie des traits de personnalité selon De Young.	120
Figure 12 : Relation entre le type de stimuli et l'activation du FFS, BIS et BAS. Adapté de Corr et al., 2013 ; Gray and McNaughton and Corr, 2004.	122
Figure 13 : Aires cérébrales impliquées dans le FFS, BIS, BAS et Constraint (Kennis et al., 2013)....	125

ABRÉVIATIONS

BAS	Behavior Activating System
BIS	Behavior Inhibiting System
COF	Cortex Orbito-Frontal
CPFDL	Cortex Préfrontal Dorso-Latéral
MA	Maladie d'Alzheimer
SNP	Symptôme Neuro-Psychiatrique
FFFS	Flight, Fight, Freeze System

Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est une pathologie neurodégénérative qui se manifeste dans sa forme classique par un syndrome amnésique accompagné d'un affaiblissement progressif des autres domaines cognitifs. La MA n'est pas qu'une pathologie de la cognition. Elle s'accompagne systématiquement de diverses modifications comportementales habituellement regroupées sous le terme de symptômes neuropsychiatriques (SNP). Chez la majorité des patients, les SNP sont présents dès le stade débutant, mais peuvent aussi précéder ou masquer les premiers symptômes cognitifs (Hallikainen et al., 2018). Ils constituent alors un mode de révélation psychiatrique de la maladie (Woolley et al., 2011). Les SNP sont hétérogènes, souvent temporaires ou fluctuants, s'aggravent avec le temps, et varient considérablement d'une personne à l'autre (van der Linde et al., 2016). Il a été bien établi que leur sévérité est corrélée à la vitesse de détérioration cognitive, à la perte d'autonomie, au risque d'entrée en institution, et aux coûts de santé (Voisin et al., 2010; Dramé et al., 2012; Herrmann et al., 2010). Leur prise en charge a fait l'objet de recommandations de bonnes pratiques (HAS, 2007). Il existe un consensus pour limiter l'usage des traitements psychotropes dont les effets secondaires multiples contribuent à péjorer le cours évolutif de la maladie. En alternative, les approches non médicamenteuses ont donc été encouragées, malgré un niveau de preuve contrasté. Dans la pratique les SNP demeurent des manifestations complexes et difficiles à traiter avec des conséquences préjudiciables sur les patients, les aidants familiaux et les professionnels (Gilhooly et al., 2016).

L'un des enjeux du parcours de soins des personnes souffrant de MA est donc d'optimiser et d'améliorer la prise en charge de ces symptômes. Cet objectif impose une meilleure compréhension des facteurs concourant à leur apparition. Depuis une dizaine d'années, nous avons développé un axe de recherche collaboratif impliquant psychiatres, gériatres, neurologues et neuropsychologues autour de cette thématique. Cette approche multidisciplinaire avait pour ambition de mieux appréhender la physiopathologie et la psychopathologie des SNP à travers leurs différentes dimensions. Le Projet Hospitalier de Recherche Clinique PACO (PHRC Personnalité Alzheimer COmportement) est né de cette collaboration (Rouch et al., 2014). Deux cent trente-sept sujets souffrant d'une MA prodromale ou légère ont accepté d'y participer et d'être suivis pendant 18 mois. Des évaluations de la personnalité, de la cognition (incluant la cognition sociale), du comportement et une imagerie cérébrale ont été réalisées chez chaque participant (Rouch et al., 2014). Le premier axe de recherche a ciblé les corrélats neuro-anatomiques des SNP et des perturbations de la cognition sociale. Nous avons démontré à partir de l'analyse d'IRM morphologiques que l'atrophie cérébrale localisée dans des régions stratégiques impliquées dans la régulation des comportements

et des émotions prédisait leur survenue à 18 mois. En particulier, les aires frontales et les structures limbiques touchées précocement dans la maladie étaient associées à certaines typologies de symptômes comme l'agitation ou la dépression (Boublay et al., 2020). Nous avons également mis en évidence que les perturbations de la cognition sociale dans la MA débutante étaient associées au degré d'atrophie de l'hippocampe et des aires temporales (Sapey-Triomphe et al., 2015).

Les observations cliniques suggèrent que le degré d'atrophie cérébrale et le stade évolutif ne sont pas les seuls paramètres à pendre à compte dans la compréhension des SNP (Zielin and McCabe, 2016). En effet, certains sujets souffrent de manifestations comportementales significatives dès le stade léger de la MA, quand les lésions neurodégénératives sont encore circonscrites, tandis que d'autres ne développeront pas ou peu de symptômes perturbateurs même aux stades sévères. L'approche biopsychosociale, très répandue en psychiatrie, a été transposée dans le cadre des démences (Kitwood and Bredin, 1992). Elle propose de dépasser le paradigme neurologique en prenant en compte l'ensemble des éléments pouvant concourir à moduler l'intensité et colorer la typologie des SNP (Clare and Woods, 2008). Ceux-ci sont doivent être considérés comme la conséquence d'un ensemble de paramètres non seulement neurologiques, mais aussi biologiques, sociaux, environnementaux, et psychologiques interagissant entre eux. Les singularités comportementales individuelles seraient explicables par la combinaison originale de ces différentes composantes.

Les facteurs psychologiques pourraient jouer un rôle essentiel en particulier dans la phase débutante de la maladie (Dorey and Padovan, 2012). Dans la continuité du modèle biopsychosocial l'exploration des liens entre personnalité et démence suscite désormais un intérêt croissant. Les travaux de l'équipe de Terracciano ont révélé à travers les résultats de plusieurs études longitudinales que les traits de personnalité influencent le vieillissement cognitif et le risque de développer un syndrome démentiel (cf meta-analyse Terracciano and Sutin, 2014). Par ailleurs, la personnalité contribuerait aussi à modifier le cours évolutif de la maladie. Sur le plan psychodynamique, il a été suggéré qu'en réponse au stress généré par la détérioration cognitive, certains SNP pourraient être la manifestation de stratégies de coping inopérantes. Partant de ces hypothèses, des recherches portant spécifiquement sur les liens entre personnalité et SNP ont vu le jour au début des années deux mille. Précédemment, dans une étude portant sur une centaine de patients hospitalisés dans un service de neuro-psycho-gériatrie, nous avons mis en évidence un lien entre les traits de personnalité pré-morbides identifiés à partir des critères de l'axe II du DSM-IV et la typologie des troubles du comportement. Les patients avec une majorité de traits de personnalité du cluster B (structure psychotique) étaient plus à risque de présenter des idées délirantes tandis que les personnalités du cluster C (structure névrotique) avaient un risque augmenté de dépression (Auguste et al., 2006). Cette étude préliminaire offrait des conclusions concordantes avec les observations cliniques

empiriques. Par la suite la majorité des études de la littérature se sont basées sur des évaluations dimensionnelles de personnalité à partir du modèle à cinq facteurs. Selon ce modèle la personnalité peut être décrite à travers cinq grands domaines reflétant des styles comportementaux, motivationnels et affectifs s'exprimant dans des conditions spécifiques (Goldberg, 1990). Des questionnaires validés permettent de capturer ces dimensions, et de proposer une photographie de la personnalité correspondant à l'agencement unique des traits qui la composent. Cette approche dimensionnelle est maintenant largement utilisée pour explorer les bases neurobiologiques et génétiques de la personnalité. Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, plusieurs publications ont mis en évidence une relation entre les domaines de personnalité et la typologie des SNP (Osborne et al., 2010). Néanmoins les résultats parfois contradictoires de ces recherches et certaines limitations méthodologiques rendent difficile la généralisation de leurs conclusions : faiblesse des effectifs, évaluation rétrospective de la personnalité, hétérogénéité des populations étudiées, inclusion de patients au stade sévère de la maladie. La majorité de ces études converge néanmoins, pour considérer le Névrosisme, dimension reflétant le niveau de sensibilité au stress, comme étant probablement un facteur de risque essentiel.

L'objectif de ce travail de doctorat a été d'explorer les liens entre le profil de personnalité et les SNP dans la MA débutante à partir des données collectées dans le cadre du PHRC PACO. Cette étude s'inscrit dans la continuité de mon activité clinique en psychiatrie du sujet âgé et en consultation mémoire. J'ai participé à la conception et à la rédaction du protocole, ainsi qu'à l'inclusion des patients. Le plan expérimental a été élaboré afin de mieux contrôler les biais présents dans les autres études. Ainsi, seuls les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer prodromale ou débutante ont été inclus, partant du présupposé que l'impact de la personnalité pouvait être plus important chez les sujets avec des lésions neurodégénératives débutantes. Par ailleurs, l'auto-évaluation de la personnalité est considérée comme plus fiable quand le processus neurodégénératif est peu évolué (Rankin et al., 2005). Le caractère multicentrique de l'étude a permis de recruter un nombre élevé de patients. A ce jour, il s'agit de la seule recherche proposant un design prospective longitudinal avec un suivi de l'évolution comportementale tous les six mois pendant 18 mois.

Ce travail s'organise autour de plusieurs chapitres. Le premier décrit la clinique de la maladie d'Alzheimer, sa physiopathologie, et insiste sur ses complications neuropsychiatriques. Le deuxième précise le cadre historique et théorique du modèle à cinq facteurs, également appelé Big-Five, sur lequel repose l'évaluation de la personnalité dans notre étude. Il décrit aussi comment la personnalité peut être modélisée de façon hiérarchique, définit les grandes dimensions qui la composent, et présente le questionnaire NEO-PI-R. Le troisième chapitre aborde le vieillissement de la personnalité puis propose une synthèse des données de la littérature sur les liens entre personnalité et démences, en insistant plus particulièrement sur les SNP. Les hypothèses de

recherche et la méthodologie du protocole PACO qui font l'objet du premier article de cette thèse seront détaillées dans les chapitres 4 et 5. Les chapitres 6 et 7 présentent les résultats de mon travail à travers deux publications (Articles 2 et 3). La première évalue les liens entre les grands domaines du Big-Five et la typologie des SNP. La seconde explore plus spécifiquement l'impact de deux sous-dimensions du Névrosisme, appelées Névrosisme-Retrait et du Névrosisme-Volatilité. Cette publication se base sur le modèle étendu du Big-Five proposé par Deyoung et sur les bases neurobiologiques de la personnalité inspirées des travaux sur les systèmes motivationnels de Gray. La discussion générale sera traitée dans le chapitre 8.

Partie 1 – Revue Bibliographique

Chapitre 1 : Rappels sur la Maladie d'Alzheimer

1. Généralités

1.1. Données épidémiologiques

La MA est une pathologie neurodégénérative se manifestant par une détérioration progressive et irréversible des facultés cognitives conduisant à un tableau de démence. Sa présentation clinique habituelle associe des troubles mnésiques, une perte d'autonomie et des SNP. La MA représente la majorité des syndromes démentiels de l'âge avancé. Sa prévalence augmente exponentiellement avec le vieillissement pour passer de 2 % chez les plus de 65 ans à 25 % chez les plus de 85 ans (Fratiglioni et al., 2000). À âge identique, les femmes sont plus à risque d'être touchées que les hommes. L'accroissement régulier de l'espérance de vie au cours des dernières décennies a eu pour conséquence mécanique une élévation importante du nombre de personnes atteintes. En France le nombre de cas est estimé à 900 000. Contrairement aux anticipations, des études épidémiologiques récentes ont mis en évidence un tassement voire une diminution de l'incidence de la maladie dans les pays développés (Wu et al., 2017; Matthews et al., 2013). Cette évolution inattendue serait à mettre sur le compte d'une augmentation du niveau d'éducation, d'une amélioration de l'hygiène de vie, et d'un meilleur contrôle des facteurs de risque cardio-vasculaires des baby-boomer par rapport aux générations précédentes. Dans le monde, la tendance est néanmoins différente. La prévalence de la maladie devrait continuer à croître fortement dans les prochaines années, essentiellement dans les pays en voie de développement n'ayant pas encore terminé leur phase de transition démographique (Tableau 1). Les projections évaluent à 130 millions le nombre de personnes atteintes en 2050 contre 48 millions en 2015 (Livingstone, 2017).

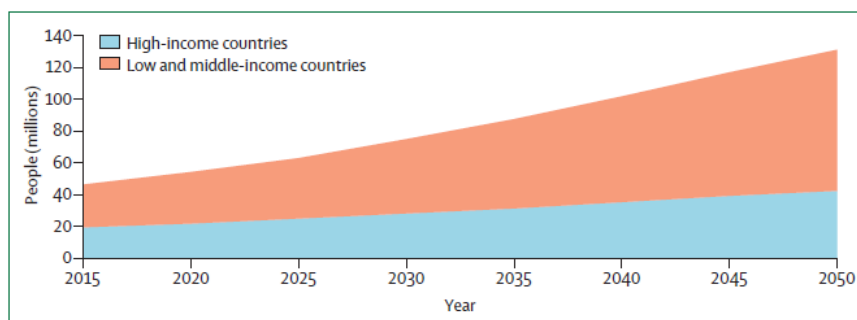


Tableau 1 : Évolution du nombre de cas de MA dans le monde d'ici 2050 (Livingston, 2017 ; Prince, 2015)

1.2. Pourquoi faire le diagnostic de MA ?

Malgré sa fréquence, la MA reste encore sous-diagnostiquée, notamment lorsque les symptômes sont atypiques ou quand les troubles cognitifs sont masqués par les SNP. Par ailleurs pour des raisons culturelles, les manifestations de la maladie sont encore trop souvent attribuées au seul fait du vieillissement. Si l'âge constitue effectivement le principal facteur de risque, l'affaiblissement cognitif des séniors ne doit pas pour autant être banalisé, en raison de ses conséquences sévères sur l'autonomie, la qualité de vie, et l'état de santé. Il n'existe actuellement pas de traitement curatif, en revanche il est possible de prendre en charge précocement les patients à travers des mesures de prévention et d'accompagnement. Le diagnostic n'est que la première étape d'un parcours de soin qui permet d'informer les malades et leurs proches, de proposer des aides personnalisées, d'accompagner la perte d'autonomie, de traiter les co-morbidités, et d'éviter le recours à des thérapies potentiellement délétères. Identifier la maladie améliore non seulement la prise en charge globale, mais permet aussi de limiter les coûts des situations d'urgence souvent liées aux SNP, qui auraient pu être prévenues en amont. Bien entendu le diagnostic n'est pas un objectif en soi ; il doit se faire au moment opportun en tenant compte des demandes et des attentes du patient, de ses représentations, de son profil psychologique et du contexte dans lequel il évolue (Garnier-Crussard et al., 2019).

1.3. Les formes génétiques et sporadiques de la MA

Les formes génétiques de la MA touchent habituellement les patients de moins de 65 ans. Sur le plan épidémiologique elles concernent moins de 1 % de l'ensemble des cas (Guyant-Maréchal et al., 2009). Trois grandes mutations autosomiques dominantes ont été identifiées. Elles impliquent des gènes jouant un rôle majeur dans la régulation de la cascade amyloïde, supposée être au cœur de la physiopathologie de la MA. Il s'agit des gènes codant pour l'*APP* (*Amyloid Protein Precursor*), la *préséniline 1*, et la *préséniline 2* (cf paragraphe 2 consacré à la physiopathologie).

Dans les autres formes de MA, dites sporadiques, c'est-à-dire sans transmission mendélienne, il existe également une contribution génétique. Ainsi, les études familiales ont mis en évidence un risque majoré en cas d'antécédents chez des apparentés du premier degré. Par ailleurs, le gène codant pour l'*Apolipoprotéine E* (*APO E*), une protéine impliquée dans le transport du cholestérol, module très fortement le risque de survenue de la maladie (Zhao et al., 2018). Les porteurs hétérozygotes de l'allèle *APOε4* ont 10 % de risque de la développer au-delà de l'âge de 75 ans contre 30 % pour les homozygotes (Genin et al., 2011). A contrario, l'allèle *APOε2* serait un facteur de protection. Quelques études pangénomiques ont permis d'identifier d'autres gènes dont l'importance apparaît cependant moindre (Jun et al., 2010).

1.4. Les facteurs de risques modifiables

La MA est favorisée par des facteurs modifiables qui pourraient représenter jusqu'à 35 % du risque (Livingston et al., 2017). Le bas niveau d'éducation, l'hypertension artérielle, l'obésité, le tabagisme, le diabète, la sédentarité, l'hypoacousie, et l'isolement social sont les principaux déterminants augmentant sa probabilité de survenue (Baumgart et al., 2015). **L'existence d'antécédents dépressifs ou de traits de personnalité associés à une vulnérabilité au stress pourraient également jouer un rôle délétère** (Dotson et al., 2010; Terracciano et al., 2014). A contrario, l'activité physique régulière et un régime alimentaire de type méditerranéen auraient un effet protecteur. Les recommandations internationales récentes préconisent la mise en place de mesures préventives ciblant spécifiquement ces facteurs de risque afin de diminuer l'incidence ou d'infléchir le cours évolutif de la maladie.

2. Anatomopathologie et physiopathologie

Sur le plan anatomopathologique, la MA associe des lésions d'accumulation, de manque, et des modifications réactionnelles (Duyckaerts, 2009). Les lésions d'accumulation sont de deux types ; d'une part les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) à localisation intracellulaire, et d'autre part les dépôts de peptide β amyloïde ($A\beta$) à localisation extracellulaire. Le diagnostic post mortem de la MA repose sur la présence de ces deux types d'atteintes (Serrano-Pozo et al., 2016). Les lésions de manque, désignent les pertes synaptiques et les pertes neuronales. Elles sont non spécifiques de la pathologie mais contribuent aux symptômes cliniques. Enfin, des réactions inflammatoires secondaires aux anomalies anatomopathologiques participent au processus de neurodégénération et entretiennent probablement sa progression.

2.1. Les dégénérescences neuro-fibrillaires

Les DNF correspondent à des agrégats de protéines Tau hyperphosphorylées (Tau = *tubule-associated unit*) qui se présentent au niveau microscopique sous la forme d'enchevêtrements de fibrilles, organisées en filaments hélicoïdaux, localisés au niveau des corps cellulaires des neurones (Duyckaerts, 2009). Des protéines Tau anormales sont aussi retrouvées au niveau des axones et des dendrites où elles forment des fibres tortueuses.

Les protéines Tau appartiennent à la famille des protéines MAP (*Microtubule Associated Proteins*). En situation physiologique elles participent à l'assemblage et à la stabilisation des microtubules constituant le cytosquelette des neurones, interviennent dans le trafic cellulaire, et stimulent la plasticité synaptique (Maccioni et Cambazio, 1995 ; Billingsley et Kincaid, 1997). L'interaction des protéines Tau avec les microtubules dépend de leur niveau de phosphorylation.

L'hyperphosphorylation retrouvée dans la MA est secondaire à un déséquilibre entre l'activité de protéines kinases (qui phosphorylent) et phosphatases (qui déphosphorylent). Cette perturbation de la phosphorylation altère l'affinité des protéines Tau pour les microtubules, qui vont alors se dissocier, entraînant une désorganisation du cytosquelette, conduisant à une perturbation de la transmission neuronale puis à la mort cellulaire (Buée-Scherrer and Goedert, 2002), (Ballatore et al, 2007) (Figure 1).

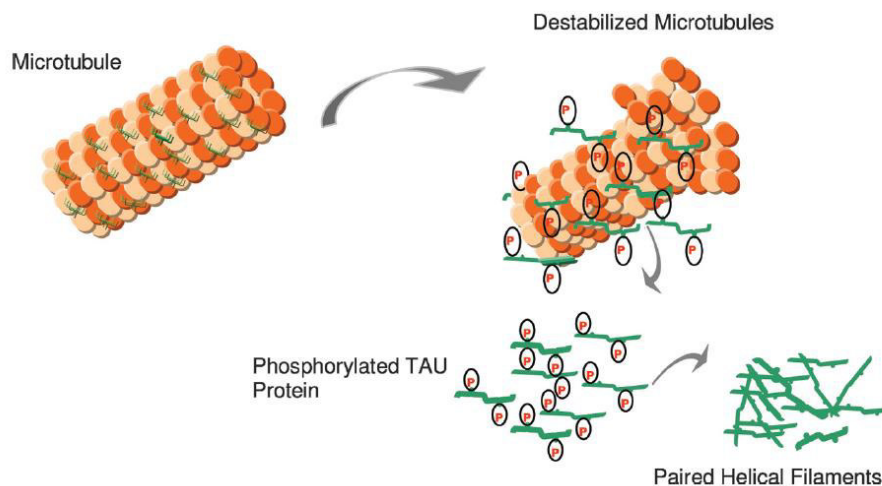


Figure 1 : L'hyperphosphorylation de la protéine Tau

L'hyperphosphorylation des protéines Tau modifie leur affinité pour les microtubules qui vont se déstabiliser et altérer la configuration cyto-architecturale du neurone.

Les protéines tau hyperphosphorylées vont alors s'accumuler sous forme de fibrilles dans différents compartiments des neurones dont le corps cellulaire où elle vont former les dégénérescences neurofibrillaires (de Paula et al., 2009).

2.2. Les dépôts extracellulaires de peptide β -amyloïde

Le peptide β -amyloïde peut se déposer sous différentes formes : dépôt focaux, dépôts diffus, amylose vasculaire. La plaque sénile (ou plaque amyloïde) est la lésion la plus caractéristique (Figure 2). Elle est constituée en son centre d'un dépôt focal de peptide β -amyloïde, et à sa périphérie d'une couronne de fibres tortueuses chargées en protéines tau. Le peptide β -amyloïde est issu du clivage de l'APP (pour « amyloid precursor protein »), protéine transmembranaire impliquée dans la synaptogenèse, la migration neuronale, et la communication cellulaire. En situation physiologique, le clivage de l'APP via une enzyme appelée α secrétase, aboutit à la libération d'une protéine favorisant la plasticité neuronale. En situation pathologique, le découpage de l'APP est perturbé. Il se fait sur des sites différents via l'action protéolytique combinée de deux enzymes appelées β et γ secrétase. L'activation de cette voie dite amyloïdogénique aboutit à la formation de diverses iso-formes de peptides β -amyloïdes, dont les peptides A β 40 et A β 42.

Dans les MA familiales, les mutations des gènes de l'APP ou des *présénilines 1 et 2* codant pour le complexe enzymatique comprenant la γ secrétase seraient à l'origine d'une production anormalement élevée de peptides β -amyloïdes. En revanche, dans les formes sporadiques aucun excès de production du peptide β -amyloïde n'a été démontré. La plaque sénile serait ici la conséquence d'un défaut d'élimination de ce peptide physiologiquement produit dans le cerveau. Le déséquilibre entre production et élimination du peptide β -amyloïde appelé cascade amyloïde constitue la principale hypothèse physiopathologique de la MA.

Un fois constituées, les plaques séniles interagissent avec les cellules gliales et les neurones de proximité, en générant des réactions inflammatoires, qui vont perturber le métabolisme cellulaire du calcium, ainsi qu'aggraver la phosphorylation des protéines Tau, avec pour conséquence une apoptose neuronale progressive (Davis et al., 1999).

Parfois, le peptide β -amyloïde peut se déposer au niveau des petits vaisseaux et capillaires sanguins. Cette angiopathie amyloïde va fragiliser la paroi vasculaire, pouvant alors conduire à des micro-hémorragies.

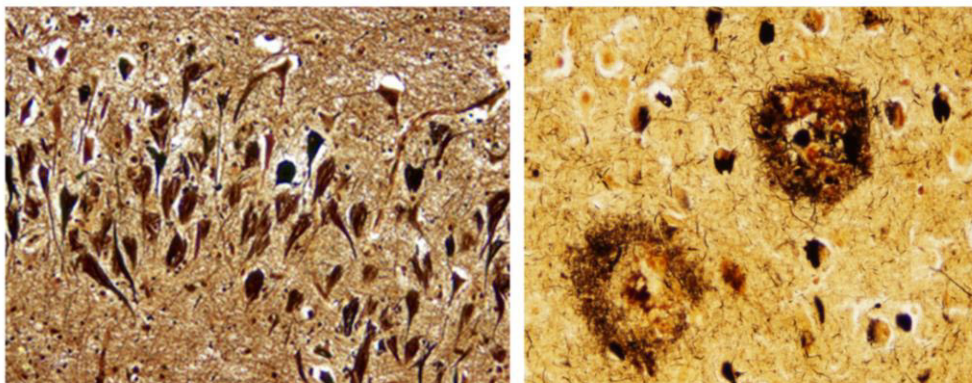


Figure 2 A

Figure 2 B

Figure 2 : Dégénérescences neurofibrillaires (A) et plaques séniles (B)

2.3. Topographie des lésions

Les lésions de la MA se localisent au niveau du cortex cérébral et dans certains noyaux gris centraux. Les DNF apparaissent précocement, et seraient présentes dès l'âge de 50 ans dans la moitié de la population (Braak and Braak, 1997). Elles précèderaient les dépôts amyloïdes qui surviendraient en moyenne 25 années plus tard. Les DNF et la plaque amyloïde n'ont pas la même localisation cérébrale. Leur topographie et leur progression ont pu être modélisées à partir de séries anatomopathologiques portant sur plusieurs centaines de cerveaux à différents stades de la MA (Figure 3).

2.3.1. Progression des dépôts amyloïdes

Deux approches existent pour mesurer l'extension de la plaque amyloïde. La classification de Thal, basées exclusivement sur la localisation des lésions, individualise cinq stades de progression successifs : d'abord au niveau du néocortex (phase 1), puis dans l'hippocampe (phase 2), les noyaux gris centraux (Phase 3), le tronc cérébral (phase 4) et le cervelet (phase 5) (Thal et al., 2002). Le CERAD (*Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease*) propose une taxinomie semi-quantitative à travers un score prenant en compte non seulement la localisation des plaques séniles (aires frontales, temporales et pariétales) mais aussi leur densité (absentes, éparses, modérées, denses) (Mirra et al., 1991). Cette seconde approche est supposée mieux refléter la charge amyloïde cérébrale globale.

2.3.2. Progression des DNF

La progression des DNF a été modélisée par de Braak selon une extension hiérarchisée en six stades successifs (Braak and Braak, 1991). Les premières anomalies débutent dans le cortex entorhinal et transentorhinal (stade I et II), avant de diffuser vers l'hippocampe et les structures limbiques (Stade III et IV), puis vers le néocortex associatif pour s'étendre finalement à l'ensemble du cerveau (Stade V et VI). Par la suite Delacourte a affiné ce schéma d'extension en 10 étapes ordonnées de S1 à S10 (Delacourte et al, 1999).

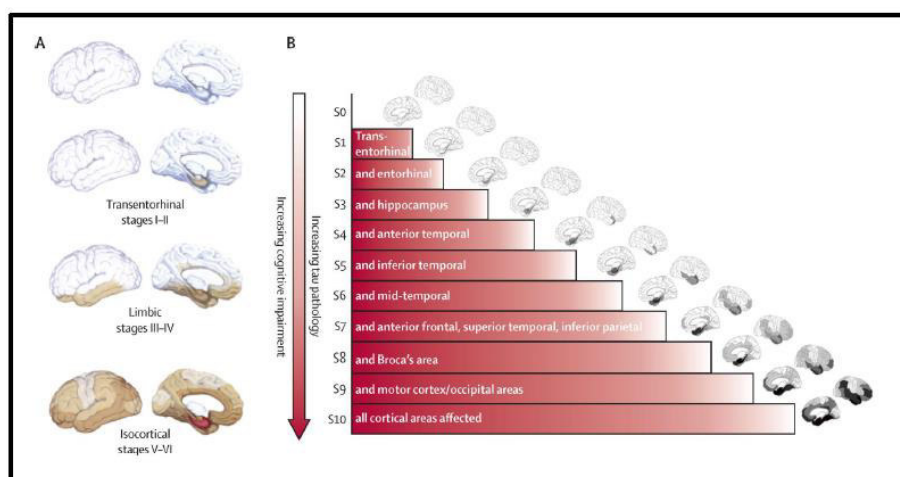


Figure 3 : Progression de la dégénérescence neurofibrillaire, en six stades selon de Braak (A) ou en 10 stades selon Delacourte (B), d'après Villemagne et al., 2015

2.4. Corrélations entre lésions et symptômes

Les DNF semblent associées au vieillissement normal, tandis que les plaques séniles sont considérées comme des marqueurs spécifiques de la MA. La corrélation entre les plaques séniles et la présentation clinique de la MA est imparfaite. Des sujets sans troubles cognitifs apparents peuvent présenter une densité en plaques séniles élevée. En effet, les premiers symptômes ne se manifestent souvent qu'aux stades les plus avancés du processus amyloïde.

Bien que la pathologie amyloïde soit considérée comme le processus physiopathologique pivot de la MA, la sévérité du déclin cognitif apparaît surtout associée au degré d'extension des DNF et à leur conjonction avec les plaques séniles (Nelson et al., 2012). Une corrélation clinico-pathologique entre la progression des DNF et l'apparition des déficits cognitifs a été mise en évidence (Duyckaerts et al., 1997). Lorsque les lésions sont circonscrites au cortex entorhinal, la MA demeure asymptomatique. L'atteinte secondaire des hippocampes se manifeste par les premières difficultés en mémoire épisodique, puis l'affaiblissement graduel des autres fonctions cognitives traduit l'extension de la pathologie vers les aires corticales associatives puis les aires corticales primaires (Tableau 2).

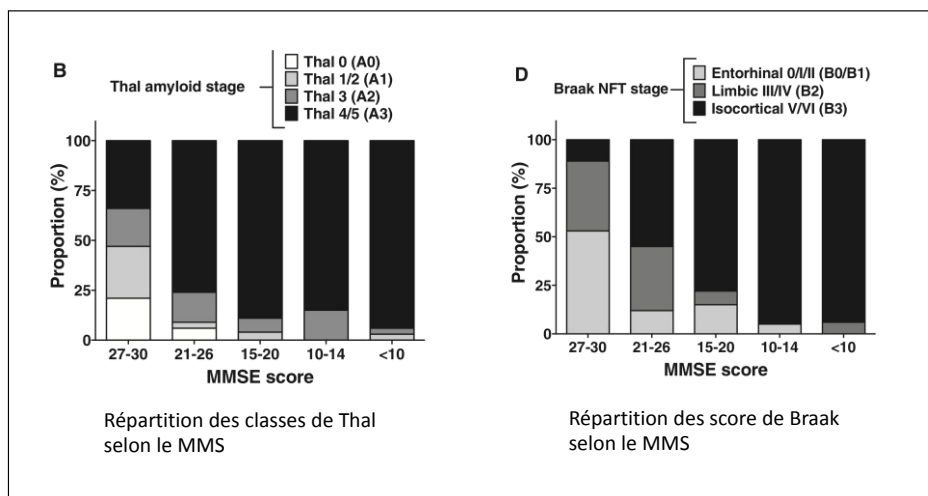


Tableau 2: Déclin cognitif mesuré par le MMS

Le déclin cognitif mesuré ici par le MMS apparaît mieux corrélé à la progression des dégénérescences neurofibrillaires (score de De Braak, graphique de gauche) qu'à celle des dépôts amyloïdes (score de Thal, graphique de droite) (Serrano-Pozo et al., 2016).

2.5. La notion de réserve cognitive

Comme nous l'avons vu précédemment, les manifestations cliniques de la MA sont fortement corrélées à la localisation et l'extension des lésions neurodégénératives, en particulier les DNF. Néanmoins, plusieurs études anatomopathologiques ont révélé qu'une proportion significative de sujets, sans signe de détérioration cognitive de leur vivant, présentait pourtant des lésions étendues

au moment de l'examen post-mortem de leur cerveau (SantaCruz et al., 2011) . Entre 10 et 20 % des autopsies avec lésions au stades V ou VI de De Braak seraient discordantes avec le statut clinique antérieur (Hyman and Trojanowski, 1997; Mirra et al., 1991; Snowden, 1997). Ces observations sont à l'origine du concept de réserve cognitive. Le niveau socio-culturel, l'activité physique, les loisirs et **certains profils psycho-affectifs comme la personnalité, influenceraient le niveau de réserve cognitive permettant une meilleure résilience vis-à-vis des lésions neurodégénératives** (Wang et al., 2017) (Terracciano et al., 2013). Sur le plan neurologique la réserve cognitive n'est pas entièrement comprise. Elle pourrait être secondaire à une meilleure connectivité synaptique conférant une meilleure résistance à la charge lésionnelle (Stern, 2012). Il existerait aussi des mécanismes de compensation en lien avec une plasticité cérébrale supérieure permettant de recruter des réseaux secondaires compensant temporairement les effets délétères du processus neurodégénératif. Si le niveau de réserve cognitive retarde le début de la maladie, une fois déclarée son évolution est néanmoins plus rapide, car les mécanismes compensatoires sont épuisés, et les lésions neurodégénératives alors très étendues (Stern et al., 1999).

3. Description des symptômes cognitifs et de la perte d'autonomie

La MA peut être décrite à travers ses troubles cognitifs, sa perte d'autonomie et ses symptômes neuropsychiatriques. Dans cette section nous aborderons les troubles cognitifs de la MA, en décrivant essentiellement le profil des perturbations mnésiques qui la caractérise, puis nous décrirons les étapes de la perte d'autonomie. Les SNP qui sont l'objet de mon travail de doctorat seront traités dans une section spécifique.

3.1. Les troubles mnésiques

3.1.1. Rappels sur les systèmes de mémoire

3.1.1.1. Mémoire à court terme et mémoire de travail

La mémoire à court terme permet de retenir un nombre limité d'informations (7+/-2 **informations**) pendant une courte durée (< 120 s). La mémoire travail a pour fonction de manipuler et transformer les informations présentes en mémoire à court terme, de les mettre en lien avec les expériences antérieures, les connaissances, et les objectifs de la personne. La mémoire de travail fonctionne sous l'influence des processus attentionnels. Les deux systèmes, mémoire à court terme et mémoire de travail, sont fortement intriqués. Ils assurent le tri et la sélection des informations pertinentes en vue de les mémoriser définitivement en les transférant dans la mémoire à long terme.

3.1.1.2. Mémoire à long terme

La mémoire à long terme est composée de la mémoire épisodique et de la mémoire sémantique. La mémoire épisodique contient l'ensemble des souvenirs qu'il est possible de resituer dans un contexte émotionnel, spatial et temporel précis. Ce système mnésique est fortement associé à la mémoire autobiographique et au sentiment d'identité. Au contraire de la mémoire épisodique, la mémoire sémantique est décontextualisée. Elle contient les connaissances du monde et la culture générale. Elle est aussi liée aux performances langagières.

3.1.1.3. Circulation des informations dans les différents systèmes de mémoire

La circulation des informations dans les différents systèmes de mémoire est sérielle. Elles sont d'abord traitées dans la mémoire à court terme et la mémoire de travail où elles sont filtrées, ordonnées et hiérarchisées. Les plus pertinentes, ou à forte valeur émotionnelle et motivationnelle, sont ensuite transférées vers la mémoire épisodique, puis en mémoire sémantique en cas d'expositions répétées.

L'enregistrement des informations dans la mémoire épisodique suit trois étapes appelées encodage, stockage et récupération. La MA se caractérise par une incapacité à inscrire durablement de nouvelles informations dans la mémoire épisodique. Les troubles mnésiques observés correspondent à un trouble du stockage, également appelé syndrome hippocampique, en référence à l'atteinte lésionnelle de la structure cérébrale impliquée dans la mémorisation. L'encodage et la récupération, qui reposent sur les fonctions exécutives et les processus attentionnels, restent globalement opérants en début de maladie mais s'altèrent par la suite.

3.1.2. L'amnésie hippocampique : description clinique et évaluation

L'atteinte de la mémoire épisodique est le symptôme cognitif cardinal de la MA. L'affaiblissement mnésique s'installe insidieusement. Il se traduit cliniquement par des oublis au fur et à mesure, ou par des questions répétitives. La mémoire épisodique ayant une composante prospective, les oublis de tâches ou d'actions à réaliser dans le futur sont classiquement rapportés. Avec la progression de la maladie, les troubles mnésiques vont toucher progressivement les souvenirs anciens avec un gradient temporel, les souvenirs les plus récents étant perdus avant les souvenirs les plus anciens. Ainsi la personne se remémorera plus facilement son enfance que sa vie adulte. Cet effacement progressif de l'autobiographie récente peut être à l'origine de phénomènes d'ecmnésie, consistant à réactualiser des souvenirs très anciens qui se confondent, et se mélangent avec le présent vécu par le patient. Souvent l'atteinte mnésique s'accompagne de perturbations de la métacognition. La

personne n'est plus en capacité d'évaluer son propre fonctionnement cognitif et ses déficits. La non conscience des troubles, ou anosognosie, explique pourquoi la plainte de mémoire est régulièrement relayée par l'entourage et non par le sujet lui-même.

La mémoire épisodique verbale est souvent évaluée à partir de listes d'informations verbales ou visuelles à retenir selon une méthodologie précise. Dans le test des cinq mots, ou le test de RL/RI 16, il est demandé à la personne de retenir une liste de mots, qu'elle devra restituer avec, puis sans indiçage, en rappel immédiat, puis en rappel différé (Dubois et al., 2002) (Grober et al., 1988). Le rappel immédiat évalue la mémoire à court terme, et le rappel différé la mémoire épisodique. L'indiçage consiste à fournir des indications sémantiques pour retrouver les mots manquants. Le profil amnésique hippocampique de la MA, se traduit par des rappels libres différés abaissés, non compensés par l'indiçage. En début de maladie le rappel immédiat peut encore être efficient. Les troubles du stockage hippocampique s'opposent aux troubles de récupérations, où le rappel libre peut être déficitaire, mais compensé par l'indiçage. Dans ce type de perturbation, la personne n'est plus en capacité d'élaborer des stratégies autonomes pour accéder aux informations stockées.

3.1.3. Atteinte des autres systèmes de mémoire

La mémoire sémantique est aussi touchée mais plus tardivement. Son affaiblissement va se manifester essentiellement à travers des difficultés de langage. La mémoire à court terme est longtemps préservée. La personne reste capable de répéter des listes de mots mais pas de les retenir au-delà de quelques secondes. La mémoire de travail qui nécessite un bon niveau de ressource attentionnelle est rapidement moins efficiente. Il existe également une mémoire procédurale, non consciente, en lien avec les habitudes et les automatismes moteurs. Cette mémoire beaucoup plus solide, est moins sensible aux effets de la MA. Elle peut servir de base à certaines techniques de réhabilitation cognitive.

3.2. Les autres symptômes cognitifs

Les difficultés de mémoire vont s'accompagner d'une **désorientation temporo-spatiale** d'aggravation progressive. Dans les premiers temps, les troubles de l'orientation surviennent essentiellement dans les lieux méconnus, puis finissent par concerner l'environnement familial. La désorientation temporelle est habituellement proportionnelle au déclin mnésique. Au stade évolué, elle favorise les troubles du comportement comme les errances ou les fugues.

L'extension des lésions neurodégénératives va s'accompagner d'une altération graduelle des autres domaines cognitifs. **Les fonctions exécutives** sous tendues par les régions frontales peuvent être

touchées précocement. Il en résulte des perturbations de l'attention, du raisonnement, des capacités d'anticipation, de planification et d'inhibition. La symptomatologie dysexécutive favorise la dérégulation comportementale. L'atteinte frontale peut entraîner une incapacité à élaborer des plans d'action motivés conduisant à un syndrome apathique, ou au contraire être à l'origine d'un déficit de contrôle inhibiteur sur les comportements automatiques ou les émotions.

Les troubles du langage sont initialement discrets et peuvent passer inaperçus. Ils se manifestent en premier lieu par une simplification du langage, puis par un manque du mot accompagné de paraphasies sémantiques ou phonémiques, et enfin par des troubles de la compréhension. Au stade sévère, l'aphasie anomique peut évoluer vers un mutisme.

Les troubles praxiques (exécution du mouvement) et gnosiques (capacité de reconnaissance dans les différentes modalités sensorielles) surviennent plus tardivement. La sévérité de ces troubles va précipiter la perte d'autonomie. Les troubles gnosiques concernent d'abord les objets puis à un stade plus tardif les visages familiers (prosopagnosie). A ce stade de la maladie, il existe un tableau aphaso-apraxo-agnosique évident.

La vitesse de progression des troubles cognitifs et la durée d'évolution de la maladie sont variables et dépendent en partie des co-morbidités et des co-lésions vasculaires associées. En moyenne le décès survient 7 à 10 années après le diagnostic.

3.3. La perte d'autonomie

Les capacités d'autonomie vont se dégrader très progressivement, sous l'effet du déficit cognitif puis de l'altération des fonctions instrumentales (langage, praxie, gnosies).

En début de maladie, **la diminution de l'autonomie** est parfois difficile à évaluer. La personne va limiter ses activités, restreindre ses contacts sociaux, avoir tendance à s'isoler mais demeure encore en capacité d'assurer son quotidien sans l'intervention de tierces personnes. L'indépendance est donc encore préservée. Cette diminution des capacités doit s'apprécier au regard du niveau d'activité antérieur ce qui nécessite d'obtenir des informations complémentaires auprès des proches.

La **perte d'autonomie** est définie par l'incapacité à gérer seul les actes simples du quotidien. Le maintien au domicile reste possible mais la personne a besoin d'être secondée et accompagnée par des aides extérieures ou familiales. Certains automatismes peuvent malgré tout être préservés facilitant le maintien dans le milieu.

Aux stades les plus sévères, la personne devient **dépendante** pour tous les gestes élémentaires de la vie quotidienne comme l'habillage, la toilette, la confection des repas. Une prise en charge en institution peut alors s'avérer nécessaire.

A la phase terminale il peut exister une apraxie à la marche, conduisant à une grabatisation. Les troubles de la déglutition sont habituels, nécessitant une alimentation mixée ou liquide. Le risque de fausses routes est élevé. La majorité des décès survient sur des pneumopathies d'inhalation.

Sur le plan pratique, l'évaluation de l'autonomie repose sur différentes échelles comme l'échelle IADL (Instrumental Activity Daily Living scale) (Lawton and Brody, 1969).

4. Stades évolutifs et critères diagnostics

4.1. Stades évolutifs : généralités

Le processus physiopathologique de la MA est lentement progressif. Les premiers symptômes cliniques apparaissent avec un décalage de plusieurs années par rapport aux lésions neurodégénératives. Le cours évolutif de la maladie peut être schématisé en trois phases :

- phase asymptomatique : existence de lésions anatomopathologiques sans expression clinique,
- phase pré-démentielle : existence de troubles cognitifs et/ou de symptômes comportementaux touchant préférentiellement la mémoire épisodique avec préservation de l'autonomie,
- phase démentielle : existence de troubles cognitifs touchant au moins la mémoire épisodique et générant une perte d'autonomie.

Le stade démentiel peut être gradué en plusieurs sous-stades pour qualifier son degré de sévérité. Les scores au MMSE (Folstein et al., 1975) permettent de distinguer les formes légères (MMSE = 19 à 26), modérées (MMSE = 10 à 18), et sévères (MMSE <10). L'échelle CDR (*The Clinical Dementia Rating*) propose une définition plus élargie de la sévérité associant les déficits fonctionnels et cognitifs (Hughes et al., 1982) . Les stades pré-démentiels de la MA ont habituellement une cotation CDR 0,5 tandis que les stades démentiels sont cotés entre 1 et 3.

4.2. Les critères diagnostics classiques basés sur la clinique

4.2.1. Critères du NINCDS-ADRDA de 1984

Les critères du NINCDS (*National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – The Alzheimer Disease and Related Disorder Association*) (McKhann et al., 1984) permettent de poser un diagnostic probabiliste de MA avec trois niveaux certitudes : possible, probable et certain. La MA probable est définie par l'existence d'un déclin cognitif progressif, touchant au moins deux domaines cognitifs, dont la mémoire, survenant chez des sujets âgés entre 40 et 90 ans, et altérant l'autonomie. Le diagnostic nécessite d'éliminer d'autres étiologies comme un syndrome confusionnel ou une pathologie cérébrale pouvant mieux expliquer les symptômes constatés. Selon ces critères le diagnostic de MA n'est possible qu'au stade démentiel. Le diagnostic de certitude ne peut être confirmé que post mortem après examen anatomopathologique. La précision des critères, du NINCDS-ADRDA est considérée comme correcte avec une sensibilité de 80 % et une spécificité de 70 % (Knopman et al., 2001). Le stade de MA possible est mal défini et fait référence aux troubles cognitifs isolés sans atteinte de l'autonomie. Cette phase intermédiaire, a par la suite, été précisée dans le cadre du concept de MCI.

4.2.2. Le concept de MCI

Le concept de MCI a été établi afin de mieux caractériser les sujets présentant des troubles cognitifs débutants avec un profil intermédiaire entre la démence et le fonctionnement normal (Petersen et al., 1999). L'individualisation du MCI avait pour objectif principal d'identifier cliniquement les sujets à risque d'évoluer vers une MA. Le diagnostic repose sur les éléments suivants :

- existence d'une plainte de mémoire du patient ou de son entourage
- objectivation de la plainte mnésique avec des tests neuropsychologiques (performances < 1,5 déviation standard) et relative préservation des autres domaines cognitifs
- maintien de l'autonomie

Jusqu'à 80 % des MCI se convertissent vers un syndrome démentiel à six ans (Petersen, 2004). La principale limite du MCI est son hétérogénéité. Ainsi certaines conversions se font vers une pathologie neurodégénérative autre que la MA comme une démence vasculaire ou une maladie à corps de Lewy. A contrario une normalisation des performances cognitives est également possible (Hsiung et al., 2006), par exemple dans un contexte de dépression. Par la suite, les critères de MCI ont été affinés afin d'isoler des sous-groupes supposés évoluer vers des syndromes démentiels d'étiologies distinctes (Winblad et al., 2004).

Les différentes catégories de MCI sont présentées dans la figure 4 (Petersen, 2004). Les MCI amnésiques isolés ou multi domaines seraient plus fréquemment associés à une forme pré-déméntielle ou prodromale de la MA (Dubois et al., 2007)

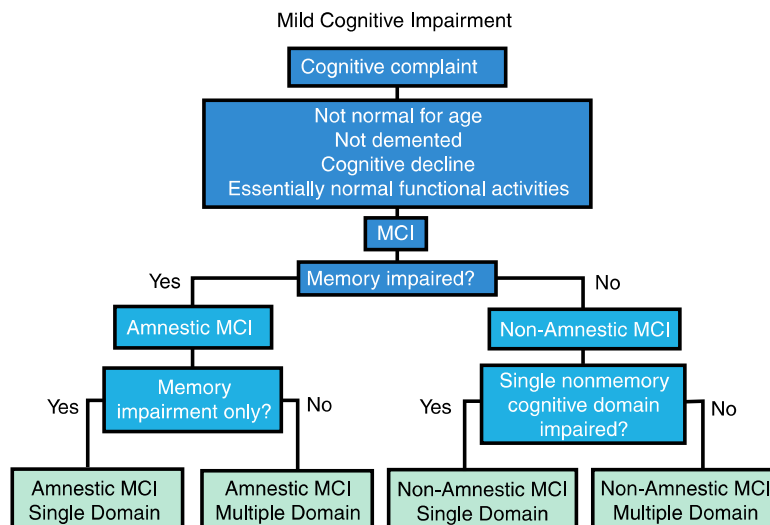


Figure 4 : Les différentes catégories de MCI (Petersen, 2004)

4.2.3. Les troubles neurocognitifs mineurs et majeurs selon le DSM-V

Le DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder, 5^e édition) a introduit les notions de troubles neurocognitifs (TNC) mineurs et majeurs. Le TNC mineur désigne les situations où il existe un affaiblissement cognitif sans répercussion sur l'autonomie. Il s'agit finalement d'un concept similaire au MCI précédemment décrit. Le TNC majeur remplace le terme de démence considéré comme négativement connoté. Le diagnostic de MA probable, selon le DSM-V, repose sur des critères proches de ceux proposés par le NINCDS-ADRDA. Il associe un TNC majeur et une atteinte de la mémoire épisodique. L'existence d'un TNC mineur et de troubles mnésiques débutants permet de retenir un diagnostic de MA possible. Les formes génétiques sont prises en compte. Un diagnostic de MA probable peut être évoqué aussi bien au stade de TNC mineur que majeur, en cas de mutation génétique retrouvée chez des apparentés.

4.3. Des nouveaux critères diagnostiques basés sur les biomarqueurs

Avec la progression des connaissances, les critères diagnostiques de la MA ont évolué. Le NINCDS-ADRDA de 1984 proposait une définition basée sur l'interrogatoire, l'examen clinique et les tests neuropsychologiques (McKhann et al., 1984). Les évaluations paracliniques comme l'analyse du liquide céphalorachidien permettaient les diagnostics d'exclusion mais n'avaient pas d'intérêt pour le

diagnostic positif. Le développement de biomarqueurs biologiques et morphologiques permet désormais d'envisager des diagnostics plus précocement dans le cours évolutif de la maladie, dès les stades pré-démenciels, voire aux stades asymptomatiques (McKhann et al., 2011; Dubois et al., 2010; Revue Molin and Rockwood, 2016). Dans le cadre de la MA, il existe des biomarqueurs biologiques collectés sur le liquide céphalorachidien (LCR), et d'imagerie, soit morphologique (IRM), soit isotopique (PET scan et TEMP).

4.3.1. Des biomarqueurs biologiques, morphologiques et isotopiques

4.3.1.1. Les biomarqueurs biologiques

L'analyse du Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) permet de doser le peptide β amyloïde, la protéine Tau totale (tau) et la protéine Tau phosphorylée, qui reflètent respectivement l'amylose cérébrale et les DNF caractéristiques de la MA. Des concentrations, diminuées en peptide β amyloïde et augmentées en protéines Tau et Tau phosphorylées, signent une forme biologique de la MA (Molinie et al., 2014). L'utilisation combinée de ces trois biomarqueurs permet d'optimiser le diagnostic avec une sensibilité et une spécificité supérieure à 80 % (De Riva et al., 2014). En pratique clinique, le dosage des biomarqueurs du LCR est réservé aux suspicions de MA chez le sujet jeune, aux présentations cliniques atypiques, ou aux diagnostics différentiels avec les pathologies psychiatriques.

4.3.1.2. Les biomarqueurs en imagerie morphologique

La MA se caractérise par une atrophie corticale prédominant au niveau temporal interne et intéressant les régions hippocampiques. Sur les IRM morphologiques, l'atrophie hippocampique peut être quantifiée visuellement, du stade 0 (absence d'atrophie) au stade IV (atrophie sévère) à partir de la classification de Scheltens (Scheltens et al., 1992) (Figure 5). Le seuil pour distinguer les sujets sains et les patients se situerait entre le stade I et II. Cette mesure qualitative a une bonne sensibilité et spécificité (Frisoni et al., 2010). L'existence d'une atrophie temporale interne prédit avec une sensibilité de 73 % et une spécificité de 81 % la progression du MCI vers une MA. Néanmoins, il peut exister de faux positifs, l'atrophie hippocampique se retrouvant dans d'autres pathologies comme la démence vasculaire ou la démence fronto-temporale. Des méthodes automatisées plus précises pour mesurer l'hippocampe sont en cours d'élaboration mais restent du domaine de la recherche. La vitesse de progression temporelle de l'atrophie pourrait être un indicateur plus spécifique de la MA que des mesures isolées (Jack et al., 2000). Sur le plan clinique, il a été mis en évidence une corrélation entre le degré d'atrophie hippocampique et le niveau de déficit en mémoire épisodique (Ferrarini et al., 2014).

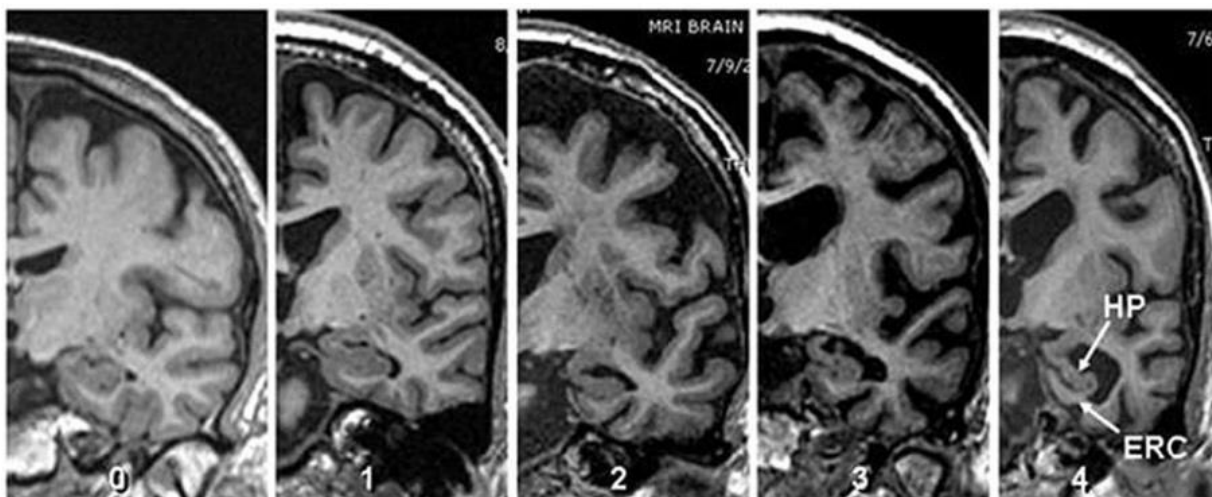


Figure 5 : Quantification de l'atrophie hippocampique selon la classification de Scheltens (Duara et al., 2013)

4.3.1.3. Les biomarqueurs en imagerie isotopique

Deux principales techniques d'imagerie isotopique sont utilisées : la TEMP (Tomographie par Emission Mono-Photonique) et la TEP (Tomographie par Émission de Positron). Ces deux techniques consistent à injecter des radiotraceurs radioactifs, dont la distribution varie selon leurs propriétés ou leurs cibles. Il est possible à l'aide d'une caméra de capter les émissions mono ou bi-photoniques pour établir des cartes représentant l'intensité et la topographie du signal au niveau des différentes régions cérébrales.

- *Imageries de perfusion et du métabolisme glucidique*

En situation physiologique, le glucose est l'unique source énergétique cérébrale. En TEP, l'utilisation de radiotraceurs couplés au glucose (F-Fluoro-Desoxyglucose ou FDG) permet de visualiser la consommation neuronale de repos, reflet du niveau d'activité métabolique cérébrale. En cas d'altération fonctionnelle ou lésionnelle, la consommation de glucose sera abaissée dans les régions concernées, ce qui se traduira par une diminution du signal.

La TEMP utilise des traceurs au technetium 99 (^{99m}Tc -HMPAO ou ^{99m}Tc -ECD) permettant d'objectiver la perfusion sanguine (ou le débit sanguin) cérébrale. Les différences de perfusion donnent des informations indirectes sur la topographie lésionnelle (Figure 6).

La MA se caractérise par une hypo-perfusion et un hypo-métabolisme cortical diffus à prédominance postérieure plus marqué dans les régions temporo-pariétales et au niveau du cortex cingulaire postérieur. Ces anomalies fonctionnelles sont également présentes au stade de MCI, et se propagent, avec la progression de la démence, vers les régions frontales. Les anomalies en PET-FDG ou SPECT

permettraient de discriminer les sujets MCI à risque d'évoluer vers une démence. Il a été mis en évidence que les modifications de la perfusion et du métabolisme cérébral étaient corrélées avec l'extension des DNF et la sévérité de la démence (Ashford et al., 2000; Bradley et al., 2002).

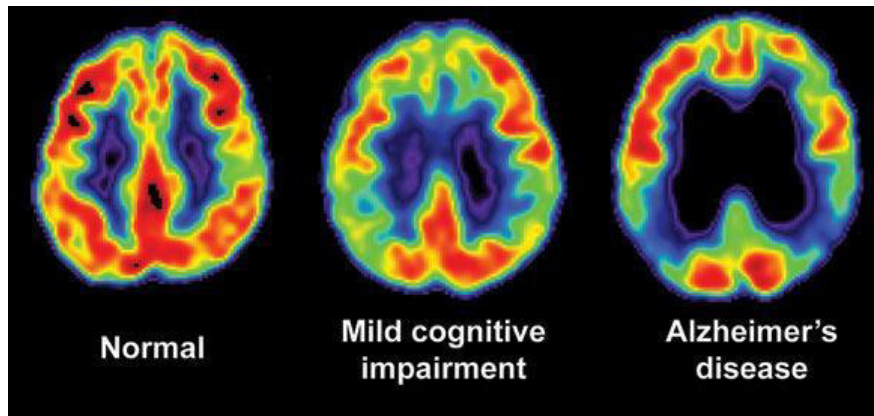


Figure 6 : image comparative en PET-Scan entre un sujet contrôle, MCI, et MA. Le métabolisme du glucose est diminué chez le sujet MCI (au centre) et MA (à droite) (Cindee Madison and Susan Landau, UC Berkeley)

- *Marqueurs de la plaque amyloïde*

Plusieurs radiotraceurs TEP ont été mis au point pour marquer in vivo la charge amyloïde cérébrale. Cette technique d'imagerie distingue les sujets de type $A\beta+$ et $A\beta-$ selon la présence ou non de dépôt amyloïde. Dans une revue systématique portant sur 341 sujets porteurs d'une MA cliniquement probable, un marquage $A\beta+$ positif était retrouvé chez 96,2 % des participants (Klunk, 2011). Une méta-analyse plus récente retrouve 88 % de marqueurs positifs chez les patients avec un diagnostic clinique de MA, contre 50 à 80 % des cas de MCI (Ossenkoppele, Jansen, et al., 2015). Dans le groupe MCI, le risque de conversion vers une forme démentielle de MA est plus important en cas de marquage $A\beta+$. Chez les populations indemnes de troubles cognitifs, la prévalence du marqueur $A\beta+$ est élevée, comprise entre 10 et 44 %. Elle augmente avec l'âge et chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ de l'APOE (Jansen et al., 2015). Les suivis longitudinaux ont objectivé un risque de déclin cognitif majoré chez les sujets $A\beta+$ (Jack et al., 2009).

- *Marqueurs des DNF*

Récemment des radiotraceurs se fixant sur les DNF ont aussi été mis au point. La topographie du marquage, qui apparaît corrélée à l'évolution de la maladie, est en concordance avec les stades de De Braak (Braak and Braak, 1991). Chez les sujets sans trouble cognitif, il existe une faible rétention du radiotraceur qui reste circonscrite au niveau des structures temporales médiales (Schöll et al., 2016). Au stade de MCI le marquage s'élargit aux régions temporales, pariétales, et orbito-frontales,

avant d'être plus diffus au stade démentiel (Schilling et al., 2016). L'imagerie isotopique des DNF est pour le moment réservée à la recherche et n'a pas d'application clinique.

4.3.2. Modélisation de la chronologie d'apparition des biomarqueurs

La chronologie d'apparition des différents biomarqueurs peut être modélisée (Jack et al., 2010). La pathologie amyloïde est l'anomalie la plus précoce (Protéine A β du LCR, ou marqueur TEP amyloïde). Les perturbations fonctionnelles synaptiques apparaissent secondairement et sont objectivables en PET-FDG et en TEMP. Suivent les indicateurs de la lyse neuronale objectivée par le dosage de la protéine Tau, puis survient l'atrophie morphologique du lobe temporal interne (IRM). Les manifestations cliniques, comportementales ou cognitives, se manifestent tardivement dans le processus physiopathologique. La figure 7 illustre la chronologie d'apparition des biomarqueurs au cours de la maladie. La combinaison des biomarqueurs permettrait théoriquement de déterminer à quel stade évolutif biologique de la MA un individu se situe. Néanmoins les importantes variations individuelles ne permettent pas d'établir un modèle prédictif fiable et le continuum proposé demeure pour le moment théorique et hypothétique.

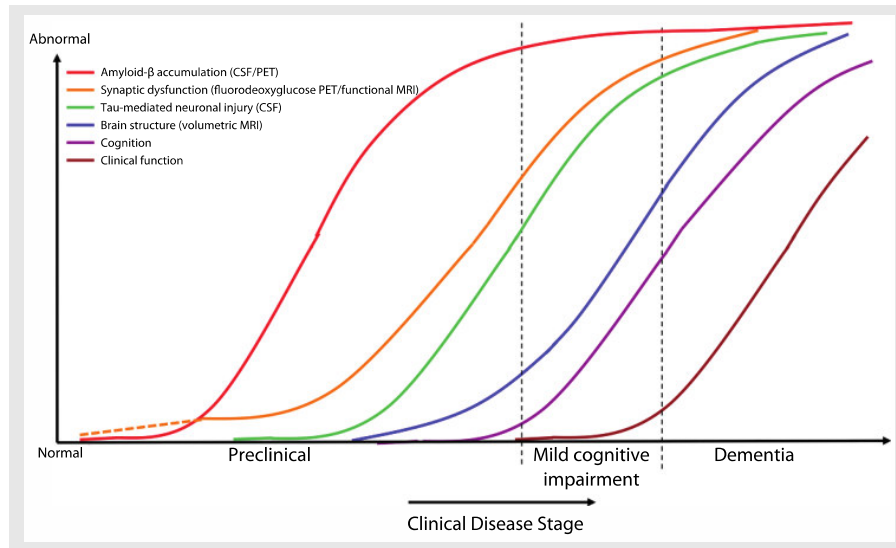


Figure 7 : Chronologie séquentielle d'apparition des biomarqueurs dans le cours évolutif de la maladie d'Alzheimer selon Jack et al., 2010.

4.3.3. Les nouveaux critères diagnostiques

L'International Working Group (IWG) et le NIA-AA (*National Institute of Ageing – Alzheimer's Association*) ont redéfini les critères de la MA en intégrant les biomarqueurs précités et en

individualisant des stades symptomatiques et asymptomatiques (Albert et al., 2011; Dubois et al., 2014; McKhann et al., 2011; Sperling et al., 2011). Le diagnostic au stade asymptomatique doit encore être fiabilisé et reste du domaine de la recherche, sauf en cas d'identification d'une mutation génétique. Le stade symptomatique comprend d'une part la phase démentielle, et d'autre part la phase pré-démentielle qualifiée par l'IWG de « MA prodromale », et par le NIA-AA « MCI dû à la MA ».

l'IWG distingue les marqueurs pathophysiologiques qui reflètent des mécanismes causaux de la maladie (baisse du peptide β amyloïde et hausse de la protéine Tau dans le LCR, ou TEP amyloïde positive), et les marqueurs topographiques qui indiquent son degré d'évolution (atrophie temporale sur l'IRM, anomalie cérébrale postérieure en PET-FDG et en TEMP). Le diagnostic de MA au stade prodromal ou démentiel, outre la notion de perte d'autonomie, se définit par l'association d'un syndrome amnésique de type hippocampique et la présence d'au moins un biomarqueur pathophysiologique. Les marqueurs topographiques sont réservés à l'évaluation de la progression de la maladie et ne font pas partie de l'algorithme diagnostique. Les critères de l'IWG insistent sur la présentation clinique de l'amnésie qui doit se manifester par un affaiblissement des rappels libres sans bénéfice de l'indigage. Des cut-off basés sur le test de RL/RI 16 ont été proposés pour mieux qualifier le déficit mnésique (Rappel libre total < 17, rappel total < 40) (Sarazin et al., 2007).

Pour le NIA-AA, les bio-marqueurs sont utilisés chez les patients symptomatiques, aux stades démentiels ou MCI, pour préciser la probabilité forte, intermédiaire ou faible que les symptômes observés soient attribuables à une MA biologique. La classification des biomarqueurs diffère de celle proposée par l'IWG. Sont distingués d'une part les biomarqueurs de la pathologie amyloïde (baisse du peptide β amyloïde dans le LCR, ou positivité du PET-amyloïde) et d'autre part ceux de la lyse neuronale (augmentation de Tau ou P-tau dans le LCR, ou hypométabolisme en TEP-FDG, ou atrophie temporale interne sur l'IRM). Les deux types de biomarqueurs sont pris en considération dans l'algorithme diagnostique. La probabilité forte, intermédiaire, ou faible de MA étant conditionnée par la positivité de deux types, d'un type ou d'aucun des biomarqueurs.

4.4. Le diagnostic en pratique

En pratique le diagnostic de MA repose sur l'interrogatoire, l'évaluation neuropsychologique, la réalisation d'une imagerie cérébrale, et la prescription d'exams biologiques, pouvant inclure selon les situations, une analyse du liquide céphalo-rachidien à la recherche des biomarqueurs de la MA.

L'interrogatoire est une étape indispensable. Il permet d'explorer et de définir la plainte cognitive (difficultés de mémoire, manque du mot, etc...), de décrire ses modalités d'apparition, de déterminer

sa durée d'évolution, et d'évaluer ses répercussions sur l'autonomie. Il est habituellement nécessaire, surtout quand la personne est anosognosique, de solliciter l'entourage pour faire préciser les symptômes et les difficultés constatées. L'exploration des modifications comportementales est indispensable ainsi que la recherche d'antécédents psychiatriques. Le recueil des comorbidités somatiques, des facteurs de risque cardio-vasculaires, et des traitements médicamenteux est systématique. Au-delà de son contenu, l'interrogatoire permet aussi d'évaluer les capacités relationnelles de la personne, son état psycho-affectif, son positionnement vis-à-vis de la prise en charge médicale, et la qualité de ses relations familiales.

Les évaluations neuropsychologiques sont réalisées dans un second temps. Il s'agit souvent de tests débrouillage composites comme le MMSE ou la MOCA permettant une évaluation de l'efficacité cognitive globale : orientation temporo-spatiale, mémoire à court terme, attention, mémoire épisodique verbale, langage, fonctions exécutives, fonctions visio-spatiales, compréhension (Folstein et al., 1975; Freitas et al., 2012). Des évaluations spécifiques complémentaires de la mémoire épisodique verbale (par exemple, test des cinq mots), du langage, des fonctions exécutives, et des praxies sont également réalisées. Chez les sujets en début de maladie ou avec une symptomatologie atypique, des tests neuropsychologiques plus approfondis sont habituellement nécessaires pour affiner le profil cognitif, et préciser l'intensité et la nature d'éventuels déficits. L'objectivation de difficultés mnésiques avec un profil hippocampique (rappels libres affaiblis, peu ou pas compensés par l'indiçage) sera évocatrice d'une MA soit au stade prodromale (Trouble Neuro-Cognitif mineur), s'il n'existe pas de répercussions sur l'autonomie, soit au stade démentiel (Trouble Neuro-Cognitif majeur) s'il existe une perte d'autonomie.

Les hypothèses diagnostiques issues de la clinique guideront les examens complémentaires. Une imagerie cérébrale morphologique à la recherche d'une atrophie temporale interne sera réalisée. Cette imagerie permettra également de rechercher d'éventuelles lésions vasculaires pouvant aggraver les troubles, ou d'identifier un diagnostic différentiel. Selon les situations, une imagerie isotopique, ou une ponction lombaire à la recherche des biomarqueurs de la MA pourront éventuellement être pratiquées. Enfin un bilan biologique de débrouillage incluant des dosages vitaminiques, des sérologies, une numération de formule, et un bilan inflammatoire permettra d'identifier des causes médicales pouvant participer aux difficultés cognitives constatées.

5. Les symptômes neuropsychiatriques

Certains paragraphes de cette section abordant les SNP sont extraits d'un article didactique intitulé « stratégies thérapeutiques des troubles psycho-comportementaux dans les troubles cognitifs de la personne âgée » qui a fait l'objet d'une publication parallèle au travail de thèse (Dorey et al, 2019 ; consultable en annexe).

5.1. Définition et classifications des SNP

Les SNP sont définis par l'*International Psychogeriatric Association* (IPA) comme des « distorsions de la perception, du contenu de la pensée, de l'humeur ou du comportement » (Finkel et al., 1996). Ils incluent un ensemble hétérogène de symptômes à la présentation, aux mécanismes causaux, et aux conséquences très différentes. Il est possible de distinguer les troubles comportementaux repérables à partir de l'observation des patients, et les symptômes psychologiques en lien avec le vécu ou le contenu des pensées, qui ne peuvent être explorés que sur la base d'un interrogatoire.

L'IPA propose d'individualiser plusieurs sous-groupes syndromiques:

- Les symptômes affectifs : dépression et anxiété.
- Les symptômes psychotiques : délires, hallucinations.
- Les symptômes d'hyper-activité : agitation, désinhibition, irritabilité, comportement moteur aberrant, euphorie, comportements sexuels inappropriés.
- Les troubles de la motivation : apathie.
- Les autres symptômes : troubles du sommeil, troubles de l'appétit, stéréotypies verbales.

A partir d'études de cohortes, d'autres classifications basées sur des analyses statistiques en composantes principales ont proposé de rassembler les SNP en clusters selon leur co-occurrence d'apparition (Aalten et al., 2007; Hollingworth et al., 2006; Kang et al., 2010; Spalletta et al., 2010). Les résultats de ces études ne sont pas totalement comparables en raison de différences méthodologiques et de disparités au niveau des populations étudiées. Néanmoins, les clusters comportementaux identifiés se rapprochent des classifications cliniques avec l'individualisation d'au moins trois grandes dimensions constituées par les symptômes psychotiques, l'affectivité négative, et les comportements perturbateurs (van der Linde et al., 2014). L'apathie est parfois considérée comme une dimension comportementale indépendante, ou associée avec l'affectivité négative. Les symptômes perturbateurs peuvent être regroupés ensemble, ou dissociés en une composante

comportementale incluant l'agitation et l'agressivité, et une composante affective hyperactive intégrant désinhibition et euphorie. Les troubles du sommeil et de l'appétit semblent moins spécifiques d'une dimension comportementale donnée.

5.2. Des symptômes d'apparition souvent précoce

Les SNP surviennent très précocement dans le cours évolutif de la maladie et sont quasi-systématiques au stade de TNC majeur (Savva et al., 2009). Si leur fréquence et leur intensité augmentent avec le déclin cognitif, leur évolution n'est cependant pas linéaire et il existe d'importantes variations au cours du temps, et selon les individus (Lövheim et al., 2008). Les symptômes de type hyperactivité, ou l'apathie, semblent plus persistants que les symptômes affectifs, qui ont tendance à fluctuer (van der Linde et al., 2016)

Au stade de MCI, les SNP sont retrouvés chez 35 à 85 % des patients (Gallagher et al., 2017; Mortby et al., 2018). Les dérégulations émotionnelles et affectives (dépression, anxiété, apathie) sont les symptômes les plus souvent observés (Peters et al., 2012). Les MCI associés à des SNP sont à risque majoré d'évoluer vers des tableaux démentiels (Palmer et al., 2010).

Lorsque les SNP précèdent les troubles cognitifs, ils constituent alors un mode d'entrée d'allure psychiatrique dans le processus neurodégénératif (Ismail et al., 2016). Les SNP survenant à un stade pré-démontiel sont parfois regroupés sous le terme de Mild Behavioral Impairment (MBI) (Ismail et al., 2016). Il a été montré que les sujets souffrant de MBI évoluent plus fréquemment vers une MA, dans les cinq années suivant leur apparition (Tapiainen et al., 2017). Lorsque ces symptômes se manifestent isolément sans troubles cognitifs évidents, il est difficile cliniquement de les rattacher à un processus neurodégénératif. Dans la pratique, les confusions entre troubles psychiatriques à début tardif et entrée dans une MA sont donc fréquentes. Seuls le suivi évolutif, et la surveillance de la cognition, permettront d'aboutir au diagnostic étiologique. Ainsi, dans un tiers des cas la MA serait initialement confondue avec une pathologie psychiatrique, occasionnant des retards diagnostics allant de un à cinq ans (Woolley et al., 2011). Parmi les SNP précoces, le lien entre dépression et MA a été le plus étudié (Fuhrer et al., 2003; Green et al., 2003). L'hypothèse déjà ancienne considérant la dépression tardive comme prodrome de la MA a été consolidée par des études longitudinales récentes de longue durée (Almeida et al., 2017; Singh-Manoux et al., 2017).

Au stade de TNC majeur, les SNP concernent la grande majorité des sujets. L'étude REAL.FR a mis en évidence une prévalence de 84 % au stade démentiel léger, et de 92 % au stade démentiel modéré. L'apathie, les troubles de l'humeur et l'agitation sont les manifestations les plus fréquentes en début de maladie. Les symptômes psychotiques, l'agressivité, l'opposition ou les troubles du sommeil

apparaissent généralement plus tardivement. Le tableau 3 illustre la prévalence des SNP selon le stade évolutif de la MA dans la cohorte REAL.FR (Benoit et al., 2005).

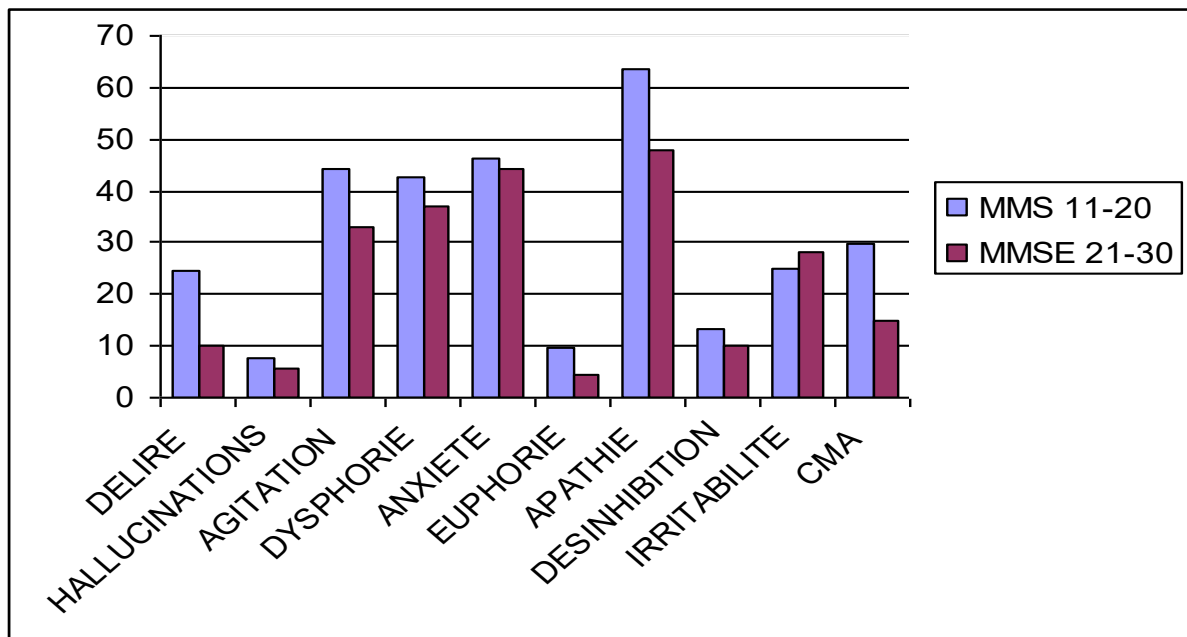


Tableau 3 : Prévalence des SNP selon la sévérité de la MA évaluée à partir du MMSE (Benoit et al., 2005)

5.3. Description des SNP

5.3.1. Les symptômes affectifs : dépression et anxiété

Dans la plupart des études, la prévalence des symptômes dépressifs est supérieure à 30 % (Hallikainen et al., 2018; Johnson et al., 2011). Il existe des liens étroits entre dépression et la MA. Les épisodes dépressifs récurrents à l'âge adulte pourraient constituer un facteur de risque de MA (Kessing and Andersen, 2004). Par ailleurs, certaines dépressions inaugurales chez le sujet âgé se révèlent a posteriori être de probables manifestations affectives prodromales de la maladie (Almeida et al., 2017; Tan et al., 2019).

Sur le plan clinique la présentation sémiologique de la dépression varie selon la sévérité de la MA (Hallikainen et al., 2018; Johnson et al., 2011). En début d'évolution la symptomatologie est souvent comparable à celle observée chez les sujets âgés sans troubles cognitifs. Les dépressions à masque hostile, somatique, anxieux, ou confus ne sont pas rares. Les manifestations de la dépression deviennent moins typiques dans les formes modérées à sévères. A ces stades, les troubles du langage et les difficultés de représentation entravent la verbalisation des affects. Des modifications du comportement, comme des conduites d'opposition, un refus alimentaire, une irritabilité, une

insomnie ou une mise en retrait peuvent être des signes indirects de détérioration thymique. Les idées de mort, ou les menaces suicidaires peuvent exister, cependant les passages à l'acte seraient peu fréquents à partir du stade modéré des TNC (Serafini et al., 2016). En revanche, le risque suicidaire pourrait être augmenté dans les suites de l'annonce du diagnostic, ou en cas d'orientation non désirée en institution.

La prévalence de l'anxiété est supérieure à 30 ou 40 % (Hallikainen et al., 2018; Johnson et al., 2011). Les signes cliniques sont polymorphes, et la comorbidité avec les symptômes psychotiques ou les troubles de l'humeur est fréquente.

Aux stades débutants à modérés, l'anxiété peut se manifester sous la forme d'un trouble anxieux généralisé, d'une sensation d'insécurité diffuse, de conduites d'évitement avec mise en retrait. Des attaques de panique sont possibles dans les situations inhabituelles ou imprévues, plus particulièrement en cas d'altération des fonctions exécutives, qui altèrent les capacités d'adaptation de la personne. Ces symptômes viennent parfois décompenser une tendance anxieuse ancienne. Avec l'évolution de la maladie, l'anxiété va prendre différentes formes : sensation exacerbée de solitude, sollicitations répétées de l'entourage, appels téléphoniques récurrents, plaintes somatiques, insomnies d'endormissement.

Aux stades les plus sévères, des présentations comportementales sont régulièrement retrouvées : syndrome crépusculaire ou « sundowning syndrome » (instabilité motrice de fin journée), syndrome de Godot (comportement adhésif vis-à-vis d'une personne cible), ou vocalisation et appels au secours répétés.

5.3.2. Les symptômes psychotiques

Une revue systématique à partir d'études épidémiologiques regroupant près de 10 000 patients souffrant de MA a retrouvé une prévalence de 41 % des symptômes psychotiques, répartis en 23 % d'idées délirantes isolées, 5 % d'hallucinations isolées, et 13 % d'association délire et hallucinations (Ropacki and Jeste, 2005). Sur le plan psychopathologique, les idées délirantes à thématique de vol et de persécution sont souvent la conséquence des troubles mnésiques et du jugement. Elles peuvent être comprises comme un mécanisme d'adaptation psychique pour rationaliser les pertes d'objet et/ou les oublis. Ces constructions délirantes de nature « défensive », ou « fonctionnelle », nécessitent des capacités cognitives encore suffisantes, et elles surviennent donc préférentiellement en début de maladie. L'existence de facteurs biologiques a également été suggérée par la mise en évidence, chez les patients délirants, de polymorphismes génétiques spécifiques concernant le transporteur et certains récepteurs à la sérotonine (Tang et al., 2017). Les hallucinations, généralement en modalité visuelle et parfois auditive, surviennent plus tardivement. L'existence

d'hallucinations est associée à une évolution défavorable sur le plan cognitif, fonctionnel, et comportemental.

5.3.3. L'apathie

L'apathie est la modification comportementale la plus fréquemment observée dans la MA (Hallikainen et al., 2018). Elle se caractérise par un vide de la pensée, une inertie, et une abrasion des affects (Marin, 1991). Sur le plan clinique elle se manifeste par un défaut d'initiative spontanée, avec diminution des comportements dirigés vers un but. La personne peut être en capacité de réaliser les actions qui lui sont demandées sur stimulation, mais ne parvient pas à les maintenir dans la durée. Le diagnostic différentiel entre dépression et apathie n'est pas toujours évident (Benoit et al., 2012). Le tableau 4 propose trois dimensions cliniques à explorer pour faciliter le diagnostic différentiel. A l'interrogatoire, les patients apathiques sont souvent anosognosiques, et n'expriment pas d'ennui, malgré leur inactivité persistante. Sur le plan physiopathologique, l'apathie correspond au versant déficitaire du syndrome frontal.

	Apathie	Dépression
Vide de la pensée	Oui	Non, existence de ruminations
Émoussement des affects	Oui	Non, tristesse de l'humeur
Inertie	Oui	Oui, ralentissement psychomoteur

Tableau 4 : Les trois dimensions cliniques de l'apathie, comparaison et diagnostic différentiel avec la dépression

5.3.4. Les symptômes de type hyperactivité

L'agitation, l'instabilité psychomotrice et l'agressivité sont des manifestations complexes, sources de détresse pour les aidants et les professionnels. L'agressivité survient régulièrement lorsque la personne se trouve empêchée dans sa volonté, pour des raisons humaines, matérielles ou architecturales. Ces symptômes sont le plus souvent la manifestation comportementale d'un inconfort relationnel, environnemental, physique ou psychique. Les idées délirantes ont été identifiées comme une cause fréquente d'agitation.

La désinhibition, une expression productive du syndrome frontal, peut s'observer dans la MA notamment dans sa forme comportementale dyséxécutive (Ossenkoppele, Pijnenburg, et al., 2015). Elle se manifeste de différentes façons : perte des convenances sociales, propos inadaptés à tonalité grivoise ou blessante, hyper-oralité (potomanie, alcoolisme tardif, hyperphagie), jovialité inadaptée, immaturité, comportement égocentré, conduites délictueuses (vols, excès de vitesse), impatience

avec aversion du délai, impulsivité comportementale. Une anosognosie, une atteinte des fonctions exécutives, et un déficit en cognition sociale sont généralement associés à la désinhibition.

Les comportements moteurs aberrants (CMA) plus souvent résumés sous le terme de «déambulation» sont problématiques du fait du risque de fugue, d'errance et d'accident de la voie publique qu'ils peuvent générer.

5.4. Évaluation des SNP: présentation de l'inventaire neuropsychiatrique

Deux types d'échelles standardisées permettent l'évaluation des SNP : les échelles globales portant sur plusieurs dimensions psychocomportementales et les échelles ciblant un symptôme ou une dimension précise. L'inventaire neuropsychiatrique (*Neuropsychiatric Inventory* ou NPI) est l'outil d'évaluation globale le plus fréquemment employé en clinique, et en recherche (Cummings et al., 1994). Il mesure 12 dimensions comportementales : idées délirantes, hallucinations, agitation/agressivité, dépression/dysphorie, anxiété, exaltation de l'humeur, apathie/indifférence, désinhibition, irritabilité, comportement moteur aberrant, sommeil, et appétit. Plusieurs versions de cet inventaire ont été validées en français, notamment une variante destinée aux équipes soignante (NPI-ES), et une version réduite. Cette version permet une évaluation de la fréquence, de la gravité et du retentissement des SNP, chez des patients hospitalisés ou en institution. Le recueil régulier des SNP à partir de l'échelle NPI permet de suivre leur évolution dans le temps, et d'évaluer l'effet des mesures de prises en charge proposées. Dans le cadre du protocole PACO, l'évaluation des SNP a été réalisée à partir de la version réduite de la NPI proposée par la Haute Autorité de Santé (HAS,2007 ; Tableau 5).



Items	NA	Absent	Gravité	Retentissement
Idées délirantes	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Hallucinations	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Agitation/Agressivité	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Dépression/Dysphorie	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Anxiété	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Exaltation de l'humeur	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Apathie/Indifférence	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Désinhibition	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Irritabilité/Instabilité	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Comportement moteur	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Sommeil	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Troubles de l'appétit	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Score total			/ 36	/ 60

5.5. SNP : des retentissements sur le patient et les aidants

Les SNP ont un retentissement majeur sur le patient et son environnement. Leur sévérité est corrélée à un déclin cognitif et fonctionnel accéléré, à une plus grande fréquence et plus longue durée des hospitalisations, à une orientation prématurée en institution, et à un coût socio-économique plus élevé (Dramé et al., 2012; Hallikainen et al., 2018; Herrmann et al., 2016; Voisin et al., 2010). Les effets secondaires d'éventuels traitements psychotropes contribuent à péjorer le cours évolutif de la maladie. L'impact sur les aidants est majeur, avec une augmentation de la sensation de fardeau, du risque de dépression et de pathologies somatiques (Gilhooly et al., 2016)(Feast et al., 2016). Les comportements stéréotypés, les propos répétitifs, les troubles du sommeil, les conduites d'opposition et les déambulations sont les SNP avec le plus fort impact sur les proches aidants (Hiyoshi-Taniguchi et al., 2018).

5.6. Étiologies des SNP : une intrication de facteurs causaux

Les SNP sont des manifestations singulières, influencées et modulées à des degrés divers par différents facteurs intriqués entre eux : nature et localisation des lésions neuro-dégénératives, profil psychologique et psychopathologique, état de santé physique, qualité de l'environnement (Kales et al., 2015). Certains de ces facteurs sont modifiables et d'autres non. Leur évaluation précise est indispensable afin d'appréhender les SNP dans leur globalité et de mettre en place des stratégies thérapeutiques ciblées et individualisées. La figure 8 résume les différents facteurs contribuant aux SNP (Dorey et al., 2019).

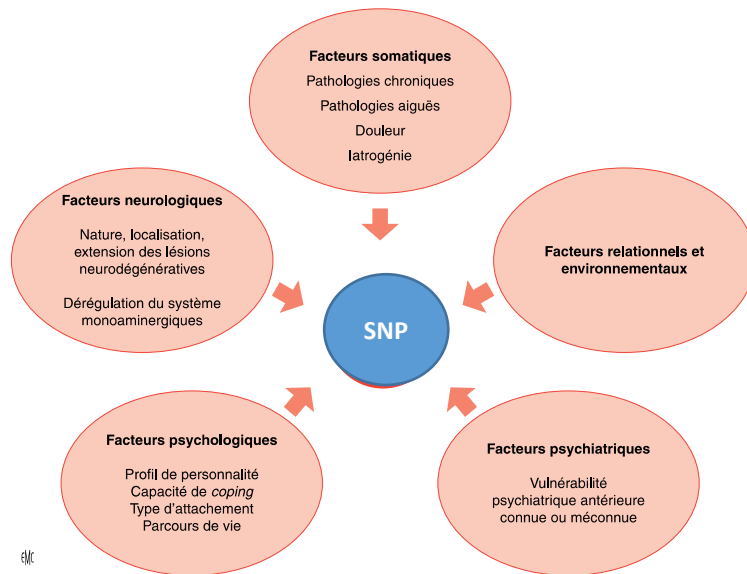
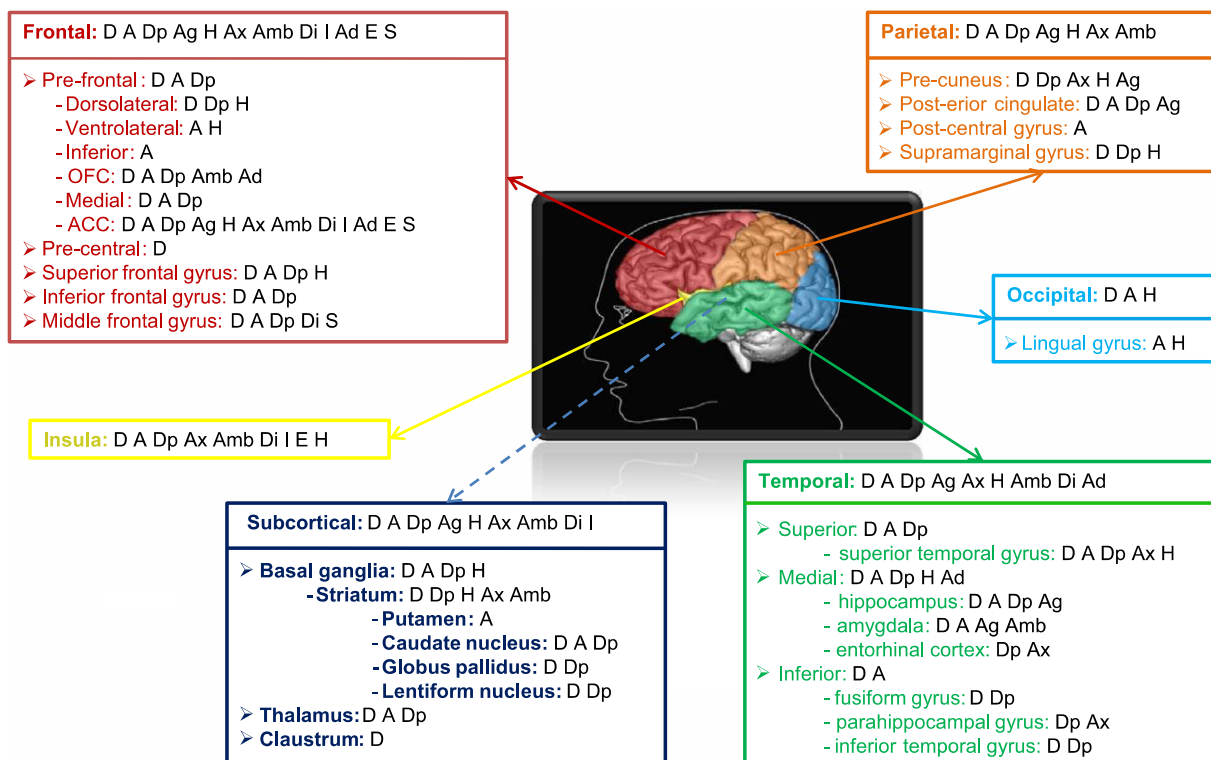


Figure 8 : Facteurs associés aux symptômes neuropsychiatriques (Dorey, 2019)

5.6.1. Facteurs neurologiques

Les données de neuro-imageries morphologiques et fonctionnelles, ainsi que les études anatomopathologiques ont permis de mieux élucider les bases neurobiologiques associées aux SNP. La figure 9 issue d'une publication du Groupe PACO résume les données d'imagerie cérébrale publiées au cours des 20 dernières années (Boublay et al., 2016). Toutes les aires cérébrales apparaissent liées à des degrés divers aux SNP. A partir des IRM réalisées dans le protocole PACO, nous avons démontré que l'existence d'une atrophie au niveau des aires frontales et des structures limbiques au stade débutant de la MA prédisait la survenue 18 mois plus tard de l'agitation ou de la dépression (Boublay et al., 2020). Le lobe frontal et les régions limbiques sont aussi impliqués dans l'émergence des idées délirantes, tandis que les hallucinations visuelles seraient plutôt associées à des anomalies occipitales et temporales (Casanova et al., 2011). Des hypoperfusions et des lésions structurelles touchant le cortex cingulaire antérieur, ainsi que des dysconnexions sous cortico-frontales ont été décrites dans l'apathie. Les symptômes dépressifs impliqueraient un réseau plus diffus constitué des aires frontales, temporales, sous cortico-frontales et limbiques (Boublay et al., 2016). La dérégulation des systèmes mono-aminergique participe également aux SNP. Dans la MA la diminution de l'activité cholinergique et dopaminergique fronto-temporale serait liée à l'agressivité et aux comportements moteurs aberrants (Engelborghs et al., 2008). Les hallucinations semblent corrélées avec un déficit cholinergique dans les aires temporales (Perry et al., 1990).



Associations between neuropsychiatric symptoms and brain regions. D, delusions; A, apathy; Dp, depression; Ag, agitation; H, hallucinations; Ax, anxiety; Amb, aberrant motor behavior; Di, disinhibition; I, irritability; Ad, appetite disorders; E, euphoria; S, sleep disorders. ACC, anterior cingulate cortex; OFC, orbitofrontal cortex.

Figure 9 : Cartographie des régions cérébrales associées aux SNP (Boublay, 2016)

5.6.2. Facteurs somatiques et déficiences sensorielles

La MA concerne des populations âgées souvent polypathologiques. Toutes les pathologies chroniques mal stabilisées sont susceptibles de favoriser les SNP. D'une façon générale, les pathologies somatiques associées à la MA sont sous diagnostiquées. Les comportements agressifs peuvent être associés à la douleur, et la prise en charge de la douleur améliore les troubles du comportement (Husebo et al., 2011). Lorsque les SNP apparaissent brutalement (apathie inhabituelle, attitude de retrait, clinophilie, comportement perturbateur, hallucinations), une pathologie somatique aigüe associée ou non à un syndrome confusionnel doit être recherchée (HAS). Les causes les plus fréquentes sont les infections, les fécalomes, le globe vésical, les désordres hydro-électrolytiques et la iatrogénie médicamenteuse. Enfin les désafférentations sensorielles aggravent les difficultés d'interaction de la personne avec son environnement et le risque de comportements inadaptés (Kiely et al., 2018). Les troubles visuels peuvent favoriser les hallucinations visuelles, tandis que les déficits auditifs aggravent le risque de dépression ou d'interprétations délirantes.

5.6.3. Facteurs relationnels et environnementaux

L'existence de SCPD a un fort impact sur le lien aidant-aidé et sur la santé des aidants. Leur capacité d'adaptation va être déterminée par leur profil psychologique, leur capacité de coping, leur facilité à demander de l'aide, leur état de santé général, la qualité antérieure de la relation avec l'aidé, leur connaissance de la maladie, et le type et la sévérité des SCPD. Une mauvaise acceptation et compréhension des troubles peut être à l'origine d'attitudes contribuant à entretenir les symptômes et par conséquent à augmenter le fardeau (Gilhooly et al., 2016). L'épuisement de l'entourage est un facteur de risque possible de maltraitances. Le suivi des patients souffrant de TNC impose donc un accompagnement des proches, avec une évaluation de leur état psychique et de leur ressenti. L'échelle de « Zarit » mesurant le fardeau est un outil intéressant pour objectiver leurs difficultés (Hébert et al., 2000). L'accompagnement des aidants peut prendre différentes formes : information sur la maladie, sensibilisation aux techniques de communication, groupe d'aide aux aidants, prise en charge individuelle (Parker et al., 2008). Il a été démontré que la prise en charge axée sur les aidants diminue les SCPD et retarde l'entrée en institution (Mittelman et al., 2006).

En maison de retraite, le personnel doit également être aidé et formé pour mieux comprendre et gérer les SCPD. Les actions de formation et la possibilité de solliciter des référents experts en cas de situations complexes permettent de diminuer la prescription de psychotropes (Fossey et al., 2006). Le ratio soignant/patient et le nombre de patients accueillis dans les structures d'hébergement impacte également la qualité des prises en charge. L'aménagement et le respect des rythmes individuels, la régularité des horaires, la stabilité du personnel, l'organisation d'activités individuelles ou collectives adaptées aux profils, besoins, et aux goûts des pensionnaires sont primordiales. La qualité de l'architecture et l'environnement physique (luminosité, aires de déambulation, fiches signalétiques etc.) contribuent aussi à majorer ou à apaiser les troubles (Bautrant et al., 2018).

5.6.4. Facteurs psychologiques et psychiatriques

Les facteurs psychopathologiques et psychologiques jouent probablement un rôle essentiel dans l'émergence des SCPD, notamment au stade de TNC débutant (Dorey et al., 2014). Chez les individus aux antécédents psychiatriques connus (trouble de l'humeur, trouble anxieux, trouble psychotique), le déclin cognitif peut favoriser les décompensations et moduler l'expression clinique des SCPD. Dans d'autres situations, si aucun antécédent psychiatrique caractérisé n'est retrouvé, l'exploration de l'anamnèse peut néanmoins mettre en évidence des arguments en faveur d'une vulnérabilité psychiatrique latente méconnue, mais correctement compensée au cours de l'existence de la personne. Ainsi, des tempéraments affectifs comme l'hyperthymie ou la cyclothymie pourraient,

sous l'effet du déclin cognitif, évoluer vers des tableaux évocateurs d'une bipolarité (Dorey et al., 2008). La mise en évidence d'une possible comorbidité psychiatrique aux SNP est utile, car elle permet de mieux cibler les éventuelles thérapeutiques médicamenteuses. Il a aussi été souligné l'importance des modalités d'attachement précoce, des événements de vie, ou du profil personnalité pré-morbide (Browne and Shlosberg, 2006; Osborne et al., 2010). En particulier, certains SNP pourraient être la manifestation exacerbée de traits de personnalité antérieurs (von Gunten et al., 2009). Les études évaluant la personnalité à l'aide du modèle à cinq facteurs retrouvent un lien entre un haut niveau de Névrosisme (moins bonne stabilité émotionnelle et plus grande sensibilité au stress) et troubles du comportement (Osborne et al., 2010). Une synthèse des données de littérature des liens entre dimensions de personnalité et SNP sera proposée au chapitre 3. Enfin, les approches psychodynamiques, considèrent certains SCPD comme l'expression clinique de mécanismes de défense ou de stratégies de coping protecteurs pour l'appareil psychique, mais inadéquats au niveau relationnel.

Chapitre 2 : La Personnalité à travers Le Big-Five

1. Généralités sur la personnalité et introduction au Big-Five

1.1. Comment définir la personnalité ?

La personnalité fait référence aux différences psychologiques qui distinguent les individus entre eux et les singularisent. Il n'existe pas de définition consensuelle, mais elle pourrait être considérée comme l'ensemble des spécificités cognitives, affectives, motivationnelles et comportementales qui définissent une personne donnée (Benedetto, 2008). Il est accepté que la personnalité repose sur des bases psychobiologiques en grande partie héritée, c'est-à-dire d'origine génétique. La composante génétique est parfois appelée tempérament (Cloninger et al., 1993). Le tempérament se manifeste précocement, dès la naissance, et perdure tout au cours de la vie. L'environnement viendrait jouer un rôle régulateur en favorisant ou en inhibant l'expression des prédispositions tempéramentales. Ces prédispositions issues d'un génotype, et encodées dans des structures cérébrales, vont être modelées via des interactions gènes/environnement, pour aboutir à un phénotype unique. Cette construction de la personnalité s'organise progressivement durant l'enfance jusqu'à la fin de l'adolescence. Les conditions de vie, l'exposition à des facteurs de stress ou de protection, la qualité des relations parentales ou encore le contexte social et culturel vont jouer un rôle déterminant. Par la suite la personnalité est supposée se cristalliser et rester stable au cours de la vie. Cette stabilité, qui va de pair avec sa consistance, est primordiale. Elle est à la base du sentiment de permanence et de continuité faisant que chacun d'entre nous se reconnaît à tout moment de son existence, et que chacun demeure reconnaissable par autrui au fil du temps. En ce sens, la personnalité pourrait être comparée à une carte d'identité psychologique. Cette stabilité doit néanmoins être relativisée. Si la personnalité est conditionnée par ses origines génétiques et environnementales, il s'agit aussi d'un système dynamique et adaptatif permettant l'ajustement du sujet à son milieu. Elle présente donc un certain degré de flexibilité. Des aménagements à l'âge adulte sont donc possibles sous l'effet de l'expérience, des événements de vie, des lieux, ou encore de la fonction sociale. Ces aménagements sont à considérer non pas comme des changements mais comme des variations autour d'un axe (ou d'une structuration) qui demeure stable. Stabilité et flexibilité sont donc deux spécificités essentielles de la personnalité.

1.2. Introduction au Big-Five

La psychologie de la personnalité embrasse de nombreux mouvements théoriques souvent complémentaires et parfois opposés (pour des raisons idéologiques ou dogmatiques). Parmi ces mouvements, la psychologie différentielle a pour objet la description des différences entre individus (Benedetto, 2008). Elle couvre deux principaux domaines : le fonctionnement intellectuel avec les compétences cognitives qui y sont associées, et la personnalité. Personnalité et fonctionnement intellectuel ne sont pas totalement dissociés mais sont généralement étudiés indépendamment. Le modèle à cinq facteurs ou Big-Five, à partir duquel sont basées les évaluations de la personnalité dans mon travail de doctorat, provient de la psychologie différentielle. Le Big-Five est né au milieu des années 1980 (Goldberg, 1990). Il est issu de la convergence de plusieurs axes de recherches parallèles ayant abouti à des conclusions similaires résumant la personnalité à travers cinq grandes dimensions qui sont l'Ouverture, la Conscienciosité, l'Extraversion, l'Agréabilité, et le Névrosisme. Ces dimensions seront explicitées en détail dans une autre section. Le Big-Five s'est initialement construit sur une approche empirique de la personnalité basée uniquement sur l'observation sans a priori théorique (Rolland, 2004). Son objectif était de décrire les différences individuelles et non de les expliquer. Pour ses partisans, la description de la personnalité était un préalable indispensable à toute recherche portant sur ses mécanismes causaux. Au cours des trente dernières années le Big-Five a pris de l'essor et domine maintenant la littérature scientifique. Il est reconnu comme un modèle opérant, permettant des évaluations fiables et reproductibles reposant sur des questionnaires standardisés. Dans le domaine médical, le Big-Five est largement utilisé dans l'étude des liens entre personnalité et état de santé physique ou mentale. Il existe en particulier un nombre croissant de publications portant sur les relations entre le Big-Five et les maladies neurodégénératives (une synthèse de ces publications sera proposée dans le chapitre 3). Enfin, le Big-Five est maintenant devenu un outil pour l'exploration des bases génétiques et neurobiologiques qui sous-tendent la personnalité.

2. Approche historique et théorique du Big-Five

La construction du Big-Five est l'aboutissement de 50 années de recherche. Connaître ses origines, ses fondements théoriques ainsi que son évolution conceptuelle permet de mieux comprendre son intérêt et ses limites (pour une revue cf Goldberg, 1993). Le Big-Five repose sur la théorie des traits, la personnalité pouvant être modélisée comme un assemblage de traits hiérarchiquement organisés sur plusieurs niveaux. Les cinq domaines de personnalité sont considérés comme des traits de premier ordre situés en haut de la hiérarchie et chapeautant des traits d'ordre inférieur. Cette

section propose de décrire et définir la notion de traits de personnalité, de rappeler comment ils ont été individualisés à partir de l'hypothèse lexicale, puis comment ils ont été regroupés pour aboutir à la théorisation de l'organisation structurelle et hiérarchique de la personnalité soutenue par le Big-Five.

2.1. Conceptualisation et définition des traits de personnalité

2.1.1. Les traits : des phénotypiques sélectionnés au cours de l'évolution

La psychologie différentielle vise à décrire et comprendre ce qui caractérise et différencie les comportements entre individus. La personnalité serait comparable à une mosaïque de caractéristiques distinctes, appelées traits de personnalité. Ces traits auraient été sélectionnés au cours de l'évolution en raison de leur valeur adaptative (McAdams and Pals, 2006). Cette hypothèse n'est pas nouvelle puisqu'elle remonte à la fin du XIX^{ème} siècle et fut proposée par Galton (1884), cousin de Darwin, dans le cadre du mouvement évolutionniste. Avant même les études génétiques confirmatoires récentes (Yamagata et al., 2006), les traits de personnalité étaient donc supposés dès l'origine avoir une composante génétique. Les différences de personnalité interindividuelle permettraient de maintenir une diversité au sein des groupes humains favorisant les complémentarités, la coopération et la survie.

2.1.2. Qu'est qu'un trait ?

Dans l'acceptation courante les traits désignent des comportements fixés (par exemple le fait d'être dynamique ou autoritaire). Ce n'est pas le cas en psychologie différentielle. Ici, les traits font référence aux différentes nuances possibles d'une caractéristique donnée, sur un continuum entre deux extrêmes. En d'autres termes un trait est une variable continue qui prend une valeur distincte pour chaque individu. Si nous prenons l'exemple de l'Extraversion, chacun se situe à un niveau différent entre introversion et Extraversion, la majorité d'entre nous se répartissant autour de la moyenne. Ainsi, la personnalité ne se définit pas par l'absence ou la présence de tel ou tel type de trait, mais par le degré d'expression ou de sensibilité d'un panel de traits présents dans l'ensemble de la population.

2.1.3. Stabilité et caractère conditionnel des traits

Beaucoup d'auteurs acceptent la stabilité (i) et le caractère conditionnel (ii) des traits de personnalité.

(i) Le présupposé de stabilité signifie que les traits sont réputés peu changer entre deux mesures effectuées à des temps différents, chez un même sujet. Cette cohérence temporelle permet de prédire a priori le comportement ou les réactions d'une personne dans une situation standardisée. Ce principe est en partie vrai mais pas totalement. Les traits sont à considérer comme des descripteurs statistiques ; leur valeur prédictive s'accompagne donc d'une marge d'erreur. Ainsi, un trait va désigner une tendance comportementale habituelle mais pas absolue. Chaque individu, même si la probabilité est rare, est donc susceptible dans des circonstances particulières d'adopter des comportements imprévisibles contrastant avec la personnalité de base (Lewis, 2005; Nowak et al., 2005).

(ii) Les traits de personnalité se manifestent dans des conditions environnementales spécifiques d'où leur caractère conditionnel. Ils sont à considérer comme des prédispositions, ou des tendances latentes, ne se manifestant qu'en présence de stimuli inducteurs (Allport, 1937; DeYoung, 2015; Gray, 1982)(Rolland, 2004). Tellegen (1981) les décrit de façon très mécanique comme la tendance « à adopter un comportement R en présence d'une situation S » (Tellegen, 1981). La composante conditionnelle de la personnalité est cependant réfutée par certains (cf McAdams and Pals, 2006). Ses partisans avancent qu'en vie réelle, chaque individu est exposé à des stimulations environnementales continues, diverses et changeantes, impliquant de multiples inducteurs d'intensité variables. Cette activation permanente et dynamique des traits peut laisser faussement croire au caractère non conditionnel et décontextualisé de la personnalité.

2.1.4. La personnalité est un agencement singulier de traits

Sur le plan théorique les traits sont des caractéristiques comportementales, affectives et cognitives, singulières et stables, ne se manifestant que dans un contexte donné et permettant de distinguer les individus entre eux. La singularité de la personnalité repose sur l'agencement original et unique des traits, et sur leurs variations de sensibilité en réponse aux stimuli environnementaux. Par exemple, la variation des traits formant le Névrosisme traduit différentes sensibilités individuelles au stress. En cas de Névrosisme élevé des stimuli anodins pourront être considérés à tort comme menaçants et générer des réactions de stress inadaptées impliquant la cognition (contenu des pensées), les affects (peur, dépression), ou le comportement (évitement, impulsivité). Aucun trait n'est pathologique en soi, en revanche le risque de psychopathologie s'accroît, sans être absolu, chez les individus aux traits extrêmes (scores très élevés ou très bas sur les questionnaires de personnalité). Ainsi un très bas niveau de Névrosisme pourra s'accompagner d'une diminution de la motivation par insensibilité au stress.

Il est important de souligner que l'assemblage des traits de personnalité ne doit pas être considéré comme une simple juxtaposition morcelée. Tout comme les mosaïques dont l'assemblage organisé des tesselles offre des représentations figuratives complexes, l'agencement des traits de personnalité respecte une cohérence permettant de donner une unité et une consistance à l'individu (Figure 10). Selon Allport il existerait une « organisation dynamique des traits ». Cela signifie que le niveau d'expression des traits ne dépend pas uniquement de leur sensibilité intrinsèque mais également d'effets de synergie ou d'inhibition que les traits exercent les uns sur les autres. Ainsi une tendance colérique sera exacerbée par une impulsivité associée, ou au contraire freinée en cas d'introversion prononcée. Dans les cas extrêmes, des associations particulières de traits peuvent générer des réponses excessives. La personnalité perd alors son caractère adaptatif et devient pathologique.



Figure 10 : Mosaïque représentant des masques tragiques et comiques, Rome.

Le mot personnalité provient du latin « persona » qui désignait le masque antique grec porté par les acteurs qui était l'interface entre l'acteur, son rôle et le public. Le masque à travers les traits qu'il représentait permettait de prédire le rôle et les intentions des personnages. Deux sortes de masques pour la comédie et la tragédie existaient.

2.2. L'identification des traits de personnalité à travers l'approche lexicale

La diversité des personnalités implique l'existence d'un grand nombre de traits. Historiquement, les premiers travaux ont consisté à identifier les traits constitutifs puis à réduire leur nombre pour ne conserver que les plus représentatifs. L'approche lexicale postule que la langue naturelle porte dans son lexique la totalité des adjectifs qualifiant les caractéristiques importantes et socialement pertinentes de la personnalité. « *Les différences individuelles qui ont la plus forte portée dans les transactions quotidiennes de personnes entre elles finissent finalement par être codées dans leur langage sous la forme de mots. Plus une différence de ce type est importante, plus les personnes la remarqueront et souhaiteront en parler et, en conséquence, inventeront un mot pour l'exprimer* » (Goldberg, 1981). Cette approche est bien entendu controversée, rien ne garantissant que le langage reflète l'intégralité de la richesse de la personnalité.

Le premier auteur à proposer une analyse systématisée du lexique en vue d'isoler les traits de fut Allport (1937). Partant des deux principaux dictionnaires de langue anglaise de son époque, il identifia 4500 termes présumés représenter des dispositions psychologiques et comportementales stables et durables des individus. Ce travail de collecte constitue la naissance de l'approche différentielle et dimensionnelle de personnalité. Néanmoins cette liste initiale était trop exhaustive et donc non opérante pour la construction de questionnaires. Par ailleurs, les capacités de calcul de l'époque ne permettaient pas de conduire des analyses statistiques sur un nombre trop important de variables.

2.3. Conceptualisation hiérarchique de la personnalité à travers les analyses factorielles

Avec l'aide de linguistes, Cattell (1943) effectua une opération de réduction sémantique de la liste d'Allport aboutissant à la sélection de 171 descripteurs, de nouveau réduite à une liste de 35 couples d'adjectifs antonymes. A partir de cette liste, il évalua dans différentes populations la répartition des traits à l'aide de questionnaires, d'interviews ou de tests. Puis se basant sur des analyses factorielles, il regroupa certains traits en fonction de leur co-occurrence d'apparition. Les analyses factorielles sont des méthodes statistiques permettant de réduire à partir de corrélations un grand nombre de variables covariant entre elles en un nombre plus restreint appelés facteurs. Chacune des variables composant un facteur, a une variance propre signant sa singularité, et une variance partagée avec les autres variables qui lui sont associées. Les facteurs issus des analyses factorielles peuvent être considérés comme une synthèse des variables qui les constituent. A ce titre, ils dégagent une information globale au détriment des détails. Il est possible de procéder à plusieurs analyses factorielles successives. Il s'agit alors d'analyses dites de premier ordre, de deuxième ordre, etc... A

partir de ce type d'analyse Cattell individualisa 12 facteurs de personnalité de premier ordre. Ces 12 facteurs furent intégrés à l'inventaire de personnalité PF-16, encore utilisé de nos jours mais remanié à plusieurs reprises. Les travaux de Cattell sont fondateurs car ils posent les prémices de l'organisation hiérarchique de la personnalité. La personnalité peut en effet être modélisée selon une structure à plusieurs niveaux de traits allant des plus spécifiques aux plus généraux.

2.4. L'identification des cinq domaines du Big-Five

Des analyses factorielles complémentaires de second ordre révélèrent par la suite que les 12 facteurs de personnalité de Cattell pouvaient être finalement réduits à cinq dimensions (Tupes and Christal, 1961). D'autres calculs statistiques reposant toujours sur la liste de Cattell confirmèrent ces résultats (Norman, 1963; Borgatta, 1964; Digman and Takemoto-Chock, 1981). L'approche dimensionnelle à cinq facteurs pourtant développée depuis les années 1960 est longtemps restée confidentielle. Plusieurs raisons peuvent être invoquées. Tout d'abord des confusions terminologiques rendaient difficilement comparables les différents travaux. Certaines dimensions semblables portaient des noms différents et certaines dimensions différentes avaient des appellations identiques. Par ailleurs, il existait une concurrence entre les modèles. Cattell n'admit que tardivement la possibilité d'une segmentation en cinq dimensions de son modèle à 12 facteurs et s'est donc longtemps opposé au Big-Five. Eysenck, un des promoteurs de l'approche psychobiologique de la personnalité, ne retenait quant à lui que trois dimensions. Une critique majeure porta sur la méthode utilisée par Cattell pour réduire et sélectionner les traits de personnalité issus de la liste d'Allport considérée par certains comme arbitraire. Il fut proposé de tester la reproductibilité des cinq facteurs en partant d'une liste plus exhaustive et possiblement plus représentative de l'ensemble des caractéristiques de la personnalité. La liste source d'Allport fut donc réactualisée par Norman puis de nouveau réduite par Goldberg à 1700 mots (Norman, 1967; Goldberg, 1981). De nouvelles analyses, réalisées avec différentes méthodologies et sur des populations distinctes, confirmèrent de manière répétée et systématique une organisation de la personnalité autour de cinq domaines indépendants (Golberg, 1990). D'autres axes de recherches parallèles, non basés sur la théorie lexicale, aboutirent aux mêmes conclusions (John, 1999 ; Costa et McCrae 1992 ; Digman, 1987). La taxonomie générale des cinq grands domaines du Big-Five composés du Névrosisme, de l'Ouverture, de l'Agréabilité, de la Conscienciosité, et l'Extraversion a été finalement acceptée à partir du milieu des années 1980. Par la suite la validité du Big-Five sur des échantillons d'âges variés, dans des populations psychiatriques,

et dans divers contextes culturels, fut établie (McCrae, 1999 et 2001). La reconnaissance du Big-Five a posé les bases d'un langage commun permettant de stimuler les recherches sur la personnalité depuis une trentaine d'années.

3. Description phénotypique du Big Five

Les principales caractéristiques des domaines du Big-Five sont décrites en détail ci-dessous et résumées dans le tableau 6.

3.1. Le Névrosisme

Le Névrosisme désigne le niveau de réactivité aux stimuli aversifs et la **tendance à éprouver des émotions négatives**. Un haut niveau de Névrosisme se manifeste par une sensibilité à la détresse, au désarroi, à l'hostilité et à la dépression. Il s'accompagne, d'une mésestime, d'un pessimisme et d'une tendance à anticiper négativement l'avenir. La réalité est perçue comme excessivement difficile ou pénible, en lien avec **un biais de traitement négatif des informations**.

Le Névrosisme est corrélé à la **difficulté à gérer les émotions**, les frustrations, et la critique. Cette dérégulation émotionnelle peut s'accompagner d'une impulsivité sous la forme d'une irritabilité et d'une tendance colérique. Au contraire, les individus à bas niveau de Névrosisme sont habituellement calmes et réfléchis, et savent contrôler leurs émotions. Ils conservent leur sang-froid ce qui favorise leur prise de décision dans les situations d'incertitude, de stress ou de menaces. Ils font preuve d'un bon niveau d'adaptation dans les situations nouvelles ou changeantes. Ils ont une bonne estime d'eux-mêmes et de leurs capacités générales. Un bas niveau de Névrosisme n'est pas synonyme d'optimisme et n'est pas associé à une expérience plus marquée des émotions positives, cette tendance affective étant liée à l'Extraversion. Le vécu psycho-affectif des individus à haut niveau de Névrosisme se rapproche de celui rencontré dans les pathologies psychiatriques usuelles comme la dépression, les troubles anxieux ou les troubles de la personnalité. S'il existe effectivement une corrélation entre Névrosisme et ces pathologies (Kotov et al., 2010; Malouff et al., 2005), pour autant, la mesure du Névrosisme ne permet pas d'établir un diagnostic. Il s'agit uniquement d'un reflet de la vulnérabilité au risque psychopathologique (DeYoung and Krueger, 2018).

3.2. L'Extraversion

L'Extraversion est associée aux capacités de sociabilité mais ne se limite pas à cette tendance. Les sujets à haut niveau d'Extraversion aiment se trouver en groupe, apprécient les échanges, se montrent facilement loquaces. Ils sont aussi toniques, proactifs, énergiques, enthousiastes. La forte réactivité aux stimuli agréables est une caractéristique importante de l'Extraversion. En colorant positivement le vécu et l'interprétation que se font les individus de la réalité, l'Extraversion favorise un univers mental dominé par l'optimisme et la sensation de satisfaction. Enfin, ce trait est corrélé positivement avec l'estime de soi et la sensation de bien-être. Les individus extravertis ont une plus grande sensibilité à la récompense. Leur motivation liée à une gratification est plus importante que chez les introvertis. Les individus avec un faible niveau d'Extraversion, sont habituellement discrets et indépendants. Ils n'évitent pas nécessairement les contacts sociaux mais préfèrent se mettre en retrait lorsqu'ils sont dans un groupe. Ils sont moins enthousiastes que les extravertis mais ne sont pas pour autant pessimistes ou malheureux. Une trop faible sensibilité de l'Extraversion peut se manifester par un émoussement émotionnel avec une diminution de la réactivité aux stimuli agréables.

3.3. L'Ouverture

L'Ouverture peut être considérée comme un système de régulation des réactions à la nouveauté. Un haut niveau d'Ouverture s'accompagne d'une tendance à la rêverie, à l'imagination, à la pensée associative, ainsi qu'à la créativité artistique et intellectuelle (Feist, 1998).

L'Ouverture regroupe un ensemble d'attitudes comme la tolérance, l'ouverture d'esprit, l'indépendance du jugement et le non-conformisme. Elle a été retrouvée associée à un meilleur niveau d'éducation académique et une plus grande réussite professionnelle. Pour certains, l'Ouverture serait liée à de meilleures aptitudes cognitives mais pour d'autres, elle en serait indépendante.

L'Ouverture couvre un continuum entre deux pôles opposés allant de « Ouverture-curiosité » au « conformisme – conventionnel ». Ainsi, un bas niveau d'Ouverture se traduit par une préférence pour les situations routinières, des centres d'intérêt circonscrits, une adhésion stricte aux règles établies et une tendance à s'aligner sur les croyances conventionnelles. Les personnes avec un faible niveau d'Ouverture se caractériseraient par un conformisme, une résistance à la nouveauté, et une tendance conventionnelle. L'Ouverture à l'expérience a été retrouvée associée à la créativité dans les domaines artistiques et scientifiques (Kaufman et al., 2016; George and Zhou, 2001), aux

performances professionnelles (Bing et Lounsbury, 2000), et négativement associée au niveau de revenus.

3.4. L'Agréabilité

Le niveau d'Agréabilité est associé aux aptitudes relationnelles. L'Agréabilité comme l'Extraversion s'accompagne d'une composante interpersonnelle. Dans l'Extraversion, la modalité relationnelle est centrée sur l'individu et les émotions positives qu'il peut en retirer.

L'Agréabilité se caractérise par la nature et la qualité des interactions relationnelles et la prise en considération d'autrui. Elle s'exprime sur un continuum allant de la compassion à l'antagonisme. Les individus à haut niveau d'Agréabilité se montrent bienveillants, empathiques et chaleureux. Ils sont sensibles aux attentes et aux besoins d'autrui, font preuve de prévenance, et d'attention ce qui les rend plaisants et sympathiques. Ils jouent un rôle modérateur dans les conflits et recherchent la coopération plutôt que la compétition. Les sujets à haut niveau d'Agréabilité s'engagent moins dans des conduites à risques, et ont plus facilement des attitudes positives vis-à-vis du futur. A l'opposé, un bas niveau d'Agréabilité pourra se manifester par un cynisme, une indifférence voire une hostilité envers autrui. La relation à l'autre est dominée par des attitudes égocentrées donnant la priorité aux intérêts personnels. Les sujets à bas niveau d'Agréabilité sont décrits comme intransigeants et peu diplomates. Ils sont susceptibles d'exprimer brutalement leurs désaccords, et forment plus facilement des critiques. Plusieurs études ont mis en évidence des liens entre niveau d'Agréabilité, capacité d'empathie, et l'activité des neurones miroirs (Gazzola et al., 2006).

3.5. La Conscienciosité

La Conscienciosité est relative aux capacités d'organisation et de persévérance nécessaires à l'accomplissement des comportements dirigés vers un but. Les individus avec un haut niveau de Conscienciosité privilégient les objectifs à long terme par rapport à la satisfaction immédiate des désirs. Leurs capacités de contrôle leur permettent de résister aux interférences et aux sollicitations contraires aux objectifs recherchés. La ténacité, la méticulosité, le sens du devoir, l'autodiscipline, le respect des engagements sont des caractéristiques essentielles de ce trait de personnalité. Au contraire, un faible niveau de Conscienciosité sera retrouvé chez les personnes peu structurées, mal organisées avec de faibles capacités de planification et d'anticipation.

Une Conscienciosité basse s'accompagne d'une impulsivité décisionnelle, d'une difficulté à réprimer les désirs immédiats, d'une aversion du délai, et d'une façon générale d'une acceptation affaiblie des situations de contrainte.

La Conscienciosité est corrélée positivement à l'efficacité professionnelle (Wilmot and Ones, 2019), à l'hygiène de vie et à la longévité (Bogg and Roberts, 2004; Stephan et al., 2019a).






Domaines	Score bas	Score élevé
Névrosisme 	<ul style="list-style-type: none"> - Stabilité émotionnelle, - Comportements réfléchis - Bonne adaptation aux changements - Bonne confiance et estime de soi 	<ul style="list-style-type: none"> - Pessimiste - Impulsivité émotionnelle - Irritabilité - Négativité - Mésestime et culpabilité - Vécu d'insatisfaction
Conscienciosité 	<ul style="list-style-type: none"> - Désorganisation - Vécu dans l'instant présent - Aversion du délai - Impulsivité décisionnelle - Négligence - Tendance à la Procrastination 	<ul style="list-style-type: none"> - Rigueur, perfectionnisme - Sens de l'ordre et de l'organisation - Persévérance, autodiscipline - Prévoyant et long termiste - Sens du devoir, éthique
Extraversion 	<ul style="list-style-type: none"> - Discrétion - Tendance au retrait - Mesuré - Réfléchi - Solitaire 	<ul style="list-style-type: none"> - Dynamisme - Facilité relationnelle - Tendance joyeuse, enthousiasme - Sociabilité - Impulsivité comportementale - Charisme
Agréabilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Tendance Compétitive - Égocentrisme - Hostilité - Présentation inamicale 	<ul style="list-style-type: none"> - Altruisme, - Bienveillance - Empathie, Chaleur - Coopération - Générosité
Ouverture 	<ul style="list-style-type: none"> - Conformisme, - Conservatisme, - Rigidité mentale - Tendance terre-à-terre - Champs d'intérêt restreints 	<ul style="list-style-type: none"> - Imagination, originalité, créativité, - Curiosité d'esprit - Goût pour l'art et les activités intellectuelles

Tableau 6 : Caractéristiques phénotypiques des domaines du Big-Five

4. Bases génétiques du Big-Five

Historiquement, la théorie des traits présupposait que des bases génétiques sélectionnées par l'évolution sous-tendait les différences de personnalité.

Les études conduites chez des jumeaux homo et hétérozygotes ont mis en évidence de façon répétée dans des populations de cultures différentes une héritabilité des domaines du Big-Five estimée entre 40 et 50 % de la variance (Bouchard and Loehlin, 2001; Sanchez-Roige et al., 2018). Les études familiales et d'adoption qui évaluent la ressemblance phénotypique entre les parents et leur enfants biologiques, ou entre des apparentés séparés en raison d'une adoption retrouvent une héritabilité proche mais un peu moins élevée aux alentours de 30 %. Le genre semble influencer partiellement l'héritabilité de l'Extraversion mais pas celle du Névrosisme comme le démontre une méta-analyse portant sur près de 30 000 paires de jumeaux (van den Berg et al., 2014).

Selon les théories psycho-biologiques dominantes, l'Extraversion est l'expression phénotypique de la sensibilité du système récompense-punition médié par les réseaux dopaminergiques, tandis que le Névrosisme est le reflet de la sensibilité aux stimuli aversifs médié par les réseaux sérotoninergiques (Cloninger et al., 1993; Gray and McNaughton, 2000). Ces postulats ont suggéré la potentielle implication de gènes candidats impliqués dans le codage de ces mono-amines. Si quelques études ont effectivement révélé un lien significatif entre certains variants des gènes codant pour les récepteurs de la dopamine (*D4 Dopamine receptor*), ou le transporteur de la sérotonine (*5-HTTLPR*), et le degré d'expression phénotypique de l'Extraversion ou du Névrosisme, aucune méta-analyse n'a pu confirmer par la suite la validité de ces résultats (Munafò et al., 2003; Sen et al., 2004). Les données des études en GWAS (Genome-wide association studies) mettent en évidence que les domaines de personnalité ont des bases polygéniques, et qu'ils sont influencés par de nombreux allèles de taille d'effet modeste (Sanchez-Roige et al., 2018). Si la composante génétique de la personnalité est démontrée, l'ensemble de ces études rappelle aussi le rôle fondamental des interactions gène/environnement dans l'expression phénotypique du Big-Five (DeYoung and Clark, 2012)

5. Focus sur le questionnaire NEO-PI-R

5.1. Description

Plusieurs outils existent pour mesurer les dimensions du Big-Five, d'une part ceux basés sur l'approche lexicale à partir de listes d'adjectifs antonymes (Ormel et al., 2013), et d'autre part ceux reposant sur des questionnaires. Ne sera présenté de façon détaillée dans ce paragraphe que le

questionnaire NEO qui constitue à ce jour un outil de référence pour l'évaluation du Big-Five, et sur lequel repose l'évaluation de la personnalité dans mon travail de thèse (Costa and Rolland, 2012). Le questionnaire NEO a été développé au cours des années 1980. Initialement, il ne permettait l'évaluation que du Névrosisme, de l'Extraversion, et de l'Ouverture (NEO-PI-3) (Costa and McCrae, 1985). Par la suite, il a été étendu à l'Agréabilité et à la Conscienciosité, puis validé en langue française et dans différentes tranches d'âge (NEO-PI-R) (Costa and McCrae, 1992; Costa et al., 1998). La NEO-PI-R est un questionnaire complet qui évalue non seulement les cinq domaines du Big-Five (traits d'ordre supérieur) mais aussi les six facettes qui les composent (traits d'ordre inférieur). Les facettes sont présentées dans le tableau 7. La NEO-PI-R est constitué de 240 items, chaque domaine étant exploré par 48 items et chaque facette par huit items. Les items se présentent sous la forme d'une affirmation (par exemple : « je ne suis pas du genre à me faire du souci »), à laquelle il est demandé au participant de situer son niveau d'approbation coté sur une échelle de Likert de 0 à 4 (Totalement en désaccord – Un peu en désaccord – Neutre – D'accord – Totalement d'accord). Les réponses permettent d'obtenir un score pour chaque domaine (entre 0 et 192) et chaque facette (entre 0 et 32). Il est possible de représenter les résultats sous la forme d'un graphique facilitant la lecture notamment lorsque le questionnaire est utilisé à des fins cliniques. Les données sont exprimées en scores bruts ou en T-Scores standardisés permettant de mieux situer le profil de personnalité évalué par rapport à la distribution normale de la population générale. Dans le cadre de la recherche les scores bruts sont souvent privilégiés.

5.2. Un outil descriptif mais pas diagnostique

L'approche dimensionnelle du Big-Five ne permet pas de distinguer des catégories de personnalité ou de diagnostiquer des pathologies. Le NEO-PI-R propose uniquement une description de type photographique de la personnalité dont la résolution est plus ou moins bonne selon que l'on s'intéresse ou non aux facettes. Sur le plan psychopathologique les scores extrêmes sont plus souvent associés à des troubles de personnalité ou à des pathologies psychiatriques mais pas systématiquement (DeYoung and Krueger, 2018b). En pratique, un usage en auto-questionnaire ou en hétéro-questionnaire est possible. Chez la personne âgée la passation avec un examinateur externe apparaît plus fiable afin de limiter la fatigabilité.

5.3. Limitations

La principale limitation de la NEO-PI-R est son temps de passation. Une version abrégée à 60 items (NEO-FFI) a donc été validée. Si la NEO-FFI est rapide à réaliser, elle propose une description moins détaillée de la personnalité car n'explorant pas les facettes. La NEO-FFI ne doit pas être confondue

avec la BFI (Big Five Inventory) qui permet aussi de mesurer les dimensions du Big-Five à travers 42 items mais dont la validation repose sur les adjectifs utilisés dans les approches lexicales.

Domaines	Facettes	Terminologie anglaise	Terminologie française
Névrosisme (N)	N1 : N2 : N3 : N4 : N5 : N6 :	Anxiety (tense) Angry / hostilité (irritable) Dépression (not contented) Self-consciousness (shy) Impulsiveness (moody) Vulnerability (self-confident)	Anxiété Colère/Hostilité Dépression Timidité sociale Impulsivité Vulnérabilité
Conscienciosité	C1 : C2 : C3 : C4 : C5 : C6 :	Competence (efficiency) Order (organized) Dutifulness (not careless) Achievement striving (thorough) Self-discipline (not lazy) Deliberation (not impulsive)	Compétence Ordre Sens du devoir Recherche réussite Auto-discipline Délibération
Extraversion	E1 : E2 : E3 : E4 : E5 : E6 :	Warmth (outgoing) Gregariousness (sociability) Assertiveness (forceful) Activity (energetic) Excitement seeking (adventurous) Positive emotions (enthusiastic)	Chaleur Grégarité Assertivité Activité Recherche sensation Emotions positives
Agréabilité	A1 : A2 : A3 : A4 : A5 : A6 :	Trust (forgiving) Straightforwardness (not demanding) Altruism (warm) Compliance (not stubborn) Modesty (not show-off) Tendermindedness (sympathetic)	Confiance Droiture Altruisme Compliance Modestie Sensibilité
Ouverture	O1 : O2 : O3 : O4 : O5 : O6 :	Fantasy (imaginative) Aesthetics (artistique) Feelings (excitable) Actions (wide interest) Ideas (curious) Values (unconventional)	Rêveries Esthétique Sentiments Actions Idées Valeur

Tableau 7 : Descriptif des facettes composant chaque domaine de personnalité.

Chapitre 3 : Effets de la personnalité sur le vieillissement et l'expression clinique de la Maladie d'Alzheimer

1. Le vieillissement de la personnalité : données actualisées

La plupart des modèles théoriques de la personnalité insistent sur sa continuité temporelle (Specht et al., 2011). La diffusion du modèle à cinq facteurs a permis de conduire des études sur son vieillissement reposant sur des outils d'évaluation validés, fiables et reproductibles. Les travaux les plus solides portent sur des suivis longitudinaux consistant à mesurer la personnalité à différents temps au sein d'une même population (Costa, 2018). De nombreuses études transversales comparant des populations de différentes tranches d'âge, ont également été conduites mais leurs résultats sont plus difficiles à interpréter en raison d'un effet cohorte lié aux différences culturelles, socio-éducatives et environnementales entre les générations étudiées.

1.1. Stabilité de la personnalité à l'échelle du groupe

Dans les études longitudinales, le degré de stabilité de la personnalité est estimé à partir d'analyses de corrélation entre les différents temps de mesure. Un coefficient de corrélation supérieur à 0.5 est considéré comme élevé ; la stabilité entre les mesures est d'autant plus forte que ce coefficient se rapproche de 1. Des méta-analyses portant sur plusieurs centaines de publications regroupant plusieurs milliers de participants ont mis en évidence une plasticité de la personnalité jusqu'à l'âge de 30 ans puis une bonne consistance entre 30 et 75 ans avec des coefficients compris 0.6 et 0.74 (Anusic and Schimmack, 2016; Chopik and Kitayama, 2018; Roberts et al., 2006; Roberts and DelVecchio, 2000). Ces données robustes confirment a priori les postulats initiaux issus des observations empiriques.

1.2. Des variations possibles de la personnalité au niveau individuel

Si les résultats évoqués précédemment ont une valeur statistique incontestable, ils peuvent masquer des disparités évolutives caractérisant certains sous-groupes, ainsi que des variations subtiles au sein de chaque dimension. Ainsi, à partir d'une étude portant sur une cohorte de 1593 femmes suivies pendant 37 ans, il a été montré une relative stabilité de la personnalité à l'échelle de la population globale, mais également des variations possibles chez un tiers des personnes (Billstedt et al., 2014). Terracciano, se basant sur une cohorte de 1944 sujets âgés de 20 à 96 ans, a mis en évidence une dynamique évolutive variable des différents domaines de personnalité en fonction des tranches

d'âge : diminution du Névrosisme jusqu'à l'âge de 70 ans, diminution de l'Extraversion à partir de l'âge de 50 ans, réduction de l'Ouverture et accroissement linéaire de l'Agréabilité tout au cours de la vie, augmentation de la Conscienciosité jusqu'à 70 ans puis diminution (Terracciano et al., 2005). Tous ces changements étaient considérés comme significatifs mais modestes car ne changeant pas l'organisation structurale et hiérarchique de la personnalité. D'autres études ont par la suite confirmé des modifications de faible amplitude au cours du vieillissement quels que soient la culture et les outils d'évaluation utilisés (Costa, 2018; Schwaba and Bleidorn, 2018).

En somme si des variations au sein de chaque dimension peuvent se manifester au cours du vieillissement, elles ne sont pas suffisantes pour impacter la structure et l'agencement des différents domaines de personnalité entre eux (Roberts et al., 2006; Roberts and DelVecchio, 2000; Möttus et al., 2012).

1.3. Changements de personnalité tardifs et troubles neuro-cognitifs

Les travaux précédemment cités portent rarement sur des populations au-delà de 75 ans. Aux âges extrêmes, plusieurs études ont rapporté une augmentation du Névrosisme, ainsi qu'une diminution de l'Extraversion et de la Conscienciosité. Ces variations tardives suggèrent une évolution curvilinéaire en U pour le Névrosisme et en U inversé pour les autres dimensions (Möttus et al., 2012; Berg and Johansson, 2014; Kandler et al., 2015; Wagner et al., 2016). Aux grands âges, les évaluations de la personnalité doivent être interprétées avec prudence car potentiellement influencées par des facteurs confondants. A titre d'exemple, pour Wagner l'augmentation du Névrosisme chez les sujets très âgés est associée à l'altération de l'état de santé et à la proximité de la fin de vie (Wagner et al., 2016). Dans ce cas précis, Névrosisme et symptômes dépressifs sont à haut risque d'être confondus.

Le principal biais des études de personnalité chez les très âgés est de méconnaître l'inclusion de sujets souffrant de troubles neuro-cognitifs à leur phase prodromale. Des modifications de la personnalité ont été établies dans les maladies neurodégénératives (Lykou et al., 2013). De nombreux auteurs s'accordent pour considérer que toute modification tardive et d'installation rapide de la personnalité est un signe d'alarme potentiellement révélateur d'une entrée dans une pathologie neurocognitive (von Gunten et al., 2009; Strauss et al., 1993). Les études chez des sujets souffrant de MA retrouvent de façon concordante, une augmentation du Névrosisme et une diminution de la Conscienciosité, de l'Ouverture et de l'Extraversion (Robins Wahlin and Byrne, 2011). Ces changements peuvent s'observer dès le stade de déclin cognitif léger, voire même en amont des premiers troubles cognitifs (Mendez Rubio et al., 2013). La taille d'effet des variations observées est plus forte que dans le cadre du vieillissement normal. Pour autant, le processus

neurodégénératif ne semble pas redéfinir complètement la personnalité qui conserve son organisation structurelle et hiérarchique générale. Pour certains, les processus neurodégénératifs provoquent une exacerbation des traits de personnalité antérieurs (Welleford et al., 1995; Herrmann et al., 2016). L'impact des processus neurodégénératifs sur la personnalité n'est pas réservé au grand âge. Il a été démontré chez des sujets souffrant de sclérose en plaque, âgés en moyenne de 45 ans, une plus grande diminution de l'Extraversion et de la Conscienciosité après cinq ans de suivi dans la population contrôle (Roy et al., 2018).

2. Impact de la personnalité sur le vieillissement cognitif normal et pathologique

Chaque profil de personnalité se caractérise par un style cognitif reflétant des particularités dans l'analyse et le traitement des informations (von Gunten et al., 2009). Si la personnalité et la cognition sont habituellement étudiées séparément, leur fonctionnement est néanmoins étroitement intriqué (Moutafi et al., 2003). Plusieurs publications convergentes ont souligné l'influence significative de la personnalité sur le vieillissement cognitif normal et pathologique. Cette section propose une vue d'ensemble des principales données de la littérature traitant des liens entre personnalité et cognition. Certains paragraphes sont issus d'articles de synthèses que nous avons publiés antérieurement, ou sont en lien avec des données du protocole PACO (Dorey and Padovan, 2011; Herrmann et al., 2016; Rouch et al., 2019, article en annexe).

2.1. Personnalité et vieillissement cognitif normal

2.1.1. Études transversales

Le Névrosisme est habituellement associé à des performances affaiblies en vitesse de traitement, mémoire de travail, mémoire épisodique, fluences verbales et au niveau des fonctions exécutives (Graham and Lachman, 2012; Klaming et al., 2017; Williams et al., 2010). Les sujets âgés à haut niveau Névrosisme auraient une cognition globale moins efficace se traduisant par un MMS légèrement abaissé au regard des contrôles, indépendamment d'une éventuelle dépression associée (Boyle et al., 2010). Le lien défavorable entre Névrosisme et cognition reflète souvent l'effet d'interférence de l'anxiété et des pensées intrusives sur la réalisation des épreuves cognitives.

Un haut niveau d'Ouverture, domaine de personnalité considéré associé à l'intelligence, s'accompagne de meilleures aptitudes dans tous les domaines cognitifs, en particulier le fonctionnement exécutif et la mémoire épisodique verbale (Ackerman and Heggestad, 1997; Moutafi et al., 2003; Schaie et al., 2004; Sharp et al., 2010).

Les sujets extravertis sont considérés comme plus performants dans les tâches exigeant une rapidité de réponse et de traitement de l'information. Les épreuves nécessitant une attention soutenue ou la résolution de problème sont en revanche moins bien réussies en raison d'une tendance impulsive générant des erreurs de précipitation (Graham and Lachman, 2012). L'impact de l'Extraversion sur la mémoire épisodique est incertain et les données disponibles sont contradictoires (Baker and Bichsel, 2006; Soubelet and Salthouse, 2011).

Certaines études soulignent un effet bénéfique de Conscienciosité sur les performances cognitives globales, les fonctions exécutives, les fluences verbales et la mémoire épisodique (Luchetti et al., 2016; Sutin, Stephan, Damian, et al., 2019; Wilson et al., 2007) mais d'autres non (Aiken-Morgan et al., 2012; Soubelet and Salthouse, 2011).

Aucune association probante n'a été relevée entre Agréabilité et cognition (Graham and Lachman, 2012; Williams et al., 2010).

Enfin, la personnalité interfère aussi sur la métacognition, c'est-à-dire la disposition à se représenter son propre fonctionnement. Les sujets à haut niveau de Névrosisme et bas niveau de Conscienciosité sous-évaluent leur capacité mnésique et expriment souvent une gêne cognitive décorrélée de leurs performances réelles (Luchetti et al., 2016; Steinberg et al., 2013)

2.1.2. Études longitudinales

Avec l'âge, il existe une diminution physiologique des performances en capacités exécutives, mémoire de travail, mémoire épisodique et des ressources attentionnelles (Ackerman and Heggestad, 1997). Les fonctions cognitives dites cristallisées comme le langage ou la mémoire sémantique sont moins sensibles aux effets du vieillissement. La personnalité apparaît jouer un rôle essentiel dans la senescence cérébrale et les variations interindividuelles (Curtis et al., 2015).

Une étude portant sur plus de 600 sujets indemnes de pathologies neurodégénératives, suivis pendant sept ans et âgés de 79 ans à l'inclusion, a mis en évidence un effet différentiel des domaines de personnalité sur le déclin cognitif lié à l'âge. Les sujets à haut niveau de Névrosisme présentaient de moins bonnes performances initiales et un déclin accéléré avec le temps. Les hauts niveaux d'Extraversion et les bas niveaux d'Ouverture avaient un profil évolutif intermédiaire tandis que les hauts niveaux de Conscienciosité présentaient la pente de déclin la plus faible (Chapman et al., 2012). Cet impact négatif du Névrosisme dans la durée concerne plus particulièrement la mémoire épisodique et le rappel différé (Klaming et al., 2017).

Plusieurs autres recherches portant sur des populations importantes et avec une méthodologie proche ont abouti aux mêmes conclusions : le Névrosisme est associé à un vieillissement cognitif accéléré tandis que la Conscienciosité apparaît comme un facteur de protection (Caselli et al., 2016;

Hock et al., 2014; Luchetti et al., 2016). Par ailleurs, la Conscienciosité est aussi reliée à une meilleure qualité de vie, un meilleur état de santé et une plus grande longévité (Graham et al., 2017).

2.2. Personnalité et vieillissement cognitif pathologique

2.2.1. Personnalité et risque de TNC

Plusieurs travaux épidémiologiques ont examiné l'impact de la personnalité sur le risque d'évolution vers un TNC. Deux méta-analyses successives en 2013 et 2014 ont compilé la quinzaine d'études disponibles à cette époque (Tableau 8) (Low et al., 2013 ; Terracciano et al., 2014). La majorité d'entre elles avait un design longitudinal avec une méthodologie classique. La personnalité était évaluée à l'inclusion, puis des mesures régulières de la cognition étaient pratiquées au cours du suivi afin d'identifier les conversions vers une MA ou un syndrome démentiel. L'âge moyen des participants était compris entre 57 et 83 ans et les durées de suivi allaient de 6 à 22 ans. Les conclusions de ces méta-analyses insistent sur l'impact significatif des hauts niveaux de Névrosisme et bas niveaux de Conscienciosité sur le risque d'évolution démentielle. Plus précisément, les sujets situés dans le dernier quartile du Névrosisme (versus premier quartile) et le premier quartile de la Conscienciosité (versus dernier quartile) ont trois à quatre fois plus de probabilité de connaître une évolution cognitive défavorable, indépendamment de l'âge, du sexe, du niveau socio-culturel, ou l'humeur dépressive. La taille d'effet était considérée comme importante. Le poids de la personnalité sur le risque d'évolution démentielle serait comparable à celui d'autres facteurs de risque bien identifiés comme le diabète, l'obésité, l'HTA, l'inactivité ou le tabagisme.

Certaines études ont cherché à étudier plus finement l'impact des domaines de personnalité en explorant les facettes qui les composent. Ainsi, les facettes « vulnérabilité au stress » et « anxiété » du Névrosisme ainsi que « l'auto-discipline » et le « sens des responsabilités » de la Conscienciosité seraient des prédicteurs plus spécifiques du risque d'évolution démentielle (Terracciano and Sutin, 2019).

La physiopathologie de la MA est un processus long qui s'étend sur plusieurs années. Les études précédemment citées et sélectionnées dans les méta-analyses ont des durées de suivi relativement courtes au regard de la temporalité anatomopathologique de la MA. Leurs conclusions interrogent sur la relation de cause à effet entre personnalité et risque démentiel. En effet, un haut niveau de Névrosisme et un bas niveau de Conscienciosité à l'inclusion peuvent être des marqueurs comportementaux subtiles indiquant une forme préclinique de MA.

Ce biais méthodologique a été levé dans une étude récente portant sur une cohorte de 82 000 adolescents inclus en 1960 et suivis pendant 54 ans (Chapman et al., 2019). A l'inclusion, l'âge moyen des participants était de 16 ans contre 69 ans en fin de suivi. Au moment des analyses entre

2011 et 2013, un diagnostic de démence était retrouvé chez 3,1 % des survivants. A l'inclusion, la personnalité avait été évaluée à l'aide du *Project Talent Personality Inventory*. Les items de ce test diffèrent du Big-Five mais des correspondances peuvent être établies. La vigueur, la maturité et la tendance calme, respectivement assimilable à l'extraversion, la Conscienciosité et au Névrosisme inversé, étaient significativement associées à une diminution du risque de démence 54 ans plus tard. Par ailleurs cette étude confirme l'effet déjà connu du haut niveau socio-culturel sur la réserve cognitive, et met en évidence une synergie entre un niveau socio-culturel élevé et des traits de personnalité « mature » et « calme ».

Etudes	Nombre de patients inclus	âge moyen années et écart-type	durée de suivi (années)	Hazard ratio (IC - 95%)
Névrosisme				
Wilson, 2003	806	75,2 (7)	4,9	1,06 (1,02-1,09)
Wilson, 2005	1064	73,8 (9,6)	3 à 6	1,06 (1,01-1,11)
Wilson, 2006	648	80,6 (6,9)	2,7	1,06 (1,03-1,10)
Duberstein, 2010	767	78,6 (3,1)	6,1	1,39 (1,16-1,67)
Total				1,13 (1,08-1,18)
Extraversion				
Wilson, 2007	920	74,7	12	0,9 (0,74 -1,08)
Duberstein, 2010	767	78,6 (3,1)	6,1	1,02 (0,98-1,05)
Total				0,96 (0,88-1,05)
Ouverture				
Wilson, 2007	920	74,7	12	0,98 (0,95-1,01)
Duberstein, 2010	767	78,6 (3,1)	6,1	1,02 (0,64-0,95)
Total				0,88 (0,81-0,97)
Agréabilité				
Wilson, 2007	920	74,7	12	0,97 (0,93-1,02)
Duberstein, 2010	767	78,6 (3,1)	6,1	0,86 (0,71-1,04)
Total				0,92 (0,84-1,01)
Conscienciosité				
Wilson, 2007	920	74,7	12	0,95 (0,92-0,98)
Duberstein, 2010	767	78,6 (3,1)	6,1	0,76 (0,63-0,93)
Total				0,86 (0,78-0,94)

Tableau 8 : Méta-analyse du risque relatif de démence en fonction du Névrosisme, de l'Extraversion, de l'Ouverture, de l'Agréabilité et de la Conscienciosité (Low et al., 2012).

2.2.2. Impact de la personnalité sur la cognition dans la MA avérée

Comme nous l'avons souligné précédemment, la personnalité oriente les performances cognitives chez les sujets âgés sans maladie neurodégénérative. Très peu d'études ont exploré son impact sur la cognition une fois le trouble neurocognitif déclaré. Au stade de TNC mineur, l'Ouverture à l'expérience pourrait être associée à de meilleures aptitudes mnésiques et ralentir la détérioration cognitive, tandis que le Névrosisme entrainerait une diminution plus rapide de la vitesse de traitement de l'information et des fonctions exécutives (Chapman et al., 2019).

Dans le cadre du protocole PACO, nous avons cherché à explorer les liens entre personnalité et performances cognitives dans la MA (Rouch et al., 2019). Nos analyses ont retrouvé un effet négatif du Névrosisme sur le rappel libre total, le raisonnement et les empan, au stade de MA prodromale (TNC mineur) mais non au stade de MA légère (TNC majeur). Ces résultats sont partiellement concordants avec les données de littérature précédemment citées. L'absence d'influence du Névrosisme au-delà du stade prodromal est interprétée comme le poids prépondérant des lésions neurodégénératives sur le déficit mnésique lorsque la maladie progresse. Nous avons également établi qu'un haut niveau d'Ouverture s'accompagnait de meilleures capacités aux fluences verbales alphabétiques et catégorielles aussi bien au stade prodromal que léger de la maladie. L'Ouverture est le domaine de personnalité reflétant la créativité artistique et intellectuelle, ainsi que la curiosité (Costa Jr., 1991). En favorisant les expériences stimulantes au cours de la vie, ce domaine de personnalité pourrait conférer une meilleure résistance au processus neurodégénératif en début de maladie via une réserve cognitive plus importante.

3. Impact de la personnalité sur les SNP : revue de la littérature

3.1. Rappels sur les liens entre personnalité et psychopathologie de l'adulte jeune

3.1.1. Cadre nosographique : de l'approche catégorielle à dimensionnelle

Depuis quelques années le cadre conceptuel des affections psychiatriques a évolué pour passer d'un modèle catégoriel à un modèle dimensionnel (Widakowich et al., 2013). L'approche catégorielle est la méthode traditionnelle qui vise à regrouper les troubles psychiatriques en différentes entités distinctes. Cette approche est considérée comme réductionniste car intégrant mal les chevauchements sémiologiques entre les différentes catégories ainsi que les variations d'intensité pour une affection données ou les symptômes qui la composent. Par ailleurs, sur le plan physiopathologique, et dans le cadre de la recherche, il apparaît plus pertinent d'étudier des dimensions cliniques supposées avoir des bases biologiques homogènes que des catégories

diagnostiques hétérogènes dans leur composition. Selon l'approche dimensionnelle, la distinction entre le normal et le pathologique ne dépend plus uniquement de la présence ou non des symptômes mais de leur intensité. Les théories dimensionnelles de la personnalité s'intègrent dans cette approche rénovée de la psychiatrie. Ainsi, il existerait un continuum entre personnalité normale, personnalité pathologique et affections psychiatriques (Krueger and Tackett, 2003). Les scores extrêmes au sein de chaque dimension confèreraient une vulnérabilité avec un risque majoré de présenter un trouble psychopathologique (DeYoung and Krueger, 2018). Cette vulnérabilité latente pourra ou non s'exprimer selon les contraintes de l'environnement, l'exposition aux stress, ou le parcours de vie des individus.

3.1.2. Domaines Big-Five et psychopathologie : aperçu bref

Un ensemble d'études a démontré l'existence de liens entre traits de personnalité et psychopathologie (Malouff et al., 2005). Ainsi, les sujets à haut niveau de Névrosisme sont plus à risque de présenter un trouble de la personnalité (Saulsman and Page, 2004). Parmi les affections psychiatriques dites communes, les pathologies thymiques, les troubles anxieux, et les conduites addictives sont associés à un haut niveau de Névrosisme, un bas niveau de Conscienciosité, et un bas niveau d'Extraversion (Jeronimus et al., 2016; Kotov et al., 2010). Un Névrosisme élevé serait un facteur de résistance aux traitements. Dans le cadre spécifique des dépressions de la personne âgée, les facettes « vulnérabilité au stress », « hostilité », et « impulsivité » seraient associées à un moins bon pronostic (Manning et al., 2017). Se basant sur le modèle étendu du Big-Five, (DeYoung et al., 2007; cf chapitre 7), il a été montré que les sous-dimensions du Névrosisme appelées Névrosisme-Volatilité (tendance à externaliser les émotions négatives) et Névrosisme-Retrait (tendance à internaliser les émotions négatives) étaient respectivement plus spécifiquement associées à la dépression bipolaire ou unipolaire (Allen et al., 2018; Quilty et al., 2013). En ce qui concerne les pathologies psychotiques, les publications sont moins nombreuses. Le Névrosisme pourrait favoriser l'émergence de symptômes psychotiques mineurs tels que la sensation d'être observé ou les pensées magiques, parfois ressenties chez des individus sans troubles psychiatriques caractérisés (Larøi et al., 2006). L'Ouverture, domaine associé aux capacités d'imagination, a également été signalée comme un facteur favorisant les constructions sub-déliantes ou les croyances imaginaires, via un mauvais contrôle des biais cognitifs concernant les relations de causalité (Menon et al., 2013). Dans le trouble schizothymique ou dans la schizophrénie, le Névrosisme serait associé à une plus grande sévérité des idées délirantes et à un risque de rechute plus élevé après un premier épisode psychotique (Gleeson et al., 2005; Lysaker et al., 2003; Premkumar et al., 2018).

3.2. Personnalité et SNP

3.2.1. Aspects historiques et théoriques

Comme nous venons de le préciser il existe une intrication entre profil de personnalité et vulnérabilité aux affections psychiatriques. L'hypothèse d'un effet pathoplastique de la personnalité sur l'expression comportementale des démences apparaît donc plausible. Elle a été initialement soutenue et élaborée à partir d'observations empiriques basées sur la clinique (Dorey and Padovan, 2012). Pour les auteurs d'inspiration psychodynamique, considérer la personnalité antérieure permettrait de mieux comprendre et de respecter certains SNP considérés comme l'expression active de mécanismes de défenses protecteurs pour l'appareil psychique. Selon une approche comportementaliste, les SNP peuvent aussi se concevoir comme le reflet de mécanismes de coping plus ou moins opérant mis en place par le sujet dément en réponse à des situations de stress comme une insatisfaction de ses attentes et de ses besoins, ou une mécompréhension de son environnement (Kitwood and Bredin, 1992). Par ailleurs, partant du postulat qu'il existe un continuum entre personnalité et troubles psychiatriques, certaines personnalités globalement stables au cours de la vie adulte mais fragiles dans leur structuration (traits de personnalité extrêmes), pourraient décompenser sous l'effet de l'atteinte cognitive. Les SNP observés dans la MA pourraient alors avoir une double composante : psychiatrique en lien avec les prédispositions de personnalité, et neurologique en lien avec les lésions neurodégénératives.

3.2.2. Revue de la littérature

Dans la littérature, l'interaction entre personnalité et expression comportementale des démences a fait l'objet d'un nombre croissant de publications depuis une vingtaine d'années. La personnalité y est abordée via des évaluations catégorielles (DSM-IV ou DSM-V) mais plus souvent dimensionnelles basées sur le Big-Five.

3.2.2.1. *Approches catégorielles de la personnalité et SNP*

Précédemment, à partir d'un travail rétrospectif portant sur 100 sujets déments à différents stades d'évolution, nous avons mis en évidence une association entre les traits de personnalité prémorbides définis selon les clusters du DSM-IV et la typologie des troubles du comportement (Auguste et al., 2006). Les patients avec une majorité de traits de personnalité du cluster A (structure psychotique) avaient un risque majoré de développer des idées délirantes tandis que les traits de personnalité du cluster C (structure névrotique) étaient plus à risque de dépression. Une étude plus complète portant sur 217 sujets avec MA probable, chez qui la personnalité était également évaluée

à partir du DSM-IV, a abouti à des conclusions très proches, les traits du cluster A étant associés aux hallucinations, à la dépression et à l'anxiété, et ceux du cluster C à la dépression (Prior et al., 2016).

3.2.2.2. Dimensions de personnalité et SNP

Sont exposées ci-dessous, dans un ordre chronologique afin de montrer la progression de la recherche, les principales études reposant sur le Big-Five, présentant un intérêt soit pour leur originalité, soit pour leur méthodologie. Une synthèse de ces études est proposée dans le tableau 9.

La première recherche structurée basée sur le Big-Five remonte à 1992 (Chatterjee et al., 1992). Trente-sept patients avec un diagnostic de MA probable au stade modéré (MMS=15) ont été inclus. À partir d'une interview des proches, une évaluation exhaustive de la personnalité à l'aide du NEO-PI a été réalisée. Ce questionnaire antérieur à la NEO-PI-R permet d'obtenir un score dans chacun des cinq principaux domaines, et mesure également les six facettes composant le Névrosisme, l'Extraversion et l'Ouverture. Cette étude ancienne, reposait sur de petits effectifs et manquait de puissance statistique, elle est néanmoins originale car il s'agit de la seule à proposer une analyse spécifique des facettes. Une corrélation positive entre haut niveau de Névrosisme et dépression, avec un impact plus spécifique des facettes « anxiété » et « auto-contrôle » était retrouvée. Les idées délirantes étaient quant à elles associées positivement à la facette « hostilité » du Névrosisme et négativement à l'Agréabilité et à la facette « émotion positive » de l'Extraversion. Enfin, une tendance statistique ($p=0,06$) était retrouvée entre haut niveau d'Agréabilité et hallucinations.

L'une des rares études longitudinales à porter spécifiquement sur l'impact du Névrosisme et de l'Extraversion sur la symptomatologie dépressive est de celle de Gilley (2004). Quatre cent dix patients souffrant d'une MA probable au stade modéré (MMS=18) et suivis pendant quatre ans ont été sélectionnés avec une mesure annuelle de la dépression à partir de l'échelle de Hamilton. La personnalité pré-morbide était évaluée auprès des aidants avec le questionnaire d'adjectif de Goldberg (évaluation binaire de la personnalité à partir d'un choix forcé entre deux adjectifs antonymes). Le niveau de Névrosisme à l'inclusion était associé à un risque majoré de rester déprimé ou d'évoluer vers une dépression au cours des quatre ans de suivi contrairement au niveau d'extraversion qui n'avait pas d'influence sur l'humeur. Par ailleurs, les auteurs n'avaient pas mis en évidence d'impact préférentiel du Névrosisme sur les sous-items « humeurs » ou « somatiques » de l'échelle de Hamilton.

Tableau 9 : Revue des principales publications de la littérature explorant les liens entre personnalité et SNP

	Effectif (n)	Diagnostic	MMS Moyen	Age	Design de l'étude	Evaluation de la Personnalité	Relation entre personnalité et SNP ?	Echelle d'évaluation des SNP	Statistiques	Relation entre SNP et domaines de personnalité				
										Ouverture	Coscienciosité	Extraversion	Agréabilité	Névrosisme
Chatterjee, 1992	n = 38	MA	MMS = 15,5	70,7	transversal	NEO-PI	Oui	BP AD CSDD	corrélation			(-) délire	(-) délire	(+) dépression (+) délire
Strauss, 1997	n= 82	Ma probable		73,5	Transversal	NEO-PI-R	oui	BSI BPRS	ANOVA					(+) Dépression (+) Anxiété
Low, 2002	n =58	TNC non spécifié	AMTS 3,32 (0-10)	83	transversal	NEO-FFI		BEHAVE-AD	Régression	(+) troubles affectifs			(+) hallucinations (+) agressivité (+) troubles affectifs	(+) delire
Gilley, 2004	n = 410	MA	MMS = 18,3	75	longitudinal 4 ans	Goldberg - Adjectif Névrosisme Extraversion	Oui	HRD-S	Régressions					(+) Dépression
Archer, 2007	n = 207	MA	MMS = 12,64	81,2	transversal	NEO-FFI	OUI	NPI	corrélation		(-) Psychose		(-) délusion (-) Agitation (-) Apathie (-) inhibition (-) NPI totale	(+) anxiété (+) irritabilité (+) agitation (+) NPI totale
Mendez-Rubio, 2013	n = 83	MA MCI	MMS = 28	70	transersal	NEO-PI-R	OUI	NPI	Régression	(+) Anxiété (+) Apathie (+) NPI Totale				(+) NPI totale
Pocnet,2013	n= 54	MA légère	MMS= 23,7	77	transversal	NEO-PI-R	NON	NPI	régression					
Tabata, 2017	n = 98	MA	MMS= 19,9		transversal	NEO-FFI	OUI	NPI	Regressions				(-) Agitation (-) Apathy (-) Irritabilité	(+)Dépression
Sutin, 2017	n = 1988	TNC non sépcifié	TICSm 52% des effectifs < 11 points (0-28)	77	longitudinal 8 ans	MDI 26 items	OUI	Echelle créée	Régressions		(-) désorientation (-) SNP totaux	(-) dépression	(-) agréabilité	(+) désorientation (+) déambulations (+) hallucination (+) dépression (+) impulsivité (+) SNP totaux

La fiabilité de l'évaluation de la personnalité pré-morbide dans le cadre des maladies neurodégénérative notamment au stade avancé a été critiquée (Strauss et al., 1997), les patients n'étant alors plus en mesure de remplir des auto-questionnaires. Afin de répondre à ces critiques, l'échelle NEO-FFI, version réduite de la NEO-PI-R, a été donc validée en hétéro questionnaires auprès des aidants (Archer et al., 2006). Se basant sur cette validation, Archer (2007) a examiné les liens entre personnalité et SNP dans le cadre d'une étude transversale portant sur 208 sujets porteurs d'une MA au stade modéré à sévère (MMSE= 12,8) et âgés de 75 ans en moyenne. Les SNP étaient mesurés avec le NPI. La prévalence des troubles du comportement dans cette population et à ce stade de la maladie était similaire à celle retrouvée dans la littérature. Quatre-vingt-seize pourcents des participants présentaient au moins un SNP, les trois plus fréquents étant l'apathie (70 %), la dépression (57 %) et l'agitation (55 %). Les analyses retrouvaient une corrélation positive significative entre Névrosisme prémorbide, dépression, anxiété et NPI Globale. A l'inverse, Il existait une relation significative négative entre Agréabilité, irritabilité, agitation et NPI totale suggérant un effet protecteur de cette dimension. Afin de mieux contrôler l'impact des psychotropes pouvant biaiser les résultats, les mêmes analyses ont été répétées chez les sujets sans psychotropes révélant des résultats similaires mais des coefficients de corrélation plus élevés.

En 2010, 16 études évaluant la personnalité selon une approche dimensionnelle ont été résumées dans une revue de la littérature (Osborne et al., 2010). Plus de 70 % des publications sélectionnées mettaient en évidence un lien entre personnalité et SNP. Les résultats les plus convaincants concernaient le Névrosisme qui apparaissait fortement corrélé aux troubles affectifs, à l'agressivité et aux perturbations comportementales. Les conclusions concernant les autres dimensions étaient moins probantes. L'Extraversion était corrélée positivement aux déambulations et aux hallucinations, et négativement aux autres troubles du comportement. Enfin, un haut niveau d'Agréabilité se caractérisait par le maintien de meilleures performances dans les relations interpersonnelles et dans les capacités de coopération. Il est important de souligner que cette revue recensait également des études n'ayant pas démontré d'association entre personnalité et SNP (Brandt et al., 1998; Holst et al., 1997; Kolanowski and Garr, 1999).

Un nombre très réduit de recherche a porté sur le stade débutant et de MCI de la MA. Chez 52 sujets souffrant d'un MCI (MMS = 28) âgés de 70 ans et bénéficiant d'une évaluation exhaustive de la personnalité via la NEO-PI-R, il a été mis en évidence un effet délétère du Névrosisme sur la NPI globale, et protecteur de l'Ouverture à l'expérience sur l'anxiété, l'apathie et la NPI globale (Mendez Rubio et al., 2013). Un autre travail émanant de la même équipe et portant sur 54 patients n'a, en

revanche, pas mis en évidence de lien entre personnalité pré-morbide et SNP à la phase débutante de la MA (MMS = 23,7) (Pocnet et al., 2013).

Les liens entre personnalité et SNP se sont essentiellement focalisés sur la MA et sur des populations souffrant de syndromes démentiels non spécifiés. A notre connaissance, il n'existe pas de données portant sur la démence fronto-temporale. Dans cette pathologie les lésions neurodégénératives touchent préférentiellement les aires cérébrales connues pour participer au codage neurologique de la personnalité (Rascovsky et al., 2011). Les dommages neurologiques de la démence fronto-temporale s'accompagnent d'une désorganisation rapide du comportement et de la personnalité laissant supposer un impact moindre des dispositions prémorbides sur l'expression clinique de la maladie. Une seule publication a comparé l'impact de la personnalité sur les SNP dans la maladie à Corps de Lewy versus MA (Tabata et al., 2017). Dans les deux groupes la personnalité était significativement associée aux SNP mais de manière différente. La comparaison entre les deux populations était néanmoins difficile en raison de SNP plus importants (NPI globale : 25 vs 14, $p = 0,002$) et d'un MMSE moyen plus significativement plus bas (17 vs 20, $p=0,001$) dans le groupe Corps de Lewy.

Enfin, une étude longitudinale récente, portant sur plus de 2000 sujets issus de la *Health and retirement study* et suivis pendant huit ans a confirmé un impact négatif d'un Névrosisme élevé sur un ensemble composite de SNP (déambulation, incapacité à rester seul, hallucinations, dépression, impulsivité...) (Sutin et al., 2017). A l'opposé, un niveau bas de Conscienciosité ressortait comme un facteur protecteur vis-à-vis de la charge comportementale globale, mais n'influçait pas spécifiquement un SNP donné. Le nombre élevé de participants est le point fort de cette étude. En revanche le diagnostic de démence était non spécifié et ne reposait pas sur des critères reconnus (interview des proches, passation de tests cognitifs téléphoniques).

Chapitre 4 : Objectif du travail de thèse

Les données de la littérature démontrent une influence probable de la personnalité sur les SNP. Le Névrosisme peut être considéré comme un facteur de risque probable. L'impact des autres dimensions reste à préciser.

La majorité des études évoquées dans le chapitre précédent ont des limitations :

- design rétrospectif,
- faiblesse des effectifs
- inclusion de patients souffrant de formes sévères de la maladie (MMS < 20)
- fiabilité problématique des évaluations de la personnalité

L'objectif de ce travail de thèse est de mesurer les effets de la personnalité sur le risque de développer des SNP dans la MA prodromale à légère.

Les analyses reposent sur les données du Projet Hospitalier de Recherche Clinique PACO (Personnalité Alzheimer Comportement). J'ai participé à la conception et à la rédaction du protocole, ainsi qu'à l'inclusion et à l'évaluation psychométrique des patients.

Le plan expérimental a été conçu afin de contrôler au mieux les biais présents dans les autres études : design prospectif, inclusion d'un nombre important de patients (N=237) au stade prodromal ou léger de la MA, évaluation exhaustive de la personnalité à l'aide de la NEO-PI-R.

Trois publications sont présentées :

Publication 1 : Le protocole PACO

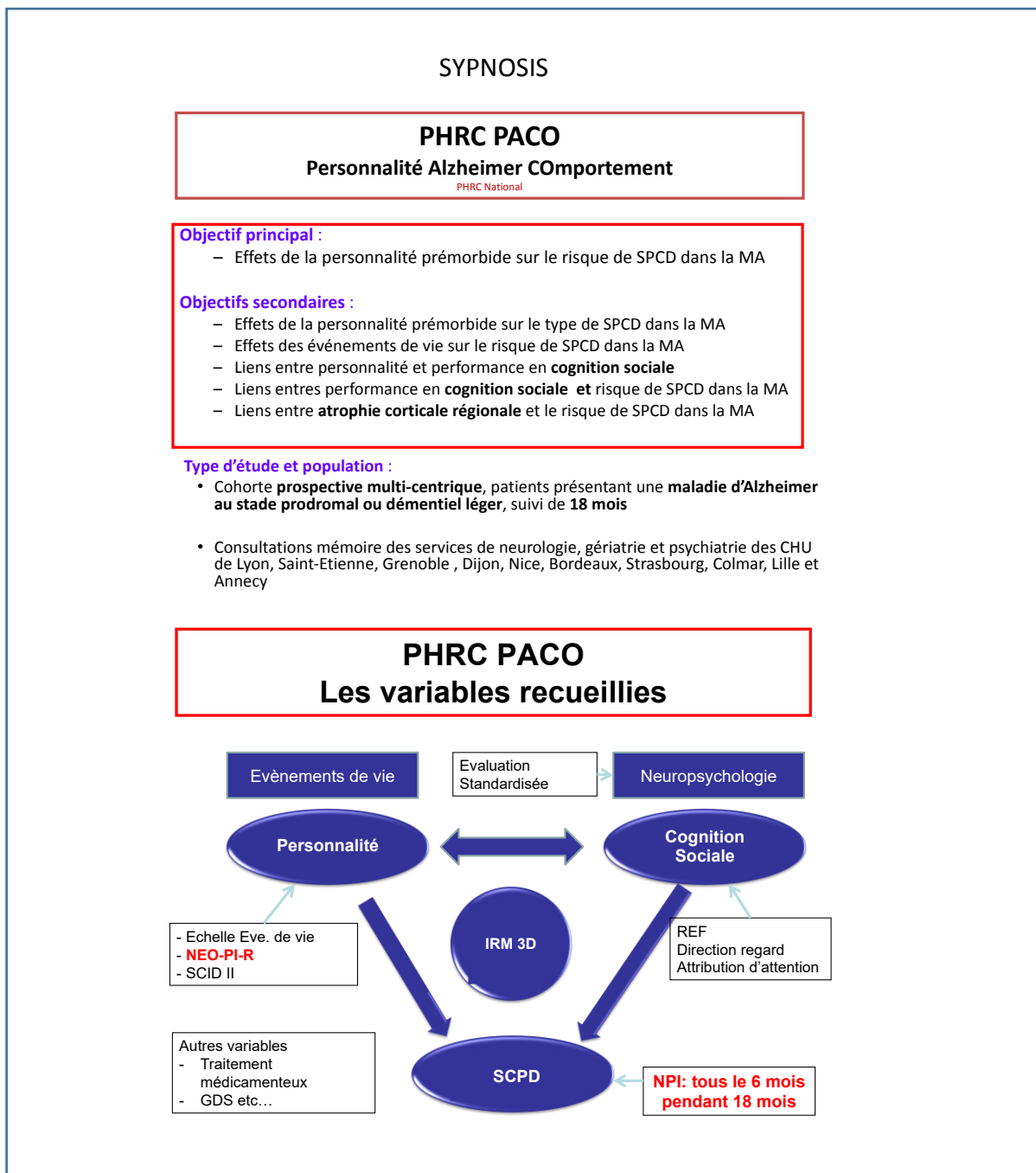
Publication 2 : Évaluation de l'impact des cinq domaines du Big-Five sur le risque de SNP

Publication 3 : Évaluation de deux sous-dimensions du Névrosisme, appelées Névrosisme-Retrait et Névrosisme-Volatilité, sur le risque de SNP

Partie 2 – Études Expérimentales

Chapitre 5: Personality, Alzheimer's disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: the PACO prospective cohort study protocol

Article 1: Rouch I, Dorey JM, Boublay N, Henaff MA, Dibie-Racoupeau F, Makaroff Z, Harston S, Benoit M, Barrellon MO, Fédérico D, Laurent B, Padovan C, Krolak-Salmon P; PACO group. Personality, Alzheimer's disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: the PACO prospective cohort study protocol. BMC Geriatr. 2014 Oct 10;14:110.



STUDY PROTOCOL

Open Access

Personality, Alzheimer's disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: the PACO prospective cohort study protocol

Isabelle Rouch^{1,2,3*}, Jean-Michel Dorey⁴, Nawèle Boublay^{2,5}, Marie-Anne Henaff⁶, Florence Dibie-Racoupeau⁷, Zaza Makaroff², Sandrine Harston⁸, Michel Benoit⁹, Marie-Odile Barrellon¹⁰, Denis Fédérico², Bernard Laurent¹, Catherine Padovan^{4,6}, Pierre Krolak-Salmon^{2,6,11} and the PACO group

Abstract

Background: Alzheimer's disease is characterised by a loss of cognitive function and behavioural problems as set out in the term "Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia". These behavioural symptoms have heavy consequences for the patients and their families.

A greater understanding of behavioural symptoms risk factors would allow better detection of those patients, a better understanding of crisis situations and better management of these patients. Some retrospective studies or simple observations suggested that personality could play a role in the occurrence of behavioural symptoms. Finally, performance in social cognition like facial recognition and perspective taking could be linked to certain personality traits and the subsequent risks of behavioural symptoms.

We propose to clarify this through a prospective, multicentre, multidisciplinary study.

Main Objective:

- To assess the effect of personality and life events on the risk of developing behavioural symptoms.

Secondary Objectives:

- To evaluate, at the time of inclusion, the connection between personality and performance in social cognition tests;

- To evaluate the correlation between performance in social cognition at inclusion and the risks of occurrence of behavioural symptoms;

- To evaluate the correlation between regional cerebral atrophy, using brain Magnetic Resonance Imaging at baseline, and the risk of behavioural symptoms.

Methods/Design: *Study type and Population:* Prospective multicentre cohort study with 252 patients with Alzheimer's disease at prodromal or mild dementia stage.

The inclusion period will be of 18 months and the patients will be followed during 18 months. The initial evaluation will include: a clinical and neuropsychological examination, collection of behavioural symptoms data (Neuropsychiatric-Inventory scale) and their risk factors, a personality study using both a dimensional (personality traits) and categorical approach, an inventory of life events, social cognition tests and an Magnetic Resonance Imaging. Patients will be followed every 6 months (clinical examination and collection of behavioural symptoms data and risk factors) during 18 months.

(Continued on next page)

* Correspondence: isabelle.rouch@chu-lyon.fr

¹Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, Neurology unit, University Hospital of Saint-Etienne, 42055 Saint Etienne, France

²Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, Geriatry unit, Hôpital des Charpennes, University Hospital of Lyon, 69100 Villeurbanne, France

Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Rouch et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

(Continued from previous page)

Discussion: This study aims at better identifying the patients with Alzheimer's disease at high risk of developing behavioural symptoms, to anticipate, detect and quickly treat these disorders and so, prevent serious consequences for the patient and his caregivers.

Trial registration: ClinicalTrials.gov: NCT01297140

Keywords: Alzheimer's disease, Personality, Behaviour

Background

Alzheimer's disease (AD) is characterised by both a progressive cognitive impairment and Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) [1]. BPSD are frequent in AD. They may occur at any stage of the disease and progressively worsen as cognitive function declines. Besides the apathy and depression frequently seen in patients with mild to moderate dementia, some of the other BPSD such as agitation, irritability, delusions, aberrant motor behaviour and hallucinations may be extremely upsetting for both the patient and his caregivers [2-4]. When they occur early in the evolution of the disease, their frequency and the intensity of these BPSD can lead to increased difficulties in carrying out everyday tasks [5], an increasingly rapid decline in cognitive function [6], a reduction in the quality of life of both the caregiver and patient [7], an increased likelihood of depression in the caregiver, an increased risk of hospitalisation, premature institution placement [8] and increased health costs [9].

The difficulty in caring for patients with AD is more closely linked to the existence and intensity of the BPSD than the actual cognitive decline. Current treatment for these BPSD is often difficult but is generally approached by medications and/or psycho-social support therapies that still need to be validated.

The prevalence of BPSD has been shown to be increased by a certain number of factors: they may exist at any stage of the disease but become progressively worse as cognitive abilities decline. Evolution of the disease and the level of cognitive impairment have been identified by several authors [4]. A better understanding of the risk factors for the onset of BPSD would allow us to better target those patients at risk, thus favouring earlier treatment and so limiting their consequences on patients, caregivers and the community. The BPSD are the combined result of neurodegenerative lesions [10], somatic comorbidities, iatrogenic effects and also psychological vulnerability. Clinical experience suggests that premorbid personality could play a role in the onset of BPSD with a possible link between personality traits and specific BPSD.

Nevertheless, very few studies have evaluated the relationship between premorbid personality, life events and BPSD. Even childhood trauma could have consequences for the psychosocial adaptation of the elderly [11] and so

favour the onset of BPSD [12]. A correlation between a previous history of neuroticism and depression [13,14] or delusions [15] has been observed in patients with AD. If a high level of social interaction appears linked to an increased risk of agitation, the degree of extraversion does not influence the onset of BPSD [16].

In a previous study, we assessed the influence of previous psychiatric history, premorbid personality and family context on the emergence and typology of BPSD in 99 patients in crisis situations [17]. In this retrospective study, the prevalence of delusions, anxiety, irritability and eating disorders were higher in the patient group with premorbid personality disorders. Those with a history of paranoid, schizoid or schizotypal problems were more irritable and presented more delusional tendencies. Depression was present in one out of three patients with obsessive-compulsive, avoidant or dependent personality disorders. Finally, eating disorders were more frequent in patients with antisocial, histrionic or narcissistic personalities.

Most of studies assessing the relationship between personality and BPSD are based on the five factors model that defines personality using five dimensions: openness, conscientiousness, extraversion, agreeability and neuroticism. A cross sectional study in 208 patients with moderate to severe Alzheimer's disease showed an association between a previous history of neuroticism or agreeableness and BPSD, especially for previous neuroticism and anxiety and for previous agreeableness, agitation and irritability [18]. Moreover, a systematic review found a positive relationship between neuroticism and challenging behaviour in 72% of the studies, in particular, mood, aggression and overall challenging behaviour [19]. However, these retrospective studies lacked representative samples and were impacted by confounding factors and flaws in statistical analyses. Finally, a recent study including 52 MCI subjects found a relationship between premorbid neuroticism and openness and affective behavioural symptoms and apathy [20].

Overall, the methodology used in the previous studies makes interpreting results difficult, particularly as most studies are retrospective and include only a small number of patients, often with late stage AD. Such parameters can lead to bias in a patient's self-evaluation since cognitive decline invariably leads to modification in the

ability to express one's own personality. A second area of bias comes from collecting data retrospectively from relatives. This implies subjective judgements, in an effort to preserve the image of the loved one, it is easy for family to minimise their BPSD or on the contrary to overestimate these behavioural problems and their effects on the family.

Social cognition is a cognitive domain involved in the detection and the recognition of social and emotional messages, as well as integration in a personal emotional context and a social complex context. It concerns one of the major aspects of our cognitive functioning allowing us to interact with our environment. A key component of social cognition is the ability to recognize facial emotion expressions, to identify and to judge mental state and the intentions of the others. It has been shown that impairment in the ability to recognise facial expressions is correlated to social behaviour in various psychiatric and neurological pathologies [21,22]. Recent work has already shown that patients with AD also had impaired ability to recognise facial expressions [23]. Thus, impairment of social cognition ability in AD could influence the onset and the course of BPSD. Moreover, performance in social cognition tests like facial recognition and perspective taking could be linked to certain personality traits and the subsequent risk of BPSD.

Furthermore, imaging markers could help to understand the link between brain structures changes and the presence of BPSD. The neuropsychiatric symptoms observed in AD patients could be mainly due to frontal structural abnormalities [24]. More specific regional associations with a range of behavioural symptoms have been identified: apathy was associated with frontal structures [25]; delusions were correlated with frontal, parietal, and temporal structures [26]; depressive symptoms with thalamus, lentiform nucleus, and medial temporal cortex [27]; agitation was associated with temporal and frontal structures [28] and amygdale atrophy was related to aberrant motor behaviour, with potential relationships to anxiety and irritability [29]. These same regions participate in the recognition of social messages, particularly those of facial expression, perspective taking and empathy [30]. Consequently, measurement of MRI markers may allow us to better understand the link between personality, social cognition and BDSP and the implication of the anatomic structures in these different domains.

We propose to assess personality in patients with prodromal or mild AD, and then to collect BPSD data prospectively with the objective to evaluate the causality link between personality and BPSD occurrence. Social cognition performance and cortical atrophy will also be measured at baseline.

Study aim and research question

A. Main objective

- To measure the effect of premorbid personality and life events on the likelihood of a patient with probable Alzheimer's disease on the risk of developing BDSP.

B. Secondary objectives

- To evaluate the relationship between premorbid personality and performance in social cognition testing,
- To evaluate the relationship between performance in social cognition testing at study inclusion and the risk of developing BPSD,
- To evaluate the relationship between the distribution of regional cerebral atrophy using 3D brain MRI at study inclusion, social cognition performance and the risk of developing BPSD.

Methods/design

Study design

This study is a multicentre prospective cohort study of patients with Alzheimer's disease. Patients will be followed up over a period of 18 months. At baseline visit, the patients will undergo both a clinical and neuropsychological examination, a study of their personality and important life events, social cognition and blood tests (to screen for exclusion criteria) and a brain MRI. If inclusion is confirmed, the patients will then be followed at 6-month intervals for at least 18 months.

Setting

The study is being conducted in memory centers of the University hospitals of Lyon, Saint Etienne, Grenoble, Dijon, Bordeaux, Strasbourg, memory centers of Saint Chamond, Annecy and Colmar and Lyon psychiatric hospital.

Population

Inclusion criteria are: diagnostic criteria for AD at mild dementia stage, (NINCDS ADRDA and CDR 1) [31] or prodromal AD (CDR of 0.5) [32], age over 50 years, ability to complete the clinical and neuropsychological evaluations, and presence of a caregiver in sufficient contact with the subject to be able to note the onset of changes in behaviour.

Exclusion criteria include: patients with SCPD except from depression, anxiety, apathy, eating or sleep disorders at mild stage, patients with a progressive and/or poorly managed psychiatric pathology (patients with stabilised depression could be included in the study), patients taking *any* neuroleptic psychotropic medication,

patients taking other psychotropic medication, with the exception of any antidepressant, hypnotic, anxiolytic, acetylcholinesterase inhibitors or Memantine which has been prescribed and stabilised for more than 3 months, and patients with serious, progressive or unstable pathologies which could interfere with the variables under consideration.

Informed consent and ethical consideration

Informed written consent is obtained from subject and caregiver before baseline assessment takes place. The study protocol has been reviewed and approved by an ethics committee (Comité de Protection des Personnes Lyon Sud Est III). All procedures are in accordance with the declaration of Helsinki.

Measures

Personality

Personality will be assessed with both categorical and dimensional approaches. The categorical approach looks for personality disorders which are indicative of an underlying psychiatric pathology. The patient will take part in a semi-structured consultation based on the Structural Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID II) [33,34]. The diagnosis will also determine depressive and passive-aggressive personalities included in annexe B of DSM IV. The personality disorder will then be confirmed by collegial decision.

The dimensional approach describes the character traits of each subject. This is done using the NEO PI-R, a widely used questionnaire to assess personality using the « Five-Factor Model » each with 6 facets to each of five major personality types. The « *big five* » model [35] defines 5 basic personality traits: extraversion, openness, agreeableness, neuroticism and conscientiousness.

Life events

Major events that may have had an impact on the patient's future health will be collected using the **Clément questionnaire** [36] and the **French life events scale** designed by Ferreri and Vacher [37], which concentrates on traumatic events in the areas of family life, career, social life, intimate relationships and health. Since the use of these questionnaires has not been validated yet, they will be offered as an additional tool during clinical examination.

Assessment of mood

Any current symptomatology indicative of depression will be evaluated using the Geriatric Depression Scale (GDS) which has been validated for use in the elderly [38]. This 30-item scale has proved its usefulness in detecting depressive symptoms in patients presenting

with mild dementia. Previous instances of depression will be measured using the MINI [39].

Clinical and neuropsychological assessments

An interview, a neurological and general examination will be undertaken by the neurologist, geriatrician or psychiatrist in charge of the patient. Factors favouring BPSD such as family situation, living conditions and intercurrent pathologies will be investigated as will caregiver health using the mini-Zarit test [40].

A standardised battery of neuropsychological tests will be used in the study centres. The Mini Mental State Examination (MMSE) will be used to evaluate global cognitive function [41], the 16-item Free and Cued Recall Test (FCRT) to evaluate verbal episodic memory [42], the Delayed Matching-to-Sample (DMS48) test to evaluate visual recognition memory [43], the Trail Making Test (TMT) [44] and the Stroop test [45], to evaluate executive function, Isaac's set test to evaluate verbal fluency, the Frontal Assessment Battery (FAB) and the frontotemporal behaviour scale to evaluate dysexecutive behavioural syndrome [46], an 80 item object naming test to evaluate language, a Rey Figure reproduction to evaluate visual construction; meaningless gestures comprehension test assessment will assess praxis. Finally, abilities to perform instrumental activities will be evaluated with the Instrumental Activities of Daily Living (IADL) scale [47,48].

Social cognition

Subjects were engaged in five tasks, including two successive facial feature recognition tasks:

- A test for recognition of facial emotional expression: static colour photographic images of 4 facial emotional expressions (happiness, fear, anger and disgust) were morphed with neutral faces to create an expression continuum. After each face presentation, participants were asked to decide which of five labels (happy, fearful, angry, disgusted, or neutral) best described the presented facial expression using a forced-choice paradigm. Photographs of two female and two male faces depicting basic emotions (happiness, fear, anger and disgust) morphed with a neutral face in 10% steps were randomly presented [21].
- A test for recognition of the facial gender: likewise, photographs of the faces of the 2 sexes (males and women) were morphed with a face depicting "no sex" to create a continuum. The "no sex" was obtained by averaging 20 male and 20 female faces. Eight females and eight males morphed with an average face in 10% steps were randomly presented. Each face had a neutral expression. After each face

presentation, participants indicated the gender of the face using a forced-choice paradigm (man or woman) [21].

- A test to detect eye gaze: this uses photographs of the faces of 8 men and 8 women looking 5, 10, 15, 20, 25 or 30° to the right or left. This gives a total of 96 images which are presented in random order. The subject then has to decide whether the person is looking to the right or left [21].
- two tests to assess the subject's perspective, including: *a verbal test* to assess the subject's ability to describe his own reactions (1st person) and those of his spouse or partner (3rd person) in a variety of social situations presented orally which could be described either as socially neutral or socially emotive [49]; *a visual test* to assess the subject's ability to discern the intentions of others using a short scenario presented as three cartoon drawings. From the subject's interpretation of the situation and the expected behaviour of one of the characters, he must choose the logical conclusion to the story from among 3 images. A control task uses a scenario that has no character, designed to investigate the subject's ability to explore and analyse a situation and find a suitable response to it [50].

Outcome measures: BPSD assessment

Behavioural problems will be assessed during the initial and each subsequent consultation with the patient then by questioning his caregiver. The shortened form of the **Neuropsychiatric Inventory (NPI-Q)** and the **Apathy Inventory** will be used.

The **NPI-Q** is a questionnaire designed to collect information on neuropsychiatric problems to patients with cerebral disorders. It is an assessment questionnaire administered to the caregiver. It is only designed to evaluate the severity of symptoms and their effect on the caregiver and not their frequency. Twelve types of neuropsychiatric symptoms are covered by the questionnaire: delusions, hallucination, agitation, depression, anxiety, euphoria, apathy, impulsive behaviour, mood swings, aberrant motor behaviour and problems with eating and sleeping.

Symptoms of apathy will also be assessed using the **Apathy Inventory** [51]. This provides descriptive assessment of the form this apathy takes, from emotional indifference to lack of initiative and total disinterest in life. The information can be obtained from both the patient and his principal caregiver.

MRI

A morphologic MRI will be performed as part of the battery of exploratory tests usually carried out. Acquisition will be performed on a 1.5 Tesla systems. The examination

will include a 3D T1-weighted sequence an axial T2 sequence an axial T2* sequence and an axial FLAIR sequence. Voxel Based Morphometry (VBM) procedures will be used to analyze brain volumes and to evaluate the correlation between the score obtained by subjects and the grey matter density on their anatomical MRI scans. The segmentation of 3D T1-weighted images will be performed using SPM2 software and the optimized VBM method described by Senjem et al. [52].

The different measure variables used in PACO study are summarized in Table 1.

Data collection procedures:

1- Initial assessment

Patients and their caregivers recruited in memory centres will give informed consent. A range of baseline measurements will include clinical interview and examination, assessment of BPSD (NPI and Apathy Inventory). A psychiatric consultation will evaluate previous psychiatric history (MINI), attribution of personality type and/or impairment (NEO PI-R and SCID II) and history of life events. Patients will then undergo neuropsychological assessment and social cognition tests. Biological tests (blood sample) and medical imaging (cerebral IRM) will be done according to usual medical practice.

2- Follow-up

Patients will be followed-up by clinicians at 6 months, 12 months and 18 months. This consultation, besides the standard interview and clinical examination, will include collection of information related to BPSD (NPI and Apathy Inventory) and any factors which may influence behaviour, in particular environment data, caregiver's burden and concomitant diseases.

The different stages of data collection procedure are summarized in Figure 1.

Sample size

This has been calculated as a function of our main objective. From the hypothesis that BPSD occurs in 40% of patients [2] with a relative risk (RR) of 1.5 in relation to premorbid personality, the estimated number of subjects is 210 patients for an alpha risk of 5% and a power of 90%. With an expected drop-out rate of 20% over 3 years i.e. 42 patients, the total population required is 252 patients.

Data analysis

To assess each study objectives, univariate and then multivariate analyses will be done to take into account potential confusion factors:

To evaluate the link between personality (traits and disorders) and the onset of BPSD, exploratory analyses

Table 1 Measurements instruments used in the PACO study

<i>Variable</i>	<i>Instrument/source</i>	<i>Type of variable</i>
Demographic variables	Single items	Control variables
Diagnosis variables	NINCDS ADRDA CDR	Control variables
Psychotropic medications	Single items	Control variables
Personality type	NEO PI R	Influencing factor
Personality trouble	SCID 2	Influencing factor
Life events	Clément questionnaire and French Life events Inventory	Influencing factor
Depression	GDS (current depression) MINI (history of depression)	Influencing factor
Neuropsychological tests	Assessment of memory, attention, executive functions, language, praxis and global cognitive functions.	Influencing factor
Social cognition tests	facial emotional expression; recognition of the facial gender; recognition of the facial gender; Theory of Mind tests;	Influencing factor Secondary outcome variable
Neuroimaging measures	MRI Atrophy measurement	Influencing factor Secondary outcome variable
Neuropsychiatric symptoms	Neuropsychiatric Inventory (NPI-Q)	Primary outcome measure
Neuropsychiatric symptoms	Apathy Inventory	Primary outcome measure

(e.g. PCA) correlation between personality type or disorder and type of BPSD will be used.

Logistic regression models will be used for binary variables obtained from the NPI-Q and the Apathy Inventory, and linear regression models for continuous explanatory variables: intensity of the behavioural problems and total NPI-Q score.

ANOVA with repeated measures and survival models will be used to study the occurrence of these BPSD over time as seen during the various visits.

Exploratory analyses will be done to define a patient's typology. Then, correlation between personality type and performance on social cognition tests will be assessed using linear regression models.

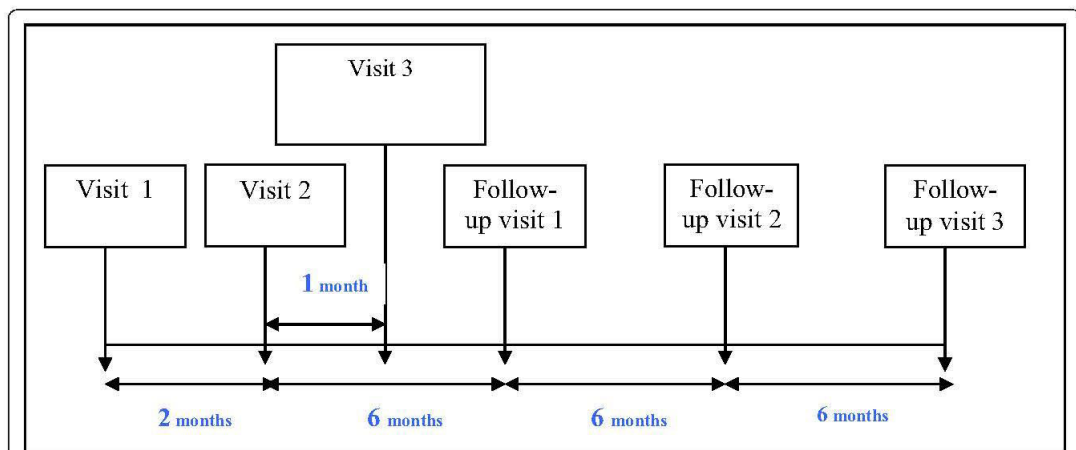


Figure 1 Typical schedule for a patient enrolled in the PACO protocol: summary of different stages. Visit 1: clinical visit including assessment of BPSD and their risk factors. Visit 2: psychiatric assessment. Visit 3: neuropsychological assessment and social cognition tests; medical imaging and blood sampling. Follow-up visits: clinical visit including assessment of BPSD and their risk factors.

The link between baseline performance on social cognition tests and the risk for the onset of BPSD will be assessed with logistic regression models and survival models.

Finally, correlation between the type of BPSD and the difference in distribution of regional cerebral atrophy observed with MRI will be done using specific statistical parametric mapping (SPM) software.

Discussion

The PACO study aims to better understand the factors underlying neuropsychiatric symptoms in patient with baseline prodromal or mild AD. This prospective multidisciplinary project brings together specialists in old age psychiatry, geriatric and neurology. Its main objective is to evaluate the effect of premorbid personality on the phenomenology and the frequency of BPSD. Premorbid personality will be assessed with the Five Factors Model, which is considered as the most widely used dimensional personality approach [53].

Several studies suggest that personality may influence the behavioral course of AD [19]. It has been yielded that persons with high neuroticism experience have more behavioral disturbances when measured with NPI [18]. The association between personality and specific neuropsychiatric symptoms is so far not fully established and should be better specified. For instance, high levels of neuroticism have been sometimes linked to depression [54] or not [18]. Most studies in this field are retrospective and include few patients, often in advanced stages of the disease. It can induce a substantial risk of recall bias, especially when personality is assessed by informants. The longitudinal design of PACO project, including more than 250 AD patients at prodromal or mild stage, can control some of these biases. Self-report of personality has been preferred to observer rating. In healthy people, this methodology is considered to be more accurate and trustworthy because observers do not have access to a person's internal motives [55]. In the context of cognitive decline, self-assessment of personality could be criticized. However, Archer et al. showed that the NEO-FFI, a personality questionnaire based on the Big Five Inventory, can be used reliably to measure premorbid personality in AD patients [56]. Moreover, it has been shown that when asked to evaluate their current personality, persons with mild AD tended to describe their former personality [57], maybe due to an inability to update their self-image [58].

In PACO study, we are expecting to find correlations between personality dimensions and the risk of being affected by BPSD. We hypothesize that high level of neuroticism and low level of conscientiousness will be more specifically associated with BPSD, in particular affective domains such as depression, anxiety and apathy. As

cognitive decline could be positively or negatively influenced by personality, this potential association will be studied [59,60]. Moreover, as personality development is considered to be influenced by environmental factors, childhood and adult life events will be collected to assess their possible influence on the course of AD. This would allow us, for example, to highlight the possible effects of previous exposure to a trauma or childhood deficiencies.

Subjects included in PACO study will perform a comprehensive social cognition battery including facial emotion recognition tasks. Several publications have highlighted that AD patients experience an increasing deficit in facial emotional expression recognition as the disease progresses [23], but little is known concerning the very early stage of AD [61]. Consequences of impaired facial emotion recognition on behavioral troubles in AD are questioned and should be clarified [62]. Thus, a secondary objective of the PACO study is to compare social cognition ability between MCI and mild AD, and to identify potential relationships between social cognition abilities and BPSD occurrence during the patient's follow-up.

PACO project includes MRI 3D sequence at baseline. Different studies have linked impaired emotion recognition in psychiatric or neurologic disease to disturbances or damages of the fronto-temporal brain network [63-65]. Social cognition parameters could be correlated to initial regional cerebral volume and/or the atrophy observed one year later, which could itself be correlated to a higher risk of developing BPSD. For instance, some orbito-frontal atrophy may predict the occurrence of BPSD. Recent evidence suggests that personality traits may be related to neuroanatomical structures. Jackson et al. [66] found that higher neuroticism was associated with specific brain regions atrophy, whereas higher conscientiousness was related to larger regional volumes in healthy aging. It could be hypothesized that an interaction between personality dimension, regional brain atrophy, and BPSD may exist in AD.

The PACO study may have several limitations. Firstly, personality should ideally have been assessed before AD onset. However, it would have been necessary to include a very large number of patients with a long follow-up. We have chosen to include patients at early stage of AD: at this stage we can suppose that the personality assessment reflects premorbid personality. Secondly, a longer follow-up would allow us to detect a larger number of BPSD. The absence of long-term follow-up could underestimate the relationship between personality and BPSD. Indeed, a certain number of SCPD increase with the evolution of the disease, but we hypothesized that some of them occur early in patients with specific personality traits. Thirdly, at baseline only patients with no or mild behavioural disturbances are selected. This inclusion methodology excludes subjects with personality dimensions

associated to early behaviour disorder. Finally, the AD diagnosis was based on clinical and MRI criteria. Dubois et al. criteria refer to both imaging and to CSF markers [67]. This would allow better patient selection. However, in our centres, CSF markers are available for a small percentage of the patients, in particular when the diagnosis remains unclear. On the opposite, patients included in the PACO study had a typical clinical presentation, and CSF markers were not available for the majority of them. A systematic lumbar puncture should have limited the feasibility of our study.

The present study also has strengths. In most former studies personality assessment was performed by relatives and only a few included patients at prodromal or mild stage of AD. Moreover, to our knowledge, PACO is the first study to evaluate personality and social cognition performance and their link with subsequent BDSP.

The results of this research may help clinicians to better identify, from a combined assessment of personality, performance in social cognition tests and the degree of cerebral atrophy, patients with AD at enhanced risk of developing BPSD and to improve patient and family care. Demonstrating a link between premorbid personality and behavioural problems will also allow us to argue for a veritable cooperation between neurologists, geriatricians and psychiatrists in the patients care throughout the course of the disease.

This study also aims to better understand the repercussions of early stage AD on social behaviour, identify the neuroanatomical correlates of BPSD. It should allow us to set up a regional data base to include clinical, neuropsychological, psychiatric, neuroradiological and biological data with longitudinal follow-up of the cohort, and then further inter-regional and inter-speciality cooperation in studying and dealing with Alzheimer's disease.

Competing interests

The authors declare that Janssen-Cilag laboratory has contributed to the funding of the present project.

Authors' contributions

PKS, IR and JMD conceived the idea for the study and participated in the design of the study. IR drafted the manuscript for submission to BMC Geriatrics. JMD conceived the idea for the psychiatric evaluation component of the study. NB provided project management, in particular imaging data, and also assisted with subject recruitment and safety monitoring. CP and MAH provided social cognition and neuropsychological assessment management. ZM, DF, BL, MB, SH, FDR and MOB are clinical investigators of the PACO study. All authors read and approved the final manuscript.

Authors' information

Isabelle Rouch, MD, PhD, senior epidemiologist, Jean-Michel Dorey, MD, old age psychiatrist, Nawèlle Boublay, MSc, epidemiologist, Marie-Anne Henaff, MSc, researcher, Florence Dible-Racoupeau, MD, old age psychiatrist, Zaza Makaroff, MD, geriatrician, Sandrine Harston, MD, neurologist, Michel Benoit, MD, PhD, old age psychiatrist, Marie-Odile Barrellon, MD, geriatrician, Denis Fédérico, MD, geriatrician, Bernard Laurent, MD, PhD, Head of university neurology unit, Catherine Padovan PhD, neuropsychologist, Pierre Krolak-Salmon, MD, PhD, Head of university geriatric unit.

Acknowledgments

We are grateful to the patients and their families who kindly participated in the study. The PACO study has been funded by the National French Program of Hospital Clinical Research (Programme Hospitalier de Recherche Clinique National 2009 and 2010), France Alzheimer, Janssen laboratory grants.

The PACO Group

MO Barrellon, M. Benoit, F. Blanc, M Bonnefoy, N. Boublay, S Brengarth, M H Coste, B.Croisile, M Debray, F Dible-Racoupeau, J M Dorey, D Federico, I Gallice, S Gaujard, P Grosmaître, S Harston, MA Hénaff, P Krolak-Salmon, B Laurent, Z Makaroff, H Mollion, O Moreaud, C Padovan, X de Pétigny, P Rebaudet, S Relland, P H Robert, I Rouillet Solignac, O Rouaud, I Rouch, F Sella, C Terrat, A Vighetto.

Author details

¹Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, Neurology unit, University Hospital of Saint-Etienne, 42055 Saint Etienne, France. ²Centre Mémoire de Ressources et de Recherche, Geriatriy unit, Hôpital des Charpennes, University Hospital of Lyon, 69100 Villeurbanne, France. ³EA 4607 SNA EPIS - PRES Lyon, Jean Monnet University, 42023 Saint Etienne cedex, France. ⁴Centre Hospitalier Le Vinatier, 69677 Bron, France. ⁵Hospices Civils de Lyon, Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Université Lyon 1, Equipe d'Accueil 4129, Lyon F-69424, France. ⁶INSERM U1028, CNRS UMR5292, Centre des Neurosciences de Lyon, 69500 Bron, France. ⁷Centre Hospitalier Saint Jean de Dieu, Pôle de gériatopsychiatrie, 69800 Lyon, France. ⁸University hospital of Bordeaux, Geriatrics Unit, Hôpital Xavier Arnoz, 33604 Pessac cedex, France. ⁹CHU de Nice, Hôpital Pasteur, Psychiatry Unit, 06300 Nice, France. ¹⁰CH de Saint Chamond, 42400 Saint Chamond, France. ¹¹University of Lyon 1, 69500 Lyon, France.

Received: 16 January 2014 Accepted: 2 October 2014

Published: 10 October 2014

References

1. Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, Miller S, Sartorius N: **Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment.** *Int Psychogeriatr* 1996, **8**(Suppl 3):497-500.
2. Robert PH, Verhey FR, Byrne EJ, Hurt C, De Deyn PP, Nobili F, Riello R, Rodríguez G, Frisoni GB, Tsolaki M, Kyriazopoulou N, Bullock R, Burns A, Vellas B: **Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia: clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium.** *Eur Psychiatry* 2005, **20**(7):490-496.
3. Benoit M, Brocker P, Clement JP, Cnockaert X, Hinault P, Nourashemi F, Pancrazi MP, Portet F, Robert P, Thomas P, Vermy M: **Les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence: description et prise en charge.** *Rev Neurol (Paris)* 2005, **161**(3):357-366.
4. Aalten P, Jolles J, de Vugt ME, Verhey FR: **The influence of neuropsychological functioning on neuropsychiatric problems in dementia.** *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007, **19**(1):50-56.
5. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC: **Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging.** *Am J Psychiatry* 2000, **157**(5):708-714.
6. Stern Y, Tang MX, Albert MS, Brandt J, Jacobs DM, Bell K, Marder K, Sano M, Devanand D, Albert SM, Bylsma F, Tsai WY: **Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease.** *Jama* 1997, **277**(10):806-812.
7. Gonzalez-Salvador MT, Arango C, Lyketsos CG, Barba AC: **The stress and psychological morbidity of the Alzheimer patient caregiver.** *Int J Geriatr Psychiatry* 1999, **14**(9):701-710.
8. Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S: **Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study.** *Jama* 2002, **288**(12):1475-1483.
9. Cohen-Mansfield J: **Agitation in the elderly.** *Adv Psychosom Med* 1989, **19**:101-113.
10. Robert PH, Benoit M: *Bases neuroanatomiques des comportements et émotions*, Volume 37. Paris: Encycl Med Chir Psychiatrie; 2001.

11. Wilson RS, Krueger KR, Arnold SE, Barnes LL, Mendes de Leon CF, Bienias JL, Bennett DA: **Childhood adversity and psychosocial adjustment in old age.** *Am J Geriatr Psychiatry* 2006, **14**(4):307-315.
12. Clément JP, Darthout N, Nubukpo P: **Événements de vie, personnalité et démence.** *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2003, **1**(2):129-138.
13. Chatterjee A, Strauss ME, Smyth KA, Whitehouse PJ: **Personality changes in Alzheimer's disease.** *Arch Neurol* 1992, **49**(5):486-491.
14. Strauss ME, Lee MM, DiFilippo JM: **Premorbid personality and behavioral symptoms in Alzheimer disease. Some cautions.** *Arch Neurol* 1997, **54**(3):257-259.
15. Low LF, Brodaty H, Draper B: **A study of premorbid personality and behavioural and psychological symptoms of dementia in nursing home residents.** *Int J Geriatr Psychiatry* 2002, **17**(8):779-783.
16. Kolanowski A, Litaker M: **Social interaction, premorbid personality, and agitation in nursing home residents with dementia.** *Arch Psychiatr Nurs* 2006, **20**(1):12-20.
17. Auguste N, Federico D, Dorey JM, Sagne A, Thomas-Anterion C, Rouch I, Laurent B, Gonthier R, Girtanner C: **Particularités semiologiques des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence en fonction de la personnalité antérieure, de l'environnement familial et de la sévérité de la démence.** *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2006, **4**(3):227-235.
18. Archer N, Brown RG, Reeves SJ, Boothby H, Nicholas H, Foy C, Williams J, Lovestone S: **Premorbid personality and behavioral and psychological symptoms in probable Alzheimer disease.** *Am J Geriatr Psychiatry* 2007, **15**(3):202-213.
19. Osborne H, Simpson J, Stokes G: **The relationship between pre-morbid personality and challenging behaviour in people with dementia: A systematic review.** *Aging Ment Health* 2010, **14**(5):503-515.
20. Mendez Rubio M, Antonietti JP, Donati A, Rossier J, von Gunten A: **Personality traits and behavioural and psychological symptoms in patients with mild cognitive impairment.** *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013, **35**(1-2):87-97.
21. Bediou B, Krolak-Salmon P, Saoud M, Henaff MA, Burt M, Daley J, D'Amato T: **Facial expression and sex recognition in schizophrenia and depression.** *Can J Psychiatry* 2005, **50**(9):525-533.
22. Lavenu I, Pasquier F: **Perception of emotion on faces in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a longitudinal study.** *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005, **19**(1):37-41.
23. Bediou B, Ryff I, Mercier B, Millierey M, Henaff MA, D'Amato T, Bonnefoy M, Vighetto A, Krolak-Salmon P: **Impaired social cognition in mild Alzheimer disease.** *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2009, **22**(2):130-140.
24. Vasconcelos G, Jackowski AP, Oliveira MO, Flor YM, Bueno OF, Brucki SM: **Voxel-based morphometry findings in Alzheimer's disease: neuropsychiatric symptoms and disability correlations - preliminary results.** *Clinics (Sao Paulo)* 2011, **66**(6):1045-1050.
25. Tunnacl C, Whitehead D, Hurt C, Wahlund LO, Mecocci P, Tsolaki M, Vellas B, Spenger C, Kloszewska I, Soinen H, Lovestone S, Simmons A: **Apathy and cortical atrophy in Alzheimer's disease.** *Int J Geriatr Psychiatry* 2010, **26**(7):741-748.
26. Matsuoka T, Narumoto J, Shibata K, Taga C, Fukui K: **Jealous delusions and dysfunction of the right parietal lobe in early-onset Alzheimer's disease.** *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010, **23**(4):E29-30.
27. Staffen W, Bergmann J, Schonauer U, Zauner H, Kronbichler M, Golaszewski S, Ladumer G: **Cerebral perfusion (HMPAO-SPECT) in patients with depression with cognitive impairment versus those with mild cognitive impairment and dementia of Alzheimer's type: a semi-quantitative and automated evaluation.** *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009, **36**(5):801-810.
28. Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, Venneri A: **Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease.** *Brain* 2008, **131**(Pt 9):2455-2463.
29. Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, Barrett LF, Dickerson BC: **Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity.** *Psychiatry Res* 2009, **194**(1):7-13.
30. Frith CD, Frith U: **Social cognition in humans.** *Curr Biol* 2007, **17**(16):R724-732.
31. Mc Khann G, Drachman D, Folstein M, Katzmann R, Price D, Stadlan EM: **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease.** *Neurology* 1984, **34**:939-944.
32. Albert MS: **Changes in cognition.** *Neurobiol Aging* 2011, **32**(Suppl 1):S58-63.
33. Féline A, Gueff J, Hardy P: *Les Troubles de la Personnalité.* Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2002.
34. Bouvard M, Fontaine-Buffe M, Cungi C, Adeleine P, Chapoutier C, Durafour E, Bouchard C, Cottraux J: **Etude préliminaire d'un entretien structure des troubles de la personnalité: le SCID II.** *Encéphale* 1999, **25**(5):416-421.
35. McCrae RR, Costa PT Jr: **Validation of the five-factor model of personality across instruments and observers.** *J Pers Soc Psychol* 1987, **52**(1):81-90.
36. Clément JP, Nassif RF, Léger JM, Marchan F: **Mise au point et contribution à la validation d'une version française brève de la Geriatric Depression Scale de Yesavage.** *Encéphale* 1997, **23**(2):91-99.
37. Ferreri M, Vacher J, Tawil S, Alby JM: **Facteurs événements et dépression: le questionnaire EVE, une nouvelle approche de méthodologie prédictive.** *Psychol Med* 1987, **19**(13):2441-2448.
38. Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO: **Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report.** *J Psychiatr Res* 1982, **17**(1):37-49.
39. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC: **The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10.** *J Clin Psychiatry* 1998, **59**(Suppl 20):22-33. quiz 34-57.
40. Revel Da Rocha V, Haritchabalet J, Kervinio C, Drode MSM, Geny C, Placines B, Roux C, Albert D, Delafournière F, J-F D: **Construction d'une échelle simplifiée pour la détection en médecine générale du fardeau de l'aïdant d'une personne âgée dépendante.** *L'année gériatologique* 2002, **16**:131-137.
41. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: **"Mini Mental State": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.** *J Psychiatr Res* 1975, **12**:189-198.
42. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud F, Kalafat M, Calicis F, Adam F: **L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16).** In *L'évaluation des troubles de la mémoire*, Présentation de quatre tests de mémoire épisodique (avec leur étalonnage). Edited by Van der Linden M, Adam S, Agniet A, et les membres du GREMEM. Marseille: Solal; 2004:25-47.
43. Barbeau E, Didic M, Tramon E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, Ceccaldi M, Poncet M: **Evaluation of visual recognition memory in MCI patients.** *Neurology* 2004, **62**(8):1317-1322.
44. Reitan RM: *Manual for administration of neuropsychological test batteries for adults and children.* Tucson, AZ: 1979.
45. Stroop J: **Studies of interference in serial verbal reactions.** *J Exp Psychol* 1935, **18**:643-662.
46. Lebert F, Pasquier F, Petit H: **Evaluation comportementale dans la démence de type Alzheimer par le questionnaire de dyscontrolle comportemental.** *Presse Med* 1996, **25**(14):665-667.
47. Lawton MP, Brody EM: **Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living.** *Gerontologist* 1969, **9**:179-186.
48. Barberger-Gateau P, Fabrigoule C, Rouch I, Letenneur L, Dartigues JF: **Neuropsychological correlates of self-reported performance in instrumental activities of daily living and prediction of dementia.** *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 1999, **54**(5):293-303.
49. Ruby P, Decety J: **How would you feel versus how do you think she would feel? A neuroimaging study of perspective-taking with social emotions.** *J Cogn Neurosci* 2004, **16**(6):988-999.
50. Brunet E, Sarfati Y, Hardy-Bayle MC, Decety J: **A PET investigation of the attribution of intentions with a nonverbal task.** *Neuroimage* 2000, **11**(2):157-166.
51. Robert PH, Claret S, Benoit M, Koutaich J, Bertogliati C, Tible O, Caci H, Borg M, Brocker P, Bedoucha P: **The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment.** *Int J Geriatr Psychiatry* 2002, **17**(12):1099-1105.
52. Senjem ML, Gunter JL, Shlung MM, Petersen RC, Jack CR Jr: **Comparison of different methodological implementations of voxel-based morphometry in neurodegenerative disease.** *Neuroimage* 2005, **26**(2):600-608.
53. Costa PT, McCrae RR: *NEO PI-R: Professional Manual.* Odessa, FL: 1992.
54. Gilley DW, Bienias JL, Wilson RS, Bennett DA, Beck TL, Evans DA: **Influence of behavioral symptoms on rates of institutionalization for persons with Alzheimer's disease.** *Psychol Med* 2004, **34**(6):1129-1135.
55. Chapman BP, Roberts B, Duberstein P: **Personality and longevity: knowns, unknowns, and implications for public health and personalized medicine.** *J Aging Res* 2011, **75**:9170.
56. Archer N, Brown RG, Boothby H, Foy C, Nicholas H, Lovestone S: **The NEO-FFI is a reliable measure of premorbid personality in patients with probable Alzheimer's disease.** *Int J Geriatr Psychiatry* 2006, **21**(5):477-484.

57. Pocnet C, Rossier J, Antonietti JP, von Gunten A: **Personality changes in patients with beginning Alzheimer disease.** *Can J Psychiatry* 2011, **56**(7):408–417.
58. Rankin KP, Baldwin E, Pace-Savitsky C, Kramer JH, Miller BL: **Self awareness and personality change in dementia.** *J Neural Neurosurg Psychiatry* 2005, **76**(5):632–639.
59. Hock RS, Lee HB, Bienvenu OJ, Nestadt G, Samuels JF, Parisi JM, Costa PT Jr, Spira AP: **Personality and Cognitive Decline in the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Follow-up Study.** *Am J Geriatr Psychiatry* 2013, **22**(9):917–925.
60. Teny DP, Puente AN, Brown CL, Faraco CC, Miller LS: **Openness to experience is related to better memory ability in older adults with questionable dementia.** *J Clin Exp Neuropsychol* 2013, **35**(5):509–517.
61. McCade D, Savage G, Nalsmith SL: **Review of emotion recognition in mild cognitive impairment.** *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011, **32**(4):257–266.
62. Klimkowicz-Mrowiec A, Krzywoszanski L, Spisak K, Szczudlik A, Slowik A: **Emotional decoding abilities do not influence behavioral disturbances in Alzheimer's disease.** *J Am Geriatr Soc* 2013, **61**(3):454–456.
63. Kipps CM, Nestor PJ, Acosta-Cabronero J, Arnold R, Hodges JR: **Understanding social dysfunction in the behavioural variant of frontotemporal dementia: the role of emotion and sarcasm processing.** *Brain* 2009, **132**(Pt 3):592–603.
64. Rankin KP, Gorno-Tempini ML, Allison SC, Stanley CM, Glenn S, Weiner MW, Miller BL: **Structural anatomy of empathy in neurodegenerative disease.** *Brain* 2006, **129**(Pt 11):2945–2956.
65. Bediou B, Brunelin J, d'Amato T, Fecteau S, Saoud M, Henaff MA, Krolak-Salmon P: **A comparison of facial emotion processing in neurological and psychiatric conditions.** *Front Psychol* 2012, **3**:98.
66. Jackson J, Balota DA, Head D: **Exploring the relationship between personality and regional brain volume in healthy aging.** *Neurobiol Aging* 2011, **32**(12):2162–2171.
67. 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: **Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria.** *Lancet Neurol* 2007, **6**(8):734–746.

doi:10.1186/1471-2318-14-110

Cite this article as: Rouch *et al.*: Personality, Alzheimer's disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: the PACO prospective cohort study protocol. *BMC Geriatrics* 2014 **14**:110.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



Chapitre 6: Does Personality Predict Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia? Results from PACO Prospective Study ?

Article 2: Rouch I*, Dorey JM*, Padovan C, Trombert-Paviot B, Benoit M, Laurent B; PACO group (appendix), Boublay N, Krolak-Salmon P. Does Personality Predict Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia? Results from PACO Prospective Study. J Alzheimers Dis. 2019;69(4):1099-1108.

*Co-auteurs principaux

Does Personality Predict Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia? Results from PACO Prospective Study

Isabelle Rouch^{a,b,1,*}, Jean-Michel Dorey^{b,c,d,1}, Catherine Padovan^c, Béatrice Trombert-Pavio^e, Michel Benoit^f, Bernard Laurent^a, PACO group (appendix), Nawèle Boublay^b and Pierre Krolak-Salmon^{b,d}

^aMemory Clinical and Research Center of Saint Etienne (CMRR), Neurology Unit, University Hospital of Saint Etienne, Saint-Etienne, France

^bMemory Clinical and Research Center of Lyon (CMRR), Aging Institute I-Vie, University Hospital of Lyon, Villeurbanne, France

^cAging Psychiatry Unit, University Hospital Le Vinatier, Bron, France

^dBrain Dynamics and Cognition, Lyon Neuroscience Research Center, INSERM U1028, CNRS UMR 5292, Lyon, France

^ePublic Health and Medical Information Unit, University Hospital of Saint-Etienne, Saint Etienne, France

^fPsychiatry Unit, Hôpital Pasteur, University Hospital of Nice, Nice, France

Accepted 10 April 2019

Abstract

Background: Premorbid personality could play a role in the onset of behavioral and psychological symptoms (BPS) in Alzheimer's disease (AD) but prospective studies are lacking.

Objective: The present study aimed at prospectively assessing the influence of premorbid personality traits on BPS evolution in a population of patients with prodromal or mild AD.

Methods: We used a multicenter prospective cohort study of 237 patients followed-up for 18 months. The influence of personality traits on BPS evolution, measured with Neuropsychiatric Inventory (NPI), was assessed using linear mixed-effect models.

Results: A principal components analysis of the 12 NPI behavioral domains yielded five factors labelled as psychotic symptoms, affective symptoms, behavioral dyscontrol, apathy/appetite symptoms, and sleep disorders. During the follow-up, higher neuroticism was significantly associated with a higher progression of affective symptoms ($p < 0.0001$), apathy/appetite symptoms ($p = 0.002$), sleep disorders ($p = 0.001$) as well as global NPI scores ($p < 0.0001$). Greater conscientiousness was related to a lower evolution of psychotic ($p = 0.002$), affective ($p = 0.02$) and apathy/appetite symptoms ($p = 0.02$), and global NPI score ($p < 0.0001$). Higher openness was associated with lower affective symptoms evolution ($p = 0.01$). A significant relationship was found between higher extraversion, lower affective symptoms ($p = 0.02$), and higher behavioral dyscontrol ($p = 0.04$).

Conclusion: The present analysis suggests that premorbid personality may influence the evolution of BPS in prodromal or mild AD. Given these results, it seems important to give more importance to personality assessment in early AD, in order to better identify and manage patients at risk of adverse behavioral changes.

Keywords: Alzheimer's disease, behavior, dementia, neuropsychiatry

¹These authors contributed equally to this work.

*Correspondence to: Isabelle Rouch, Memory Clinical and Research Center of Saint Etienne (CMRR), Neurology Unit, Hos-

pital of Saint Etienne, Avenue Albert Raimond, 42 055 Saint Etienne, France. Tel.: +33 4 77 12 73 98; Fax: +33 4 77 12 72 79; E-mail: isabelle.rouch@chu-st-etienne.fr.

INTRODUCTION

Alzheimer's disease (AD) is characterized by a progressive neurocognitive decline frequently accompanied by behavioral and psychological symptoms (BPS). BPS emerge at early stages of the disease and worsen with cognitive decline [1]. Among factors implicated in BPS occurrence, personality could play an important role. Clinical physicians have suggested that BPS may be linked to an exaggerated expression of prior personality [2]. The majority of studies dealing with the relationship between personality and dementia relies on the 5-factor model, which defines personality across five dimensions: openness, conscientiousness, extraversion, agreeability, and neuroticism. A large systematic review showed that neuroticism was the personality trait the most strongly associated with BPS [3]. Cross-sectional studies uncovered relationship between premorbid neuroticism and BPS with respect to anxiety, delusion, and hallucinations [3–5]. A longitudinal study assessing predictors of depressive symptoms in AD patients identified high neuroticism as a risk factor for subsequent depressive symptoms [6]. Links between BPS and other personality dimensions have also been suggested but are less conclusive. A low level of agreeableness has been correlated to higher levels of BPS in dimensions such as apathy and irritability [3, 7]. This relationship, however, is debated, others studies having shown that higher agreeableness can lead to hallucinations and increased apathy, irritability, aggressiveness, affective disturbances, and troublesome behavior in nursing home residents [5]. Many studies have pointed out that a high level of conscientiousness can protect against the risk of dementia [8, 9]. Surprisingly, only one study highlighted a link between a high level of conscientiousness and a decreased risk of overall behavioral disorders [9].

It is noteworthy that most of studies included patients with moderate to severe dementia. Less attention has been paid to prodromal or mild stages of the disease. A possible association between higher neuroticism, lower openness, and higher affective symptoms and apathy has been suggested in patients with mild cognitive disorder [10]. However, another study led on mild AD did not confirm the hypothesis of a personality influence on BPS [11]. This confusing array of results points to the need to better understand the influence of personality on BPS at early dementia stages. Literature on this important topic is weak since most of the studies were ret-

rospective, with small sample, and focusing on the moderate and severe stages of AD. At the advanced stage, participants become unable to describe their prior personality and reports from their close relatives are biased.

To deal with these potential weaknesses, the present prospective study aimed at assessing the influence of premorbid personality traits on subsequent occurrence of BPS in a population of patients with prodromal or mild stages of AD, before any significant BPS. We conjectured that personality factors would have an impact on behavioral symptoms at the early stage of the disease. Given that neuroticism is known to affect the risk of developing psychiatric symptoms, we predict that this dimension will be associated with BPS, especially depression and anxiety. Of other dimensions, high conscientiousness, which has been associated with better cognitive functioning and lower risk of dementia outcome, could be a protective factor with respect to BPS [8, 10].

METHODS

Study design

The PACO prospective cohort study (Personality Alzheimer Behavior, in French *Personnalité Alzheimer Comportement*), was conducted on patients with prodromal or mild AD recruited in 10 French memory clinics. At baseline, participants underwent a clinical and neuropsychological examination, a personality assessment, and a brain MRI. During the next 18 months, they returned for exams at six-month intervals. A complete description of the study design is available in a previous paper [12].

Population description

The inclusion criteria in the PACO cohort study were as follows: patients with a probable AD at prodromal or mild dementia stage; Mini-Mental State Examination (MMSE) score superior or equal to 20; age over 50 years; being able to complete the clinical and neuropsychological evaluations; presence of a caregiver close enough to the patient to report the onset of behavior changes; no BPS other than mild symptoms of depression, anxiety, apathy, eating disorders, sleep or eating disorders, these manifestations occurring with high prevalence at the early stage of AD.

The diagnosis of AD was based on neuropsychological evaluation and MRI biomarkers according to Dubois et al. criteria [13]. The distinction between AD stages relied on CDR score measured as 0.5 for prodromal stage and 1 for mild stage [14].

Informed consent and ethical consideration

Written informed consent was obtained from subjects and caregivers before baseline assessment. The study protocol has been reviewed and approved by an ethics committee (Comité de Protection des Personnes Lyon Sud Est III). All procedures are in accordance with the declaration of Helsinki and guidelines in human experimentation. PACO study has been registered in the Clinical Trials database (Current Controlled Trials NCT01297140 <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01297140>).

Measures

Premorbid personality assessment

Premorbid personality was defined as the personality of participants throughout adult life, up to five years before the onset of cognitive decline. Previous studies have shown that in early AD, self-declaration of personality could be considered reliable [15]. In the PACO cohort study, participants completed the NEO PI-R self-questionnaire, based on the “five-factor model,” which distinguishes five personality dimensions: extraversion, openness, agreeableness, neuroticism, and conscientiousness [15]. This questionnaire is composed of 240 items coded according to 5-points Likert scale ranging from 0 to 4. The total raw-score of each of the five-personality dimension, composed of 48 items, is between 0 and 192.

Outcome measures: BPS assessment

BPS were assessed during the initial and each subsequent visit using the shortened form of the Neuropsychiatric Inventory (NPI-Q) [16]. The NPI-Q collects information on neuropsychiatric disorders in patients with cerebral disorders. This questionnaire, administered to the patient’s caregiver, aims at evaluating the severity of BPS. Twelve types of neuropsychiatric symptoms are collected: delusions, hallucination, agitation, depression, anxiety, euphoria, apathy, impulsive behavior, mood swings,

aberrant motor behavior, and problems with eating and sleeping. Each symptom’s score can vary from 0 to 3 and the total NPI-Q score from 0 to 36.

Covariates

Age, gender, educational level, and MMSE, collected at baseline visit, were included as covariates in the analyses.

Data analysis

A descriptive analysis was performed using tendency and dispersion measures for quantitative variables and relative and absolute frequencies for qualitative variables.

The evolution of NPI scores between baseline and 18-month follow-up was assessed using one-tailed Student test of conformity (when the BPS were absent at baseline) or homogeneity for paired samples (when the BPS were present at baseline).

A principal component analysis (PCA) was performed with BPS items to identify BPS components. The 12 NPI domain scores of the NPI from different visits (baseline, 6-month, 12-month, and 18-month follow-ups) were entered in a PCA with varimax rotation to obtain data reduction and to identify factors related to BPS. Loadings were labelled ‘high’ if greater than 0.6, ‘weak’ if lower than 0.4, and otherwise, ‘moderate’.

The following analysis comprised the population who completed each NPI assessment. The analyses were carried out using the raw-scores describing the 5 personality dimensions obtained in the Neo-PI-R questionnaire. The relationship between scores in each personality dimension and NPI factors evolution were then assessed using mixed-effect models that included time as a fixed effect and subject as a random effect. Mixed-effect models were chosen because they make it possible to carry out analyzes on repeated data taking into account the non-independence of the scores of the same individual at different times, including confounding factors. The models were adjusted on age, sex, educational level, and baseline MMSE. The NPI score was tested using a multiple degree of freedom comparison of scores.

All models used an unstructured covariance matrix, and all statistical tests were two-tailed. A p -value <0.05 was considered significant. Statistical analyses were performed with SPSS version 21 (SPSS Software, Chicago, IL, USA).

RESULTS

A total of 237 patients were included in the PACO study. Among them, 198 patients were seen at 6-month, 181 at 12-month, and 176 at 18-month follow-up. Table 1 shows baseline demographic and clinical characteristics of the patients. The hierarchical organization of the personality dimensions found

Table 1
Patients' characteristics at baseline

	N=237
Age – y (SD)	79.4 (6.4)
Gender	
Women (%)	137 (57.8)
Men (%)	100 (42.2)
Diagnosis	
Prodromal AD (%)	155 (65.4)
Mild AD (%)	82 (34.6)
Educational level	
<5 y (%)	13 (6)
5 to 8 y (%)	75 (34.7)
9 to 11 y (%)	81 (37.5)
>11 y (%)	47 (21.8)
Mean MMSE score (SD)	24.5 (2.5)
(Min; max)	(20; 30)
Mean NEO PI R scores (SD)	
Neuroticism (0–192)	79.9 (19.0)
Conscientiousness (0–192)	116.2 (16.3)
Extraversion (0–192)	95.8 (14.5)
Openness (0–192)	89.0 (15.9)
Agreeableness (0–192)	135.2 (15.9)

Values are means (standard deviations) for continuous variables and absolute values (percentage) for dichotomous variables.

in our study follows the same order as in the majority of other studies.

The mean values of NPI scores at each visit are summarized in Table 2. The global NPI and the different NPI factors increased between baseline and 18-month follow-up, and the increase was significant for all BPS except for depression and sleep disorders. Principal components analysis identified a five-factor model with eigenvalues superior or near to 1 (eigenvalue respectively 2.73, 1.37, 1.26, 1.1, and 0.92) which together accounted for 61.3% of the variances in NPI scores. The pattern matrix is presented in Table 3. Factor 1 was identified as 'psychotic' symptoms (with factor loading >0.6 for delusions, hallucinations, aberrant motor behavior, and >0.4 for agitation), factor 2 as 'affective' symptoms (with factor loading >0.6 for anxiety and depression, and >0.4 for agitation and irritability), factor 3 as 'behavioral dyscontrol' (with factor loading >0.6 for elation and disinhibition), factor 4 as 'apathy/appetite' symptoms (with factor loading >0.6 for appetite disorders and near to 0.6 for apathy), and factor 5 as 'sleep disorders' (with factor loading >0.6 for sleep disorders).

The association between each personality domain and the evolution of global NPI score and PCA factors is presented in Table 4. The analyses were adjusted on age, sex, educational level, and baseline MMSE score. A higher score of neuroticism was associated with a higher score on 'affective', 'apathy/appetite', 'sleep disorders', and global NPI score. A higher score of conscientiousness was associated with lower

Table 2
Mean values of different and global NPI scores at PACO follow-up visits. PACO study

	NPI mean values (SD)				Test ¹
	Baseline N = 237	6-month follow-up N = 198	12-month follow-up N = 181	18-month follow-up N = 176	
Delusions	0 (0)	0.10 (0.45)	0.11 (0.43)	0.09 (0.40)	<i>t</i> = 2.95²; <i>p</i> = 0.001
Hallucinations	0 (0)	0.01 (0.07)	0.02 (0.18)	0.04 (0.22)	<i>t</i> = 2.38²; <i>p</i> = 0.008
Agitation	0 (0)	0.20 (0.49)	0.29 (0.64)	0.30 (0.68)	<i>t</i> = 5.78²; <i>p</i> < 0.0001
Depression	0.33 (0.50)	0.39 (0.68)	0.56 (0.83)	0.42 (0.75)	<i>t</i> = -0.80 ³ ; <i>p</i> = 0.42
Anxiety	0.43 (0.55)	0.57 (0.83)	0.63 (0.86)	0.64 (0.89)	<i>t</i> = -2.59³; <i>p</i> = 0.01
Elation	0 (0)	0.05 (0.24)	0.09 (0.34)	0.16 (0.52)	<i>t</i> = -3.91³; <i>p</i> = 0.0001
Apathy	0.38 (0.55)	0.69 (0.83)	0.63 (0.80)	0.85 (0.98)	<i>t</i> = -6.41³; <i>p</i> < 0.0001
Disinhibition	0 (0)	0.07 (0.34)	0.11 (0.38)	0.12 (0.44)	<i>t</i> = 3.58²; <i>p</i> < 0.0001
Irritability	0.29 (0.46)	0.52 (0.73)	0.69 (0.92)	0.65 (0.83)	<i>t</i> = -6.10³; <i>p</i> < 0.0001
Aberrant motor behavior	0 (0)	0.05 (0.28)	0.09 (0.42)	0.14 (0.48)	<i>t</i> = 3.83³; <i>p</i> < 0.0001
Sleep disorders	0.13 (0.35)	0.21 (0.60)	0.19 (0.53)	0.19 (0.53)	<i>t</i> = -1.19 ³ ; <i>p</i> = 0.23
Appetite disorders	0.13 (0.35)	0.22 (0.56)	0.18 (0.56)	0.20 (0.54)	<i>t</i> = -2.08³; <i>p</i> = 0.04
Global NPI	1.69 (1.59)	3.11 (2.92)	3.53 (3.41)	3.78 (3.53)	<i>t</i> = -7.63³; <i>p</i> < 0.0001

¹Comparison of NPI scores between baseline and 18-month follow up. ²One-tailed Student test of conformity or ³heterogeneity for paired samples; characters in bold are used for significant results *p* < 0.05.

Table 3
Factor loadings of NPI factor scores from the PCA

	Factor 1 'psychotic'	Factor 2 'affective'	Factor 3 'behavioral dyscontrol'	Factor 4 'apathy/ appetite'	Factor 5 'sleep'
Delusions	0.628	0.072	0.177	0.029	0.166
Hallucinations	0.798	-0.027	-0.100	-0.044	0.134
Agitation	<i>0.427</i>	<i>0.490</i>	0.339	-0.179	-0.173
Depression	-0.025	0.797	0.003	0.096	0.095
Anxiety	0.006	0.747	-0.019	0.160	0.159
Euphoria	-0.065	0.039	0.778	-0.106	0.164
Apathy	0.150	0.345	0.027	0.572	-0.438
Disinhibition	0.128	-0.027	0.688	0.259	-0.122
Impulsive behavior	0.349	<i>0.456</i>	<i>0.444</i>	-0.083	-0.186
Aberrant motor behavior	0.659	0.038	0.039	0.330	-0.176
Sleep disorders	0.182	0.228	0.019	0.127	0.750
Eating disorders	0.037	0.065	0.046	0.786	0.216

Factor loadings >0.6 are in bold, and loadings between 0.4 and 0.6 in italics.

'psychotic', 'affective', 'apathy/appetite', and global NPI scores. A significant relationship was shown between higher extraversion and lower NPI 'affective' and higher 'behavioral dyscontrol' scores. A higher level of openness was associated with a lower 'affective' score.

DISCUSSION

To our knowledge, the PACO cohort study is the first prospective and longitudinal study to specifically investigate the relationship between personality and future BPS in prodromal or mild AD. In connection with our expectations, our findings demonstrated an influence of personality on BPS progression independently of potential demographic and cognition confounders (age, sex, education, and baseline MMSE). We observed that neuroticism and conscientiousness showed the strongest and most reliable link to behavior manifestations.

Our analysis highlighted that high neuroticism was associated during the follow-up with a significant raise of NPI global score, affective and apathy symptoms, and sleep disorders. The relationship between neuroticism and affective disorder revealed in the present study confirms, for the first time with a prospective approach, the results of prior publications where neuroticism was identified as a determinant factor to predict overall BPS and affective disorders [3, 4, 10, 19, 20]. Individuals with high level of neuroticism tend to be pessimistic, to negatively appraise life events, and to experience more negative feelings and emotions [19]. It is accepted that neuroticism is a risk factor for developing a range of psychi-

atric conditions, especially depression or anxiety, and that this personality trait is associated with personality disorders [20–22]. Furthermore, individuals scoring high in neuroticism have decreased coping ability with inadequate responses to stressors. Cognitive impairment could be considered as a stressor itself with bidirectional effect. On the one hand, affective troubles observed in neurotic individuals could be the expression of maladaptive thoughts patterns and inadequate emotional reactions, when experiencing cognitive deterioration. On the other hand, cognitive decline could contribute to major the coping deficit. Highly neurotic individuals have also been described as needing greater efforts to regulate negative feelings and as failing to control their emotions [23]. Emotional dyscontrol could worsen with cognitive decline, leading to a higher risk of depression and anxiety.

A speculative possibility is that the impact of neuroticism on BPS could be explained by a pre-morbid latent psychiatric vulnerability, sometimes never expressed across lifespan, and revealed by the neurodegenerative process. Evidences from neuroimaging bring support to this hypothesis. An emerging body of neuroimaging studies revealed that personality dimensions may impact brain structure and connectivity [24–26]. The most robust findings implicated neuroticism which has been found to be negatively correlated with grey matter volumes in the prefrontal cortex, amygdala, and anterior cingulate cortex [24, 26]. High neuroticism is also suspected to enhance the aging effects on frontal areas, with an accelerated decrease of grey matter in these regions [26]. Recent findings using surface-based morphometry and cortical thickness measures

Table 4
 Relationship between personality domains and evolution of NPI scores – Mixed linear models adjusted on age, sex, education, and baseline MMSE

	Neuroticism	Conscientiousness	Extraversion	Openness	Agreeableness
Factor 1 'psychotic'					
B (CI)	0.003 (-0.001; 0.007)	-0.006 (-0.01; -0.002)	0.001 (-0.003; 0.005)	0.003 (-0.001; 0.007)	-0.005 (-0.09; 0.001)
<i>p</i>	0.054	0.002	0.65	0.18	0.05
Factor 2 'affective'					
B (CI)	0.01 (0.005; 0.014)	-0.006 (-0.011; -0.001)	-0.006 (-0.012; -0.001)	-0.007 (-0.012; -0.001)	-0.004 (-0.009; 0.002)
<i>p</i>	<0.0001	0.02	0.02	0.01	0.19
Factor 3 'behavioral dyscontrol'					
B (CI)	-0.002 (-0.006; 0.002)	0.004 (-0.001; 0.009)	0.005 (0.001; 0.01)	0.001 (-0.004; 0.007)	0.001 (-0.004; 0.007)
<i>p</i>	0.34	0.10	0.04	0.60	0.68
Factor 4 'apathy/appetite'					
B (CI)	0.007 (0.003; 0.011)	-0.006 (-0.011; -0.001)	0.002 (-0.005; 0.008)	0.003 (-0.003; 0.008)	-0.003 (-0.008; 0.003)
<i>p</i>	0.002	0.02	0.38	0.36	0.37
Factor 5 'sleep'					
B (CI)	0.008 (0.003; 0.012)	-0.001 (-0.006; 0.004)	0.001 (-0.005; 0.005)	0.002 (-0.003; 0.008)	-0.005 (-0.011; 0.001)
<i>p</i>	0.001	0.65	0.99	0.46	0.09
Global NPI					
B (CI)	0.032 (0.020; 0.044)	-0.026 (-0.040; -0.011)	-0.004 (-0.020; 0.011)	-0.006 (-0.022; 0.010)	-0.016 (-0.032; 0.001)
<i>p</i>	0.0001	<0.0001	0.59	0.47	0.06

Characters in bold are used for significant results $p < 0.05$.

reported an association between high neuroticism, thicker cortex, and decreased surface areas in prefrontal temporal regions [23, 25]. These anatomical variations are considered as the structural markers of specific neurodevelopmental trajectories associated with neuroticism [27]. Moreover, some studies suggested that a high level of neuroticism was linked to an altered connectivity between cortical and subcortical structures, including prefrontal cortex and amygdala [28, 29]. These connectivity abnormalities may compromise the top down regulation of emotion [23]. Thus, in neurotic patients suffering from AD, neurodegenerative lesions could potentiate pre-existing neurodevelopmental vulnerability, and then favor the early onset of affective disorder and emotion dysregulation.

Another interesting result of the PACO study is the association between apathy evolution and neuroticism. Archer [17], using stepwise regression analysis adjusted for potential confounders, found 'agitation/apathy' syndrome to be negatively associated with agreeableness, while Mendez-Rubio [10] identified openness as a predictor of apathy. No prior study identified a link between apathy and neuroticism. Lack of motivation is considered as a core clinical dimension of apathy [30]. Above-mentioned findings concerning neuroimaging pointed a neurodevelopmental vulnerability of neuroticism in many cerebral areas, including anterior cingulate cortex, known to be involved in motivation. Apathy in AD has been found to be correlated with grey matter atrophy in bilateral anterior cingulate cortex and frontal areas [31]. As discussed with affective symptoms, apathy could also be interpreted as a manifestation of a deleterious association between neurodegenerative lesions and neurodevelopmental vulnerability in strategic brain regions implicated in motivation.

The PACO study also provided a strong support for a positive mediating of conscientiousness on BPS, as well as extraversion to a lesser extent. The present data showed that high conscientiousness is related to lower evolution of global NPI score, psychotic symptoms, affective symptoms, and apathy. High extraversion was significantly linked to lower affective symptoms and higher behavioral dyscontrol. Individuals with high conscientiousness are efficient and organized, aimed for achievement, act dutifully, and show self-discipline. Conscientiousness is regarded as an important determinant of health-related outcomes, such as lower risks of affective diseases, cognitive decline, and risk of dementia [8, 9,

32], but little evidence from previous researches have emerged concerning its link with BPS. High conscientiousness has been reported to be negatively related to overall behavior troubles [9], verbally aggressive behavior or depression [33]. Hallucinations or delusions have been previously found to be associated with high neuroticism [5], high openness [4], and high or low agreeableness [5, 17]. A novel finding from the present study is the negative association between conscientiousness and psychotic symptoms emergence in prodromal or mild AD. With regard of the discrepancy of previous results, our conclusions have to be interpreted with caution. However, they would be consistent with the cognitive profiles of subjects with high levels of conscientiousness. It is commonly assumed that conscientiousness is underpinned by executive function that promote thought monitoring, inhibitory control, and self-control [34]. It might be supposed that individuals with high conscientiousness monitor and inhibit more easily their inadequate thoughts, avoiding the risk of misinterpretations and delusions.

Unlike neuroticism, conscientiousness and extraversion seem to have a protective effect on affective symptoms. Chatterjee et al. [4] have already reported that patients with depressive features were described by their proxy as less extraverted, but no association between conscientiousness and affective symptoms has been described before. The negative association between high conscientiousness and affective symptoms occurrence could reflect greater efficacy to handle daily stressors [35].

In neuroimaging studies, higher conscientiousness appeared to be associated with larger orbitofrontal volume [26], and to be a resilience factor with regard to AD pathological lesions [36]. Besides, delusions were shown to be linked to orbitofrontal, anterior cingulate, temporal and subcortical cortex atrophy [31]. Given these findings, it could be speculated that the protective influence of high conscientiousness on BPS could be in part underpinned by neurological features that would contribute to curb the behavioral manifestations of AD at early stage.

Compared to previous studies, PACO study has several strengths including the large sample of participants recruited, the prospective design, the detailed evaluation of personality, and AD diagnosis relying on standardized criteria. To our knowledge, our findings are the first to show a prospective link between personality dimensions and BPS evolution in prodromal and mild AD patients. They reinforce the hypothesis of a link between neuroticism and BPS

occurrence, and show the potentially protective effect of conscientiousness.

This study has also several limitations. Self-assessment of personality in AD patients may be questionable for two reasons. On one hand, it has been shown that AD is accompanied by early personality changes, and on the other hand cognitive disorders such as anosognosia could skew the patients' ability to metacognition especially at the severe stage of the disease [15]. It also has been argued that patients with AD suffering from mild AD, tend to describe their personality as it was before the clinical onset because of self-image deficits updating [15, 32, 37]. Therefore, we consider that personality evaluation in PACO study to be reliable. Another limitation concerns the low prevalence and incidence of BPS. This low prevalence is explained by the prospective design of the study which required not including patients, with meaningful BPS, in particular productive disorders. Thus, the impact of personality in patients with severe BPS at early stages of AD could not have been evaluated. Moreover, our results are observed in AD patients, and they should not be generalized to a premorbid sample in the general population. The diagnosis was based on clinical criteria, including clinical visit with a neurologist, geriatrist or psychiatrist, neuropsychological tests, and MRI biomarker. Cerebrospinal fluid biomarkers were available for a limited number of patients only. The systematic assay of cerebrospinal biomarkers could have ensured a better diagnosis certainty but probably have hindered the feasibility of the study. Concerning analyzes, some statistical links between personality traits and BPS evolution were close to 0.05. This would deserve reproducing the study in a larger cohort with a longer follow-up to confirm the results with lower significance thresholds. Lastly, the participants' follow-up was relatively short in PACO study. A longer follow-up would have possibly provided more links between personality traits and BPS evolution.

In summary, the present study based on a prospective design showed that high neuroticism in patients suffering from prodromal or mild AD was associated with a higher risk of developing behavioral and psychological manifestations. Conversely, high conscientiousness, extraversion and agreeableness seemed to be associated with a lower risk of subsequent BPS. This study raises evidences that in prodromal and mild stage of AD, not only neurological factors but also psychological mechanisms may contribute to the arising of BPSD. Additional studies on a larger cohort of patients followed-up over a

longer duration, would be needed to confirm these results. Our findings have clinical implication, by highlighting the need to better take into consideration the premorbid personality in people with prodromal or mild AD to improve the management of BPS and held to set up preventive care.

ACKNOWLEDGMENTS

The PACO study has been funded by the National French Program of Hospital Clinical Research (Programme Hospitalier de Recherche Clinique National), France Alzheimer and Janssen-Cilag laboratory grants.

Authors' disclosures available online (<https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/19-0183r2>).

REFERENCES

- [1] Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC (2000) Mental and behavioral disturbances in dementia: Findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* **157**, 708-714.
- [2] Zielin S, McCabe M (2016) Exploring the relationship between premorbid personality and dementia-related behaviors. *J Gerontol Nur* **42**, 40-48.
- [3] Osborne H, Simpson J, Stokes G (2010) The relationship between pre-morbid personality and challenging behaviour in people with dementia: A systematic review. *Aging Ment Health* **14**, 503-515.
- [4] Chatterjee A, Strauss ME, Smyth KA, Whitehouse PJ (1992) Personality changes in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* **49**, 486-491.
- [5] Low L-F, Brodaty H, Draper B (2002) A study of premorbid personality and behavioural and psychological symptoms of dementia in nursing home residents. *Int J Geriatr Psychiatry* **17**, 779-783.
- [6] Gilley DW, Wilson RS, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA (2004) Predictors of depressive symptoms in persons with Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* **59**, P75-P83.
- [7] Tabata K, Saijo Y, Morikawa F, Naoe J, Yoshioka E, Kawanishi Y, Nakagi Y, Yoshida T (2017) Association of premorbid personality with behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy bodies: Comparison with Alzheimer's disease patients. *Psychiatry Clin Neurosci* **71**, 409-416.
- [8] Terracciano A, Sutin AR, An Y, O'Brien RJ, Ferrucci L, Zonderman AB, Resnick SM (2014) Personality and risk of Alzheimer's disease: New data and meta-analysis. *Alzheimers Dement* **10**, 179-186.
- [9] Sutin AR, Stephan Y, Luchetti M, Terracciano A (2018) Self-reported personality traits are prospectively associated with proxy-reported behavioral and psychological symptoms of dementia at the end of life. *Int J Geriatr Psychiatry* **33**, 489-494.
- [10] Mendez Rubio M, Antonietti JP, Donati A, Rossier J, von Gunten A (2013) Personality traits and behavioural and psychological symptoms in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* **35**, 87-97.
- [11] Pocnet C, Rossier J, Antonietti J-P, von Gunten A (2013) Personality traits and behavioral and psychological symptoms in patients at an early stage of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **28**, 276-283.
- [12] Rouch I, Dorey J-M, Boublay N, Henaff M-A, Dibie-Racoupeau F, Makaroff Z, Harston S, Benoit M, Barrellon M-O, Fédérico D, Laurent B, Padovan C, Krolak-Salmon P, PACO group (2014) Personality, Alzheimer's disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: The PACO prospective cohort study protocol. *BMC Geriatr* **14**, 110.
- [13] 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.
- [14] Albert MS (2011) Changes in cognition. *Neurobiol Aging* **32**(Suppl 1), S58-S63.
- [15] Terracciano A, Sutin AR (2019) Personality and Alzheimer's disease: An integrative review. *Personal Disord* **10**, 4-12.
- [16] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gombin J (1994) The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* **44**, 2308-2314.
- [17] Archer N, Brown RG, Reeves SJ, Boothby H, Nicholas H, Foy C, Williams J, Lovestone S (2007) Premorbid personality and behavioral and psychological symptoms in probable Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* **15**, 202-213.
- [18] Low L-F, Harrison F, Lackersteen SM (2013) Does personality affect risk for dementia? A systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* **21**, 713-728.
- [19] Costa PT (1991) Clinical use of the five-factor model: An introduction. *J Pers Assess* **57**, 393-398.
- [20] Kendler KS, Gatz M, Gardner CO, Pedersen NL (2006) Personality and major depression: A Swedish longitudinal, population-based twin study. *Arch Gen Psychiatry* **63**, 1113-1120.
- [21] Kotov R, Gamez W, Schmidt F, Watson D (2010) Linking 'big' personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: A meta-analysis. *Psychol Bull* **136**, 768-821.
- [22] Ormel J, Bastiaansen A, Riese H, Bos EH, Servaas M, Ellenbogen M (2013) The biological and psychological basis of neuroticism: Current status and future directions. *Neurosci Biobehav Rev* **37**, 59-72.
- [23] Servaas MN, van der Velde J, Costafreda SG, Horton P, Ormel J, Riese H, Aleman A (2013) Neuroticism and the brain: A quantitative meta-analysis of neuroimaging studies investigating emotion processing. *Neurosci Biobehav Rev* **37**, 1518-1529.
- [24] Bjørnebekk A, Fjell AM, Walhovd KB, Grydeland H, Torgersen S, Westlye LT (2013) Neuronal correlates of the five factor model (FFM) of human personality: Multimodal imaging in a large healthy sample. *Neuroimage* **65**, 194-208.
- [25] Riccelli R, Toschi N, Nigro S, Terracciano A, Passamonti L (2017) Surface-based morphometry reveals the neuroanatomical basis of the five-factor model of personality. *Soc Cogn Affect Neurosci* **12**, 671-684.
- [26] Jackson J, Balota DA, Head D (2011) Exploring the relationship between personality and regional brain volume in healthy aging. *Neurobiol Aging* **32**, 2162-2171.

- [27] Rakic P (2009) Evolution of the neocortex: A perspective from developmental biology. *Nat Rev Neurosci* **10**, 724-735.
- [28] Cremers HR, Demenescu LR, Aleman A, Renken R, van Tol M-J, van der Wee NJA, Veltman DJ, Roelofs K (2010) Neuroticism modulates amygdala-prefrontal connectivity in response to negative emotional facial expressions. *Neuroimage* **49**, 963-970.
- [29] Xu J, Potenza MN (2012) White matter integrity and five-factor personality measures in healthy adults. *Neuroimage* **59**: 800-807.
- [30] Marin RS (1991) Apathy: A neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **3**, 243-254.
- [31] Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, Venneri A (2008) Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain* **131**, 2455-2463.
- [32] Terracciano A, Stephan Y, Luchetti M, Albanese E, Sutin AR (2017) Personality traits and risk of cognitive impairment and dementia. *J Psychiatr Res* **89**, 22-27.
- [33] Meins W, Frey A, Thiesemann R (1998) Premorbid personality traits in Alzheimer's disease: Do they predispose to noncognitive behavioral symptoms? *Int Psychogeriatr* **10**, 369-378.
- [34] Bogg T, Roberts BW (2013) The case for conscientiousness: Evidence and implications for a personality trait marker of health and longevity. *Ann Behav Med* **45**, 278-288.
- [35] Connor-Smith JK, Flachsbart C (2007) Relations between personality and coping: A meta-analysis. *J Pers Soc Psychol* **93**, 1080-1107.
- [36] Terracciano A, Iacono D, O'Brien RJ, Troncoso JC, An Y, Sutin AR (2013) Personality and resilience to Alzheimer's disease neuropathology: A prospective autopsy study. *Neurobiol Aging* **34**, 1045-1050.
- [37] Rankin KP, Kramer JH, Miller BL (2005) Patterns of cognitive and emotional empathy in frontotemporal lobar degeneration. *Cogn Behav Neurol* **18**, 28-36.

APPENDIX

The following members of the PACO group participated in the study: MO Barrellon, M Benoit, F Blanc, M Bonnefoy, N Boublay, S Brengarth, MH Coste, B Croisile, M Debray, F Dibie-Racoupeau, JM Dorey, D Federico, I Gallice, S Gaujard, P Grosmaître, S Harston, MA Hénaff, P Krolak-Salmon, B Laurent, Z Makaroff, H Mollion, O Moreaud, C Padovan, X de Pétigny, P Rebaudet, S Relland, PH Robert, I Rouillet Solignac, I Rouch, O Rouaud, F Sellal, C Terrat, A Vighetto.

Chapitre 7: Neuroticism-Withdrawal and Neuroticism-Volatility Differently Influence the Risk of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease.

Article 3: Dorey JM, Rouch I, Padovan C, Boublay N, Pongan E, Laurent B; PACO Group, von Gunten A, Krolak-Salmon P. Neuroticism-Withdrawal and Neuroticism-Volatility Differently Influence the Risk of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2020 Jan 20.

1. Pourquoi étudier les traits de personnalité situés au niveau inférieur du Névrosisme ?

La publication précédente avait pour objectif principal d'évaluer l'impact des différents domaines de la personnalité sur les SNP chez les personnes souffrant de MA débutante. Nous avons démontré l'effet protecteur d'un haut niveau de Conscienciosité et délétère d'un haut niveau de Névrosisme.

Sur le plan méthodologique il est important de rappeler que les dimensions du Big-Five sont issues d'analyses factorielles portant sur des traits de personnalité de bas niveau également appelées facettes (Goldberg, 1993). La corrélation entre les traits composant chaque dimension est forte mais pas absolue (DeYoung, 2015). Cela signifie donc, qu'un même score obtenu pour une dimension donnée via les questionnaires, peut refléter des variations dans la combinaison des traits sous-jacents, et donc rendre compte de phénotypes différents (DeYoung, 2015). Dans ce contexte il nous a paru pertinent d'explorer plus précisément l'impact des traits situés sous le niveau du Big-Five. Par exemple, chez l'adulte jeune, l'étude des facettes a permis d'identifier avec plus de précisions les caractéristiques de la personnalité associées aux troubles anxieux et aux troubles de l'humeur (Rector et al., 2012).

Dans notre deuxième étude, nous avons choisi de nous focaliser sur le Névrosisme, ce domaine étant le plus fortement associé à la psychopathologie en population générale, et aux SNP dans la MA (Kotov et al., 2010; Low et al., 2013). L'hétérogénéité phénotypique du Névrosisme est facilement observable sur le plan clinique. A titre d'exemple, l'anxiété peut se manifester par une tendance à l'inhibition, à l'agitation, ou encore à l'agressivité. Ces différentes expressions de l'anxiété peuvent néanmoins se traduire par un même score de Névrosisme. Il existe donc un intérêt à aller rechercher des différences au niveau des traits d'ordre inférieur, pour tenter de mettre en évidence leur influence spécifique sur les variations phénotypiques observées. Sur le plan méthodologique, nous aurions pu analyser isolément l'impact de chacune des six facettes du Névrosisme, sur le risque de SNP. Cette approche aurait néanmoins nécessité des calculs statistiques répétés nécessitant des corrections risquant de limiter la significativité de nos résultats. Par ailleurs, la délimitation phénotypique des facettes, qui n'est pas consensuelle, nous a semblé manquer de précision (Quilty et al., 2013). C'est pourquoi, nous avons décidé de nous baser sur le modèle de la personnalité élaboré par DeYoung (DeYoung, 2015; DeYoung and Krueger, 2018). Ce modèle propose de compléter l'organisation hiérarchique des traits de personnalité du Big-Five en individualisant un niveau intermédiaire entre les facettes et les domaines (DeYoung et al., 2007). Il intègre également une théorisation des sources neurobiologique de la personnalité s'inspirant de la *Reinforcement Sensitivity Theory* élaborée par Gray depuis le milieu des années 1970 puis révisée par McNaughton (Gray and McNaughton, 2000; McNaughton and Corr, 2004). Une synthèse des travaux de DeYoung,

puis de Gray est présentée au préalable afin d'éclairer la méthodologie de notre troisième publication ainsi que sa discussion.

2. Modèle étendu du Big-Five selon DeYoung

DeYoung propose d'ajouter deux niveaux supplémentaires au modèle hiérarchique du Big-Five : un niveau d'ordre supérieur situé au-dessus des domaines et un niveau intermédiaire localisé entre les facettes et les domaines (DeYoung et al., 2007; DeYoung, 2015). L'organisation structurelle de la personnalité selon DeYoung est schématisée dans la figure 11 ci-dessous.

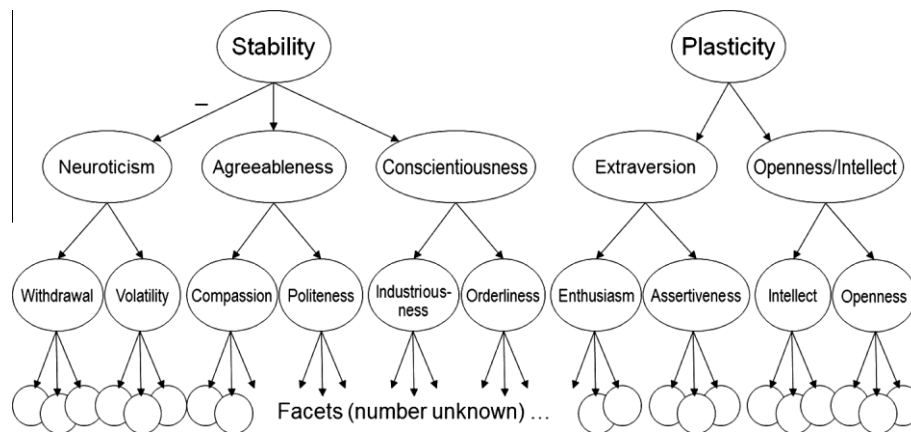


Figure 11 : Hiérarchie des traits de personnalité selon De Young.

1er niveau : Métatraits ; 2è niveau : 5 domaines du Big-Five ; 3è niveau : Aspects ; 4è niveau : Facettes. Le (-) indique que le Névrosisme est corrélé négativement à la stabilité (De Young, 2018b)

2.1. Un niveau d'ordre supérieur : les méta-trait

Le niveau d'ordre supérieur est composé de deux méta-traités appelés respectivement plasticité et stabilité. La plasticité qui regroupe l'Extraversion et l'Ouverture représente les capacités générales d'adaptabilité de l'individu face aux situations changeantes, inhabituelles ou incertaines. La stabilité qui associe l'inverse du Névrosisme, l'Agréabilité, et la Conscientiosité refléterait les dispositions de personnalité nécessaires à la gestion des situations routinières reposant sur des procédures préétablies (Digman, 1997; DeYoung, 2006) .

2.2. Un niveau intermédiaire entre domaines et facettes : les aspects

L'hypothèse d'un niveau intermédiaire entre facettes et domaines fait suite à une étude portant sur l'héritabilité de la personnalité chez des couples de jumeaux homo et hétérozygotes, ayant mis en

évidence que deux facteurs génétiques sous-tendaient la covariance des facettes composant chaque domaine du Big-Five (Jang et al., 2002). Si les domaines avaient été hiérarchiquement situés juste au-dessus des facettes, un seul facteur aurait dû être retrouvé (DeYoung, 2015). L'existence de ce niveau intermédiaire identifié indirectement à partir de statistiques portant sur la transmission génétique des traits de personnalité (facettes et domaines) a par la suite été confortée. A partir d'analyses factorielles reposant sur des évaluations combinant différents questionnaires de personnalité issus du Big-Five, et permettant de recueillir un nombre important de facettes par domaine, DeYoung confirma les données génétiques, en démontrant que l'ensemble des facettes couvrant les cinq domaines covariait selon deux facteurs distincts (DeYoung et al., 2007). Il désigna ces traits de personnalité intermédiaires sous le terme d'aspect.

Ainsi, selon cette taxonomie élargie, chaque domaine du Big-Five peut donc être décomposé en deux sous-domaines (aspects), eux-mêmes décomposables en différentes facettes. Les appellations des 10 aspects de la personnalité et leurs descriptions phénotypiques sont résumées brièvement dans le tableau 10. Les aspects associés au Névrosisme et à l'Extraversion seront détaillés un peu plus tard. Cette évolution conceptuelle de l'organisation hiérarchique du Big-Five a son importance. D'une part, elle permet de décrire plus finement les variations phénotypiques de la personnalité, en enrichissant les informations fournies par la simple mesure des grands domaines. D'autre part, elle sert également de socle à une nouvelle approche neurobiologique de la personnalité, chacun des aspects étant supposé être associé à des organisations et des structures cérébrales spécifiques.

Dimension et Aspects	Terminologie Anglaise	Description Phénotypique	Pôle Négatif
Extraversion			
Assertivité	Assertiveness	tendance au leadership	Tendance à la sousmission
Enthousiasme	Enthusiasm	Plaisir dans les interactions sociales / optimisme	pessimisme, manque de sensibilité aux stimuli positifs
Névrosisme			
Impulsivité émotionnelle	volatily	Externalisation des émotions négatives	Bon contrôle des émotions négatives
Inhibition	Withdrawal	Défense active pour éliminer ou éviter les menaces Internalisation des émotions négatives Evitement passif en réponse aux stimuli ou incertains	Faible émotionnalité négative
Ouverture			
Intellectualisation	intellect	Intérêt pour la manipulation des informations abstraites	Désintérêt pour les activités intellectuelles
Sens artistique et esthétique	Openness to experience	Sensibilité aux perceptions sensorielles et perceptives	Désintérêt artistique, tendance terre à terre
Conscienciosité			
Persévérance	Industriousness	Priorisation des objectifs à long terme	Vécu dans l'instant présent, sensibilité à la distraction
Organisation	Orderliness	Sens de l'organisation, respect des règles	Désorganisation
Agréabilité			
Compassion	Compassion	Empathie, attention vis-à-vis des autres	Indifférence aux autres
Politesse	Politeness	Tendance à la coopération	Egoïsme

Tableau 10 : Résumé descriptif bref des deux aspects composant chacun des domaines du Big-Five. Dix aspects de la personnalité au total.

3. L'approche psychobiologique de la personnalité

3.1. Description des systèmes motivationnels selon Gray

La *Reinforcement Sensitivity Theory* propose une modélisation de la personnalité à travers les systèmes motivationnels gouvernant les comportements d'approche et d'évitement (Gray and McNaughton, 2000; McNaughton and Corr, 2004 ; cf revue Kennis et al., 2013). Selon ce modèle, les différences individuelles dans les comportements d'approche et d'évitement sont liées aux variations de sensibilité et de réactivité de trois systèmes distincts répondant aux stimuli positifs, négatifs ou conflictuels, désignés sous les termes de : Behavioral Approach System (*BAS*), Fight, Flight, Freeze System (*FFFS*), et Behavioral Inhibition system (*BIS*). La figure 12 synthétise l'organisation et les interactions entre ces différents systèmes.

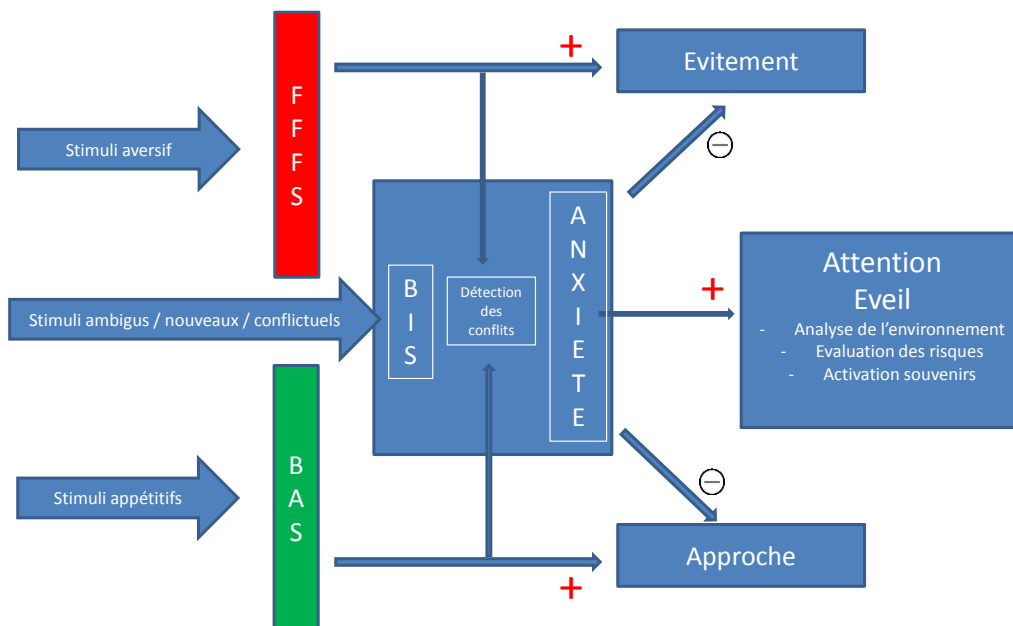


Figure 12 : Relation entre le type de stimuli et l'activation du FFS, BIS et BAS. Adapté de Corr et al., 2013 ; Gray and McNaughton and Corr, 2004.

3.1.1.1. Comportement d'approche : activation du BAS

Le BAS favorise les comportements d'approche, en réponse à des stimuli attractifs associés à l'obtention d'une possible récompense ou gratification. Son rôle est d'orienter l'organisme vers les recherches de ressources nécessaires à sa survie. Sur le plan psychologique, les sujets avec une sensibilité élevée du BAS se caractérisent par un haut niveau d'activité, une facilité du contact, un enthousiasme, un optimisme, une assertivité. Une hyper-activation du BAS favorise l'impulsivité comportementale et le risque de conduites addictives par le biais de renforcement positif (Franken et al., 2006). Le BAS repose sur l'activation des voies dopaminergiques méso-limbiques, incluant l'aire tegmentale ventrale, le noyau accumbens et leur projection vers l'amygdale et les aires préfrontales. Pour certains, le BAS décrit par Gray peut être décomposable en deux sous-systèmes. Le premier est associé au désir d'obtenir une récompense et constitue le véritable moteur motivationnel de l'approche. Le deuxième est associé au plaisir d'avoir obtenu la récompense convoitée, et a donc une valeur hédonique. Ces deux dimensions, indépendantes mais fonctionnant de concert, sont décrites sous les termes de « *wanting* » et « *Liking* ». Si le « *wanting* » est associés aux voies dopaminergiques, le « *liking* » reposerait plutôt sur les réseaux opioïdes (Peciña et al., 2006; Berridge et al., 2009). D'un point de vue psychologique, Le « *wanting* » induit des états mentaux comme le désir, l'empressement, l'excitation ou l'espoir. L'activation du « *Liking* », aussi appelé « *Pleasure System* », s'accompagne d'état émotionnel comme la joie, la gaieté ou la satisfaction.

3.1.1.2. Comportement d'évitement : activation des FFFS ou BIS

La *Reinforcement Sensitivity Theory* distingue les réactions de peur et d'anxiété, respectivement associées au niveau de sensibilité du FFFS et du BIS.

Le FFFS (peur) est activé en présence de stimuli aversifs ou menaçants pouvant potentiellement mettre en péril la survie de l'organisme. L'intensité, la proximité physique ou temporelle, et l'existence ou non d'échappatoires déterminent quel programme comportemental de défense va s'activer : fuite (Flight), attaque (fight) ou immobilisation (Freeze). Ce système est également impliqué dans les réactions de frustration, c'est-à-dire lorsqu'il existe une absence de récompense attendue. Sur le plan subjectif, l'activation du FFFS provoque des émotions de peur et de panique. Transposée au comportement humain, une hyper-activation du FFFS peut se traduire par une impulsivité émotionnelle, des réactions de colère et une agressivité réactionnelle aux situations de stress ou de frustration, des attaques de panique, ou au contraire des comportements de prostration.

Le BIS (anxiété) est activé en présence de stimuli nouveaux, incertains ou conflictuels. Les stimuli inconnus ou incertains sont classés comme potentiellement menaçants. Ils nécessitent donc un niveau d'analyse plus approfondi impliquant une élévation de l'éveil et du niveau attentionnel. A l'issue de cette analyse les systèmes BAS ou FFFS pourront être activés dans un second temps. Parfois, les stimuli environnementaux peuvent générer des situations conflictuelles co-activant le BIS et le BAS, notamment lorsqu'une prise de risque est nécessaire pour obtenir une récompense (par exemple, en situation sociale, désirer parler à quelqu'un mais avoir peur d'être rejeté). L'activation du BIS enclenche les processus cognitifs permettant de mesurer le rapport bénéfice/risque, facilite la prise de décision, et permet de déclencher une action comportementale : soit l'abandon de la récompense, soit l'initiation d'un comportement d'approche prudent. Il peut également exister des situations de conflits par double activation du BIS ou du BAS. Par exemple, lorsque qu'un individu a le choix entre deux récompenses, et qu'il doit déterminer laquelle sera la plus avantageuse. La crainte de ne pas avoir un gain optimal peut alors s'accompagner d'une anxiété. Dans la vie quotidienne, il peut s'agir d'un choix à effectuer entre deux promotions professionnelles.

L'augmentation des ressources cognitives en lien avec l'activation du *BIS* s'accompagne aussi d'une inhibition de l'activité qui se traduit par un ralentissement comportemental. Cette inhibition liée au BIS ne doit pas être confondue avec le freezing involontaire associé au *FFFS* qui correspond à un état de stupeur avec blocage de l'activité cognitive. Sur le plan subjectif, l'activation du BIS s'accompagne d'une tendance soucieuse, d'un sentiment d'anxiété, et parfois d'une accélération des pensées. L'anxiété généralisée, les ruminations et la culpabilité retrouvées dans les syndromes dépressifs seraient associées à une hyperactivité inadéquate du *BIS*. Sur le plan neurobiologique, l'activité du *FFFS* et du *BIS* serait modulée par la transmission sérotoninergique et noradrénergique et impliquerait le système limbique incluant l'amygdale, l'hippocampe et le cortex cingulaire antérieur.

L'interprétation de la valence aversive ou appétitive des stimuli dépend de nombreux facteurs, et implique la subjectivité de l'individu. Elle est en partie conditionnée par le parcours de vie et les expériences antérieures. D'une façon générale, les sujets à haute sensibilité *FFFS* et *BIS* ont un seuil d'alerte abaissé et sont à risque d'interpréter négativement des stimuli anodins. Cela peut se traduire par des réactions de défenses actives comme des colères inadéquates ou une tendance au pessimisme, à la dévalorisation et à l'insatisfaction.

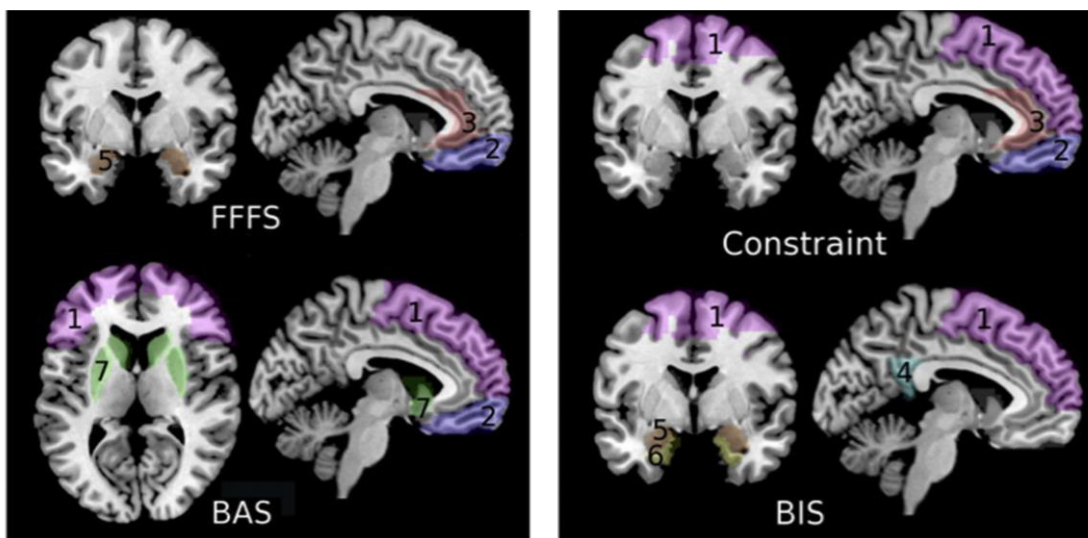
3.2. Contrôle cognitif du BAS, FFFS et BIS

Certains auteurs ont proposé de compléter le modèle de Gray par un quatrième système appelé *constraint* dédié au contrôle comportemental, qui agirait comme modulateur de l'activité du *BAS*, du

FFFS (Carver, 2005). Il exercerait un contrôle inhibiteur sur l'impulsivité de nature émotionnelle (en lien avec le *FFFS*) ou comportementale (en lien avec le *BAS*). Ce réseau serait également lié aux aptitudes à différer les récompenses (Kennis et al., 2013). A l'opposé, il permettrait aussi d'initier des comportements raisonnés en cas d'hypo-activation anormale de ces mêmes systèmes. Le *constraint* et le *BIS* sont deux systèmes inhibiteurs de nature différente mais agissant de concert. L'inhibition comportementale du *BIS* est liée à l'anxiété, tandis que celle du *constraint* repose sur l'attention contrôlée et sur des mécanismes corticaux de type top-down. Sur le plan anatomique ce système serait associé à l'activité des réseaux préfrontaux et cingulaires antérieurs.

3.3. Régions cérébrales impliquées FFFS, BAS, BIS.

Les systèmes motivationnels reposent sur un ensemble intégré de structures cérébrales résumées dans la figure 13 (Kennis et al., 2013).



1: Cortex préfrontal dorso-latéral; 2: Cortex orbito-frontal; 3: Cortex Cingulaire Antérieur; 4: Cortex cingulaire postérieur; 5: Amygdale; 6: Hippocampe; 7: Striatum ventral et dorsal

Figure 13 : Aires cérébrales impliquées dans le FFFS, BIS, BAS et Constraint (Kennis et al., 2013)

4. Systèmes motivationnels et les traits de personnalité

4.1. Cadre général

Les traits de personnalité peuvent se concevoir comme les composantes d'un système motivationnel organisant les comportements dirigés vers un but (Corr et al., 2013). Selon cette approche, les variations d'intensité des traits reflèteraient le niveau de sensibilité des systèmes impliqués dans les comportements d'approche (*BAS*), d'évitement (*BIS* et *FFFS*), ou de contrôle (*constraint*). Dans la

littérature, les théories de la personnalité convergent, pour relier les comportements d'approche à l'Extraversion, et les conduites d'évitement au Névrosisme (Kennis et al., 2013) (Tableau 11).

Systems	BAS	FFFS	BIS	Constraint
<i>Personality Theories:</i>				
<i>Eysenck</i>	Extraversion (agency, affiliation) Psychoticism (impulsive)	Neuroticism (volatility)	Neuroticism (withdrawal)	Psychoticism (inverse relation)
<i>Gray</i>	BAS	FFFS	BIS	
<i>Big Five</i>	Extraversion (agency, affiliation) Openness to experience	Neuroticism (volatility)	Neuroticism (withdrawal)	Agreeableness Conscientiousness
<i>Cloninger</i>	Novelty seeking Reward dependence	Harm avoidance		Persistence Self-directedness
<i>Watson & Tellegen</i>	Positive affect	Negative affect	Negative affect	Constraint

Tableau 11 : Correspondance entre les traits de personnalité définis par différents modèles et les systèmes motivationnels (Kennis et al., 2013)

4.2. Le Névrosisme et l'Extraversion dans le modèle Cybernétique de Deyoung

Comme nous l'avons vu précédemment, l'approche étendue du Big-Five décompose chaque domaine de personnalité en deux sous-domaines appelés aspects (DeYoung et al., 2007). Dans son modèle cybernétique de la personnalité, Deyoung intègre les systèmes motivationnels de Gray pour les mettre en lien avec les aspects de l'Extraversion et du Névrosisme.

4.2.1. Extraversion Assertivité / Extraversion Enthousiasme et BAS

L'Extraversion, à travers ses aspects Assertivité et Enthousiasme reflète la motivation à obtenir une récompense (Wanting), et la sensibilité hédonique (liking). Sur le plan psychologique, une Assertivité élevée se traduit par une augmentation de la volonté, un haut niveau d'agentivité (sentiment d'avoir la capacité d'agir sur le cours des choses), par la tendance à se mettre en avant, et à vouloir prendre l'ascendant. Elle est également associée au leadership. Un haut niveau d'Enthousiasme se manifeste par de l'optimisme et une tendance à éprouver des émotions positives.

4.2.2. Névrosisme-Retrait / Névrosisme-Volatilité et BIS/FFS

Les niveaux des Névrosisme-Retrait et Névrosisme-Volatilité seraient respectivement des manifestations des variations de sensibilité du BIS et du FFFS. Ces deux aspects du Névrosisme se caractérisent par une sensibilité au stress s'exprimant sur deux modalités différentes. Un haut niveau de Névrosisme-Retrait se traduit cliniquement par une internalisation des émotions négatives et s'exprime sous la forme d'une anxiété, d'une timidité, d'une tendance craintive, d'une focalisation sur les productions internes comme les ruminations. Le Névrosisme-Retrait est associé au risque de dépression unipolaire mais pas bipolaire (Quilty et al., 2013). Le Névrosisme-Volatilité est au contraire relié à la tendance à internaliser les émotions négatives. Un niveau élevé de Névrosisme-Volatilité s'exprime sur le plan psychopathologique par une propension colérique et une impulsivité

émotionnelle, comme cela peut s'observer dans les troubles de personnalité émotionnellement labile. Les sujets à haut niveau de Névrosisme-Volatilité auraient tendance à sur-réagir dans les situations de stress en adoptant des comportements d'attaque à visée défensive.

Neuroticism-Withdrawal and Neuroticism-Volatility Differently Influence the Risk of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease

Jean-Michel Dorey^{a,b,c,e,*}, Isabelle Rouch^{c,d}, Catherine Padovan^{a,b}, Nawèle Boublay^b,
Elodie Pongan^c, Bernard Laurent^d, PACO Group, Armin von Gunten^e and Pierre Krolak-Salmon^{b,c}
^a*Aging Psychiatry Unit, University Hospital Le Vinatier, Bron, France*
^b*Brain Dynamics and Cognition, Lyon Neuroscience Research Center, INSERM, CNRS UMR, Lyon, France*
^c*Memory Clinical and Research Center of Lyon (CMRR), Aging Institute I-Vie, University Hospital of Lyon, Villeurbanne, France*
^d*Memory Clinical and Research Center of Saint Etienne (CMRR), Neurology Unit, University Hospital of Saint Etienne, Saint-Etienne, France*
^e*Service of Old Age Psychiatry, Department of Psychiatry, Lausanne University Hospital (CHUV), Lausanne, Switzerland*

Accepted 20 December 2019

Abstract.

Background: Neuroticism is recognized as the personality domain that is most strongly associated with behavioral and psychological symptoms (BPS) of Alzheimer's disease (AD). Two sub-components of neuroticism have been recently isolated. Neuroticism-withdrawal (N-withdrawal) refers to the tendency to internalize negative emotion, whereas neuroticism-volatility (N-volatility) reflect the predisposition to externalize negative emotions.

Objective: The objective of the current study was to investigate the specific influence of these two sub-components of neuroticism on BPS.

Methods: One hundred eighty-seven patients with prodromal or mild AD were drawn from the PACO study (Personalité Alzheimer COmportement). Neuroticism and its facets were assessed at baseline using the NEO-PI-R inventory. N-withdrawal and N-volatility were isolated using a principal component analysis led on the six facets composing neuroticism. BPS were measured with the short version of Neuropsychiatric Inventory (NPI-Q) and collected at baseline, then every 6 months over an 18-month follow-up. Linear mixed-effect analyses were conducted to investigate the association between N-withdrawal, N-volatility, and the severity of BPS over the follow-up.

Results: Mean age of the participant was 79.2 ± 6.5 ; 59% were female; mean MMSE was 24.5 ± 2.5 . Both N-volatility and N-withdrawal were related with the NPI-Q ($p < 0.001$; $p = 0.004$). N-withdrawal was positively associated with anxiety ($p = 0.001$) and depression ($p = 0.002$), while N-volatility was positively related to delusions ($p = 0.004$), agitation/aggression ($p < 0.001$), irritability/volatility ($p = 0.037$), and apathy ($p = 0.021$).

Conclusion: The present study demonstrates that N-volatility and N-withdrawal influence the risk of developing BPS in a different way. These results highlight the relevance of considering sub-components of neuroticism when studying links between personality and BPS.

Keywords: Alzheimer's disease, behavior, dementia, neuroticism, personality

*Correspondence to: Jean-Michel Dorey, Aging Psychiatry Unit & Memory Clinic, University Hospital Le Vinatier, 95 bd

Pinel, 69678, Bron, France. Tel.: +334 37 91 52 49; Fax: +334 37 91 52 44; E-mail: jean-michel.dorey@ch-le-vinatier.fr.

INTRODUCTION

Behavioral and psychological symptoms (BPS) are core manifestations of Alzheimer's disease (AD). They may appear as early as the prodromal stage and tend to worsen as the disease progresses, with significant inter-individual variations [1]. The triggers and causes of BPS are complex, involving neurological, somatic, psychological, and environmental factors. Among these factors, personality is believed to play an important role [2]. Personality is defined as a set of cognitive, affective, and behavioral features stable over time, making one person recognizable among others. Clinical observations and a growing number of publications suggest that differences between individuals as to prior personality could significantly modulate and shape the behavioral expression of AD [3, 4]. Nevertheless, the way in which personality influences BPS remains to be clarified. Some BPS could be the enhanced manifestation of previous personality traits, or reflect inappropriate coping reactions in response to a stress generated by cognitive decline and its consequences. Most studies investigating the links between personality traits and BPS were based on the five-factors model, which provides a description of personality across five broad domains: neuroticism, conscientiousness, extraversion, agreeability, and openness. Neuroticism is recognized as the personality domain that is the most strongly associated with BPS [3]. This domain refers to the tendency to experience emotional instability and negative emotion. Individuals with a high level of neuroticism are more sensitive to minor stressors, tend to interpret day-to-day situations as threatening, feel guiltier or excluded, are more impulsive, and have difficulties in managing their emotions and frustrating situations. In non-cognitively impaired populations, neuroticism was associated with common mental disorders such as depression, anxiety, or substance abuse [5] as well as a number of personality disorders including borderline, avoidant, and dependent personality disorders [6]. In people with dementia, several studies highlighted a relationship between neuroticism and depression, anxiety, aggression, apathy, and psychotic symptoms [7–11]. Most of these studies had a cross-sectional design and were conducted in small populations of patients with advanced dementias, in whom premorbid personality assessment could be subject to bias [3]. Very few investigations have been conducted in mild cognitive impairment of AD and their findings deserve further investigation [12, 13].

Indeed, in the early stage of AD, the personality is still well preserved, and could therefore have a more specific impact on NPS than in later stages. A recent longitudinal survey of almost 2,000 patients with a non-specified dementia diagnosis confirmed the impact of neuroticism on various kind of BPS [14]. To date, a body of evidence in favor of a pathoplastic effect of neuroticism on the behavioral expression of AD have emerged [15]. Nevertheless, it is worthy to note that neuroticism can be viewed as a heterogeneous construct encompassing different psychological phenotypes reflecting vulnerability to stress. The five-factors model posits that personality traits are organized hierarchically, each of the broad domains being composed of distinct sub-domains called facets. These facets reflect more specific patterns of behavioral, emotional, and motivational characteristics than domains. The NEO-PI-R inventory [16], which is one of the most widely used in personality research, distinguishes six facets by domain, but no consensus on the number of facets in each domain has been established [17, 18]. In a research based on factor analytic studies and supported by genetic findings, Deyoung [18] has pointed out the relevance to add an intermediate level between domains and facets. Each Big Five domain can be broken down into exactly two sub-domains labelled aspects of personality and hierarchically located above the facets. The individualization of aspects is of interest because they are believed to be partially supported by distinct genetic bases and specific brain structures and more accurately, reflect the phenotypic variations existing within each of the personality domains [19]. According to this model, neuroticism is composed of two aspects, i.e., neuroticism-withdrawal (N-withdrawal) and neuroticism-volatility (N-volatility). N-withdrawal refers to the tendency to internalize negative emotions and is clinically associated with sadness, ruminations, and anxiety [18, 20, 21]. N-volatility reflects the predisposition to externalize negative emotions and is related to behavioral manifestations such as anger, irritability, or emotional lability [18, 21, 22]. The intensity of these two aspects determines how individuals react in stressful situations such as threats, uncertainties, or adverse life events. There is emerging evidence that the two aspects are related with different types of psychopathology. For example, N-withdrawal was linked to higher risk of depression, while N-volatility has been found to be correlated to bipolar disorder [20, 23].

Previously, we showed that elevated neuroticism predicted severe BPS occurrence, particularly with respect to affective symptoms, sleep disorder, and apathy [4]. The objective of the current investigation was to complete and extend our prior study by exploring the impact of N-volatility and N-withdrawal on BPS. Our analyses have focused only on neuroticism since this domain of personality is the most strongly associated with BPS and psychopathology [3, 5]. We hypothesized that N-withdrawal and N-volatility would differently modulate the behavioral expression of AD. We expect N-withdrawal to be positively associated with depression and anxiety, whereas N-volatility should be positively linked to BPS reflecting impulsiveness as manifested by agitation, aggression, irritability or emotional lability.

METHODS

Participants

The participants were drawn from the prospective PACO cohort (in French: *Personnalité Alzheimer Comportement*) described in detail elsewhere [24]. This cohort was designed to assess prospectively the relationship between premorbid personality and BPS in prodromal or mild AD over an 18-month follow-up. This protocol was approved and reviewed by an ethics committee (Current Control Trial NCT01297140). Before inclusion, all participants gave written informed consent to participate.

In the present study, only participants having filled in the personality questionnaire were enrolled. The inclusion criteria required an age over 50, a Mini-Mental State Examination (MMSE) score >19, the presence of a caregiver close enough to give information concerning the patient, no severe psychiatric history such as bipolar illness or schizophrenia, and no acute or unstable somatic condition. Due to the prospective design, patients should have as little BPS as possible at enrollment. The prevalence of BPS being high from the early stage of AD [1], patients suffering from mild symptoms of depression, apathy, eating disorder, sleep disorder, or anxiety could be included (2.6). We excluded participants taking antipsychotics because these drugs are usually prescribed in case of severe behavioral troubles. Antidepressants, anxiolytics, and acetylcholinesterase inhibitors were collected at inclusion.

At baseline all subjects underwent personality assessment and a comprehensive neuropsychological

battery including MMSE, memory, executive functions, and language evaluation. The diagnosis of probable AD was made by senior physicians (neurologists, geriatricians, or psychiatrists) based on clinical and neuropsychological assessments and brain imaging according to Dubois's criteria [25]. Clinical Dementia Rating (CDR) staging was used to distinguish prodromal AD (CDR=0.5) from mild AD (CDR=1) [26].

Premorbid personality assessment

Premorbid personality was defined as the personality during adulthood up to five years before the onset of cognitive decline. Personality has only been assessed at baseline. Participants were asked to describe their premorbid personality using a computerized self-report version of the revised NEO Personality Inventory (NEO-PI-R) in its French version [16]. It has been previously suggested that premorbid personality self-assessment can be considered reliable in the early stage of AD [27]. The NEO-PI-R inventory covers the five domains of personality and is composed of 240 items rated on a Likert scale ranging from 0 to 4. Each domain is explored by 48 questions allowing to get a raw score ranging from 0 and 192, and each facet is evaluated by 8 questions with a raw score ranging from 0 to 32. In the present study, only measures related to neuroticism and its facets were considered. The facets of neuroticism are labelled anxiety, hostility, depression, self-consciousness, impulsiveness, and vulnerability.

Neuropsychiatric symptoms assessment

BPS were measured at inclusion and then every 6 months during the 18-month follow-up using the shortened form of the Neuropsychiatric Inventory (NPI-Q) [28]. This scale has been validated to provide a brief assessment of BPS in neurological conditions. The NPI-Q was completed based on an interview with the caregivers. It encompasses 12 BPS including delusions, hallucinations, agitation/aggression, depression, anxiety, euphoria, apathy, disinhibition, irritability/lability, aberrant motor behavior, sleep disturbances, and eating disorder. Any of these symptoms is rated from 0 to 3 points on a severity scale (0: no trouble; 1: mild trouble; 2: moderate trouble; 3: severe trouble), with a maximum global score of 36.

Covariates

Age, MMSE, sex, and educational level collected at baseline were used as adjusting covariates in the analyses.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with SPSS version 21 (SPSS Software, Chicago, USA). A p value < 0.05 was considered significant.

Descriptive statistics

Quantitative variables were described using means and standard deviations, and qualitative variables were described using frequencies and percentages. These descriptive statistics were reported for the total, excluded, and included samples, respectively. To evaluate the representativeness of the included sample for PACO, the demographic and clinical characteristics, as well as medication intake, of participants with a personality assessment were compared to those without personality assessment, using chi-square for qualitative variables or independent samples t test for quantitative variables.

The comparisons of NPI scores and sub-scores at baseline and at 18-month follow-up were carried out using two-tailed paired samples t test (BPS present at baseline) or one-tailed one sample t test comparing against the value of zero (BPS absent at baseline).

Identification of the aspects of neuroticism

The six facet scores composing neuroticism were separately entered in a Principal Component Analysis (PCA) with varimax rotation to obtain data reduction loading on two factors. Loadings were considered 'high' if greater than 0.6, 'weak' if lower than 0.4, and otherwise, 'moderate'. Similar cut-offs have been previously proposed in other publications [7]. The compositions of the two factors individualized by the PCA were compared to the previous literature data and considered to be representative of N-withdrawal and N-volatility [18]. Thus, the 2 factors relative to N-withdrawal and N-volatility were used for further analysis.

Association between N-withdrawal, N-volatility, and BPS over the 18 months follow-up

To determine whether N-Withdrawal and N-Volatility predicted BPS over the follow-up, we

examined the association between these two personality parameters and changes of NPI global score and subscores over time. Intercepts and slopes were fitted as random effects, to account for inter-individual differences at 6-months follow-up and different rates of changes in BPS over time. The model included personality parameters (N-Withdrawal and N-Volatility) and time (6 months, 12 months, and 18 months follow-up), and was adjusted for age, sex, education level, and baseline MMSE. The BPS measures at baseline were not included in the analysis because most of the patients had no BPS at that time. N-withdrawal and N-volatility variables were obtained using the factor scores of the PCA.

RESULTS

Samples characteristics

Two hundred and thirty-seven patients with prodromal to mild AD were initially enrolled in the PACO study. Only the 187 patients who had filled in the NEO-PI-R inventory were included in the present analyzes. Out of them, 162 completed the first follow-up, 151 the second, and 149 the third. Table 1 shows the demographic, clinical, and medication characteristics at inclusion in the total PACO sample. Row scores of neuroticism and its facets obtained with the NEO-PI-R are presented in Table 2.

Evolution of BPS between baseline and 18-month follow-up

NPI-Q global score and all BPS subscores significantly increased over time, with the exception of depression whose progression was not significant (cf. Table 3).

Factors extracted using the PCA on neuroticism facets

The two factors extracted from the six facets composing neuroticism had eigen values above 1 (2.48 and 1.57) and together accounted for 67.52% (41.3% and 22.22%) of the variance of neuroticism. The pattern matrix is presented in Table 4. The facets composing each factor exactly fit with composition of N-withdrawal and N-volatility previously described by Deyoung [18–29]. Factor 1, labelled N-withdrawal, was made up of anxiety, depression, self-consciousness, and vulnerability facets (with

Table 1
Characteristics of the total PACO sample at baseline and comparison between study sample and excluded sample

	Total PACO sample (n = 237) Mean (SD)	Excluded sample (n = 50) Mean (SD)	Included sample (n = 187) Mean (SD)	p ¹
Age - y	79.4 (±6.4)	80.52 (±5.8)	9.2 (±6.54)	0.66
Sex				
Women	57.8% (n = 137)	54% (n = 27)	58.8% (n = 110)	0.54
Men	42.2% (n = 100)	46% (n = 23)	41.2% (n = 77)	
Mean MMSE	24.5 (±2.5)	24 (±2.33)	24.58 (±2.39)	0.805
Mean NPI global score	1.69 (±1.49)	1.47 (±1.62)	1.75 (±1.58)	0.455
Diagnosis				
Prodromal AD	65.4% (n = 155)	68% (n = 34)	64.5% (n = 121)	0.66
Mild AD	34.6% (n = 82)	32% (n = 16)	35.5% (n = 66)	
Education level				
<5y	6% (n = 13)	14.3% (n = 5)	4.4% (n = 8)	0.151
5 to 8 y	34.7% (n = 75)	31.4% (n = 11)	35.4% (n = 64)	
8 to 11 y	37.5% (n = 81)	31.4% (n = 11)	38.7% (n = 70)	
>11 y	21.8% (n = 47)	22.9% (n = 8)	21.5% (n = 39)	
Medications				
Antidepressant	25.3% (n = 60)	18% (n = 9)	27% (n = 51)	0.91
Anxiolytic	13.5% (n = 32)	14% (n = 7)	13.4% (n = 25)	0.18
ChEIs	43.5% (n = 103)	30% (n = 15)	47.1% (n = 88)	0.03

SD, standard deviation; MMSE, Mini-Mental State Evaluation; AD, Alzheimer's disease; ChEIs, cholinesterase inhibitors. Values are mean (standard deviation) for quantitative variables and absolute values (percentages) for qualitative variables. ¹Statistical tests: chi-square for qualitative variables and independent-samples *t* test for quantitative variables.

Table 2
Neuroticism's row score and its facets measured at inclusion with the NEO-PI-R in the included sample (n = 187)

Neuroticism and its facets	Mean scores (SD)
Neuroticism (0–196)	79.9 (19)
Anxiety (0–32)	15.32 (5.39)
Hostility (0–32)	12.21 (4.56)
Depression (0–32)	14.86 (4.68)
Self-consciousness (0–32)	14.78 (3.57)
Impulsiveness (0–32)	11.65 (3.74)
Vulnerability (0–32)	11.10 (4.23)

Table 4
Factors loading on neuroticism facets

	Factor 1 N-withdrawal	Factor 2 N-impulsivity
Anxiety	0.778	0.260
Angriness / Hostility	0.354	0.756
Depression	0.758	0.315
Self-Conscientiousness	0.742	0.149
Impulsivity	0.101	0.896
Vulnerability	0.783	0.099

Factors loading above 0.6 are in bold.

Table 3
Mean values of NPI Q scores at baseline and at 18-month follow-up

	NPI-Q mean values (SD)		Test ¹	
	Baseline N = 182	18-month follow-up N = 156	<i>t</i>	<i>p</i>
Delusions	0.00 (0)	0.10 (0.43)	<i>t</i> = 3.15 ²	<i>p</i> = 0.0009
Hallucinations	0.00 (0)	0.03 (0.18)	<i>t</i> = 2.51 ²	<i>p</i> = 0.006
Agitation	0.00 (0)	0.31 (0.69)	<i>t</i> = 5.76 ²	<i>p</i> < 0.0001
Depression	0.36 (0.50)	0.42 (0.77)	<i>t</i> = 1.04 ³	<i>p</i> = 0.15
Anxiety	0.44 (0.55)	0.61 (0.86)	<i>t</i> = 2.75 ³	<i>p</i> = 0.003
Elation	0.00 (0)	0.16 (0.51)	<i>t</i> = 4.03 ²	<i>p</i> < 0.0001
Apathy	0.39 (0.55)	0.85 (0.97)	<i>t</i> = 6.49 ³	<i>p</i> < 0.0001
Disinhibition	0.00 (0)	0.12 (0.44)	<i>t</i> = 3.44 ²	<i>p</i> = 0.0003
Irritability	0.29 (0.46)	0.67 (0.85)	<i>t</i> = 6.09 ³	<i>p</i> < 0.0001
Aberrant motor behavior	0.00 (0)	0.14 (0.49)	<i>t</i> = 3.66 ²	<i>p</i> = 0.0002
Sleep disorders	0.11 (0.32)	0.20 (0.57)	<i>t</i> = 2.18 ³	<i>p</i> = 0.015
Appetite disorders	0.13 (0.35)	0.20 (0.53)	<i>t</i> = 1.75 ³	<i>p</i> = 0.04
NPI-Q global score	1.75 (1.52)	3.80 (3.58)	<i>t</i> = 7.81 ³	<i>P</i> < 0.0001

NPI-Q, Neuropsychiatric Inventory Questionnaire; SD, standard deviation. ¹Comparison of NPI scores between baseline and 18-month follow up. ²One-tailed one sample *t* test. ³Two-tailed paired sample *t* test. Characters in bold are used for results significant at *p* < 0.05.

Table 5
Relationship between N-withdrawal / N-volatility and BPS

NPI symptoms	N-withdrawal ¹		N-volatility ²	
	Estimate (95% CI)	<i>p</i>	Estimate (95% CI)	<i>p</i>
Delusions	0.011 (−0.026 to 0.049)	0.549	0.054 (0.017 to 0.091)	0.004
Hallucinations	0.003 (−0.007 to 0.013)	0.544	0.004 (−0.001 to 0.01)	0.935
Agitation / Aggression	0.132 (−0.046 to 0.072)	0.664	0.107 (0.048 to 0.017)	<0.001
Depression / Dysphoria	0.112 (0.042 to 0.183)	0.002	0.067 (−0.002 to 0.136)	0.058
Anxiety	0.131 (0.054 to 0.201)	0.001	0.037 (−0.038 to 0.111)	0.338
Euphoria	−0.021 (−0.035 to 0.029)	0.203	−0.003 (−0.035 to 0.029)	0.849
Apathy / Indifference	0.032 (−0.05 to 0.117)	0.466	0.098 (0.015 to 0.181)	0.021
Disinhibition	0.003 (−0.036 to 0.042)	0.886	−0.002 (0.040 to 0.036)	0.899
Irritability / Lability	0.055 (−0.025 to 0.135)	0.176	0.084 (0.05 to 0.165)	0.037
Aberrant motor behavior	0.020 (−0.016 to 0.056)	0.27	0.020 (−0.016 to 0.055)	0.273
Sleep disorders	0.077 (0.028 to 0.165)	0.02	0.990 (0.051 to 0.146)	<0.001
Eating disorders	0.074 (0.023 to 0.125)	0.004	0.091 (0.041 to 0.141)	<0.001
NPI-Q global score	0.465 (0.148 to 0.782)	0.004	0.636 (0.32 to 0.95)	<0.001

Mixed linear models adjusted for age, sex, education, and baseline MMSE.

high loading factors > 0.6 for the four facets). Factor 2 identified as N-volatility consisted of angry/hostility and impulsivity facets (with high loading factor > 0.6 for both facets).

Relationship between N-withdrawal, N-volatility, and the evolution of BPS

Linear mixed models were performed to examine the association between N-volatility, N-withdrawal, and BPS including NPI global scores and subscores at 6, 12, and 18 months. The analyses were adjusted for sex, age at inclusion, educational level, and baseline MMSE (cf. Table 5). Higher N-withdrawal was significantly associated with higher NPI-Q global score ($p=0.004$), depression ($p=0.002$), anxiety ($p=0.001$), sleep ($p=0.02$), and eating disorders ($p=0.004$). Higher N-volatility was significantly related to higher NPI-Q global score ($p<0.001$), delusions ($p=0.004$), agitation/aggression ($p<0.001$), apathy ($p=0.02$), irritability/labability ($p=0.037$), sleep ($p<0.001$), and eating disorders ($p<0.001$).

DISCUSSION

The goal of this research was to investigate prospectively the impact of N-withdrawal and N-volatility on BPS risk in patients with AD from prodromal to mild stage. To our knowledge, these personality traits have never been examined in AD. This work completes prior research on the same cohort, which had demonstrated a positive association between elevated neuroticism and the NPI-Q global score as well as sleep disorders, affective and

apathy symptoms [4]. Similarly, our current results show that N-volatility and N-withdrawal are independently related to the worsening of the NPI-Q global score. Moreover, these two aspects influence the typology of BPS in different ways. Thus, N-withdrawal was positively associated with the risk of anxiety and depression, while N-volatility was positively related to the occurrence of delusions, agitation/aggression, irritability/labability, and apathy. Appetite and sleep disorders were linked with both aspects. In our previous study, agitation/aggression, irritability, and delusional ideas were not associated with neuroticism, unlike the aspects underlying neuroticism [4]. This demonstrates that the analysis of the broad domains of the five-factors model can smooth out significant personality features that are only captured when considering lower levels of personality. This observation reinforces the relevance of not limiting personality research to the broad dimensions of the five-factors model alone [20, 23].

Our results clarify the interaction between pre-morbid neuroticism and BPS as they demonstrate that aspects of neuroticism differently influence BPS. Numerous studies have highlighted an association between neuroticism and various BPS, including depression, anxiety, agitation, apathy, delusion, or hallucinations [3, 4, 7, 9, 10, 14]. Nevertheless, BPS previously found to be influenced by neuroticism were different in nature raising questions about the etiological pathways mediating these associations. Our findings suggest that it is possible to group these BPS in a more coherent way after accounting on N-withdrawal and N-volatility.

Unsurprisingly we found a very significant relationship between N-withdrawal and both depressive

and anxious symptoms. N-withdrawal reflects the predisposition to internalize negative emotions such as sadness, ruminations, and feeling of guilt [18, 21, 22]. Links between elevated neuroticism and affective disorders have been well established in adult [5] and elderly population [30]. In AD, the relationship between neuroticism and affective disorders has also been shown by a number of studies [3, 8, 11, 31]. In a study including 208 patients with probable AD, Archer et al. showed an association between neuroticism and anxiety but not with depression [7]. At the facet level, Chatterjee [8] reported that depressive symptoms were linked with an association of facets comprising depressive, anxiety, and self-conscious facets. This combination of facets comes very close to N-withdrawal as defined in our study. Furthermore, recent research in non-cognitively impaired populations revealed that the impact of neuroticism on depression was probably mediated by N-withdrawal, but not N-volatility [20, 23]. Our results suggest that the same is true in AD and promote the interest of considering N-withdrawal when examining affective symptoms.

We had not predicted the link between N-volatility and delusions. In people without any neurocognitive disorder, the relationship between psychotic symptoms and neuroticism have already been stressed. High neurotic individuals with schizotypal traits or suffering from schizophrenia have higher rejection sensitivity or more severe delusions [32, 33]. Moreover, neuroticism is also considered as a contributing factor for minor delusional ideation experienced by individuals without any psychiatric condition [34]. Delusions are common manifestation of AD that may worsen over time [35]. Some studies suggest neuroticism could favor delusional ideas of AD [8, 10]. In line with our results, Chatterjee [8] found a significant association between hostility, a facet encompassed by N-volatility, and delusions. In clinical practice, individuals with hallucinations often experience delusional ideas, but the opposite is not true. Our results indicate that N-volatility specifically influences delusion but not hallucination risk. Individuals with high-levels of N-volatility are hyper-vigilant to negative environmental cues, have higher reactivity to stress, tend to interpret ambiguous or neutral stimuli in a negative way and are more prone to generate negative attributions [21, 22]. Thus, psychological distress induced by AD might accentuate the premorbid negative attribution bias characterizing individuals with high N-volatility and increase the likelihood of delusion emergence.

An interesting finding was the association of N-volatility with agitation/aggression and irritability/lability. Previous research has provided mixed information on the links between personality and these challenging behaviors. For example, agitation, aggression, and impulsivity have been predicted by either a low or a high level of agreeableness [7, 10, 11]. A large prospective study focusing on a population with non-specified dementia found a significant relationship between premorbid neuroticism and uncontrolled temper [14]. People with elevated levels of N-volatility tend to externalize their negative emotion and are characterized by anger, hostility, emotional instability, and impulsivity [21, 22]. Agitation/aggression and irritability/lability in AD are often grouped under the umbrella term of hyperactivity behavior, which may be linked to impulsivity [36]. Impulsivity is a complex construct including various behavioral and emotional manifestations. Whiteside and Lynam [37] identified four different components of impulsivity: sensation-seeking, lack of planning, lack of perseveration, and urgency. Urgency is defined as the tendency to act rashly when experiencing negative emotions. It has been found to load highly on the impulsiveness facet of neuroticism, which is part of N-volatility [37]. Cognitive decline in AD may alter the modulation of emotion-based reactivity and so, may potentiate the impulsive tendency and emotional lability of individuals with high premorbid N-volatility. Agitation/aggression and irritability/lability reported in our study and found to be linked with N-volatility could be a clinical expression of the concept of urgency described by Whiteside and Lynam [37]. Other manifestations of impulsive behavior, such as disinhibition frequently encountered in AD with frontal syndromes could be favored by personality traits such as extraversion, involved with positive emotions and sensation-seeking. A recent meta-analysis demonstrated that impulsivity is modulated by different personality traits including conscientiousness and extraversion [38]. It would therefore be interesting to extend our researches with further analyses accounting for the others domains and their relative sub-components.

Apathy is a common manifestation of AD whose links with personality traits remain unclear. Previous studies have provided controversial findings. High level of extraversion and agreeability have been found to be potentially protective factors against apathy, whereas high openness could have a negative impact [7, 11, 12]. We have previously found that neuroticism could promote the development of

apathy [4]. The current study goes further by revealing that only N-volatility seems to mediate this relationship. At first glance, this finding may seem unexpected and counter-intuitive. Nevertheless, the clinical association between apathy and externalized behaviors, such as uncooperative agitation or anger, have been reported [39]. Apathy and impulsive behavior may share common pathophysiological mechanisms, involving prefrontal brain structures, subcortical regions and limbic motivational loops [40]. Patients with high levels of N-volatility could be more sensible to dysregulation in this system, leading to altered motivational control and to an alternation between apathy and externalizing behaviors.

Neurobiological models of personality may provide other insights. Deyoung [18] drew a parallel between N-volatility, N-withdrawal, and the neurobiological networks governing response to threat and punishment proposed by the revised Gray's reinforcement sensitivity theory [41]. Gray and McNaughton [41] distinguished two brain networks processing aversive stimuli, called Fight-Flight-Freeze System (FFFS) and Behavioral Inhibition System (BIS), respectively. The FFFS, which is activated when a negative cue has been detected, generates defensive behaviors such as escape, freezing, or attack depending on the nature of the stimulus or the imminence of the danger [42]. The activation of this system results in experiencing fear mainly, but also manifests with emotional lability and reactions of anger or aggressiveness. The triggering of the BIS occurs in situations of uncertainty with potential threats requiring an accurate environmental assessment. A sensitive BIS is accompanied by inhibition, increased arousal and is associated with experience of anxiety, worrying and rumination. The level of sensitivity of these systems varies from one individual to another, explaining the differences observed within neuroticism. From this perspective, N-volatility is supposed to reflect the sensitivity of the FFFS, while N-withdrawal should depend on the sensitivity of BIS [18, 22, 42]. In light of these elements, a new understanding of links between neurotic personality, brain networks and BPS could be put forward. Anxiety and depression associated with N-withdrawal could be due to an overactivation of the BIS, while agitation, aggression, irritability, lability, impulsiveness, and delusions associated with N-Volatility could be the behavioral expression of an overactivation of the FFFS. Links between N-Volatility and apathy could be interpreted as an inappropriate freezing behavior, but this hypothesis remains highly speculative

since no big emotional load is usually associated to apathy. The brain structures underlying neuroticism, BIS and FFFS are partly common and rely on distributed areas including, but not exclusively, amygdala, hippocampus, and anterior cingulate cortex [17, 41]. The same brain areas are typically involved in AD [43]. We posit that AD lesions combined with a pre-existing vulnerability of limbic brain structures characterizing individuals with high levels of N-withdrawal or N-volatility would favor the development of specific BPS. Neuroimaging investigations of personality provide additional evidences. Reduced volumes of prefrontal regions, decreased connectivity within the limbic system, and between prefrontal cortex and limbic systems have been linked with neuroticism [44–47]. The extension of AD lesions toward these strategic regions known to be crucial in the top-down regulation of emotions could also potentiate behavioral, emotional, and cognitive deregulation in highly neurotic people and favor the exacerbation of personality predispositions.

Several limitations must be taken into consideration. Personality assessment in context of AD is subject to caution. Indeed, patients with AD have metacognitive impairments that can bias their perception and self-evaluation of their prior personality. Nevertheless, patients with mild AD tend to report their prior personality when asked to describe their current personality due to self-image deficit updating [27]. Patients included in our study were suffering from mild AD; we therefore considered the self-assessment of personality to be reliable. Our method to extract N-withdrawal and N-Volatility from the facets of neuroticism using a PCA can be discussed. Nonetheless, factors of our PCA were relevant with Deyoung's findings [18], reinforcing his assumption of a multi-level hierarchical organization of personality. Due to the study design, only participants with no or mild BPS were included in this research. We cannot therefore conclude to what extent personality influences BPS in beginning AD. Another limitation was the short duration of the longitudinal follow-up, which does not allow determining whether N-withdrawal and N-volatility may have an influence on BPS in patients with advanced AD. Finally, we did not control our statistical analyses on psychotropic drugs. Indeed, the relationship between psychotropic drugs and the intensity BPS is difficult to interpret. Individuals experiencing BPS are more at risk to be prescribed psychotropic medications, so prescriptions could be associated with higher BPS intensity. On the opposite, psychotropic drugs when efficient

could diminish BPS. Previous large studies investigating links between BPS and personality used a similar methodology to ours [7, 11, 12, 14].

The large number of participants included, the prospective design, the diagnosis of AD based on standardized criteria, and the detailed personality assessments are strengths of this study. The originality of our research was to specifically focus on the N-Withdrawal and N-Volatility which have never been explored before.

To conclude, we have found that individuals with mild AD were at risk to develop different types of BPS depending on their level of N-withdrawal or N-volatility. In adulthood high level of neuroticism may be by itself not sufficient to induce psychopathology [48]. AD in highly neurotic individuals may prompt the expression of a latent psychiatric vulnerability hardly expressed over the previous life course. So, some synergy must be considered between neuropathological lesions, environment, psychological status, and personality in the genesis of BPS in AD. Finally, our findings could be relevant to clinical practice. BPS are disabling manifestations that are among the most difficult symptoms to manage in AD. Drug treatments have to be avoided in this frailty population because of the high risk of side effects. Non-pharmacological treatments of BPS are recommended as first-line treatments but their effectiveness is debated. Our study suggests that early personality assessment, with a particular focus on neuroticism and its sub-components, could help to identify individuals at high risk of developing BPS. Therefore, appropriate tailored preventive interventions based on the personality profile could be developed.

ACKNOWLEDGMENTS

The PACO study has been funded by the National French Program of Hospital Clinical Research (Programme Hospitalier de Recherche Clinique National 2009 and 2010), France Alzheimer, Janssen laboratory grants.

Authors' disclosures available online (<https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/19-0884r3>).

REFERENCES

- [1] Hallikainen I, Hongisto K, Välimäki T, Hänninen T, Martikainen J, Koivisto AM (2018) The progression of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease during a five-year follow-up: Kuopio ALSOVA Study. *J Alzheimers Dis* **61**, 1367-1376.
- [2] von Gunten A, Pocnet C, Rossier J (2009) The impact of personality characteristics on the clinical expression in neurodegenerative disorders—a review. *Brain Res Bull* **80**, 179-191.
- [3] Osborne H, Simpson J, Stokes G (2010) The relationship between pre-morbid personality and challenging behaviour in people with dementia: A systematic review. *Aging Ment Health* **14**, 503-515.
- [4] Rouch I, Dorey J-M, Padovan C, Trombert-Paviot B, Benoit M, Laurent B, PACO group (appendix), Boublay N, Krolak-Salmon P (2019) Does personality predict behavioral and psychological symptoms of dementia? Results from PACO Prospective Study. *J Alzheimers Dis* **69**, 1099-1108.
- [5] Kotov R, Gamez W, Schmidt F, Watson D (2010) Linking big personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: A meta-analysis. *Psychol Bull* **136**, 768-821.
- [6] Saulsman LM, Page AC (2004) The five-factor model and personality disorder empirical literature: A meta-analytic review. *Clin Psychol Rev* **23**, 1055-1085.
- [7] Archer N, Brown RG, Reeves SJ, Boothby H, Nicholas H, Foy C, Williams J, Lovestone S (2007) Premorbid personality and behavioral and psychological symptoms in probable Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* **15**, 202-213.
- [8] Chatterjee A, Strauss ME, Smyth KA, Whitehouse PJ (1992) Personality changes in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* **49**, 486-491.
- [9] Gilley DW, Wilson RS, Bienias JL, Bennett DA, Evans DA (2004) Predictors of depressive symptoms in persons with Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* **59**, P75-83.
- [10] Low L-F, Brodaty H, Draper B (2002) A study of premorbid personality and behavioural and psychological symptoms of dementia in nursing home residents. *Int J Geriatr Psychiatry* **17**, 779-783.
- [11] Tabata K, Saijo Y, Morikawa F, Naoe J, Yoshioka E, Kawanishi Y, Nakagi Y, Yoshida T (2017) Association of premorbid personality with behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy bodies: Comparison with Alzheimer's disease patients. *Psychiatry Clin Neurosci* **71**, 409-416.
- [12] Mendez Rubio M, Antonietti JP, Donati A, Rossier J, von Gunten A (2013) Personality traits and behavioural and psychological symptoms in patients with mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* **35**, 87-97.
- [13] Pocnet C, Rossier J, Antonietti J-P, von Gunten A (2013) Personality traits and behavioral and psychological symptoms in patients at an early stage of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **28**, 276-283.
- [14] Sutin AR, Stephan Y, Luchetti M, Terracciano A (2018) Self-reported personality traits are prospectively associated with proxy-reported behavioral and psychological symptoms of dementia at the end of life. *Int J Geriatr Psychiatry* **33**, 489-494.
- [15] Zufferey V, Donati A, Popp J, Meuli R, Rossier J, Frackowiak R, Draganski B, von Gunten A, Kherif F (2017) Neuroticism, depression and anxiety traits exacerbate the state of cognitive impairment and hippocampal vulnerability to Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)* **7**, 107-114.
- [16] Costa PT, McCrae RR (1992) Normal personality assessment in clinical practice: The NEO Personality Inventory. *Psychol Assess* **4**, 5-13.
- [17] Canli T (2008) Toward a neurogenetic theory of neuroticism. *Ann N Y Acad Sci* **1129**, 153-174.

- [18] DeYoung CG, Quilty LC, Peterson JB (2007) Between facets and domains: 10 aspects of the Big Five. *J Pers Soc Psychol* **93**, 880-896.
- [19] Jang KL, Livesley WJ, Vernon PA (1996) Heritability of the big five personality dimensions and their facets: A twin study. *J Pers* **64**, 577-591.
- [20] Allen TA, Carey BE, McBride C, Bagby RM, DeYoung CG, Quilty LC (2018) Big Five aspects of personality interact to predict depression. *J Pers* **86**, 714-725.
- [21] van Doorn RRA, Lang JWB (2010) Performance differences explained by the neuroticism facets withdrawal and volatility, variations in task demand, and effort allocation. *J Res Pers* **44**, 446-452.
- [22] Cunningham WA, Arbuckle NL, Jahn A, Mowrer SM, Abduljalil AM (2010) Aspects of neuroticism and the amygdala: Chronic tuning from motivational styles. *Neuropsychologia* **48**, 3399-3404.
- [23] Quilty LC, Pelletier M, DeYoung CG, Michael Bagby R (2013) Hierarchical personality traits and the distinction between unipolar and bipolar disorders. *J Affect Disord* **147**, 247-254.
- [24] Rouch I, Dorey J-M, Boublay N, Henaff M-A, Dibie-Racoupeau F, Makaroff Z, Harston S, Benoit M, Barrellon M-O, Fédérico D, Laurent B, Padovan C, Krolak-Salmon P, PACO group (2014) Personality, Alzheimer's disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: The PACO prospective cohort study protocol. *BMC Geriatr* **14**, 110.
- [25] 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.
- [26] Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL (1982) A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* **140**, 566-572.
- [27] Rankin KP, Baldwin E, Pace-Savitsky C, Kramer JH, Miller BL (2005) Self awareness and personality change in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* **76**, 632-639.
- [28] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J (1994) The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* **44**, 2308-2314.
- [29] Judge TA, Rodell JB, Klinger RL, Simon LS, Crawford ER (2013) Hierarchical representations of the five-factor model of personality in predicting job performance: Integrating three organizing frameworks with two theoretical perspectives. *J Appl Psychol* **98**, 875-925.
- [30] Canuto A, Giannakopoulos P, Meiler-Mittelau C, Delaloye C, Hermann FR, Weber K (2009) Personality traits influence clinical outcome in day hospital-treated elderly depressed patients. *Am J Geriatr Psychiatry* **17**, 335-343.
- [31] Meins W, Frey A, Thiesemann R (1998) Premorbid personality traits in Alzheimer's disease: Do they predispose to noncognitive behavioral symptoms? *Int Psychogeriatr* **10**, 369-378.
- [32] Lysaker PH, Lancaster RS, Nees MA, Davis LW (2003) Neuroticism and visual memory impairments as predictors of the severity of delusions in schizophrenia. *Psychiatry Res* **119**, 287-292.
- [33] Premkumar P, Onwumere J, Betts L, Kibowski F, Kuipers E (2018) Schizotypal traits and their relation to rejection sensitivity in the general population: Their mediation by quality of life, agreeableness and neuroticism. *Psychiatry Res* **267**, 201-209.
- [34] Larøi F, van der Linden M, DeFruyt F, van Os J, Aleman A (2006) Associations between delusion proneness and personality structure in non-clinical participants: Comparison between young and elderly samples. *Psychopathology* **39**, 218-226.
- [35] Ropacki SA, Jeste DV (2005) Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: A review of 55 studies published From 1990 to 2003. *Am J Psychiatry* **162**, 2022-2030.
- [36] Aalten P, Verhey FRJ, Boziki M, Bullock R, Byrne EJ, Camus V, Caputo M, Collins D, De Deyn PP, Elina K, Frisoni G, Girtler N, Holmes C, Hurt C, Marriott A, Mecocci P, Nobili F, Ousset PJ, Reynish E, Salmon E, Tsolaki M, Vellas B, Robert PH (2007) Neuropsychiatric syndromes in dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* **24**, 457-463.
- [37] Whiteside SP, Lynam DR (2001) The Five Factor Model and impulsivity: Using a structural model of personality to understand impulsivity. *Pers Individ Dif* **30**, 669-689.
- [38] Sharma L, Markon KE, Clark LA (2014) Toward a theory of distinct types of impulsive behaviors: A meta-analysis of self-report and behavioral measures. *Psychol Bull* **140**, 374-408.
- [39] Chow TW, Binns MA, Cummings JL, Lam I, Black SE, Miller BL, Freedman M, Stuss DT, van Reekum R (2009) Apathy symptom profile and behavioral associations in frontotemporal dementia vs dementia of Alzheimer type. *Arch Neurol* **66**, 888-893.
- [40] Sheelakumari R, Bineesh C, Varghese T, Kesavadas C, Verghese J, Mathuranath PS (2019) Neuroanatomical correlates of apathy and disinhibition in behavioural variant frontotemporal dementia. *Brain Imaging Behav*, doi: 10.1007/s11682-019-00150-3
- [41] Gray JA, McNaughton N (2000) *The Neuropsychology of Anxiety*. Oxford University Press.
- [42] Kennis M, Rademaker AR, Geuze E (2013) Neural correlates of personality: An integrative review. *Neurosci Biobehav Rev* **37**, 73-95.
- [43] Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* **82**, 239-259.
- [44] Bjørnebekk A, Fjell AM, Walhovd KB, Grydeland H, Torgersen S, Westlye LT (2013) Neuronal correlates of the five factor model (FFM) of human personality: Multimodal imaging in a large healthy sample. *Neuroimage* **65**, 194-208.
- [45] Jackson J, Balota DA, Head D (2011) Exploring the relationship between personality and regional brain volume in healthy aging. *Neurobiol Aging* **32**, 2162-2171.
- [46] Servaes MN, Geerligs L, Bastiaansen JA, Renken RJ, Marsman J-BC, Nolte IM, Ormel J, Aleman A, Riese H (2017) Associations between genetic risk, functional brain network organization and neuroticism. *Brain Imaging Behav* **11**, 1581-1591.
- [47] Xu J, Potenza MN (2012) White matter integrity and five-factor personality measures in healthy adults. *Neuroimage* **59**, 800-807.
- [48] DeYoung CG, Krueger RF (2018) A cybernetic theory of psychopathology. *Psychol Inquiry* **29**, 117-138.

APPENDIX

The following members of the PACO group participated in the study: MO Barrellon, M Benoit, F Blanc, M Bonnefoy, N Boublay, S Brengarth, MH Coste, B Croisile, M Debray, F Dibie-Racoupeau, JM Dorey,

D Federico, I Gallice, S Gaujard, P Grosmaître, S Harston, MA Hénaff, P Krolak-Salmon, B Laurent, Z Makaroff, H Mollion, O Moreaud, C Padovan, X de Pétigny, P Rebaudet, S Relland, P H Robert, I Roullet Solignac, I Rouch, O Rouaud, F Sellal, C Terrat, A Vighetto.

Corrected Proof

Chapitre 8 : discussion générale

Nous proposons dans cette discussion générale de résumer dans un premier temps les résultats des deux études sur lesquelles repose mon travail de doctorat. La première partie de la discussion portera spécifiquement sur le Névrosisme et la deuxième sur la Conscienciosité et l'Extraversion. Nous aborderons les liens qu'entretiennent ces trois domaines avec les SNP via une approche psychopathologique, et nous présenterons également des hypothèses de compréhension physiopathologiques. En dernière partie nous rappellerons les limites de notre recherche, et la transposition possible de nos conclusions vers une application clinique.

1. Synthèse des résultats

1.1. Étude 1 : Impact délétère du Névrosisme et protecteur de la Conscienciosité

Dans l'étude 1 nous avons démontré le rôle significatif du Névrosisme et de la Conscienciosité sur les SNP, le Névrosisme apparaissant comme un facteur de risque, et la Conscienciosité comme un facteur de protection. L'effet de l'Extraversion est différent selon le type de SNP. L'Ouverture semblait influencer dans une moindre mesure la symptomatologie comportementale et aucun lien n'a été retrouvé avec l'Agréabilité. Le détail des SNP associés aux cinq domaines étudiés est présenté dans le tableau 12.

	Névrosisme	Conscienciosité	Extraversion	Ouverture	Agréabilité
Symptômes Psychotiques		(-)			
Symptômes Affectifs	(+)	(-)	(-)	(-)	
Dyscontrôle comportemental			(+)		
Apathie/Appétit	(+)	(-)			
Sommeil	(+)				
NPI globale	(+)	(-)			

Tableau 12 : Etude 1 - Relation entre les scores de personnalité dans chacun des domaines et l'évolution des SNP.
(+) corrélation positive ; (-) corrélation négative.

1.1.1. Étude 2 : Impact différencié du Névrosisme-Retrait et du Névrosisme-Volatilité

Dans la seconde étude, nous avons analysé de façon plus précise le Névrosisme. Ce domaine de personnalité est plus associé à la psychopathologie en population générale (Kotov et al., 2010), et aux SNP dans la MA, comme nous venions de le confirmer dans l'étude 1. La présentation phénotypique d'un Névrosisme élevé diffère d'un individu à l'autre selon la tendance à internaliser ou externaliser les émotions négatives. L'étude globale du Névrosisme sans tenir compte de ses variations phénotypiques nous paraissait masquer les subtilités cliniques associées à cette dimension (cf chapitre 7). Nous avons donc, dans ce travail complémentaire, étudié le Névrosisme-Retrait et le Névrosisme-Volatilité, et mis en évidence que chacun de ces sous-domaines influençait différemment le risque comportemental. Seuls les troubles du sommeil et de l'appétit apparaissaient non spécifiques d'un trait donné. Une synthèse des résultats est présentée dans le tableau 13.

	Névrosisme-Retrait	Névrosisme-Volatilité
Idées délirantes		(+)
Hallucinations		
Agitation / Agression		(+)
Dépression / Dysphorie	(+)	
Anxiété	(+)	
Euphorie		
Apathie/indifférence		(+)
Désinhibition		
Irritabilité/Labilité		(+)
Comportements moteurs aberrants		
Troubles du sommeil	(+)	(+)
Trouble de l'alimentation	(+)	(+)
NPI Global	(+)	(+)

Tableau 13 : Etude 2 - Relation entre les scores des sous-domaines Névrosisme-Retrait et Névrosisme-Volatilité l'évolution des SNP. (+) corrélation positive ; (-) corrélation négative.

2. Impact du Névrosisme sur les SNP

Un haut niveau de Névrosisme se manifeste par un pessimisme, une plus grande sensibilité au stress et de moins bonnes capacités de contrôle émotionnel.

Dans l'étude 1, nous avons d'abord démontré que les sujets à haut niveau de Névrosisme présentaient un score global de SNP plus sévère. Ces résultats sont conformes aux conclusions de la majorité des publications antérieures (Osborne et al., 2010). Nous avons également mis en évidence que le Névrosisme impactait plus spécifiquement le risque de dépression et d'apathie. D'autres publications avaient précédemment retrouvé des associations identiques, mais avaient aussi souligné des liens significatifs avec un ensemble d'autres manifestations comme l'agitation, l'irritabilité, les hallucinations, ou les idées délirantes (Chatterjee et al., 1992; Archer et al., 2007; Gilley et al., 2004; Low et al., 2002; Tabata et al., 2017; Sutin et al., 2017). Comme nous l'avons exposé en introduction de cette discussion, le Névrosisme est un trait de personnalité au phénotype hétérogène qu'il est possible de subdiviser en deux sous-dimensions : le Névrosisme-Retrait caractérisé par une tendance à internaliser les émotions négatives, et le Névrosisme-Volatilité se manifestant par une tendance à externaliser les émotions négatives (DeYoung et al., 2007). L'hypothèse de notre étude 2 visait à démontrer un impact différencié de ces deux sous dimensions sur les SNP, ce qui fut le cas. En effet, le Névrosisme-Retrait était associé positivement à l'anxiété et à la dépression, tandis que le Névrosisme-Volatilité était corrélé au délire, à l'agitation, à l'irritabilité et à l'apathie. Cette seconde étude, portant sur les sous-domaines du Névrosisme, a donc révélé des associations qui n'existaient pas lors de l'analyse isolée de cette dimension. Au-delà du contexte de notre recherche, nos résultats soulignent l'intérêt d'explorer les traits de niveau inférieur aux dimensions du Big-Five lors des recherches portant sur la personnalité.

2.1. Discussion clinique et psychopathologique

2.1.1. Névrosisme et dépression

2.1.1.1. Comparaison avec la littérature

En population générale, les liens entre dépression, troubles anxieux et niveau de Névrosisme ont été solidement établis (Kotov et al., 2010). Dans le contexte de la MA, les données de la littérature sont également bien étayées (Low et al., 2002; Osborne et al., 2010; Sutin et al., 2017). Les conclusions de notre étude confirment sans surprise les liens unissant Névrosisme et dépression dans le contexte de

la MA débutante. Notre recherche apporte néanmoins des précisions supplémentaires en démontrant que seule la sous-dimension Névrosisme-Retrait est liée à la dépression.

2.1.1.2. Considérations cliniques

Sur le plan conceptuel, Il est important de rappeler qu'un Névrosisme élevé n'est pas pathologique en soi, mais qu'il constitue simplement un marqueur de vulnérabilité (DeYoung and Krueger, 2018). Certains sujets révéleront précocement cette fragilité, d'autres plus tardivement, et d'autres encore jamais. Chez les patients au Névrosisme élevé mais sans antécédent thymique antérieur, le déclin cognitif pourrait constituer un facteur de stress révélateur de cette vulnérabilité latente, favorisant ainsi l'émergence d'authentiques troubles de l'humeur de nature « psychiatrique » au cours de la MA. Par ailleurs, les individus à haut niveau de Névrosisme ont des capacités de coping diminuées, ou inadéquates, en situations de stress (Frølund Pedersen et al., 2016). La MA constitue un facteur de stress majeur soit par effet direct (conscience de la défaillance cognitive, difficulté d'acceptation du diagnostic), soit par effet indirect (mauvaise analyse de l'environnement et mécompréhension des attentes d'autrui causées par la détérioration cognitive). Les symptômes affectifs, anxieux ou dépressifs, observés chez les sujets à haut niveau de Névrosisme pourraient donc être la conséquence de schémas mentaux, et de réactions émotionnelles inadaptées, en réponse au stress généré par la maladie. Par ailleurs, le déclin cognitif lui-même joue très probablement un rôle majeur, en altérant les capacités de contrôle et de monitoring sur les pensées autogénérées, comme les ruminations, le pessimisme, ou le sentiment d'incapacité, avec pour conséquence de majorer les défaillances de coping intrinsèques au Névrosisme.

Sur le plan clinique, la dépression de la personne âgée peut se décliner sous différentes présentations : la forme classique dominée par une tristesse de l'humeur et une anhédonie, et la forme hostile à manifestations comportementales. Dans notre étude, le lien entre Névrosisme-Retrait et dépression pourrait ne concerner que la dépression classique. En effet, l'échelle NPI utilisée pour mesurer les SNP n'est pas suffisamment fine sur le plan psychométrique pour distinguer les différentes formes de dépressions. Nous ne pouvons pas exclure des dépressions hostiles chez les patients avec un profil agité ou irritable inclus dans notre étude. Selon cette hypothèse, la dépression hostile pourrait plutôt être favorisée par le Névrosisme-Volatilité.

2.1.2. Névrosisme et délire

2.1.2.1. Comparaison avec la littérature

Nous avons démontré une association entre Névrosisme et délire liée uniquement au Névrosisme-Volatilité. Dans les populations sans trouble cognitif, des liens entre Névrosisme et symptômes psychotiques ont déjà été mis en évidence. Chez les sujets schizotypiques ou porteurs d'une schizophrénie, un haut niveau de Névrosisme s'accompagne plus fréquemment d'un sentiment de rejet ou d'idées délirantes persistantes (Lysaker et al., 2003; Premkumar et al., 2018). Par ailleurs, chez les individus sans trouble psychiatrique identifié, le Névrosisme pourrait aussi favoriser les symptômes psychotiques mineurs, comme des idées de persécution fugaces (Larøi et al., 2006). Dans le cadre de la MA, les idées délirantes sont fréquentes (Ropacki and Jeste, 2005), mais seules quelques études ont suggéré un impact du Névrosisme sur leur émergence (Osborne et al., 2010). Parmi celles-ci, une publication a trouvé un lien entre la facette « hostilité », intégrée au Névrosisme-Volatilité, et le délire (Chatterjee et al., 1992).

2.1.2.2. Considérations cliniques

En pratique clinique, les patients souffrant de MA avec hallucinations expérimentent la plupart du temps des idées délirantes, mais le contraire n'est pas vrai. Dans notre étude, le Névrosisme-Volatilité est uniquement associé aux délires mais pas aux hallucinations. Cela suggère l'existence d'un processus psychopathologique propre aux délires survenant hors d'un contexte hallucinatoire. Un haut niveau de Névrosisme-Volatilité se caractérise par une hypersensibilité aux stimuli aversifs (cf chapitre 7, Névrosisme-Volatilité et activation du FFFS), et par un risque majoré d'interpréter comme négatifs, des stimuli ambigus ou neutres. Cette analyse erronée des signaux environnementaux, par excès d'attribution négative, pourrait faciliter l'émergence d'idées délirantes dans le contexte de la MA (Cunningham et al., 2010; van Doorn and Lang, 2010).

2.1.3. Névrosisme, agitation/agressivité, et irritabilité

Nos résultats montrent que l'agitation/agressivité et l'irritabilité sont uniquement associées avec le Névrosisme-Volatilité. Les données de la littérature concernant l'impact de la personnalité sur ce type de SNP sont contradictoires (Low et al., 2002; Archer et al., 2007; Tabata et al., 2017). Une étude portant sur une population de 2000 sujets a néanmoins mis en évidence un lien entre comportement impulsif et Névrosisme (Sutin et al., 2017). Les sujets avec un niveau élevé de Névrosisme-Volatilité ont des réactions de colère, d'hostilité, une instabilité émotionnelle, et une impulsivité. L'agitation/agressivité et l'irritabilité sont habituellement regroupées sous une

dimension comportementale plus large appelée troubles du comportement hyperactif, pouvant être reliée à l'impulsivité (Aalten et al., 2007). L'impulsivité est une dimension clinique polymorphe sous tendue par diverses manifestations cognitives, comportementales et émotionnelles variées. Quatre composantes ont été identifiées : « recherche de sensation », « absence de planification », « absence de persévération » et « urgence » (Whiteside and Lynam, 2001). L'«urgence» se définit comme la propension à agir de façon brutale et précipitée en réaction à des éprouvés émotionnels intenses. Elle peut être considérée comme une forme d'impulsivité émotionnelle. Dans une étude menée en population générale, le comportement d'«urgence» était retrouvé corrélé à la facette « impulsivité » intégrée au Névrosisme-Volatilité (Whiteside and Lynam, 2001). Le déclin cognitif de la MA, notamment lorsqu'il existe un déficit des fonctions exécutives, pourrait altérer la modulation des affects et potentialiser l'impulsivité émotionnelle inhérente au Névrosisme-Volatilité.

2.1.4. Névrosisme et apathie

L'apathie est une manifestation très commune de la MA (Aalten et al., 2007). Les liens entre personnalité et apathie sont pour le moment mal établis, avec de nombreuses publications contradictions (Archer et al., 2007; Mendez Rubio et al., 2013; Tabata et al., 2017). Dans l'étude 1, nous avons retrouvé une relation significative entre apathie et Névrosisme. Dans l'étude 2, cette relation apparaissait médiée uniquement par le Névrosisme-Impulsivité. Ce résultat peut paraître surprenant et contre-intuitif. Néanmoins, le syndrome frontal-comportemental, fréquemment rencontré en clinique, associe régulièrement des symptômes négatifs et positifs. Il se définit par une réduction des comportements volontaires auto-initiés (apathie) s'associant à une incapacité à inhiber les automatismes (désinhibition, impulsivité) (Chow et al., 2009). Apathie et impulsivité partagent donc des bases physiopathologiques communes. Les individus avec un haut niveau de Névrosisme-Volatilité pourraient être plus sensibles aux dérégulations des réseaux préfrontaux, ce qui conduirait à une altération du contrôle motivationnel, avec une alternance entre apathie et comportements externalisés.

2.2. Discussion physiopathologique

L'impact du Névrosisme sur les SNP peut se discuter à travers les théories neurobiologiques de la personnalité (Cf Chapitre 7), enrichies par les données récentes de l'imagerie cérébrale.

2.2.1. Rappels brefs sur le FFFS et le BIS

Deyoung établit un parallèle entre Névrosisme-Retrait, Névrosisme-Volatilité, et les systèmes neurobiologiques gouvernant les réponses de l'organisme aux stimuli aversifs (DeYoung, 2015;

DeYoung and Krueger, 2018). Son raisonnement s'appuie sur la « *revised reinforcement theory* » élaborée par Gray (Gray and McNaughton, 2000). Ce dernier distingue deux systèmes impliqués dans la réponse aux stimuli aversifs : d'une part le *Flight-Fight-Freeze System* (FFFS) et d'autre part le *Behavioral Inhibition system* (BAS).

Le FFFS, qui s'active en présence d'un stimulus menaçant, va s'accompagner de réactions défensives destinées à protéger l'organisme. L'activation du FFFS s'accompagne d'un vécu subjectif de peur, ou de panique. Transposée au comportement humain, une hyper-sensibilité de ce système peut se traduire par une impulsivité émotionnelle, par des réactions de colère, par une agressivité réactionnelle aux situations de stress ou de frustration, ou encore, par des attaques de panique.

Le BIS est activé en présence de stimuli nouveaux, incertains ou conflictuels, pouvant être potentiellement menaçants. Cette activation s'accompagne d'une inhibition comportementale, d'une élévation de l'éveil et du niveau attentionnel, et d'une anxiété. L'anxiété généralisée, les ruminations et la culpabilité retrouvées dans les syndromes dépressifs seraient associées à une hyperactivité inadéquate du *BIS*.

Les niveaux de sensibilité du *FFFS* et du *BIS*, en réponse aux stimuli aversifs, connaissent d'importantes variations interindividuelles, et reposeraient sur des bases génétiques. Ils expliqueraient les différences de Névrosisme caractérisant les personnalités. Pour DeYoung, le Névrosisme-Retraît est l'expression phénotypique du niveau de sensibilité du *BIS*, tandis que le Névrosisme-Volatilité serait associé au *FFFS* (DeYoung, 2015).

2.2.2. Hypothèses physiopathologiques

2.2.2.1. Des SNP liés à une hyper-activation du BIS et du FFFS ?

Dans notre recherche, l'existence d'un risque majoré d'anxiété et de dépression chez les individus à haut niveau de Névrosisme-Retraît pourrait être liée à une hyper-activation inadéquate du *BIS*. De même les SNP de type agitation, agressivité, impulsivité, et idées délirantes, retrouvés chez les sujets avec un Névrosisme-Volatilité élevé, pourraient être mis en lien avec une plus grande sensibilité du *FFFS*. Sur le plan théorique, les structures cérébrales du *BIS* et du *FFFS* reposent en partie, mais pas exclusivement, sur un ensemble de régions distribuées au niveau du tronc cérébral et du système limbique comprenant entre-autres l'amygdale, l'hippocampe, et le cortex cingulaire (Gray and McNaughton, 2000)(Cf Chapitre 7). Dans la MA, les mêmes régions cérébrales sont touchées précocement par les lésions neurodégénératives (Braak and Braak, 1991). Nous posons donc l'hypothèse que les lésions de la MA combinées à une sensibilité préexistante du système limbique chez les sujets à haut niveau de Névrosisme-Retraît, ou Névrosisme-Volatilité, favoriseraient l'émergence de SNP spécifiques.

2.2.2.2. Les apports de la neuro-imagerie

Une diminution globale du volume cérébral, du CPFDL (Cortex Pré-Frontal Dorso-Latéral), du COF (Cortex Orbito-Frontal), de l'hippocampe et du cortex cingulaire antérieur, a été retrouvée chez les individus au Névrosisme élevé (Bjørnebekk et al., 2013; DeYoung et al., 2010; Jackson et al., 2011).

Quelques études en SBM (Surface-Based Morphometry) ont relevé au niveau des régions préfrontales et temporales une moindre surface corticale associée au Névrosisme (Bjørnebekk et al., 2013; Riccelli et al., 2017). La surface corticale est considérée comme un reflet du niveau de maturation cérébrale. (Hogstrom et al., 2013; Rakic, 2009). Sa réduction est peut être interprétée comme le marqueur d'une vulnérabilité neuro-développementale associée au Névrosisme (Riccelli et al., 2017).

Enfin, des études par tractographie en tenseur de diffusion ont suggéré qu'un haut niveau de Névrosisme s'accompagnait d'une altération de la connectivité anatomique entre les régions corticales et sous-corticales, touchant en particulier le faisceau unciné reliant le CPFDL et le COF à l'amygdale (Cremers et al., 2010; Xu and Potenza, 2012).

2.2.2.3. Effets combinés d'une vulnérabilité neuro-développementale et des lésions neurodégénératives de la MA ?

Les données issues de l'imagerie étayent l'hypothèse d'une possible vulnérabilité neurologique de nature neuro-développementale associée au Névrosisme, non seulement au niveau du système limbique, mais aussi au niveau des régions préfrontales. Avec l'évolution de la MA, les lésions neurodégénératives ne sont plus circonscrites aux lobes temporaux internes ; elles vont avoir une extension de proximité, en particulier vers le cortex préfrontal (Braak and Braak, 1991). Cette région est impliquée dans la régulation top-down des émotions et des comportements, tandis que les structures du système limbique interviennent dans l'analyse des stimuli émotionnels et dans l'induction des émotions. Chez les sujets indemnes de troubles cognitifs, l'hypersensibilité au stress, et le défaut de contrôle émotionnel, caractérisant le Névrosisme élevé, serait secondaire à un déséquilibre fonctionnel entre les systèmes impliqués dans le contrôle (cortex Préfrontal) et l'induction des émotions (système limbique) (Kenniss et al., 2013). En cas de MA, ce déséquilibre pourrait s'accroître sous l'effet combiné des lésions neurodégénératives et de la vulnérabilité neuro-développementale préexistante, et ainsi augmenter l'intensité des SNP (et peut-être leur précocité). Les perturbations de la connectivité anatomique pourraient aussi contribuer au déséquilibre de la régulation. Par ailleurs, les co-lésions vasculaires étant fréquentes dans la MA (Boublay et al., 2018), une leucoaraiose localisée dans un carrefour stratégique, comme le faisceau unciné, serait à risque d'amplifier le dyscontrôle cognitif sur la sphère émotionnelle.

3. Impact de la Conscienciosité et de l'Extraversion sur les SNP

3.1. Conscienciosité et SNP

La Conscienciosité est relative aux capacités d'organisation, de persévérance, et de planification nécessaire à l'accomplissement des comportements dirigés vers un but.

Sur le plan cognitif, ce domaine de personnalité est considéré comme étant associé aux fonctions exécutives (Higgins et al., 2007). Les sujets à haut niveau de Conscienciosité ont notamment un meilleur contrôle inhibiteur et sont moins sensibles aux interférences (Eisenberg et al., 2014; Sutin, Stephan, Luchetti, et al., 2019). A contrario, les sujets à bas niveau de Conscienciosité ont une tendance impulsive et se laissent plus facilement distraire par les stimulations de l'environnement et les objectifs à court terme.

Dans la littérature ce trait de personnalité est associé à un meilleur état de santé, une plus grande longévité, et à un risque diminué de démence (Santesteban-Echarri et al., 2020; Stephan et al., 2019; Terracciano et al., 2014). De façon surprenante, les études portant sur l'impact de la Conscienciosité sur les SNP aboutissent à des conclusions contrastées (Osborne et al., 2010). Une seule recherche a démontré de façon convaincante son effet positif sur l'intensité totale des SNP, sans parvenir à déterminer un éventuel impact spécifique sur un symptôme donné (Sutin et al., 2017). Notre travail complète les résultats de cette publication en soulignant le rôle protecteur de la Conscienciosité sur les SNP en général, et plus particulièrement sur les symptômes psychotiques et affectifs.

3.1.1. Conscienciosité et symptômes psychotiques

Nous avons démontré qu'un niveau élevé de Conscienciosité diminue le risque de développer des symptômes psychotiques. Cela n'avait jamais été suggéré jusqu'à présent. Dans la MA, les idées délirantes sont souvent la conséquence d'une mauvaise compréhension des relations de cause à effet, en lien avec les troubles mnésiques et l'altération des capacités de jugement. Nous posons l'hypothèse que dans la MA débutante, la préservation de meilleures aptitudes exécutives, caractérisant la Conscienciosité, pourrait favoriser un meilleur maintien du monitoring cognitif sur les pensées inadéquates, et donc limiter leur risque d'évolution vers de véritables idées délirantes.

3.1.2. Conscienciosité et symptômes affectifs

Dans notre étude, la Conscienciosité était aussi associée à une diminution du risque de symptômes affectifs. Plusieurs études convergent pour souligner que les individus consciencieux gèrent plus facilement leurs affects négatifs, et restaurent plus rapidement leur état émotionnel de base après exposition à des situations de stress (Javaras et al., 2012). Dans ce contexte, il a été suggéré que la Conscienciosité s'associe à un meilleur contrôle émotionnel, favorisant ainsi les capacités de coping en situation de stress (Bogg and Roberts, 2004; Chen et al., 2017). Les sujets à haut niveau de Conscienciosité souffrant d'une MA débutante pourraient conserver leurs aptitudes de coping, ce qui limiterait leur risque de présenter des manifestations anxieuses ou dépressives.

3.1.3. Conscienciosité et SNP : apport de la neuro-imagerie

Les liens entre Conscienciosité, symptômes affectifs et idées délirantes, peuvent aussi être discutés à la lumière des données de neuro-imagerie. En population générale, le niveau de Conscienciosité est corrélé positivement au volume du COF et du CPFDL (Chen et al., 2018; DeYoung et al., 2010; Jackson et al., 2011; Kapogiannis et al., 2014). Dans la MA, il a été mis en évidence un lien entre l'atrophie des régions évoquées précédemment et les SNP, en particulier les idées délirantes et la dépression (Boublay et al., 2016, 2020). Au vu de ces éléments, la Conscienciosité via son support neurologique « plus résistant » pourrait constituer un facteur de résilience vis-à-vis des lésions anatomopathologiques.

3.2. Extraversion et SNP

3.2.1. Rappels généraux sur l'Extraversion

L'Extraversion se manifeste par une facilité des contacts sociaux, un comportement proactif, un optimisme et une tendance à éprouver plus facilement, et plus durablement, des émotions positives.

Selon le modèle de Gray, l'Extraversion est l'expression phénotypique du BAS, système motivationnel gouvernant les comportements d'approche en présence de stimuli appétitifs (Gray et al., 2000). Plusieurs études ont confirmé une forte corrélation entre les scores d'Extraversion et le niveau d'activité du BAS (Carver and White, 1994; Quilty et al., 2014). Pour DeYoung, l'Extraversion, est décomposable en deux sous-dimensions appelées Extraversion-Assertivité et Extraversion-Enthousiasme (DeYoung et al., 2007). Ces deux composantes seraient respectivement en lien avec le « wanting » (désir), et le « Liking » (plaisir) (Berridge et al., 2009; Peciña et al., 2006). Le BAS, dont le niveau d'activité détermine la sensibilité individuelle à la récompense, serait plus fortement corrélé au « wanting ».

Les bases neuro-anatomiques de l'Extraversion comprennent le COF, le CPF, le cortex cingulaire antérieur, l'amygdale, le noyau Caudé et le noyau Accumbens, régions entre autres associées aux voies dopaminergiques, et connues pour intervenir dans le système de récompense (Cremers et al., 2011; DeYoung et al., 2010; Stillman et al., 2015).

Dans notre étude l'Extraversion, apparaît à la fois comme un facteur de risque et de protection car associée positivement au dyscontrôle comportemental et négativement aux symptômes affectifs.

3.2.2. Extraversion et dyscontrôle comportemental

En psychopathologie, un niveau élevé d'Extraversion est corrélé aux risques de conduites addictives et à l'impulsivité (Hakulinen, Elovainio, Batty, et al., 2015; Hakulinen, Hintsanen, et al., 2015). Dans notre étude le dyscontrôle comportemental était une dimension composite, incluant l'euphorie, la désinhibition et l'impulsivité. Selon la classification de Whiteside, il existe différentes catégories d'impulsivité (Whiteside and Lynam, 2001). L'impulsivité associée à l'Extraversion serait de type « recherche de sensation », en lien avec une incapacité à inhiber, ou retarder les comportements d'approche en vue d'une récompense. Cette impulsivité comportementale est à distinguer de l'impulsivité émotionnelle, médiée par le Névrosisme-Volatilité, que nous avons évoqué au début de cette discussion. Dans le cadre de la MA, le dyscontrôle comportemental peut être rattaché à la symptomatologie positive caractérisant les syndromes frontaux. Ainsi, les résultats de notre recherche suggèrent une possible continuité entre Extraversion et frontalité positive (la frontalité négative étant l'apathie), qui pourrait être médiée par les substrats cérébraux de l'Extraversion altérés par la MA. Par ailleurs, une étude récente, menée en population générale, a démontré un lien entre l'agentivité (sous-dimension proche de l'assertivité décrite par DeYoung) et le risque psychopathologique incluant la bipolarité et le trouble borderline (Watson et al., 2019). Contrairement au Névrosisme, nous n'avons pas exploré l'impact spécifique des sous-dimensions de l'Extraversion. Néanmoins, nous pouvons émettre l'hypothèse que le lien retrouvé entre l'Extraversion et le dyscontrôle comportemental, pourrait reposer préférentiellement sur la sous-dimension Extraversion-Assertivité associée au réseau du « wanting ».

3.2.3. Extraversion et symptômes affectifs

Dans la littérature, l'Extraversion est considérée comme un facteur protecteur vis-à-vis des troubles de l'humeur en population générale et chez les sujets âgés (Chik et al., 2019; Hakulinen, Elovainio, Pulkki-Råback, et al., 2015). Dans le cadre de la MA, les données sont contrastées. Une publication portant sur 400 patients n'a objectivé aucun lien avec la dépression (Gilley et al., 2004), tandis

qu'une autre souligne son effet protecteur (Sutin et al., 2017). Les résultats de notre étude qui révèlent une association positive entre Extraversion et dépression, sont cohérents avec la clinique, et complètent les données de la littérature. Les causes des syndromes dépressifs dans la MA sont multifactorielles. L'anosognosie, qui est une perturbation de la métacognition, se manifeste par une indifférence ou une non conscience des déficits causés par la maladie. Il a été démontré que les patients MA anosognosiques sont moins à risque de dépression (Mograbi and Morris, 2014). Par ailleurs, l'anosognosie appartient au tableau de la symptomatologie frontale. Si l'Extraversion favorise l'émergence d'une frontalité, comme évoqué dans le paragraphe précédent, le faible taux de dépression chez les extravertis pourrait en être la conséquence. Enfin, la symptomatologie dépressive, dans sa présentation habituelle se traduit par un excès d'émotion négative. En se basant sur le modèle de Deyoung, nous supposons que le lien négatif entre Extraversion et dépression, pourrait reposer essentiellement sur la sous-dimension Extraversion- Enthousiasme, associée au réseau du « liking ».

4. Discussion méthodologique

4.1. Points forts

Les précédentes publications examinant l'impact de la personnalité sur les SNP, souffraient de limitations méthodologiques rendant difficile la généralisation de leurs conclusions : inclusion de patients aux stades sévères, hétérogénéité des évaluations de personnalité, manque de précision dans les critères diagnostiques, faiblesse des effectifs inclus.

Dans le cadre du protocole PACO, nous avons souhaité mieux contrôler ces faiblesses :

- inclusion d'un nombre important de participants (N=217),
- MA prodromale ou légère diagnostiquée sur la base d'une évaluation neuropsychologique complète, combinée à la neuro-imagerie, et parfois aux bio-marqueurs du liquide céphalo-rachidien,
- évaluation exhaustive de la personnalité à l'aide de l'échelle NEO-PI-R, réalisée par des examinateurs expérimentés (psychiatres ou psychologue),
- suivi longitudinal tous les six mois, permettant de recueillir un nombre important et répété de variables comportementales.

4.2. Limitations

La MA s'accompagne de modifications de la personnalité (Lykou et al, 2013). Son auto-évaluation, même au stade débutant peut donc être sujette à caution, le risque étant de confondre la personnalité actuelle et la personnalité antérieure. Néanmoins, une étude visant à quantifier les modifications de la personnalité au cours de la MA, a démontré que les patients parviennent difficilement à réactualiser leur représentation d'eux-mêmes, et qu'ils tendent naturellement à se décrire tels qu'ils étaient auparavant (Rankin et al., 2005)

Notre méthode indirecte d'évaluation du Névrosisme-Retrait et Névrosisme-Volatilité à partir d'analyses factorielles portant sur les six facettes du Névrosisme peut être discutée. Néanmoins, les deux facteurs que nous avons retrouvés, regroupant pour le premier les facettes « hostilité », « impulsivité », et pour le deuxième les facettes « Anxiété », « dépression », « timidité » et « vulnérabilité », coïncident exactement avec ceux mis en évidence par Deyoung dans son étude de validation (Deyoung et al., 2007). Nous considérons donc que notre recherche consolide, en ce qui concerne le Névrosisme, la validité du modèle du Big-Five étendu proposé par Deyoung.

Bien que des tendances se dessinaient, nos analyses statistiques reposant sur des modèles mixtes n'ont pas permis de mettre en évidence d'interactions significatives entre traits de personnalité, temps, et SNP. La mise en évidence d'une interaction temps X personnalité aurait signifié l'existence d'une potentialisation entre ces deux variables. La durée brève du suivi longitudinal a probablement limité la puissance statistique de l'étude.

Enfin, nos analyses n'ont pas été contrôlées sur la prise de psychotropes. Il s'agissait d'un choix volontaire, car l'association entre psychotrope et SNP peut se faire dans deux directions opposées. En effet, les sujets avec des SNP sévères sont plus à risque de recevoir des psychotropes. A contrario, une éventuelle efficacité des psychotropes peut diminuer fortement les SNP. De nombreuses recherches antérieures ont procédé avec la même méthodologie

5. Perspectives cliniques

les SNP sont des manifestations complexes avec des conséquences préjudiciables sur les patients, les aidants familiaux et les professionnels (Gilhooly et al., 2016). Leur prise en charge repose en priorité sur les interventions non-médicamenteuses. Le recours aux psychotropes doit être limité en raison de leurs effets secondaires. Si les facteurs de personnalité influencent les SNP, leur prise en considération pourrait avoir un intérêt pour améliorer la qualité de la prise en charge des patients

Nous avons souligné que les études portant sur de larges populations insistent sur la stabilité temporelle de la personnalité. Dans ce contexte, les mesures de prévention primaires pourraient sembler inutiles. Néanmoins, des aménagements à l'échelle individuelle, sans redessiner pour autant l'organisation hiérarchique des traits, sont possibles (cf chapitre 4). Une revue systématique récente, portant sur plus de 200 études, a objectivé que les psychothérapies, tous types confondus, pouvaient améliorer durablement la stabilité émotionnelle (Roberts et al., 2017).

La prise en compte de la personnalité au moment du diagnostic est également primordiale. Elle pourrait permettre de mieux anticiper les patients à risque d'évolution comportementale défavorable, afin d'organiser des mesures d'accompagnement pour les patients, mais aussi à destination des aidants : renforcement des aides, mise en place d'un réseau de soins, consultations de suivi à un rythme plus rapproché...

Les techniques de soins non médicamenteuses doivent être proposées en première intention en dépit du faible niveau de preuve concernant leur efficacité (HAS, 2007). La méthodologie pour évaluer ces techniques s'expose à des écueils. Les groupes contrôles et témoins sont souvent « standardisés » sur des paramètres neurologiques (type de TNC et de SCPD, stade évolutif), ou socio-culturels (âge, sexe, niveau d'éducation). Ils n'intègrent que rarement les facteurs propres aux individus, et notamment leur personnalité. Ainsi, les capacités d'interaction dans un groupe ne sont pas les mêmes entre une personne introvertie ou extravertie. Selon les personnalités, une même thérapie de type psychosociale pourra être rassurante ou au contraire angoissante et favoriser des SNP. Dans l'avenir, il serait intéressant de contrôler l'efficacité des approches non médicamenteuses sur les profils de personnalité afin de mieux cibler leurs indications (Kolanowski et al., 2011). Dans une étude récente, nous avons par exemple montré que la personnalité modulait l'efficacité des interventions à médiation artistique sur la douleur dans la MA (Rouch et al., 2018).

Enfin, le Névrosisme est un facteur de risque essentiel, aussi bien pour les troubles psychopathologiques de l'adulte que pour les SNP. La survenue de SNP chez les patients à haut niveau de Névrosisme doit faire suspecter une décompensation psychiatrique associée. Si aucun psychotrope n'est validé pour les SNP, ils ont leur indication pour les affections psychiatriques. Identifier une possible composante psychiatrique aux SNP, en lien avec un haut niveau de Névrosisme, permettrait de mieux cibler d'éventuels traitements médicamenteux.

Conclusion

Les résultats de notre recherche confirment un lien entre personnalité et typologie des SNP dans la MA débutante. Ces conclusions ne peuvent cependant pas être extrapolées aux formes sévères de la maladie. Lorsque les lésions anatomopathologiques sont étendues, le poids de la personnalité sur les SNP diminue probablement.

Les associations que nous avons mises en évidence concernant l'effet du Névrosisme, de la Conscienciosité, et de l'Extraversion sont très cohérentes cliniquement. Les SNP observés semblent s'inscrire dans la continuité des traits de personnalité antérieurs, laissant supposer que la MA favorise l'exacerbation des dispositions comportementales et psycho-affectives pré-morbides.

Le Névrosisme élevé apparaît comme un facteur favorisant probable de SNP. Ce résultat est en concordance avec nos hypothèses et les conclusions des publications précédentes. Il a été démontré, que la prévalence des troubles psychopathologiques est plus importante chez les sujets à haut niveau de Névrosisme. Dans cette population particulière, la MA pourrait favoriser l'éclosion tardive de véritables affections psychiatriques. Selon cette hypothèse, certains SNP seraient donc à considérer comme des comorbidités et non uniquement comme des complications de la MA.

Par ailleurs, notre recherche est la première à mettre en évidence un effet différencié des sous-dimensions Névrosisme-Retrait et Névrosisme-Volatilité. Les SNP associés à ces traits de personnalité pourraient reposer sur des fondements psychopathologiques et neurobiologiques en partie distincts. Cette piste mériterait des explorations complémentaires, notamment en neuro-imagerie.

La Conscienciosité élevée apparaît clairement comme un facteur de protection vis-à-vis des SNP, contrairement aux précédentes données de la littérature dont les résultats étaient contradictoires. Cet effet bénéfique était néanmoins attendu, puisque ce trait de personnalité est associé positivement à nombreux marqueurs de santé physique ou mentale. Il a notamment été démontré son impact positif sur la qualité du vieillissement cognitif.

Jusqu'à présent, peu de données étaient disponibles concernant l'Extraversion. D'après nos résultats ce trait apparaît à la fois comme un facteur de risque et un facteur de protection. Ces conclusions ne sont pas contradictoires. Les extravertis pourraient être plus à risque de développer une frontalité (dyscontrôle comportemental) d'où leur risque diminué de dépression (par anosognosie).

La nature des liens unissant personnalité et expression comportementale de la MA est depuis longtemps débattue. Les points abordés dans notre discussion suggèrent indirectement que les facteurs psychologiques, neurologiques et neurodégénératifs sont indissociables. Dans notre partie théorique nous avons rappelé que les traits de personnalité reposent sur des bases biologiques génétiques, mais que l'expression de la personnalité est conditionnée par l'interaction de l'individu

avec son environnement. Les SNP observés dans la MA sont probablement, pour certains, en lien avec des stratégies de coping inadaptées, héritées de schémas mentaux conditionnés par l'expérience et le parcours de vie de la personne. En revanche, d'autres SNP pourraient être favorisés par les prédispositions biologiques individuelles. Les études en neuro-imagerie, qui suggèrent des organisations cérébrales variant selon les personnalités, apportent des éléments de réflexion. Ainsi, un Névrosisme élevé pourrait être la traduction phénotypique d'une organisation-neuro développementale particulière, conférant une plus grande vulnérabilité vis-à-vis des lésions de la MA (diminution du volume et des surfaces corticales dans des régions cérébrales stratégiques). A contrario, les bases cérébrales de la Conscienciosité pourraient permettre une meilleure résistance face au processus neurodégénératif. Cette hypothèse est confortée par les données anatomopathologiques d'une étude ayant démontré qu'à niveau de lésions identiques, les sujets à haut niveau Conscienciosité avaient un moindre risque d'exprimer cliniquement la MA que les sujets à haut niveau de Névrosisme (Terracciano et al., 2013). Ces éléments interrogent sur le rôle de la Conscienciosité comme facteur de résilience aussi bien psychologique que neurologique vis-à-vis de la MA.

Bibliographie

Aalten P, Verhey FRJ, Boziki M, et al. (2007) Neuropsychiatric Syndromes in Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 24(6): 457–463.

Ackerman PL and Heggestad ED (1997) Intelligence, personality, and interests: evidence for overlapping traits. *Psychological Bulletin* 121(2): 219–245.

Aiken-Morgan AT, Bichsel J, Allaire JC, et al. (2012) Personality as a Source of Individual Differences in Cognition among Older African Americans. *Journal of Research in Personality* 46(5).

Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, 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 Alzheimer's Association* 7(3).

Allen TA, Carey BE, McBride C, et al. (2018) Big Five aspects of personality interact to predict depression. *Journal of Personality* 86(4): 714–725. DOI: 10.1111/jopy.12352.

Allport GW (1937) *Personality: a psychological interpretation*. New York: Holt and Company.

Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, et al. (2017) Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Translational Psychiatry* 7(5): e1117

Anusic I and Schimmack U (2016) Stability and change of personality traits, self-esteem, and well-being: Introducing the meta-analytic stability and change model of retest correlations. *Journal of Personality and Social Psychology* 110(5): 766–781.

Archer N, Brown RG, Boothby H, et al. (2006) The NEO-FFI is a reliable measure of premorbid personality in patients with probable Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 21(5): 477–484.

Archer N, Brown RG, Reeves SJ, et al. (2007) Premorbid personality and behavioral and psychological symptoms in probable Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 15(3): 202-213.

Ashford JW, Shih WJ, Coupal J, et al. (2000) Single SPECT measures of cerebral cortical perfusion reflect time-index estimation of dementia severity in Alzheimer's disease. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine* 41(1): 57–64.

Auguste N, Federico D, Dorey J-M, et al. (2006) [Role of personality, familial environment, and severity of the disease on the behavioral and psychological symptoms of dementia]. *Psychologie & Neuropsychiatrie Du Vieillissement* 4(3): 227–235.

Baker TJ and Bichsel J (2006) Personality predictors of intelligence: Differences between young and cognitively healthy older adults. *Personality and Individual Differences* 41(5): 861-871.

Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, et al. (2015) Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 11(6): 718–726.

- Bautrant T, Grino M, Peloso C, et al. (2018) Impact of Environmental Modifications to Enhance Day-Night Orientation on Behavior of Nursing Home Residents With Dementia. *Journal of the American Medical Directors Association* 20(3): 377-381.
- Benedetto P (2008) Chapitre 1. Le concept de personnalité. In: *Psychologie de la personnalité. Ouvertures sociologiques*. Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur, pp. 7–22. Available at: <https://www.cairn.info/psychologie-de-la-personnalite--9782804156824-p-7.htm>.
- Benoit M, Brocker P, Clement J-P, et al. (2005) [Behavioral and psychological symptoms in dementia: description and management]. *Revue Neurologique* 161(3): 357–366.
- Benoit M, Berrut G, Doussaint J, et al. (2012) Apathy and depression in mild Alzheimer’s disease: a cross-sectional study using diagnostic criteria. *Journal of Alzheimer’s disease: JAD* 31(2): 325–334.
- Berg AI and Johansson B (2014) Personality Change in the Oldest-Old: Is It a Matter of Compromised Health and Functioning? *Journal of Personality* 82(1): 25–31.
- Berridge KC, Robinson TE and Aldridge JW (2009) Dissecting components of reward: ‘liking’, ‘wanting’, and learning. *Current Opinion in Pharmacology* 9(1): 65–73.
- Billstedt E, Skoog I, Duberstein P, et al. (2014) A 37-year prospective study of neuroticism and Extraversion in women followed from mid-life to late life. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 129(1): 35–43.
- Bjørnebekk A, Fjell AM, Walhovd KB, et al. (2013) Neuronal correlates of the five factor model (FFM) of human personality: Multimodal imaging in a large healthy sample. *NeuroImage* 65: 194–208.
- Bogg T and Roberts BW (2004) Conscientiousness and health-related behaviors: a meta-analysis of the leading behavioral contributors to mortality. *Psychological Bulletin* 130(6): 887–919.
- Borgatta EF (1964) The structure of personality characteristics. *Behavioral Science* 61: 8–17.
- Boublay N, Schott AM and Krolak-Salmon P (2016) Neuroimaging correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer’s disease: a review of 20 years of research. *European Journal of Neurology* 23(10): 1500–1509.
- Boublay N, Fédérico D, Pesce A, et al. (2018) Study protocol on Alzheimer’s disease and related disorders: focus on clinical and imaging predictive markers in co-existing lesions. *BMC geriatrics* 18(1): 280.
- Boublay N, Bouet R, Dorey J-M, et al. (2020) Brain Volume Predicts Behavioral and Psychological Symptoms in Alzheimer’s Disease. *Journal of Alzheimer’s disease: JAD*. DOI: 10.3233/JAD-190612.
- Bouchard TJ and Loehlin JC (2001) Genes, evolution, and personality. *Behavior Genetics* 31(3): 243–273.
- Boyle LL, Lyness JM, Duberstein PR, et al. (2010) Trait Neuroticism, Depression, and Cognitive Function in Older Primary Care Patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 18(4): 305–312.
- Braak H and Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathologica* 82(4): 239–259.

- Braak H and Braak E (1997) Frequency of stages of Alzheimer-related lesions in different age categories. *Neurobiology of Aging* 18(4): 351–357. DOI: 10.1016/s0197-4580(97)00056-0.
- Bradley KM, O’Sullivan VT, Soper NDW, et al. (2002) Cerebral perfusion SPET correlated with Braak pathological stage in Alzheimer’s disease. *Brain: A Journal of Neurology* 125(Pt 8): 1772–1781.
- Brandt J, Campodonico JR, Rich JB, et al. (1998) Adjustment to residential placement in Alzheimer disease patients: does premorbid personality matter? *International Journal of Geriatric Psychiatry* 13(8): 509–515.
- Browne CJ and Shlosberg E (2006) Attachment theory, ageing and dementia: a review of the literature. *Aging & Mental Health* 10(2): 134–142.
- Buée-Scherrer V and Goedert M (2002) Phosphorylation of microtubule-associated protein tau by stress-activated protein kinases in intact cells. *FEBS letters* 515(1–3): 151–154.
- Carver CS (2005) Impulse and constraint: perspectives from personality psychology, convergence with theory in other areas, and potential for integration. *Personality and Social Psychology Review: An Official Journal of the Society for Personality and Social Psychology, Inc* 9(4): 312–333.
- Carver CS and White TL (1994) Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology* 67(2): 319–333.
- Casanova MF, Starkstein SE and Jellinger KA (2011) Clinicopathological correlates of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Acta Neuropathologica* 122(2): 117–135.
- Caselli RJ, Dueck AC, Locke DEC, et al. (2016) Impact of Personality on Cognitive Aging: A Prospective Cohort Study. *Journal of the International Neuropsychological Society* 22(7): 765–776.
- Catell RB (1943) The description of personality: basis traits resolved into clusters. *Journal of Abnormal and Social Psychology* 38: 476–506.
- Chapman B, Duberstein P, Tindle HA, et al. (2012) Personality Predicts Cognitive Function Over 7 Years in Older Persons. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 20(7): 612–621.
- Chapman BP, Huang A, Peters K, et al. (2019) Association Between High School Personality Phenotype and Dementia 54 Years Later in Results From a National US Sample. *JAMA Psychiatry* oct (16).
- Chatterjee A, Strauss ME, Smyth KA, et al. (1992) Personality changes in Alzheimer’s disease. *Archives of Neurology* 49(5): 486–491.
- Chen C, Mao Y, Luo J, et al. (2018) Regional Gray Matter Volume Mediates the Relationship Between Conscientiousness and Expressive Suppression. *Frontiers in Human Neuroscience* 12: 301.
- Chen S, Chen C, Yang J, et al. (2017) Trait self-consciousness predicts amygdala activation and its functional brain connectivity during emotional suppression: an fMRI analysis. *Scientific Reports* 7(1): 117.

- Chik JDW, Poon TK and Ng RMK (2019) Five Personality Traits in Late-onset Depression in Hong Kong. *East Asian Archives of Psychiatry: Official Journal of the Hong Kong College of Psychiatrists = Dong Ya Jing Shen Ke Xue Zhi: Xianggang Jing Shen Ke Yi Xue Yuan Qi Kan* 29(3): 81–86.
- Chopik WJ and Kitayama S (2018) Personality change across the life span: Insights from a cross-cultural, longitudinal study. *Journal of Personality* 86(3): 508–521.
- Chow TW, Binns MA, Cummings JL, et al. (2009) Apathy symptom profile and behavioral associations in frontotemporal dementia vs dementia of Alzheimer type. *Archives of Neurology* 66(7): 888–893.
- Clare L and Woods RT (2008) *Handbook of the Clinical Psychology of Ageing*. Chichester, England; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons. Available at: http://www.123library.org/book_details/?id=5097.
- Cloninger CR, Svrakic DM and Przybeck TR (1993) A psychobiological model of temperament and character. *Archives of General Psychiatry* 50(12): 975–990.
- Corr PJ, DeYoung CG and McNaughton N (2013) Motivation and Personality: A Neuropsychological Perspective: Motivation and Personality. *Social and Personality Psychology Compass* 7(3): 158–175.
- Costa Jr. PT (1991) Clinical Use of the Five-Factor Model: An Introduction. *Journal of Personality Assessment* 57(3): 393–398.
- Costa PT (2018) Personality Across the Life Span. *Ann Rev Psychol* 170: 423–448.
- Costa PT and McCrae RR (1985) *The NEO Personality Inventory Manual*. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources.
- Costa PT and McCrae RR (1992) Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual. Psychological Assessment Resources.
- Costa PT and Rolland J-P (2012) Le modèle à 5 facteurs et l'utilisation du NEO-PI-R en Pratique Psychiatrique: Elsevier Masson.
- Costa PT, McCrae RR and Roland JP (1998) Manuel de l'inventaire NEO PI-R. Paris: ECPA.
- Cremers H, van Tol M-J, Roelofs K, et al. (2011) Extraversion is linked to volume of the orbitofrontal cortex and amygdala. *PLoS One* 6(12): e28421.
- Cremers HR, Demenescu LR, Aleman A, et al. (2010) Neuroticism modulates amygdala-prefrontal connectivity in response to negative emotional facial expressions. *NeuroImage* 49(1): 963–970.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. (1994) The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44(12): 2308–2314.
- Cunningham WA, Arbuckle NL, Jahn A, et al. (2010) Aspects of neuroticism and the amygdala: Chronic tuning from motivational styles. *Neuropsychologia* 48(12): 3399–3404.
- Curtis RG, Windsor TD and Soubelet A (2015) The relationship between Big-5 personality traits and cognitive ability in older adults - a review. *Neuropsychology, Development, and Cognition. Section B, Aging, Neuropsychology and Cognition* 22(1): 42–71.

- de Paula V de JR, Guimarães FM, Diniz BS, et al. (2009) Neurobiological pathways to Alzheimer's disease: Amyloid-beta, TAU protein or both? *Dementia & Neuropsychologia* 3(3): 188–194.
- De Riva V, Galloni E, Marcon M, et al. (2014) Analysis of combined CSF biomarkers in AD diagnosis. *Clinical Laboratory* 60(4): 629–634.
- DeYoung CG (2006) Higher-order factors of the Big Five in a multi-informant sample. *Journal of Personality and Social Psychology* 91(6): 1138–1151.
- DeYoung CG (2015) Cybernetic Big Five Theory. *Journal of Research in Personality* 56.
- DeYoung CG (n.d.) Personality neuroscience and the biology of traits. *Social and Personality Psychology Compass*: 1165–1180.
- DeYoung CG and Clark R (2012) The gene in its natural habitat: The importance of gene–trait interactions. *Development and Psychopathology* 24(4): 1307–1318.
- DeYoung CG and Krueger RF (2018a) A Cybernetic Theory of Psychopathology. *Psychological Inquiry* 29(3): 117–138.
- DeYoung CG and Krueger RF (2018b) A Cybernetic Theory of Psychopathology. *Psychological Inquiry* 29(3): 117–138.
- DeYoung CG, Quilty LC and Peterson JB (2007) Between facets and domains: 10 aspects of the Big Five. *Journal of Personality and Social Psychology* 93(5): 880–896.
- DeYoung CG, Hirsh JB, Shane MS, et al. (2010) Testing predictions from personality neuroscience. Brain structure and the big five. *Psychological Science* 21(6): 820–828.
- Digman JM (1997) Higher-order factors of the Big Five. *Journal of Personality and Social Psychology* 73(6): 1246–1256.
- Digman JM and Takemoto-Chock NK (1981) Factors In The Natural Language Of Personality: Re-Analysis, Comparison, And Interpretation Of Six Major Studies. *Multivariate Behavioral Research* 16(2): 149–170.
- Dorey JM and Padovan C (2012) Personnalité, pathologies cognitives et troubles du comportement : un continuum ? *Lettre du psychiatre* 5: 26-29.
- Dorey JM, Beauchet O, Thomas Antérion C, et al. (2008) Behavioral and psychological symptoms of dementia and bipolar spectrum disorders: review of the evidence of a relationship and treatment implications. *CNS spectrums* 13(9): 796–803.
- Dorey JM, Herrman M, Schuster JP, von Gunten A, Lepetit A. (2019) Stratégies thérapeutiques des troubles psychocomportementaux dans les troubles neurocognitifs de la personne âgée. *EMC-Psychiatrie* 16(4): 1-13.
- Dotson VM, Beydoun MA and Zonderman AB (2010) Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology* 75(1): 27-34.
- Dramé M, Lang P-O, Jolly D, et al. (2012) Nursing home admission in elderly subjects with dementia: predictive factors and future challenges. *Journal of the American Medical Directors Association* 13(1):

83.e17–20.

Dubois B, Touchon J, Portet F, et al. (2002) “Les 5 mots”, épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d’Alzheimer. *Press Med* 31: 1696-1699.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. (2007a) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer’s disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet. Neurology* 6(8): 734–746. DOI: 10.1016/S1474-4422(07)70178-3.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. (2007b) Research criteria for the diagnosis of Alzheimer’s disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *The Lancet. Neurology* 6(8): 734–746.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. (2010) Revising the definition of Alzheimer’s disease: a new lexicon. *The Lancet. Neurology* 9(11): 1118–1127.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. (2014) Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer’s disease: the IWG-2 criteria. *The Lancet Neurology* 13(6): 614–629.

Duyckaerts C, Benneceb M, Grignon Y, et al. (1997) Modeling the relation between neurofibrillary tangles and intellectual status. *Neurobiology of Aging* 18(3): 267–273.

Eisenberg N, Duckworth AL, Spinrad TL, et al. (2014) Conscientiousness: origins in childhood? *Developmental Psychology* 50(5): 1331–1349.

Engelborghs S, Vloeberghs E, Le Bastard N, et al. (2008) The dopaminergic neurotransmitter system is associated with aggression and agitation in frontotemporal dementia. *Neurochemistry International* 52(6): 1052–1060.

Feast A, Moniz-Cook E, Stoner C, et al. (2016) A systematic review of the relationship between behavioral and psychological symptoms (BPSD) and caregiver well-being. *International Psychogeriatrics* 28(11): 1761–1774.

Feist GJ (1998) A meta-analysis of personality in scientific and artistic creativity. *Personality and Social Psychology Review: An Official Journal of the Society for Personality and Social Psychology, Inc* 2(4): 290–309.

Ferrarini L, van Lew B, Reiber JHC, et al. (2014) Hippocampal atrophy in people with memory deficits: results from the population-based IPREA study. *International Psychogeriatrics* 26(7): 1067–1081.

Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, et al. (1996) Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *International Psychogeriatrics* 8 Suppl 3: 497–500.

Folstein MF, Folstein SE and McHugh PR (1975) ‘Mini-mental state’. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 12(3): 189–198.

Fossey J, Ballard C, Juszcak E, et al. (2006) Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *BMJ (Clinical research ed.)* 332(7544): 756–761.

Fratiglioni L, Launer LJ, Andersen K, et al. (2000) Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. *Neurologic Diseases in the Elderly*

Research Group. *Neurology* 54(11 Suppl 5): S10-15.

Freitas S, Simões MR, Marôco J, et al. (2012) Construct Validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 18(2): 242–250.

Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, et al. (2010) The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature Reviews. Neurology* 6(2): 67–77.

Frølund Pedersen H, Frostholt L, Søndergaard Jensen J, et al. (2016) Neuroticism and maladaptive coping in patients with functional somatic syndromes. *British Journal of Health Psychology* 21(4): 917–936.

Fuhrer R, Dufouil C, Dartigues JF, et al. (2003) Exploring sex differences in the relationship between depressive symptoms and dementia incidence: prospective results from the PAQUID Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 51(8): 1055–1063.

Gallagher D, Fischer CE and Iaconi A (2017) Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 62(3): 161–169.

Galton F (1884) Measurement of character. *Fortnightly review* (36): 179–185.

Garnier-Crussard A, Vernaudon J, Auguste N, et al. (2019) Perception of Benefits and Risks of Neurocognitive Disorders Diagnosis: A French National Survey. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 67(4): 1267–1275.

Gazzola V, Aziz-Zadeh L and Keysers C (2006) Empathy and the Somatotopic Auditory Mirror System in Humans. *Current Biology* 16(18): 1824–1829.

Genin E, Hannequin D, Wallon D, et al. (2011) APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance. *Molecular Psychiatry* 16(9): 903–907.

George JM and Zhou J (2001) When openness to experience and conscientiousness are related to creative behavior: an interactional approach. *The Journal of Applied Psychology* 86(3): 513–524.

Gilhooly KJ, Gilhooly MLM, Sullivan MP, et al. (2016) A meta-review of stress, coping and interventions in dementia and dementia caregiving. *BMC geriatrics* 16: 106.

Gilley DW, Wilson RS, Bienias JL, et al. (2004) Predictors of depressive symptoms in persons with Alzheimer's disease. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences* 59(2): P75-83.

Gleeson JF, Rawlings D, Jackson HJ, et al. (2005) Agreeableness and neuroticism as predictors of relapse after first-episode psychosis: a prospective follow-up study. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 193(3): 160–169.

Goldberg LR (1981) Language and individual differences: the search for universals in personality lexicons. Vol. 2. Review of personality and social psychology: 141–165.

Goldberg LR (1990) An alternative 'description of personality': the big-five factor structure. *Journal of Personality and Social Psychology* 59(6): 1216–1229.

- Goldberg LR (1993) The Structure of Phenotypic Personality Traits. *American Psychologist*: 9.
- Graham EK and Lachman ME (2012) Personality Stability Is Associated With Better Cognitive Performance in Adulthood: Are the Stable More Able? *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences* 67(5): 545–554.
- Graham EK, Rutsohn JP, Turiano NA, et al. (2017) Personality Predicts Mortality Risk: An Integrative Data Analysis of 15 International Longitudinal Studies. *Journal of Research in Personality* 70: 174–186.
- Gray JA (1982) *The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System*. New York: Oxford University Press.
- Gray JA and McNaughton N (2000) *The Neuropsychology of Anxiety*. New-york, NY: Oxford University.
- Green RC, Cupples LA, Kurz A, et al. (2003) Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Archives of Neurology* 60(5): 753–759.
- Grober E, Buschke H, Crystal H, et al. (1988) Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 38(6): 900–903.
- Guyant-Maréchal L, Champion D and Hannequin D (2009) [Alzheimer disease: autosomal dominant forms]. *Revue Neurologique* 165(3): 223–231.
- Hakulinen C, Elovainio M, Batty GD, et al. (2015) Personality and alcohol consumption: Pooled analysis of 72,949 adults from eight cohort studies. *Drug and Alcohol Dependence* 151: 110–114.
- Hakulinen C, Elovainio M, Pulkki-Råback L, et al. (2015) Personality and depressive symptoms: individual participant meta-analysis of 10 cohorts study. *Depression and Anxiety* 32(7): 461–470.
- Hakulinen C, Hintsanen M, Munafò MR, et al. (2015) Personality and smoking: individual-participant meta-analysis of nine cohort studies. *Addiction (Abingdon, England)* 110(11): 1844–1852.
- Hallikainen I, Hongisto K, Välimäki T, et al. (2018) The Progression of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease During a Five-Year Follow-Up: Kuopio ALSOVA Study. Lanctôt K (ed.) *Journal of Alzheimer's Disease* 61(4): 1367–1376.
- HAS (2007) Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-recommandations.pdf.
- Herrmann M, Padovan C and Dorey J-M (2016) Effets de la personnalité sur les troubles neurocognitifs. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie* 16(93): 139–145.
- Herrmann N, Tam DY, Balshaw R, et al. (2010) The relation between disease severity and cost of caring for patients with Alzheimer disease in Canada. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 55(12): 768–775.
- Higgins DM, Peterson JB, Pihl RO, et al. (2007) Prefrontal cognitive ability, intelligence, Big Five personality, and the prediction of advanced academic and workplace performance. *Journal of Personality and Social Psychology* 93(2): 298–319.

Hiyoshi-Taniguchi K, Becker CB and Kinoshita A (2018) What Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia Affect Caregiver Burnout? *Clinical Gerontologist* 41(3): 249–254.

Hock RS, Lee HB, Bienvenu OJ, et al. (2014) Personality and Cognitive Decline in the Baltimore Epidemiologic Catchment Area Follow-up Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 22(9): 917–925.

Hogstrom LJ, Westlye LT, Walhovd KB, et al. (2013) The structure of the cerebral cortex across adult life: age-related patterns of surface area, thickness, and gyrification. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 23(11): 2521–2530.

Hollingsworth P, Hamshere ML, Moskvina V, et al. (2006) Four components describe behavioral symptoms in 1,120 individuals with late-onset Alzheimer's disease. *Journal of the American Geriatrics Society* 54(9): 1348–1354.

Holst G, Hallberg IR and Gustafson L (1997) The relationship of vocally disruptive behavior and previous personality in severely demented institutionalized patients. *Archives of Psychiatric Nursing* 11(3): 147–154.

Hsiung G-YR, Donald A, Grand J, et al. (2006) Outcomes of cognitively impaired not demented at 2 years in the Canadian Cohort Study of Cognitive Impairment and Related Dementias. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 22(5–6): 413–420.

Hughes CP, Berg L, Danziger WL, et al. (1982) A new clinical scale for the staging of dementia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 140: 566–572.

Husebo BS, Ballard C, Sandvik R, et al. (2011) Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. *BMJ (Clinical research ed.)* 343: d4065.

Hyman BT and Trojanowski JQ (1997) Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 56(10): 1095–1097.

Ismail Z, Smith EE, Geda Y, et al. (2016) Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 12(2): 195–202.

Jack CR, Petersen RC, Xu Y, et al. (2000) Rates of hippocampal atrophy correlate with change in clinical status in aging and AD. *Neurology* 55(4): 484–489.

Jack CR, Lowe VJ, Weigand SD, et al. (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: A Journal of Neurology* 132(Pt 5): 1355–1365.

Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et al. (2010) Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *The Lancet. Neurology* 9(1): 119–128.

Jackson J, Balota DA and Head D (2011) Exploring the relationship between personality and regional

brain volume in healthy aging. *Neurobiology of Aging* 32(12): 2162–2171.

Jang KL, Livesley WJ, Angleitner A, et al. (2002) Genetic and environmental influences on the covariance of facets defining the domains of the five-factor model of personality. *Personality and Individual Differences* 33(1): 83–101.

Jansen WJ, Ossenkuppele R, Knol DL, et al. (2015) Prevalence of cerebral amyloid pathology in persons without dementia: a meta-analysis. *JAMA* 313(19): 1924–1938.

Javaras KN, Schaefer SM, van Reekum CM, et al. (2012) Conscientiousness predicts greater recovery from negative emotion. *Emotion (Washington, D.C.)* 12(5): 875–881.

Jeronimus BF, Kotov R, Riese H, et al. (2016) Neuroticism's prospective association with mental disorders halves after adjustment for baseline symptoms and psychiatric history, but the adjusted association hardly decays with time: a meta-analysis on 59 longitudinal/prospective studies with 443 313 participants. *Psychological Medicine* 46(14): 2883–2906.

Johnson DK, Watts AS, Chapin BA, et al. (2011) Neuropsychiatric profiles in dementia. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 25(4): 326–332.

Jun G, Naj AC, Beecham GW, et al. (2010) Meta-analysis confirms CR1, CLU, and PICALM as alzheimer disease risk loci and reveals interactions with APOE genotypes. *Archives of Neurology* 67(12): 1473–1484.

Kales HC, Gitlin LN and Lyketsos CG (2015) Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ* 350(mar02 7): h369–h369.

Kandler C, Kornadt AE, Hagemeyer B, et al. (2015) Patterns and sources of personality development in old age. *Journal of Personality and Social Psychology* 109(1): 175–191.

Kang HS, Ahn IS, Kim JH, et al. (2010) Neuropsychiatric symptoms in korean patients with Alzheimer's disease: exploratory factor analysis and confirmatory factor analysis of the neuropsychiatric inventory. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 29(1): 82–87.

Kapogiannis D, Sutin A, Davatzikos C, et al. (n.d.) The five factors of personality and regional cortical variability in the baltimore longitudinal study of aging. *Hum Brain Map* 34(11): 2829–2840.

Kaufman SB, Quilty LC, Grazioplene RG, et al. (2016) Openness to Experience and Intellect Differentially Predict Creative Achievement in the Arts and Sciences. *Journal of Personality* 84(2): 248–258.

Kennis M, Rademaker AR and Geuze E (2013a) Neural correlates of personality: an integrative review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37(1): 73–95.

Kennis M, Rademaker AR and Geuze E (2013b) Neural correlates of personality: An integrative review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 37(1): 73–95.

Kessing LV and Andersen PK (2004) Does the risk of developing dementia increase with the number of episodes in patients with depressive disorder and in patients with bipolar disorder? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 75(12): 1662–1666.

Kiely KM, Mortby ME and Anstey KJ (2018) Differential associations between sensory loss and

neuropsychiatric symptoms in adults with and without a neurocognitive disorder. *International Psychogeriatrics* 30(2): 261–272.

Kitwood T and Bredin K (1992) Towards a theory of dementia care: personhood and well-being. *Ageing and Society* 12: 269–287.

Klaming R, Veltman DJ and Comijs HC (2017) The impact of personality on memory function in older adults—results from the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 32(7): 798–804.

Klunk WE (2011) Amyloid imaging as a biomarker for cerebral β -amyloidosis and risk prediction for Alzheimer dementia. *Neurobiology of Aging* 32 Suppl 1: S20–36.

Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. (2001) Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56(9): 1143–1153.

Kolanowski A, Litaker M, Buettner L, et al. (2011) A randomized clinical trial of theory-based activities for the behavioral symptoms of dementia in nursing home residents. *Journal of the American Geriatrics Society* 59(6): 1032–1041.

Kolanowski AM and Garr M (1999) The relation of premorbid factors to aggressive physical behavior in dementia. *The Journal of Neuroscience Nursing: Journal of the American Association of Neuroscience Nurses* 31(5): 278–284.

Kotov R, Gamez W, Schmidt F, et al. (2010) Linking ‘big’ personality traits to anxiety, depressive, and substance use disorders: a meta-analysis. *Psychological Bulletin* 136(5): 768–821.

Krueger RF and Tackett JL (2003) Personality and psychopathology: working toward the bigger picture. *Journal of Personality Disorders* 17(2): 109–128.

Larøi F, van der Linden M, DeFruyt F, et al. (2006) Associations between Delusion Proneness and Personality Structure in Non-Clinical Participants: Comparison between Young and Elderly Samples. *Psychopathology* 39(5): 218–226.

Lawton MP and Brody EM (1969) Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 9(3): 179–186.

Lewis MD (2005) Bridging emotion theory and neurobiology through dynamic systems modeling. *The Behavioral and Brain Sciences* 28(2): 169–194; discussion 194–245.

Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. (2017) Dementia prevention, intervention, and care. *The Lancet* 390(10113): 2673–2734.

Lövheim H, Sandman P-O, Karlsson S, et al. (2008) Behavioral and psychological symptoms of dementia in relation to level of cognitive impairment. *International Psychogeriatrics* 20(4): 777–789.

Low L-F, Brodaty H and Draper B (2002) A study of premorbid personality and behavioural and psychological symptoms of dementia in nursing home residents. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 17(8): 779–783.

Low L-F, Harrison F and Lackersteen SM (2013a) Does Personality Affect Risk for Dementia? A

Systematic Review and Meta-Analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 21(8): 713–728.

Low L-F, Harrison F and Lackersteen SM (2013b) Does personality affect risk for dementia? A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 21(8): 713–728.

Luchetti M, Terracciano A, Stephan Y, et al. (2016) Personality and Cognitive Decline in Older Adults: Data From a Longitudinal Sample and Meta-Analysis. *The Journals of Gerontology. Series B, Psychological Sciences and Social Sciences* 71(4): 591–601.

Lykou E, Rankin KP, Chatziantoniou L, et al. (2013) Big 5 personality changes in Greek bvFTD, AD, and MCI patients. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 27(3): 258–264.

Lysaker PH, Lancaster RS, Nees MA, et al. (2003) Neuroticism and visual memory impairments as predictors of the severity of delusions in schizophrenia. *Psychiatry Research* 119(3): 287–292.

Malouff JM, Thorsteinsson EB and Schutte NS (2005) The Relationship Between the Five-Factor Model of Personality and Symptoms of Clinical Disorders: A Meta-Analysis. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment* 27(2): 101–114.

Manning KJ, Chan G and Steffens DC (2017) Neuroticism Traits Selectively Impact Long Term Illness Course and Cognitive Decline in Late-Life Depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 25(3): 220–229.

Marin RS (1991) Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 3(3): 243–254.

Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, et al. (2013) A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet (London, England)* 382(9902): 1405–1412.

McAdams DP and Pals JL (2006) A new Big Five: fundamental principles for an integrative science of personality. *The American Psychologist* 61(3): 204–217.

McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34(7): 939–944.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, 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 & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 7(3): 263–269.

McNaughton N and Corr PJ (2004) A two-dimensional neuropsychology of defense: fear/anxiety and defensive distance. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 28(3): 285–305.

Mendez Rubio M, Antonietti JP, Donati A, et al. (2013) Personality traits and behavioural and psychological symptoms in patients with mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 35(1–2): 87–97.

Menon M, Quilty LC, Zawadzki JA, et al. (2013) The role of cognitive biases and personality variables in subclinical delusional ideation. *Cognitive Neuropsychiatry* 18(3): 208–218.

- Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. (1991) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 41(4): 479–486.
- Mittelman MS, Haley WE, Clay OJ, et al. (2006) Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology* 67(9): 1592–1599.
- Mograbi DC and Morris RG (2014) On the relation among mood, apathy, and anosognosia in Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 20(1): 2–7.
- Molinuevo JL, Blennow K, Dubois B, et al. (2014) The clinical use of cerebrospinal fluid biomarker testing for Alzheimer's disease diagnosis: a consensus paper from the Alzheimer's Biomarkers Standardization Initiative. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 10(6): 808–817.
- Mortby ME, Ismail Z and Anstey KJ (2018) Prevalence estimates of mild behavioral impairment in a population-based sample of pre-dementia states and cognitively healthy older adults. *International Psychogeriatrics* 30(2): 221–232.
- Möttus R, Johnson W and Deary IJ (2012) Personality traits in old age: measurement and rank-order stability and some mean-level change. *Psychology and Aging* 27(1): 243–249.
- Moutafi J, Furnham A and Crump J (2003) Demographic and personality predictors of intelligence: a study using the Neo Personality Inventory and the Myers-Briggs Type Indicator. *European Journal of Personality* 17(1): 79–94.
- Munafò MR, Clark TG, Moore LR, et al. (2003) Genetic polymorphisms and personality in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry* 8(5): 471–484.
- Nelson PT, Alafuzoff I, Bigio EH, 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.
- Norman WT (1963) Toward an adequate taxonomy of personality attributes: replicated factors structure in peer nomination personality ratings. *Journal of Abnormal and Social Psychology* 66: 574–583.
- Norman WT (1967) 2800 personality traits descriptors: normative operating characteristics for a university population. Ann Arbor: University of Michigan, Department of psychology.
- Nowak A, Vallacher RR and Zochowski M (2005) The emergence of personality: Dynamic foundations of individual variation☆. *Developmental Review* 25(3–4): 351–385. DOI: 10.1016/j.dr.2005.10.004.
- Osborne H, Simpson J and Stokes G (2010) The relationship between pre-morbid personality and challenging behaviour in people with dementia: A systematic review. *Aging & Mental Health* 14(5): 503–515.
- Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. (2015) Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA* 313(19): 1939–1949.
- Ossenkoppele R, Pijnenburg YAL, Perry DC, et al. (2015) The behavioural/dysexecutive variant of Alzheimer's disease: clinical, neuroimaging and pathological features. *Brain: A Journal of Neurology*

138(Pt 9): 2732–2749.

Palmer K, Di Iulio F, Varsi AE, et al. (2010) Neuropsychiatric predictors of progression from amnesic-mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: the role of depression and apathy. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 20(1): 175–183.

Parker D, Mills S and Abbey J (2008) Effectiveness of interventions that assist caregivers to support people with dementia living in the community: a systematic review. *JBI library of systematic reviews* 6(13): 484–544.

Peciña S, Smith KS and Berridge KC (2006) Hedonic hot spots in the brain. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry* 12(6): 500–511.

Perry EK, Marshall E, Kerwin J, et al. (1990) Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. *Journal of Neurochemistry* 55(4): 1454–1456.

Peters ME, Rosenberg PB, Steinberg M, et al. (2012) Prevalence of neuropsychiatric symptoms in CIND and its subtypes: the Cache County Study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 20(5): 416–424.

Petersen RC (2004) Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine* 256(3): 183–194.

Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. (1999) Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology* 56(3): 303–308.

Pocnet C, Rossier J, Antonietti J-P, et al. (2011) Personality changes in patients with beginning Alzheimer disease. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie* 56(7): 408–417.

Pocnet C, Rossier J, Antonietti J-P, et al. (2013) Personality traits and behavioral and psychological symptoms in patients at an early stage of Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 28(3): 276–283.

Premkumar P, Onwumere J, Betts L, et al. (2018) Schizotypal traits and their relation to rejection sensitivity in the general population: Their mediation by quality of life, agreeableness and neuroticism. *Psychiatry Research* 267: 201–209.

Prior J, Abraham R, Nicholas H, et al. (2016) Are premorbid abnormal personality traits associated with behavioural and psychological symptoms in dementia? *International Journal of Geriatric Psychiatry* 31(9): 1050–1055.

Quilty LC, Pelletier M, DeYoung CG, et al. (2013) Hierarchical personality traits and the distinction between unipolar and bipolar disorders. *Journal of Affective Disorders* 147(1–3): 247–254.

Quilty LC, DeYoung CG, Oakman JM, et al. (2014) Extraversion and behavioral activation: integrating the components of approach. *Journal of Personality Assessment* 96(1): 87–94.

Rakic P (2009) Evolution of the neocortex: a perspective from developmental biology. *Nature Reviews. Neuroscience* 10(10): 724–735.

Ramakers IHGB, Honings STH, Ponds RW, et al. (2015) The Effect of Psychological Distress and Personality Traits on Cognitive Performances and the Risk of Dementia in Patients with Mild

Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 46(3): 805–812.

Rankin KP, Baldwin E, Pace-Savitsky C, et al. (2005) Self awareness and personality change in dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 76(5): 632–639.

Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. (2011) Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain: A Journal of Neurology* 134(Pt 9): 2456–2477.

Rector NA, Bagby RM, Huta V, et al. (2012) Examination of the trait facets of the five-factor model in discriminating specific mood and anxiety disorders. *Psychiatry Research* 199(2): 131–139.

Reuchlin M (2010) La psychologie différentielle. Que sais-je ? Paris cedex 14: Presses Universitaires de France, pp. 43–59. Available at: <https://www.cairn.info/histoire-de-la-psychologie--9782130585886-p-43.htm>.

Riccelli R, Toschi N, Nigro S, et al. (2017) Surface-based morphometry reveals the neuroanatomical basis of the five-factor model of personality. *Social Cognitive and Affective Neuroscience* 12(4): 671–684.

Roberts BW and DelVecchio WF (2000) The rank-order consistency of personality traits from childhood to old age: a quantitative review of longitudinal studies. *Psychological Bulletin* 126(1): 3–25.

Roberts BW, Walton KE and Viechtbauer W (2006) Patterns of mean-level change in personality traits across the life course: a meta-analysis of longitudinal studies. *Psychological Bulletin* 132(1): 1–25.

Roberts BW, Luo J, Briley DA, et al. (2017) A systematic review of personality trait change through intervention. *Psychological Bulletin* 143(2): 117–141.

Robins Wahlin T-B and Byrne GJ (2011) Personality changes in Alzheimer's disease: a systematic review. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 26(10): 1019–1029.

Rolland J-P (2004) Chapitre 2. Le modèle en cinq facteurs (Big-Five, FFM). In: *L'évaluation de la personnalité*. Pratiques psychologiques. Wavre: Mardaga, pp. 43–55. Available at: <https://www.cairn.info/l-evaluation-de-la-personnalite--9782870098431-p-43.htm>.

Ropacki SA and Jeste DV (2005) Epidemiology of and Risk Factors for Psychosis of Alzheimer's Disease: A Review of 55 Studies Published From 1990 to 2003. *American Journal of Psychiatry* 162(11): 2022–2030.

Rouch I, Dorey J-M, Boublay N, et al. (2014) Personality, Alzheimer's disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: the PACO prospective cohort study protocol. *BMC geriatrics* 14: 110.

Rouch I, Pongan E, Leveque Y, et al. (2018) Personality Modulates the Efficacy of Art Intervention on Chronic Pain in a Population of Patients with Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 63(2): 617–624.

Rouch I, Padovan C, Pongan E, et al. (2019) Personality Traits are Related to Selective Cognitive Impairment in Early Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 71(4): 1153–1162.

Roy S, Drake A, Fuchs T, et al. (2018) Longitudinal personality change associated with cognitive decline in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*: 1352458517753720. DOI: 10.1177/1352458517753720.

Sanchez-Roige S, Gray JC, MacKillop J, et al. (2018) The genetics of human personality. *Genes, Brain, and Behavior* 17(3): e12439.

SantaCruz KS, Sonnen JA, Pezhouh MK, et al. (2011) Alzheimer disease pathology in subjects without dementia in 2 studies of aging: the Nun Study and the Adult Changes in Thought Study. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 70(10): 832–840.

Santesteban-Echarri O, MacQueen G, Goldstein BI, et al. (2020) Personality and risk for serious mental illness. *Early Intervention in Psychiatry*. DOI: 10.1111/eip.12921.

Sapey-Triomphe L, Heckemann R, Boublay N, et al. (2015) Neuroanatomical Correlates of Recognizing Face Expressions in Mild Stages of Alzheimer's Disease. *PLoS One* 10: e0143586..

Sarazin M, Berr C, De Rotrou J, et al. (2007) Amnestic syndrome of the medial temporal type identifies prodromal AD: a longitudinal study. *Neurology* 69(19): 1859–1867.

Saulsman LM and Page AC (2004) The five-factor model and personality disorder empirical literature: A meta-analytic review. *Clinical Psychology Review* 23(8): 1055–1085.

Savva GM, Zaccai J, Matthews FE, et al. (2009) Prevalence, correlates and course of behavioural and psychological symptoms of dementia in the population. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science* 194(3): 212–219.

Schaie KW, Willis SL and Caskie GIL (2004) The Seattle Longitudinal Study: Relationship Between Personality and Cognition. *Aging, Neuropsychology, and Cognition* 11(2–3): 304–324.

Scheltens P, Leys D, Barkhof F, 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(10): 967–972.

Schilling LP, Zimmer ER, Shin M, et al. (2016) Imaging Alzheimer's disease pathophysiology with PET. *Dementia & Neuropsychologia* 10(2): 79–90.

Schöll M, Lockhart SN, Schonhaut DR, et al. (2016) PET Imaging of Tau Deposition in the Aging Human Brain. *Neuron* 89(5): 971–982.

Schwaba T and Bleidorn W (2018) Individual differences in personality change across the adult life span. *Journal of Personality* 86(3): 450–464.

Sen S, Burmeister M and Ghosh D (2004) Meta-analysis of the association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) and anxiety-related personality traits. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 127B(1): 85–89.

- Serafini G, Calcagno P, Lester D, et al. (2016) Suicide Risk in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Current Alzheimer Research* 13(10): 1083–1099.
- Serrano-Pozo A, Qian J, Muzikansky A, et al. (2016) Thal Amyloid Stages Do Not Significantly Impact the Correlation Between Neuropathological Change and Cognition in the Alzheimer Disease Continuum. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 75(6): 516–526.
- Sharp ES, Reynolds CA, Pedersen NL, et al. (2010) Cognitive engagement and cognitive aging: Is openness protective? *Psychology and Aging* 25(1): 60–73.
- Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, et al. (2017) Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA psychiatry* 74(7): 712–718.
- Snowdon DA (1997) Aging and Alzheimer's disease: lessons from the Nun Study. *The Gerontologist* 37(2): 150–156.
- Soubelet A and Salthouse TA (2011) Personality-cognition relations across adulthood. *Developmental Psychology* 47(2): 303–310.
- Spalletta G, Musicco M, Padovani A, et al. (2010) Neuropsychiatric symptoms and syndromes in a large cohort of newly diagnosed, untreated patients with Alzheimer disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 18(11): 1026–1035.
- Specht J, Egloff B and Schmukle SC (2011) Stability and change of personality across the life course: the impact of age and major life events on mean-level and rank-order stability of the Big Five. *Journal of Personality and Social Psychology* 101(4): 862–882.
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, 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 & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 7(3): 280–292.
- Steinberg SI, Negash S, Sammel MD, et al. (2013) Subjective memory complaints, cognitive performance, and psychological factors in healthy older adults. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 28(8): 776–783.
- Stephan Y, Sutin AR, Luchetti M, et al. (2019a) Facets of conscientiousness and longevity: Findings from the Health and Retirement Study. *Journal of Psychosomatic Research* 116: 1–5.
- Stephan Y, Sutin AR, Luchetti M, et al. (2019b) Facets of conscientiousness and longevity: Findings from the Health and Retirement Study. *Journal of Psychosomatic Research* 116: 1–5.
- Stern Y (2012) Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology* 11(11): 1006–1012.
- Stern Y, Albert S, Tang MX, et al. (1999) Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve? *Neurology* 53(9): 1942–1947.

Stillman PE, Van Bavel JJ and Cunningham WA (2015) Valence asymmetries in the human amygdala: task relevance modulates amygdala responses to positive more than negative affective cues. *Journal of Cognitive Neuroscience* 27(4): 842–851.

Strauss ME, Pasupathi M and Chatterjee A (1993) Concordance between observers in descriptions of personality change in Alzheimer's disease. *Psychology and Aging* 8(4): 475–480.

Strauss ME, Lee MM and DiFilippo JM (1997) Premorbid personality and behavioral symptoms in Alzheimer disease. Some cautions. *Archives of Neurology* 54(3): 257–259.

Sutin AR, Stephan Y, Luchetti M, et al. (2017) Self-reported personality traits are prospectively associated with proxy-reported behavioral and psychological symptoms of dementia at the end of life. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 33(3): 489–494.

Sutin AR, Stephan Y, Luchetti M, et al. (2019) Five-factor model personality traits and cognitive function in five domains in older adulthood. *BMC geriatrics* 19(1): 343.

Sutin AR, Stephan Y, Damian RI, et al. (2019) Five-factor model personality traits and verbal fluency in 10 cohorts. *Psychology and Aging* 34(3): 362–373.

Tabata K, Saijo Y, Morikawa F, et al. (2017) Association of premorbid personality with behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy bodies: Comparison with Alzheimer's disease patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 71(6): 409–416.

Tan EYL, Köhler S, Hamel REG, et al. (2019) Depressive Symptoms in Mild Cognitive Impairment and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Comparative Meta-Analysis of Clinical and Community-Based Studies. *Journal of Alzheimer's disease: JAD* 67(4): 1319–1329.

Tang L, Wang Y, Chen Y, et al. (2017) The Association between 5HT2A T102C and Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *BioMed Research International* 2017: 5320135.

Tapiainen V, Hartikainen S, Taipale H, et al. (2017) Hospital-treated mental and behavioral disorders and risk of Alzheimer's disease: A nationwide nested case-control study. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 43: 92–98.

Tellegen A (1981) Practicing the two disciplines for relaxation and enlightenment: comment on 'Role of the feedback signal in electromyograph biofeedback: the relevance of attention' by Qualls and Sheehan. *Journal of Experimental Psychology. General* 110(2): 217–231.

Terracciano A and Sutin AR (2019) Personality and Alzheimer's disease: An integrative review. *Personality disorders* 10(1): 4–12.

Terracciano A, McCrae RR, Brant LJ, et al. (2005) Hierarchical linear modeling analyses of the NEO-PI-R scales in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Psychology and Aging* 20(3): 493–506.

Terracciano A, Iacono D, O'Brien RJ, et al. (2013) Personality and resilience to Alzheimer's disease neuropathology: a prospective autopsy study. *Neurobiology of Aging* 34(4): 1045–1050.

Terracciano A, Sutin AR, An Y, et al. (2014) Personality and risk of Alzheimer's disease: new data and meta-analysis. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association* 10(2): 179–186.

Terry DP, Puente AN, Brown CL, et al. (2013) Openness to experience is related to better memory ability in older adults with questionable dementia. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 35(5): 509–517.

Thal DR, Rüb U, Orantes M, et al. (2002) Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 58(12): 1791–1800.

Tupes EC and Christal RE (1961) Recurrent personality factors based on trait ratings. Lackland Air Force Base, TX: U.S. Air force.

van den Berg SM, de Moor MHM, McGue M, et al. (2014) Harmonization of Neuroticism and Extraversion phenotypes across inventories and cohorts in the Genetics of Personality Consortium: an application of Item Response Theory. *Behavior Genetics* 44(4): 295–313.

van der Linde RM, Dening T, Matthews FE, et al. (2014) Grouping of behavioural and psychological symptoms of dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 29(6): 562–568.

van der Linde RM, Dening T, Stephan BCM, et al. (2016) Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *The British Journal of Psychiatry* 209(5): 366–377.

van Doorn RRA and Lang JWB (2010) Performance differences explained by the neuroticism facets withdrawal and volatility, variations in task demand, and effort allocation. *Journal of Research in Personality* 44(4): 446–452.

Voisin T, Andrieu S, Cantet C, et al. (2010) Predictive factors of hospitalizations in Alzheimer's disease: a two-year prospective study in 686 patients of the REAL.FR study. *The Journal of Nutrition, Health & Aging* 14(4): 288–291.

von Gunten A, Pocnet C and Rossier J (2009) The impact of personality characteristics on the clinical expression in neurodegenerative disorders--a review. *Brain Research Bulletin* 80(4–5): 179–191.

Wagner J, Ram N, Smith J, et al. (2016) Personality trait development at the end of life: Antecedents and correlates of mean-level trajectories. *Journal of Personality and Social Psychology* 111(3): 411–429.

Wang H-X, MacDonald SWS, Dekhtyar S, et al. (2017) Association of lifelong exposure to cognitive reserve-enhancing factors with dementia risk: A community-based cohort study. *PLoS medicine* 14(3): e1002251.

Watson D, Ellickson-Larew S, Stanton K, et al. (2019) Aspects of extraversion and their associations with psychopathology. *Journal of Abnormal Psychology* 128(8): 777–794.

Welleford EA, Harkins SW and Taylor JR (1995) Personality change in dementia of the Alzheimer's type: relations to caregiver personality and burden. *Experimental Aging Research* 21(3): 295–314.

Whiteside SP and Lynam DR (2001) The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. *Personality and Individual Differences* 30(4): 669–689.

Widakowich C, Van Wettere L, Jurysta F, et al. (2013) L'approche dimensionnelle versus l'approche catégorielle dans le diagnostic psychiatrique : aspects historiques et épistémologiques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* 171(5): 300–305.

Williams PG, Suchy Y and Kraybill ML (2010) Five-Factor Model personality traits and executive functioning among older adults. *Journal of Research in Personality* 44(4): 485–491.

Wilmot MP and Ones DS (2019) A century of research on conscientiousness at work. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 116(46): 23004–23010.

Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, et al. (2007) Conscientiousness and the incidence of Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Archives of General Psychiatry* 64(10): 1204–1212.

Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et al. (2004) Mild cognitive impairment--beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *Journal of Internal Medicine* 256(3): 240–246.

Woolley JD, Khan BK, Murthy NK, et al. (2011) The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease; rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. *The Journal of clinical psychiatry* 72(2): 126–133.

Wu Y-T, Beiser AS, Breteler MMB, et al. (2017) The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nature Reviews. Neurology* 13(6): 327–339.

Xu J and Potenza MN (2012) White matter integrity and five-factor personality measures in healthy adults. *NeuroImage* 59(1): 800–807.

Yamagata S, Suzuki A, Ando J, et al. (2006) Is the genetic structure of human personality universal? A cross-cultural twin study from North America, Europe, and Asia. *Journal of Personality and Social Psychology* 90(6): 987–998.

Zhao N, Liu C-C, Qiao W, et al. (2018) Apolipoprotein E, Receptors, and Modulation of Alzheimer's Disease. *Biological Psychiatry* 83(4): 347–357.

Zielin S and McCabe M (2016) Exploring the Relationship Between Premorbid Personality and Dementia-Related Behaviors. *Journal of Gerontological Nursing* 42(1): 40–48.

Annexes

1. Publications d'intérêt citées dans la thèse en lien avec le protocole PACO ou les SNP

Boublay N, Bouet R, **Dorey JM**, Padovan, Makaroff, Federico F, Gallice I, Barreton MO, Robert P, Moreaud O, Rouch I, Krolak-Salmon P. **Brain volume predicts behavioral psychological symptoms in Alzheimer's disease**. J Alzheimers Dis. 2020, in press.

Rouch I, Padovan C, Pongan E, Boublay N, Laurent B, **Dorey JM**, Krolak-Salmon P. **Personality Traits are Related to Selective Cognitive Impairment in Early Alzheimer's Disease**. J Alzheimers Dis. 2019;71(4):1153-1162.

Dorey JM, Herrmann M, Shuster JP, von Gunetn A, Lepetit A. **Stratégies thérapeutiques des troubles psychocomportementaux dans les troubles neurocognitifs de la personne âgée**. EMC – Psychiatrie 2019 ; 0(0) : 1-13 [article 37-540-C-40]

Brain Volume Predicts Behavioral and Psychological Symptoms in Alzheimer's Disease

Nawele Boublay^{a,b,c,d,*}, Romain Bouet^b, Jean-Michel Dorey^f, Catherine Padovan^f, Zaza Makaroff^g, Denis Fédérico^a, Isabelle Gallice^h, Marie-Odile Barrellonⁱ, Philippe Robert^l, Olivier Moreaud^k, Isabelle Rouch^{a,g} and Pierre Krolak-Salmon^{a,b,c,e}, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative¹

^aClinical and Research Memory Center of Lyon, Hospital of Charpennes, Lyon Institute for Elderly, University Hospital of Lyon, France

^bINSERM, U1028; CNRS, UMR5292; Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, Lyon, France

^cUniversity Lyon, Lyon, France

^dHospices Civils de Lyon, Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Lyon, France

^eClinical Research Center CRC - VCF (Vieillessement – Cerveau - Fragilité), Hospital of Charpennes, University Hospital of Lyon, France

^fCentre Hospitalier Le Vinatier, Bron, France

^gCenter Mémoire de Ressources et de Recherche, Neurology unit, University Hospital of Saint-Etienne, Saint Etienne, France

^hCentre Hospitalier Saint Jean de Dieu, Pôle de Gériopsychiatrie, Lyon, France

ⁱCH de Condrieu Route de la pavié Condrieu, France

^jCoBTeK lab Clinical and Research Memory Center and CHU of Nice, Université Côte d'Azur, Nice, France

^kClinical and Research Memory Center and CHU of Grenoble Arc Alpin, Pôle de Psychiatrie et Neurologie, Laboratoire de Psychologie et Neurocognition, CNRS UMR 5105, Grenoble, France

Accepted 3 December 2019

Abstract.

Background: Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) are frequent and troublesome for patients and caregivers. Considering possible preventive approaches, a better understanding of underlying neural correlates of BPSD is crucial.

Objective: The aim is to assess whether brain regional volume predicts behavioral changes in mild AD.

Methods: This work took part from the PACO study, a multicenter and prospective study that included 252 patients with mild AD from 2009 to 2014. Fifty-three patients were retained. Forty healthy matched control subjects from the ADNI cohort were included as controls. Voxel-based morphometry analysis was conducted to assess regional brain volume using baseline MRI scans as a predictor of future behavioral changes over a period of 18 months. Behavior was assessed at baseline and longitudinally at 6-month intervals using the shortened form of the Neuropsychiatric Inventory (NPI).

Results: The volume of 23 brain structures in frontal, temporal, parietal, occipital, subcortical regions and cerebellum predicted the evolution of NPI scores. Frontal volume was the most powerful predictor with frontal gyri, anterior cingulate cortex, and orbital gyri being particularly involved.

*Correspondence to: Nawele Boublay, PhD, Hôpital des Charpennes, 27 rue Gabriel Péri, 69100 Villeurbanne, France. Tel.: +33 427 856 302; Fax: +33 427 859 267; E-mail: nawele.boublay@chu-lyon.fr.

¹Data used in preparation of this article were obtained from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)

database (<https://adni.loni.usc.edu>). As such, the investigators within the ADNI contributed to the design and implementation of ADNI and/or provided data but did not participate in analysis or writing of this report. A complete listing of ADNI investigators can be found at: https://adni.loni.usc.edu/wp-content/uploads/how_to_apply/ADNIAcknowledgement_List.pdf.

36 **Conclusion:** To our knowledge, this is the first study assessing regional brain volumes as predictors of behavioral changes
 37 considered at earlier stages of AD. Up to 23 brain structures were associated with an increased risk of developing BPSD.
 38 Frontal lobe volume was the strongest predictor of future evolution of NPI. The involvement of multiple structures in the
 39 prediction of behavior suggests a role of the main large-scale networks involved in cognition.

40 **Keywords:** Alzheimer's disease, behavioral and psychological symptoms of dementia, Neuropsychiatric Inventory, magnetic
 41 resonance imaging, neuroimaging

36 INTRODUCTION

37 Behavioral and psychological symptoms of
 38 dementia (BPSD) affect more than 80% of patients
 39 over the course of Alzheimer's disease (AD) [1].
 40 BPSD are often the triggering events for negative
 41 outcomes and complications like emergency room
 42 consultations, psychotropic prescriptions, motor
 43 disability resulting in an excess of dependency, and
 44 increased nursing home admission rates [2]. BPSD
 45 are present at the earliest clinical AD stages [3] and
 46 their severity exponentially increases over the course
 47 of the disease [4]. To date, no curative treatment is
 48 available for AD. Therefore, a better knowledge of
 49 the hitherto poorly understood pathophysiological
 50 correlates of BPSD in AD would facilitate the
 51 development of innovative strategies targeted at
 52 prevention and care.

53 Anatomical magnetic resonance imaging (MRI)
 54 provides crucial clues to consider regional neurode-
 55 generation by disclosing related cortical/subcortical
 56 structure volume decrease. A recent review of neuro-
 57 imaging correlates of BPSD in AD highlighted
 58 associations between BPSD and frontal structural and
 59 metabolic changes, with a participation of diffused
 60 neural networks rather than specific brain regions.
 61 However, almost all previous studies have disclosed
 62 cross-sectional data and only considered specific
 63 BPSD. Moreover, an approach favoring the evalua-
 64 tion of all brain region volumes as possible predictors
 65 of all main BPSD in AD is not documented in the
 66 scientific literature [5].

67 Thus, the aim of this study was to assess whether
 68 regional brain volumes of the whole brain would pre-
 69 dict behavioral changes at the mild stages of AD by
 70 using a longitudinal design.

71 METHODS

72 *Study participants*

73 The inclusion criteria were as follows: patients
 74 with a probable AD at prodromal or mild demen-

75 tia stage; Mini-Mental State Examination (MMSE)
 76 score superior or equal to 20; age over 50 years; being
 77 able to complete the clinical and neuropsychological
 78 evaluations; presence of a caregiver close enough to
 79 the patient to report the onset of behavior changes; no
 80 BPS other than mild symptoms of depression, anxiety,
 81 apathy, eating disorders, sleep or eating disorders,
 82 these manifestations occurring with high prevalence
 83 at the early stage of AD.

84 The diagnosis of AD was based on neuropsychological
 85 evaluation and MRI biomarkers according to
 86 the Dubois et al. criteria [6]. The distinction between
 87 AD stages relied on Clinical Dementia Rating (CDR)
 88 score measured as 0.5 for prodromal stage and 1
 89 for mild stage. This study took part in the published
 90 PACO protocol for which a complete description of
 91 the study design is available in a previous paper [7].

92 Two hundred and fifty-two patients were recruited
 93 between 2009 and 2014 at memory centers in Lyon,
 94 Saint Etienne, Grenoble, Nice, Saint Chamond Uni-
 95 versity hospitals and Lyon psychiatric hospital and
 96 diagnosed by a neurologist or a geriatrician special-
 97 ized in neurocognitive disorders. Fifty-three patients
 98 were retained for this study: 60 out of 252 under-
 99 went MRI examination due to the refusal of patients
 100 to undergo MRI scan (MRI examination was optional
 101 and most of patients had already MRI in routine care)
 102 and 7 out of 60 provided non-exploitable data.

103 Forty healthy control subjects from the
 104 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
 105 (ADNI) cohort took part in this study. Data used in
 106 the preparation of this article were obtained from
 107 the ADNI database (<http://adni.loni.usc.edu>). The
 108 ADNI was launched in 2003 as a public-private
 109 partnership, led by Principal Investigator Michael
 110 W. Weiner, MD. The primary goal of ADNI has
 111 been to test whether serial MRI, positron emission
 112 tomography, other biological markers, and clinical
 113 and neuropsychological assessment can be com-
 114 bined to measure the progression of mild cognitive
 115 impairment (MCI) and early AD. We only selected
 116 controls who were age-matched, scored 30 at the
 117 MMSE, scored 0 at the baseline and the follow-up

118 Neuropsychiatric Inventory (NPI), and whose MR
119 images were acquired on a 1.5 Tesla scanner. 40
120 ADNI subjects matched these criteria.

121 *Informed consent and ethical consideration*

122 All data were anonymized prior to the study.
123 Informed written consent is obtained from both sub-
124 ject and caregiver before baseline assessment takes
125 place. The study protocol has been reviewed and
126 approved by an ethics committee (Comité de Protec-
127 tion des Personnes Lyon Sud Est III). All procedures
128 are in accordance with the declaration of Helsinki.
129 The PACO study has been registered in the clinical
130 trials (Current Controlled Trials NCT01297140).

131 *Study design*

132 Patients and controls were assessed at 6-month
133 intervals over a period of 18 months (longer for
134 ADNI controls but not used for this study). The
135 follow-up time period for measuring was in place in
136 2015. At baseline visit, the patients underwent behav-
137 ioral examination and a brain MRI. If inclusion was
138 confirmed, the patients underwent behavioral exami-
139 nation followed at 6-month intervals over a period of
140 18 months.

141 *MRI procedures*

142 For both patients and healthy subjects, brain MRI
143 scans were obtained on a 1.5T MRI machine. For
144 volumetric analyses, 1 mm isotropic 3DT1 sequences
145 without contrast injection were performed.

146 For AD patients, brain MRI scans were performed
147 at the time of diagnosis or no later than 3 months
148 after the inclusion. A research engineer set up the
149 exact same MR imaging protocol at each site to ensure
150 that acquisition parameters were identical. Due to the
151 multicenter design of the study, three brands of MRI
152 scan were used to examine the patients.

153 For the healthy group, data MRI scans were
154 downloaded from the ADNI public database
155 (<http://www.loni.ucla.edu/ADNI>).

156 For the analyses, the same work of pre-processing
157 for patients and controls was conducted.

158 *Behavioral assessment*

159 BPSD were assessed longitudinally during the ini-
160 tial and at each subsequent consultation with the
161 patient. The shortened form of the Neuropsychi-

162 atric Inventory (NPI-Q) was used. The NPI-Q [8] is
163 a questionnaire designed to collect information on
164 neuropsychiatric problems in patients with cerebral
165 disorders. It is an assessment questionnaire admin-
166 istered to the caregiver. It was designed to evaluate
167 the severity of symptoms and their effect on the care-
168 giver, not their frequency. Each symptom's score can
169 range from 0 to 3 and the total NPI-Q score ranges
170 from 0 to 36. In this study, only severity of symptoms,
171 scored from 0 to 3, was collected. Twelve BPSD cat-
172 egories are covered by the questionnaire: delusions,
173 hallucinations, agitation/aggressiveness, depression,
174 anxiety, euphoria, apathy, disinhibition, irritability,
175 aberrant motor behavior, and problems with eating
176 and sleeping. The maximum score of NPI-Q for each
177 category of the 12 BPSD from baseline to 18 months
178 was retained to assess brain volume.

179 For the healthy control group, only subjects who
180 scored 0 at the follow-up NPI were selected.

181 *Characteristics of the population*

182 Descriptive data were analyzed using R (R
183 Foundation for Statistical Computing, Vienna, Aus-
184 tria). Characteristics of the overall population were
185 expressed as mean and standard deviation for con-
186 tinuous variables and as number of subjects and
187 percentage for categorical variables. The cohort did
188 not follow a normal distribution after checking by the
189 Kolmogorov-Smirnov test. Therefore, a Wilcoxon
190 rank sum test was applied to test age, sex, and MMSE
191 score significance between patients and controls.

192 *MRI analysis: voxel-based morphometry (VBM)*

193 Regional volume differences between groups
194 were assessed using SPM12b (Statistical Paramet-
195 ric Mapping, V.12b; <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)
196 running in Matlab V.R2014b (<http://www.mathworks.com/products/matlab/>). We followed
197 the recommendations for designing robust VBM
198 analyses [9]. The converted NifTI images of the
199 T1 MPRAGE were segmented through unified
200 segmentation. The images were visually inspected
201 for artifacts, bias-corrected, and tissue classified
202 (gray matter (GM), white matter, cerebrospinal fluid
203 (CSF) segments).
204

205 Gray matter data were spatially normalized
206 and warped in DARTEL (Diffeomorphic Anatom-
207 ical Registration Through Exponentiated Lie
208 Algebra) method [10], and transformed to
209 Montreal Neurological Institute (MNI) space

(<http://www.mni.mcgill.ca/>). Images were then Jacobian scaled (similar to modulation) to ensure that relative volumes of GM were preserved following the spatial normalization procedure and then smoothed with an 8 mm full-width at half-maximum (FWHM) isotropic Gaussian kernel. After spatial pre-processing, the smoothed, modulated, normalized GM datasets were used for statistical analysis.

The imaging data were assessed by applying the general linear model between AD patients and healthy subjects to investigate the effects of gray matter loss associated to the risk of developing BPSD between baseline and follow-up visit. For the NPI score of the follow-up visit, the maximum score was considered among the NPI scores of 6, 12, or 18 months to reach the behavior changes of the patient.

A two-sample *t*-test was conducted to test regional GM volume differences between the AD patients and healthy subjects.

Significant effects were assessed using a threshold of $p \leq 0.001$, without correcting for multiple comparisons but with a minimum cluster size of 100 voxels.

The anatomical location was then determined using atlas from the BSPMView program version 3 (<http://www.bobspunt.com/bspmview>), an intuitive and customizable user interface for exploring statistical images (e.g., *spmT**), including instant anatomical labeling.

Sex, age and type of MRI (e.g., GE, Phillips, Siemens) for both, ADNI controls and patients were included in the design matrix as nuisance covariates in all VBM analyses.

Total intracranial volume of each participant was calculated by summing the total tissue probability of GM, white matter, and CSF from probability maps generated during the initial segmentation step.

RESULTS

Population characteristics

Characteristics of the included participants are presented in Table 1. The median age (interquartile range) of the sample ($n=93$) was 78 years (74–81). The mean age (SD) was 77.4 (4.8). There were 56 women (60%) and 37 men (40%). There was no difference between the AD group and the controls with regard to age and sex, and there was a significant difference in the two groups regarding MMSE ($p < 0.01$).

Descriptive BPSD

Distributions of each of the symptom domains from the NPI-Q are shown in Table 2. Anxiety and Apathy were the most prevalent BPSD during the period of follow-up (75.3% and 73.6%, respectively). Hallucinations were the least prevalent (<1%).

Table 1
Characteristics of population

	AD	Control	<i>p</i>
N	53	40	
Age			ns
mean (SD)	78 (5)	77 (4)	
median (interquartile)	79 (74–81)	75 (74–79)	
Sex			ns
F n (%)	30 (56.6)	26 (65)	
M n (%)	23 (43.4)	14 (35)	
MMSE (mean (SD))	24 (2)	30 (0)	<0.01 (2.2 ⁻¹⁶)
NPI score (Severity (0–3)) (Mean)			
Agitation item score	0.01	0	
Depression item score	0.22	0	
Anxiety item score	0.47	0	
Apathy item score	0.36	0	
Irritability item score	0.34	0	
Sleep disorder item score	0.15	0	
Appetite disorder item score	0.22	0	
NPI Total score (Severity (0–36)) (Mean (SD))	1.81 (1.36)	0	<0.01
CDR (mean)	0.7	0	
Type of MRI			
Phillips (n)	48	5	
GE (n)	1	15	
Siemens (n)	4	20	

Table 2
Numbers of patients presenting with BPSD from baseline to the 18 months follow-up period

NPI score severity at each period	At baseline				At 6 months				At 12 months				At 18 months			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
BPSD	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Anxiety	28	25	0	0	28	16	8	1	30	11	12	0	33	7	12	1
Apathy	34	19	0	0	28	14	8	3	32	10	10	1	33	6	12	2
Irritability	35	18	0	0	32	13	8	0	32	11	8	2	31	15	7	0
Depression	40	13	0	0	39	9	5	0	35	9	9	0	40	5	8	0
Appetite disorder	41	12	0	0	42	8	3	0	46	3	3	1	45	4	4	0
Sleep disorder	45	8	0	0	42	8	3	0	42	10	1	0	45	6	2	0
Agitation	52	1	0	0	45	6	2	0	40	6	6	1	43	4	6	0
Elation	53	0	0	0	49	4	0	0	48	4	1	0	48	2	3	0
Delusions	53	0	0	0	51	0	1	1	50	1	1	1	51	0	2	0
Disinhibition	53	0	0	0	50	2	1	0	50	2	1	0	51	2	0	0
Aberrant motor behavior	53	0	0	0	52	1	0	0	52	0	0	1	51	1	1	1
Hallucinations	53	0	0	0	52	1	0	0	52	0	1	0	53	0	0	0

For the healthy control group, only subject scored 0 from the baseline to the follow-up NPI were selected.

265 VBM results: Brain volume as predictor of BPSD

266 Brain volumes that predict the occurrence of BPSD
267 from baseline to 18 months are presented in Table 3.

268 Up to 23 structures predicted the occurrence of
269 significant BPSD during the period of follow-up.
270 The frontal cortical volume was the most powerful
271 predictor of BPSD, especially the frontal gyrus
272 (Fig. 1).

273 The BPSD for which the most structures were
274 involved are anxiety, depression, hallucinations, and
275 aberrant motor behavior. There was no significant
276 structure predicting sleep disorder.

277 A global brain pattern proposed in Fig. 2 supports
278 the frontal, temporal, parietal, occipital, subcortical
279 and cerebellum volumes as predictors of incident
280 BPSD during the 18-month follow-up period.

281 DISCUSSION

282 To our knowledge, this is the first study assessing
283 neuroimaging brain changes as predictors of behav-
284 ioral changes in mild AD. The baseline volume of
285 up to 23 brain structures in frontal, temporal, pari-
286 etal, and occipital lobes, as well as subcortical regions
287 and cerebellum predicted the risk of future global and
288 specific domain NPI scores changes.

289 Cortical volume of frontal structures was the best
290 predictor of most of behavioral impairments. More
291 precisely, the frontal gyrus (middle, superior, and
292 inferior), the anterior cingulate cortex (ACC), and the
293 orbito-frontal cortex (OFC) were particularly associ-
294 ated with the development of apathy, depression,
295 anxiety, irritability, agitation, delusions, hallucina-
296 tions, aberrant motor behavior, and appetite disorder.

297 These prospective findings are consistent with several
298 previous cross-sectional studies [5].

299 The middle frontal gyrus was found to be associ-
300 ated with the risk of developing apathy, agitation, and
301 appetite disorder. A recent study found a correlation
302 between apathy score and the middle frontal gyrus
303 that represents a core structure of the Central Execu-
304 tive Network (CEN) [11]. The CEN is a frontoparietal
305 system which is crucial for actively maintaining and
306 manipulating information for decision making in the
307 context of goal-directed behavior [12]. The associa-
308 tion of its atrophy and the risk prediction of apathy are
309 thus particularly relevant. The middle frontal gyrus is
310 a structure that has shown strong connectivity with the
311 ACC [13] which is included in the Salient Network
312 (SN) and was found to be associated with the risk
313 of developing hallucinations, delusions, and aberrant
314 motor behavior in this study. The SN is a cingulate-
315 frontal system anchored in the ACC and frontoinsula
316 cortex, associated with the processing of emotional
317 information [12] and with the identification of the
318 most relevant stimuli (internal and external) to guide
319 behaviors [14]. The ACC acts as an interface between
320 emotions and intentional and motivated behavioral
321 responses. An alteration of the SN has been suspected
322 to participate to the genesis of some BPSD [15] that
323 may explain ACC involvement in emotional behav-
324 ior [14]. Indeed, agitation, disinhibition, irritability,
325 euphoria, and aberrant motor behavior were related
326 to enhanced connectivity in SN nodes such as the
327 ACC [16]. The OFC, also included in the SN, was
328 found to be associated with hallucinations and aber-
329 rant motor behavior in the present study that is in
330 line with literature disclosing an association between
331 OFC alteration and socially inappropriate behavior

Table 3
Voxel-based morphometry results

BPSD	Cluster location and laterality	Peak voxel MNI coordinate	Number of voxels in cluster (k)	Cluster-level p value with 0.001 unc.	Peak voxel t -value
Anxiety	Precentral gyrus	R [37 -26 65]	2071	<0.001	4.23
	Cuneus	L [-4 -105 20]	327	0.088	4.17
		L [-5 -88 24]	262	0.122	3.58
	Precuneus	L [-3 -57 76]	1147	0.004	4.04
	Middle occipital gyrus	L [-33 -102 4]	229	0.147	4.02
Apathy	Calcarine gyrus	L [3 -90 -1]	168	0.210	3.51
	Middle frontal gyrus	L [-33 43 39]	127	0.274	3.8
Irritability	Superior frontal gyrus	L [-20 31 50]	178	0.198	3.97
Depression	Precentral gyrus	L [-29 -15 72]	317	0.092	4.12
	Superior parietal lobule	L [-21 -73 50]	532	0.035	4.91
Appetite disorder	Postcentral gyrus	R [-21 -61 75]	167	0.211	3.94
		R [20 -40 67]	341	0.082	3.51
	Angular gyrus	L [-43 -73 37]	164	0.215	3.99
	Middle frontal gyrus	L [-32 3 67]	126	0.277	3.59
	Cerebellum	R [16 -56 -50]	524	0.036	5.15
Agitation	Cerebellum	L [-20 -59 -49]	938	0.008	4.14
		R [18 5 70]	200	0.173	4.22
	Middle frontal gyrus	R [31 39 40]	199	0.174	4
	PMFC	L [4 -4 64]	376	0.069	3.73
Elation	Middle cingulate cortex	L [-2 -16 51]	487	0.042	3.93
	Precuneus	L [-11 -58 72]	272	0.116	3.72
Delusions	Middle temporal gyrus	L [-62 -63 3]	146	0.241	3.91
Disinhibition	ACC	R [11 42 27]	168	0.211	3.72
	Inferior occipital gyrus	R [45 -74 -8]	1853	<0.001	5.11
Aberrant motor behavior	Inferior temporal gyrus	R [64 -61 -6]	265	0.119	4.18
	Cerebellum	R [30 -62 -53]	460	0.046	4.15
	ACC	R [8 42 28]	392	0.065	4.45
Hallucinations	ACC	R [6 48 15]	110	0.309	3.58
		R [22 37 -20]	150	0.236	3.76
	Inferior frontal gyrus	R [54 26 8]	135	0.266	3.93
	Rectal gyrus	L [44 25 17]	104	0.323	3.77
		L [49 39 7]	179	0.197	3.66
	Superior medial gyrus	L [-6 49 -21]	889	0.009	4.15
	Superior medial gyrus	L [-11 56 35]	206	0.168	3.74
	Middle frontal gyrus	R [41 43 27]	217	0.159	3.87
	ACC	R [7 39 31]	104	0.325	3.77
	OFC	R [41 53 -7]	190	0.186	4.28
OFC	L [-37 57 -1]	113	0.304	3.77	
OFC	L [-15 25 -23]	1483	0.001	5.99	
Hallucinations	Superior medial gyrus	L [-8 45 48]	244	0.137	3.92
	Middle temporal gyrus	L [-65 -18 -17]	100	0.334	4.01
	Thalamus	R [9 -19 9]	1296	0.002	4.26
	Caudate nucleus	R [21 10 18]	616	0.025	3.97
	Inferior frontal gyrus	L [-53 23 8]	112	0.307	3.84

Clusters that survive a height threshold $p < 0.001$ (uncorrected) and an extent threshold of 100 voxels are reported. ACC, anterior cingulate cortex; OFC, orbito-frontal cortex; PMFC, posterior medial frontal cortex.

332 [17]. Previous studies have shown that OFC, ACC
333 [12, 14], and superior frontal gyrus [18] are involved
334 in the regulation of social and emotional behavior and
335 that the middle frontal gyrus is involved in social and
336 sexual behavior [19].

337 The involvement of frontal-limbic circuits in
338 pathogenesis of main BPSD is consistent with find-
339 ings of abnormalities in prefrontal areas but also in
340 temporal and sub-cortical areas. In this study, these

structures were found to be associated with the risk
341 to develop hallucinations, disinhibition, and eupho-
342 ria. Regarding networks involvement, in addition to
343 frontal structures, the SN also includes subcortical
344 structures which are important for detecting emo-
345 tional and reward saliency [12]. In line with our study,
346 hallucinations were found to be associated with brain
347 changes in the basal ganglia [20] and medial tempo-
348 ral lobe [21]. Also, a recent systematic review is in
349

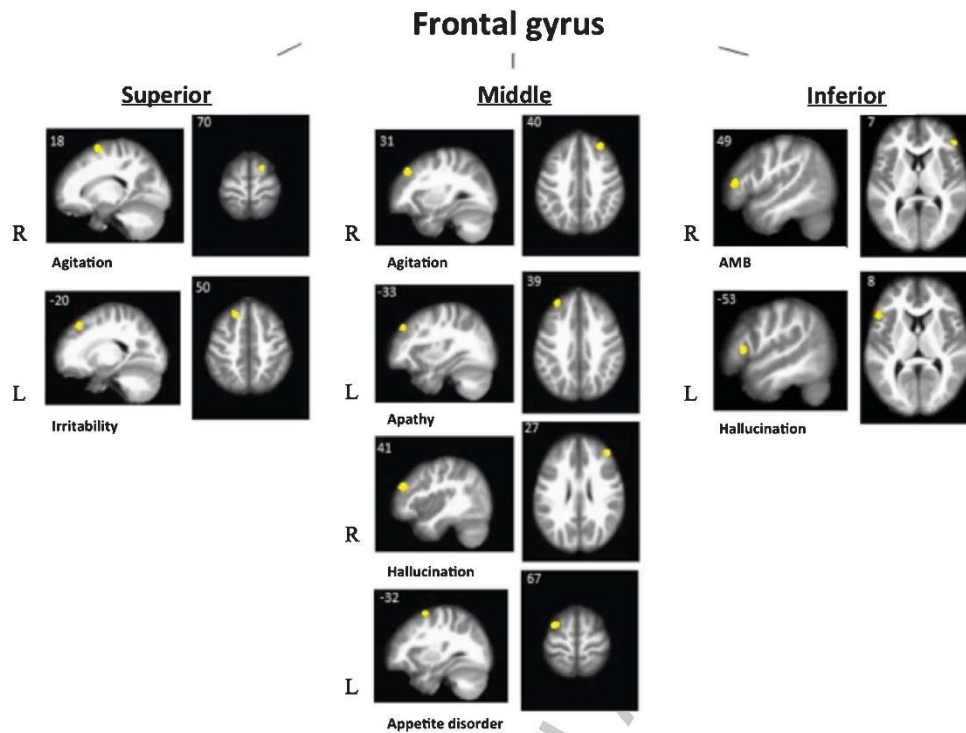


Fig. 1. Frontal gyrus volume predicts several BPSD. Numbers are X and Z coordinates of MNI Space. Yellow spots are brain volume (threshold $p < 0.001$ (uncorrected) and extent threshold of 100 voxels). AMB, aberrant motor behavior.

350 keeping with our results and has demonstrated that
 351 psychotic symptoms are associated in most of the
 352 studies with either a volume reduction or a decreased
 353 metabolism in OFC, ACC, and temporal lobes [22].
 354 Harding et al. found that visual hallucinations in
 355 Lewy body disease were related to the quantity of
 356 Lewy bodies found in the temporal lobe [23].
 357 The medial temporal lobe, associated with the
 358 risk of developing euphoria and hallucinations in
 359 the present study, was shown to be a robust predictor of
 360 AD progression [24]. Prominent nodes in the medial
 361 temporal lobe are part of the default mode network
 362 (DMN) which is associated with emotion regulation
 363 [25].
 364 The present study also showed parietal and occip-
 365 ital cortical volume predicting some NPI domain
 366 changes like anxiety, depression, agitation, and
 367 disinhibition. Cross-sectional studies have found
 368 associations between agitation, anxiety, and depres-
 369 sion and brain changes in parietal lobes [5].
 370 Interestingly, in addition to a prediction by the volume

of the parietal lobe, these three BPSD domains were
 371 found to be predicted by frontal lobe volume. More
 372 precisely in this study, depression and anxiety were
 373 both found to be predicted by precentral gyrus vol-
 374 ume. Li et al. found that depression was associated in
 375 MCI patients with frontal and parietal structures that
 376 are included in DMN [26]. In AD, agitation was asso-
 377 ciated with neurodegeneration affecting the anterior
 378 SN that may reduce capacity to process and regu-
 379 late behaviors properly [27]. Agitation, depression,
 380 and anxiety seem to be associated with changes in
 381 the same anatomical structures, corroborating some
 382 sharing of common pathophysiological mechanisms
 383 and usual coexistence [28].
 384 Occipital structures predicting anxiety and dis-
 385 inhibition in the present study was an unexpected
 386 finding. This contrasts with a number of prior cross-
 387 sectional studies in which anxiety and disinhibition
 388 were never associated with occipital structures and
 389 in which visual hallucinations were more associated
 390 with occipital region [5]. However, other prior cross-
 391

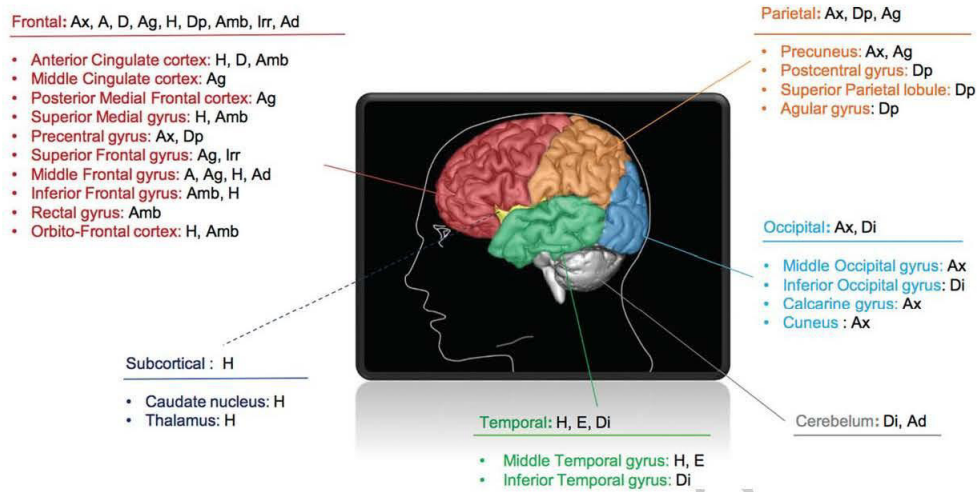


Fig. 2. Brain volume as predictor of BPSD. Up to 23 structures predicted the occurrence of significant BPSD. D, delusions; A, apathy; Dp, depression; Ag, agitation; H, hallucinations; Ax, anxiety; Amb, aberrant motor behavior; Di, disinhibition; Irr, irritability; Ad, appetite disorders; E, euphoria; S, sleep disorders.

392 sectional studies did not find a relationship between
393 hallucinations and brain changes in occipital struc-
394 tures [29]. Hallucinations typically occur later in AD,
395 whereas in this study patients were considered at mild
396 stages of AD. The absence of long-term follow-up
397 could thus underestimate any relationship between
398 occipital neurodegeneration and risk of hallucination.

399 The present data disclose the cerebellum as being
400 a predictor of disinhibition and appetite disorders.
401 The risk of developing disinhibition was also associ-
402 ated with the subcortical and temporal region. Very
403 few studies reported the cerebellum being associ-
404 ated with some BPSD [30]. A strong and sustained
405 reciprocal connection between the deep cerebellar
406 nuclei to the thalamus and then on to the (prefrontal)
407 cerebral cortex, called the cerebello-thalamic-cortical
408 pathway [31], neuroanatomically accounts for the
409 cerebellum's role in numerous behavioral processes
410 [32]. Consistent with our findings, in healthy indi-
411 viduals, the cerebellum is involved in feeding control
412 via autonomic and visceral control [33]. Also, a
413 higher increase in sensitivity to appetitive stimuli
414 was observed in cerebellum in schizophrenic patients
415 [34]. The effect of AD pathology on neurochemical
416 alterations in the cerebellum requires further exami-
417 nation due to its possible underestimated role in the
418 pathophysiology of BPSD.

419 Most of the structures found to predict BPSD
420 are among those that represent components of the

three networks SN, DMN, and CEN [35]. These
421 results suggest that the dynamic interaction between
422 functional state of SN, DMN, and CEN, may be
423 associated with the risk of developing BPSD in
424 neurodegenerative conditions. To understand the
425 association between the risk of developing these
426 BPSD and each region of the brain, we have to
427 overcome a modular vision and understand how
428 neural networks are involved. The SN plays a cru-
429 cial role in switching between the CEN and the
430 DMN [35].

431 Also, Stern et al. investigated the presence of a
432 single network as a likely candidate for a generic
433 cognitive reserve network which was shown to be
434 centered in the right and left superior frontal (BA
435 10), left medial frontal (BA 9), right medial frontal
436 (BA 6 and 8), and left middle frontal (BA 8) gyri
437 [36]. Interestingly, these brain structures illustrated
438 in the present study by the decrease of the cortical
439 volume are demonstrated as being particularly
440 associated with the risk of developing some BPSD.
441 Furthermore, AD is marked by changes in behavior
442 associated with an impairment in executive functions
443 subserved by the frontal lobes [37]. Early dysfunc-
444 tion and neurodegeneration of frontal lobe region
445 may lead to a decline of cognitive functions sub-
446 serving behavioral control and thus, to a "behavioral
447 reserve" associated to social insertion. Further studies
448 are needed to disclose an association between cogni-
449

450 tive reserve and the risk of developing BPSD in light
451 of brain volume changes.

452 The present study has strengths. All included AD
453 patients were clinically and behaviorally well char-
454 acterized from the inclusion thanks to standardized
455 inclusion criteria. Prior studies differed from these
456 analyses by focusing on smaller samples constituted
457 solely of patients at later stages of AD. Studies includ-
458 ing a control group are under-represented. This study
459 examined longitudinal data unlike most of studies
460 assessing cross-sectional data. There are also limita-
461 tions to the present study. The absence of long-term
462 follow-up could underestimate the links between
463 regional brain volumes and BPSD that are rarely
464 observed in mild AD. Some therapeutics have been
465 shown to modify the natural characteristics of some
466 BPSD. The influence of drugs was not considered
467 in this study. However, patients taking any neurolep-
468 tic or psychotropic medication were not included at
469 baseline. Also, it is difficult to conclude with reli-
470 ability about delusion, disinhibition, aberrant motor
471 behavior, and hallucinations since they based on less
472 than 10% of patients suffering from these BPSD.

473 Multiple comparisons correction was not per-
474 formed in the VBM analyses. We attempted to
475 overcome the chance factor in keeping only a mini-
476 mum cluster size of 100 voxels. We have also used a
477 threshold of $p \leq 0.001$ (and not 0,05) as usually used
478 in the VBM study when multiple comparison correc-
479 tion is not applicable [38]. Also, mixed effect model
480 would be more appropriate. But, this requires a larger
481 study. Thus, this work has to be considered as a pilot
482 study.

483 The selection of our study control population
484 and the relatively small sample size of our study
485 limit the generalizability of our findings. Therefore,
486 our findings will need to be confirmed in a larger
487 population-based cohort.

488 Our findings support an emerging framework
489 disclosing early neuroanatomical brain changes,
490 especially frontal changes affecting the SN, DMN,
491 and CEN as a predictor of BPSD. The SN has been
492 proposed as a key target for neuromodulation treat-
493 ments across a variety of psychiatric illnesses [39].
494 With respect to SN nodes and their downstream reg-
495 ulatory loops, both invasive and non-invasive brain
496 stimulation techniques appear capable of modulating
497 the activity of these circuits by imposing long-term
498 changes in cortical nodes that cascade through the SN
499 loop. These changes are accompanied by alterations
500 in affect and behavior in the patient receiving treat-
501 ment [40]. Longitudinal and prospective approaches

502 in AD may help to better define the population that
503 would benefit from prevention programs targeting
504 specific BPSD and tailored to the patient's profiles.

505 ACKNOWLEDGMENTS

506 We sincerely thank Carolina Ciumas, Pierre
507 Fonlupt, and Anne Caclin for their skillful assistance
508 in analysis and Thomas Liles for conforming to cor-
509 rect scientific English.

510 Data collection and sharing for this project was
511 funded by the Alzheimer's Disease Neuroimag-
512 ing Initiative (ADNI) (National Institutes of Health
513 Grant U01 AG024904) and DOD ADNI (Department
514 of Defense award number W81XWH-12-2-0012).
515 ADNI is funded by the National Institute on Aging,
516 the National Institute of Biomedical Imaging and
517 Bioengineering, and through generous contributions
518 from the following: AbbVie, Alzheimer's Associa-
519 tion; Alzheimer's Drug Discovery Foundation;
520 Araclon Biotech; BioClinica, Inc.; Biogen; Bristol-
521 Myers Squibb Company; CereSpir, Inc.; Cogstate;
522 Eisai Inc.; Elan Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and
523 Company; EuroImmun; F. Hoffmann-La Roche Ltd
524 and its affiliated company Genentech, Inc.; Fujire-
525 bio; GE Healthcare; IXICO Ltd.; Janssen Alzheimer
526 Immunotherapy Research & Development, LLC.;
527 Johnson & Johnson Pharmaceutical Research &
528 Development LLC.; Lumosity; Lundbeck; Merck
529 & Co., Inc.; Meso Scale Diagnostics, LLC.; Neu-
530 roRx Research; Neurotrack Technologies; Novartis
531 Pharmaceuticals Corporation; Pfizer Inc.; Piramal
532 Imaging; Servier; Takeda Pharmaceutical Company;
533 and Transition Therapeutics. The Canadian Institutes
534 of Health Research is providing funds to support
535 ADNI clinical sites in Canada. Private sector con-
536 tributions are facilitated by the Foundation for the
537 National Institutes of Health (<http://www.fnih.org>).
538 The grantee organization is the Northern Califor-
539 nia Institute for Research and Education, and the
540 study is coordinated by the Alzheimer's Therapeutic
541 Research Institute at the University of Southern Cali-
542 fornia. ADNI data are disseminated by the Laboratory
543 for Neuro Imaging at the University of Southern Cali-
544 fornia.

545 This work was supported by the National French
546 Program of Hospital Clinical Research (Programme
547 Hospitalier de Recherche Clinique National, 2009,
548 2010); the France Alzheimer Foundation (2009); and
549 the Janssen laboratory grants (2008).

The funding sources had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Authors' disclosures available online (<https://www.j-alz.com/manuscript-disclosures/19-0612r3>).

REFERENCES

- [1] Youn JC, Lee DY, Jhoo JH, Kim KW, Choo IH, Woo JI (2011) Prevalence of neuropsychiatric syndromes in Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr* **52**, 258-263.
- [2] David ND, Lin F, Porsteinsson AP, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2016) Trajectories of neuropsychiatric symptoms and cognitive decline in mild cognitive impairment. *Am J Geriatr Psychiatry* **24**, 70-80.
- [3] Serra L, Perri R, Cercignani M, Spanò B, Fadda L, Marra C, Carlesimo GA, Caltagirone C, Bozzali M (2010) Are the behavioral symptoms of Alzheimer's disease directly associated with neurodegeneration? *J Alzheimers Dis* **21**, 627-639.
- [4] Fernandez-Martinez M, Molano A, Castro J, Zarranz JJ (2010) Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, and its relationship with cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res* **7**, 517-526.
- [5] Boublay N, Schott AM, Krolak-Salmon P (2016) Neuroimaging correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A review of 20 years of research. *Eur J Neurol* **23**, 1500-1509.
- [6] 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.
- [7] Rouch I, Dorey J-M, Boublay N, Henaff M-A, Dibie-Racoupeau F, Makaroff Z, Harston S, Benoit M, Barrellon M-O, Fédérico D, Laurent B, Padovan C, Krolak-Salmon P, PACO group (2014) Personality, Alzheimer's disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: The PACO prospective cohort study protocol. *BMC Geriatr* **14**, 110.
- [8] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J (1994) The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* **44**, 2308-2314.
- [9] Celle S, Delon-Martin C, Roche F, Barthélémy J-C, Pépin J-L, Dojat M (2016) Desperately seeking grey matter volume changes in sleep apnea: A methodological review of magnetic resonance brain voxel-based morphometry studies. *Sleep Med Rev* **25**, 112-120.
- [10] Ashburner J (2007) A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* **38**, 95-113.
- [11] Joo SH, Lee CU, Lim HK (2017) Apathy and intrinsic functional connectivity networks in amnesic mild cognitive impairment. *Neuropsychiatr Dis Treat* **13**, 61-67.
- [12] Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD (2007) Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* **27**, 2349-2356.
- [13] Guo Z, Liu X, Jia X, Hou H, Cao Y, Wei F, Li J, Chen X, Zhang Y, Shen Y, Wei L, Xu L, Chen W (2015) Regional coherence changes in Alzheimer's disease patients with depressive symptoms: A resting-state functional MRI study. *J Alzheimers Dis* **48**, 603-611.
- [14] Zhou J, Seeley WW (2014) Network dysfunction in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: Implications for psychiatry. *Biol Psychiatry* **75**, 565-573.
- [15] Uddin LQ (2015) Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci* **16**, 55-61.
- [16] Balthazar MLF, Pereira FRS, Lopes TM, da Silva EL, Coan AC, Campos BM, Duncan NW, Stella F, Northoff G, Damasceno BP, Cendes F (2014) Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. *Hum Brain Mapp* **35**, 1237-1246.
- [17] Mega MS, Cummings JL (1994) Frontal-subcortical circuits and neuropsychiatric disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **6**, 358-370.
- [18] Phillips ML, Ladouceur CD, Drevets WC (2008) A neural model of voluntary and automatic emotion regulation: Implications for understanding the pathophysiology and neurodevelopment of bipolar disorder. *Mol Psychiatry* **13**, 829-833-57.
- [19] Bramham J, Morris RG, Homak J, Bullock P, Polkey CE (2009) Social and emotional functioning following bilateral and unilateral neurosurgical prefrontal cortex lesions. *J Neuropsychol* **3**, 125-143.
- [20] Palmqvist S, Sarwari A, Wattmo C, Bronge L, Zhang Y, Wahlund LO, Nägga K (2011) Association between subcortical lesions and behavioral and psychological symptoms in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* **32**, 417-423.
- [21] Lopez OL, Smith G, Becker JT, Meltzer CC, DeKosky ST (2001) The psychotic phenomenon in probable Alzheimer's disease: A positron emission tomography study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **13**, 50-55.
- [22] Alves GS, Carvalho AF, de Amorim de Carvalho L, Sudo FK, Siqueira-Neto JJ, Oertel-Knochel V, Jurcoane A, Knochel C, Boecker H, Laks J, Pantel J (2017) Neuroimaging findings related to behavioral disturbances in Alzheimer's disease: A systematic review. *Curr Alzheimer Res* **14**, 61-75.
- [23] Harding AJ, Broe GA, Halliday GM (2002) Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* **125**, 391-403.
- [24] Weiner MW, Aisen PS, Jack CR Jr, Jagust WJ, Trojanowski JQ, Shaw L, Saykin AJ, Morris JC, Cairns N, Beckett LA, Toga A, Green R, Walter S, Soares H, Snyder P, Siemers E, Potter W, Cole PE, Schmidt M (2010) The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Progress report and future plans. *Alzheimers Dement* **6**, 202-211.e7.
- [25] Etkin A, Egner T, Kalisch R (2011) Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci* **15**, 85-93.
- [26] Li Y, Jing B, Liu H, Li Y, Gao X, Li Y, Mu B, Yu H, Cheng J, Barker PB, Wang H, Han Y (2017) Frequency-dependent changes in the amplitude of low-frequency fluctuations in mild cognitive impairment with mild depression. *J Alzheimers Dis* **58**, 1175-1187.
- [27] Trzepacz PT, Yu P, Bhamidipati PK, Willis B, Forrester T, Tabas L, Schwarz AJ, Saykin AJ, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2013) Frontolimbic atrophy

- 675 is associated with agitation and aggression in mild cognitive
676 impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **9**,
677 S95-S104.e1.
- 678 [28] Kataoka K, Hashimoto H, Kawabe J, Higashiyama S,
679 Akiyama H, Shimada A, Kai T, Inoue K, Shiomi S, Kiri-
680 ike N (2010) Frontal hypoperfusion in depressed patients
681 with dementia of Alzheimer type demonstrated on 3DSRT.
682 *Psychiatry Clin Neurosci* **64**, 293-298.
- 683 [29] Barber R, Gholkar A, Scheltens P, Ballard C, McKeith IG,
684 O'Brien JT (1999) Medial temporal lobe atrophy on MRI
685 in dementia with Lewy bodies. *Neurology* **52**, 1153-1158.
- 686 [30] Fischer CE, Ting WK-C, Millikin CP, Ismail Z, Schweizer
687 TA, Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (2016)
688 Gray matter atrophy in patients with mild cognitive impair-
689 ment/Alzheimer's disease over the course of developing
690 delusions. *Int J Geriatr Psychiatry* **31**, 76-82.
- 691 [31] Schmahmann JD (1996) From movement to thought:
692 Anatomic substrates of the cerebellar contribution to cog-
693 nitive processing. *Hum Brain Mapp* **4**, 174-198.
- 694 [32] Russo-Neustadt A, Cotman CW (1997) Adrenergic recep-
695 tors in Alzheimer's disease brain: Selective increases in the
696 cerebella of aggressive patients. *J Neurosci* **17**, 5573-5580.
- 697 [33] Zhu J-N, Wang J-J (2008) The cerebellum in feeding con-
698 trol: Possible function and mechanism. *Cell Mol Neurobiol*
699 **28**, 469-478.
- 700 [34] Stip E, Lungu OV, Anselmo K, Letourneau G, Mendrek
A, Stip B, Lipp O, Lalonde P, Bentaleb LA (2012) Neural
changes associated with appetite information processing in
schizophrenic patients after 16 weeks of olanzapine treat-
ment. *Transl Psychiatry* **2**, e128.
- [35] Menon V (2011) Large-scale brain networks and psy-
chopathology: A unifying triple network model. *Trends
Cogn Sci* **15**, 483-506.
- [36] Stern Y, Zarahn E, Habeck C, Holtzer R, Rakitin BC, Kumar
A, Flynn J, Steffener J, Brown T (2008) A common neural
network for cognitive reserve in verbal and object working
memory in young but not old. *Cereb Cortex* **18**, 959-967.
- [37] Perri R, Monaco M, Fadda L, Caltagirone C, Carlesimo
GA (2014) Neuropsychological correlates of behavioral
symptoms in Alzheimer's disease, frontal variant of fron-
totemporal, subcortical vascular, and Lewy body dementias:
A comparative study. *J Alzheimers Dis* **39**, 669-677.
- [38] Shen S, Sterr A (2013) Is DARTTEL-based voxel-based mor-
phometry affected by width of smoothing kernel and group
size? A study using simulated atrophy. *J Magn Reson Imag-
ing* **37**, 1468-1475.
- [39] Downar J, Blumberger DM, Daskalakis ZJ (2016) The neu-
ral crossroads of psychiatric illness: An emerging target for
brain stimulation. *Trends Cogn Sci* **20**, 107-120.
- [40] Di Filippo M, Picconi B, Tantucci M, Ghiglieri V, Bagetta V,
Sgobio C, Tozzi A, Parnetti L, Calabresi P (2009) Short-term
and long-term plasticity at corticostriatal synapses: Impli-
cations for learning and memory. *Behav Brain Res* **199**,
108-118.

Stratégies thérapeutiques des troubles psychocomportementaux dans les troubles neurocognitifs de la personne âgée

J.-M. Dorey, M. Herrmann, J.-P. Schuster, A. von Gunten, A. Lepetit

Résumé : Les symptômes comportementaux et psychologiques des démences (SCPD), au même titre que les troubles cognitifs, sont des manifestations habituelles des maladies neurodégénératives. Les SCPD sont hétérogènes dans leur expression : troubles affectifs, symptômes psychotiques, hyperactivité comportementale, apathie ou perturbation du sommeil et de l'appétit. Leur survenue et surtout leur intensité s'accompagnent d'une évolution péjorative sur le plan cognitif et fonctionnel. Les causes des SCPD sont variables d'un individu à l'autre, incluant des facteurs neurologiques, psychologiques, psychiatriques, somatiques, relationnels et environnementaux. Une évaluation précise de ces différents facteurs est nécessaire pour construire des prises en charge individualisées au plus près des besoins et de la problématique des patients. Les interventions psychosociales sont préconisées en première intention par les recommandations internationales. Néanmoins, leur bénéfice reste discuté. Les traitements psychotropes, largement utilisés en pratique clinique, n'ont pas d'indication officielle dans le traitement des SCPD. Si certaines molécules ont une efficacité démontrée, leur rapport bénéfice/risque défavorable en restreint leur usage. L'objectif de cet article est de décrire la séméiologie des SCPD et de présenter une synthèse actualisée des stratégies thérapeutiques psychosociales et médicamenteuses.

© 2019 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots-clés : Symptômes neuropsychiatriques ; SCPD ; Troubles neurocognitifs ; Démence ; Alzheimer ; Traitement médicamenteux ; Traitement non médicamenteux ; Intervention psychosociale

Plan

■ Introduction	1
■ Généralités sur les symptômes comportementaux et psychologiques des démences	2
Données épidémiologiques et classification	2
Retentissement	2
Évaluation	2
Facteurs associés aux SCPD	2
■ Symptômes affectifs	4
Dépression	4
Anxiété	5
■ Symptômes psychotiques	5
Présentation clinique	5
Interventions psychosociales	6
Traitement médicamenteux	6
■ Symptômes de la sphère hyperactive	7
Agitation et agressivité	7
Désinhibition comportementale	7
Comportements moteurs aberrants	8
■ Troubles de la motivation : l'apathie	9
Présentation clinique	9
Interventions psychosociales	9
Traitement médicamenteux	9

■ Troubles du sommeil	9
Présentation clinique	9
Interventions psychosociales	9
Traitements médicamenteux	10
■ Conclusion	10

■ Introduction

Les terminologies des troubles neurocognitifs (TNC) mineurs et majeurs sont apparues dans le DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5^e édition) pour décrire les différents stades évolutifs des pathologies neurodégénératives [1]. Le TNC mineur désigne les situations où il existe un affaiblissement cognitif, sans répercussion sur l'autonomie. Il correspond aux termes de déclin cognitif léger ou mild cognitive impairment antérieurement utilisés. Le TNC majeur remplace le terme de démence, considéré comme négativement connoté. Il se définit par un déclin cognitif significatif, impactant l'autonomie de la personne. Cette évolution nosographique n'a pas été retenue par la CIM-11 (classification internationale des maladies) qui conserve le terme de démence [2]. Les TNC constituent un tableau syndromique en lien avec des étiologies variables selon le processus neurodégénératif sous-jacent : maladie d'Alzheimer (MA), maladie à

EMC - Psychiatrie

Volume 16 > n° 4 > octobre 2019
[http://dx.doi.org/10.1016/S0286-1072\(19\)81456-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0286-1072(19)81456-6)

1

corps de Lewy (MCL), démence frontotemporale (DFT), démence vasculaire (DV). Les TNC s'accompagnent, au cours de leur évolution, de symptômes comportementaux et psychologiques des démences (SCPD). L'International Psychogeriatric Association les définit comme « des distorsions de la perception, du contenu de la pensée, de l'humeur ou du comportement » [3]. Les SCPD compliquent la prise en charge des TNC, obèrent leur cours évolutif et ont des conséquences majeures sur l'entourage des patients. Leur traitement est complexe et encore mal codifié. Il existe un consensus au niveau des recommandations internationales préconisant en première intention l'utilisation combinée de la psychoéducation, de la psychothérapie, de l'assistance pratique des proches et des actions sur l'environnement. Le bénéfice sur les troubles du comportement des traitements spécifiques de la MA, inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACE) et mémantine, est cliniquement peu significatif [4]. Les psychotropes, qui n'ont pas d'indication officielle dans le traitement des SCPD, sont pourtant largement prescrits dans la pratique. L'objectif de cet article est de proposer un rappel sémiologique des SCPD et de présenter une synthèse actualisée sur les stratégies de prise en charge psychosociales et médicamenteuses.

■ Généralités sur les symptômes comportementaux et psychologiques des démences

Données épidémiologiques et classification

Les SCPD sont des manifestations précoces des maladies neurodégénératives. Au stade de MCI ou de TNC mineur, ils sont retrouvés chez 35 à 85 % des patients [5]. Ils peuvent aussi précéder les troubles cognitifs, constituant alors un mode d'entrée d'allure psychiatrique dans le processus neurodégénératif. Certains SCPD sont persistants, d'autres sont épisodiques ou fluctuants. Au stade débutant de la MA, l'apathie, les troubles de l'humeur et l'agitation sont les manifestations les plus fréquentes. Les symptômes psychotiques, l'agressivité, l'opposition ou les troubles du sommeil apparaissent généralement plus tardivement [6,7]. Les SCPD sont plus sévères, plus précoces et plus invalidants dans la MCL et la DFT. Les hallucinations visuelles, mais aussi les idées délirantes, les symptômes thymiques et les troubles du sommeil font partie des critères diagnostiques de la MCL [8]. Les modifications comportementales avec perte des convenances sociales, désinhibition, labilité de l'humeur, indifférence émotionnelle, perte d'empathie et changement des habitudes alimentaires orientent plutôt vers une DFT ou une MA frontale [9]. Sur le plan sémiologique, les SCPD regroupent un ensemble hétérogène de symptômes. Certains, comme l'agressivité ou l'agitation, sont perturbateurs, tandis que d'autres, comme l'apathie, évoluent silencieusement, avec le risque d'être moins pris en considération. S'il n'existe pas de classification consensuelle, il est utile en pratique clinique de regrouper les SCPD en sous-groupes syndromiques :

- symptômes affectifs : dépression et anxiété ;
- symptômes psychotiques : délire, hallucinations ;
- symptômes d'hyperactivité : agitation, désinhibition, irritabilité, comportement moteur aberrant, euphorie, comportements sexuels inappropriés (CSI) ;
- troubles de la motivation : apathie ;
- autres symptômes : troubles du sommeil, troubles de l'appétit, stéréotypies verbales.

Retentissement

Les SCPD ont un retentissement majeur sur le patient et sur son environnement. Leur sévérité est corrélée à un déclin cognitif et fonctionnel accéléré, à une plus grande fréquence et une plus longue durée des hospitalisations, à une orientation prématurée en institution, et à un coût socio-économique plus élevé [6,10-12]. Les effets secondaires d'éventuels traitements psychotropes contribuent à péjorer le cours évolutif de la maladie. L'impact sur les aidants est majeur, avec une augmentation de

la sensation de fardeau, du risque de dépression et de pathologies somatiques [13]. Les comportements stéréotypés, les propos répétitifs, les troubles du sommeil, les conduites d'opposition et les déambulations sont les SCPD avec le plus fort impact sur l'environnement [14].

Évaluation

La prise en charge des SCPD nécessite une évaluation rigoureuse associant médecin, patient, aidants familiaux et/ou professionnels. Il convient tout d'abord de les lister, de les décrire (type, fréquence, durée, intensité), de rechercher d'éventuelles circonstances d'apparition, et d'apprécier leur retentissement sur la personne et son entourage.

Deux types d'échelle standardisées permettent leur évaluation : les échelles globales portant sur plusieurs dimensions psychocomportementales et les échelles ciblant un symptôme ou une dimension précise.

L'inventaire neuropsychiatrique (*neuropsychiatric inventory* ou NPI) est l'outil d'évaluation globale le plus fréquemment employé en clinique et en recherche [15]. Il mesure 12 dimensions comportementales : idées délirantes, hallucinations, agitation/agressivité, dépression/dysphorie, anxiété, exaltation de l'humeur, apathie/indifférence, désinhibition, irritabilité, comportement moteur aberrant, sommeil et appétit. Plusieurs versions de cet inventaire ont été validées en français, notamment une variante destinée aux équipes soignantes (NPI-ES). Cette version permet une évaluation de la fréquence, de la gravité et du retentissement des SCPD, chez des patients hospitalisés ou en institution. Le recueil régulier des SCPD à partir de l'échelle NPI permet de suivre leur évolution dans le temps et d'évaluer l'effet des mesures de prise en charge proposées. Une version pour le clinicien (NPI-C) a également été développée, permettant une passation avec la participation des aidants. Cette version inclut également un item supplémentaire dédié aux vocalisations. Les échelles d'évaluation de certaines dimensions comportementales spécifiques sont présentées dans d'autres sections de cet article.

Facteurs associés aux SCPD

Les SCPD sont des manifestations singulières, influencées et modulées à des degrés divers par différents facteurs : nature et localisation des lésions neurodégénératives, profil psychologique et psychopathologique, état de santé physique, qualité de l'environnement [16] (Fig. 1). Certains de ces facteurs sont modifiables et d'autres non. Leur évaluation précise est indispensable afin d'appréhender les SCPD dans leur globalité et de mettre en place des stratégies thérapeutiques ciblées et individualisées.

Facteurs neurologiques

Les données de neuro-imagerie morphologiques et fonctionnelles, ainsi que les études anatomopathologiques ont permis de mieux élucider les facteurs neurobiologiques associés aux SCPD. Le lobe frontal et les régions limbiques semblent impliqués dans l'émergence des idées délirantes, tandis que les hallucinations visuelles seraient plutôt associées à des anomalies occipitales [17]. Des hypoperfusions et des lésions structurelles touchant le cortex cingulaire antérieur, ainsi que des dysconnexions sous-cortico-frontales ont été décrites dans l'apathie. Les symptômes dépressifs impliqueraient un réseau plus diffus constitué des aires frontales, temporales, sous-cortico-frontales et limbiques [18]. La dérégulation des systèmes monoaminergiques participe également des SCPD. Dans la MA, la diminution de l'activité cholinergique et dopaminergique frontotemporale serait liée à l'agressivité et aux comportements moteurs aberrants (CMA) [19]. Les hallucinations de la MCL semblent corrélées à un déficit cholinergique dans les aires temporales [20].

Facteurs liés aux patients

Facteurs psychologiques ou psychopathologiques

Les facteurs psychopathologiques et psychologiques jouent probablement un rôle essentiel dans l'émergence des SCPD,

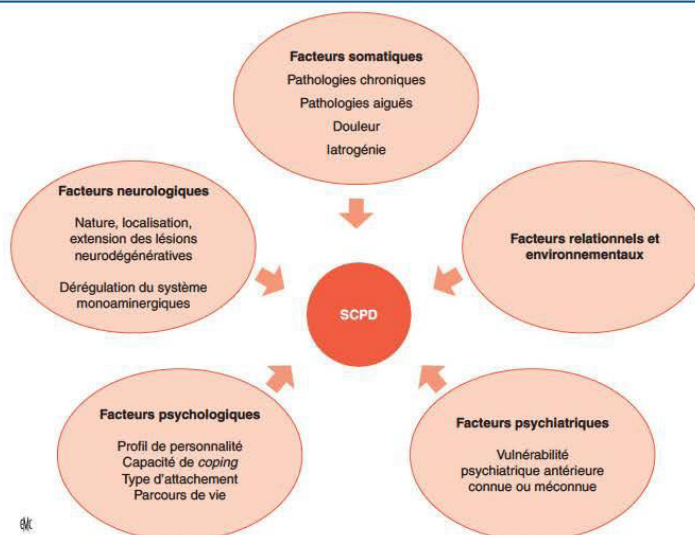


Figure 1. Facteurs impliqués dans les facteurs comportementaux et psychologiques des démences (SCPD).

notamment au stade de TNC débutant. Chez les individus aux antécédents psychiatriques connus (trouble de l'humeur, trouble anxieux, trouble psychotique), le déclin cognitif peut favoriser les décompensations et moduler l'expression clinique des SCPD. Dans d'autres situations, si aucun antécédent psychiatrique caractérisé n'est retrouvé, l'exploration de l'anamnèse peut néanmoins mettre en évidence des arguments en faveur d'une vulnérabilité psychiatrique latente méconnue, mais correctement compensée au cours de l'existence de la personne. Ainsi, des tempéraments affectifs comme l'hyperthymie ou la cyclothymie pourraient, sous l'effet du déclin cognitif, évoluer vers des tableaux évocateurs d'une bipolarité [21]. La mise en évidence d'une possible comorbidité psychiatrique associée aux SCPD est utile car elle permet de mieux cibler les éventuelles thérapeutiques médicamenteuses. L'importance des modalités d'attachement précoce, des événements de vie ou du profil personnalité prémorbide a également été soulignée [22, 23]. En particulier, certains SCPD pourraient être la manifestation exacerbée de traits de personnalité antérieurs [24]. Les études évaluant la personnalité à l'aide du modèle à cinq facteurs retrouvent un lien entre un haut niveau de névrosisme (moins bonne stabilité émotionnelle et plus grande sensibilité au stress) et certains troubles du comportement [25]. Les liens avec les autres dimensions de personnalité sont probables mais encore débattus. Enfin, les approches psychodynamiques considèrent certains SCPD comme l'expression clinique de mécanismes de défense ou de stratégies de coping protecteurs pour l'appareil psychique, mais inadéquats au niveau relationnel.

Facteurs somatiques et déficiences sensorielles

Les TNC concernent des populations âgées souvent polypathologiques. Toutes les pathologies chroniques mal stabilisées sont susceptibles de favoriser les SCPD. D'une façon générale, les pathologies somatiques associées aux TNC sont sous-diagnostiquées ; il convient donc de les rechercher. Les comportements agressifs peuvent être associés à la douleur, et la prise en charge de la douleur améliore les troubles du comportement [23]. Lorsque les SCPD apparaissent brutalement (apathie inhabituelle, attitude de retrait, clinophilie, comporte-

ment perturbateur, hallucinations), une pathologie somatique aiguë associée ou non à un syndrome confusionnel doit être recherchée. Les causes les plus fréquentes sont les infections, les fœcalomes, le globe vésical, les désordres hydroélectrolytiques et l'iatrogénie médicamenteuse. Par ailleurs, dans cette population, la polymédication expose à un risque majeur d'iatrogénie. Chez les personnes de plus de 75 ans, une personne sur deux consomme au moins six médicaments par jour. Une vigilance particulière est nécessaire vis-à-vis des interactions pharmacocinétiques au niveau du cytochrome P450 et des risques de surdosage en lien avec les modifications physiologiques influençant la pharmacocinétique. Enfin, les désafférentations sensorielles aggravent les difficultés d'interaction de la personne avec son environnement et le risque de comportements inadaptés [26]. Les troubles visuels peuvent favoriser les hallucinations visuelles, tandis que les déficits auditifs aggravent le risque de dépression ou d'interprétations délirantes.

Facteurs relationnels et environnementaux

L'existence de SCPD a un fort impact sur le lien aidant-aidé et sur la santé des aidants. Leur capacité d'adaptation va être déterminée par leur profil psychologique, leur capacité de coping, leur facilité à demander de l'aide, leur état de santé général, la qualité antérieure de la relation avec la personne aidée, leur connaissance de la maladie et le type et la sévérité des SCPD. Une mauvaise acceptation et compréhension des troubles peut être à l'origine d'attitudes contribuant à entretenir les symptômes, et par conséquent à augmenter le fardeau [13]. L'épuisement de l'entourage est un facteur de risque possible de maltraitements. Le suivi des patients souffrant de TNC impose donc un accompagnement des proches, avec une évaluation de leur état psychique et de leur ressenti. L'échelle de « Zarit » mesurant le fardeau est un outil intéressant pour objectiver leurs difficultés [27]. L'accompagnement des aidants peut prendre différentes formes : information sur la maladie, sensibilisation aux techniques de communication, groupe d'aide aux aidants, prise en charge individuelle [28]. Il a été démontré que la prise en charge axée sur les aidants diminuait les SCPD et retardait l'entrée en institution [29].

En maison de retraite, le personnel doit également être aidé et formé pour mieux comprendre et gérer les SCPD. Les actions de formation et la possibilité de solliciter des référents experts en cas de situations complexes permettent de diminuer la prescription de psychotropes [30]. Le ratio soignant/patient et le nombre de patients accueillis dans les structures d'hébergement impactent également la qualité des prises en charge. L'aménagement et le respect des rythmes individuels, la régularité des horaires, la stabilité du personnel, l'organisation d'activités individuelles ou collectives adaptées aux profils, aux besoins et aux goûts des pensionnaires sont primordiaux. Des mesures thérapeutiques comportementales faisant appel au conditionnement opérant doivent être enseignées aux professionnels : féliciter, renforcer le comportement souhaité, ignorer le comportement non souhaité, donner un *feedback* sur l'aspect inapproprié d'un comportement. Des techniques d'amélioration de la communication sont efficaces : limiter les sources de distraction (télévision, radio), échanger en face-à-face, faire passer un seul message à la fois, utiliser des phrases courtes et des questions fermées, répéter les phrases si besoin, insister sur la gestuelle.

Par ailleurs, la qualité de l'architecture et de l'environnement physique (luminosité, aires de déambulation, fiches signalétiques, etc.) contribue aussi à majorer ou à apaiser les troubles [31].

■ Symptômes affectifs

Dépression

Présentation clinique

Dans la plupart des études, la prévalence des symptômes dépressifs dans les TNC est supérieure à 30 % [32]. Il existe des liens étroits entre la dépression et la MA. Les épisodes dépressifs récurrents à l'âge adulte pourraient constituer un facteur de risque de MA. Par ailleurs, certaines dépressions inaugurales chez le sujet âgé se révèlent a posteriori être de probables manifestations affectives prodromales de la maladie. Dans la MCL, les symptômes dépressifs sont également fréquents et font partie des critères diagnostiques mineurs [8]. Des épisodes dépressifs caractéristiques parfois d'intensité mélancoliforme ont été régulièrement rapportés dans cette pathologie [33]. Dans la DFT, les symptômes dépressifs sont possibles mais plus difficiles à évaluer en raison des troubles précoces de la métacognition. Enfin, les lésions cérébrovasculaires de type leucoaraïose augmentent le risque de dépression et de résistance aux traitements [34].

Sur le plan clinique, la présentation sémiologique de la dépression varie selon la sévérité du TNC. En début d'évolution, la symptomatologie est souvent comparable à celle observée chez les sujets âgés sans TNC. Les dépressions à masque hostile, somatique, anxieux ou confus ne sont pas rares. Les manifestations de la dépression deviennent moins typiques dans les formes modérées à sévères. À ces stades, les troubles du langage et les difficultés de représentation entravent la verbalisation des affects. Des modifications du comportement comme des conduites d'opposition, un refus alimentaire, une irritabilité, une insomnie ou une mise en retrait peuvent être des signes indirects de détérioration thymique. Les idées de mort ou les menaces suicidaires peuvent exister ; cependant, les passages à l'acte seraient peu fréquents à partir du stade modéré des TNC [35]. En revanche, le risque suicidaire pourrait être augmenté dans les suites de l'annonce du diagnostic, ou en cas d'orientation non désirée en institution.

Sur le plan physiopathologique, les dépressions des TNC sont hétérogènes. Elles résultent de facteurs psychologiques (conscience douloureuse de la détérioration cognitive et de la perte d'autonomie), psychiatriques (décompensation d'une vulnérabilité thymique antérieur) et neurologiques (localisation des lésions, dérégulation du système monoaminergique et glutamatergique).

Des échelles et des questionnaires spécifiques de la dépression associée aux TNC ont été validés. En particulier, la *Cornell scale for depression in dementia* (CSDD) [36] est intéressante pour les TNC modérés à sévères. D'autres questionnaires de dépression, non spécifiques des TNC, peuvent aussi être utiles, comme la *geriatric depression scale* à 15 items [37] pour les stades légers à modérés, ou

la *Montgomery and Åsperg depression rating scale* (MADRS), potentiellement utilisable à tout stade [38].

Interventions psychosociales

Le niveau de preuve concernant l'efficacité des interventions psychosociales sur les dépressions des TNC est contrasté. Plusieurs types d'approches psychothérapeutiques sont possibles (thérapie comportementale et cognitive, thérapie de reminiscence, thérapie du maintien de soi). Une méta-analyse regroupant six études, évaluant l'intérêt de différentes approches psychothérapeutiques inspirées des TCC ou des thérapies de soutien, a montré une amélioration significative mais modérée des symptômes [39]. La kinésithérapie, la psychomotricité, les interventions ergothérapeutiques avec des programmes « axés sur le maintien d'un niveau d'engagement suffisant » (thérapies d'activation comme le *tailored activity program*), grâce à des interventions ciblées sur les centres d'intérêt du patient, pourraient avoir un intérêt [40, 41]. Les adaptations de l'environnement qui favorisent une exposition à la lumière naturelle et les contacts sociaux pourrait aussi améliorer la qualité de vie et l'humeur [42]. Les apports des méthodes de relaxation comme la *mindfulness* ou le *snoezelen* sont encore à démontrer [43, 44].

Place de la neurostimulation

Plusieurs études ont évalué la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) pour améliorer la cognition dans la MA, avec des protocoles proches de ceux appliqués pour la dépression (stimulation des cortex préfrontaux dorsolatéraux). L'efficacité modeste retrouvée sur la cognition pourrait être liée à un effet indirect de la TMS sur les symptômes dépressifs comorbides [45]. Hormis la publication de cas cliniques encourageants, il n'existe pas d'étude ciblant spécifiquement l'intérêt de la TMS sur la dépression des TNC [46]. De même, les données concernant la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) sont inexistantes. En cas d'épisodes dépressifs sévères caractérisés ou mélancoliformes, les TNC ne sont pas une contre-indication à la sismothérapie, en particulier pour les dépressions résistantes de la MCL [47, 48]. La tolérance de la sismothérapie aux stades sévères et dans les TNC d'origine vasculaire est questionnée [48].

Traitement médicamenteux

Les antidépresseurs sont largement employés, avec une tendance à l'augmentation au cours des dernières années. En France, les données de la Banque nationale Alzheimer (BNA) ont mis en évidence entre 2010 et 2014 une progression de 26 à 31 % du taux de prescription [49]. La prescription est plus élevée chez les femmes, en cas de déclin cognitif sévère, en présence de colésions vasculaires et chez les personnes institutionnalisées [49]. Si les antidépresseurs ont démontré leur intérêt dans la dépression du sujet âgé, le niveau de preuve pour les dépressions des TNC est faible [50]. Une revue et méta-analyse Cochrane portant sur dix études retrouve une efficacité peu significative ou nulle à 12 semaines des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) dans les TNC légers à modérés [51]. Parmi les ISRS, la sertraline pourrait être la molécule la plus intéressante [52]. À noter que le citalopram prescrit au long cours chez les patients déprimés au stade de MCI pourrait ralentir le déclin cognitif mais cette donnée reste à confirmer [53]. Peu d'informations sont disponibles concernant les autres classes d'antidépresseurs. La mirtazapine n'apparaît pas supérieure au placebo [54], tandis que la miansérine et la moclobémide pourraient avoir une efficacité [55, 56]. La tolérance des antidépresseurs est généralement bonne mais des effets secondaires sévères sont possibles [51]. La résistance pharmacologique de certaines dépressions associées aux troubles cognitifs pourrait être liée à l'hétérogénéité des profils dépressifs et de la physiopathologie sous-jacente. Une meilleure efficacité des antidépresseurs chez les patients ayant des antécédents de troubles de l'humeur a été suggérée. Sur le plan pratique, la prescription d'antidépresseurs dans les TNC devrait donc être réservée aux épisodes dépressifs caractérisés, en particulier chez les patients ayant des antécédents dépressifs [57]. Les ISRS et les IRSNA (inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la

noréadrine) sont à choisir en priorité [56]. Il convient de proscrire les antidépresseurs tricycliques du fait de leur forte action anticholinergique. L'instauration du traitement se fait à demi-posologie, avec une augmentation progressive en cas d'inefficacité jusqu'aux posologies maximales de l'adulte, sous réserve d'une bonne tolérance.

“ Point fort

Traitement de la dépression dans les TNC

- Si possible, favoriser les interventions psychosociales.
- Faible niveau de preuve concernant l'efficacité des antidépresseurs.
- Traitement antidépresseur à envisager si antécédent dépressif documenté ou épisode dépressif caractérisé.
- Privilégier les ISRS et les IRSNA : début à demi-posologie, augmentation progressive.
- Attention : escitalopram, posologie maximale : 10 mg ; citalopram, posologie maximale : 20 mg.
- Pas de contre-indication à la sismothérapie.
- Contre-indication des antidépresseurs tricycliques.

Anxiété

Présentation clinique

La prévalence de l'anxiété dans les TNC est supérieure à 30 ou 40 % [52]. Les signes cliniques sont polymorphes et la comorbidité avec les symptômes psychotiques ou les troubles de l'humeur est fréquente. Aux stades débutant à modéré, l'anxiété peut se manifester sous la forme d'un trouble anxieux généralisé, d'une sensation d'insécurité diffuse, de conduites d'évitement avec mise en retrait. Des attaques de panique sont possibles dans les situations inhabituelles ou imprévues, plus particulièrement en cas d'altération des fonctions exécutives qui altèrent les capacités d'adaptation de la personne. Ces symptômes viennent parfois décompenser une tendance anxieuse ancienne. Avec l'évolution de la maladie, l'anxiété prend différentes formes : sensation exacerbée de solitude, sollicitations répétées de l'entourage, appels téléphoniques récurrents, plaintes somatiques, insomnies d'endormissement, etc. Au stade le plus sévère, des présentations comportementales sont régulièrement retrouvées : syndrome crépusculaire ou *sundowning syndrome* (instabilité motrice de fin journée), syndrome de Godot (comportement adhésif vis-à-vis d'une personne cible), ou vocalisation et appels au secours répétés. Sur le plan psychométrique, l'anxiété est évaluable avec la *rating anxiety in dementia scale* (RAID) [59] explorant l'inquiétude, les troubles du sommeil, l'irritabilité et les symptômes somatiques.

Interventions psychosociales

La première étape de la prise en charge de l'anxiété, en dehors de l'élimination d'une cause somatique, consiste à repérer et à modifier les éléments anxigènes de l'environnement : modification du cadre et des habitudes de vie, stimulation trop importante, anxiété de séparation, moment des soins ou de la toilette, etc. Les causes iatrogènes sont aussi fréquentes, comme les psychotropes, les bêtamimétiques, la corticothérapie, voire la caféine.

Parmi les interventions psychosociales, la musicothérapie est l'une des approches les plus étudiées, avec des bénéfices immédiats et un maintien dans la durée [60]. Une méta-analyse Cochrane [61] a mis en évidence le fait que les interventions psychothérapeutiques de type relaxation, TCC, les interventions psychodynamique ou interpersonnelle étaient également bénéfiques. D'autres interventions comme les techniques de stimulation multisensorielle ou de massage/toucher n'ont pas montré d'effets probants [62]. Les activités occupationnelles ont également leur place auprès des sujets anxieux.

EMC - Psychiatrie

Traitement médicamenteux

Il n'existe pas de recommandations précises pour les traitements médicamenteux de l'anxiété des TNC. Dans la pratique, les antidépresseurs, les anxiolytiques, les antipsychotiques (AP) et les anticonvulsifs sont régulièrement utilisés dans cette indication. Si les antidépresseurs sont les traitements de première intention des troubles anxieux de la personne âgée, peu d'études ont évalué spécifiquement leur intérêt dans les TNC [63]. Le citalopram et la mirtazapine pourraient être bénéfiques [64, 65]. Les benzodiazépines sont efficaces mais il convient d'être particulièrement prudent avec leur prescription en raison de leurs effets indésirables parfois sévères : myorelaxation, chutes, amnésie, aggravation des troubles cognitifs, confusion, vertiges, réactions paradoxales, dépendances. Les benzodiazépines peuvent toutefois être utilisées en traitement de courte durée pour les situations de crise, ou en cas d'intolérance aux autres traitements psychotropes [66]. Les molécules à demi-vie courte (alprazolam, oxazépam, lorazépam), à faible posologie, sont alors à privilégier. Les AP n'ont pas leur place dans le traitement de l'anxiété, sauf en cas de symptomatologie psychotique sévère associée. Peu de données existent sur l'usage des antiépileptiques. Néanmoins, la prégabaline, dont l'efficacité est démontrée dans les troubles anxieux hors pathologies cognitives, est parfois utilisée en cas d'échec des autres approches médicamenteuses [67]. L'association de mélatonine et de luminothérapie pourrait avoir un impact bénéfique sur le syndrome crépusculaire [68]. Les traitements anxiolytiques à activité anticholinergique comme l'hydroxyzine sont à éviter.

“ Point fort

Traitement de l'anxiété dans les TNC

- Approche non médicamenteuse et mesures psychosociales en priorité.
- Si anxiété chronique ou trouble anxieux généralisé : IRS, IRSNA, mirtazapine, miansérine.
- Si anxiété aiguë : benzodiazépine sur une durée limitée, avec molécules à demi-vie courte prescrites à faible posologie (alprazolam, oxazépam, lorazépam).

■ Symptômes psychotiques

Présentation clinique

Les symptômes psychotiques, les idées délirantes et les hallucinations peuvent survenir isolément, ou être associés à des troubles du comportement perturbateurs ou des symptômes affectifs. Il est important de distinguer les idées délirantes des persévérations idéiques irrationnelles, des troubles du jugement avec discours incohérent, secondaires au déclin mnésique et à l'atteinte des fonctions exécutives. Les écnésies, qui correspondent à la réactualisation de souvenirs et d'habitudes anciennes (exemple : volonté d'aller chercher ses enfants à l'école, ou se rendre à son travail) ne sont pas à considérer comme des manifestations délirantes et ne doivent pas être traitées en tant que telles.

Symptômes psychotiques et maladie d'Alzheimer

Une revue systématique à partir d'études épidémiologiques regroupant près de 10 000 patients souffrant de MA a retrouvé une prévalence de 41 % de symptômes psychotiques, répartis en 23 % d'idées délirantes isolées, 5 % d'hallucinations isolées et 13 % d'association délire et hallucinations [69]. Sur le plan psychopathologique, les idées délirantes à thématique de vol et de persécution sont souvent la conséquence des troubles mnésiques et du jugement. Elles peuvent être comprises comme un mécanisme d'adaptation psychique pour rationaliser les pertes d'objet et/ou les oublis. Ces constructions délirantes de nature « défensive » ou « fonctionnelle » nécessitent des capacités cognitives

encore suffisantes et elles surviennent donc préférentiellement en début de maladie. L'existence de facteurs biologiques a également été suggérée par la mise en évidence chez les patients délirants de polymorphismes génétiques spécifiques concernant le transporteur et certains récepteurs à la sérotonine [70]. Les hallucinations, généralement en modalité visuelle et parfois auditives, surviennent plus tardivement. La survenue d'hallucinations dans la MA est associée à une évolution défavorable sur les plans cognitif, fonctionnel et comportemental.

Symptômes psychotiques et maladie à corps de Lewy

Les hallucinations visuelles sont un des quatre critères diagnostiques majeurs de la MCL [8]. Elles surviennent précocement dans l'évolution de la maladie mais ne sont pas systématiques. Leur prévalence est retrouvée entre 50 et 80 % au stade débutant [8, 32]. Ces hallucinations, souvent stéréotypées et répétitives, mettent typiquement en scène des animaux ou des êtres humains. Elles peuvent être intensément vécues et s'accompagner de comportements perturbateurs ou de raptus anxieux. Une critique à distance de l'épisode hallucinatoire est parfois possible [33]. Des hallucinations auditives, généralement élémentaires et plus rarement acousticoverbales, sont rapportées dans 10 à 40 % des cas [71]. Les hallucinations auditives existent rarement isolément et constituent la plupart du temps la « bande son » des hallucinations visuelles. Les idées délirantes, souvent à thématique de jalousie ou de persécution, peuvent être congruentes au scénario hallucinatoire ou à l'état thymique du sujet. Elles sont rencontrées chez 40 à 60 % des patients [8, 71]. Les troubles de l'identification sont non spécifiques de la MCL mais seraient plus fréquents dans cette pathologie. On peut citer le signe de la télévision (indistinction entre les images et la réalité), ou le syndrome du compagnon fantôme. Le syndrome de Capgras caractérisé par la conviction délirante qu'un proche a été remplacé par un sosie serait présent dans 10 à 20 % des cas, avec une sous-estimation probable car peu recherchée en pratique clinique.

Symptômes psychotiques et démence frontotemporale

Les symptômes psychotiques ont longtemps été considérés comme rares, voire incompatibles avec le diagnostic de DFT. Ces éléments sont remis en cause par des données épidémiologiques et par l'identification de formes génétiques de DFT. Ces symptômes psychotiques, retrouvés dans 10 à 20 % à cas, peuvent être sources d'erreur diagnostique lorsqu'ils inaugurent la maladie, en particulier chez les patients les plus jeunes [72, 73]. Les idées délirantes sont à thématique polymorphe : persécution, jalousie, érotomanie, mégalomanie. Les persévérations idéiques religieuses ou hypochondriaques peuvent prendre une coloration pseudodélirante. Des hallucinations visuelles ou auditives sont rapportées plus spécifiquement dans les formes génétiques, avec une prévalence estimée entre 25 et 50 % en cas de mutation du gène *C9orf72* ou de la programuline [74, 75].

Évaluation des symptômes psychotiques

Il n'existe pas d'échelle spécifique pour évaluer les symptômes psychotiques dans les maladies neurodégénératives. L'échelle d'évaluation globale *behavioral pathology in Alzheimer's disease scale*, qui mesure 25 items comportementaux, permet une approche plus détaillée de la symptomatologie psychotique (7 items sont dédiés aux idées délirantes et 5 aux hallucinations). Il est également possible de s'appuyer sur des échelles validées pour la maladie de Parkinson ou pour les pathologies psychiatriques.

Interventions psychosociales

Il existe peu de données concernant l'efficacité des interventions psychosociales sur les symptômes psychotiques. Les idées délirantes sont souvent non critiquées mais peu tenaces dans la durée. Il est important pour les aidants d'éviter des erreurs de communication, comme le fait de chercher à convaincre la personne de la fausseté de son jugement. Les techniques de

détournement de l'attention ou la participation à des activités occupationnelles peuvent permettre une mise à distance des idées délirantes. Dans la MCL, les hallucinations semblent favorisées par la solitude, d'où l'intérêt chez ces patients de maintenir une stimulation relationnelle.

Traitement médicamenteux

Cadre général

Les AP augmentent la mortalité, le risque d'accident vasculaire cérébral, la somnolence, les troubles de la marche, les chutes, les symptômes extrapyramidaux, et accélèrent le déclin cognitif et fonctionnel [76]. Chez des patients à haut risque cardiovasculaire (patients en arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire non anticoagulés, patients FASEKAS 3), il reste plus prudent de s'abstenir ou alors de compléter le bilan cardiovasculaire (avis cardiologique, échodoppler des vaisseaux du cou) au préalable. Les effets secondaires sont proportionnels à la posologie, avec un risque majoré au cours des quatre premières semaines [77]. Ces molécules permettent une amélioration significative mais modeste des symptômes psychotiques ; cependant, leur efficacité peut être contrebalancée par la sévérité de leurs effets secondaires [78]. Les AP conventionnels ont une tolérance inférieure aux AP atypiques et sont donc à éviter [77]. Différentes méta-analyses ont souligné la supériorité de la rispéridone, de l'aripiprazole et, dans une moindre mesure, de l'olanzapine par rapport aux autres molécules [76, 79]. La quétiapine serait moins efficace mais mieux tolérée. Il a été mis en évidence dans plusieurs publications l'efficacité, semblable aux AP, de l'escitalopram, du citalopram et de la sertraline sur les idées suspicieuses, le délire et les hallucinations [64, 80, 81]. Le délai d'efficacité est plus rapide pour les AP versus ISRS, mais les arrêts pour intolérance sont plus fréquents. L'usage de l'escitalopram (10 mg/j au maximum) et du citalopram (20 mg/j au maximum) chez les populations âgées doit se faire avec prudence en raison de l'allongement du QT. Les ISRS sont à envisager en première intention dans le traitement des symptômes délirants, en particulier en cas de risque cardiovasculaire élevé. Les AP, largement prescrits en pratique, sont à réserver aux symptômes psychotiques les plus sévères avec répercussions comportementales ou affectives. Leur prescription doit cibler des symptômes spécifiques, et le rapport risque/bénéfice doit être argumenté. Il est important d'informer la personne et l'entourage sur les objectifs attendus du traitement et les effets secondaires possibles. L'initiation se fait à faible posologie. La rispéridone peut être prescrite à 0,25 mg, avec une augmentation progressive possible jusqu'à 1 ou 2 mg, l'olanzapine jusqu'à 5 mg et l'aripiprazole jusqu'à 10 mg [82]. Le recours à l'aripiprazole doit tenir compte de sa demi-vie supérieure à 72 heures. La réévaluation régulière des prescriptions est indispensable afin d'évaluer leur tolérance et leur bénéfice sur les symptômes cibles. Les échelles d'évaluation peuvent être utiles dans ce contexte. En cas de non-réponse, le traitement ne doit pas être poursuivi au-delà de quatre semaines. En cas d'efficacité, la prescription ne devrait pas excéder 12 semaines avec un arrêt progressif. À l'arrêt du traitement, la réapparition des symptômes psychotiques est possible, avec un risque de rechute plus élevé chez les patients ayant antérieurement souffert d'hallucinations. L'adjonction d'un ISRS pourrait faciliter la diminution et l'arrêt des AP [83].

Traitement des symptômes psychotiques de la maladie à corps de Lewy

La thérapeutique des symptômes psychotiques dans la MCL est à distinguer de celle des autres TNC. Cette pathologie s'accompagne d'une intolérance marquée aux psychotropes en général, et aux neuroleptiques en particulier dont la prescription peut être fatale. En présence de symptômes psychotiques, la première étape est d'optimiser le traitement médicamenteux en supprimant les molécules potentiellement iatrogènes. En cas de prescription de traitements antiparkinsoniens, il est conseillé de privilégier la lévodopa aux inhibiteurs de la COMT (catéchol-O-méthyltransférase), aux agonistes dopaminergiques, aux IMAO (inhibiteurs de monoamine oxydase), à l'amantadine et aux

anticholinergiques [84]. Les traitements médicamenteux de première intention des hallucinations de la MCL devraient être les IACE, la rivastigmine et le donépézil. Ces molécules pourraient aussi avoir un bénéfice s'agissant des idées délirantes et des symptômes anxieux [33]. Toutefois, leur déremboursement en France rend leur utilisation plus complexe.

Si un traitement antipsychotique s'avère nécessaire, seules la clozapine et la quétiapine, à faible posologie (respectivement inférieure à 50 et 100 mg), peuvent être envisagées [8]. L'efficacité de la clozapine dans la psychose parkinsonnienne est bien documentée, d'où un usage par extension dans la MCL. La quétiapine, qui ne nécessite pas de suivi hématologique contrairement à la clozapine, est régulièrement utilisée ; toutefois, le niveau de preuve concernant son efficacité est plus faible. La pimavansérine, un agoniste inverse 5HT_{2A}, a reçu son indication aux États-Unis dans la psychose parkinsonnienne, mais elle n'est actuellement pas commercialisée en France [85].

“ Point fort

Traitements médicamenteux des symptômes psychotiques

- Si symptômes isolés sans répercussion comportementale : abstention thérapeutique.
- Si symptômes psychotiques sévères et invalidants :
 - traitement de première intention par ISRS,
 - traitement de seconde intention par antipsychotiques atypiques à faible posologie et dose progressivement croissante : rispéridone : 0,25 à 2 mg au maximum ; quétiapine : 25 à 100 mg au maximum ; olanzapine : 5 mg au maximum ; aripiprazole : 5 à 10 mg au maximum.
- Si maladie à corps de Lewy :
 - traitement de première intention : rivastigmine ou donépézil,
 - traitement de seconde intention : clozapine 12,5 à 50 mg ou quétiapine 25 à 100 mg,
 - contre-indication absolue des antipsychotiques conventionnels.
- Durée de traitement inférieure à 12 semaines, nécessité d'une surveillance régulière de la tolérance et de l'efficacité.

■ Symptômes de la sphère hyperactive

Agitation et agressivité

Présentation clinique

L'agitation, l'instabilité psychomotrice et l'agressivité sont des manifestations complexes, sources de détresse pour les aidants et les professionnels. L'agressivité survient plus facilement lorsque la personne se trouve empêchée dans l'expression des SCPD, pour des raisons humaines, matérielles ou architecturales. Ces symptômes sont le plus souvent la manifestation comportementale d'un inconfort relationnel, environnemental, physique ou psychique. Les idées délirantes ont été identifiées comme une cause fréquente d'agitation sévère. L'échelle de Cohen-Mansfield (*Cohen-Mansfield agitation inventory*) composée de 29 items est la plus utilisée pour quantifier l'agitation [86].

Interventions psychosociales

La prise en charge de l'agitation et de l'agressivité doit avant tout être étiologique. Les causes médicales et la douleur sont à rechercher en priorité, ainsi que la coexistence d'autres SCPD.

Cette évaluation globale permet d'orienter, de hiérarchiser et de cibler au mieux les stratégies thérapeutiques. Agir sur les facteurs environnementaux et relationnels est primordial. En institution, les espaces protégés permettant une expression libre des déambulations, sans risque de fugue, peuvent limiter l'intensité des symptômes. La formation des aidants, qu'ils soient professionnels ou familiaux, aux techniques de communication limite le risque de contre-attitudes, de comportements ou de propos inadaptes susceptibles de majorer ou de provoquer de l'agitation. Les activités occupationnelles et la musicothérapie ont également un intérêt [87].

Traitement médicamenteux

En cas de pathologie somatique aiguë avec agitation confuse, les traitements AP, prescrits temporairement sur une durée inférieure à 72 heures, peuvent faciliter la mise en œuvre des soins [88]. L'halopéridol (< 3 mg), l'olanzapine (5 mg), et la rispéridone (1 mg) auraient une efficacité similaire dans la confusion, l'halopéridol étant plus à risque d'effets secondaires extrapyramidaux [89].

En l'absence de points d'appels somatiques, les agitations sévères, prolongées et résistantes aux traitements non médicamenteux peuvent justifier l'usage de traitements sédatifs. Dans les situations d'urgence avec refus de soins et risque de mise en danger de la personne ou de l'environnement, le recours à des molécules injectables s'avère parfois nécessaire. Ces traitements doivent être limités dans le temps et reconsidérés après amélioration de la symptomatologie. Au moment de la prescription, plusieurs paramètres sont importants à prendre en considération :

- les paramètres cliniques : présence ou non de symptômes psychotiques sous-tendant l'agitation et l'agressivité ;
- les paramètres galéniques : acceptation ou non par le patient d'un traitement per os ;
- les paramètres métaboliques : intégrité ou non des fonctions excrétoires hépatique et rénale, poids de l'individu.

Le diagramme décisionnel suivant permet de guider le prescripteur dans le choix et la modalité d'administration du traitement médicamenteux (Fig. 2).

Désinhibition comportementale

Impulsivité et perte des convenances sociales

Présentation clinique

La désinhibition, une expression productive du syndrome frontal, est une manifestation classique des DFT, qui peut également s'observer dans tous les TNC [9, 90]. Elle se manifeste de différentes façons : perte des convenances sociales, propos inadaptes à tonalité grivoise ou blessante, hyperoralité (potomanie, alcoolisme tardif, hyperphagie), jovialité inappropriée, immaturité, comportement égocentrique, conduites délictueuses (vois, excès de vitesse), impatience avec aversion du délai, impulsivité comportementale, etc. L'anosognosie, l'atteinte des fonctions exécutives et les déficits en cognition sociale sont généralement associées à la désinhibition.

Interventions psychosociales

Les conduites désinhibées sont embarrassantes, sources d'incompréhension et de tension pour l'entourage, avec d'importantes conséquences sociales. Le fardeau des aidants dans la DFT est en général considéré comme plus important et plus fréquent que dans les autres TNC [91]. Peu d'études ont évalué spécifiquement des interventions psychosociales ciblant les syndromes frontaux. La psychoéducation couplée à un soutien psychologique de type TCC pourrait améliorer l'estime des aidants et leur sentiment de compétence [92].

Traitement médicamenteux

Sur le plan physiopathologique, la désinhibition et l'impulsivité pourraient être sous-tendues par un déficit sérotoninergique au niveau des régions préfrontales. Partant de cette hypothèse, l'impact des IRS a été évalué avec un intérêt possible de la paroxétine et du citalopram [83, 94]. Ces molécules sont régulièrement prescrites dans cette indication malgré un niveau de preuve qui

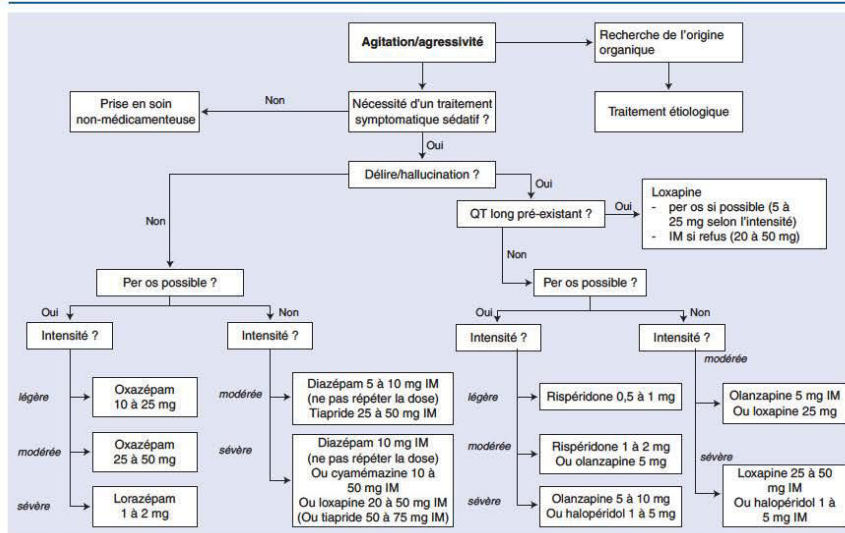


Figure 2. Arbre décisionnel. Agitation et agressivité : choix et modalité d'administration du traitement médicamenteux. IM : intramusculaire.

demeure faible. Quelques études ont suggéré un effet de la trazodone (jusqu'à 300 mg/j) sur l'irritabilité, l'instabilité motrice, la désinhibition et la dysphorie [95]. Les propriétés sédatives de la trazodone expliquent peut-être en partie son effet sur la désinhibition. Des essais sont en cours pour évaluer l'ocytocine dans les troubles de la cognition sociale, mais avec des résultats limités [96].

Comportements sexuels inappropriés

Présentation clinique

Les termes « comportements sexuels inappropriés » sont définis comme des comportements sexuels marqués par une apparente perte de contrôle, ou une recherche d'intimité inadaptée par rapport au contexte social ou par rapport au partenaire impliqué, le comportement pouvant n'être que suggestif et non explicite. Ce SCPD a longtemps été présenté comme un des symptômes fréquents et classique de la DFT mais une étude semble démontrer qu'il n'y aurait pas de surprévalence des CSI chez les sujets souffrant de DFT par rapport à la MA ou la DV [97]. Les CSI sont plus fréquents chez les hommes. Il est possible d'en distinguer différentes déclinaisons :

- le commentaire verbal ;
- le comportement sans contact sur autrui ;
- l'exhibition ;
- le comportement avec contact sur autrui.

Cette subdivision des CSI en quatre sous-types est reprise dans l'échelle SASBA (*St Andrew's sexual behaviour assessment scale*). Cette échelle n'a pas été traduite et validée en langue française.

Interventions psychosociales

Comme pour tous les SCPD, les techniques non médicamenteuses doivent être proposées en premier. La plupart d'entre elles consistent en un aménagement environnemental. Plusieurs approches sont possibles, même si elles ne sont pas toujours réalisables en pratique pour des raisons humaines ou matérielles :

- limiter les facteurs déclenchants des CSI : peut être cité ici le fait de faire réaliser les soins de *nursing* par un soignant masculin lorsqu'un patient présente des CSI envers des soignantes ;
- prévenir la survenue des CSI en proposant des activités occupationnelles. Ces techniques sont utiles lorsque les CSI présentent une chronologie stéréotypée ;
- modifier la cible des CSI : utilisation de chimères comme des peluches permettant de détourner les pulsions sexuelles [98].

Traitement médicamenteux

Les approches médicamenteuses des CSI sont complexes. Un certain nombre d'auteurs proposent en première intention l'utilisation d'ISRS [99]. En cas d'échec de cette première ligne de traitement, les molécules antiandrogènes telles que la médroxyprogesterone ou l'acétate de cyprotérone, ou des analogues de la GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) pourraient être des alternatives [99]. Toutefois, l'utilisation de ces molécules soulève un questionnement éthique puisque cela constitue une castration chimique.

Comportements moteurs aberrants

Présentation clinique

Les CMA, plus souvent résumés sous le terme de « déambulation », deviennent un SCPD rapidement problématique du fait du risque de fugue, d'errance et d'accident de la voie publique qu'ils peuvent générer.

La conceptualisation de ce SCPD fait apparaître deux cas de figure, non exclusif l'un de l'autre :

- les CMA comme conséquence de la désorientation spatiotemporelle et de l'amnésie ; le patient n'a plus de repères et se retrouve ainsi engagé dans des conduites d'exploration plus ou moins aléatoires ;
- les CMA comme expression d'autres SCPD, notamment l'anxiété, et pouvant confiner à de l'agitation psychomotrice.

Prise en charge

La prise en charge est essentiellement environnementale, en aménageant des espaces de déambulation sécurisés, sans perspective finie afin de permettre l'expression des comportements d'exploration. Cela reste cependant l'apanage des structures hospitalières ou des établissements médicosociaux et peut difficilement être appliqué à domicile.

Lorsque les CMA ne sont pas l'expression « simple » de la désorientation spatiale et de l'amnésie, le traitement est avant tout étiologique si une cause peut être identifiée. Les psychotropes comme les neuroleptiques et les ISRS sont parfois vecteurs d'akathisie. Selon les cas, la diminution ou l'arrêt du traitement causal est nécessaire.

“ Point fort

Prise en charge médicamenteuse des symptômes de la sphère hyperactive

- Agitation et/ou agressivité : cf figure 2.
- Désinhibition sexuelle ou comportementale :
 - première intention : ISRS,
 - seconde intention : trazodone (jusqu'à 300 mg).
- Comportement moteur aberrant :
 - éliminer un syndrome douloureux,
 - éliminer une akathisie médicamenteuse (antipsychotique/ISRS/IRSNA).

■ Troubles de la motivation : l'apathie

Présentation clinique

L'apathie est la modification comportementale la plus fréquemment observée dans les TNC [6]. Elle se caractérise par un vide de la pensée, une inertie et une abrasion des affects. Sur le plan clinique, elle se manifeste par un défaut d'initiative spontanée avec diminution des comportements dirigés vers un but. La personne peut être en capacité de réaliser les actions qui lui sont demandées sur stimulation mais ne parvient pas à les maintenir dans la durée. Le diagnostic différentiel entre dépression et apathie n'est pas toujours évident. L'apathie est souvent mal comprise par l'entourage qui l'interprète comme une paresse volontaire ou une conduite d'opposition active ou passive. Il en résulte un risque de maltraitance. Sur le plan physiopathologique, l'apathie correspond au versant déficitaire du syndrome frontal, en lien avec une altération des capacités exécutives. Parmi les échelles d'évaluation de l'apathie, il est possible de citer : l'inventaire d'apathie, l'échelle lilloise d'apathie (*Lille apathy rating scale*), et *Vapathy evaluation scale* dont il existe trois versions : clinicien, patient et aidant.

Interventions psychosociales

La prise en charge de l'apathie doit éviter deux écueils : la surstimulation qui s'accompagne d'un risque de mise en échec et d'agressivité réactionnelle, et la sous-stimulation qui contribue à accélérer la perte d'autonomie. L'apathie a fait l'objet en 2014 de recommandations de bonne pratique émanant de la Haute Autorité de santé [100]. Ces recommandations soulignent le niveau de preuve très faible des techniques non médicamenteuses [101] qui restent cependant les premières approches thérapeutiques à proposer. Parmi ces techniques, la stimulation cognitivo-comportementale (stimulation cognitive ou réhabilitation cognitive individuelle), les thérapies de reminiscence et les activités groupales sont citées. D'autres interventions pourraient avoir un effet positif, notamment la musicothérapie, la zoothérapie, les programmes d'exercices physiques ou la stimulation multisensorielle.

EMC - Psychiatrie

Traitement médicamenteux

Les données concernant les interventions médicamenteuses sur l'apathie sont peu concluantes. Une méta-analyse n'a pas mis en évidence de bénéfices des IACE et de la mémantine [102]. De même, l'utilité des psychostimulants comme le méthylphénidate n'est pas démontrée [103]. Les AP et les ISRS sont à risque de majoration de l'apathie [104].

“ Point fort

Prise en charge de l'apathie

- Éliminer :
 - un syndrome dépressif,
 - une apathie médicamenteuse (ISRS/IRSNA, antipsychotiques, etc.),
 - une pathologie somatique aiguë ou chronique avec syndrome confusionnel hypoactif.
- Favoriser les interventions psychosociales orientées sur les goûts et les besoins de la personne en évitant la surstimulation.
- Aucun traitement médicamenteux n'a démontré son efficacité.

■ Troubles du sommeil

Présentation clinique

Les troubles du sommeil sont des symptômes qui surviennent habituellement à partir du stade modéré des TNC [6]. Ils sont de différents types : insomnie avec désynchronisation du cycle nyctéméral, syndrome crépusculaire, hypersomnie diurne. Les troubles du comportement en sommeil paradoxal font partie des critères majeurs de la MCL [8]. Peuvent s'ajouter des comorbidités du type syndrome d'apnée du sommeil ou des jambes sans repos, pour lesquels le diagnostic est parfois difficile à poser dans cette population. Il est important de connaître le rythme de sommeil antérieur de la personne (court dormeur/long dormeur ; couche-tard/lève-tôt) afin de mieux analyser les perturbations rapportées.

Les insomnies nocturnes et la désynchronisation du cycle nyctéméral ont des origines multiples. Dans la MA, l'atteinte du noyau supraclasmatique, structure impliquée dans la régulation du cycle veille/sommeil, est à l'origine d'une dérégulation de l'horloge biologique via une diminution progressive de la sécrétion circadienne de mélatonine. À ces atteintes neuropathologiques s'ajoute une perte d'exposition aux synchroniseurs de l'horloge biologique (alternance lumière-obscurité, activité physique, relations sociales). Chez les patients apathiques, l'hypersomnie diurne contribue aux insomnies en diminuant le besoin de sommeil nocturne.

Interventions psychosociales

La première stratégie de soins consiste à favoriser l'hygiène de sommeil et la resynchronisation en augmentant l'exposition à la lumière naturelle, en limitant les facteurs de maintien d'éveil le soir (lumière, bruit, consommation d'excitants), en favorisant une activité physique et les relations sociales en journée, en limitant la fréquence et la durée des siestes et en instaurant une régularité dans les horaires de lever. Une étude contrôlée a retrouvé un bénéfice significatif des méthodes de psychoéducation fondées sur ces principes [105]. La luminothérapie a pour objectif d'aider à resynchroniser le rythme circadien en majorant l'exposition lumineuse. Toutefois, une méta-analyse n'a pas mis en évidence de bénéfice significatif [106].

Traitements médicamenteux

Les causes d'insomnies secondaires comme la douleur sont à éliminer en priorité. Dans les situations incertaines, un traitement antalgique d'épreuve peut améliorer les symptômes. Les hypnotiques pourtant largement prescrits n'ont pas fait l'objet d'études randomisées contrôlées dans le contexte des TNC [107]. Un apport exogène de mélatonine a été proposé comme alternative au déficit de sécrétion. Une méta-analyse Cochrane de 2016 n'a cependant pas montré de bénéfice ni de la mélatonine (jusqu'à 10 mg), ni du ramelteon [108]. Par ailleurs, cette même méta-analyse ne retrouvait pas d'intérêt du donépétil, de la galantamine, mais une possible efficacité de la trazodone à faible posologie [108]. Dans la pratique, la mirtazapine est aussi utilisée pour ses effets sédatifs sans que son utilité soit démontrée [109]. Concernant les troubles du comportement en sommeil paradoxal de la MCL, un consensus d'experts propose un traitement par mélatonine (3 à 12 mg) ou par clonazépam (0,5 à 2 mg) [110]. La mélatonine serait un traitement possible de l'agitation liée au *sundowning syndrome*.

“ Point fort

Prise en charge des troubles du sommeil

- Connaître et respecter les rythmes antérieurs de la personne.
- Éliminer une insomnie secondaire à :
 - une pathologie somatique (douleur, dysurie, etc.),
 - un syndrome dépressif ou trouble anxieux.
- Agir sur les synchroniseurs externes de l'horloge interne :
 - favoriser l'exposition à la lumière naturelle,
 - encourager l'activité physique régulière,
 - limiter les siestes diurnes,
 - solliciter la personne pour participer à des activités.
- Uniquement en cas d'insomnies rebelles, prescription possible :
 - hypnotique (dérivés Z) : durée brève, faible niveau de preuve,
 - antidépresseur : miansérine (< 30 mg) ou mirtazapine (15 mg).
- En cas de trouble du comportement en sommeil paradoxal :
 - mélatonine (3 à 12 mg),
 - clonazépam (0,5 à 2 mg).

“ Points essentiels

- Les SCPD sont des manifestations habituelles des maladies neurodégénératives.
- La physiopathologie des SCPD est complexe, associant des facteurs neurologiques, psychologiques, psychiatriques, somatiques et environnementaux.
- La survenue de SCPD doit faire éliminer en premier lieu une cause médicale ou environnementale.
- Les approches psychosociales doivent constituer la prise en charge de première intention.
- L'usage des psychotropes s'accompagne d'un rapport bénéfice/risque défavorable mais peut s'avérer nécessaire dans les situations complexes.
- Les outils d'évaluation des SCPD sont utiles pour objectiver l'impact des mesures de prise en charge.

■ Conclusion

Malgré la publication de nombreuses recommandations nationales ou internationales, la prise en charge des SCPD reste mal codifiée, car complexe, difficile à mettre en œuvre et décalée par rapport aux pratiques cliniques. Les actions de type psychosocial sont à privilégier en dépit du faible niveau de preuve concernant leur efficacité. La méthodologie pour évaluer ces techniques s'expose à des écueils. Les groupes contrôles et témoins sont souvent « standardisés » sur des paramètres neurologiques (type de TNC et de SCPD, stade évolutif), ou socioculturels (âge, sexe, niveau d'éducation). Ils ne prennent pas en considération les facteurs propres aux individus comme leurs profils psychologiques. Ainsi, les capacités d'interaction dans un groupe ne sont pas les mêmes entre une personne introvertie ou extravertie. Selon les personnalités, une même thérapeutique psychosociale peut être rassurante ou au contraire angoissante et favoriser des SCPD. Dans la pratique, le retour des professionnels qui mettent en œuvre ces techniques est généralement plus encourageant que les données des études. Les approches psychosociales concernent autant les patients que les aidants familiaux ou professionnels. L'accompagnement régulier des aidants dès le diagnostic est indispensable pour une meilleure compréhension et acceptation des SCPD, mais aussi pour mieux anticiper les situations à risque et limiter les hospitalisations en urgence. En institution, les actions de formation et la possibilité d'avoir recours à des avis d'experts permet de rassurer les équipes soignantes et de transmettre des techniques de communication et des savoir-faire. La mise en œuvre de mesures de prise en charge psychosociale nécessite une importante disponibilité relationnelle, et bien souvent le recours aux psychotropes est un palliatif au manque de personnel. Au cours des dernières années, sous l'impulsion du plan Alzheimer, des équipes mobiles médicalisées et des équipes de soins Alzheimer à domicile ont été financées pour intervenir au plus proche des patients. Ces interventions de proximité permettent de proposer des approches personnalisées en milieu écologique. En cas de SCPD sévères, le recours aux hospitalisations en unité cognitivocomportementale peut être nécessaire. Ces hospitalisations permettent une évaluation globale tenant compte des facteurs somatiques, neurologiques, psychiatriques et environnementaux. Elles favorisent aussi des prises de décisions partagées et multidisciplinaires pour les situations les plus complexes. Enfin, l'usage des traitements psychotropes fait débat. S'il est clairement démontré dans les études à large échelle que le rapport bénéfice/risque de ces molécules est défavorable, leur prescription reste pourtant nécessaire et utile dans certaines situations. La recherche d'une vulnérabilité psychiatrique antérieure au TNC peut permettre une grille de lecture différente des SCPD et orienter vers un traitement psychotrope mieux ciblé. Les prescriptions doivent se faire aux posologies minimales avec surveillance attentive de l'efficacité et de la tolérance du traitement. Dans la mesure du possible, il convient d'informer les familles sur les objectifs, les limites et les effets secondaires de ces thérapeutiques. Une fois instaurés, ces traitements ne sont pas toujours réévalués, ou diminués par crainte d'une réapparition des SCPD. Il serait nécessaire dans l'avenir de développer des préconisations pour aider les professionnels à déprescrire les psychotropes.

Déclaration de liens d'intérêts : J.-P. Schuster, A. von Gunten, M. Herrmann déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts en relation avec cet article ; A. Lepetit : essai clinique (investigateur associé pour Acadia Pharmaceuticals) ; conférence : invitations en qualité d'auditeur, laboratoire Biocodex) ; J.-M. Dorey : réunions scientifiques (laboratoires Lundbeck et Biogen)

■ Références

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
- [2] CIM-11: Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes, 11^e version. www.cihl.ca/fr/normes-et-soumission-de-donnees/codification-et-classification/cim-11.

- [3] Finkel SI, Silva JC, Cohen GD, Miller S, Sartorius N. Behavioral and psychological symptoms of dementia: a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998;6:97-100.
- [4] Campbell N, Ayub A, Boustani MA, Fox C, Farlow M, Maidment I, et al. Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008;3:719-28.
- [5] Gallagher D, Fischer CE, Iaboni A. Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2017;62:161-9.
- [6] Hallikainen I, Hongisto K, Välimäki T, Hänninen T, Martikainen J, Koivisto AM. The progression of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease during a five-year follow-up: Kuopio ALSOVA study. *J Alzheimers Dis* 2018;61:1367-76.
- [7] van der Linde RM, Denning T, Stephan BC, Prina AM, Evans E, Brayne C. Longitudinal course of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *Br J Psychiatry* 2016;209:366-77.
- [8] McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor J-P, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 2017;89:88-100.
- [9] Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, Mendez MF, Kramer JH, Neuhaus J, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 2011;134:2456-77.
- [10] Voisin T, Andrieu S, Camet C, Vellas B, REAL.FR study. Predictive factors of hospitalizations in Alzheimer's disease: a two-year prospective study in 686 patients of the REAL.FR study. *J Nutr Health Aging* 2010;14:288-91.
- [11] Dramé M, Lang P-O, Jolly D, Narbey D, Mahmoudi R, Lanièce I, et al. Nursing home admission in elderly subjects with dementia: predictive factors and future challenges. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:83, e17-20.
- [12] Herrmann N, Tam DY, Balshaw R, Sambrook R, Lesnikova N, Lanctôt KL, et al. The relation between disease severity and cost of caring for patients with Alzheimer disease in Canada. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2010;55:768-75.
- [13] Gilhooly KJ, Gilhooly MLM, Sullivan MP, McIntyre A, Wilson L, Harding E, et al. A meta-review of stress, coping and interventions in dementia and dementia caregiving. *BMC Geriatr* 2016;16:106.
- [14] Hiyoshi-Taniguchi K, Becker CB, Kinoshita A. What behavioral and psychological symptoms of dementia affect caregiver burnout? *Clin Gerontol* 2018;41:249-54.
- [15] Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-14.
- [16] Kales HC, Gitlin LN, Lyketsos CG. Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia. *BMJ* 2015;350:h369.
- [17] Casanova MF, Starkstein SE, Jellinger KA. Clinicopathological correlates of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Acta Neuropathol* 2011;122:117-35.
- [18] Boublay N, Schott AM, Krolak-Salmon P. Neuroimaging correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a review of 20 years of research. *Eur J Neurol* 2016;23:1500-9.
- [19] Engelborghs S, Vloeberghs E, Le Bastard N, Van Buggenhout M, Mariën P, Somers N, et al. The dopaminergic neurotransmitter system is associated with aggression and agitation in frontotemporal dementia. *Neurochem Int* 2008;52:1052-60.
- [20] Perry EK, Marshall E, Kerwin J, Smith CJ, Jabeen S, Cheng AV, et al. Evidence of a monoaminergic-cholinergic imbalance related to visual hallucinations in Lewy body dementia. *J Neurochem* 1990;55:1454-6.
- [21] Dorey J-M, Beauchet O, Anterion CT, Rouch I, Krolak-Salmon P, Gaucher J, et al. Behavioral and psychological symptoms of dementia and bipolar spectrum disorders: review of the evidence of a relationship and treatment implications. *CNS Spectr* 2008;13:796-803.
- [22] Browne CJ, Shlosberg E. Attachment theory, ageing and dementia: a review of the literature. *Aging Ment Health* 2006;10:134-42.
- [23] Osborne H, Simpson J, Stokes G. The relationship between pre-morbid personality and challenging behaviour in people with dementia: a systematic review. *Aging Ment Health* 2010;14:503-15.
- [24] von Gunten A, Pocnet C, Rossier J. The impact of personality characteristics on the clinical expression in neurodegenerative disorders—a review. *Brain Res Bull* 2009;80:179-91.
- [25] Husebo BS, Ballard C, Sandvik R, Nilsen OB, Aarsland D. Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. *Br Med J* 2011;343, d4065.
- [26] Kiely KM, Morthy ME, Anstey KJ. Differential associations between sensory loss and neuropsychiatric symptoms in adults with and without a neurocognitive disorder. *Int Psychogeriatr* 2018;30:261-72.
- [27] Hébert R, Bravo G, Prévillé M. Reliability validity and reference values of the Zarit Burden interview for assessing informal caregivers of community-dwelling older persons with dementia. *Can J Aging* 2000;19:494-507.
- [28] Parker D, Mills S, Abbey J. Effectiveness of interventions that assist caregivers to support people with dementia living in the community: a systematic review. *JBI Libr Syst Rev* 2008;6:484-544.
- [29] Mittelman MS, Haley WE, Clay OJ, Roth DL. Improving caregiver well-being delays nursing home placement of patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2006;67:1592-9.
- [30] Fossey J, Ballard C, Juszcak E, James I, Alder N, Jacoby R, et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *BMJ* 2006;332:756-61.
- [31] Baurant T, Grino M, Peloso C, Schiettecatte F, Planelles M, Oliver C, et al. Impact of environmental modifications to enhance day-night orientation on behavior of nursing home residents with dementia. *J Am Med Dir Assoc* 2018;3:377-81.
- [32] Johnson DK, Watts AS, Chapin BA, Anderson R, Burns JM. Neuropsychiatric profiles in dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2011;25:326-32.
- [33] Jurek L, Herrmann M, Bonze M, Brunet S, Padovan C, Dorey J-M. Behavioral and psychological symptoms in Lewy body disease: a review. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2018;16:87-95.
- [34] Hickie I, Scott E, Mitchell P, Wilhelm K, Austin MP, Bennett B. Subcortical hyperintensities on magnetic resonance imaging: clinical correlates and prognostic significance in patients with severe depression. *Biol Psychiatry* 1995;37:151-60.
- [35] Serafini G, Calcagno P, Lester D, Girardi P, Amore M, Pompili M. Suicide risk in Alzheimer's disease: a systematic review. *Curr Alzheimer Res* 2016;13:1083-99.
- [36] Camus V, Schmitt L, Ousset PJ, Micas M. Depression and dementia: contribution to the French validation of 2 depression scales: the Cornell scale for depression in dementia and the dementia mood assessment scale. *Encephale* 1995;21:201-8.
- [37] D'Ath P, Katona P, Mullan E, Evans S, Katona C. Screening detection and management of depression in elderly primary care attenders. I: the acceptability and performance of the 15 Item Geriatric Depression Scale (GDS15) and the development of short versions. *Fam Pract* 1994;11:260-6.
- [38] Müller-Thomsen T, Arlt S, Mann U, Maß R, Ganzer S. Detecting depression in Alzheimer's disease: evaluation of four different scales. *Arch Clin Neuropsychol* 2005;20:271-6.
- [39] Noone D, Stott J, Aguirre E, Llanfear K, Spector A. Meta-analysis of psychosocial interventions for people with dementia and anxiety or depression. *Aging Ment Health* 2018;1-10, doi:10.
- [40] Henskens M, Nauta IM, van Eekeren MC, Scherder EJ. Effects of physical activity in nursing home residents with dementia: a randomized controlled trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2018;46:60-80.
- [41] Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJ, Forbes S. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(1). CD006489.
- [42] Konis K, Mack WJ, Schneider EL. Pilot study to examine the effects of indoor daylight exposure on depression and other neuropsychiatric symptoms in people living with dementia in long-term care communities. *Clin Interv Aging* 2018;13:1071-7.
- [43] Aguirre E, Stott J, Charlesworth G, Noone D, Payne J, Patel M, et al. Mindfulness-Based Cognitive Therapy (MBCT) programme for depression in people with early stages of dementia: study protocol for a randomised controlled feasibility study. *Pilot Feasibility Stud* 2017;3:28.
- [44] van Weert JC, van Dulmen AM, Spreuvenberg PM, Ribbe MW, Bensing JM. Behavioral and mood effects of snoezelen integrated into 24-hour dementia care. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:24-33.
- [45] Rutherford G, Gole R, Mousavi Z. rTMS as a treatment of Alzheimer's disease with and without comorbidity of depression: a review. *Neurosci J* 2013;2013:1-5.
- [46] Kerns SE, Bess J, Melman K. A case for rTMS in late life depression with comorbid Alzheimer's dementia. *Brain Stimul* 2016;9:151-2.
- [47] Takahashi S, Mizukami K, Yasuno F, Asada T. Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy. *Psychogeriatrics* 2009;9:56-61.
- [48] Oudman E. Is Electroconvulsive Therapy (ECT) effective and safe for treatment of depression in dementia? A short review. *J ECT* 2012;28:34.

- [49] David R, Manera V, Fabre R, Pradier C, Robert P, Tifratene K. Evolution of the antidepressant prescribing in Alzheimer's disease and related disorders between 2010 and 2014: results from the French National Database on Alzheimer's Disease (BNA). *J Alzheimers Dis* 2016;**53**:1365–73.
- [50] Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *J Affect Disord* 2012;**141**:103–15.
- [51] Dudas R, Malouf R, McCleery J, Denning T. Antidepressants for treating depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;(8):CD003944.
- [52] Drye LT, Martin BK, Frangakis CE, Meinert CL, Mintzer JE, Munro CA, et al. Do treatment effects vary among differing baseline depression criteria in depression in Alzheimer's disease study \pm 2 (DIADS-2)? *Int J Geriatr Psychiatry* 2011;**26**:573–83.
- [53] Bartels C, Wagner M, Wolfsgruber S, Ehrenreich H, Schneider A. Alzheimer's disease neuroimaging initiative impact of SSRI therapy on risk of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia in individuals with previous depression. *Am J Psychiatry* 2018;**175**:232–41.
- [54] Banerjee S, Hellier J, Romeo R, Dewey M, Knapp M, Ballard C, et al. Study of the use of antidepressants for depression in dementia: the HTA-SADD trial—a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sertraline and mirtazapine. *Health Technol Assess* 2013;**17**:1–166.
- [55] Karlsson I, Godderis J, Augusto De Mendonça Lima C, Nygaard H, Simányi M, Taal M, et al. A randomised, double-blind comparison of the efficacy and safety of citalopram compared to mianserin in elderly, depressed patients with or without mild to moderate dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;**15**:295–305.
- [56] Roth M, Mountjoy CQ, Amrein R. Moclobemide in elderly patients with cognitive decline and depression: an international double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry* 1996;**168**:149–57.
- [57] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017;**390**:2673–734.
- [58] Bennabi D, Yroni A, Charpeaud T, Genty J-B, Destouches S, Lancron S, et al. Clinical guidelines for the management of depression with specific comorbid psychiatric conditions French recommendations from experts (the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the Fondation FondaMental). *BMC Psychiatry* 2019;**19**:50.
- [59] Snow AL, Huddleston C, Robinson C, Kunik ME, Bush AL, Wilson N, et al. Psychometric Properties of a Structured Interview Guide for the Rating for Anxiety in Dementia (RAID-SI). *Aging Ment Health* 2012;**16**:592–602.
- [60] Garrido S, Dunne L, Chang E, Perz J, Stevens CJ, Haertsch M. The use of music playlists for people with dementia: a critical synthesis. *J Alzheimers Dis* 2017;**60**:1129–42.
- [61] Orgeta V, Qazi A, Spector AE, Orrell M. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD009125.
- [62] Abrahá I, Rimland JM, Trotta FM, Dell'Aquila G, Cruz-Jentoft A, Petrovic M, et al. Systematic review of systematic reviews of non-pharmacological interventions to treat behavioural disturbances in older patients with dementia The SENATOR-OnTop series. *BMJ Open* 2017;**7**:e012759.
- [63] Crocco EA, Jaramillo S, Cruz-Ortiz C, Camfield K. Pharmacological management of anxiety disorders in the elderly. *Curr Treat Options Psychiatry* 2017;**4**:33–46.
- [64] Leonpacher AK, Peters ME, Drye LT, Makino KM, Newell JA, Devanand DP, et al. Effects of Citalopram on neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's dementia: evidence from the CitAD study. *Am J Psychiatry* 2016;**173**:473–80.
- [65] Romeo R, Knapp M, Hellier J, Dewey M, Ballard C, Baldwin R, et al. Cost-effectiveness analyses for mirtazapine and sertraline in dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2013;**202**:121–8.
- [66] Tampi RR, Tampi DJ. Efficacy and tolerability of benzodiazepines for the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2014;**29**:565–74.
- [67] Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2017;**32**:49–55.
- [68] Tible OP, Riese F, Savaskan E, von Gunten A. Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia. *Ther Adv Neurol Disord* 2017;**10**:297–309.
- [69] Ropacki SA, Jeste DV. Epidemiology of and risk factors for psychosis of Alzheimer's disease: a review of 55 studies published from 1990 to 2003. *Am J Psychiatry* 2005;**162**:2022–30.
- [70] Tang L, Wang Y, Chen Y, Chen L, Zheng S, Bao M, et al. The Association between 5HT2A T102C and behavioral and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *BioMed Res Int* 2017;**2017**:5320135.
- [71] Ballard C, Holmes C, McKeith I, Neill D, O'Brien J, Cairns N, et al. Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies: a prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1999;**156**:1039–45.
- [72] Gossink FT, Vijverberg EG, Krudop W, Scheltens P, Stek ML, Pijnenburg YA, et al. Psychosis in behavioral variant frontotemporal dementia. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2017;**13**:1099–106.
- [73] Hall D, Finger EC. Psychotic symptoms in frontotemporal dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015;**15**:46.
- [74] Devenney E, Hornberger M, Irish M, Mioshi E, Burrell J, Tan R, et al. Frontotemporal dementia associated with the C9ORF72 mutation: a unique clinical profile. *JAMA Neurol* 2014;**71**:331–9.
- [75] Le Ber I, Camuzat A, Hannequin D, Pasquier F, Guedj E, Rovelet-Lecrux A, et al. Phenotype variability in progranulin mutation carriers: a clinical, neuropsychological, imaging and genetic study. *Brain* 2008;**131**:732–46.
- [76] Ma H, Huang Y, Cong Z, Wang Y, Jiang W, Gao S, et al. The efficacy and safety of atypical antipsychotics for the treatment of dementia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Alzheimers Dis* 2014;**42**:915–37.
- [77] Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, et al. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;**353**:2335–41.
- [78] Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN, Dagerman KS, Lebowitz BD, Lyketsos CG, et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase I outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial. *Am J Psychiatry* 2008;**165**:844–54.
- [79] Schneider LS, Dagerman K, Insel PS. Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;**14**:191–210.
- [80] Barak Y, Plopsi I, Tadger S, Paleacu D. Escitalopram versus risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with Alzheimer's disease: a randomized double-blind pilot study. *Int Psychogeriatr* 2011;**23**:1515–9.
- [81] Finkel SI, Mintzer JE, Dysken M, Krishnan KR, Burt T, McRae T. A randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of sertraline in the treatment of the behavioral manifestations of Alzheimer's disease in outpatients treated with donepezil. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;**19**:9–18.
- [82] Mathys M. Pharmacologic management of behavioral and psychological symptoms of major neurocognitive disorder. *Ment Health Clin* 2018;**8**:284–93.
- [83] Mathys M, Fang S, John J, Carter J. Antipsychotic discontinuation after the initiation of selective serotonin reuptake inhibitors therapy for the treatment of behavioral and psychological symptoms associated with dementia. *Ment Health Clin* 2018;**8**:122–6.
- [84] Panchal SC, Ondo WG. Treating hallucinations and delusions associated with Parkinson's disease psychosis. *Curr Psychiatry Rep* 2018;**20**:3.
- [85] fytche DH, Creese B, Politis M, Chaudhuri KR, Weintraub D, Ballard C, et al. The psychosis spectrum in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2017;**13**:81–95.
- [86] Cohen-Mansfield J. Agitated behaviors in the elderly II. Preliminary results in the cognitively deteriorated. *J Am Geriatr Soc* 1986;**34**:722–7.
- [87] Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, Baio G, Morris S, Patel N, et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014;**205**:436–42.
- [88] Kishi T, Hirota T, Matsunaga S, Iwata N. Antipsychotic medications for the treatment of delirium: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;**87**:767–74.
- [89] Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2). CD005594.
- [90] Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W, Thomas AW. The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc* 2000;**6**:460–8.
- [91] Lima-Silva TB, Bahia VS, Carvalho VA, Guimarães HC, Caramelli P, Balthazar ML, et al. Neuropsychiatric symptoms caregiver burden and distress in behavioral-variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2015;**40**:268–75.

- [92] Gossink F, Pijnenburg Y, Scheltens P, Pera A, Kleverwal R, Korten N, et al. An intervention programme for caregivers of dementia patients with frontal behavioural changes: an explorative study with controlled effect on sense of competence. *Psychogeriatrics* 2018;18:451-9.
- [93] Herrmann N, Black SE, Chow T, Cappell J, Tang-Wai DF, Lanctôt KL. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012;20:789-97.
- [94] Young JJ, Lavakumar M, Tampi D, Balachandran S, Tampi RR. Frontotemporal dementia: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Psychopharmacol* 2018;8:33-48.
- [95] Lebert F, Stekke W, Hasenbroekx C, Pasquier F. Frontotemporal dementia: a randomised controlled trial with trazodone. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;17:355-9.
- [96] Tampi RR, Maksimowski M, Ahmed M, Tampi DJ. Oxytocin for frontotemporal dementia: a systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol* 2017;7:48-53.
- [97] Canevelli M, Lucchini F, Garofalo C, Talarico G, Trebbastoni A, D'Antonio F, et al. Inappropriate sexual behaviors among community-dwelling patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2017;25:365-71.
- [98] Tune LE, Rosenberg J. Nonpharmacological treatment of inappropriate sexual behavior in dementia: the case of the pink panther. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008;16:612-3.
- [99] Thom RP, Grudzinskas AJ, Saleh FM. Sexual behavior among persons with cognitive impairments. *Curr Psychiatry Rep* 2017;19:25.
- [100] Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge de l'apathie. HAS 2014. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-10/apathie_recommandations.pdf.
- [101] Theleritis C, Siarkos K, Politis AA, Katirtzoglou E, Politis A. A systematic review of non-pharmacological treatments for apathy in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2018;33:e177-92.
- [102] Sepehry AA, Sarai M, Hsiung G-YR. Pharmacological therapy for apathy in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 2017;44:267-75.
- [103] Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH, Chan S, Lanctôt KL. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;(5). CD012197.
- [104] Wongpakaran N, van Reekum R, Wongpakaran T, Clarke D. Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case-control study. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6:7.
- [105] McCurry SM, Pike KC, Vitiello MV, Logsdon RG, Larson EB, Teri L. Increasing walking and bright light exposure to improve sleep in community-dwelling persons with Alzheimer's disease: results of a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:1393-402.
- [106] Forbes D, Blake CM, Thiessen EJ, Peacock S, Hawranik P. Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging behaviour, and psychiatric disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(2). CD003946.
- [107] Kinnunen KM, Vikhanova A, Livingston G. The management of sleep disorders in dementia: an update. *Curr Opin Psychiatry* 2017;30:491-7.
- [108] McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;(11). CD009178.
- [109] Scoralick FM, Louzada LL, Quintas JL, Naves JO, Camargos EF, Nóbrega OT. Mirtazapine does not improve sleep disorders in Alzheimer's disease: results from a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Psychogeriatrics* 2017;17:89-96.
- [110] St Louis EK, Boeve AR, Boeve BF. REM Sleep Behavior disorder in Parkinson's disease and other synucleinopathies. *Mov Disord* 2017;32:645-58.

J.-M. Dorey, Praticien hospitalier (jean-michel.dorey@ch-le-vinatier.fr).

Service universitaire de psychiatrie de la personne âgée (SUPPA), CHU vaudois, route du Mont, 1008 Prilly-Lausanne, Suisse.
Consultation mémoire, Centre hospitalier Le Vinatier, 95, boulevard Pinel, 69678 Bron cedex, France.

M. Herrmann, Praticien hospitalier.
Consultation mémoire, Centre hospitalier Le Vinatier, 95, boulevard Pinel, 69678 Bron cedex, France.

J.-P. Schuster, Médecin cadre, psychiatrie de la personne âgée.
A. von Gunten, Professeur des Universités, psychiatrie de la personne âgée.
Service universitaire de psychiatrie de la personne âgée (SUPPA), CHU vaudois, route du Mont, 1008 Prilly-Lausanne, Suisse.

A. Lepetit, Praticien hospitalier, Psychiatrie de la personne âgée.
Hospices civils de Lyon, Hôpital des Charpennes, Rue Gabriel-Péri, 69100 Villeurbanne, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Dorey JM, Herrmann M, Schuster JP, von Gunten A, Lepetit A. Stratégies thérapeutiques des troubles psychocomportementaux dans les troubles neurocognitifs de la personne âgée. *EMC - Psychiatrie* 2019;16(4):1-13 [Article 37-540-C-40].

Disponibles sur www.em-consulte.com



Personality Traits are Related to Selective Cognitive Impairment in Early Alzheimer's Disease

Isabelle Rouch^{a,b,*}, Catherine Padovan^c, Elodie Pongan^{a,b}, Nawéle Boublay^b, Bernard Laurent^{a,d}, Jean-Michel Dorey^{c,e,1} and Pierre Krolak-Salmon^{b,e,1}

^aMemory Clinical and Research Center of Saint Etienne (CMRR), Neurology Unit, University Hospital of Saint Etienne, Saint Etienne, France

^bMemory Clinical and Research Center of Lyon (CMRR), Aging Institute, University Hospital of Lyon, Lyon, France

^cAging Psychiatry Unit, University Hospital Le Vinatier, Bron, France

^dNeuropain Team, Lyon Neuroscience Research Center, INSERM, Lyon, France

^eBrain Dynamics and Cognition, Lyon Neuroscience Research Center, INSERM, Lyon, France

Accepted 31 July 2019

Abstract

Background: A link between personality traits and cognitive performance has been shown in normal adults and elderly individuals. Very few studies have evaluated this link in Alzheimer's disease (AD).

Objective: To better understand cognitive performance as regards to personality traits, our study was aimed to evaluate the role of premorbid personality on cognitive functioning in a population of patients presenting prodromal or mild AD.

Methods: 181 elderly with prodromal or mild AD participated in a cross-sectional, prospective cohort study. The participants completed a personality inventory and a neuropsychological battery exploring memory, attention, executive function, language, and praxis. Cognitive performance were compared according to the level of each personality trait, using multivariate MANOVA models.

Results: A higher level of neuroticism was associated with lower performance at similarities test ($D=9.49$, $p=0.003$), delayed Free and Cued Selective Reminding test ($D=5.22$, $p=0.02$), and digit span score ($D=7.99$, $p=0.006$). A higher level of openness was related to better performance at similarities ($D=4.33$, $p=0.04$), letter fluency ($D=11.45$, $p=0.001$), and category fluency test ($D=5.85$, $p=0.02$). Neuroticism interfered negatively with cognitive functioning at the prodromal stage; the association between openness and cognitive function was observed at both prodromal and mild AD stage.

Conclusion: These results suggest that personality traits, in particular neuroticism and openness, modulate cognitive abilities in patients with early AD. These results encourage the development of stress management programs to prevent its negative effects on cognitive aging.

Keywords: Alzheimer's disease, cognitive function, neuroticism, openness, personality

INTRODUCTION

Cognitive performance show important individual differences among older adults both in healthy people [1, 2] and patients with Alzheimer's disease and related disorders (ADRD) [3]. Although cognitive abilities are partly determined by factors like age or

¹These authors share senior authorship.

*Correspondence to: Isabelle Rouch, Memory Clinical and Research Center of Saint Etienne (CMRR), Neurology Unit, Hospital of Saint Etienne, Avenue Albert Raimond, 42055 Saint Etienne, France. Tel.: +33 4 77 12 73 98; Fax: +33 4 77 12 72 79; E-mail: isabelle.rouch@chu-st-etienne.fr.

genetic features, psychological characteristics, such as premorbid personality traits, also contribute to this variability [4]. Personality can be assessed with different models and scales. The most widely accepted personality theory is the five-factor model that consists of five personality dimensions: neuroticism, extraversion, openness to experience, agreeableness, and conscientiousness [5].

Personality traits were shown to be associated with concurrent cognitive functioning in cross-sectional studies in healthy middle-aged or elderly populations. Higher neuroticism has been related to poorer cognitive performance in many domains [2, 4], conscientiousness and openness were positively associated with different cognitive performance, and higher extraversion was related to better or weaker cognitive performance depending on tasks [4, 6, 7]. Personality features have also been linked to the trajectory of global cognitive functioning in older healthy populations: higher neuroticism [8–10], lower scores on extraversion, openness [10], and conscientiousness [11] were linked to a greater decline on global, composite cognitive scores, or memory decline [12]. Furthermore, previous studies showed that personality traits were related to a higher risk of developing ADRD [13]. In particular, high neuroticism [14] was identified as a risk factor for the development of ADRD and high conscientiousness a protective factor [15–16]. Although the evidence remains unclear for other traits, higher agreeableness and openness were found to reduce ADRD risk in a meta-analysis [17].

Few studies investigated the link between personality traits and neuropsychological functioning in patients with a neurocognitive disorder. Terry et al. found a positive association between openness and memory scores in a population of 50 older adults with mild cognitive impairment (MCI) [18]. Ramakers et al. reported that neuroticism negatively affected information processing speed in a population of 343 individuals with MCI [19]. In a study including 54 AD patients, a link was observed between caregiver-observed personality change (in particular neuroticism increase and conscientiousness decrease) and weaker Mini-Mental State Examination (MMSE) score [20]. In summary, personality was shown to predict a part of cognitive functioning in healthy elderly people and to modulate the occurrence of cognitive impairment and ADRD. However, no previous works assessed the relationship between personality and cognitive performance in patients with Alzheimer's disease (AD),

except from MMSE [20]. The present study aimed at investigating the link between premorbid personality traits and different neuropsychological features in a population of patients with AD at prodromal or mild stage. We developed the following hypotheses for the current study: neuroticism would relate negatively to cognitive abilities among people with AD; conversely, other personality traits, in particular openness to experience and conscientiousness would be considered as predictors of better cognitive functioning in AD patients.

METHODS

Participants

The present analyzes focused on baseline data from the PACO (Personality Alzheimer Behavior, in French *Personnalité Alzheimer Comportement*) study, a multicenter prospective cohort study of 237 patients with AD at mild (NINCDS ADRDA and Clinical Dementia Rating [CDR] 1) [21] or prodromal stage (CDR of 0.5) [22], MMSE >19 [23]. The participants were recruited in 10 French Memory clinics. The detailed design of the study has been previously described elsewhere [24].

Study design

The PACO study is a prospective cohort conducted on 237 patients with prodromal or mild AD recruited in 10 French memory clinics. At baseline, participants underwent a clinical and neuropsychological examination, a personality assessment (administered by psychiatrists or psychologists), and a brain MRI. During the next 18 months, they returned for exams at six-month intervals. The main objective of PACO study was to assess the relationship between personality and behavioral and psychological symptoms occurrence in mild AD participants [25]. The present analyzes focused on baseline data from the PACO study. A total of 181 patients fulfilled both personality and neuropsychological assessment and were included in the present analyses.

Population description

The inclusion criteria in the PACO cohort study were as follows: patients with a probable AD at prodromal or mild dementia stage, MMSE score superior or equal to 20, age over 50 years, being able to complete the clinical and neuropsychological evaluations,

presence of a caregiver close enough to the patient to report the onset of behavior changes, no behavioral and psychological symptoms other than mild symptoms of depression, anxiety, apathy, eating disorders, sleep or eating disorders, these manifestations occurring with high prevalence at the early stage of AD.

The diagnosis of AD was based on neuropsychological evaluation and MRI biomarkers according to Dubois et al [23]. The distinction between AD stages relied on CDR score measured as 0.5 for prodromal stage and 1 for mild stage [22].

Measures

Personality assessment

Personality was assessed with a dimensional approach describing the character traits of each subject. The participants underwent the NEO PI-R, a widely used questionnaire to assess personality based on the “Five-Factor Model” with 6 facets to each of the five major personality types [26]. The “big five” model [27] defines 5 basic personality traits: extraversion, openness, agreeableness, neuroticism, and conscientiousness. The main characteristics of the 5 personality dimensions are presented in Table 1. This questionnaire is composed of 240 items coded according 5-points Likert scale ranging from 0 to 4. The total raw-score of each of the five personality dimensions, composed of 48 items, is between 0 and 192. The NEO PI-R has resulted from comprehensive research on personality change and stability, and has well-established reliability and validity data in older populations [5].

Neuropsychological assessment

The participants underwent an extensive standardized battery of neuropsychological tests. The MMSE was used to assess global cognitive function, the 16-item free and cued recall test (FCSR) to evaluate verbal episodic memory [27], the delayed matching-to-sample (DMS 48) test to evaluate visual recognition memory [28], the letter fluency [29], the

trail making test (TMT) [29], the Stroop test [30], and the frontal assessment battery [31], including go-no go and conflicting instructions subtests, to evaluate executive function, and an 80-item object naming test [32], Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) similarities test [33], and category fluency test [29] to evaluate language and semantic memory.

Covariates

Age, gender, educational level (<5 years, 5 to 8 years, 9 to 11 years and >11 years), and MMSE score were used as covariates in the analyses.

Statistical analysis

The descriptive characteristics of the patients were compared between patients with prodromal and mild AD using χ^2 test for qualitative variables and Student *t* tests for quantitative ones. As in previous publications, we chose to distinguish high versus low personality scores [38]. Therefore, each personality feature was dichotomized into two groups: ‘high personality level’ for the 20% highest personality scores and ‘normal or low personality level’ for the 80% lowest personality scores. For each personality feature, the different neuropsychological scores were compared between high and lower personality groups using Student *t* tests. The cognitive performance which were significantly associated with personality features in univariate analyses were then included in Manova models taking into account age, gender, educational level, and MMSE.

For neuropsychological scores significantly associated with personality features, the relationship between personality and cognitive performance were then assessed separately in prodromal and mild AD patients groups using Manova models.

Statistical analyses were performed with SPSS version 21 (SPSS Software, Chicago, USA).

Informed consent and ethical consideration

Informed written consent was obtained from subject and caregiver before baseline assessment took

Table 1
Main NEOPI-R personality domains

NEO PI- R personality domains	
Neuroticism	Tendency to feel negative effects, sensitivity to stress.
Conscientiousness	Organization, sense of duty and ethics, self-discipline, deliberation.
Openness	Curiosity, active imagination, aesthetic and emotional sensitivity, open-mindedness
Extraversion	Sociability, warmth, sensation seeking, optimism and a tendency to experience positive emotions.
Agreeability	Altruism, tendency to trust, good interpersonal skills.

place. The study protocol has been reviewed and approved by an ethics committee (Comité de Protection des Personnes Lyon Sud Est III). All procedures are in accordance with the declaration of Helsinki.

PACO study has been registered in the Clinical Trials database (Current Controlled Trials NCT01297140 <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01297140>).

RESULTS

Among the 237 PACO participants, 181 underwent and had completed data in both neuropsychological and personality assessments and were included in the present analysis. A multivariate logistic regression revealed no differences concerning age, gender, educational level, or baseline MMSE score between participants who completed personality and neuropsychological scales and those who did not (data not shown). Among the 181 present participants, 151 (66.3%) received a diagnosis of prodromal AD (CDR 0.5) and 77 (33.7%) were diagnosed with mild AD (CDR 1). Thirty-eight patients (16.5%) had high neuroticism, 38 (16.5%) high conscientiousness, 37 (16%) high agreeableness, 36 (15.6%) high openness, and 38 (16.5%) high extraversion. The demographic and clinical characteristics of the study participants according to clinical stage were given in Table 2. There were no significant differences between the two groups for all demographic variables. As expected, the MMSE was significantly higher in prodromal AD group ($p < 0.0001$).

Neuropsychological tests scores were compared between patients with higher and lower personality

scores. The results of univariate analyses were given in Table 3a, b. FCSR delayed total recall ($p = 0.03$), digit span ($p = 0.003$), and WAIS similarities ($p = 0.01$) scores were significantly weaker in patients with higher neuroticism. The participants with higher openness performed significantly better on letter fluency ($p = 0.006$) and there was a trend for better performance on category fluency ($p = 0.07$) and WAIS similarities ($p = 0.07$) and weaker scores on visual memory ($p = 0.07$). Participants with higher conscientiousness had significantly higher scores on category fluency ($p = 0.03$) and there was a trend for weaker performance on digit span ($p = 0.07$). Table 4 provides multivariate models exploring the relationship between neuropsychological performance and personality taking into account age, gender, educational level, and MMSE. All the previous results remained significant except for the relationship between conscientiousness, digit span, and category fluency scores.

Table 5 displays the association between personality traits and cognitive performance observed separately in prodromal and mild AD participants. Among participants with prodromal AD, high neuroticism score was associated with weaker performance on digit span ($p = 0.003$) and WAIS similarities ($p = 0.01$). No association was observed between neuroticism and cognitive scores in mild AD participants. Finally, a significant relationship was observed between higher openness and better letter fluency scores ($p = 0.003$) in prodromal AD participants, and higher openness and better category fluency scores ($p = 0.02$) in individuals with mild AD. A trend to significance was observed between higher openness

Table 2
Patients' characteristics

	Prodromal AD N=118	Mild AD N=63	Total 181	Test	<i>p</i>
Gender					
Women (%)	70 (59.3)	38 (60.3)	108 (59.7)	0.17 ¹	0.89
Men (%)	48 (40.7)	25 (39.7)	73 (40.3)		
Educational level					
<5 years (%)	5 (4.2)	3 (4.8)	8 (4.4)	5.0 ¹	0.29
5 to 8 years (%)	38 (32.2)	23 (36.5)	61 (33.7)		
9 to 11 years (%)	42 (35.6)	27 (42.9)	69 (38.1)		
>11 years (%)	27 (22.9)	10 (15.9)	37 (20.4)		
Age (SD)	79.1 (7.1)	80.9 (5.4)	79.7 (6.6)	-1.51 ²	0.13
MMSE (SD)	25.1 (2.4)	23.7 (2.2)	24.6 (2.4)	3.77 ³	<0.0001
Mean NEO-PI-R T scores (SD)					
Neuroticism	4.49 (1.68)	4.46 (1.62)	4.48 (1.66)	0.11 ³	0.91
Extraversion	4.22 (1.57)	4.32 (1.62)	4.25 (1.58)	-0.42 ³	0.67
Openness	2.98 (1.58)	2.99 (1.36)	2.98 (1.50)	-0.01 ³	0.89
Agreeableness	7.31 (1.57)	7.61 (1.69)	7.41 (1.62)	-1.25 ³	0.22
Conscientiousness	5.67 (1.51)	5.78 (1.59)	5.71 (1.53)	-0.49 ³	0.62

¹ χ^2 ; ² Mann-Whitney test (Z); ³ Student t test.

Table 3a
Neuropsychological tests scores according to personality features - comparison of means *t* tests

	Neuroticism			Openness			Conscientiousness					
	High Mean (SD)	Low Mean (SD)	<i>t</i> test ¹	<i>p</i> ¹	High Mean (SD)	Low Mean (SD)	<i>t</i> test	<i>p</i>	High Mean (SD)	Low Mean (SD)	<i>t</i> test	<i>p</i>
FCRS Free recall	8.6 (5.7)	9.5 (6.1)	-0.82	0.41	10.1 (5.4)	9.3 (6.0)	0.62	0.53	9.58 (7.7)	9.64 (5.7)	-0.04	0.96
FCRS Total recall	25.7 (9.5)	28.4 (10.3)	-1.37	0.17	28.3 (7.4)	28.4 (10.3)	-0.01	0.98	27.6 (8.5)	29.2 (9.4)	-0.78	0.97
FCRS delayed Free recall	2.3 (2.9)	2.7 (3.1)	-0.67	0.50	2.3 (3.1)	2.9 (3.1)	-0.80	0.43	3.2 (3.6)	2.8 (2.8)	0.63	0.53
FCRS delayed Total recall	8.1 (3.9)	9.8 (4.1)	-2.2	0.03	9.7 (3.4)	9.7 (4.1)	0.10	0.92	9.7 (3.8)	9.8 (3.8)	-0.03	0.97
Visual memory (set 1)	79.9 (13.4)	79.0 (12.3)	0.37	0.70	76.9 (13.4)	76.9 (12.3)	-1.05	0.30	78.2 (13.5)	80.1 (13.0)	-0.75	0.45
Visual memory (set 2)	76.3 (19.0)	74.0 (20.2)	0.56	0.58	66.4 (29.0)	74.5 (19.6)	-1.82	0.07	74.1 (18.1)	74.2 (22.2)	-0.30	0.97
Digit span	8.3 (2.8)	10.1 (3.3)	-3.05	0.003	10.1 (3.2)	9.4 (3.1)	1.07	0.28	8.7 (2.7)	9.9 (3.3)	-1.81	0.07
Trail making test A	68.2 (24.7)	67.6 (25.5)	0.12	0.90	70.5 (38.6)	69.6 (25.7)	0.17	0.86	75.1 (32.9)	67.8 (27.4)	1.34	0.18
Trail making test B	232.2 (111.7)	202.0 (104.7)	1.49	0.14	197.1 (121.4)	219.8 (108.7)	-0.98	0.33	230.9 (127.3)	204.6 (100.3)	1.15	0.25
Stroop (interference)	-0.9 (13.6)	-0.09 (15.6)	-0.28	0.78	-3.6 (11.8)	-0.62 (13.4)	-1.11	0.27	-0.3 (16.3)	-1.1 (14.3)	0.24	0.81
Mint BREF	4.4 (1.5)	4.4 (1.7)	-0.18	0.86	4.98 (1.2)	4.38 (1.61)	1.67	0.10	4.5 (1.3)	4.4 (1.6)	0.49	0.62
WAIS similarities	8.3 (2.1)	9.5 (2.5)	-2.5	0.01	10.0 (2.0)	9.02 (2.77)	1.80	0.07	9.1 (2.2)	9.1 (2.9)	0.08	0.93
80-item Denomination test	74.6 (12.1)	75.5 (7.4)	-0.59	0.55	75.1 (5.1)	76.0 (5.5)	-0.91	0.37	73.0 (12.6)	75.6 (8.2)	-1.42	0.16
Letter fluency	14.6 (6.1)	14.8 (6.3)	-0.12	0.91	17.2 (6.3)	14.2 (5.6)	2.78	0.006	14.5 (6.2)	15.0 (6.3)	-0.39	0.70
Category fluency	17.2 (6.8)	17.0 (6.9)	0.13	0.89	<i>19.1 (8.0)</i>	<i>16.3 (6.3)</i>	<i>1.80</i>	<i>0.07</i>	14.9 (6.4)	17.6 (6.7)	-2.12	0.03

Characters in italics are used for results near to significance 0.05 < *p* < 0.1, characters in bold are used for significant results *p* < 0.05; ¹Student *t* test; ²*p* value.

Table 3b
Neuropsychological tests scores according to personality features - comparison of means *t* tests

	Extraversion			Agreeability				
	High Mean (SD)	Low Mean (SD)	<i>t</i> test	<i>p</i>	High Mean (SD)	Low Mean (SD)	<i>t</i> test	<i>p</i>
FCRS Free recall	9.4 (5.1)	9.5 (6.0)	-0.11	0.91	9.4 (5.9)	9.7 (6.2)	-1.18	0.85
FCRS Total recall	27.4 (10.3)	28.6 (9.6)	-0.61	0.54	28.4 (8.8)	28.9 (9.3)	-0.24	0.81
FCRS delayed Free recall	1.9 (2.6)	3.0 (3.1)	-1.72	0.09	2.7 (2.7)	3.0 (3.0)	-0.45	0.65
FCRS delayed Total recall	9.0 (4.4)	9.9 (3.9)	-1.03	0.31	9.0 (3.7)	9.9 (3.8)	-0.97	0.34
Visual memory (set 1)	77.9 (10.2)	79.4 (13.0)	-0.56	0.57	77.6 (14.9)	80.3 (12.6)	-0.99	0.33
Visual memory (set 2)	72.1 (22.1)	73.0 (22.0)	-0.22	0.83	76.3 (12.2)	73.7 (22.9)	-0.89	0.38
Digit span	8.56 (3.02)	9.80 (3.17)	-1.79	0.08	9.3 (2.8)	9.7 (3.4)	0.60	0.56
Trail making test A	70.9 (20.4)	69.5 (30.4)	0.25	0.80	73.4 (35.0)	68.5 (27.1)	0.86	0.39
Trail making test B	241.0 (111.7)	201.1 (111.0)	1.24	0.21	207.1 (109.0)	201.3 (106.0)	-0.14	0.89
Stroop (interference)	-4.5 (8.8)	-0.5 (13.8)	-1.41	0.16	-4.1 (10.6)	-0.17 (15.4)	-1.26	0.21
Mint BREF	4.2 (1.66)	4.5 (1.5)	-0.96	0.34	4.68 (1.35)	4.37 (1.56)	1.01	0.32
WAIS similarities	9.0 (2.7)	9.3 (2.6)	-0.49	0.62	9.71 (2.64)	8.91 (2.83)	1.37	0.17
80-item Denomination test	76.9 (2.8)	75.6 (5.9)	1.16	0.25	73.0 (14.6)	75.5 (7.7)	-1.32	0.19
Letter fluency	14.7 (6.2)	14.9 (5.9)	-0.15	0.89	14.3 (6.6)	15.0 (6.2)	-0.52	0.61
Category fluency	16.6 (5.6)	17.4 (7.0)	0.67	0.51	16.6 (7.2)	17.1 (6.6)	-0.39	0.70

Table 4
Neuropsychological tests scores according to personality features – multivariate analysis¹

	Neuroticism ²		Openness ³		Conscientiousness ⁴	
	D ⁵	p	D	p	D	p
WAIS similarities	9.49	0.003	4.33	0.04	–	–
FCRS Delayed Total recall	5.22	0.02	–	–	–	–
Digit span	7.99	0.006	–	–	0.14	0.71
Visual memory (set 2)	–	–	2.41	0.12	–	–
Letter fluency	–	–	11.45	0.001	–	–
Category fluency	–	–	5.85	0.02	0.93	0.12

¹All neuropsychological measurements were corrected for age, gender and educational level; ²MANOVA Global model $p = 0.004$; ³MANOVA Global model $p = 0.004$; ⁴MANOVA Global model $p = 0.021$. Note: characters in bold are used for significant results $p < 0.05$.

Table 5
Neuropsychological tests scores according to personality features and CDR score – multivariate analysis¹

	Neuroticism						Openness							
	Prodromal AD ²		Mild AD ³		High N ⁶		Prodromal AD ⁴		Mild AD ⁵		High O ⁷			
	Low N	High N	Low N	High N	Low O	High O	Low O	High O	Low O	High O	Low O	High O		
	M ⁸ (SD)	D ⁹	M (SD)	D	M (SD)	D	M (SD)	D	M (SD)	D	M (SD)	D	M (SD)	D
WAIS similarities	8.42 (2.37)	6.41	8.09 (1.38)	9.44 (1.66)	1.86	0.18	9.12 (3.2)	1.68	0.20	10.1 (1.3)	8.9 (2.1)	3.578	0.06	–
FCRS Delayed Total recall	8.38 (3.52)	10.15 (4.08)	2.71	0.10	7.45 (4.76)	8.88 (3.87)	0.99	0.32	–	–	–	–	–	–
Digit span	7.84 (2.95)	10.39 (3.19)	9.46	0.003	9.25 (2.18)	9.63 (3.11)	0.05	0.81	–	–	–	–	–	–
Letter fluency	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Category fluency	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

¹All neuropsychological measurements were corrected for age, gender and educational level; ²MANOVA Global model $p = 0.003$; ³MANOVA Global model $p = 0.65$; ⁴MANOVA Global model $p = 0.03$; ⁵MANOVA Global model $p = 0.04$; ⁶Neuroticism; ⁷Openness; ⁸Means; ⁹Pillai trace, exact value; Note: characters in italics are used for results near to significance $0.05 < p < 0.1$; characters in bold are used for significant results $p < 0.05$; ¹Student t test; ² p value.

and better WAIS similarities ($p=0.07$) and letter fluency scores ($p=0.07$) in patients with mild AD.

DISCUSSION

This study examined the influence of personality on cognitive performance in a population of patients with prodromal and mild AD. In accordance with our assumptions, the present analyses showed a relationship between high neuroticism and weaker verbal memory, digit span, and WAIS similarities scores. Only the association with digit span and WAIS similarities remained significant in prodromal AD, and no relationship was observed in the mild AD group. Evidence from previous literature suggested that people with a high level of neuroticism have brain vulnerability from neurodevelopmental origin (lesser grey matter volume and connectivity in frontal cortex) [34]. Neurodegenerative lesions could potentiate pre-existing neurodevelopmental vulnerability. However, with the progression of AD, neurodegenerative lesions will become dominant over the influence of neuroticism.

Our findings are in line with those from Wilson et al. who observed that high neuroticism is related to concurrent level of memory impairment in AD but does not influence the progression of cognitive decline [35]. Conversely, other authors reported no relationship between neuroticism and verbal memory performance in participants with MCI [19]. In our results, the weaker memory performance were observed at the total delayed score of the FCSR test. This score assesses the memory recovery and storage processes that are underpinned by the hippocampal structure in the medial temporal lobe. A recent study revealed a link between high neuroticism and neuroanatomical hippocampic vulnerability in participants with MCI compared to cognitively intact elderly individuals [36]. Neuroticism, via an increased sensitivity to stress, has often been associated with elevated cortisol levels, which neurotoxic effect has been demonstrated [37].

A high level of neuroticism was also related to weaker performance on similarities and digit span, exploring concept abstraction abilities and working memory, involved in executive functioning, in the participants with prodromal AD. These results are in line with those of Ramakers et al. who showed a link between psychoneuroticism and speed processing and executive functions in patients with MCI [19]. We can assume that individuals with high neuroti-

cism had premorbid weaker cognitive performance and this difference persists in the early stages of the disease but disappears later with mild AD.

Contrary to our hypothesis, no association was observed between conscientiousness and cognitive functioning. On the opposite, previous authors observed a decline in memory or global cognitive decline or in non-demented elderly. Concerning memory results, our patients had homogenous and low memory scores which could explain the absence of relationship with personality features including conscientiousness.

Our study is the first to highlight a positive relationship between higher openness and better abstraction skills, language and mental flexibility in AD patients. Interestingly, this protective link was observed both at prodromal (association with better category fluency) and mild AD (link to letter fluency and WAIS similarities). The only previous study on the relationship between openness and neuropsychological characteristics in people with cognitive impairment, from Terry et al., focused on memory performance [18]. Their findings that openness was positively associated with memory scores were not observed in our study. The patients included in this study were diagnosed with questionable dementia, from various etiologies. On the opposite, we included only patients with AD and clinically significant verbal memory deficits in our study. The neuropsychological AD diagnosis was precisely based on FCSR deficits. We can assume that our participants have homogenous and maybe larger memory deficits than those from Terry et al. study. Moreover, the RBANS, used by Terry et al., explores story recall and visual memory in addition to words recall as we did with FCSRT. The two first types of memory may be more linked to personality than words recall. Our findings are consistent with previous research including cognitively normal elderly, providing a relationship between higher openness and better general cognitive score [38] or several distinct cognitive abilities [39]. Individuals with high openness are more curious and have an intrinsic desire for knowledge and learning new ideas [40]. Higher openness has been correlated with better global cognition and greater intellectual involvement [4]. As such, openness may foster cognitive engagement that will be associated with a lower risk of cognitive decline [41]. The cognitive reserve hypothesis is a possible mechanism for explaining this relationship [42, 43], since open individuals are more engaged in stimulating cognitive activities. Higher levels of openness, via a sustained level of lifelong cognitive stimulation,

could play a protective role in MCI and even in mild AD.

Moreover, the protective nature of cognitive engagement in relation to cognitive aging has been demonstrated in several researches [18, 44]. Although openness to experience is considered as a personality trait, some authors suggest that openness may largely be a reflection of intellectual ability, because of the curiosity component and high correlation with cognitive functioning [40]. Openness was positively related to WAIS similarities and verbal fluencies in our study, beyond educational level and general cognitive functioning. These neuropsychological tests assess abstraction and mental flexibility. Abstraction, executive function and speed of processing are crucial components of cognitive reserve. This result is in line with the Sutin et al. finding, that openness may be related to a more flexible cognitive thinking style [45].

The present findings must be interpreted within the context of several limitations. First, premorbid personality has been evaluated retrospectively by asking the patient to describe it when the disease was already present. It has been assessed at the very mild stages of AD, limiting but not excluding the minor biases related to personality changes during the course of the disease [20]. However, previous studies have shown that the patient at a mild stage of illness evaluates its current personality as it was before the disease onset [46]. This finding has been interpreted as a consequence of an inability to update his self-image [17]. Secondly, previous authors observed a modification of personality with the evolution of AD, in particular increasing neuroticism and decreasing extraversion, openness to experience and conscientiousness were associated with cognitive decline [47, 48] and biological biomarkers of disease progression [49]. These modifications could explain that neuroticism was shown to be related to higher cognitive impairment. Third, AD diagnosis was based on clinical criteria, including clinical visit with a neurologist, geriatrist, or psychiatrist, neuropsychological tests, and MRI biomarker. Tau or amyloid biomarkers, as well as TEP cerebral metabolism assessment, were available for a limited number of patients only. The systematic assay of cerebrospinal or TEP biomarkers could have ensured a better diagnosis certainty but could have hindered the feasibility of the study. Fourth, since our study was cross-sectional, causal relationships between personality and cognitive functioning could not be investigated, and an inverse causality cannot be excluded (i.e., AD causes neuroti-

cism versus neuroticism as a causal factor of cognitive decline). Concerning the stratification of the personality domains, the continuous scores were used in various previous studies. We chose to dichotomize each dimension to highlight patients with clinically significant high score in each domain, and to compare them to patients with lower domain scores. Finally, the influence of personality traits on the slope of cognitive evolution could not be investigated in the present study. Only a longitudinal study including a follow-up from mild to moderate or severe stages of the disease could allow us to answer this question.

CONCLUSION

Our findings suggest that personality is associated with people's cognitive abilities and these peculiarities are maintained at the beginning of the disease. In particular, lower executive and memory performance in patients was linked to high neuroticism, and higher performance was linked to higher openness. In mild dementia stage, the openness continues to be associated with a protective effect in different areas even if it is less marked than at prodromal stage. These results provide encouragement to develop lifelong stress management programs to prevent negative effects of neuroticism, and to promote activities developing openness.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

IR, JMD and PKS conceived the idea for the study and participated in the design of the study. JMD conceived the idea for the psychiatric evaluation component of the study. CP provided neuropsychological assessment management. NB provided project management, and also assisted with subject recruitment and safety monitoring. IR, JMD, EP, BL and PKS participated in the results interpretation. IR drafted the manuscript for submission to the journal. BL, JMD and PKS revised it critically for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

ACKNOWLEDGMENTS

The PACO study has been funded by the National French Program of Hospital Clinical Research (Programme Hospitalier de Recherche Clinique National), France Alzheimer and Janssen-Cilag laboratory grants. We thank Amanda Lebrun for her proofreading of the manuscript.

REFERENCES

- [1] Wilson RS, Beckett LA, Barnes LL, Schneider JA, Bach J, Evans DA, Bennett DA (2002) Individual differences in rates of change in cognitive abilities of older persons. *Psychol Aging* **17**, 179-193.
- [2] Luchetti M, Terracciano A, Stephan Y, Sutin AR (2016) Personality and cognitive decline in older adults: Data from a longitudinal sample and meta-analysis. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* **71**, 591-601.
- [3] Dong A, Toledo JB, Honnorat N, Doshi J, Varol E, Sotiras A, Wolk D, Trojanowski JQ, Davatzikos C, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2017) Heterogeneity of neuroanatomical patterns in prodromal Alzheimer's disease: Links to cognition, progression and biomarkers. *Brain* **140**, 735-747.
- [4] Curtis RG, Windsor TD, Soubelet A (2015) The relationship between Big-5 personality traits and cognitive ability in older adults - a review. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* **22**, 42-71.
- [5] McCrae RR, Costa PT (1987) Validation of the five-factor model of personality across instruments and observers. *J Pers Soc Psychol* **52**, 81-90.
- [6] Graham EK, Lachman ME (2012) Personality stability is associated with better cognitive performance in adulthood: Are the stable more able? *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* **67**, 545-554.
- [7] Pearman A, Storandt M (2004) Predictors of subjective memory in older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* **59**, 4-6.
- [8] Wilson RS, Fleischman DA, Myers RA, Bennett DA, Bienias JL, Gilley DW, Evans DA (2004) Premorbid proneness to distress and episodic memory impairment in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **75**, 191-195.
- [9] Caselli RJ, Dueck AC, Locke DEC, Henslin BR, Johnson TA, Woodruff BK, Geda YE (2016) Impact of personality on cognitive aging: A prospective cohort study. *J Int Neuropsychol Soc* **22**, 765-776.
- [10] Chapman B I, Duberstein P, Tindle HA, Sink KM, Robbins J, Tancredi DJ, Franks P, Gingko Evaluation of Memory Study Investigators (2012) Personality predicts cognitive function over 7 years in older persons. *Am J Geriatr Psychiatry* **20**, 612-621.
- [11] Hock RS, Lee HB, Bienvenu OJ, Nestadt G, Samuels JF, Parisi JM, Costa PT, Spira AP (2014) Personality and cognitive decline in the Baltimore Epidemiologic Catchment Area follow-up study. *Am J Geriatr Psychiatry* **22**, 917-925.
- [12] Sharp ES, Reynolds CA, Pedersen NL, Gatz M (2010) Cognitive engagement and cognitive aging: Is openness protective? *Psychol Aging* **25**, 60-73.
- [13] Kokmen E, Beard CM, Chandra V, Offord KP, Schoenberg BS, Ballard DJ (1991) Clinical risk factors for Alzheimer's disease: A population-based case-control study. *Neurology* **41**, 1393-1397.
- [14] Meins W, Frey A, Thiesemann R (1998) Premorbid personality traits in Alzheimer's disease: Do they predispose to noncognitive behavioral symptoms? *Int Psychogeriatr* **10**, 369-378.
- [15] Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, Bienias JL, Bennett DA (2007) Conscientiousness and the incidence of Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Arch Gen Psychiatry* **64**, 1204-1212.
- [16] Duchek JM, Balota DA, Storandt M, Larsen R (2007) The power of personality in discriminating between healthy aging and early-stage Alzheimer's disease. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* **62**, P353-361.
- [17] Terracciano A, Stephan Y, Luchetti M, Albanese E, Sutin AR (2017) Personality traits and risk of cognitive impairment and dementia. *J Psychiatr Res* **89**, 22-27.
- [18] Terry DP, Puente AN, Brown CL, Faraco CC, Miller LS (2013) Openness to experience is related to better memory ability in older adults with questionable dementia. *J Clin Exp Neuropsychol* **35**, 509-517.
- [19] Ramakers IHGB, Honings STH, Ponds RW, Aalten P, Sebastian K, Verhey FRJ, Visser PJ (2015) The effect of psychological distress and personality traits on cognitive performances and the risk of dementia in patients with mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* **46**, 805-812.
- [20] Pocnet C, Rossier J, Antonietti J-P, von Gunten A (2011) Personality changes in patients with beginning Alzheimer disease. *Can J Psychiatry* **56**, 408-417.
- [21] McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* **34**, 939-944.
- [22] Albert MS (2011) Changes in cognition. *Neurobiol Aging* **32**(Suppl 1), 58-63.
- [23] 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, Roubert 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.
- [24] Rouch I, Dorey J-M, Boublay N, Henaff M-A, Dibie-Racoupeau F, Makaroff Z, Harston S, Benoit M, Barrellon M-O, Fédérico D, Laurent B, Padovan C, Krolak-Salmon P (2014) Personality, Alzheimer's disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: The PACO prospective cohort study protocol. *BMC Geriatr* **14**, 110.
- [25] Rouch I, Dorey J-M, Padovan C, Trombert-Pavot B, Benoit M, Laurent B, PACO Group (appendix), Boublay N, Krolak-Salmon P (2019) Does personality predict behavioral and psychological symptoms of dementia? Results from PACO prospective study. *J Alzheimers Dis* **69**, 1099-1108.
- [26] Costa P, McCrae R (1992) *Revised NEO Personality Inventory (NEO PI-R) and NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) professional manual*, Psychological Assessment Resources, Odessa, FL.
- [27] Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, Kalafat M, Calicis F, Wynn C, Adam S (2004) *L'épreuve de rappel libre / rappel induit à 16 items (RL/RI-16)*, Solal.
- [28] Barbeau E, Didic M, Tramonci E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, Ceccaldi M, Poncet M (2004) Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology* **62**, 1317-1322.
- [29] Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, Tranel D (2012) *Neuropsychological Assessment*, Oxford University Press, New York, NY.
- [30] Stroop J (1935) Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* **18**, 643-662.
- [31] Lebert F, Pasquier F, Petit H (1996) *[Behavior assessment in Alzheimer type dementia using the disruptive behavior questionnaire]*. Presse Medicale, Paris, France.
- [32] Deloche G, Metz-Lutz M, Kremin H, Hannequin D, Ferrand L, Perrier D, Dordain M, Quint S, Cardebat D, Lota A, Van Der Linden M, Larroque C, Bunel G, Pichard B, Naud E

- (1989) *Test de dénomination orale de 80 images: DO 80.*, Paris.
- [33] Wechsler D (1987) *WMS-R: Wechsler Memory Scale—Revised: Manual*, Psychological Corporation: Harcourt Brace Jovanovich, San Antonio.
- [34] Jackson J, Balota DA, Head D (2011) Exploring the relationship between personality and regional brain volume in healthy aging. *Neurobiol Aging* **32**, 2162-2171.
- [35] Wilson RS, Bennett DA, Mendes de Leon CF, Bienias JL, Morris MC, Evans DA (2005) Distress proneness and cognitive decline in a population of older persons. *Psychoneuroendocrinology* **30**, 11-17.
- [36] Zufferey V, Donati A, Popp J, Meuli R, Rossier J, Frackowiak R, Draganski B, von Gunten A, Kherif F (2017) Neuroticism, depression, and anxiety traits exacerbate the state of cognitive impairment and hippocampal vulnerability to Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (Amst)* **7**, 107-114.
- [37] Ouanes S, Castela E, von Gunten A, Vidal PM, Preisig M, Popp J (2017) Personality, cortisol, and cognition in non-demented elderly subjects: Results from a population-based study. *Front Aging Neurosci* **9**, 63.
- [38] Booth JE, Schinka JA, Brown LM, Mortimer JA, Borenstein AR (2006) Five-factor personality dimensions, mood states, and cognitive performance in older adults. *J Clin Exp Neuropsychol* **28**, 676-683.
- [39] Soubelet A, Salthouse TA (2011) Personality-cognition relations across adulthood. *Dev Psychol* **47**, 303-310.
- [40] McCrae R (1994) Openness to experience: Expanding the boundaries of Factor V. *Eur J Pers* **8**, 251-272.
- [41] Salthouse TA (2006) Mental exercise and mental aging: Evaluating the validity of the "use it or lose it" hypothesis. *Perspect Psychol Sci* **1**, 68-87.
- [42] Stern Y (2003) The concept of cognitive reserve: A catalyst for research. *J Clin Exp Neuropsychol* **25**, 589-593.
- [43] Stern Y (2012) Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* **11**, 1006-1012.
- [44] Hertzog C, Kramer AF, Wilson RS, Lindenberger U (2008) Enrichment effects on adult cognitive development: Can the functional capacity of older adults be preserved and enhanced? *Psychol Sci Public Interest* **9**, 1-65.
- [45] Sutin AR, Terracciano A, Kitner-Triolo MH, Uda M, Schlessinger D, Zonderman AB (2011) Personality traits prospectively predict verbal fluency in a lifespan sample. *Psychol Aging* **26**, 994-999.
- [46] Rankin KP, Kramer JH, Miller BL (2005) Patterns of cognitive and emotional empathy in frontotemporal lobar degeneration. *Cogn Behav Neurol* **18**, 28-36.
- [47] Chatterjee A, Strauss ME, Smyth KA, Whitehouse PJ (1992) Personality changes in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* **49**, 486-491.
- [48] Pocnet C, Rossier J, Antonietti J-P, von Gunten A (2013) Personality traits and behavioral and psychological symptoms in patients at an early stage of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **28**, 276-283.
- [49] Tautvydaitė D, Antonietti JP, Henry H, von Gunten A, Popp J (2017) Relations between personality changes and cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease pathology. *J Psychiatr Res* **90**, 12-20.

2. Liste des publications personnelles

2.1. Publications en rapport avec le protocole PACO

Publications PACO présentés dans le cadre du travail de thèse

1. **Dorey JM**, Rouch I, Padovan C, Boublay N, Pongan E, Luarent B, PACO group, von Gunten A, Krolak-Salmon P. Neuroticism-withdrawal and neuroticism-volatility differently influence the risk neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2020, in press.
2. **Dorey JM***, Rouch I*, Padovan C, Trombert-Paviot B, Benoit M, Laurent B; PACO group (appendix), Boublay N, Krolak-Salmon P. Does Personality Predict Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia? Results from PACO Prospective Study. J Alzheimers Dis. 2019;69(4):1099-1108. *co-auteurs principaux (AO)
3. Rouch I, **Dorey JM**, Boublay N, Henaff MA, Dibie-Racoupeau F, Makaroff Z, Harston S, Benoit M, Barrellon MO, Fédérico D, Laurent B, Padovan C, Krolak-Salmon P; PACO group. Personality, Alzheimer's disease and behavioural and cognitive symptoms of dementia: the PACO prospective cohort study protocol. BMC Geriatr. 2014 Oct 10;14:110.

Autres Publications PACO

4. Rouch I, Padovan C, Pongan E, Boublay N, Laurent B, **Dorey JM**, Krolak-Salmon P. Personality Traits are Related to Selective Cognitive Impairment in Early Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2019;71(4):1153-1162. (AO)
5. Boublay N, bouet R, **Dorey JM**, Padovan, Makaroff, Federico F, Gallice I, Barrelon MO, Robert P, Moreaud O, Rouch I, Krolak-Salmon P. Brain volume predicts behavioral psychological symptoms in Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis. 2020, in press.
6. Sapey-Triomphe LA, Heckemann RA, Boublay N, **Dorey JM**, Hénaff MA, Rouch I, Padovan C, Hammers A, Krolak-Salmon P; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Neuroanatomical Correlates of Recognizing Face Expressions in Mild Stages of Alzheimer's Disease. PLoS One. 2015 Dec 16;10(12):e0143586. (AO)

2.2. Articles en lien avec la psychiatrie du sujet âgé

7. Bennabi D, Charpeaud T, Yroni A, Genty JB, Destouches S, **Dorey JM**, (...), Courtet P, Aouizerate B, Haffen E. Clinical guidelines for the management of treatment-resistant depression: French recommendations from experts, the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental. BMC Psychiatry. 2019 Aug 28;19(1):262. (RG)

8. Dauphinot V, Moutet C, Rouch I, Verdurand M, Mouchoux C, Delphin-Combe F, Gaujard S, Krolak-Salmon P; MEMORA group. A multicenter cohort study to investigate the factors associated with functional autonomy change in patients with cognitive complaint or neurocognitive disorders: the MEMORA study protocol. *BMC Geriatr.* 2019 Jul 18;19(1):191. (AO)
9. Pongan E, Delphin-Combe F, Krolak-Salmon P, Leveque Y, Tillmann B, Bachelet R, Getenet JC, Auguste N, Trombert B, **Dorey JM**, Laurent B, Rouch I. Immediate Benefit of Art on Pain and Well-Being in Community-Dwelling Patients with Mild Alzheimer's. *Am J Alzheimers Dis Other Demen.* 2019 Jul 9:1533317519859202 (AO)
10. Dufournet M, Dauphinot V, Moutet C, Verdurand M, Delphin-Combe F, Krolak-Salmon P; MEMORA group. Impact of Cognitive, Functional, Behavioral Disorders, and Caregiver Burden on the Risk of Nursing Home Placement. *J Am Med Dir Assoc.* 2019 Oct;20(10):1254-1262. (AO)
11. Dondé C, Lepetit A, **Dorey JM**, Herrmann M. Late-life atypical reactivation of obsessive-compulsive disorder associated with frontotemporal dementia. *Rev Neurol.* 2019; 175(3):205-206 (Case report)
12. Bennabi D, Yroni A, Charpeaud T, Genty JB, Destouches S, Lancrenon S, AllailiN, Bellivier F, Bougerol T, Camus V, Doumy O, **Dorey JM**, Haesebaert F, Holtzmann J, (...) Llorca PM, Courtet P. Clinical guidelines for the management of depression with specific comorbid psychiatric conditions French recommendations from experts (the French Association for Biological Psychiatry and Neuropsychopharmacology and the fondation FondaMental). *BMC Psychiatry.* 2019 Jan 30;19(1):50. (RG)
13. Jurek L, Nourredine M, Megarbane B, d'Amato T, **Dorey JM**, Rolland B. [The serotonin syndrome: An updated literature review]. *Rev Med Interne.* 2019 Feb;40(2):98-104. (RG)
14. Padovan C, Bonze M, Rouch I, Herrmann M, **Dorey JM**. From Diogenes syndrome to Asperger's syndrome? *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(3):555-6. (Case report)
15. Pongan E, **Dorey JM**, Krolak-Salmon P, Federico D, Sellier C, Auguste N, Fabre F, Laurent B, Trombert-Paviot B, Rouch I. Predictors of Discharge Destinations and Three-Month Evolution of Patients Initially Hospitalized in a Cognitive Behavioral Unit. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(4):1259-1266. (AO)
16. Jurek L, Herrmann M, Bonze M, Brunet S, Padovan C, **Dorey JM**. Behavioral and psychological symptoms in Lewy body disease: a review. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2018 Mar 1;16(1):87-95. (RG)
17. Rouch I, Pongan E, Leveque Y, Tillmann B, Trombert B, Getenet JC, Auguste N, Krolak-Salmon P; LACMé group, Laurent B, Dorey JM. Personality Modulates the Efficacy of Art Intervention on Chronic Pain in a Population of Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2018;63(2):617-624. (AO)
18. Pongan E, Tillmann B, Leveque Y, Trombert B, Getenet JC, Auguste N, Dauphinot V, El Haouari H, Navez M, **Dorey JM**, Krolak-Salmon P, Laurent B, Rouch I; LACMé Group . Can Musical or Painting Interventions Improve Chronic Pain, Mood, Quality of Life, and Cognition in Patients with Mild Alzheimer's Disease? Evidence from a Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(2):663-677. (AO)

19. Rouch I, Pongan E, Trombert B, Fabre F, Auguste N, Sellier C, Freulon M, Jacqueline S, Federico D, Mouchoux C, Martin-Gaujard G, Krolak-Salmon P, Laurent B, **Dorey JM**. One-Year Evolution of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Patients Initially Hospitalized in Cognitive Behavioral Units: The EVITAL Prospective Cohort. *J Alzheimers Dis*. 2017;57(1):147-155. (AO)
20. Sapey-Triomphe LA, Heckemann RA, Boublay N, **Dorey JM**, Hénaff MA, Rouch I, Padovan C, Hammers A, Krolak-Salmon P; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Neuroanatomical Correlates of Recognizing Face Expressions in Mild Stages of Alzheimer's Disease. *PLoS One*. 2015 Dec 16;10(12):e0143586. (AO)
21. Dauphinot V, Rouch I, Kossovsky MP, Pichot V, **Dorey JM**, Krolak-Salmon P, Laurent B, Roche F, Barthélémy JC. Depressive symptoms and autonomic nervous system dysfunction in an elderly population-based study: the PROOF study. *J Affect Disord*. 2012 Dec 20;143(1-3):153-9. (AO)
22. Richard-Devantoy S, Gallarda T, Annweiler C, **Dorey JM**, Mesu C, Garré J-B, et al. Homicide and dementia in older adults: the key role of dysexecutive function. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(10):1402.(case report)
23. Nicolas A, **Dorey JM**, Charles E, Clement JP. [Sleep and depression in elderly people]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2010 Sep;8(3):171-8. (RG)
24. Bedoin N, Thomas-Antérion C, **Dorey JM**, Lebert F. Implicit sensitivity to disgust-inducing stimuli in self-neglect FTD patients. *Cogn Behav Neurol*. 2009 Dec;22(4):236-41. (AO)
25. **Dorey JM**, Beauchet O, Thomas Antérion C, Rouch I, Krolak-Salmon P, Gaucher J, Gonthier R, Akiskal HS. Behavioral and psychological symptoms of dementia and bipolar spectrum disorders: review of the evidence of a relationship and treatment implications. *CNS Spectr*. 2008 Sep;13(9):796-803. (RG)
26. Auguste N, Federico D, **Dorey JM**, Sagne A, Thomas-Antérion C, Rouch I, Laurent B, Gonthier R, Girtanner C. [Role of personality, familial environment, and severity of the disease on the behavioral and psychological symptoms of dementia]. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2006 Sep;4(3):227-35. (AO)

Autres thématiques que la PPA

27. Schürhoff F, Fond G, Berna F, Bulzacka E, Godin O, Boyer L, Misdrahi D, Andrianarisoa M, Brunel L, (...), Leboyer M, Llorca PM; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. [The 10-year findings from the FondaMental Academic Center of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ): Review and recommendations for clinical practice]. *Encephale*. 2019 Feb;45(1):9-14. (RG)
28. Godin O, Fond G, Bulzacka E, Schürhoff F, Boyer L, Myrtille A, Andrianarisoa M, Aouizerate B, Berna F, Capdevielle D, Chereau I, **Dorey JM**, Dubertret C, Dubreucq J, (...), Vidailhet P, Costagliola D; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group, Leboyer M, Llorca PM. Validation and refinement of the clinical staging model in a French cohort of outpatient with schizophrenia (FACE-SZ). *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Jan 10;92:226-234. (AO)

29. Godin O, Leboyer M, Schürhoff F, Llorca PM, Boyer L, Andre M, Andrianarisoa M, Aouizerate B, Berna F, Capdevielle D, Chereau I, **Dorey JM**, (...), RouxP, Vidailhet P, Costagliola D, Fond G; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. Metabolic Syndrome and Illness Severity Predict Relapse at 1-Year Follow-Up in Schizophrenia: The FACE-SZ Cohort. *J Clin Psychiatry*. 2018 Sep 18;79(6). pii: 17m12007. (AO)
30. Schandrin A, Norton J, Raffard S, Aouizerate B, Berna F, Brunel L, (...) Bonnet S, Capdevielle D; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. A multi-dimensional approach to the relationship between insight and aggressiveness in schizophrenia: Findings from the FACE-SZ cohort. *Schizophr Res*. 2018 Aug 3. pii: S0920-9964(18)30474-2. (AO)
31. Roux P, Urbach M, Fonteneau S, Berna F, Brunel L, Capdevielle D, (...) Yazbek H, Zinetti-Bertschy A; FondaMental Advanced Centers of Expertise in Schizophrenia (FACE-SCZ) Collaborators, Passerieux C, Brunet-Gouet E. Psychiatric disability as mediator of the neurocognition-functioning link in schizophrenia spectrum disorders: SEM analysis using the Evaluation of Cognitive Processes involved in Disability in Schizophrenia (ECPDS) scale. *Schizophr Res*. 2018 Nov; 201:196-203. (AO)
32. Fond G, Boyer L, Schürhoff F, Berna F, Godin O, Bulzacka E, Andrianarisoa M, (...), Llorca PM, Leboyer M; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Latent toxoplasma infection in real-world schizophrenia: Results from the national FACE-SZ cohort. *Schizophr Res*. 2018 Nov; 201:373-380. (AO)
33. Fond G, Godin O, Boyer L, Berna F, Andrianarisoa M, Coulon N, Brunel L, Bulzacka E, (...), Schürhoff F, Leboyer M; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. Chronic low-grade peripheral inflammation is associated with ultra resistant schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 May 28. (AO)
34. Roux P, Misdrahi D, Capdevielle D, Aouizerate B, Berna F, Brunel L, Chereau I, **Dorey JM**, (...) Vidailhet P, Passerieux C, Urbach M; FACE-SZ Group. Mediation Analyses of Insight, Quality of Life, Depression, and Suicidality: Results From the FACE-SZ Cohort. *J Clin Psychiatry*. 2018 May/Jun;79(3). pii: 17m11638. (AO)
35. Fond G, Boyer L, Leboyer M, Godin O, Llorca PM, Andrianarisoa M, Berna F, (...) Yazbek H, Schürhoff F, Bulzacka E; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Influence of Venus and Mars in the cognitive sky of schizophrenia. Results from the first-step national FACE-SZ cohort. *Schizophr Res*. 2018 May; 195:357-365. (AO)
36. Fond G, Resseguier N, Schürhoff F, Godin O, Andrianarisoa M, Brunel L, (...) Vidailhet P, Boyer L, Leboyer M; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Relationships between low-grade peripheral inflammation and psychotropic drugs in schizophrenia: results from the national FACE-SZ cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Sep;268(6):541-553. (AO)
37. Laidi C, Prigent A, Plas A, Leboyer M, Fond G, Chevreul K; FACE-SCZ Group. Factors associated with direct health care costs in schizophrenia: Results from the FACE-SZ French dataset. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018 Jan;28(1):24-36. (AO)

38. Mallet J, Le Strat Y, Schürhoff F, Mazer N, Portalier C, Andrianarisoa M, Aouizerate, (...) Vidailhet P, Fond G, Dubertret C; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Tobacco smoking is associated with antipsychotic medication, physical aggressiveness, and alcohol use disorder in schizophrenia: results from the FACE-SZ national cohort. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Feb 2. (AO)
39. Roux P, Urbach M, Fonteneau S, Berna F, Brunel L, (...), Zinetti-Bertschy A; FondaMental Advanced Centers of Expertise in Schizophrenia (FACE-SCZ) Collaborators, Passerieux C, Brunet-Gouet E. Screening for cognitive deficits with the Evaluation of Cognitive Processes involved in Disability in Schizophrenia scale. *Clin Rehabil*. 2019 Jan;33(1):113-119. (AO)
40. Fond G, Boyer L, Andrianarisoa M, Godin O, Bulzacka E, Berna (...) Leboyer M, Schurhoff F, Llorca PM; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Self-reported pain in patients with schizophrenia. Results from the national first-step FACE-SZ cohort. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Jul 13;85:62-68. (AO)
41. Fond G, Godin O, Boyer L, Llorca PM, Andrianarisoa M, Brunel L, (...) Bulzacka E, Schürhoff F; FACE-SZ group. Advanced paternal age is associated with earlier schizophrenia onset in offspring. Results from the national multicentric FACE-SZ cohort. *Psychiatry Res*. 2017 Aug; 254:218-223. (AO)
42. Fond G, Boyer L, Andrianarisoa M, Godin O, Brunel L, Bulzacka E, Coulon N, (...) Leboyer M, Schürhoff F; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Risk factors for increased duration of untreated psychosis. Results from the FACE-SZ dataset. *Schizophr Res*. 2018 May; 195:529-533. (AO)
43. Godin O, Leboyer M, Schürhoff F, Boyer L, Andrianarisoa M, (...) Vidailhet P, Costagliola D, Fond G; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Predictors of rapid high weight gain in schizophrenia: Longitudinal analysis of the French FACE-SZ cohort. *J Psychiatr Res*. 2017 Nov; 94:62-69. (AO)
44. Mallet J, Le Strat Y, Schürhoff F, Mazer N, Portalier C, Andrianarisoa M, Aouizerate B, (...) Fond G, Dubertret C; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Cigarette smoking and schizophrenia: a specific clinical and therapeutic profile? Results from the FACE-Schizophrenia cohort. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2017 Oct 3;79(Pt B):332-339. (AO)
45. Rey R, D'Amato T, Boyer L, Brunel L, Aouizerate B, Berna F, Capdevielle D, Chereau I, Chesnoy-Servanin G, Denizot H, **Dorey JM**, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, (...), Urbach M, Vidailhet P, Llorca PM, Fond G; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Nicotine dependence is associated with depression and childhood trauma in smokers with schizophrenia: results from the FACE-SZ dataset. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017 Sep;267(6):567-577. (AO)
46. Fond G, Berna F, Boyer L, Godin O, Brunel L, Andrianarisoa M, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, (...), Yazbek H, Schürhoff F, Bulzacka E; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Benzodiazepine long-term administration is associated with impaired attention/working memory in schizophrenia: results from the national multicentre FACE-SZ data set. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Feb;268(1):17-26. (AO)
47. Andrianarisoa M, Boyer L, Godin O, Brunel L, Bulzacka E, Aouizerate B, Berna F, Capdevielle D, **Dorey JM**, (...) Vidailhet P, Schürhoff F, Fond G; FACE-SCZ Group. Childhood trauma, depression

and negative symptoms are independently associated with impaired quality of life in schizophrenia. Results from the national FACE-SZ cohort. *Schizophr Res.* 2017 Jul; 185:173-181. (AO)

48. Fond G, Boyer L, Boucekine M, Aden LA, Schürhoff F, Tessier A, Andrianarisoa M, Berna F, Brunel L, Capdevielle D, Chereau I, Mallet J, Denizot H, **Dorey JM**, Dubertret C, Dubreucq J, Faget C, Gabayet F, Rey R, Richieri R, Passerieux C, Schandrin A, Urbach M, Vidailhet P, Llorca PM, Misdrahi D; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Validation study of the Medication Adherence Rating Scale. Results from the FACE-SZ national dataset. *Schizophr Res.* 2017 Apr; 182:84-89. (AO)
49. Misdrahi D, Tessier A, Swendsen J, Berna F, Brunel L, Capdevielle D, Chereau I, Danion JM, De Pradier M, **Dorey JM**, (...), Llorca PM, Fond G; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) Group. Determination of Adherence Profiles in Schizophrenia Using Self-Reported Adherence: Results From the FACE-SZ Dataset. *J Clin Psychiatry.* 2016 Sep; 77(9):e1130-e1136. (AO)
50. Fond G, Bulzacka E, Boyer L, Llorca PM, Godin O, Brunel L, Andrianarisoa MG, Aouizerate B, Berna F, Capdevielle D, Chereau I, Denizot H, **Dorey JM**, (...), Schürhoff F, Leboyer M; FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) Group. Birth by cesarean section and schizophrenia: results from the multicenter FACE-SZ data-set. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2017 Sep; 267(6):587-594. (AO)
51. Baudin G, Godin O, Lajnef M, Aouizerate B, Berna F, Brunel L, Capdevielle D, Chereau I, **Dorey JM**, (...), Llorca PM, Schürhoff F; FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) Collaborators. Differential effects of childhood trauma and cannabis use disorders in patients suffering from schizophrenia. *Schizophr Res.* 2016 Aug; 175(1-3):161-167. (AO)
52. Fond G, Godin O, Brunel L, Aouizerate B, Berna F, Bulzacka E, Capdevielle D, Chereau I, **Dorey JM**, (...), Llorca PM, Leboyer M; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Peripheral sub-inflammation is associated with antidepressant consumption in schizophrenia. Results from the multi-center FACE-SZ data set. *J Affect Disord.* 2016 Feb; 191:209-15. (AO)
53. Fond G, Boyer L, Favez M, Brunel L, Aouizerate B, Berna F, Capdevielle D, Chereau I, **Dorey JM**, (...), Llorca PM, Pelissolo A; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Medication and aggressiveness in real-world schizophrenia. Results from the FACE-SZ dataset. *Psychopharmacology (Berl).* 2016 Feb; 233(4):571-8. (AO)
54. Berna F, Misdrahi D, Boyer L, Aouizerate B, Brunel L, Capdevielle D, Chereau I, Danion JM, **Dorey JM**, (...), Vidailhet P, Llorca PM, Fond G; FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group. Akathisia: prevalence and risk factors in a community-dwelling sample of patients with schizophrenia. Results from the FACE-SZ dataset. *Schizophr Res.* 2015 Dec; 169(1-3):255-261. (AO)
55. Godin O, Leboyer M, Gaman A, Aouizerate B, Berna F, Brunel L, Capdevielle D, Chereau I, **Dorey JM**, (...), Girerd N, Fond G; FACE-SZ group. Metabolic syndrome, abdominal obesity and hyperuricemia in schizophrenia: Results from the FACE-SZ cohort. *Schizophr Res.* 2015 Oct; 168(1-2):388-94. (AO)
56. Schürhoff F, Fond G, Berna F, Bulzacka E, Vilain J, Capdevielle D, Misdrahi D, Leboyer M, Llorca PM; FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia (FACE-SZ) collaborators. A

National network of schizophrenia expert centres: An innovative tool to bridge the research-practice gap. Eur Psychiatry. 2015 Sep;30(6):728-35. (AO)

2.3. Publications en français

1. **Dorey JM**, Herrmann M, Schuster JP, von Gunten, Lepetit A. Stratégies thérapeutiques des troubles psychocomportementaux dans les troubles neuro-cognitifs de la personne âgée. EMC 37-540-C-10, juin 2019.
2. Blazkova S, Guérin B, **JM Dorey**, Lutzer P. Antidépresseurs : fiche pratique pour une utilisation en EHPAD. Revue de gériatrie 2016; 41:421-423.
3. Blazkova S, Guérin B, **Dorey JM**, Lutzer P. Antidépresseurs : fiche pratique pour une utilisation en EHPAD. Revue de gériatrie 2016; 41:421-423.
4. Herrmann M, Padovan C, **Dorey JM**. Effets de la personnalité sur les troubles neurocognitifs. NPG 2016 ; 16(93) : 139-145.
5. Rouch I, Marescaux C, Padovan C, d'Amato, Saitta B, Laurent B, Lepetit A, **Dorey JM**. Hospitalisation for bipolar disorder: comparaison between young and elderly patients. Psychology 2015; 6(01): 126-131.
6. Michael GA, Padovan C, Valérie C, Couffe C, Neuschwander P, Fabre D, d'Amato T, **Dorey JM**. Transnosographie des processus attentionnels basée sur le modèle Master Activation Map : étude préliminaire d'un continuum neuropsychiatrique. Kinésithérapie scientifique 2014; 55: 41-45.
7. Padovan C, Dancer-Camasar H, **Dorey JM**, Borg C, Sagne A, Viricel-Wasiak C, Laurent B, Thomas-Antérieur C, Rouch I. Enquête sur l'activité des psychologues en gériatrie dans la région Rhône-Alpes. Evol psychiatr 2013; 78 (3)
8. **Dorey JM**, Estingoy P, Padovan P, Bogey S, Pongan E, Benoit M. Vieillesse et évolution démentielle du trouble bipolaire. Cah année gérontol 2011 sept; 3 : 125-130.
9. Benoit M, **Dorey JM**. Typologies de la dépression tardive anxieuse avec démotivation. Cah année gérontol 2011 sept; 3: 119-124.
10. Nicolas A, **Dorey JM**, Charles E, Clement JP. [Sleep and depression in elderly people]. Psychol Neuropsychiatr Vieil. 2010 Sep; 8(3): 171-8.
11. **Dorey JM**, Padovan P. Personnalité, pathologies cognitives et troubles du comportement : un continuum ? La lettre du psychiatre 2011 ; dec (6).
12. Thomas-Anterior C, Collignon J, Dancer-Camarasa H, Costes M.H, Croisile B, **Dorey JM**, Dibié-Racoupeau F, Giratanner C, Hohn C, Moreaud O, Neel N, Neuschander P, Rouch I, Setizy A. (2009). Les démences préséniles. Pourquoi les individualiser ? Habillage « marketing » ou véritable enjeu éthique ? La Revue de Gériatrie.

13. **Dorey JM.** Démences : Diagnostic des symptômes comportementaux et psychologiques. Repères en Gériatrie 2008; 3 (10) : 82-85.
14. Dumas V, **Dorey JM**, Vercherin P, Chanelière AF, Célarier T, Gonthier R. Intérêt d'une prise en charge spécifique pour limiter l'usage de la contention en gériatrie. Risque et qualité 2008 ; 5 (3) : 158-164
15. Tomas-Antérion C, Cadet L, Barbeau E, Lebrun-Givois C, **Dorey JM**. L'apport du test de mémoire de reconnaissance visuelle DMS-48 dans la maladie bipolaire vieillissante. Revue NPG 2006; 32: 35-40.
16. **Dorey JM**. Crise familiale et démence. Rev neurol (Paris) 2005; 161: 12 pt 2, 4S35-4S37.
17. **Dorey JM**, Girtanner C, Gonthier R. L'accueil de jour : un plus pour la prise en charge de la démence, mais à quelles conditions ? Revue NPG 2005; 26:1-3.
18. Machet R, **Dorey JM**, Blanc P, Faure-Dressy F, Gonthier R. Plainte et Fragilité. Revue NPG 2005; 28:33-36.
19. **Dorey JM**, Blanc P, Gonthier R. La baisse de la prévalence des démences curables. Revue de gériatrie 2004; 7:549-551.
20. Gonthier R, **Dorey JM**, Fédérico D, Girtanner C, Thomas-antérieur C, Rouch I. Filière de soins pour syndrome démentiel au CHU de Saint-Etienne. Rev Hosp de France 2004; 501: 55-61.

3. Liste des communications personnelles orales ou écrites

Les communications liées à la thématique de mon travail de thèse sont mentionnées en **rouge**

3.1. Congrès Internationaux

Conférences sur invitation

1. **Chronic pain, cognition and personality.** Colaus¹PsyCoLaus: International Advisory Board and Investigators' Meeting. Lausanne, Suisse, 3 mai 2019.
2. **Take the perspective of others: social cognition from healthy neurons to neurodegenerative brains.** Bilateral Joint Seminar INSERM / Japan. Nara, Japon, 30 Septembre – 2 octobre 2018.
3. **Dépression et Alzheimer, quels liens ?** Rencontres de Gérontologie, Casablanca, Maroc, 16 et 17 février, 2018.
4. **Bon usage des psychotropes chez le sujet âgé.** Rencontres de Gérontologie, Casablanca, Maroc, 16 et 17 février, 2018.

5. **Repérer et évaluer la dépression au grand âge.** “Sleep and Aging” congress, Lyon, 26 & 27 juin 2011.

Communications orales

1. Rouch I, Pongan E, Guillemin MD, Mouchoux C, Laurent B, **Dorey JM**. One-year evolution of BPSD in patients hospitalized in Cognitive Behavioral Units: the EVITAL cohort. 28th Alzheimer Europe Conference “Making dementia a European priority” Barcelona, Spain, 29-31 October 2018.
2. Rouch I, Pongan E, Leveque Y, Getenet JC, Navez M, Trombert B, Auguste N, El Haouari H, Krolak-Salmon P, **Dorey JM**, Tillman B, Laurent B. Can Musical or Painting interventions reduce Pain or improve Mood, Quality of Life and Cognition in patients with mild Alzheimer’s disease? : Evidence from a Randomized Controlled Trial. 9th International Conference on Alzheimers Disease & Dementia, Rome, Italy, October 16-18, 2017.
3. Sagne A, **Dorey JM**. La question de la transmission interrompue dans la maladie d’Alzheimer. Second congrès international de thérapie familiale : la part des ancêtres, Montréal, Canada, 3-6 Août 2005.
4. Thomas-Anterion C, Cadet L, **Dorey JM**, Filliat N, Luarent B. Vieillissement, troubles cognitifs et maladie bipolaire. Congrès international de la société de psychogériatrie de langue française, Paris, 15 septembre 2005.

Communications affichées

1. Rouch I, **Dorey JM**, Padovan P, Laurent B, Boublay N, Krolak-Salmon P. **Does personality predict Behavioral and Psychological Symptoms of dementia? Results from PACO prospective study.** Controversies in Neurology, Madrid, 4-7 april 2019
2. Jurek L, Brunelin J, **Dorey JM**, Galvao F. **Impact of vascular risk factors on clinical outcome in older patients with depression receiving electroconvulsive therapy.** Lyon, France from 18-20 october 2018.
3. **Dorey JM**, Rouch I, Padovan C, et al. **Personality and behavioral and psychological symptoms of dementia: results from the PACO study.** Alzheimer’s Association International Conference®, Chicago, july 22-26, 2018. Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association 2018; 14: P1468.
4. Boublay N, Bouet R, **Dorey JM**, et al. **Regional frontal cortex volume predicts apathy in Alzheimer’s disease.** Alzheimer’s Association International Conference®, Chicago, july 22-26, 2018. Abstract: Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association 2018; 14: P426–P427.
5. Boublay N, Bouet R, **Dorey JM**, et al. **Brain volume predicts behavioral and psychological symptoms in Alzheimer’s disease.** Alzheimer’s Association International Conference®, Chicago, july 22-26, 2018. Abstract: Alzheimer’s & Dementia: The Journal of the Alzheimer’s Association 2018; 14: P424.

6. Rouch I, **Dorey JM**, Tillman B, Leveque, Getenet JC, Trombert B, Auguste N, Krolak-Salmon P, Navez M, Pongan E, Laurent B. **Does personality influence the efficacy of Art interventions on Pain and Mood in patients with Alzheimer's disease? Evidence from the LACMé Randomized Controlled Trial.** Controversies in Neurology, Athens, Greece, 23-26 march 2017
7. Herrmann M, Padovan C, Rouch I, **Dorey JM**. **Facial emotion recognition in elderly patients with bipolar disorder: Comparison with healthy controls.** Abstract: European Psychiatry 2016; 33: S215–S216.
8. Padovan C, Laurent J, Herrmann M, **Dorey JM**. **From the Asperger's syndrome to the Diogenes syndrome.** The 24th European Congress of Psychiatry, Madrid, Spain, 12-15 March, 2016. Abstract: European Psychiatry 2016; 33: S585.
9. **Dorey JM**, Padovan C, Hennaf M-A, et al. **A high level of neuroticism in early-stage Alzheimer's disease is associated with an increased risk of later developing behavior disorders.** Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association 2012; 8: P355.
10. **Dorey JM**, Borg C, Federico D, Célarier T, Girtanner C, Sagne A, Gonthier. **Behavioral and psychological symptoms of dementia: do you think there may be a related bipolar spectrum disorder?** 19th IAGG (International Association of Gerontology & Geriatrics) World Congress, Paris, France, 5-9 July 2009.

3.2. Congrès nationaux

Conférences sur invitation

1. **Maniements des psychotropes chez l'agé.** 21 éme rencontres de neurologie. Paris, 16-18 décembre 2019.
2. **Diagnostic différentiel des troubles cognitifs dans les pathologies psychiatriques vieillissantes.** Congrès Français de Psychiatrie. Nice, 4 - 7 décembre 2019.
3. **Dépression et maladie à Corps de lewy.** Congrès Société Française de Psychogériatrie et de Psychiatrie de la Personne Agée (SF3PA). Rouffach, France, 19 et 20 septembre 2018
4. **Influence de la personnalité dans le Trouble Cognitif Léger (MCI).** Journées nationales de neurologie en langue française. Lille, France, 16-19 avril 2019.
5. **Actualités et mise au point sur les traitements médicamenteux dans les pathologies psychiatriques vieillissantes : Vieillesse et schizophrénie.** Congrès Société Française de Psychogériatrie et de Psychiatrie de la Personne Âgée (SF3PA). Marseille, France, 20 et 21 septembre 2018.
6. **Éléments conceptuels et épidémiologiques : les pathologies psychiatriques du sujet âgé.** Conférence FHF, Lyon, 2 avril 2015.
7. **Dimensions de personnalité et adaptation au déclin cognitif débutant.** Journées annuelles de l'AFPBN, Paris, 19-20 septembre 2013.

8. **Les facteurs de personnalité modulateurs de l'expression de la démence.** Congrès de la SPLF, Toulouse, 14-16 septembre 2011.
9. **Symptômes affectifs de la démence débutante : relation avec le spectre bipolaire.** Congrès AFPBN, Paris, 1 & 2 avril 2011.
10. **Autour de la mémoire : point de vue du gériopsychiatre.** Avenir psy (organisé par les laboratoires BMS), Lyon, 11-14 Mars 2011.
11. **Dépression du sujet âgé.** 15^{ème} journée nationale de la prévention du suicide, Saint-Etienne, 10 février 2011.
12. **Les troubles psychotiques à début tardif.** Société de gérontologie Centre-Auvergne, Le Puy en Velay, 5 mai 2009.
13. **Santé mentale du sujet âgé : « L'expérience stéphanoise : l'unité de neuro-psycho gériatrie ».** Congrès de l'Union des Régions Hospitalières du Sud-Est (URHSE). Marseille, 27 et 28 mars 2008.
14. **La contention : oui, mais à quelles conditions ?** 5^{ème} journée de formation et d'échanges : Infections, risques et qualité en gériatrie et gérontologie, Montpellier, 7 et 8 septembre 2006.
15. **Filière de soins neuro-psycho-gériatrique au CHU de Saint Etienne. Séminaire de réflexion : « Santé mentale et vieillissement : quelle place pour la psychiatrie des personnes âgées ».** Mission Nationale d'Appui en Santé Mentale, Centre Hospitalier Sainte Anne, PARIS, 8-9 Juin 2006.
16. **Accompagnement et soins en situation de crise des personnes et des familles.** Hôpital Expo, Paris, 16-19 mai 2006.
17. **Prise en charge des démences sévères.** 3^{ème} congrès national des unités de soins Alzheimer, Toulouse, 30 mai 2004.

Communications orales

1. **La personnalité prédit-elle les troubles du comportement dans la maladie d'Alzheimer? PHRC PACO.** Réunion Francophone sur la Maladie d'Alzheimer et Syndromes Apparentés. Lille, France, 11 au 14 juin 2018.
2. **Mesures de protection des personnes vulnérables : les personnes âgées, rencontre avec les experts : point de vue du psychiatre.** Congrès Français de Psychiatrie. Lyon, 29 novembre - 2 décembre 2017.
3. **Troubles du comportement dans la maladie d'Alzheimer : résultats préliminaires de l'étude PACO.** Congrès de la SPLF, Limoges, 12-14 septembre 2013.
4. **Vieillesse et évolution démentielle du trouble bipolaire.** Congrès de la SPLF, Toulouse, 14-16 septembre 2011.
5. **Crise familiale et démence.** Réunion francophone sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés, Saint-Etienne, 22-24 Novembre 2005.

Organisation de symposiums ou sessions thématiques

1. **Patient complexe, parcours complexe, organisation territoriale : enjeux et stratégies.** Congrès Société Française de Psychogériatrie et de Psychiatrie de la Personne Âgée (SF3PA). Marseille, France, 20 et 21 septembre 2018.
2. **Personality, behavior and neural networks in healthy subjects and Alzheimer's disease.** Congrès Français de Psychiatrie. Lyon, 29 novembre - 2 décembre 2017.
3. **Stress et anxiété chez la personne âgée : quelles particularités pour quelles conséquences ?** Congrès Français de Psychiatrie. Montpellier, 23-26 novembre 2016.

Communications affichées

1. Padovan C, Brunet C, Fabre D, d'Amato T, **Dorey JM**. **Déficit de l'attention dans la schizophrénie : résistance aux interférences, sensibilité accrue à la charge cognitive, ou les deux ?** Société de Neuropsychologie de Langue Française, Lyon, 23-24 mai 2019.
2. Jurek L, Brunelin J, **Dorey JM**, Galvao F. **Impact des facteurs de risque cardio-vasculaires sur la réponse aux ECT dans la dépression du sujet âgé.** Congrès Français de Psychiatrie, Nantes, 28 Novembre- 1^{er} Décembre 2018.
3. Fabre D, Véhier A, Gouiller N, Chabridon G, Sebti Y, **Dorey JM**, D'Amato T. **Une solution d'aide à l'autonomie pour les personnes porteuses d'un handicap psychique : renforcement de la proactivité dans la schizophrénie.** Congrès Français de Psychiatrie, Lyon, 29 Novembre - 2 Décembre 2017.
4. Padovan C, Brunet S, Herrmann M, **Dorey JM** **Intérêt du test projectif dans la démarche neuropsychologique (2017, novembre) : Apports cliniques et expérimentaux du projectif dans la démarche diagnostique dans les pathologies psychiatriques et neurodégénératives.** Congrès Français de Psychiatrie, Lyon, France, 29 Novembre - 2 Décembre 2017.
5. Guillemin MD, Mouchoux C, E Pongan E, Krolak-Salmon P, Fédérico D, Dibie Racoupeau D, Sellier C, Auguste N, Fabre F, **Dorey JM**, Rouch I. **Evolution des thérapeutiques chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et Maladies Apparentées dans l'étude EVITAL.** Réunion Francophone sur la Maladie d'Alzheimer et Syndromes Apparentés. Lyon, 8-10 Juin 2016.
6. Lepetit A, Padovan C, d'Amato T, Rouch I, groupe PACO, Dorey JM, Krolak-Salmon P. **Haut niveau de névrosisme pré-morbide et survenue de symptômes psycho-comportementaux de type apathique dans le trouble cognitif léger et la maladie d'Alzheimer: résultats préliminaires de l'étude PACO.** 12eme congrès de l'encéphale, Paris, 22-24 janvier 2014.

7. Padovan C, Estingoy P, Lepetit A, Pugens M., Fabre D, Bogey S, D'Amato T, **Dorey JM**. **Evolution démentielle du trouble bipolaire : Diagnostic différentiel**. Société de Neurologie de Langue Française (SNLF), France, Bordeaux, 31 mai - 2 juin 2012.
8. Célarié T, **Dorey JM**, Bartoletti L, Chol C, Castro-Lionard K, Gonthier R. **Effet des psychotropes sur le risque de pneumopathie du sujet âgé : étude cas / témoins en milieu hospitalier**. 9ème congrès International Francophone de gériatrie et gérontologie, Nice, 19-21 Octobre 2010.
9. Padovan C, HénaffcMA, Rouch I, **Dorey JM**, d'Amato T, Franck N, Krolak-Salmon P. Performances en cognition sociale dans la maladie d'Alzheimer débutante. Société de Psychogériatrie de Langue Française (SPLF), 15-17 septembre 2010.
10. Borg C, **Dorey JM**, Henry L, et al. P3-29 **Troubles cognitifs, émotionnels et de la cognition sociale dans la maladie bipolaire vieillissante**. 10e Réunion Francophone sur la Maladie d'Alzheimer et les Syndromes Apparentés, Nantes du 20-22 octobre 2009. Abstract : Revue Neurologique 2009; 165: 81.
11. **Dorey JM**, Thomas Antérieur C, Lebert F. **Syndrome de Diogène et démence fronto-temporale : indifférence ou attirance envers le dégoût ?** Réunion francophone sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés, Saint-Etienne, 22-24 Novembre 2005. Abstract : Revue Neurologique 2005; 161: 117–118.
12. Auguste N, Federico D, **Dorey JM**, et al. **Impact d'une hospitalisation de courte durée (< 30 jours) sur le fardeau ressenti par les aidants de patients souffrant de syndrome démentiel**. Réunion francophone sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés, Saint-Etienne, 22-24 Novembre 2005. Abstract : Revue Neurologique 2005; 161: 98.
13. Sagne A, Thomas-Antérieur C, **Dorey JM**, et al. **Légitimité d'un groupe de thérapie de réminiscence nommé «histoire de vie»**. Réunion francophone sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés, Saint-Etienne, 22-24 Novembre 2005. Abstract : Revue Neurologique 2009; 165: 105–106.
14. Auguste N, Federico D, Girtanner C, **Dorey JM** et al. **Impact d'une pathologie somatique aiguë sur la typologie des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) chez des patients hospitalisés en unité de court séjour Alzheimer**. Réunion francophone sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés, Saint-Etienne, 22-24 Novembre 2005. Abstract : Revue Neurologique 2005; 161: 103.

3.3. Réunions régionales

1. **Agitation du sujet âgé**. Actualités Claude Bernard. Université Lyon 1, Lyon, 13 octobre 2018.
2. **ETP et Pathologies neurodégénératives : apports de l'expérience de la psychiatrie**. 1ère Régionales Auvergne Rhône Alpes sur l'ETP, ARS Rhône Alpes, Lyon, 17 Novembre 2017.
3. **Troubles du comportement dans la maladie à corps de Lewy**. Journées d'échanges des UCC et des UHR. Lyon France, 27 janvier 2017.
4. **Syndrome frontal : de l'apathie aux comportements excessifs**. 5ème journée annuelle du CM2R, Lyon, 17 janvier 2017.

5. **Troubles délirants du sujet âgé.** Actualités Claude Bernard, Université Lyon 1, Lyon, 15 octobre 2016.
6. **Mise au point sur le handicap psychique vieillissant.** Colloque annuel du D.U. de Psychiatrie du sujet âgé, Lyon, 7 juin 2016.
7. **Flash bibliographique : évolution démentielle de la schizophrénie ; quelle place pour la sismothérapie dans les SCPD ?** 4^{ème} journée annuelle du CM2R, Lyon, 27 novembre 2015.
8. **Troubles psycho-comportementaux chez les patients déments : prise en charge.** Actualités Claude Bernard, Université Lyon 1, Lyon, 17 octobre 2015.
9. **Personnalité, identité, capacité d'adaptation.** Les journées de l'ADFP, Roufach, 21 mai 2015.
10. **Démence, personnalité et troubles psycho-comportementaux.** 13^{ème} journée, Trouble mentaux Vieillessement et Démence, Paris, 12 décembre 2014.
11. **Trouble bipolaire : clinique et traitement.** Journée ACOPHRA. Lyon, France, 19 juin 2014.
12. **Mise au point sur les troubles bipolaires au cours du vieillissement.** Journée du FARAP, Lyon, 26 septembre 2014.
13. **Gestion des troubles psycho-comportementaux de la démence : les traitements non médicamenteux.** Les régionales de gérontologies, Grenoble, 19 novembre 2012.
14. **Qu'attendre d'une consultation de gérontopsychiatrie ?** Journée du FARAP, Saint-Etienne, 30 septembre 2011.
15. **Troubles psycho-comportementaux chez le sujet âgé : quelles possibilités thérapeutiques ?** relais d'experts : psychoses à travers les âges, Lyon, 14 mars 2011.
16. **Présentation de l'étude PACO (Personnalité Alzheimer COmportement).** Première Journée des CM2R Rhône-Alpes, Lyon, 4 avril 2008.
17. **Maladie d'Alzheimer : prise en charge des aspects non cognitifs.** Les régionales de gérontologie, Saint-Etienne, 21 Juin 2007.
18. **Trouble du comportement et personnalité antérieure : un continuum ?** Forum Alzheimer Rhône Alpe (FARAP), Annecy, 15 septembre 2006.
19. **Aide aux familles : Cas particulier de l'hospitalisation d'un sujet dément en situation de crise, expérience du service NPG.** Forum Alzheimer Rhône Alpe (FARAP), Saint-Etienne, 4 novembre 2004.
20. **A propos d'une dépression atypique survenue quelques semaines après une CEC pour chirurgie cardiaque.** Séminaire du collège des internistes du Centre Est, Lyon, 11 mars 2004.

